ชื่อพืช	**แปะก๊วย**
ชื่ออื่นๆ	Maidenhair tree
ชื่อวิทยาศาสตร์	*Ginkgo biloba* L.
ชื่อพ้อง	-
ชื่อวงศ์	GINKGOACEAE

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ลักษณะเป็นไม้ยืนต้นขนาดใหญ่ อาจสูงได้ถึง 40 เมตร ใบ เป็นใบเดี่ยวลักษณะคล้ายพัด กว้าง 5-10 ซม. ก้านใบยาว ใบแก่มีรอยหยักเว้าตรงกลาง ใบออกเวียนสลับกันหรือออกเป็นกระจุกตามปลายกิ่ง ใบอ่อนมีสีเขียวอ่อน เปลี่ยนเป็นสีเขียวเข้มเมื่อแก่และเป็นสีเหลืองทองในฤดูใบไม้ร่วง ดอก แยกเพศตัวผู้และตัวเมียอยู่คนละต้น ดอกตัวผู้ออกเป็นช่อยาว ส่วนดอกตัวเมียออกเป็นกระจุกที่ปลายกิ่งประกอบด้วยก้านดอกยาวและที่ปลายยอดจะมีไข่ (ovule) ที่ปราศจากสิ่งห่อหุ้ม 2 อัน ต้นแปะก๊วยจะออกดอกในฤดูใบไม้ผลิในต้นที่มีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป ผล มีลักษณะกลมรี ยาวประมาณ 2-3 ซม. สีเหลือง ชั้นนอกหุ้มด้วยเนื้อที่มีกลิ่นเหม็น ภายในมีเมล็ดรูปกลมรี มีเปลือกแข็งหุ้ม เนื้อในเมล็ดสีเหลืองอ่อน (1)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1. ผลของแปะก๊วยต่อกระบวนการเมแทบอลิสมของยา

สาร ginkgolide A และ B มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A ในเซลล์ตับของมนุษย์ เมื่อบ่มสาร ginkgolide A และ B ขนาด 1, 3, 10 และ 30 ไมโครโมลาร์/ลิตร กับเซลล์ตับเป็นเวลา 48 ชม. จากนั้นให้ยา testosterone 250 ไมโครโมลาร์/ลิตร นาน 30 นาที พบว่าสาร ginkgolide A และ B ที่ขนาด 30 ไมโครโมลาร์/ลิตร สามารถเหนี่ยวนำการแสดงออกของโปรตีน CYP3A ขึ้น 2.1 และ 2 เท่า ตามลำดับ และสารทั้งสองชนิดนี้ยังเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP3A ในการเหนี่ยวนำการเกิดปฏิกิริยา testosterone 6-β-hydroxylation ขึ้น 2.5 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยเปลี่ยน testosterone เป็น 6-β-hydroxytestosterone (2)

การศึกษาในเซลล์ไมโครโซมของมนุษย์พบว่าสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย EGb761 มีฤทธิ์อย่างแรงในการยับยั้ง CYP2C9 ด้วยค่าคงที่ในการยับยั้ง (Ki) เท่ากับ 14±4 มคก./มล. รองลงมาคือ CYP1A2, 2E1 และ 3A4 ด้วยค่า Ki เท่ากับ 106±24, 127±42 และ 155±43 มคก./มล. ตามลำดับ ส่วนสกัดเทอร์ปีนอยด์ที่แยกได้จากสารสกัด EGb761 มีฤทธิ์ยับยั้งเฉพาะ CYP2C9 ด้วยค่า Ki 15±6 มคก./มล. ในขณะที่ส่วนสกัดฟลาโวนอยด์ยังคงมีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2C9, 1A2, 2E1 และ 3A4 ด้วยค่า Ki 4.9-55 มคก./มล. (3)

สารกลุ่ม flavonols (kaempferol, quercetin, apigenin, 4′-O-methyl apigenin, myricetin, tamarixetin) มีฤทธิ์อย่างแรงในการยับยั้ง CYP1A2 และ 3A4 ในเซลล์ไมโครโซมของมนุษย์ ด้วยค่า IC_{50} <10 มคก./มล. สาร amentoflavone (สารกลุ่ม biflavone) มีฤทธิ์อย่างแรงในการยับยั้ง CYP2C9, 2C19, 2D6 และ 3A ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 0.019±0.002, 12.7±4.3, 13.01±1.9 และ 2.6±0.5 มคก./มล. ตามลำดับ เมื่อ

