

อันตรายของสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารกับยาแผนปัจจุบัน

โดย อ.ดร.ภาณุพงศ์ พุทธิรักษ์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

บทนำ

สมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเป็นผลิตภัณฑ์สุขภาพที่ได้รับความนิยมเป็นอย่างมากจากผู้บริโภค สำหรับการดูแลและบำรุงร่างกายทั้งเพื่อตนเองและคนรอบข้าง โดยมีความเชื่อว่าสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ผลิตมาจากธรรมชาติมีประสิทธิภาพที่ดีและมีความปลอดภัยมากกว่ายาแผนปัจจุบัน จึงเป็นที่มาในการเลือกซื้อผลิตภัณฑ์เหล่านี้มาบริโภคมากยิ่งขึ้น ทั้งนี้เมื่อความนิยมของผลิตภัณฑ์เหล่านี้เพิ่มมากขึ้นจึงมีโอกาสมากขึ้นที่ผู้บริโภคจะใช้สมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารควบคู่กับยาแผนปัจจุบันโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคเรื้อรังต่างๆ ส่งผลให้เพิ่มโอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ใช้ โดยเฉพาะการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากอันตรายของสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารต่อยาแผนปัจจุบันที่ผู้ป่วยได้รับ ซึ่งความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอาจมีเพียงเล็กน้อยหรือรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ ดังนั้นการศึกษาค้นคว้าความรู้เรื่องอันตรายของสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร กับยาแผนปัจจุบัน สำหรับเภสัชกรโดยเฉพาะเภสัชกรโรงพยาบาลและเภสัชกรชุมชนที่ปฏิบัติหน้าที่ในร้านขายยาซึ่งเป็นสถานที่ที่ประชาชนนิยมมาเลือกซื้อและขอคำแนะนำการใช้ผลิตภัณฑ์เหล่านี้ จึงมีความจำเป็นและจะต้องมีการทบทวนและหาองค์ความรู้ดังกล่าวเพิ่มมากขึ้นเพื่อให้ทันกับสถานการณ์ในปัจจุบันที่มีสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหลากหลายชนิดในท้องตลาดเพิ่มมากขึ้น

บทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลของอันตรายของสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร กับยาแผนปัจจุบัน โดยเฉพาะข้อมูลของสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย เพื่อประโยชน์ให้กับเภสัชกรใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วย ให้คำแนะนำ และสร้างความตระหนักถึงผลที่อาจเกิดขึ้นและช่วยป้องกันอันตรายที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการไต่ยา เพื่อส่งเสริมการใช้ยา สมุนไพร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหารอย่างสมเหตุผล ถูกต้อง และปลอดภัย

คำสำคัญ

อันตรายระหว่างยากับสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร; Herb-Drug interaction; Pharmacokinetic interaction; Pharmacodynamic interaction; Herbal medicine; Dietary supplement

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

- ทราบถึงข้อมูลอันตรายระหว่างยากับสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ที่อาจส่งผลกระทบต่อการรักษาและความปลอดภัยของผู้ป่วย
- ทราบถึงกลไกการเกิดอันตราย แนวทางการประเมินความน่าเชื่อถือของข้อมูล และแนวทางการป้องกันอันตรายที่จะเกิดขึ้นจากอันตรายระหว่างยากับสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารได้

อันตรกริยาของสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารกับยาแผนปัจจุบัน

อันตรกริยา คือปฏิกิริยาทางเภสัชวิทยาระหว่างกันของสารทั้งสองชนิดทั้งในแง่ของการเปลี่ยนแปลงระดับของยาในร่างกาย การต้านฤทธิ์ การเสริมฤทธิ์ การเพิ่มหรือลดผลข้างเคียงของยา การเกิดพิษหรืออาจทำให้ฤทธิ์ใหม่ ซึ่งในที่นี้จะหมายถึงปฏิกิริยาทางเภสัชวิทยาของสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีผลต่อยาแผนปัจจุบัน ทั้งนี้อันตรกริยาระหว่างยากับสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารจะเกี่ยวเนื่องจากปฏิกิริยาทางด้านเภสัชวิทยา 2 ประเภท คือ เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) และเภสัชจลศาสตร์ (Pharmacokinetics)

อันตรกริยาทางด้านพลศาสตร์ (Pharmacodynamic interactions)

คือปฏิกิริยาที่มีผลเปลี่ยนแปลงฤทธิ์ของยาทั้งทางด้านชีวเคมีและสรีรวิทยา แต่ไม่ผลต่อระดับความเข้มข้นของยาในร่างกาย ทั้งนี้อาจแบ่งอันตรกริยาประเภทนี้ออกเป็น 2 ประเภท คือการออกฤทธิ์ต้านกัน (Antagonist interactions) และการออกฤทธิ์เสริมกัน (Additive or Synergistic interactions) ซึ่งส่วนใหญ่จะเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา สมุนไพร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ที่ออกฤทธิ์ร่วมกัน เช่น การออกฤทธิ์ผ่านตัวรับของยา (Drug receptor) ชนิดเดียวกัน การออกฤทธิ์ต่อสารตัวกลาง (Mediator) หรือสารที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยา เป็นต้น ผลดังกล่าวจะมีผลเพิ่มหรือลดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา หรือเปลี่ยนแปลงผลข้างเคียงจากยาได้ ดังตัวอย่าง

การออกฤทธิ์เสริมกัน (Synergistic) เช่น

ยารักษาเบาหวานซึ่งมีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด หรือ อินซูลิน (Insulin) หากรับประทานร่วมกับสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีผลลดระดับน้ำตาลในเลือด เช่น มะระขี้นก (*Momordica charantia*) ว่านหางจระเข้ (*Aloe vera*) โสม แมงลัก (*Psyllium seed*) พืชตระกูลถั่ว (fenugreek; *Trigonella foenum-graecum*) ผักเชียงดา (*Gymnema sylvestre*) American ginseng (*Panax quinquefolius*) และ โครเมียม (Chromium) จะเสริมการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน ซึ่งอาจก่อให้เกิดผลดีต่อสภาวะของโรค แต่ก็มีความเสี่ยงที่จะก่อให้เกิดอันตรายได้

