

## อันตรกิริยาระหว่างสมุนไพรและยาแผนปัจจุบัน

วิจิตรา ทศนียกุล<sup>1</sup>, วีรยา ดำรงค์สกุลชัย<sup>1</sup>, วงศ์วิวัฒน์ ทศนียกุล<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ <sup>2</sup>คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

## Herb and Drug Interaction

Wichitra Tassaneeyakul<sup>1</sup>, Weeraya Dumrongsakunchai<sup>1</sup>, Wongwiwat Tassaneeyakul<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Medicine <sup>2</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002 Thailand.

ปัจจุบันการใช้สมุนไพรเพื่อการรักษาโรคและส่งเสริมสุขภาพได้รับการยอมรับและนิยมอย่างแพร่หลาย โดยการใช้สมุนไพรอาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยที่ยังไม่พึงพอใจกับประสิทธิภาพของยาแผนปัจจุบันหรือมีข้อจำกัดในการเข้าถึงยาแผนปัจจุบันที่มีราคาแพง และส่วนใหญ่ต้องนำเข้าจากต่างประเทศ นอกจากนี้แล้วยังนิยมนำสมุนไพรมาใช้เป็นอาหารเสริมสุขภาพ หรือเครื่องดื่มบำรุงสุขภาพอีกด้วย จากข้อมูลพบว่าตลาดสมุนไพรในประเทศไทยในปี 2548 มีมูลค่าถึง 48,000 ล้านบาท<sup>1</sup> ซึ่งชี้ให้เห็นชัดเจนว่ามีการบริโภคสมุนไพรเป็นจำนวนมาก รวมทั้งมีแนวโน้มที่จะมีการใช้สมุนไพรเพื่อส่งเสริมสุขภาพ หรือใช้เป็นยารักษาโรคแพร่หลายมากยิ่งขึ้น

อย่างไรก็ตามโดยข้อเท็จจริงสมุนไพรส่วนใหญ่จะประกอบด้วยสารเคมีจากธรรมชาติหลายชนิด สารเคมีเหล่านี้เมื่อได้รับเข้าสู่ร่างกายจะต้องถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการทางชีวเคมี หรือเมแทบอลิซึมเพื่อเพิ่มความสามารถในการละลายน้ำและช่วยเร่งการกำจัดสารเหล่านั้นออกจากร่างกาย รวมทั้งเป็นการทำลายฤทธิ์หรือพิษของสารเหล่านั้นด้วย โดยที่กระบวนการเหล่านี้เป็นกระบวนการเดียวกันกับกระบวนการที่ร่างกายใช้ในการเปลี่ยนแปลงสารเคมี รวมทั้งยาแผนปัจจุบัน เพื่อเพิ่มความสามารถในการละลายน้ำเป็นผลให้สารเคมีหรือยาเหล่านั้นถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ หรือทางน้ำดีได้ดีขึ้น ทั้งนี้กระบวนการเหล่านี้ส่วนใหญ่เป็นปฏิกิริยาเคมีที่ต้องอาศัยเอนไซม์ในร่างกายเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เอนไซม์ที่สำคัญ ได้แก่ กลุ่มเอนไซม์ที่เรียกว่า xenobiotic metabolizing enzymes หรือ drug metabolizing enzymes ซึ่งมีอยู่หลายชนิดด้วยกัน เช่น cytochromes P450 (CYP), UDP-glucuronosyltransferases,