ใช้ flurbiprofen, S-mephenytoin, dextromethorphan และ triazolam เป็น substrate ในขณะที่สารกลุ่ม terpene trilactone และสารกลุ่ม flavonol glycosides มีฤทธิ์อ่อนในการยับยั้ง CYP (4) การทดสอบ enzyme assays พบว่าสาร ginkgolic acid I ที่พบใบแปะก๊วยยับยั้ง CYP1A2 (CEC), CYP2C9 (MFC), CYP2C19 (CEC), CYP2D6 (AMMC), CYP3A4 (BzRes) และ CYP3A4 (BFC) ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 4.81, 2.41, 4.22, 10.42, 18.80 และ 6.74ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ ส่วน ginkgolic acid II ให้ค่า IC_{50} ในการยับยั้ง CYP ข้างต้น เท่ากับ 4.88, 1.94, 4.41, 7.82, 15.60 และ 6.25ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ สาร bilobalide มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2D6 ด้วยค่า IC_{50} 11.23 ไมโครโมลาร์ ส่วนสาร ginkgolides A, B, C ไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าว เมื่อใช้ CEC, 7-ethoxy-3-cyanocoumarin; MFC, 7-methoxy-4-trifluoromethylcoumarin; AMMC, 3-[2-(N,N-diethyl-N-methylamino) ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin; BzRes, resorufin benzyl ether; BFC, 7-benzyloxy-4-trifluoromethylcoumarin เป็น substrate ของเอนไซม์ตามลำดับ (5)

<u>การศึกษาในสัตว์ทดลอง</u>

การศึกษาในหนูแรทพบว่าเมื่อป้อนสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย EGb761 ขนาด 100 มก./วัน ติดต่อกัน 4 วัน มีผลเพิ่มระดับ CYP3A และ CYP1A ในตับของหนูแรท (6) การป้อนอาหารที่มีส่วนผสมของสารสกัดใบแปะก๊วย 0.5% เป็นเวลา 5 วัน ส่งผลให้ระดับของ CYP ในตับของสัตว์ทดลองเพิ่มขึ้น 3.8 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม จากการทดสอบปฏิกิริยาต่อการทำงานของ CYP พบ การทำงานของ penoxyresorufin O-dealkylation (PROD) เพิ่มขึ้นสูงสุดคือ 106 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และเมื่อให้สารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 1, 10, 100 และ 1000 มก./กก.น้ำหนักตัว ทางกระเพาะอาหารหนูแรท นาน 5 วัน ให้ผลเพิ่มระดับของ CYP และทำปฏิกิริยากับ PROD ได้เช่นเดียวกับการป้อนทางปาก (7) และเมื่อป้อนสารสกัดจากใบแปะก๊วย ส่วนสกัด 1-6 ที่แยกจากสารสกัดใบแปะก๊วย และสาร bilobalide ขนาด 1,000 มก./กก. ให้แก่สัตว์ทดลองเป็นเวลา 5 วัน พบว่าส่วนสกัดที่ 1 หรือส่วนสกัดน้ำมีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP ได้ใกล้เคียงกับการใช้สารสกัดจากใบแปะก๊วย ต่อมาได้ทำการเปรียบเทียบการป้อนสาร bilobalide ที่พบในแปะก๊วย ขนาด 10.5, 21 และ 42 มก./กก. กับสารสกัดจากใบแปะก๊วยขนาด 1,000 มก./กก. ที่ควบคุมปริมาณสาร bilobalide 42 มก./กก. ให้แก่หนูแรทติดต่อกัน 5 วัน พบว่าสาร bilobalide สามารถเหนี่ยวนำ CYP ได้ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ และมีผลเหนี่ยวนำ CYP2B อย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่ขนาด 10.5 มก./กก. และที่ขนาด 42 มก./กก. ให้ค่าใกล้เคียงกับการป้อนสารสกัดจากใบแปะก๊วยที่มีการควบคุมปริมาณ bilobalide และสาร bilobalide (8) แสดงให้เห็นว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วยมีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP2B

นอกจากนี้ยังพบว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วยมีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4, 1A2, 2A4 และ CYP2B1/2 พบว่าเมื่อป้อนหนูแรทด้วยสารสกัดสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย EGb761 และสารสำคัญที่พบในแปะก๊วยได้แก่ bilobalide, ginkgolide A, ginkgolide B, quercetin และ khampferol เป็นเวลา 10 วัน พบว่าสาร bilobalide มีฤทธิ์เหนี่ยวนำการทำงานและการแสดงออกของ mRNA ของ CYP3A4, 1A2, และเพิ่มการทำงานของ CYP2E1 และ CYP2B1/2 ในตับของหนูแรทได้ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ เมื่อป้อนให้หนูแรทกินขนาดวันละ 0.3-30 มก./กก./วัน ในขณะที่สาร ginkgolide A, ginkgolide B, quercetin และ

khampferol มีผลเหนี่ยวนำ CYP1A2 ได้ตามขนาดที่ได้รับ แต่ไม่มีผลต่อ CYP3A1 นอกจากนี้ยังพบว่าสารสกัดใบแปะก๊วย EGb761 และสารสำคัญดังกล่าวไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP2D2, 2C11 และ 2C7 (9)

