

อันตรกิริยาของผลไม้กับยารักษา มะเร็ง

สุรเชษฐ ลำคำ¹, ตรัย ธารพานิช^{2*}

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอีสเทิร์นเอเซีย อ.รังสิต อ.ธัญบุรี จ.ปทุมธานี 12110

²คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

*ติดต่อผู้พิมพ์: ตรัย ธารพานิช คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

โทร. 081-3748067 อีเมล: trai.t@pharm.chula.ac.th

บทคัดย่อ

อันตรกิริยาของผลไม้กับยารักษา มะเร็ง

สุรเชษฐ ลำคำ¹, ตรัย ธารพานิช^{2*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2565; 18(2) : 1-13

รับบทความ: 30 มีนาคม 2565

แก้ไขบทความ: 2 มิถุนายน 2565

ตอบรับ: 1 กรกฎาคม 2565

ผลไม้เป็นอาหารที่มนุษย์นิยมบริโภคโดยทั่วไป การใช้ยาที่ใช้รักษาโรคมะเร็งร่วมกับการรับประทานผลไม้บางชนิดอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างผลไม้กับยาได้ ผลไม้ที่มีรายงานออกฤทธิ์กระตุ้นหรือยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครม พี 450 และพี-กลัยโคโปรตีนที่แรง เช่น เกรปฟรุ้ต มะเฟือง สับปะรด และส้มโอ อาจส่งผลให้ระดับยาในเลือดของยาที่ใช้รักษามะเร็งเปลี่ยนแปลงไปอาจมีผลต่อประสิทธิผลและความปลอดภัยได้ ข้อมูลการเกิดอันตรกิริยาระหว่างผลไม้และยาที่ใช้รักษามะเร็งส่วนใหญ่ มาจากการศึกษาในหลอดทดลอง มีข้อจำกัดด้านผลการทดลองทางคลินิก แต่อาจใช้เป็นแนวทางเฝ้าระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา หรือใช้ในกรณีที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้นแล้ว เพื่อเป็นแนวทางในการจัดการอาการข้างเคียง รวมถึงการให้คำแนะนำกับผู้ป่วยในการรับประทานผลไม้ในระหว่างที่ใช้ยาในการรักษาโรคมะเร็งอย่างเหมาะสม

คำสำคัญ: ผลไม้, ยาที่ใช้รักษามะเร็ง, อันตรกิริยาระหว่างยา, ไซโตโครมพี 450, พี-กลัยโคโปรตีน



Fruits Anti-Cancer Drugs Interaction Treatment

Surachet Lamkam¹, Trai Tarnpanich^{2*}

¹School of pharmacy, Eastern Asia University, Rangsit, Tanyaburi, Pathum Thani, 12110, Thailand

²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn university, Pathumwan, Bangkok, 10330, Thailand

*Corresponding Authors: Trai Tarnpanich, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn university, Pathumwan, Bangkok, 10330, Thailand.
Tel. 081-3748067 Email: trai.t@pharm.chula.ac.th

Abstract

Fruits Anti-Cancer Drugs Interaction Treatment

Surachet Lamkam¹, Trai Tarnpanich^{2*}

IJPS, 2022; 18(2) : 1-13

Received: 30 March 2022

Revised: 2 June 2022

Accepted: 1 July 2022

Fruits are one kind of food which has been widely consumed. However, some fruits have reported altering the Cytochrome P450 enzyme and P-glycoprotein (P-gp). Fruit-drug interaction can occur when taken together. The list of fruits that have been reported to change the action of the enzymes and P-gp includes Grapefruit, Star fruit, Pineapple, and Pomelo. Thus, it might change cancer drug levels, affecting efficacy and adverse effect of treatment. Most data of fruit-drug interaction come from in vitro studies. Data of human clinical study is limited. However, the available data can be applied to monitoring adverse drug reactions of anti-cancer medications, pharmaceutical care in cancer patients, and providing information about consuming fruits safely in patients undergoing systemic medicines for cancers.

Keywords: Fruits, anti-cancer medications, Drug interaction, Cytochrome P450, P-glycoprotein

บทนำ

ผลไม้เป็นอาหารที่มนุษย์นิยมบริโภคโดยทั่วไป การใช้ยาที่ใช้รักษาโรคมะเร็ง เช่น ยาเคมีบำบัด ยาด้านไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase inhibitors) เช่น ยา nilotinib และ dasatinib และยากดภูมิคุ้มกัน เช่นยา cyclosporin เป็นต้น ร่วมกับผลไม้บางชนิดอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ โดยเฉพาะผลไม้ที่มีผลต่อการกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 พี-กลัยโคโปรตีน (p-glycoprotein) อาจทำให้ระดับยาในเลือดเปลี่ยนแปลงไปอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัย ตัวอย่างการรับประทานยา nilotinib ร่วมกับน้ำเกรปฟรุต ทำให้มีระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์คืออาการอาเจียน และคลื่นไส้ (Yin *et al.*, 2010) ถ้าอาการดังกล่าวรุนแรงมากขึ้นอาจส่งผลกระทบต่อผลการรักษาทางคลินิก เช่น ต้องลดหรือหยุดยารักษา และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลงจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนการเกิดอันตรกิริยาระหว่างผลไม้และยาที่ใช้รักษาโรคมะเร็ง อาจใช้เป็นแนวทางเฝ้าระวังการเกิด

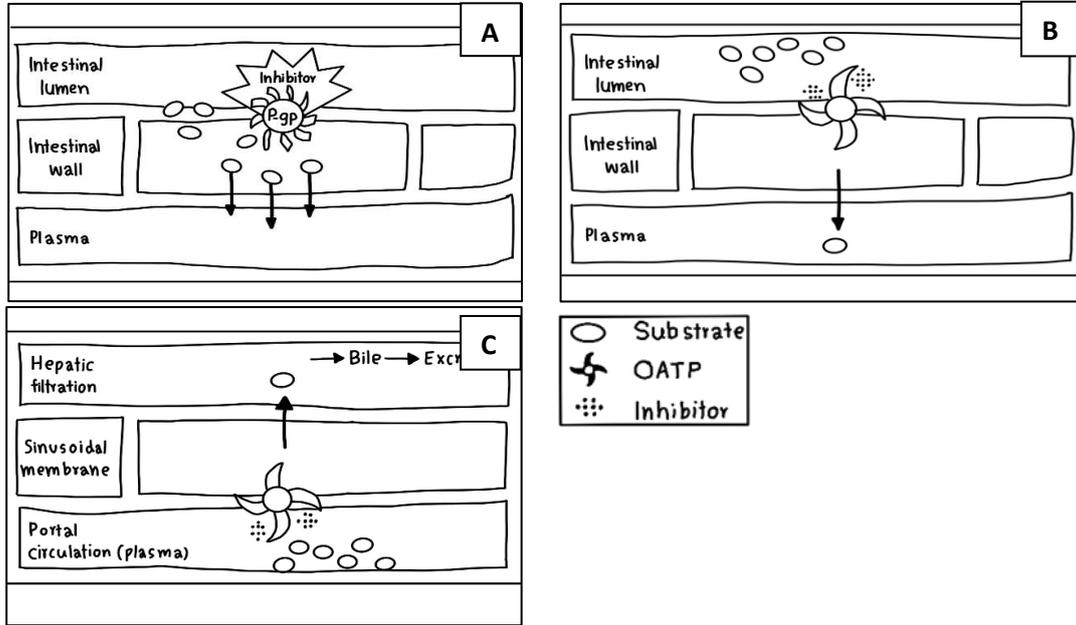
อันตรกิริยา หรือใช้ในกรณีที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้นแล้ว เพื่อเป็นแนวทางในการจัดการอาการข้างเคียง รวมถึงการให้คำแนะนำกับผู้ป่วยในการรับประทานผลไม้ในระหว่างที่ใช้ยาในการรักษาโรคมะเร็งอย่างเหมาะสม