sulfotransferases, N-acetyltransferases เป็นต้น

จากรายงานการวิจัยพบว่าการใช้สมุนไพรบางชนิดร่วมกับยาแผนปัจจุบันหลายชนิดอาจก่อให้เกิดอันตรกิริยา (interactions) ระหว่างสมุนไพรกับยาแผนปัจจุบันได้โดยกลไกของการเกิดปฏิกิริยาเหล่านี้ส่วนใหญ่เกิดจากการยับยั้งหรือกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP<sup>2</sup> ทั้งนี้เนื่องจาก CYP เป็นกลุ่มเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในเปลี่ยนแปลงสารเคมีต่างๆ มากมายหลายชนิด ทั้งสารเคมีที่อยู่ภายในร่างกายและสารเคมีที่ได้รับจากภายนอก ร่างกาย เอนไซม์ CYP จัดเป็นตัวเร่งชีวภาพที่มีความหลากหลายมากที่สุด ซึ่งจะพบภายในเซลล์ของสิ่งมีชีวิตต่างๆ อาทิเช่น มนุษย์ สัตว์ พืช แมลง ยีสต์ และแบคทีเรีย เป็นต้น โดย CYP ที่พบในสิ่งมีชีวิตเหล่านี้สามารถแบ่งเป็นตระกูล (family) และตระกูลย่อย (subfamily) ตามความคล้ายคลึงกันของลำดับกรดอะมิโนที่ทำนายจากลำดับเบสของ cDNA ของยีน ปัจจุบันพบว่ายีน CYP ที่พบในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมสามารถแบ่งออกได้ถึง 18 ตระกูล และ 43 ตระกูลย่อย โดย CYP ในตระกูล 1, 2 และ 3 จะทำหน้าที่สำคัญในการเปลี่ยนแปลงสารเคมีที่ร่างกายได้รับจากภายนอก เช่น สารเคมีจากสิ่งแวดล้อม อาหาร สารปรุงแต่งอาหาร สารพิษจากพืช และสัตว์ รวมทั้งยาต่างๆ ที่ใช้ในการรักษาโรค เอนไซม์ CYP ในตระกูลที่ 4 นั้นจะทำหน้าที่หลักในการเปลี่ยนแปลงสารพวกกรดไขมัน ส่วน CYP ตระกูลที่เหลือจะทำหน้าที่หลักในการสังเคราะห์หรือเปลี่ยนแปลงสารสำคัญต่างๆ ในร่างกาย เช่น steroid hormones, cholesterol และ prostaglandins

การทำงานของเอนไซม์ CYP ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาเหล่านี้อาจได้รับอิทธิพลจากปัจจัยภายในร่างกายหลายชนิด เช่น พันธุกรรม อายุ เพศ ภาวะโภชนาการ พยาธิสภาพ

ภาวะเครียด หรือ การตั้งครรภ์ นอกจากนี้แล้วการทำงานของเอนไซม์นี้ยังถูกควบคุมจากปัจจัยภายนอกในร่างกาย เช่น ยา หรือสารเคมีที่ได้รับเข้าไปในร่างกายอีกด้วย โดยสารเหล่านี้อาจทำหน้าที่เหนี่ยวนำหรือยับยั้งการทำงานของ CYP เป็นผลทำให้ฤทธิ์/พิษของยานั้นๆ หรือของสารเคมีอื่นที่ได้รับร่วมกันเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม

โดยทั่วไปการใช้ยาเพื่อการรักษาโรคส่วนใหญ่แพทย์มักจะจ่ายยาให้ผู้ป่วยมากกว่าหนึ่งชนิดขึ้นไป ซึ่งการที่ผู้ป่วยได้รับยาหลายชนิดร่วมกันนี้อาจเป็นผลทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างกัน และส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยาเพิ่มขึ้นได้ โดยอาจทำให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาเพิ่มขึ้น หรือลดลงกว่าเมื่อใช้ยาตัวเดียวเดี่ยวๆ ได้ กลไกการเกิดอันตรกิริยาอาจเกิดขึ้นในขั้นตอนต่างๆ ของกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา เช่น การดูดซึม การกระจายตัว การเปลี่ยนแปลง และ การขับถ่ายยา หรือ อาจเกิดในกระบวนการทางเภสัชพลศาสตร์ของยา เช่น การจับของยากับตัวรับ หรือมีผลต่อสมดุลของเกลือแร่ในร่างกายก็ได้