<u>การศึกษาทางคลินิก</u>

CYP2C9

การศึกษาผลของสารสกัดจากใบแปะก๊วยต่อการทำงานของ CYP2C9 ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 11 คน แบบไขว้สลับ แบ่งกลุ่มสุ่มให้รับประทานยา flurbiprofen 100 มก. ซึ่งเป็น substrate ของ CYP2C9 ร่วมกับสารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 60 มก. ครั้งละ 2 เม็ด หรือยาหลอก จำนวน 3 ครั้ง คือในเวลา 8.00 น., 20.00 น. และ 8.00 น. ของวันถัดมา ในการศึกษานี้ไม่พบผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาเปรียบเทียบระหว่างการรับประทานร่วมกับแปะก๊วยและยาหลอก โดยค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดออกของยา ($t_{1/2}$) มีค่าเท่ากับ 3.9 และ 3.5 ชม. ค่าพื้นที่ใต้กราฟ (total AUC) เท่ากับ 57 และ 55 มคก./มล./ชม และค่าการกำจัดออกของยา (oral clearance) เท่ากับ 32.9 และ 31.6 มล./นาที ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (10) การศึกษาถัดมาทำการทดสอบ ผลของสารสกัดใบแปะก๊วยต่อการทำงานของ CYP2C9 แบบไขว้สลับ โดยใช้ยา tolbutamide และ diclofenac เป็น substrate ของ CYP2C9 โดยให้อาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 12 คน รับประทานยา diclofenac potassium 50 มก. วันละ 2 ครั้ง นาน 14 วัน และรับประทานร่วมกับสารสกัดจากใบแปะก๊วย 120 มก. วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 8-15 ของการศึกษา อีกการทดสอบหนึ่งให้อาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 6 คน รับประทานยา tolbutamide 500 มก. แล้วเว้นระยะ 14 วันก่อนรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย 120 มก. วันละ 2 ครั้ง นาน 3 วัน แล้วจึงรับประทานยา tolbutamide 500 มก. อีกครั้งในวันที่ 4 ของการศึกษา ผลการทดสอบไม่พบผลของสารสกัดจากใบแปะก๊วยต่อประสิทธิภาพและค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาทั้งสองชนิด (11) แสดงให้เห็นว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วยไม่มีผลยับยั้ง CYP2C9 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้เมแทบอไลท์ยาสองชนิดนี้

CYP3A4

การศึกษาผลของแปะก๊วยต่อยาที่เป็น substrate ของ CYP3A4 ได้แก่ lopinavir, ritonavir, midazolam และ fexofenadine ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 14 คน โดยให้อาสาสมัครรับประทานยา lopinavir 400 มก. และ ritonavir 100 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน แล้วให้รับประทานร่วมกับสารสกัดใบแปะก๊วยขนาด 120 มก. วันละ 2 ครั้ง ต่อไปอีกเป็นเวลา 14 วัน ไม่พบความเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของยา lopinavir และ ritonavir และผลการศึกษาของสารสกัดใบแปะก๊วยต่อระดับยา midazolam และ fexofenadine ในอาสาสมัครกลุ่มเดียวกัน โดยให้อาสาสมัครรับประทานยา midazolam 8 มก. และ fexofenadine 120 มก. ก่อนและหลังรับประทานสารสกัดใบแปะก๊วย 120 มก. วันละ 2 ครั้ง นาน 4 สัปดาห์ และหลังจากหยุดรับประทานยา lopinavir และ ritonavir 14 วัน พบว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วยมีผลทำให้ค่าพื้นที่ใต้กราฟ ($AUC_{0-\alpha}$) และค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด (C_{max}) ของยา midazolam ลดลง โดยค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนของ $AUC_{0-\alpha}$ และ C_{max} หลังและก่อนได้รับสารสกัดใบแปะก๊วยมีค่าเท่ากับ 0.66 (0.49-0.83) และ 0.69 (0.54-0.84) เท่าตามลำดับ เมื่อคำนวณที่ค่าความเชื่อมั่น 90% (90% CI) และมีผลเพิ่มการกำจัดยาออกจากร่างกายขึ้น 1.53 เท่า แต่สารสกัดจากใบแปะก๊วยไม่มีผล

เปลี่ยนแปลงค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) และระยะเวลาที่มีความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดของยา (T_{max}) อย่างไรก็ตาม ในการศึกษานี้ไม่พบความเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของยา fexofenadine (12) และการทดสอบโดยใช้ยา alprazolam พบว่าเมื่อรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย 240 มก./วัน ก่อนได้รับยา alprazolam 2 มก. มีผลลดระดับความเข้มข้นของ alprazolam ในเลือดลง 17% แต่ไม่มีผลต่อการกำจัดยาออกจากร่างกาย (13) จะเห็นได้ว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วยมีผลเปลี่ยนแปลงค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ถูกเมทาบอไลท์ด้วยเอนไซม์ CYP3A4 การใช้ร่วมกับยาในกลุ่มนี้ จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง

Cocktail solutions

การทดสอบโดยใช้ยาสูตรผสม (cocktail solutions) ซึ่งเป็น substrate ของ CYP3A4, 1A2, 2E1 และ 2D6 ที่ประกอบด้วย midazolam, caffeine, chlorzoxazone, และ debrisoquin ตามลำดับ โดยให้อาสาสมัคร 26 คน รับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย ครั้งละ 60 มก. วันละ 4 ครั้ง นาน 28 วัน (14) และอาสาสมัครสูงอายุ (60-76 ปี) สุขภาพดีจำนวน 12 คน โดยให้รับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย ครั้งละ 60 มก. วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 28 วัน (15) ก่อนการรับประทานยาสูตรผสมดังกว่าว ไม่พบผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา (14, 15) การทดสอบแบบสุ่ม ไขว้สลับ ในอาสาสมัครสุขภาพดีทั้งชายและหญิง จำนวน 18 คน สลับให้รับประทานยาหลอกวันละ 2 ครั้ง หรือสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย EGb761 ขนาด 120 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย EGb761 ขนาด 240 มก. ในตอนเช้าแล้วรับประทานยาหลอกในตอนเย็น เป็นเวลา 8 วัน ก่อนการรับประทานยาสูตรผสมที่ประกอบด้วย caffeine 20 มก. (CYP1A2), tolbutamide 125 มก. (CYP2C9), omeprazole 20 มก. (CYP2C1), dextromethorphan 30 มก. (CYP2D6) และ midazolam 2 มก. (CYP3A) พบว่าการรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วยไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP ทั้ง 5 isoform (16)

2. ผลของแปะก๊วยต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

2.1 ผลต่อ P-glycoprotein

สารสกัดน้ำจากใบแปะก๊วยยับยั้งการทำงานของ P-glycoprotein (P-gp) ทำให้การส่งยาออกนอกเซลล์ลดลง ระดับยาในเซลล์จึงเพิ่มสูงขึ้น จึงอาจส่งผลเสริมฤทธิ์ของยา การทดสอบในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (Caco-2 cell) พบว่าสารสกัดน้ำจากใบแปะก๊วย (ชาใบแปะก๊วย) ยับยั้งการทำงานของ P-gp ในการส่งผ่านยา digoxin ด้วยค่า IC_{50} 23.6 มคก./มล. (17) เมื่อให้ยา digoxin ขนาด 1.0 นาโนโมลาร์ ร่วมกับสารสกัดน้ำจากใบแปะก๊วย ขนาด 1 และ 10 มก./มล. มีผลเพิ่มระดับยา digoxin ภายในเซลล์ขึ้น 39.9% และ 46.5% ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าการใช้ยา digoxin เพียงอย่างเดียว (33.3%) และสารสกัดน้ำจากใบแปะก๊วย ขนาด 10 มก./มล. ร่วมกับยา verapamil ขนาด 10 นาโนโมลาร์ มีผลทำให้ระดับยาในเซลล์เพิ่มขึ้นจาก 26.5% ขึ้นเป็น 33.7% (18)

2.2 ผลต่อ ATP-binding cassette (ABC) superfamily transporters

การศึกษาในเซลล์มะเร็งจากไตของตัวอ่อนของมนุษย์ (HEK293) พบว่าสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย EGb761 ยับยั้ง organic anion transporting polypeptide (OATP-B) โดยเพิ่มระดับของ [(3)H]-estrone-3-sulfate ในเซลล์ได้ถึง 15 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับสารสกัด (19) สาร

isorhamnetin สารฟลาโวนอยด์ที่พบในแปะก๊วยยับยั้งการทำงานของ Human multidrug and toxic compounds extrusion transporter 1 (hMATE1/SLC47A1) ในการขับ tetraethylammonium ออกจากเซลล์ HEK293 ด้วยค่า IC_{50} 0.34 ไมโครโมลาร์ และค่าคงที่การยับยั้ง (K_i) เท่ากับ 0.32 ไมโครโมลาร์ (20)

3. ผลของแปะก๊วยต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

warfarin

แปะก๊วยเป็นพืชที่มีรายงานการเกิดอันตรกิริยากับยากลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น warfarin และ heparin อย่างต่อเนื่อง เนื่องจากแปะก๊วยมีฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด เมื่อใช้ร่วมกับยาในกลุ่มนี้จะให้ผลเสริมฤทธิ์ของยา ทำให้เลือดออกได้ง่ายและหยุดยากกว่าปกติ ดังมีรายงานในผู้สูงอายุ เพศหญิง วัย 78 ปี ที่รับประทานยา warfarin เป็นประจำมานาน 5 ปี และเริ่มรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย เนื่องจากมีอาการความจำลดลง ไม่สามารถรับประทานอาหารเองได้ ต่อมาพบมีเลือดออกบริเวณสมองด้านซ้าย หลังจากรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย (ไม่ระบุขนาด) เป็นเวลา 2 เดือนติดต่อกัน (21) นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยอีกอย่างน้อย 4 ราย ที่รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นประจำ และมีภาวะเลือดออกผิดปกติบริเวณสมอง (22-25) หรือมีเลือดกำเดาออกง่าย (26) ซึ่งอาการเหล่านี้เกิดขึ้นเมื่อรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย เฉลี่ย 75 - 240 มก. ต่อเนื่อง 6 เดือนถึง 4 ปี (21-26)