กลไกการเกิดอันตรกิริยาระหว่างผลไม้และยาที่ใช้รักษาโรคมะเร็ง

ข้อมูลการเกิดอันตรกิริยาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ โดยเกิดจากผลไม้ไปยับยั้งหรือกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 พี-กลัยโคโปรตีน และโปรตีนบนเยื่อหุ้มเซลล์ที่ใช้ในการขนส่งยาอื่น เช่น breast cancer resistance protein (BCRP) และ organic anion transporter protein (OATP) เป็นต้น ทำให้ระดับยามีการเปลี่ยนแปลงไปขึ้นกับตำแหน่งที่มีอยู่ (รูปที่ 1 และ 2) การเปลี่ยนแปลงระดับยาอาจวัดจากการเปลี่ยนแปลงพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลา (area under curve; AUC) หรือการกำจัดออกของยา (clearance) (ตารางที่ 1)

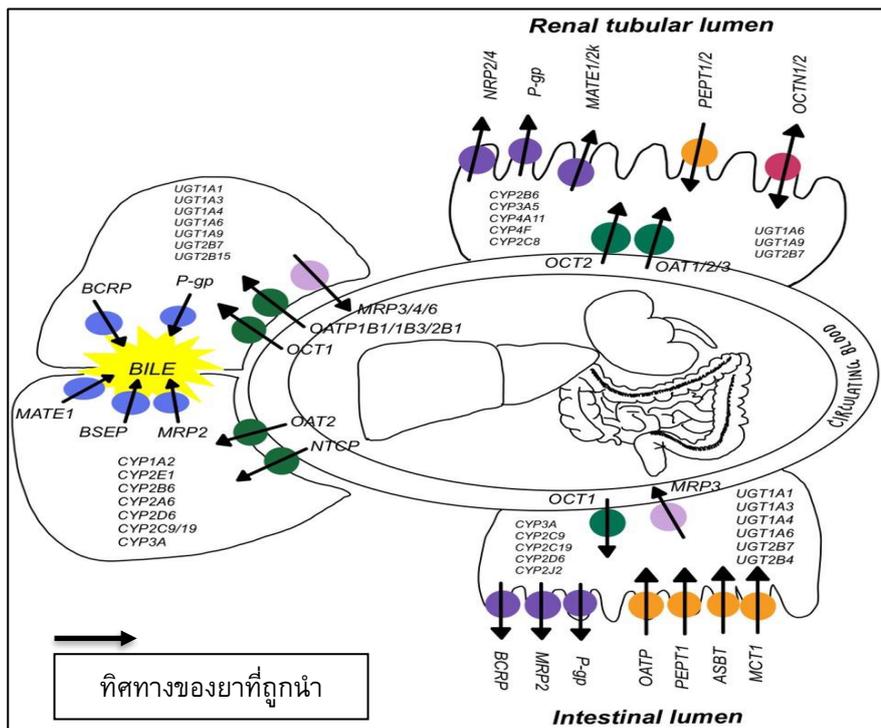
ยาที่ใช้รักษามะเร็งบางชนิดอาจมีการเมแทบอลิซึมของยาผ่านเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 หลายไอโซฟอร์ม (isoform) รวมถึงมีการนำเข้าหรือขับออกยาผ่านโปรตีนบนเยื่อหุ้มเซลล์ที่

ใช้ในการขนส่งยาหลายชนิดได้ ทำให้มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาผ่านหลายกลไก (ตารางที่ 2)



รูปที่ 1 การทำงานของพี-กลัยโคโปรตีน OATP และผลของการยับยั้งการทำงาน (DuBuske, 2005)

- A: การยับยั้งการทำงานของ พี-กลัยโคโปรตีนที่ผนังลำไส้ทำให้ระดับยาในกระแสเลือดมากขึ้น
- B: การยับยั้งการทำงานของ OATP ที่ผนังลำไส้ทำให้ระดับยาในกระแสเลือดลดลง
- C: การยับยั้งการทำงานของ OATP ที่บริเวณหลอดเลือดทำให้ระดับยาในเลือดสะสมมากขึ้น



รูปที่ 2 หน้าที่ของโปรตีนตัวพา พี-กลัยโคโปรตีน ผลของไซโตโครม พี450

ตารางที่ 1 ระดับของการเกิดอันตรกิริยา (Bjornsson *et al.*, 2003; Huang *et al.*, 2008; L. Zhang *et al.*, 2010)

| ระดับ | การเปลี่ยนแปลง AUC (เท่า) | การเปลี่ยนแปลงการกำจัดออกของยา (ร้อยละ) |
|----------|------------------------------|---|
| มาก | ≥ 5.0 | > 80 |
| ปานกลาง | $2.0 \leq \text{AUC} < 5.0$ | 50 - 80 |
| อ่อน | $1.25 \leq \text{AUC} < 2.0$ | 20 - 50 |
| เล็กน้อย | < 1.25 | 0 - 20 |

ตารางที่ 2 ยารักษาโรคมะเร็งที่มีการเมตาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 และโปรตีนตัวพา (Fasinu and Rapp, 2019)