ปัจจุบันการใช้สมุนไพร หรือสารจากธรรมชาติเพื่อการรักษาโรคหรือสร้างเสริมสุขภาพเป็นที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายทั้งในและต่างประเทศ รวมทั้งมีแนวโน้มที่จะนิยมใช้กันเพิ่มมากขึ้น ถึงแม้ประสิทธิภาพในการรักษาโรคของสมุนไพรเหล่านั้นบางชนิดยังไม่ชัดเจน จากรายงานการวิจัยในปัจจุบันพบว่าสมุนไพรที่นิยมใช้กันในปัจจุบันหลายชนิดเมื่อใช้ร่วมกับยาแผนปัจจุบันอาจก่อให้เกิดอันตรกิริยากับยาแผนปัจจุบัน ส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาแผนปัจจุบัน ซึ่งก่อให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วยได้<sup>35</sup> จากข้อมูลการวิจัยที่ผ่านมาพบการยับยั้ง หรือการเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP เป็นกลไกที่สำคัญของอันตรกิริยาระหว่างสมุนไพรกับยาแผนปัจจุบัน โดยสมุนไพรที่ได้รับการศึกษาค่อนข้างมากเกี่ยวกับการเกิดอันตรกิริยากับยาแผนปัจจุบัน (ตารางที่ 1) ได้แก่

#### แปะก๊วย (*Ginkgo biloba*)

ใบแปะก๊วยเป็นสมุนไพรที่นิยมใช้กันค่อนข้างมากทั้งนี้เนื่องจากเชื่อว่ามีฤทธิ์เพิ่มความจำ<sup>6, 7</sup> จากรายงานการวิจัยพบว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วยมีฤทธิ์ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (antiplatelet aggregation)<sup>8</sup> จากรายงานที่ผ่านมามีพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัดจากใบแปะก๊วยร่วมกับ warfarin ซึ่งเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการมีเลือดออกในสมองหรือมีเลือดออกภายหลังการผ่าตัดเพิ่มขึ้นได้<sup>9</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อใช้สารสกัดจากใบแปะก๊วยร่วมกับ aspirin จะทำให้เกิดเลือดออกในลูกตา (spontaneous hyphema) ได้<sup>10</sup>

จากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่าเมื่อให้สารสกัดจากใบแปะก๊วยร่วมกับยา omeprazole มีผลทำให้ระดับของยานี้ในกระแสเลือดลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญ ผลดังกล่าวบ่งชี้ว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วยสามารถเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP2C19 ได้ด้วย<sup>11</sup> ในทำนองเดียวกันพบว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วยเมื่อใช้ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือด เช่น tolbutamide ที่เป็นซับสเตรตของ CYP2C9 จะมีผลทำให้ฤทธิ์ของยา tolbutamide ลดลงด้วย<sup>12</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อใช้สารสกัดจากใบแปะก๊วยร่วมกับยาลดความดันเลือด เช่น diltiazem ในหนูจะมีผลทำให้ระดับยา diltiazem ในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้เป็นผลเนื่องมาจากฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4<sup>13</sup> จากข้อมูลดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าการใช้สารสกัดจากใบแปะก๊วยร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP2C19, CYP2C9 หรือ CYP3A4 มีผลทำให้เกิดอันตรกิริยาต่อกันได้

#### St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

St. John's wort เป็นสมุนไพรที่นิยมใช้กันมากโดยเฉพาะในต่างประเทศ เพื่อระงับอาการซึมเศร้า (depression) จากรายงานการวิจัยที่ผ่านมาพบว่า St. John's wort มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์หลายชนิดที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาภายในร่างกาย โดยเฉพาะเอนไซม์ในกลุ่ม CYP โดยที่ St. John's wort สามารถเหนี่ยวนำให้ร่างกายสร้างเอนไซม์ CYP1A2 CYP2C9 และ CYP3A4 เพิ่มขึ้น ทำให้สมุนไพรนี้สามารถเกิดอันตรกิริยากับยาแผนปัจจุบันหลายชนิด ตัวอย่างเช่น ยากลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น warfarin ทั้งนี้เนื่องจาก St. John's wort มีฤทธิ์ในการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP2C9 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยา warfarin เป็นผลให้ระดับยา warfarin ในกระแสเลือดลดต่ำลงและมีค่า INR ลดลง<sup>14, 15</sup> นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะที่ได้รับยา cyclosporin เพื่อกดภูมิคุ้มกันพบว่าเมื่อใช้ยานี้ร่วมกับ St. John's wort จะมีผลให้ระดับยา cyclosporin ในกระแสเลือดลดต่ำลง และเป็นผลนำไปสู่การปฏิเสธเนื้อเยื่อ (graft rejection) ได้ ทั้งนี้เนื่องจาก St. John's wort มีฤทธิ์ในการเหนี่ยวนำ CYP3A4 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการเปลี่ยนแปลงยากดภูมิคุ้มกัน cyclosporin แต่อย่างไรก็ตามพบว่าหลังจากหยุดใช้ St. John's wort ผู้ป่วยบางคนสามารถฟื้นฟูจากการปฏิเสธเนื้อเยื่อได้<sup>16, 17</sup>