อย่างไรก็ตามในการศึกษาทางคลินิกหลายฉบับกลับไม่พบผลของสารสกัดจากใบแปะก๊วยต่อฤทธิ์ยาต้านการแข็งตัวของเกล็ดเลือด การศึกษาแบบไขว้สลับ (crossover) ในผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำอุดตันและต้องรับประทานยา warfarin เป็นประจำ จำนวน 21 คน ให้รับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วยขนาด 100 มก./วัน ติดต่อกัน 4 สัปดาห์ ไม่พบผลการเปลี่ยนแปลงของค่า international normalized ratio (INR) ของผู้ป่วยเมื่อเทียบกับก่อนรับประทานและการได้รับยาหลอก (27) เช่นเดียวกับการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี โดยให้รับประทานยา warfarin ขนาด 25 มก. เพียงอย่างเดียว หรือรับประทานยา warfarin ขนาด 25 มก. หลังการรับประทานสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย EGb 761 ครั้งละ 2 เม็ด (1 เม็ด เทียบเท่ากับใบแปะก๊วย 2 ก. มีสาร ginkgo flavonglycoside 9.6 มก. และ ginkgolide และ bilobalide 2.4 มก.) วันละ 3 ครั้ง นาน 1 สัปดาห์ จากการรับประทานยาทั้งสองรูปแบบนี้ด้วยค่าความเชื่อมั่น 90% ไม่พบความแตกต่างของอัตราการกำจัดยา warfarin ออกจากร่างกาย (apparent clearance) ค่าการกระจายตัวของยา warfarin (volumes of distribution) ทั้งในรูปของ S-warfarin และ R-warfarin และการขับ S-7-hydroxywafarin ซึ่งเป็นสารเมทาบอไลท์ของยาออกทางปัสสาวะ (28, 29) นอกจากนี้สารสกัดจากใบแปะก๊วยยังไม่มีผลต่อการทำงานของเกล็ดเลือดและภาวะแข็งตัวของเลือด ในผู้สูงอายุที่มีภาวะความจำบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment) จำนวน 40 คน ที่รับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย EGb 761 ขนาด 80 มก. วันละ 3 เวลา เป็นเวลา 1 สัปดาห์ (30) และในอาสาสมัครชายสุขภาพดี 50 คนที่รับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย EGb 761 ขนาด 120 มก. วันละ 2 ครั้ง นาน 1 สัปดาห์ (31)

จากรายงานข้างต้นนี้ สามารถสรุปได้ว่าการรับประทานแปะก๊วยในระยะเวลาสั้นๆ ไม่มีผลต่อยาต้านการแข็งตัวของเลือด แต่เมื่อรับประทานเป็นระยะเวลานานติดต่อกัน อาจมีผลเสริมฤทธิ์ยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้

3.2 ยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด

aspirin

การทดสอบในเซลล์หลอดเลือดแดงของมนุษย์ (human coronary artery endothelial cells) พบว่าเมื่อให้ยาแอสไพริน 1, 2, 5 มิลลิโมล/ลิตร หรือสารสกัดจากแปะก๊วย ขนาด 4, 40, 400 มคก./มล.ช่วยลดการเกิดอนุมูลอิสระ และต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ และเมื่อให้ยาแอสไพรินร่วมกับสารสกัดจากใบแปะก๊วย (1 มิลลิโมล/ลิตร และ 40 มคก./มล. ตามลำดับ) จะเสริมฤทธิ์ในต้านเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้ดีกว่าการใช้ยาแอสไพรินหรือสารสกัดจากใบแปะก๊วยเพียงอย่างเดียว โดยสารสกัดจากใบแปะก๊วยจะช่วยยับยั้ง Lipoxygenase-1 และลดการ phosphorylation ของ p38MARK ที่เป็นปัจจัยสำคัญในการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (32)