| ไซโตโครมพี 450/โปรตีนตัวพา | ยารักษาโรคมะเร็ง |
|----------------------------|--|
| CYP1A1/1A2 | axitinib, bendamustine, bortezomib, dacarbazine, etoposide, exemestane, flutamide, pazopanib, pomalidomide, tegafur |
| CYP2A6 | cyclophosphamide, ifosfamide, letrozole, tegafur |
| CYP2B6 | busulfan, cyclophosphamide, docetaxel, doxorubicin, ifosfamide, procarbazine, thiotepa |
| CYP2C8 | anastrozole, dabrafenib, cyclophosphamide, enzalutamide, ifosfamide, imatinib, lapatinib, nilotinib, paclitaxel, pazopanib, tegafur |
| CYP2C9 | busulfan, ifosfamide, idarubicin, ruxolitinib, tamoxifen |
| CYP2C19 | axitinib, bortezomib, cyclophosphamide, ifosfamide, lapatinib, pomalidomide, tamoxifen, thalidomide |
| CYP2D6 | brentuximab, doxorubicin, gefetinib, idarubicin, pomalidomide, tamoxifen, vinblastine, vinorelbine |
| CYP2E1 | dacarbazine, etoposide, cisplatin, vinorelbine |
| CYP3A4/3A5 | anastrozole, axitinib, bortezomib, bositinib, brentuximab, cabazitaxel, cisplatin, crizotinib, cyclophosphamide, dabrafenib, dasatinib, docetaxel, doxorubicin, enzalutamide, etoposide, exemestane, gefetinib, imatinib, fulvestrant, ifosfamide, irinotecan, lapatinib, letrozole, mitoxantrone, nilotinib, olaparib, paclitaxel, pazopanib, pomalidomide, ponatinib, procarbazine, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus, teniposide, thiotepa, topotecan, trabectedin, vandetanib, vemurafenib, vinblastine, vincristine, vinorelbine |
| GSTs | busulfan, carboplatin, chlorambucil, cisplatin, cyclophosphamide, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, etoposide, idarubicin, ifosfamide, mitomycin, mitoxantrone, oxaliplatin, tamoxifen, vinblastine, vincristine, vinorelbine |
| UGTs | anastrozole, axitinib, bicalutamide, doxorubicin, epirubicin, etoposide, exemestane, irinotecan, sorafenib, regorafenib, tamoxifen, teniposide, topotecan |

ตารางที่ 2 ยารักษาโรคมะเร็งที่มีการเมตาบอไลต์ผ่านเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 และโปรตีนตัวพา (Fasinu and Rapp, 2019) (ต่อ)

| ไซโตโครมพี 450/โปรตีนตัวพา | ยารักษาโรคมะเร็ง |
|---------------------------------------|--|
| P-glycoprotein (ABCB-1, MDR-1) | axitinib, bicalutamide, bosutinib, cytarabine, dactinomycin, dasatinib, daunorubicin, docetaxel, doxorubicin, epirubicin, etoposide, gefetinib, idarubicin, imatinib, irinotecan, methotrexate, mitoxantrone, paclitaxel, sunitinib, vincristine |
| MRP-1 (ABCC-1) | chlorambucil, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, etoposide, idarubicin, irinotecan, melphalan, methotrexate, mitoxantrone, tenoposide, topotecan, vinblastine, vincristine |
| MRP-2 (ABCC-2) | methotrexate, sulfinpyrazone, vinblastine |
| BCRP (ABCG-2, MXR) | bicalutamide, dasatinib, docetaxel, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, gefetinib, idarubicin, imatinib, irinotecan, mitoxantrone, nilotinib, paclitaxel, sorafenib, sunitinib, topotecan |

ABC, ATP-binding cassette; BCRP, breast cancer resistant protein; MDR, multidrug resistance gene; MRP, multidrug resistance-associated protein; MXR, mitoxantrone resistance associated protein. GSTs, glutathione S-transferase, UGTs, UDP-glucuronosyltransferas

ผลไม้ที่มีรายงานการเกิดอันตรกิริยากับยาที่ใช้รักษามะเร็ง

ผลไม้ที่มีรายงานการเกิดอันตรกิริยากับยาที่ใช้รักษาโรคมะเร็งมีอยู่หลายชนิด การศึกษาผลไม้บางชนิดอาจไม่ได้ทำกับยาที่ใช้รักษามะเร็งโดยตรงหรือเป็นการศึกษาในหลอดทดลอง เนื่องจากข้อจำกัดต่างๆทำให้ข้อมูลด้านคลินิกที่ศึกษากับมนุษย์มีน้อย ข้อมูลที่ได้ทำการทบทวนวรรณกรรมสรุปไว้ในตารางที่ 3 เน้นข้อมูลที่มีผลการทดสอบการเปลี่ยนแปลง AUC และการทดสอบในมนุษย์หรือสัตว์ทดลองเป็นหลัก

เกรปฟรุ้ต (*Citrus paradisi*, Grapefruit) เป็นผลไม้ที่มีสายพันธุ์คล้ายส้มโอมีสารสำคัญคือสารกลุ่ม flavonoids และสารกลุ่ม furanocoumarins (Bailey, Arnold, *et al.*, 1993; Bailey, Arnold, *et al.*, 1993; Rashid *et al.*, 1993) สารกลุ่ม furanocoumarins ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมพี 3A พี-กลัยโคโปรตีน OATP และ BCRP ได้ ข้อมูลการเกิดอันตรกิริยาเมื่อใช้ร่วมกับยาที่ใช้รักษามะเร็งมีอยู่หลายการศึกษา เช่น การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างสารสกัดเกรปฟรุ้ตกับยา dasatinib ในหลอดทดลอง พบว่าสามารถยับยั้งการทำงานของพี-กลัยโคโปรตีน และ BCRP ส่งผลทำให้มีการขนส่งยาออกนอกเซลล์ลดลงทำให้ระดับยา dasatinib ในเซลล์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (Fleisher *et al.*, 2015) การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างสารสกัดเกรปฟรุ้ตกับยา vinblastine พบว่าสารสกัดเกรปฟรุ้ตสามารถเพิ่มระดับยา vinblastine ในเซลล์อย่างมี

นัยสำคัญ โดยผ่านกลไกการยับยั้งการทำงานของ BCRP (Takanaga *et al.*, 1998) การรับประทานน้ำเกรปฟรุ้ตร่วมกับการให้ยา etoposide ชนิดรับประทานพบว่าลด AUC ร้อยละ 26 และลดการดูดซึมยาร้อยละ 20.8 (Reif *et al.*, 2002) ซึ่งการศึกษานี้ขัดแย้งในทางทฤษฎีเนื่องจากการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 และ พี-กลัยโคโปรตีนที่ลำไส้ควรทำให้ระดับ AUC และการดูดซึมเพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตามเมื่อทดลองโดยให้ร่วมกับยา ketoconazole ที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมพี 3A4 และ พี-กลัยโคโปรตีนได้พบว่ายา etoposide มี AUC เพิ่มขึ้น (Yong *et al.*, 2007) การรับประทานน้ำเกรปฟรุ้ตร่วมกับยา nilotinib พบว่าเพิ่ม AUC ร้อยละ 29 และ ระดับยาสูงสุดในเลือดร้อยละ 60 ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์คือ อาการอาเจียน และปวดศีรษะ ดังนั้นจึงไม่ควรรับประทานน้ำเกรปฟรุ้ตกับยา nilotinib (Yin *et al.*, 2010) การรับประทานน้ำเกรปฟรุ้ต ร่วมกับยา sunitinib จะเพิ่มการดูดซึมร้อยละ 11 AUC ร้อยละ 10 และ ระดับยาสูงสุดในเลือดร้อยละ 10 ผลดังกล่าวไม่มีความสัมพันธ์ทางคลินิก (Van Erp *et al.*, 2011) การรับประทานน้ำเกรปฟรุ้ต 236 มิลลิลิตร ร่วมกับการให้ยา cyclosporin 7.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แบบยารับประทาน โดยให้ยา cyclosporin 30 นาที และให้ซ้ำอีก ที่ 3.5 7.5 และ 11.5 ชั่วโมง พบว่าเพิ่ม AUC ร้อยละ 55 ระดับยาสูงสุดในเลือดร้อยละ 35 (Edwards *et al.*, 1999) มีกรณีศึกษาผู้ป่วย