ผู้ป่วยที่รับประทานยาไดจอกซิน (Digoxin) อาจเกิดอาการพิษ (Digoxin toxicity) จากยาได้ หากเกิดภาวะโพแทสเซียม (Potassium) ในเลือดลดลงจากการรับประทานยาระบายมะขามแขก (Senna) หรือยาระบายกลุ่มแอนทราควิโนน (Anthraquinone) เช่น คูน (*Cassia fistula*) ชุมเห็ดเทศ (*Senna alata*) เป็นประจำ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะหัวใจวาย (Heart failure) ได้

ผู้ที่รับประทานยาละลายลิ่มเลือด หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด อาจเกิดอันตรกริยากับ อาหารประเภท high in saturated fatty acids เช่น น้ำมันคาโนลา (canola oil) หรือน้ำมันดอกคำฝอย (safflower oil) หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีส่วนของกรดไขมันที่สูงเช่น น้ำมันปลา Cod liver oil, Evening primrose oil หรือ Flax seed oil เนื่องจากอาหารประเภทนี้มีรายงานการยับยั้งกระบวนการ Platelet aggregation ได้ ซึ่งอาจมีผลเสริมฤทธิ์กันส่งผลให้เกิดอันตรายเกิดขึ้นได้

สมุนไพรที่มีรายงานว่ามีส่วนประกอบของวิตามินซีที่สูง เช่น มะขามป้อม (gooseberry) มีรายงานการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานพบว่า เมื่อได้รับสารสกัดมะขามป้อม 500 mg ร่วมกับ Clopidogrel 75 mg หรือ Ecosprin 75 mg พบว่ามะขามป้อมมีผลเพิ่ม bleeding time อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ baseline ทั้ง

การทดลองแบบ single และ multiple dose นอกจากนี้การพบว่าการได้รับแบบ multiple dose จะมีผลยับยั้ง platelet aggregation มากขึ้นได้อีกด้วย

ผู้ป่วยที่รับประทานยารวาร์ฟาริน จะต้องระมัดระวังการใช้สมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ออกฤทธิ์ตรงตำแหน่งเดียวกันกับยา (Vitamin K epoxide reductase) หรือมีสารสำคัญมีโครงสร้างหรือลักษณะใกล้เคียงกับยา เช่น ตำนเชิน (Danshen), ตังกุย (Dong quai), กระเทียม (Garlic), แก๊บก๊วย (Ginkgo), โสม (Ginseng), จิง (Ginger), เทียนข้าวเปลือก (Aniseed, Fennel seed), มหาหิงคุ์ (Asafetida), พริก (Capsicum), รากชะเอมเทศ (Licorice), Alfalfa (*Medicago sativa*), Chamomile (*Matricaria chamomilla*), Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) และ Dandelion (*Taraxacum officinale*)

การออกฤทธิ์ต้านกัน (Antagonist) เช่น

ผู้ป่วยที่รับประทานยารวาร์ฟาริน จะต้องระมัดระวังการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มี Vitamin K สูง ซึ่ง Vitamin K เป็นตัวกลางที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดและกลไกการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน ส่งผลต้านการทำงานของยารวาร์ฟารินได้ ทั้งนี้สมุนไพรที่มีรายงานว่ามียาปริมาณวิตามิน K สูง ได้แก่ ยอ ชาเขียว ถั่วเหลือง บร็อกโคลี เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า Coenzyme Q10 ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายกับ Vitamin K มีผลลดประสิทธิภาพการทำงานของยารวาร์ฟารินได้อีกด้วย

ผู้ป่วยที่รับประทานยากดภูมิคุ้มกันเช่น Cyclosporin หรือ Tacrolimus ต้องระมัดระวังการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีผลกระตุ้นภูมิคุ้มกัน เช่น เห็ดหลินจือ (*Ganoderma lucidum*) ฟ้าทะลายโจร (*Andrographis paniculata*) Echinacea (*Echinacea purpurea*)

ผู้ป่วยมะเร็งที่รับประทานยายับยั้งการทำงานของฮอร์โมนเอสโตรเจน เช่น Tamoxifen ต้องระมัดระวังการรับประทานร่วมกับสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีสารออกฤทธิ์เป็น phytoestrogen ในปริมาณที่สูง เช่น กวาวเครือขาว (*Pueraria mirifica*) กลอย (*Dioscorea hispida*) ตังกุย (Dong quai)

จากข้างต้นจะเห็นได้ว่าอันตรกิริยาทางด้านพลศาสตร์ (Pharmacodynamic interactions) จะเกี่ยวข้องโดยตรงกับกลไกการออกฤทธิ์ของสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเกี่ยวข้องกับยาแผนปัจจุบัน ดังนั้นการทราบถึงฤทธิ์ของสมุนไพร หรือ ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวเป็นอย่างดีจะทำให้สามารถป้องกันอันตรกิริยาที่จะเกิดขึ้นได้ ทั้งนี้เภสัชกรควรมีการติดตามผู้ป่วยที่สงสัยว่าน่าจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารอย่างใกล้ชิด ให้ความรู้เกี่ยวกับอันตรายที่อาจเกิดขึ้น และแนะนำการปรับเปลี่ยนรูปแบบการรักษาเมื่อจำเป็น

อันตรกิริยาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic interactions)

คือปฏิกิริยาที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับยาในร่างกายไปจากปกติ ทั้งในเลือด เนื้อเยื่อ หรือ ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ โดยอันตรกิริยาสามารถเกิดขึ้นได้ในทุกขั้นตอนของกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ ตั้งแต่เริ่มบริหารยาเข้าสู่ร่างกายจนถึงกระบวนการกำจัดออก โดยสามารถแบ่งเป็นกระบวนการต่างๆ ดังนี้