การศึกษาแบบสุ่มปกปิดสองทางในอาสาสมัครชายสุขภาพดี จำนวน 50 คน แบ่งให้รับประทานแอสไพริน ขนาด 500 มก. ร่วมกับสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย EGb 761 ขนาด 120 มก. หรือ 240 มก. ต่อวัน นาน 1 สัปดาห์ มีผลเพิ่มระยะเวลาการมีเลือดออก (bleeding time) และสามารถต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดกว่าการรับประทานแอสไพรินเพียงอย่างเดียว (33) และรายงานในชายอายุ 70 ปี ที่รับประทานยาแอสไพรินขนาด 325 มก. เป็นประจำทุกวัน ติดต่อกัน 3 ปี มีเลือดออกบริเวณเบ้าตาด้านขวาอย่างต่อเนื่องเมื่อเริ่มรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วยขนาด 80 มก./วัน ได้ 1 สัปดาห์ คาดว่าเกิดจากฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเกล็ดเลือดจากแปะก๊วยไปเสริมฤทธิ์ของยาทำให้เลือดออกได้ง่ายขึ้น (34) อย่างไรก็ตามในมีผลการศึกษาในผู้สูงอายุที่มีภาวะ peripheral artery disease หรือผู้ที่มีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ ที่รับประทานสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย EGb761 ขนาด 300 มก./วัน ร่วมกับยาแอสไพริน 325 มก./วัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ เมื่อตรวจวัดค่า platelet function analysis (PFA-100 analyzer) ไม่พบผลว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วยส่งผลการทำงานของเกล็ดเลือดเมื่อเทียบกลับกลุ่มที่รับยาแอสไพรินร่วมกับยาหลอก (35)

ticlopidine

การศึกษาหนูแรทระบุว่าเมื่อป้อนยา ticlopidine 50 มก./กก./วัน ร่วมกับสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย EGb761 ขนาด 40 มก./กก. จะมีผลยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดจากการเหนี่ยวนำด้วย adenosine diphosphate (ADP) เทียบเท่ากับการใช้ยา ticlopidine 200 มก./กก./วัน และการใช้ร่วมกันมีผลยืดระยะเวลาการมีเลือดออกขึ้น 150% ลดขนาดของลิ่มเลือดในสัตว์ทดลองที่มีภาวะเส้นเลือดอุดตันได้อย่างมีนัยสำคัญ และให้ผลดีกว่าการได้รับยา ticlopidine ในขนาดที่เท่ากันเพียงอย่างเดียว (36)

อย่างไรก็ตามการศึกษาทางคลินิกกลับไม่พบผลของสารสกัดจากใบแปะก๊วยต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ ticlopidine เมื่อให้อาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 8 คน รับประทานสารสกัด EGb761 ขนาด 40 มก. วันละ 3 ครั้ง นาน 4 วัน ก่อนการรับประทานยา ticlopidine ขนาด 250 มก. (19) และในการศึกษาแบบไขว้สลับ สุ่มปกปิด ในอาสาสมัครเพศชาย 14 คน ที่แบ่งให้รับประทานยา ticlopidine วันละ 250 มก. ก่อนสลับ

มารับประทานยา ticlopidine ขนาด 250 มก. ร่วมกับสารสกัดจากใบแปะก๊วย 80 มก. โดยมีช่วงเวลาระยะพักระหว่างการศึกษา 1 สัปดาห์ พบว่าอัตราส่วนของค่าความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด (C_{max}), ค่าพื้นที่ใต้กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา (AUC_{0-last}) และ $AUC_{0-\infty}$ ในช่วงที่รับประทานยา ticlopidine ร่วมกับสารสกัดแปะก๊วยต่อช่วงการรับประทานยาเพียงอย่างเดียว เท่ากับ 1.03 (90% CI, 0.92–1.16), 1.08 (90% CI, 0.98–1.19) และ 1.10 (90% CI, 1.00–1.20) ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างทางสถิติ และไม่พบความแตกต่างในการทำงานของเกล็ดเลือกในทั้งสองกลุ่ม แสดงให้เห็นว่าการรับประทานสารสกัดจากแปะก๊วยร่วมกับยา ticlopidine ไม่มีผลต่อฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดและประสิทธิภาพของยา ticlopidine (37)

cilostazol

การศึกษาในหนูเม้าท์ที่มีขาดยีน apolipoprotein E (apolipoprotein E null mice) ทำให้เกิดความผิดปกติต่อการสังเคราะห์ไขมัน โดยแบ่งหนูเม้าส์ออกเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 กลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 2 ป้อนด้วยอาหารปกติ กลุ่มที่ 3 ป้อนด้วยอาหารที่มีส่วนผสมของยา cilostazol 0.1% กลุ่มที่ 4 ป้อนด้วยอาหารไขมันสูงที่มีส่วนผสมของสารสกัดจากใบแปะก๊วย 0.04% ร่วมกับยา cilostazol 0.05% และกลุ่มที่ 5 ป้อนด้วยอาหารที่มีส่วนผสมของสารสกัดจากใบแปะก๊วย 0.08% ร่วมกับยา cilostazol 0.1% เป็นเวลา 16 สัปดาห์ พบว่าการป้อนสารสกัดจากใบแปะก๊วยร่วมกับยา จะมีผลเสริมฤทธิ์ในการป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัวได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว โดยพื้นที่การเกิดหลอดเลือดแข็งตัวในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดจากใบแปะก๊วย 0.08% ร่วมกับยา และกลุ่มที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว มีค่าเท่ากับ 9.26 ± 0.57% และ 11.78 ± 2.5% ตามลำดับ (38)