หนึ่งรายที่รับประทานน้ำเกรปฟรุตปริมาณ 240 มิลลิลิตร ต่อวัน ติดต่อกัน 3 เดือนระหว่างที่ได้รับยา docetaxel เพื่อรักษามะเร็ง หลอดอาหารพบว่ายา docetaxel เพิ่ม AUC ร้อยละ 158 ลดการ ขับถ่ายออกร้อยละ 61 และสัมพันธ์กับพิษทางโลหิตวิทยาที่ เพิ่มขึ้น (Valenzuela *et al.*, 2011)

ส้มโอ (Citrus grandis) เป็นผลไม้ที่พบในประเทศไทย มีลักษณะคล้ายกับเกรปฟรุตโดยมีสารกลุ่ม furanocoumarins เหมือนกันแต่ปริมาณสารน้อยกว่าทำให้ยับยั้งการทำงานของ เอนไซม์ไซโตโครมพี 3A4 และ พี-กลัยโคโปรตีนน้อยกว่าเกรป ฟรุต (Ishihara *et al.*, 2011) นอกจากนั้นการศึกษาในหลอด

ทดลองพบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครมพี 2C9 ด้วย (Hidaka *et al.*, 2008) การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีเพศชาย ชาวไทย โดยให้รับประทานน้ำส้มโอปริมาณ 250 มิลลิลิตร ก่อน กินยา cyclosporin 1 ชั่วโมง แล้วให้ซ้ำอีกครั้งที่ 10 นาทีหลังกิน ยา พบว่าเพิ่มค่า AUC ร้อยละ 30 และ ระดับยาสูงสุดในเลือด ร้อยละ 37.5 (Anlamert *et al.*, 2015) การศึกษาในประเทศ แคนาดาโดยให้อาสาสมัครสุขภาพดีกินยา cyclosporin 200 มิลลิกรัม ตามด้วยน้ำส้มโอ 240 มิลลิลิตร พบว่าเพิ่มค่า AUC ร้อยละ 18.9 และระดับยาสูงสุดในเลือดร้อยละ 12.1 (Grenier *et al.*, 2006)

ตารางที่ 3 ผลไม้และอันตรกิริยากับยารักษาโรคมะเร็งและยาอื่น

| ชนิดผลไม้ | รูปแบบและปริมาณ | กลไก | รูปแบบการศึกษา | ผลการทดลอง | ระดับอันตรกิริยา |
|---|--|--|--|---|------------------|
| เกรปฟรุต (Grapefruit) | น้ำเกรปฟรุต 100 มิลลิลิตร. และ ยา Etoposide 50 มิลลิกรัม รับประทานวันที่ 1, 4, และ 8 (Reif <i>et al.</i> , 2002) | ↓CYP3A4, P-gp และ OATP | RCT, cross over, N=6 ผู้ป่วยมะเร็งปอด ชนิด SLCL | ↓AUC 26.2%, bioavailability 52.4% AUC เปลี่ยน 0.76 เท่า ผู้วิจัยให้เหตุผลว่าลดลงด้วยความบังเอิญ | เล็กน้อย |
| | น้ำเกรปฟรุต 240 มิลลิลิตร และ ยา nilotinib 400 มิลลิกรัม รูปแบบ รับประทาน (Yin <i>et al.</i> , 2010) | | Open label, RCT, cross over N = 21 อาสาสมัครสุขภาพดี | ↑AUC 29%, Cmax 60% AUC เปลี่ยน 1.18 เท่า | เล็กน้อย |
| | น้ำเกรปฟรุต 200 มิลลิลิตร 3 ครั้ง/วัน และ ยา Sunitinib 400 มิลลิกรัม/วัน รูปแบบรับประทาน (Van Erp <i>et al.</i> , 2011) | | Open label, N = 8 ผู้ป่วยมะเร็งโรดไต และ GISTs | ↑AUC 10%, Cmax 10% AUC เปลี่ยน 1.11 เท่า | เล็กน้อย |
| | น้ำเกรปฟรุต 250 มิลลิลิตร/วัน ติดต่อกัน 3 เดือน และ ยา Docetaxel 74 มิลลิกรัม (40 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) ให้ทางหลอดเลือดดำ (Valenzuela <i>et al.</i> , 2011) | | Case report N=1 ผู้ป่วยโรคมะเร็ง หลอดอาหารอายุ 52 ปี | ↑AUC 158% ↓clearance 61.3% AUC เปลี่ยน 2.58 เท่า | ปานกลาง |
| น้ำเกรปฟรุต 236 มิลลิลิตร และ หลังกินยา 3.5 7.5 และ 11.5 ชั่วโมง และ ยา Cyclosporine 7.5 มิลลิกรัม ต่อกลืนกรั้ม รูปแบบ รับประทาน (Edwards <i>et al.</i> , 1999) | | RCT, crossover study N = 7 อาสาสมัครสุขภาพดี | ↑AUC 55% , Cmax 35% AUC เปลี่ยน 1.55 เท่า | อ่อน | |

ตารางที่ 3 ผลไม้และอันตรกิริยากับยารักษาโรคมะเร็งและยาอื่น (ต่อ)

| ชนิดผลไม้ | รูปแบบและปริมาณ | กลไก | รูปแบบการศึกษา | ผลการทดลอง | ระดับอันตรกิริยา |
|-------------------------|---|--------------------------|--|--|------------------|
| ส้มโอ (Pomelo) | น้ำส้มโอ 250 มิลลิลิตร ก่อน 1 ชั่วโมง และหลังกิน ยา 10 นาที และ ยา Cyclosporine 200 มิลลิกรัม รูปแบบ รับประทาน (Anlamlert <i>et al.</i> , 2015) | ↓CYP3A4, P-gp และOATP | open label, RCT, crossover N = 8 อาสาสมัครสุขภาพดี | ↑AUC 30%, Cmax 37.5% AUC เปลี่ยน 1.29 เท่า | อ่อน |
| | น้ำส้มโอ 240 มิลลิลิตร และ ยา Cyclosporine 200 มิลลิกรัม รูปแบบ รับประทาน (Grenier <i>et al.</i> , 2006) | | open-label, RCT, 3- way crossover, N = 12 อาสาสมัครสุขภาพดี | ↑AUC 18.9% , Cmax 12.1% AUC เปลี่ยน 1.19 เท่า | เล็กน้อย |
| ส้ม (citrus) | น้ำส้ม Seville 240 มิลลิลิตร และ ยา felodipine 10 มิลลิกรัม รูปแบบรับประทาน (Malhotra <i>et al.</i> , 2001) | ↓CYP3A4 | three-way RCT crossover study N=10 อาสาสมัครสุขภาพดี | ↑AUC 76% Cmax 21% AUC เปลี่ยน 1.76เท่า | เล็กน้อย |
| | น้ำส้ม 200 มิลลิลิตร 3 ครั้ง/ วัน 3 วัน และ ยา atenolol 50 มิลลิกรัม (+ น้ำส้ม 200 ให้วันที่ 3) ส้มไม่ระบุนุสหายพันธุ์ (Lilja <i>et al.</i> , 2005) | ↑CYP3A4 | randomized cross- over study N = 10 อาสาสมัครสุขภาพดี | ↓AUC 38%, Cmax 49% AUC เปลี่ยน 1.62เท่า | อ่อน |
| | น้ำส้ม 200 มิลลิลิตร 3 ครั้ง/ วัน 3 วัน และ ยา celiprolol 100 มิลลิกรัม (+ น้ำส้ม 200 ให้วันที่ 3) ส้มไม่ระบุนุสหายพันธุ์ (Lilja <i>et al.</i> , 2004) | ↓bioavailability | randomized crossover study N = 10 อาสาสมัครสุขภาพดี | ↓AUC 89%, Cmax 82% AUC เปลี่ยน 5.7เท่า | มาก |
| แอปเปิ้ล (apple) | น้ำแอปเปิ้ล 200 มิลลิลิตร 3 ครั้ง/วัน 5 วัน และ ยา aliskiren 150 มิลลิกรัม วันที่ 3 (Tapaninen <i>et al.</i> , 2011) | ↓OATP2B1 | randomized crossover study N = 12 อาสาสมัครสุขภาพดี | ↓AUC 63% Cmax 84% P < 0.001 AUC เปลี่ยน 2.6เท่า | ปานกลาง |
| ทับทิม (pomegranate) | น้ำทับทิม 2 มิลลิลิตร และ ยา carbamazepine 50 มิลลิกรัม ให้ทางหลอดเลือด ดำ (Hidaka <i>et al.</i> , 2005) | ↓CYP3A | หนูทดลอง | ↑AUC 45% p<0.01, Cmax 39% p < 0.05 AUC เปลี่ยน 1.45 เท่า | อ่อน |