การดูดซึมยา (Absorption)

เป็นกระบวนการซึมผ่านของยาเข้าสู่กระแสเลือด โดยกระบวนการนี้สมุนไพรมีผลต่อประสิทธิภาพการดูดซึมยาได้ ซึ่งส่งผลต่อปัจจัยต่างๆ ที่รบกวนกระบวนการดูดซึมได้ เช่น

เพิ่มการดูดซึม ยาที่สามารถละลายในไขมันได้ดี Cilostazol, Ketoconazole, Griseofulvin, Isotretinoin, Theophylline SR จะถูกดูดซึมได้ดีขึ้นเมื่อรับประทานร่วมกับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่อยู่ในรูปไขมัน เช่น Vitamin E, Evening primrose oil (EPO), น้ำมันปลา (Fish oil) ซึ่งจะส่งผลให้ระดับยาในเลือดเพิ่มสูงขึ้นและอาจเพิ่มผลข้างเคียงหรือพิษได้

ลดการดูดซึม ยาบางชนิดเช่น Lithium, Digoxin อาจถูกรบกวนการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือดได้หากรับประทานร่วมกับสมุนไพรมีผลต่อประสิทธิภาพการดูดซึมยาประเภทกากใยสูง เช่น เทียนเกล็ดหอย (Isphagula husk: *Plantago ovata*), บุก (Konjac: *Amorphophallus konjac*) หรือแมงลัก (Psyllium seed: *Ocimum basilicum* L.f. var. *citratum* Back.) ทำให้ระดับยาลดลงหรือออกฤทธิ์ช้าลง ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาได้

เกิดสารประกอบที่ซับซ้อน (Complex) ยาบางชนิดอาจเกิดการจับกับสมุนไพรมีผลต่อประสิทธิภาพการดูดซึมยาในระหว่างการบริหารยา ส่งผลให้เกิดเป็นสารประกอบที่ซับซ้อน (Complex) ทำให้ร่างกายไม่สามารถดูดซึมสารประกอบนั้นได้ เช่น ยาที่มีโครงสร้างเป็นสารกลุ่มอัลคาลอยด์ (Alkaloid) และโลหะหนักเช่น Iron, Atropine, Codeine, Theophylline และ Pseudoephedrine อาจเกิด Complex กับสมุนไพรมีสารกลุ่มแทนนิน (Tannin) หรือสารกลุ่มโพลีฟีนอล (Polyphenol) ในปริมาณสูง เช่น ชาเขียว (Green tea) หรือ ยากลุ่ม Quinolone, Tetracycline, Bisphosphonates สามารถเกิด Complex กับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทแคลเซียม (Calcium) ได้ ดังยกตัวอย่างกรณีผู้ป่วย Head and neck cancer ที่ได้รับยา sunitinib สำหรับรักษาโรค ซึ่งในช่วงแรกสามารถควบคุมอาการได้ดี แต่เมื่อผ่านมาช่วงหนึ่งผู้ป่วยมีการรับประทานชาเขียวเสริมทุกวัน เพื่อคาดหวังในการบำรุงร่างกายแต่พบว่าประสิทธิภาพในการควบคุมโรคของยา sunitinib ลดลง ทางแพทย์ผู้ทำการรักษาจึงหาสาเหตุและได้มีการศึกษาในสัตว์ทดลองเพิ่มเติมพบว่าสาร epigallocatechin-3-gallate (EGCG) ซึ่งเป็นสารประกอบหลักในชาเขียว มีผลเกิด complex กับยา sunitinib ส่งผลให้ Cmax และ AUC ของยาในเลือดลดลงเมื่อมีการให้ร่วมกัน

เพิ่มการเคลื่อนที่ผ่านทางเดินอาหาร (Increase GI mobility) สมุนไพรมีผลต่อประสิทธิภาพการดูดซึมยา เช่น ยาระบายมะขามแขก (Senna) หรือมีสารกลุ่มแอนทราควิโนน (Anthraquinone) เช่น ขุน ชุมเห็ดเทศ ยาตำ มีผลเพิ่มการบีบตัวของลำไส้ หรือผลิตภัณฑ์ประเภท soluble fibers เช่น guar gum และ psyllium มีผลเพิ่ม GI mobility ดังนั้นเมื่อรับประทานร่วมกับยาจะทำให้ยาอยู่ในทางเดินอาหารได้สั้นกว่าปกติ ส่งผลให้การดูดซึมยาในทางเดินอาหารลดลงได้

เปลี่ยนแปลงระดับ pH ยาที่ถูกดูดซึมในภาวะ pH ในทางเดินอาหารที่จำเพาะหรือยาที่อยู่ในรูปประจุ (Ionized drug) อาจถูกรบกวนการดูดซึมได้หากรับประทานร่วมกับสมุนไพรมีผลต่อประสิทธิภาพการดูดซึมยาที่มีผลเพิ่มหรือลดระดับ pH ในทางเดินอาหาร เช่น น้ำผลไม้ต่างๆ ทั้งนี้มีการศึกษาการรับประทานน้ำกระเจี๊ยบแดง (pH 2.7) น้ำมะขาม (pH 2.8) หรือน้ำมะนาว (pH 2.6) ร่วมกับยา

Chloroquine พบว่าน้ำทั้ง 3 ชนิด มีผลลด Cmax และ AUC ของยา Chloroquine เมื่อเทียบกับการรับประทานยาร่วมกับน้ำเปล่า ในอาสาสมัครสุขภาพดี

การกระจายยา (Distribution)

เป็นกระบวนการกระจายยาไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกายหลังจากยาเข้าสู่กระแสเลือด ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับการไหลเวียนของเลือดและการกระจายยาไปสู่เป้าหมายการออกฤทธิ์ ทั้งนี้อันตรกริยาจะขึ้นกับปัจจัยต่างๆ เช่น การจับตัวของยา (Drug binding; Protein binding) การกระจายตัวยาคจากเลือดผ่านเนื้อเยื่อ (Permeability across barrier) เป็นต้น ดังยกตัวอย่าง

การจับตัวของยา (Drug binding; Protein binding) ยาที่มีค่า Protein binding ที่สูง เช่น Furosemide, Ibuprofen, Ketoconazole, Nifedipine, Phenytoin, Thyroxine, Valproic acid, Warfarin เมื่อถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดยาจะเข้าจับกับโปรตีน (อัลบูมิน) ได้ดี ส่งผลให้ยาอยู่ในร่างกายได้นาน แล้วจึงค่อยๆ ปลดปล่อยตัวยาอิสระ (Free drug) ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ทันที่ออกมาเป็นปริมาณมากกว่าปกติ ทั้งนี้หากมีสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่การรบกวนการจับตัวของยาและโปรตีนในเลือดจะส่งผลให้ยาอยู่ในรูปอิสระมากขึ้น ทำให้ออกฤทธิ์ได้มากขึ้น หรือทำให้เกิดผลข้างเคียงหรือพิษที่มากขึ้นได้ นอกจากนี้การที่ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงหรือขับยาออกจากร่างกายได้รวดเร็วกว่าปกติ เช่น สาร Tanshinone IIA ที่พบใน ตำนเชิน (Danshen: *Salvia miltiorrhiza*) มีผลไปแทนที่การจับของยาวาร์ฟารินกับอัลบูมิน (Warfarin–Human serum albumin complex) ส่งผลให้ยาวาร์ฟารินในเลือดอยู่ในรูปแบบอิสระ (free Warfarin) มากยิ่งขึ้น มีผลเพิ่มการเปลี่ยนแปลงยา (Warfarin metabolism) และการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินเพิ่มสูงขึ้นจนเกิดอันตรายได้

การกระจายตัวยาคจากเลือดผ่านเนื้อเยื่อ (Permeability across barrier; P-glycoprotein) P-glycoprotein (P-gp) เป็นโปรตีนในร่างกายที่ฝังตัวอยู่บนพื้นผิวของเซลล์ทางเดินอาหารและเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย ทำหน้าที่ในการป้องกันอันตรายหรือขับ (Efflux pump) ยา สารพิษหรือสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาสู่เซลล์ในร่างกาย ทั้งนี้หากมี ยา สมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ที่มีผลกระตุ้น (Induction) หรือยับยั้ง (Inhibition) จะส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่เป็นซับสเตรต (Substrate) ชนิดนั้นๆ ได้ ทั้งในส่วนของการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือด การกระจายยาไปยังเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่างๆ ปัจจุบัน P-gp ได้รับความสนใจเป็นอย่างมากเนื่องจากมีรายงานการเกิดอันตรกริยาของยาหลากหลายชนิดผ่านกลไกการทำงานของ P-gp โดยเฉพาะยาที่รายงานว่าเป็นซับสเตรตของ P-gp (ตาราง 1) ดังตัวอย่างเช่น

St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) มีผลเพิ่มการทำงานของ P-gp ในลำไส้ ส่งผลให้ระดับยาไดจอกซิน (Digoxin 0.5 mg) ในเลือดลดลง 18% เมื่อได้รับยาแบบรับประทานยาเพียงครั้งเดียว

Ginsenosides Rg1, Re, Rc, Rd ซึ่งพบในโสม (*Panax ginseng*) มีผลยับยั้งการทำงานของ P-gp ในเซลล์มะเร็ง (MDR mouse lymphoma cells) ส่งผลช่วยเสริมฤทธิ์กับยาเคมีบำบัดในการฆ่าเซลล์มะเร็งได้เนื่องจากทำให้ระดับของยาเคมีบำบัดในเซลล์มะเร็งสูงขึ้น

มีรายงานพบว่าสารที่เป็นองค์ประกอบของพืชสมุนไพรหลายชนิดเช่น Berberine, Catechin, Curcumin, Glabridin, Limonin, Piperine, Quercetin มีผลยับยั้งการทำงานของ P-gp ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดอันตรกิริยาของยาต่อสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารได้

ตาราง 1 ตัวอย่างยาที่เป็นซับสเตรต สารออกฤทธิ์จากสมุนไพรที่มีผลกระตุ้นและยับยั้ง P-gp

Substrates (Drug)	Inhibitors (Herb)	Inducers (Herb)
Ivermectin, Erythromycin, Tetracyclines, Itraconazole, Fluoroquinolones, HIV protease inhibitor, Vincristine, Paclitaxel, Doxorubicin, Methotrexate, Loperamide, Domperidone, Colchicine, Carbamazepine, Phenytoin, Gabapentin, Losartan, Nicardipine, Verapamil, Diltiazem, Digoxin, Dexamethasone, Cortisol, Aldosterone, Triamcinolone, Cyclosporine, Tacrolimus, Sertaline, Clozapine, Imipramine, Nortryptiline, Amitryptiline, Venlafaxine,	Berberine, Glabridin, Catechin, Piperine, Limonin, Quercetin, Emodin, Gingko, Curcumin, Demethoxycurcumin, Valerian Ginsenosides, Neohesperidin, Dehydroandrographolide, Hesperidin, Stigmasterol, β -sitosterol, Mulberroside A, Glycyrrhetic acid,	St John's Wort, Garlic, Hypericin, Kaempferol, Quercetin, Silibinin, Genistein, Bisdemethoxycurcumin

หมายเหตุ พืชสมุนไพรแต่ละชนิดมีสารสำคัญที่อาจทำหน้าที่เป็นทั้ง inhibitor และ inducer ต่อ P-gp ได้

การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism)