นอกจากนี้ยังพบว่า St. John's wort สามารถเกิดอันตรกิริยากับยาด้านเชื้อไวรัส HIV กลุ่ม protease inhibitors เช่น saquinavir หรือ indinavir ได้ด้วยโดยพบว่า เมื่อให้ St. John's wort ร่วมกับยาดังกล่าวจะทำให้เกิดการดื้อยาด้านเชื้อไวรัสเป็นผลให้การรักษาล้มเหลว ซึ่งเป็นผลจากการที่มีระดับยา

protease inhibitors ในกระแสเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้เป็นผลมาจากการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาต้านเชื้อไวรัสกลุ่มนี้<sup>18</sup> นอกจากนี้แล้วยังมีรายงานการวิจัยที่แสดงให้เห็นว่า เมื่อใช้ St. John's wort ร่วมกับ ยาลดอาการซึมเศร้า เช่น amitriptyline จะทำให้ระดับยา amitriptyline ในกระแสเลือดลดลงได้<sup>19</sup>

จากข้อมูลดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าการใช้สมุนไพร St. John's wort ร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP3A4 มีผลทำให้ระดับของยาเหล่านั้นลดลงต่ำลงเป็นผลทำให้ไม่ได้รับผลในการรักษาจากยาเหล่านั้นได้

### โสม (*Panax ginseng*)

โสม เป็นสมุนไพรที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายตั้งแต่สมัยโบราณ จากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาพบว่า โสม สามารถเกิดอันตรกิริยากับยากลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น warfarin ได้ ทั้งนี้เนื่องมาจากสารสกัดจากโสมมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด<sup>20-23</sup> นอกจากนี้แล้วยังมีรายงานการวิจัยพบว่าสารออกฤทธิ์ในโสมสามารถเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP3A4 ได้ด้วย<sup>24</sup>

### ชะเอม (*Glycyrrhiza glabra*)

ชะเอม เป็นสมุนไพรอีกตัวหนึ่งที่นิยมใช้กันค่อนข้างมาก จากการศึกษาวิจัยในหลอดทดลองพบว่า glabridin ซึ่งเป็นสารสำคัญของชะเอมสามารถไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ได้<sup>25</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า glycyrrhizin ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์สำคัญที่สกัดได้จากรากของสมุนไพรชะเอมสามารถเพิ่มความสามารถในการทำงาน รวมทั้งเหนี่ยวนำการแสดงออกระดับยีนของ CYP3A4 ได้ด้วย<sup>26</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อให้อาสาสมัครสุขภาพดีรับประทานชะเอมร่วมกับยา prednisolone จะทำให้ระดับยา prednisolone ในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้น และการกำจัดยาออกจากร่างกาย (clearance) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้เนื่องมาจากการยับยั้งในการกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาดังกล่าว<sup>27</sup>

### กระเทียม (*Allium sativum*)

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าเมื่อให้สารสกัดจากกระเทียมร่วมกับยาต้านเชื้อ HIV กลุ่ม protease inhibitor เช่น ritonavir จะทำให้ระดับยานี้ในกระแสเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ<sup>28-29</sup> นอกจากนี้ยังได้มีการศึกษาผลของการใช้สารสกัดจากกระเทียม ร่วมกับยา saquinavir ในอาสาสมัครสุขภาพดีโดยการให้ยาทุกวันติดต่อกันเป็นเวลา 3 สัปดาห์พบว่า ระดับของยา saquinavir ในกระแสเลือดลดลงต่ำลงโดยที่ผลดังกล่าวอาจเนื่องมาจากการเหนี่ยวนำ P-glycoprotein