แต่ในการศึกษาทางคลินิกแบบไขว้สลับในอาสาสมัครเพศชายจำนวน 10 คน ไม่พบผลของสารสกัดจากใบแปะก๊วยในการเสริมฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของยา เมื่อให้อาสาสมัครรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย 120 มก. ร่วมกับยา cilostazol 100 มก. อย่างไรก็ตามในการรับประทานร่วมกันมีผลเพิ่มระยะเวลาการมีเลือดออกในอาสาสมัคร โดยคาดว่าเป็นผลมาจากฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของสมุนไพรเอง (39)

clopidogrel

เมื่อป้อนหนูแรทด้วยสารสกัดจากใบแปะก๊วย วันละ 4, 20 และ 100 มก./กก. ติดต่อกัน 14 วัน ก่อนการป้อนด้วยยา clopidogrel bisulfate 7.5 มก./กก. ในวันที่ 15 ของการศึกษา พบว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วยทุกขนาด โดยเฉพาะการป้อนในขนาดสูง มีผลเพิ่มค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด (C_{max}) และค่าพื้นที่ใต้กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือด ($AUC_{0-\alpha}$) ได้ตามขนาดที่ได้รับ และสารสกัดจากใบแปะก๊วยยังเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง clopidogrel เป็น clopidogrel active metabolite ได้อย่างมีนัยสำคัญ (40) เมื่อทำการศึกษาทางคลินิกใน โดยให้อาสาสมัครรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย 120 มก. ร่วมกับยา clopidogrel 75 มก. เปรียบเทียบกับการรับประทานยาแผนปัจจุบันเพียงอย่างเดียว ไม่พบผลของสารสกัดจากใบแปะก๊วยต่อการทำงานของเกล็ดเลือด หรือเสริมฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของยา (39)

3.3 ยานอนหลับและคลายกังวล

alprazolam

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี 12 คน ที่รับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย 240 มก./วัน เป็นเวลา 14 วัน ก่อนการรับประทานยา alprazolam 2 มก. พบว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วยมีผลลดระดับยา alprazolam ทั้งหมดในเลือดลง 17% แต่ไม่มีผลต่อการกำจัดยาออกจากร่างกาย (13)

midazolam

เมื่อให้อาสาสมัครรับประทานยา midazolam ขนาด 8 มก. ก่อนและหลังการรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 360 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 28 วัน จะมีผลเพิ่มปริมาณยาในร่างกายของอาสาสมัคร โดยปริมาณยาทั้งหมดในเลือดเพิ่มขึ้น 25% และลดการกำจัดยา midazolam ลง 26% (41) ผลการศึกษานี้ขัดแย้งกับการศึกษาของ Robertson ในอาสามัครสุขภาพดีจำนวน 14 คน โดยรับประทานสารสกัดใบแปะก๊วย 120 มก. วันละ 2 ครั้ง นาน 4 สัปดาห์ ก่อนการรับประทานยา midazolam 8 มก. มีผลลดค่าพื้นที่ใต้กราฟของยา ($AUC_{0-\alpha}$) และค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด C_{max} ลง 34% และ 31% ตามลำดับ (12) การรับประทานยา midazolam 8 มก. หลังการรับประทานสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย ขนาด 120 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 28 วัน ส่งผลให้ค่าพื้นที่ใต้กราฟของยา ($AUC_{0-\alpha}$) ของยา midazolam ลดลงจาก 104 (77-132) นาโนกรัม/ชม/มล. เหลือเพียง 69 (42-96) นาโนกรัม/ชม/มล. และมีผลเปลี่ยนแปลงช่วงเวลาความแม่นยำในการพยากรณ์ระดับจากในเลือด ได้แก่ ค่า optimal sampling times, median prediction errors (ME) และ mean squared prediction errors (MSE) จาก 4, 5 และ 3.5 ชม. ตามลำดับ เหลือเพียง 2, 8 และ 2.5 ชม. ตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีผลต่อเวลาของยาที่อยู่ในร่างกาย (mean residence time: MRT) จาก 3.47 (3.11-3.82) ชม. เป็น 3.1 (2.72-3.51) ชม. แสดงให้เห็นว่าสารสกัดจากแปะก๊วยมีผลลดต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาซึ่งอาจะส่งผลลดประสิทธิผลของยาได้ (42)

diazepam

การศึกษาในอาสาสมัครเพศชายสุขภาพดี 12 คน โดยให้รับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 120 มก. วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน 28 วัน และให้รับประทานยา diazepam ขนาด 10 มก. ในวันที่ 0 และ 12 ของการศึกษา เมื่อตรวจสอบปริมาณยา diazepam และสาร N-demethyldiazepam (สารเมแทบอไลท์ของยา) ในระดับเลือด ไม่พบความแตกต่างของค่าชีวประสิทธิผลของยาเมื่อรับประทานร่วมกับสารสกัดจากใบแปะก๊วย (43)