คือกระบวนการทางชีวเคมีของร่างกายในการเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของยา โดยอาศัยเอนไซม์ในการเปลี่ยนแปลงยาก่อนจะผ่านกระบวนการขับออกจากร่างกาย โดยส่วนใหญ่กระบวนการนี้จะเกิดขึ้นที่ตับ โดยประกอบด้วย 2 ปฏิกริยาหลัก คือ โดยเอนไซม์หลักที่มักจะเป็นที่รู้จักในการเกิดอันตรกิริยาของยาก็คือ Cytochrome P450 โดยมีข้อมูลดังนี้

CytochromeP450 (CYP450) เป็นระบบของเอนไซม์สำคัญของร่างกายที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับการเปลี่ยนแปลงยาที่เป็นซับสเตรต (Substrate) เป็นจำนวนมาก โดยพบว่ายารวมถึงสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหลายชนิดมีผลกระตุ้น (Enzymatic induction) หรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ (Enzymatic inhibition) ซึ่งจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลง (Metabolism) ยาที่เป็นซับสเตรตได้ ดังยกตัวอย่าง

Enzymatic induction คือการกระตุ้นการทำงานหรือการเพิ่มจำนวนของเอนไซม์ มีผลเพิ่มการเปลี่ยนแปลงยาที่เป็นซับสเตรต ส่งผลให้ได้สารออกฤทธิ์มากขึ้นจนทำให้เกิดพิษหรือเพิ่มการกำจัดยามากขึ้นส่งผลให้ระดับยาในเลือดลดลง ทั้งนี้มีรายงานว่าสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหลายชนิดเป็นตัวกระตุ้นเอนไซม์ เช่น St. John's wort, Broccoli, Brussel sprouts, ขมิ้นชัน (*Curcuma longa*) เป็นต้น

Enzymatic inhibition คือการยับยั้งการทำงานหรือการลดจำนวนของเอนไซม์ มีผลลดการเปลี่ยนแปลงยาที่เป็นซับสเตรต ส่งผลให้ยาอยู่ในร่างกายได้นานขึ้น ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น หรืออาจเกิดผลข้างเคียงที่มากขึ้นได้ ทั้งนี้มีรายงานว่าสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหลายชนิดเป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ (Enzyme inhibitor) เช่น Grapefruit (*Citrus paradisi*), ฟ้าทะลายโจร (*Andrographis paniculata*) มะขามป้อม (*Emblica officinale*) เป็นต้น

CytochromeP450 เป็นกลุ่มของเอนไซม์ที่มีหลายรูปแบบ (Isozyme) ซึ่งยาแต่ละชนิดจะเป็นซับสเตรตของ CYP450 ที่แตกต่างกัน รวมถึงยังอาจมีผลเป็นตัวกระตุ้นเอนไซม์ หรือตัวยับยั้งเอนไซม์ CYP450 อีกชนิดหนึ่งได้ ดังนั้น การทราบถึงชนิดของยาที่เป็นซับสเตรต ตัวกระตุ้นเอนไซม์ หรือตัวยับยั้งเอนไซม์ของ CYP450 แต่ละประเภทจึงมีความสำคัญอย่างมากในการจัดการปัญหาอันตรกิริยาของยาที่จะเกิดขึ้นได้ ทั้งนี้ได้มีการรวบรวมตัวอย่างรายการยาที่มีการเปลี่ยนแปลงผ่าน CYP450 แต่ละประเภท และสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่จะมีผลต่อยาที่เป็นซับสเตรตของ CYP450 ชนิดนั้นๆ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตาราง 2 ชนิดของยาที่เป็น ซับสเตรต ตัวกระตุ้นเอนไซม์ หรือตัวยับยั้งเอนไซม์ ของ CYP450

CYP	Substrate	Inhibitor	Inducer
1A2	Caffeine, Clozapine, Cyclobenzaprine, Fluvoxamine, Imipramine, Mexiletine, Olanzapine, Pimozide, Propranolol, Tacrine, Theophylline, Warfarin	ฟ้าทะลายโจร, ขมิ้นชัน, แปะก๊วย, ตังกุย, Echinacea, Chamomile, Feverfew, Grapefruit juice, Peppermint, Resveratrol	ฟ้าทะลายโจร, St. John's Wort
2C9	Amitriptyline, Celecoxib, Diclofenac, Flurbiprofen, Ibuprofen, Losartan, Naproxen, Phenytoin, Piroxicam, Sulfamethoxazole, Tolbutamide, Warfarin	แครนเบอร์รี่, ฟ้าทะลายโจร, บัวบก, จิง, แปะก๊วย, ขะเอมเทศ, ถั่วเหลือง, กระเทียม, เมล็ดองุ่น, ชาเขียว, เก๋ากี้ (Goji berry), EPO, Saw palmetto, Milk thistle, Echinacea, Feverfew, Peppermint, Valerian	โสม, St. John's Wort
2C19	Amitriptyline, Carvedilol, Celecoxib, Citalopram, Clomipramine, Cyclophosphamide, Diazepam, Glipizide, Ibuprofen, Losartan, Imipramine, Irbesartan, Lansoprazole, Phenytoin	บัวบก, จิง, แปะก๊วย, กระเทียม, Feverfew, Peppermint, EPO, Valerian, Milk thistle	โสม
2D6	Amitriptyline, Clomipramine, Codeine, Desipramine, Dextromethorphan, Imipramine, Metoprolol, Nortriptyline, Oxycodone, Paroxetine, Propafenone, Risperidone, Thioridazine, Timolol, Tramadol, Venflaxine	จิง, ขมิ้นชัน, มะขามป้อม, พริกไทย, เมล็ดองุ่น, ชาเขียว, โสม, Saw palmetto, Echinacea, EPO, Valerian	ไม่พบรายงาน
2E1	Acetaminophen, Chlorzoxazone, Dapsone, Enflurane, Ethanol, Halothane, Isoflurane, Isoniazid	แปะก๊วย, กระเทียม	ไม่พบรายงาน
3A4	Alprazolam, Astemizole, Buspirone, Calcium channel blockers, Carbamazepine, Cisapride, Cyclosporine, Doxorubicin, Erythromycin, Ethinyl estradiol, Etoposide, Felodipine, Fentanyl, HIV protease inhibitors, Ifosfamide,	ฟ้าทะลายโจร, ขมิ้นชัน, กระเทียม, จิง, ตังกุย, มะขามป้อม, ขะเอมเทศ, โสม, แปะก๊วย, ถั่วเหลือง, พริกไทย, ชาเขียว, ทับทิม, Milk thistle, Saw palmetto, Quercetin, Hypericin, Kaempferol, Echinacea,	โสม, กระเทียม, เมล็ดองุ่น, Echinacea, St. John's Wort