ตารางที่ 3 ผลไม้และอันตรกิริยากับยารักษาโรคมะเร็งและยาอื่น (ต่อ)

| ชนิดผลไม้ | รูปแบบและปริมาณ | กลไก | รูปแบบการศึกษา | ผลการทดลอง | ระดับอันตรกิริยา |
|------------------------|---|-----------------------------------|--|---|------------------|
| สับปะรด (pineapple) | น้ำสับปะรด 10 มิลลิลิตรต่อ กิโลกรัม และยา fexofenadine 10 มิลลิกรัม รูปแบบรับประทาน (Amadi and Lemon, 2018) | ↓P-gp, OATP | หนูทดลอง N= 15 | ↑AUC 31% Cmax 3% AUC เปลี่ยน 1.30เท่า | อ่อน |
| | น้ำสับปะรด 250 มิลลิลิตร/ วัน 4 วัน และ ยา celecoxib 100 มิลลิกรัม (วันที่ 4) ยา montelukast 10 มิลลิกรัม (วันที่ 4) (Helmy and El-Bedaiwy, 2020) | ↓ CYP2C9, CYP3A4 และ CYP2D6 | randomized crossover study N = 24 อาสาสมัครสุขภาพดี | ↑celecoxib AUC 60% Cmax 40% AUC เปลี่ยน 1.6เท่า ↑montelukast AUC 48% Cmax 21% AUC เปลี่ยน 1.48เท่า | อ่อน |
| หม่อน (Mulberry) | น้ำลูกหม่อน 2 g/kg และ ยา Cyclosporin 2.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม รูปแบบรับประทาน (Hsu <i>et al.</i> , 2013) | ↓CYP3Aและ P- gp | หนูทดลอง N = 6 | ↓AUC 53 % และ Cmax 65.8% AUC เปลี่ยน 2.1เท่า | ปานกลาง |
| มะละกอ (Papaya) | ผลมะละกอสกัดหยาบ + ยา Phenytoin (Oga <i>et al.</i> , 2013) | ↓P-gp | หนูทดลอง | ↑AUC 30% และ Cmax 17% AUC เปลี่ยน 1.3เท่า | อ่อน |

RCT, randomize control trial, AUC, area under curve, Cmax, maximum concentration, Pt, patient, SCLC, small cell lung cancer, GIST, gastrointestinal stromal tumor, IV, intravenous injection, ↓, decrease, ↑, increase

แอปเปิ้ล (*Malus domestica*, Apple) การศึกษาในหลอดทดลองกับยา dasatinib พบว่าสามารถเกิดอันตรกิริยาผ่านกลไกการยับยั้ง BCRP ได้ ทำให้ระดับยา dasatinib ในเซลล์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยสารออกฤทธิ์คือ hesperidin (Fleisher *et al.*, 2015) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมพี 1A1, OATP และ BCRP ได้ (Tapaninen *et al.*, 2011; Pohl *et al.*, 2006)

ส้ม (*Citrus*) เป็นผลไม้มีหลายสายพันธุ์ การศึกษาอันตรกิริยาที่เกิดกับยามะเร็ง ได้แก่การศึกษาในหลอดทดลองกับยา dasatinib ซึ่งพบว่าสามารถยับยั้งการทำงานของพี-กลัยโคโปรตีน และ BCRP ได้ ทำให้ระดับยา dasatinib ในเซลล์เพิ่มอย่างมีนัยสำคัญ โดยสารออกฤทธิ์คือ tangeretin และ nobiletin (Fleisher *et al.*, 2015) การศึกษาส้ม Seville หรือส้ม

ขม (*Citrus aurantium*, Seville orange) โดยการให้ cyclosporin 7.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม รูปแบบรับประทานร่วมกับการให้น้ำส้ม seville ประมาณ 236 มิลลิลิตร ก่อนให้ยา cyclosporin 30 นาที และให้ซ้ำอีกที่ 3.5 7.5 และ 11.5 ชั่วโมง พบว่า AUC และระดับยาสูงสุดในเลือดไม่เพิ่มขึ้น (Edwards *et al.*, 1999) จากการศึกษาแบบ systemic analysis ที่ศึกษาผลของผลไม้ในกลุ่มส้ม ประกอบไปด้วย เกรปฟรุ้ต, ส้ม, เลมอน, ส้มโอ, และมะนาว ต่อระดับยา cyclosporin ในอาสาสมัครสุขภาพดี เปรียบเทียบกับคนที่ไม่ได้กิน พบว่าผลไม้ที่เพิ่ม AUC และระดับยาสูงสุดในเลือดอย่างมีนัยสำคัญได้แก่ เกรปฟรุ้ต และส้มโอ โดยเกรปฟรุ้ต เพิ่ม AUC และระดับยาสูงสุดในเลือดมากกว่า ส้มโอ แต่ค่าครึ่งชีวิตในส้มโอจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (Sridharan and Sivaramakrishnan, 2016)