(P-gp) ทำให้ค่าชีววนุเคราะห์ (bioavailability) ของ saquinavir ลดลง<sup>30</sup>

### แพงพวยฝรั่ง (*Catharanthus roseus*)

จากรายงานการวิจัยในหลอดทดลองเมื่อเร็วๆ นี้พบว่า สารสกัดที่ได้จากแพงพวยฝรั่ง เช่น ajmalicine และ serpentine มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6 ได้ดีมาก โดยมีกลไกการออกฤทธิ์เป็นแบบ mechanism-based<sup>31</sup>

### พริกไทย (*Piper nigrum*)

จากข้อมูลการวิจัยที่ผ่านมาพบว่าพริกไทยมีสารกลุ่ม bis-alkaloids ประมาณ 5 ชนิด ซึ่งได้แก่ dipiperamides A-E และ (-)-hinokinin ซึ่งสารเหล่านี้สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ได้ดี<sup>32</sup> นอกจากนี้แล้วยังพบว่าสารกลุ่ม alkalamides ที่แยกได้จากพริกไทยสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 ได้ดีกว่า paroxetine ซึ่งเป็นยาที่ทราบกันดีว่ามีความแรงสูงในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6<sup>33</sup>

นอกจากสมุนไพรที่กล่าวมาข้างต้นแล้วยังพบว่า สมุนไพรที่พบในเขตเอเชียตะวันออกเฉียงใต้บางชนิดมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP โดยเฉพาะ CYP3A4 และ CYP2D6 ได้ดี ตัวอย่างเช่น *Alyxia reinwardtii* (ชะลูด) *Andrographis paniculata* (ฟ้าทะลายโจร) *Curcuma heyneana* *Cymbopogon nardus* (ตะไคร้หอม) *Glycyrrhiza glabra* (ชะเอมเทศ) *Piper cubeba* (พริกทาง) *Piper nigrum* (พริกไทย) *Punica granatum* (ทับทิม) *Rheum palmatum* (โกฐน้ำเต้า) *Santalum album* (จันทน์หอม) *Syzygium aromaticum* (กานพลู) *Tinospora crispa* (บอระเพ็ด) และ *Zingiber aromaticum* มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ในหลอดทดลองได้ดี<sup>34</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า *Andrographis paniculata* (ฟ้าทะลายโจร) *G. glabra* (ชะเอมเทศ) *Pi. Nigrum* (พริกไทย) *Punica granatum* (ทับทิม) *R. palmatum* (โกฐน้ำเต้า) และ *Syzygium aromaticum* (กานพลู) มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 ในหลอดทดลองได้ด้วย<sup>34</sup>

สำหรับสมุนไพรไทยนั้นยังมีข้อมูลไม่มากนัก เมื่อเร็วๆ นี้ คณะของผู้เขียนได้ทำการศึกษาฤทธิ์ของสมุนไพรไทยที่นิยมใช้กันหลายชนิดต่อการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP ที่มีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนแปลงยา<sup>35</sup> จากผลการทดลองเบื้องต้นพบว่าสารสกัดสมุนไพรหลายชนิดทั้งที่สกัดด้วยแอลกอฮอล์และสกัดด้วยน้ำ โดยเฉพาะสารสกัดด้วยแอลกอฮอล์ของลูกใต้ใบ ป๊อบ ชุมเห็ดเทศ กระชายดำ ขิง หูยานหวดแมว ทองพันชั่ง (ราก) และบัวบก สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ในหลอดทดลองได้ดีมาก