	Lovastatin, Midazolam, Nifedipine, Pimozide, Prednisone, Quinidine, Quinine, Simvastatin, Tacrolimus, Terfenadine, Triazolam	Dehydroepiandrosterone, Cat's claw, Feverfew, Grapefruit juice, Peppermint, Resveratrol, Valerian, Cranberry, EPO, Milk thistle	
--	--	---	--

หมายเหตุ พืชสมุนไพรแต่ละชนิดมีสารสำคัญที่อาจทำหน้าที่เป็นทั้ง inhibitor และ inducer ต่อ CYP450 ได้

การขับยาออกจากร่างกาย (Excretion)

คือกระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกายผ่านช่องทางต่างๆ ซึ่งยาส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางไตในรูปของสารที่สามารถละลายน้ำได้ ดังนั้นหากสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารมีผลรบกวนกระบวนการขับยาออกจากร่างกายก็จะทำให้เกิดอันตรกิริยากับยาได้ เช่นการเปลี่ยนแปลง pH ของปัสสาวะซึ่งจะมีผลเปลี่ยนแปลงการดูดกลับของยาเข้าสู่ร่างกาย หรือส่งผลต่อการทำงานของไต เป็นต้น ตัวอย่างสมุนไพรที่มีรายงานการเกิดอันตรกิริยากับยาผ่านกลไกของการขับยาออกจากร่างกาย เช่น

ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม K-sparing diuretic เช่น Spironolactone เมื่อรับประทานร่วมกับยาสมุนไพรในกลุ่มยาขับปัสสาวะ เช่น หญ้าหนวดแมว (*Orthosiphon aristatus*), กระเจี๊ยบแดง (*Hibicus sabdariffa* L.) จะมีผลทำให้ระดับของโพแทสเซียมในร่างกายเพิ่มสูงขึ้น และอาจก่อให้เกิดพิษได้เมื่อมีการใช้ร่วมกัน นอกจากนี้สมุนไพรที่มีฤทธิ์ขับปัสสาวะเหล่านี้ยังอาจมีผลในการเพิ่มการขับยาอื่นๆ (renal excretion) ออกทางไตได้เพิ่มขึ้น

สมุนไพรหลายชนิดมีผลโดยตรงต่อการทำงานของไต เช่น ลูกเนียง (*Djenkol bean; Pithecellobium lobatum*), มะเฟือง (*Averrhoa carambola*), ไคร้เครือ (*Aristolochia fangchi*), โกงฐน้ำเต้า (*Rhubarb; Rheum officinale*) ที่ส่งผลให้เกิดพิษต่อไต หรือเกิดนิ่วที่ไต, ชะเอมเทศ (Licorice root; *Glycyrrhiza glabra*) ที่มีสารสำคัญออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ไตส่งผลให้เกิดภาวะ pseudoaldosterone-like effect เป็นต้น ซึ่งทำให้เปลี่ยนแปลงการทำงานของไต หรือเกิดพิษและผลข้างเคียงจากยาเนื่องจากความผิดปกติของไตได้มากขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับสมุนไพรเหล่านี้

ระดับของคุณภาพของข้อมูลอันตรกิริยาระหว่างยากับสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร

จากข้างต้นจะเห็นได้ว่าการรายงานข้อมูลอันตรกิริยาระหว่างยากับสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารผ่านหลายกลไกของร่างกาย และอาจก่อให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ แต่จากข้อมูลพบว่ยังมีการศึกษาข้อมูลและทำงานวิจัยในด้านนี้เป็นจำนวนน้อย โดยเฉพาะข้อมูลสมุนไพรที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย โดยงานวิจัยส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาในหลอดทดลอง (In vitro) และในสัตว์ทดลอง (In vivo) ซึ่งมีความน่าเชื่อถือน้อยกว่าการศึกษาหรือการเก็บข้อมูลในมนุษย์ เนื่องจากผลที่เกิดขึ้นในมนุษย์อาจมีความซับซ้อนและแตกต่างออกไปจากการศึกษาในขั้นพรีคลินิก (Pre-clinical study) ดังนั้นการนำข้อมูลมาใช้ประโยชน์ต้องมีความระมัดระวัง ทั้งนี้ได้มีการวางแผนทางการประเมินคุณภาพของข้อมูลอันตรกิริยาที่มีการรายงานเป็นลำดับขั้นตามคุณภาพที่ต่ำไปสู่คุณภาพที่สูง ดังนี้

1. ข้อมูลจากผู้เชี่ยวชาญ หรือข้อมูลที่พิจารณาตามทฤษฎี ที่น่าเกิดขึ้นจากปัจจัยต่างๆ เช่น กลุ่มสารสำคัญในสมุนไพร
2. ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์หรือเภสัชพลศาสตร์ ในขั้นพรีคลินิก (Pre-clinical study)
3. ข้อมูลในมนุษย์ที่มีความน่าเชื่อถือ แต่ขาดความเชื่อมโยงถึงผลที่ชัดเจน เช่น Case report ต่างๆ
4. ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีหรือผู้ป่วย ที่กลุ่มเปรียบเทียบผลที่เกิดขึ้น และอธิบายความสัมพันธ์ของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นในมนุษย์