ผลไม้ที่พึงระวังการใช้ร่วมกับยารักษามะเร็ง

มะเฟือง (*Averrhoa carambola*, Star fruit) มีความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครมพี 3A ที่สูง (มากกว่าเกรปฟรุต) จากการศึกษานี้ในหลอดทดลองโดยใช้ยา midazolam เป็นสารตั้งต้นมาตรฐานที่จะถูกเอนไซม์ไซโตโครมพี 3A เปลี่ยนไปเป็นสาร 1-hydroxymidazolam ทำการวัดความสามารถในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์โดยดูจากปริมาณ 1-hydroxymidazolam ที่มีอยู่ (residual activity) สารที่มีความสามารถในการยับยั้งของเอนไซม์สูงค่า residual activity จะน้อยในทางตรงกันข้ามถ้ามีค่ามาก แสดงว่าความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์น้อยกว่า (ตารางที่ 4) (Hidaka et al., 2004) อีกการศึกษาทำในหลอดทดลองมีการใช้สารสกัดหยาบจากมะเฟืองทดสอบพบว่าการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครมพี 2A6, 1A2, 2D6, 2E1, 2C8, และ 3A4 โดยความแรงในการยับยั้งเรียงจากมากไปน้อยตามลำดับ (Zhang et al., 2007) จาก

ข้อมูลดังกล่าวมะเฟืองเป็นผลไม้ที่มีแนวโน้มจะเกิดอันตรกิริยากับยาที่ใช้ในการรักษามะเร็งได้ค่อนข้างสูง จึงควรแนะนำไม่ให้ผู้ป่วยกินมากเกินไประหว่างที่ใช้ยารักษามะเร็งอยู่ อย่างไรก็ตามยังไม่มีผลการศึกษาที่ทำในมนุษย์

ทับทิม (*Punica granatum*) มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครมพี 3A4 และ 2C9 ได้ จากตารางที่ 2 นั้นแสดงให้เห็นว่าความแรงของการยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครมพี 3A4 มีค่อนข้างมากเช่นเดียวกับมะเฟือง (Hidaka et al., 2004; Srinivas, 2013)

มะม่วง (*Mangifera indica*) มีสารออกฤทธิ์ที่สำคัญคือ mangiferin โดยฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครมพี 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 3A4 และ UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) ได้ (Rodeiro et al., 2013) นอกจากนี้สาร mangiferin ยังมีฤทธิ์กระตุ้น ABCB1 ให้มีการทำงานมากขึ้น (Chieli et al., 2010)

ตารางที่ 4 ความสามารถของผลไม้ต่อการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมพี 3A (Hidaka et al., 2004)

| ชนิดผลไม้ | Residual activity (%) ^a |
|--------------------------------|------------------------------------|
| มะละกอ (Common papaw) | 11.4±1.9 |
| แก้วมังกร (Dragon fruit) | 94.3 ± 2.1 |
| กีวี (Kiwi fruit) | 82.2 ± 3.4 |
| มะม่วง (Mango) | 66.4 ± 6.3 |
| เสาวรส (Passion fruit) | 97.5 ± 1.9 |
| ทับทิม (Pomegranate) | 3.2 ± 0.1 |
| เงาะ (Rambutan) | 75.2 ± 4.7 |
| มะเฟือง (Star fruit) | 0.1 ± 0.0 |
| เกรปฟรุต (white) | 14.7 ± 0.5 |
| ส้มวาเลนเซีย (Valencia orange) | 60.8 ± 4.9 |

a: ร้อยละของปริมาณ 1-hydroxymidazolam จากการเปลี่ยนแปลงยา midazolam ด้วยเอนไซม์ไซโตโครมพี 3A

สับปะรด (*Ananas comosus*) มีสารออกฤทธิ์ที่สำคัญคือ bromelain ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครมพี 2C9 สูงเมื่อเปรียบเทียบกับผลไม้ชนิดอื่นดังตารางที่ 3 (M. Hidaka et al., 2008) จากการศึกษาในประเทศไทยพบว่าสับปะรดมีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครมพี 1A1, 1A2, 2E1 และ 3A11 มากเมื่อเปรียบเทียบกับ กล้วยน้ำว่า ฝรั่ง มังคุด มะม่วงสุก และมะละกอสุก (Chatuphonprasert and Jarukamjorn, 2012) มีการศึกษาในหนูทดลองโดยให้น้ำสับปะรด 10 มิลลิลิตรต่อ

กิโลกรัม ร่วมกับยา fexofenadine 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางปาก (สารตั้งต้นของฟี-กลัยโคโปรตีน) พบว่าเพิ่ม AUC ร้อยละ 31 อย่างมีนัยสำคัญ และลด Cmax ร้อยละ 3 แสดงให้เห็นถึงว่าน้ำสับปะรดมีฤทธิ์ยับยั้งฟี-กลัยโคโปรตีนได้ (Amadi and Lemon, 2018) การศึกษาให้น้ำสับปะรดทางปากร่วมกับยา celecoxib และยา montelukast พบว่าสามารถเพิ่ม AUC และ Cmax ได้อย่างมีนัยสำคัญ (Helmy and El-Bedaiwy, 2020)

หม่อน (*Morus nigra*) มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมพี 3A4 การศึกษาโดยให้ยา cyclosporin ร่วมกับสารสกัดหม่อนในหนูทดลองพบว่าลด AUC และ Cmax ได้ร้อยละ 53.2 และร้อยละ 65.8 ตามลำดับ (Hsu *et al.*, 2013) สารสกัดหม่อนจากต้นหม่อนมีสารสำคัญคือ mulberrin มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ OATP 2B1 (Ali *et al.*, 2020; Wen *et al.*, 2016)

บลูเบอร์รี่ (*Vaccinium corymbosum*) มีสารกลุ่ม anthocyanins เป็นสารสำคัญ การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 12 คน พบว่าน้ำบลูเบอร์รี่ไม่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมพี 3A และ 2C9 (Hanley *et al.*, 2013)

ฝรั่ง (*Psidium guajava*) มีสารกลุ่ม flavonoids และกลุ่ม phenolic compound การศึกษาในหลอดทดลองโดยใช้สารสกัดหม่อนจากผลฝรั่ง พบว่า มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครมพี 1A1, 1A2, และ CYP3A11 (Chatuphonprasert and Jarukamjorn, 2012) อีกการศึกษาทำในหนูทดลอง โดยใช้ส่วนใบสกัดหม่อน (นำไปใช้เป็นชาใบฝรั่ง) พบว่าไม่มีฤทธิ์ต่อการยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครมพี 3A (Kaneko *et al.*, 2013)

กีวี (*Actinidia chinensis*) มีสารกลุ่ม triterpenoids การใช้สารสกัดหม่อนจากรากของกีวี พบว่าออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครมพี 2C9, 2C19, 2D6, และ 3A4 พบว่าเมื่อเพิ่มความเข้มข้นมากขึ้นการออกฤทธิ์ยับยั้งจากมากขึ้นตามไปด้วย (Xu *et al.*, 2016) ส่วนสารสกัดหม่อนของผลมีการศึกษาพบว่าออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมพี 2C9 เล็กน้อย (M. Hidaka *et al.*, 2008)