นอกจากนี้แล้วยังพบว่า สารสกัดด้วยแอลกอฮอล์ของลูกใต้ใบ หนุ้าหนวดแมว ชุมเห็ดเทศ ป๊อบ ร้างจืด ทองพันชั่ง (ราก) ว่านมหากาฬ กระชายดำ ฟ้าทะลายโจร และบัวบก มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 ได้ดี ในขณะที่มีเพียงสารสกัดด้วยแอลกอฮอล์ของลูกใต้ใบเท่านั้นที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2E1 ได้ดีมาก สำหรับฤทธิ์ในการยับยั้งความสามารถในการทำงานของ CYP1A2 พบว่า สารสกัดด้วยแอลกอฮอล์ของกระชายดำ ป๊อบ ขมิ้น ชุมเห็ดเทศ บัวบก ลูกใต้ใบ ทองพันชั่ง (ราก และ ใบ) ฟ้าทะลายโจร ร้างจืด และว่านมหากาฬ มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์นี้ดีมาก เป็นที่น่าสังเกตว่าสารสกัดที่ได้จากการสกัดด้วยแอลกอฮอล์ของสมุนไพรส่วนใหญ่มีความแรงในการยับยั้งดีกว่าสารสกัดที่ได้จากการสกัดด้วยน้ำ

นอกจากสมุนไพรแล้วยังมีรายงานการวิจัยที่พบว่า ผลไม้บางชนิดอาจสามารถก่อให้เกิดอันตรกิริยากับยาแผนปัจจุบันได้ด้วยเช่นกัน ตัวอย่างเช่น grapefruit เป็นผลไม้ตระกูลส้ม (Citrus) ที่นิยมนำมาคั้นน้ำเป็นเครื่องดื่ม จากรายงานการวิจัยพบว่าเมื่อคั้นน้ำผลไม้ชนิดนี้ ร่วมกับยาแผนปัจจุบันหลายชนิด เช่น terfenadine, felodipine, nifedipine, midazolam หรือ triazolam จะมีผลทำให้ระดับยาของยาเหล่านั้นในร่างกายเพิ่มขึ้น เป็นผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาเพิ่มขึ้น<sup>36-38</sup> ทั้งนี้เนื่องจากสารสำคัญหลายชนิดใน grapefruit juice สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ได้ดี<sup>39</sup> จากรายงานการวิจัยพบว่า Resveratrol เป็นสารที่พบมากในเมล็ดองุ่นสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP1A1 CYP3A4 รวมทั้งยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2E1 ได้ด้วย<sup>40, 41</sup>

ตารางที่ 1 ผลที่เกิดขึ้นและกลไกที่น่าจะเป็นไปได้ในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสมุนไพรกับยา

| สมุนไพร-ยา                                           | ผลที่เกิดขึ้น                                   | กลไกที่น่าจะเป็นไปได้                           |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)</b> |                                                 |                                                 |
| Amitriptyline                                        | Decrease AUC                                    | Induction of CYP3A4 and P-Glycoprotein          |
| Midazolam                                            | Decrease oral bioavailability                   | Induction of CYP3A4                             |
| Cyclosporin                                          | Decrease blood concentration rejection reaction | Induction of CYP                                |
| Theophylline                                         | Decrease blood concentration of these drugs     | Induction of CYP                                |
| Warfarin                                             | Decrease INR                                    | Induction of CYP                                |
| <b>Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)</b>                 |                                                 |                                                 |
| Warfarin                                             | Intracranial haemorrhage                        | Potent inhibitor of platelet aggregation factor |
| Aspirin                                              | Spontaneous hyphema                             | Potent inhibitor of platelet aggregation factor |
| <b>Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)</b>                |                                                 |                                                 |
| Ethanol                                              | Increase alcohol clearance                      | Delay gastric Emptying and enzyme induction     |
| Warfarin                                             | Decrease INR                                    | Additive effect                                 |
| <b>Garlic (<i>Allium sativum</i>)</b>                |                                                 |                                                 |
| Warfarin                                             | Increased INR                                   | Cause platelet dysfunction                      |
| Saquinavir                                           | Decrease AUC and C <sub>max</sub>               | Induction of CYP 3A4 and P-Glycoprotein         |
| Ritonavir                                            | Decrease AUC, unchanged C <sub>max</sub>        | Minor induction of CYP3A4 and P-Glycoprotein    |

ที่มาของตาราง<sup>42</sup>

AUC: area under the plasma concentration-time curve, C<sub>max</sub>: maximum plasma concentration, CYP: Cytochrome P 450, INR: international normalised ratio