จากข้างต้นจะเห็นได้ว่าทั้งความน่าเชื่อถือและคุณภาพของข้อมูลอันตรกิริยาที่มีการรายงานจะสอดคล้องไปในแนวทางเดียวกัน กล่าวคือ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในมนุษย์ที่ผ่านการออกแบบการวิจัยที่ดี และเก็บข้อมูลอย่างเป็นระบบจะเป็นข้อมูลที่น่าเชื่อถือและมีคุณภาพสูงที่สุด ดังนั้น ก่อนการนำข้อมูลไปประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยจึงต้องมีการประเมินและวิเคราะห์อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยที่อยู่ภายใต้การดูแล

แนวทางการป้องกันอันตรกิริยาของสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารกับยาแผนปัจจุบัน

แนวทางการป้องกันการเกิดอันตรกิริยาของสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารควรมีแนวทางเช่นเดียวกับยาแผนปัจจุบัน โดยได้นำเสนอแนวทางในการดำเนินการเพื่อแก้ไขปัญหาไว้ดังนี้

1. Medical herbal and dietary supplement reconciliation จะทำให้ทราบถึงยา สมุนไพร และผลิตภัณฑ์เสริม ทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับ พร้อมทั้งทราบถึงส่วนประกอบทั้งหมดของผลิตภัณฑ์ดังกล่าว จะเป็นประโยชน์อย่างมากสำหรับการค้นหาอันตรกิริยาที่จะเกิดขึ้นได้ ทั้งนี้การทราบถึงข้อมูลทั้งหมดเหล่านี้จำเป็นจะต้องใช้ความพยายามในการค้นหาข้อมูลและทักษะในการสื่อสารกับผู้ป่วยให้ทราบถึงความสำคัญและอันตรายที่อาจจะเกิดขึ้นจากการเกิดอันตรกิริยาของยา เพื่อให้ผู้ป่วยตระหนักถึงความสำคัญและแจ้งให้เภสัชกรทราบถึงผลิตภัณฑ์สุขภาพที่ตนเองใช้อยู่ในทุกครั้งเมื่อมารับบริการ
2. การทราบถึงชื่อวิทยาศาสตร์ ชื่อสามัญชื่อท้องถิ่น หรือชื่อพ้องของสมุนไพร และส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารแต่ละชนิดจะทำให้สื่อสารกับผู้ป่วยหรือผู้บริโภคดีขึ้น นอกจากนี้การทราบชื่อต่างๆ เหล่านี้ยังเป็นประโยชน์ในการค้นหาข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ในฐานข้อมูลต่างๆ ได้ครอบคลุมและถูกต้องมากยิ่งขึ้น
3. อันตรกิริยาระหว่างยากับสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารบางชนิดสามารถป้องกันได้ โดยเฉพาะอันตรกิริยาทางด้านพลศาสตร์ (Pharmacodynamic interactions) โดยการทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์ และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ผู้ป่วยใช้ จะทำให้สามารถป้องกันการเสริมฤทธิ์และต้านฤทธิ์ของสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารกับยาที่ผู้ป่วยกำลังได้รับ
4. การสอบถามถึงอาการไม่พึงประสงค์ จากอันตรกิริยาระหว่างยากับสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมที่อาจจะเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ดูแลเป็นประจำจะทำให้ทราบถึงปัญหาอย่างทันทั่วถึง โดยเฉพาะยาที่มีช่วงรักษาแคบ (Narrow therapeutic index) หรือยาที่มีความเสี่ยงสูง (High alert drug) ทั้งนี้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้นควรเก็บรวบรวมข้อมูลอย่างเป็นระบบ พร้อมทั้งการรายงานข้อมูลที่เกิดขึ้นอย่างเป็นมาตรฐานไปยังหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง เช่น ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (<http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/main.jsf>)

5. การจัดทำฐานข้อมูลอันตรกิริยาระหว่างยากับสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริม โดยยึดตามเอกสารอ้างอิงจากรายงานทางวิชาที่น่าเชื่อถือ มีข้อมูลการรายงานในมนุษย์ โดยเฉพาะสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีการเลือกใช้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มโรคต่างๆ เพื่อเป็นการเฝ้าระวังอันตรายที่อาจเกิดขึ้นติดตามการใช้ยาของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในกรณีที่มีการใช้สมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีรายงานการเกิดอันตรกิริยากับยาที่ผู้ป่วยได้รับ และปรับเปลี่ยนการรักษาหากมีแนวโน้มที่จะเกิดอันตรกิริยาที่รุนแรง
6. การใช้ยาอย่างสมเหตุผล พยายามสั่งใช้ยาเฉพาะที่จำเป็นกับผู้ป่วย และสร้างความตระหนักถึงอันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเมื่อมีการใช้ร่วมกับยา จะทำให้โอกาสการเกิดอันตรกิริยาลดลงได้

แนวทางข้างต้นจะช่วยป้องกันการเกิดอันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากอันตรกิริยาที่จะเกิดขึ้นจากการใช้สมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารแต่สิ่งที่สำคัญที่สุดในการป้องกันผลเสียที่จะเกิดขึ้นจากอันตรกิริยาระหว่างยากับสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริม คือความตั้งใจในการบริการ การรู้จักสังเกต การเปิดใจรับฟัง และเอาใจใส่ในการดูแลผู้ป่วยอย่างเต็มความสามารถ เพื่อหวังให้ผู้ป่วยมีสุขภาพพลานามัยที่ดี