มะละกอ (*Carica papaya*) ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครมพี 3A, 2E1, 2C9 และพี-กลัยโคโปรตีน (M. Hidaka *et al.*, 2008; Chatuphonprasert and Jarukamjorn, 2012) การศึกษาในหนูทดลองพบว่าเมื่อให้สารสกัดจากผลมะละกอร่วมกับยา phenytoin สามารถเพิ่ม AUC ร้อยละ 30 และ Cmax ร้อยละ 17 โดยผ่านกลไกการยับยั้งพี-กลัยโคโปรตีน (Oga *et al.*, 2013)

เสาวรส (*Punica granatum*) ส่วนที่ใช้คือน้ำจากผลสกัดหม่อน มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมพี 2C9 (M. Hidaka *et al.*, 2008) แต่ไม่มีผลการศึกษาทางคลินิก

ลิ้นจี่ (*Lichi chinensis*) จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าน้ำลิ้นจี่มีฤทธิ์ยับยั้งต่อเอนไซม์ CYP2C9 (M. Hidaka *et al.*, 2008) ไม่มีผลการศึกษาทางคลินิก

แก้วมังกร (*Hylocereus undatus*) ส่วนที่ใช้คือเนื้อของผลสกัดหม่อนมีฤทธิ์ยับยั้งต่อเอนไซม์ CYP3A ไม่มีผลการศึกษาทางคลินิก (Muneaki Hidaka *et al.*, 2004)

สรุป

ผลไม้มีอันตรกิริยากับยาที่ใช้รักษาโรคเรื้อรังหลายชนิดส่วนมากอยู่ในรูปแบบยาเกิน ซึ่งมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับผลไม้ที่บริเวณลำไส้เล็กได้ ข้อสังเกตจากการทบทวนวรรณกรรมคือ ปริมาณที่ใช้บางงานวิจัยจะใช้มากกว่าการกินในชีวิตประจำวัน การทดสอบส่วนใหญ่ทำในอาสาสมัครสุขภาพดี และส่วนใหญ่ข้อมูลมาจากหลอดทดลอง การนำไปปรับใช้จะต้องระมัดระวัง อย่างไรก็ตามแม้ว่าระดับอันตรกิริยาน้อย แต่ควรระมัดระวังในการให้คำแนะนำ พร้อมติดตามหรือให้คำปรึกษากับผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคเรื้อรังอย่างใกล้ชิด เนื่องจากยาบางชนิดมีช่วงการรักษาแคบ และไม่ควรระมัดระวังให้ผู้ป่วยห้ามหรือหยุดทานผลไม้ไปเลย เนื่องจากสารอาหารในผลไม้ก็มีความสำคัญต่อการซ่อมแซมและฟื้นฟูร่างกายผู้ป่วย อาจดูแลเป็นพิเศษในผลไม้ที่มีรายงานว่า เป็นออกฤทธิ์กระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 พี-กลัยโคโปรตีนที่แรง เช่น เกรปฟรุ้ต มะเฟือง สับปะรด ส้มโอ เป็นต้น เมื่อเกิดอันตรกิริยาแล้วส่งผลทำให้เกิดอาการที่เป็นอันตรายกับผู้ป่วย ควรหาสาเหตุให้แน่ชัดก่อน ถ้าเกิดจากผลไม้จริงควรแนะนำให้หยุดรับประทานผลไม้ชนิดนั้นหรือชนิดอื่นที่อาจมีผลยาเช่นเดียวกัน ในช่วงที่ใช้ยาหรือทำการรักษาโรคเรื้อรังไปก่อน โดยเฉพาะผลไม้ที่มีต่อโปรตีนตัวพา ไซโตโครม พี450 หรือ พี-กลัยโคโปรตีน คล้ายหรือรูปแบบเดียวกัน

References

- Ali, Y., Shams, T., Wang, K., Cheng, Z., Li, Y., Shu, W., *et al.* (2020). The involvement of human organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug-herb/food interactions. *Chinese Medicine*, 15(1), 71.
- Amadi, C., & Lemon, K. (2018). Effect of pineapple (*Ananas comosus*) and uziza (*Piper guineense*) extracts on fexofenadine bioavailability : possible role of p-glycoprotein (P-GP) and organic anion transporting polypeptides (OATPS). *Int Res J Pharm*, 9, 17-21.



- Anlamlert, W., Sermsappasuk, P., Yokubol, D., & Jones, S. (2015). Pomelo enhances cyclosporine bioavailability in healthy male Thai volunteers. *J Clin Pharmacol*, 55(4), 377-383.
- Bailey, D. G., Arnold, J. M., Munoz, C., & Spence, J. D. (1993). Grapefruit juice--felodipine interaction: mechanism, predictability, and effect of naringin. *Clin Pharmacol Ther*, 53(6), 637-642.
- Bailey, D. G., Arnold, J. M., Strong, H. A., Munoz, C., & Spence, J. D. (1993). Effect of grapefruit juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 54(6), 589-594.
- Bjornsson, T. D., Callaghan, J. T., Einolf, H. J., Fischer, V., Gan, L., Grimm, S., et al. (2003). The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: a PhRMA perspective. *J Clin Pharmacol*, 43(5), 443-469.
- Chatuphonprasert, W., & Jarukamjorn, K. (2012). Impact of six fruits--banana, guava, mangosteen, pineapple, ripe mango and ripe papaya--on murine hepatic cytochrome P450 activities. *J Appl Toxicol*, 32(12), 994-1001.
- Chieli, E., Romiti, N., Rodeiro, I., & Garrido, G. (2010). In vitro modulation of ABCB1/P-glycoprotein expression by polyphenols from *Mangifera indica*. *Chem Biol Interact*, 186(3), 287-294.
- DuBuske, L. M. (2005). The role of p-glycoprotein and organic anion-transporting polypeptides in drug Interactions. *Drug Safety*, 28(9), 789-801.
- Edwards, D. J., Fitzsimmons, M. E., Schuetz, E. G., Yasuda, K., Ducharme, M. P., Warbasse, L. H., et al. (1999). 6',7'-Dihydroxybergamottin in grapefruit juice and Seville orange juice: effects on cyclosporine disposition, enterocyte CYP3A4, and p-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther*, 65(3), 237-244.
- Fasinu, P. S., & Rapp, G. K. (2019). Herbal interaction with chemotherapeutic drugs—A focus on clinically significant findings. *Frontiers in Oncology*, 9(1356).
- Fleisher, B., Unum, J., Shao, J., & An, G. (2015). Ingredients in fruit juices interact with dasatinib through inhibition of BCRP: a new mechanism of beverage-drug interaction. *J Pharm Sci*, 104(1), 266-275.
- Grenier, J., Fradette, C., Morelli, G., Merritt, G. J., Vranderick, M., & Ducharme, M. P. (2006). Pomelo juice, but not cranberry juice, affects the pharmacokinetics of cyclosporine in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 79(3), 255-262.
- Hanley, M. J., Masse, G., Harmatz, J. S., Cancalon, P. F., Dolnikowski, G. G., Court, M. H., et al. (2013). Effect of blueberry juice on clearance of buspirone and flurbiprofen in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 75(4), 1041-1052.
- Helmy, S. A., & El-Bedaiwy, H. M. (2020). Effect of pineapple juice on the pharmacokinetics of celecoxib and montelukast in humans. *11(5)*, 301-311.
- Hidaka, M., Fujita, K.-i., Ogikubo, T., Yamasaki, K., Iwakiri, T., Okumura, M., et al. (2004). Potent inhibition by star fruit of human cytochrome P450 3A (CYP3A) activity. *Drug Metabol Dispos*, 32(6), 581-583.
- Hidaka, M., Nagata, M., Kawano, Y., Sekiya, H., Kai, H., Yamasaki, K., et al. (2008). Inhibitory effects of fruit juices on cytochrome P450 2C9 activity in vitro. *Biosci Biotechnol Biochem*, 72(2), 406-411.
- Hidaka, M., Okumura, M., Fujita, K., Ogikubo, T., Yamasaki, K., Iwakiri, T., et al. (2005). Effects of pomegranate juice on human cytochrome p450 3A (CYP3A) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. *Drug Metab Dispos*, 33(5), 644-648.
- Hsu, P.-W., Shia, C.-S., Lin, S.-P., Chao, P.-D. L., Juang, S.-H., & Hou, Y.-C. (2013). Potential risk of mulberry--drug Interaction: modulation on p-glycoprotein and cytochrome P450 3A. *J Agr Food Chem*, 61(18), 4464-4469.