จากหลักฐานที่แสดงข้างต้นสรุปได้ว่าสมุนไพรหลายชนิดสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำการทำงานของ CYP ที่เป็นเอนไซม์หลักที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาที่ใช้ทางคลินิกได้ซึ่งบ่งชี้ว่ามีโอกาสที่จะเกิดอันตรกิริยาระหว่างสมุนไพรเหล่านั้นกับยาแผนปัจจุบันได้ ดังนั้นแพทย์หรือเภสัชกรควรซักประวัติการใช้ยา รวมทั้งการใช้สมุนไพรต่างๆ ของผู้ป่วยอย่างละเอียดก่อนที่จะสั่งจ่ายยาโดยเฉพาะยาที่มีช่วงความปลอดภัยในการรักษาที่ค่อนข้างแคบ (narrow Therapeutic index) ทั้งนี้เพื่อให้การใช้ยาของผู้ป่วยเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยสูงสุด

### เอกสารอ้างอิง

- คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา. บัญชียาจากสมุนไพร พ.ศ. 2549. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์เกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด 2549.
- Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. Clin Pharmacokinet 1998; 35:361-90.
- Delgoda R, Westlake AC. Herbal interactions involving cytochrome P450 enzymes: a mini review. Toxicol Rev 2004; 23:239-49.
- Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. Lancet 2000; 355:134-8.
- Thompson Coon J, Pittler M, Ernst E. Herb-drug interactions: survey of leading pharmaceutical/herbal companies. Arch Intern Med 2003; 163:1371.
- Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. Arch Neurol 1998; 55:1409-15.
- Wesnes KA, Ward T, McGinty A, Petrini O. The memory enhancing effects of a Ginkgo biloba/Panax ginseng combination in healthy middle-aged volunteers. Psychopharmacol 2000; 152:353-61.
- Diamond BJ, Shifflett SC, Feiwei N. Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications. Arch Phys Med Rehabil 2000; 81:668-78.
- Matthews MK. Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. Neurology 1998; 50:1933-4.
- Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. N Engl J Med 1997; 336:1108.
- Yin OQ, Tomlinson B, Wayne MM, Chow AH, Chow MS. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole. Pharmacogenetics 2004; 14:841-50.
- Sugiyama T, Kubota Y, Shinozuka K, Yamada S, Wu J, Umegaki K. Ginkgo biloba extract modifies hypoglycemic action of tolbutamide via hepatic cytochrome P450 mediated mechanism in aged rats. Life Sci 2004; 75:1113-22.
- Ohnishi N, Kusuhara M, Yoshioka M, Kuroda K, Soqa A, Nishikawa F, et al. Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. I. Effects of Ginkgo biloba leaf extract on the pharmacokinetics of diltiazem in rats. Biol Pharm Bull 2003; 26:1315-20.
- Yue QY, Bergquist C, Gerden B. Safety of St John's wort (Hypericum perforatum). Lancet 2000; 355:576-7.
- Ernst E. Second thoughts about safety of St John's wort. Lancet 1999; 354:2014-6.
- Karliova M, Treichel U, Malago M, Frilling A, Gerken G, Broelsch CE. Interaction of Hypericum perforatum (St. John's wort) with cyclosporin A metabolism in a patient after liver transplantation. J Hepatol 2000; 33:853-5.
- Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. Lancet 2000; 355:548-9.
- Fitzsimmons ME, Collins JM. Selective biotransformation of the human immunodeficiency virus protease inhibitor saquinavir by human small-intestinal cytochrome P4503A4: potential contribution to high first-pass metabolism. Drug Metab Dispos 1997; 25:256-66.
- Johne A, Schmider J, Brockmoller J, Stadelmann AM, Stormer E, Bauer S, et al. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's wort (Hypericum perforatum). J Clin Psychopharmacol 2002; 22:46-54.
- Jung KY, Kim DS, Oh SR, Lee IS, Lee JJ, Park JD, et al. Platelet activating factor antagonist activity of ginsenosides. Biol Pharm Bull 1998; 21:79-80.
- Kuo SC, Teng CM, Lee JC, Ko FN, Chen SC, Wu TS. Antiplatelet components in Panax ginseng. Planta Med 1990; 56:164-7.
- Yun YP, Do JH, Ko SR, Ryu SY, Kim JH, Song HC, Park YD, Ahn KS, Kim SH. Effects of Korean red ginseng and its mixed prescription on the high molecular weight dextran-induced blood stasis in rats and human platelet aggregation. J Ethnopharmacol 2001; 77:259-64.