สรุป

อันตรกิริยาของสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารกับยาแผนปัจจุบันเป็นสิ่งสามารถเกิดขึ้นได้บ่อยครั้งและอาจก่อให้เกิดอันตรายแก่ชีวิตผู้ป่วยเช่นเดียวกับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันของยาแผนปัจจุบัน ดังนั้นการวิจัย และการเก็บรวบรวมข้อมูลผลการไม่พึงประสงค์ และอันตรกิริยาของยากับสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารอย่างเป็นระบบ พร้อมทั้งการรายงานข้อมูลที่เกิดขึ้นอย่างมีมาตรฐาน จะทำให้มีข้อมูลที่เป็นประโยชน์และน่าเชื่อถือสำหรับเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ในการนำมาอ้างอิงได้มากยิ่งขึ้น ทำให้ความเข้าใจอันตรกิริยาของยากับสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร และสร้างความตระหนักถึงความสำคัญของการเกิดอันตรกิริยาต่อแพทย์และทีมสหสาขาวิชาชีพในการดูแลและให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยอย่างถูกต้อง พร้อมทั้งสร้างความตระหนักแก่ผู้บริโภคถึงอันตรายที่จะเกิดขึ้นจากสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร

เอกสารอ้างอิง

- ภาณุพงศ์ พุทธิรักษ์, จตุพร ทองอิม, ประดิษฐ์ งามศิริผล. 2559. การประยุกต์ใช้สมุนไพรบนหลักฐานเชิงประจักษ์. บริษัทประชาชน จำกัด. กรุงเทพฯ
- AA Izzo, Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Medical Principles and Practice*, 2012. 21(5): 404-28.
- BJ Gurley, EK Fifer and Z Gardner, Pharmacokinetic herb-drug interactions (part 2): drug interactions involving popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta medica*, 2012. 78(13): 1490-514.
- BM Mahmoud, HM Ali, MM Homeida, JL Bennett. Significant reduction in chloroquine bioavailability following coadministration with the Sudanese beverages Aradaib, Karkadi and Lemon. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1994. 33(5): 1005-9.
- C Ampasavate, U Sotaphun, P Phattanawasin and N Piyapolrungraj, Effects of Curcuma spp. on P-glycoprotein function. *Phytomedicine*, 2010. 17(7): 506-12.
- CC Ogu and JL Maxa. Drug interactions due to cytochrome P450. in Baylor University Medical Center. *Proceedings*. 2000. Baylor University Medical Center.
- E Nutescu, I Chuatrisorn and E Hellenbart, Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2011. 31(3): 326-43.
- FI Al-Jenoobi, AA Al-Thukair, MA Alam, FA Abbas, AM Al-Mohizea, KM Alkharfy and SA Al-Suwayeh, Effect of Curcuma longa on CYP2D6-and CYP3A4-mediated metabolism of dextromethorphan in human liver microsomes and healthy human subjects. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 2015. 40(1): 61-6.
- GY Yeh, DM Eisenberg, TJ Kaptchuk and RS Phillips, Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care*, 2003. 26(4): 1277-94.
- J Ge, BX Tan, Y Chen, L Yang, XC Peng, HZ Li, HJ Lin, Y Zhao, M Wei, K Cheng, LH Li, H Dong, F Gao, JP He, Y Wu, M Qiu, YL Zhao, JM Su, JM Hou, JY Liu. Interaction of green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate with sunitinib: potential risk of diminished sunitinib bioavailability. *Journal of Molecular Medicine*, 2011. 89(6): 595-602.

- J Liu, X Wang, Z Cai and FS Lee, Effect of tanshinone IIA on the noncovalent interaction between warfarin and human serum albumin studied by electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2008. 19(10): 1568-75.
- J-S Kwon, JT Snook, GM Wardlaw and DH Hwang, Effects of diets high in saturated fatty acids, canola oil, or safflower oil on platelet function, thromboxane B₂ formation, and fatty acid composition of platelet phospholipids. *The American journal of clinical nutrition*, 1991. 54(2): 351-8.
- MT Wang, I Li, WJ Lee, TY Huang, HB Leu and AL Chan, Exposure to sennoside–digoxin interaction and risk of digoxin toxicity: a population-based nested case–control study†. *European journal of heart failure*, 2011. 13(11): 1238-43.
- MYM Ismail, Herb-drug interactions and patient counseling. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2009. 1(Suppl 1): S151-61.
- P S Fasinu, B J Gurley and L A Walker, Clinically Relevant Pharmacokinetic Herb-drug Interactions in Antiretroviral Therapy. *Current drug metabolism*, 2016. 17(1): 52-64.
- PS Fasinu, PJ Bouic, B Rosenkranz. An Overview of the Evidence and Mechanisms of Herb–Drug Interactions. *Frontier in Pharmacology*, 2012. 3: 69.
- Q Meng and K Liu, Pharmacokinetic interactions between herbal medicines and prescribed drugs: focus on drug metabolic enzymes and transporters. *Current drug metabolism*, 2014. 15(8): 791-807.
- RW Van Leeuwen, T Van Gelder, RH Mathijssen and FG Jansman, Drug–drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *The Lancet Oncology*, 2014. 15(8): 315-26.
- X Li, J Hu, B Wang, L Sheng, Z Liu, S Yang and Y Li, Inhibitory effects of herbal constituents on P-glycoprotein in vitro and in vivo: Herb–drug interactions mediated via P-gp. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2014. 275(2): 163-75.
- X-W Chen, K B Sneed, S-Y Pan, C Cao, J R Kanwar, H Chew and S-F Zhou, Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Current drug metabolism*, 2012. 13(5): 640-51.
- Y Li, L Huang, X Zeng, G Zhong, M Ying, M Huang and H Bi, Down-regulation of P-gp expression and function after Mulberroside A treatment: Potential role of protein kinase C and NF-kappa B. *Chemico-Biological Interactions*, 2014. 213: 44-50.

YS Kumar, D Adukondalu, D Sathish, YV Vishnu, G Ramesh, AB Latha, PC Reddy, M Sarangapani and YM Rao, P-Glycoprotein-and cytochrome P-450-mediated herbal drug interactions. Drug metabolism and drug interactions, 2010. 25(1-4): 3-16.

Z Jun. Multi-drug resistance in cancer. Humana Press: London, UK, 2010.