- Huang, S. M., Strong, J. M., Zhang, L., Reynolds, K. S., Nallani, S., Temple, R., *et al.* (2008). New era in drug interaction evaluation: US Food and Drug Administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process. *J Clin Pharmacol*, 48(6), 662-670.
- Ishihara, M., Toda, H., Sunagane, N., & Ohta, T. (2011). Furanocoumarins contents and cytochrome P450 3A (CYP3A) inhibitory activities of various processed fruit peel products: outflow of 6',7'-Dihydroxybergamottin during processing treatment of peel. *Yakugaku Zasshi*, 131(5), 679-684.
- Kaneko, K., Suzuki, K., Iwadata-Iwata, E., Kato, I., Uchida, K., & Onoue, M. (2013). Evaluation of food-drug interaction of guava leaf tea. *Phytother Res*, 27(2), 299-305.
- Lilja, J. J., Juntti-Patinen, L., & Neuvonen, P. J. (2004). Orange juice substantially reduces the bioavailability of the beta-adrenergic-blocking agent celiprolol. *Clin Pharmacol Ther*, 75(3), 184-190.
- Lilja, J. J., Raaska, K., & Neuvonen, P. J. (2005). Effects of orange juice on the pharmacokinetics of atenolol. *Eur J Clin Pharmacol*, 61(5-6), 337-340.
- Malhotra, S., Bailey, D. G., Paine, M. F., & Watkins, P. B. (2001). Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clin Pharmacol Ther*, 69(1), 14-23.
- Oga, E. F., Sekine, S., & Horie, T. (2013). Ex vivo and in vivo investigations of the effects of extracts of *Vernonia amygdalina*, *Carica papaya* and *Tapinanthus sessilifolius* on digoxin transport and pharmacokinetics: assessing the significance on rat intestinal p-glycoprotein efflux. *Drug Metab Pharmacokinet*, 28(4), 314-320.
- Pohl, C., Will, F., Dietrich, H., & Schrenk, D. (2006). Cytochrome P450 1A1 expression and activity in Caco-2 cells: modulation by apple juice extract and certain apple polyphenols. *J Agric Food Chem*, 54(26), 10262-10268.
- Rashid, J., McKinstry, C., Renwick, A. G., Dirnhuber, M., Waller, D. G., & George, C. F. (1993). Quercetin, an in vitro inhibitor of CYP3A, does not contribute to the interaction between nifedipine and grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol*, 36(5), 460-463.
- Reif, S., Nicolson, M. C., Bisset, D., Reid, M., Kloft, C., Jaehde, U., *et al.* (2002). Effect of grapefruit juice intake on etoposide bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol*, 58(7), 491-494.
- Rodeiro, I., José Gómez-Lechón, M., Perez, G., Hernandez, I., Herrera, J. A., Delgado, R., *et al.* (2013). *Mangifera indica* L. extract and mangiferin modulate cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase enzymes in primary cultures of human hepatocytes. *Phytother Res*, 27(5), 745-752.
- Sridharan, K., & Sivaramakrishnan, G. (2016). Interaction of citrus juices with cyclosporine: systematic review and meta-analysis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 41(6), 665-673.
- Srinivas, N. R. (2013). Is pomegranate juice a potential perpetrator of clinical drug-drug interactions? Review of the in vitro, preclinical and clinical evidence. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 38(4), 223-229.
- Takanaga, H., Ohnishi, A., Matsuo, H., & Sawada, Y. (1998). Inhibition of vinblastine efflux mediated by p-glycoprotein by grapefruit juice components in caco-2 cells. *Biol Pharm Bull*, 21(10), 1062-1066.
- Tapaninen, T., Neuvonen, P. J., & Niemi, M. (2011). Orange and apple juice greatly reduce the plasma concentrations of the OATP2B1 substrate aliskiren. *Br J Clin Pharmacol*, 71(5), 718-726.
- Valenzuela, B., Rebollo, J., Pérez, T., Brugarolas, A., & Pérez-Ruixo, J. J. (2011). Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients: a case report. *Br J Clin Pharmacol*, 72(6), 978-981.



- van Erp, N. P., Baker, S. D., Zandvliet, A. S., Ploeger, B. A., den Hollander, M., Chen, Z., *et al.* (2011). Marginal increase of sunitinib exposure by grapefruit juice. *Cancer Chemother Pharmacol*, 67(3), 695-703.
- Wen, F., Shi, M., Bian, J., Zhang, H., & Gui, C. (2016). Identification of natural products as modulators of OATP2B1 using LC-MS/MS to quantify OATP-mediated uptake. *Pharm Biol*, 54(2), 293-302.
- Xu, Y. X., Xiang, Z. B., Jin, Y. S., Xu, W., Sun, L. N., Chen, W. S., *et al.* (2016). Constituents from the roots of *Actinidia chinensis* and their cytochrome P450 enzyme inhibitory activities. *Chem Biodivers*, 13(11), 1454-1459.
- Yin, O. Q., Gallagher, N., Li, A., Zhou, W., Harrell, R., & Schran, H. (2010). Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy participants. *J Clin Pharmacol*, 50(2), 188-194.
- Yong, W. P., Desai, A. A., Innocenti, F., Ramirez, J., Shepard, D., Kobayashi, K., *et al.* (2007). Pharmacokinetic modulation of oral etoposide by ketoconazole in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 60(6), 811-819.
- Zhang, J. W., Liu, Y., Cheng, J., Li, W., Ma, H., Liu, H. T., *et al.* (2007). Inhibition of human liver cytochrome P450 by star fruit juice. *J Pharm Pharm Sci*, 10(4), 496-503.
- Zhang, L., Reynolds, K. S., Zhao, P., & Huang, S. M. (2010). Drug interactions evaluation: an integrated part of risk assessment of therapeutics. *Toxicol Appl Pharmacol*, 243(2), 134-145.