23. Cui X, Sakaguchi T, Shirai Y, Hatakeyama K. Orally administered panax ginseng extract decreases platelet adhesiveness in 66% hepatectomized rat. *Am J Clin Med* 1999; 27:251-6.
24. Henderson GL, Harkey MR, Gershwin ME, Hackman RM, Stern JS, Stresser DM. Effects of ginseng components on c-DNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Sci* 1999; 65:209-14.
25. Kent UM, Aviram M, Rosenblat M, Hollenberg PF. The licorice root derived isoflavan glabridin inhibits the activities of human cytochrome P450S 3A4, 2B6, and 2C9. *Drug Metab Dispos* 2002; 30:709-15.
26. Paolini M, Pozzetti L, Sapone A, Cantelli-Forti G. Effect of licorice and glycyrrhizin on murine liver CYP-dependent monooxygenases. *Life Sci* 1998; 62:571-82.
27. Chen MF, Shimada F, Kato H, Yano S, Kanaoka M. Effect of oral administration of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisolone. *Endocrinol Jpn* 1991; 38:167-74.
28. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2002; 34:234-8.
29. Gallicano K, Foster B, Choudhri S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55:199-202.
30. Kim AE, Dintaman JM, Waddell DS. Saquinavir, an HIV protease inhibitor, is transported by p-glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286:143-9.
31. Usia T, Watabe T, Kadota S, Tezuka Y. Mechanism-based inhibition of CYP3A4 by constituents of *Zingiber aromaticum*. *Biol Pharm Bull* 2005; 28:495-9.
32. Tsukamoto S, Tomise K, Miyakawa K, Cha BC, Abe T, Hamada T, et al. CYP3A4 inhibitory activity of new bisalkaloids, dipiperamides D and E, and cognates from white pepper. *Bioorg Med Chem* 2002; 10:2981-5.
33. Subehan, Usia T, Iwata H, Kadota S, Tezuka Y. Mechanism-based inhibition of CYP3A4 and CYP2D6 by Indonesian medicinal plants. *J Ethnopharmacol* 2006; 105:449-55.
34. Usia T, Iwata H, Hiratsuka A, Watabe T, Kadota S, Tezuka Y. CYP3A4 and CYP2D6 inhibitory activities of Indonesian medicinal plants. *Phytomedicine* 2006; 13:67-73.
35. Tassaneeyakul W DW, Attakornvattana V, Somanabandhu A, Vannaprasaht S, Tassaneeyakul W. Inhibitory effect of Thai medicinal herbs on human cytochromes P450 activities. *Drug Metabolism Reviews* 2007; 39 (Suppl1):219.
36. Kupferschmidt HH, Ha HR, Ziegler WH, Meier PJ, Krahenbuhl S. Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58:20-8.
37. Benton RE, Honig PK, Zamani K, Cantilena LR, Woosley RL. Grapefruit juice alters terfenadine pharmacokinetics, resulting in prolongation of repolarization on the electrocardiogram. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59:383-8.
38. Bailey DG, Arnold JM, Munoz C, Spence JD. Grapefruit juice–felodipine interaction: mechanism, predictability, and effect of naringin. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53:637-42.
39. Tassaneeyakul W, Guo LQ, Fukuda K, Ohta T, Yamazoe Y. Inhibition selectivity of grapefruit juice components on human cytochromes P450. *Arch Biochem Biophys* 2000; 378:356-63.
40. Chun YJ, Kim MY, Guengerich FP. Resveratrol is a selective human cytochrome P450 1A1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 262:20-4.
41. Piver B, Berthou F, Dreano Y, Lucas D. Inhibition of CYP3A, CYP1A and CYP2E1 activities by resveratrol and other non volatile red wine components. *Toxicol Lett* 2001; 125:83-91.
42. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E, et al. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs* 2005; 65:1239-82.