3.4 ยาต้านอาการซึมเศร้า

trazodone

จากกรณีศึกษาของผู้หญิงอายุ 80 ปี ซึ่งเป็นโรคอัลไซเมอร์และได้รับยา trazodone 20 มก. ร่วมกับสารสกัดจากแปะก๊วย 80 มก. วันละ 2 ครั้ง ถูกนำส่งโรงพยาบาลในสภาพวิกฤตหลังจากได้รับยาร่วมกับแปะก๊วย 2 วัน (รวมขนาดยาที่ได้รับ trazodone 100 มก. และสารสกัดจากใบแปะก๊วย 320 มก. ใน 50 ชม.) ด้วยอาการนอนนิ่ง ความดันต่ำ เนื่องจากฤทธิ์ของยา trazodone เพิ่มมากขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับแปะก๊วย ซึ่งสารเมตาบอไลท์ของ trazodone มีฤทธิ์ทำให้เกิดอาการข้างเคียงมากกว่า trazodone (trazodone และสารเม

แทบอไลท์ของ trazodone มีผลเพิ่มการทำงานของเซลล์ประสาทที่หลั่ง GABA) ดังนั้นเมื่อสารสกัดจากใบแปะก๊วยอาจช่วยเพิ่มการทำงานของ CYP3A4 จึงเกิดสารเมแทบอไลท์ของ trazodone เพิ่มมากขึ้น ผู้ป่วยจึงได้รับผลข้างเคียงของยามากขึ้นจนหมดสติ และผู้ป่วยสามารถกลับมามีสติได้เมื่อให้ flumazenil ซึ่งเป็น GABA antagonist (44)

fluoxetine และ buspirone

แปะก๊วยอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด serotonin syndrome (เกิดจากการใช้ยาที่มีผลเพิ่มการทำงานของเซลล์ประสาทที่หลั่ง serotonin พร้อมกันหลายตัว ทำให้ serotonin ถูกหลั่งออกมามาก จนทำให้เกิดอาการผิดปกติของสมองและระบบประสาทอัตโนมัติ) เมื่อใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม SSRIs ซึ่งใช้รักษาอาการซึมเศร้า โดยแปะก๊วยจะมีผลลดประสิทธิภาพของยา ดังมีรายงานในคนไข้อายุ 42 ปี ที่มีอาการของโรคซึมเศร้าและเกิดอาการเซื่องซึมมากขึ้น หลังรับประทานแปะก๊วย (ไม่ระบุขนาด) และเซนต์จอห์นเวิร์ต (ไม่ระบุขนาด) เป็นเวลาหลายสัปดาห์ร่วมกับยา buspirone 15 มก. และ ยา fluoxetine 20 มก. วันละ 2 ครั้ง ซึ่งอาการเหล่านี้จะหายไปเมื่อคนไข้หยุดรับประทานผลิตภัณฑ์จากสมุนไพรทั้งสองชนิดนี้ (45)

3.5 ยารักษาอาการจิตเภท

haloperidol

จากการศึกษาในผู้ป่วยทางจิต 109 คน (46) และ 82 คน (47) ที่มีปัญหาทางจิตเวชเรื้อรัง แบ่งให้ได้รับสารสกัดจากใบแปะก๊วยขนาด 360 มก./วัน หรือยาหลอก ร่วมกับการได้รับยา haloperidol 0.25 มก./กก.น้ำหนักตัว นาน 12 สัปดาห์ แล้วทำการประมาณค่าทางจิตเวชด้วยแบบประเมิน the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) และ the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) ในสัปดาห์ที่ 6 และ 12 พบว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วยมีส่วนเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาของยา haloperidol โดยกลุ่มที่ได้รับสารสกัดจากใบแปะก๊วยมีประมาณค่าทางจิตเวชลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระ superoxide dismutase ในสมองของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นสูงกว่าการใช้ยาหลอก และเมื่อประเมินอาการข้างเคียงที่เกิดจากยา haloperidol พบว่ากลุ่มที่ได้รับแปะก๊วยมีอาการข้างเคียงน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (46, 47)

3.6 ยาต้านอัลไซเมอร์

donepezil

การศึกษาในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ จำนวน 14 คน โดยให้รับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย 90 มก./วัน หรือยาหลอก ร่วมกับการรับประทานยา donepezil 5 มก./วัน นาน 4 สัปดาห์ ไม่พบผลการเปลี่ยนแปลงค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา โดยระดับยาในเลือดช่วงระหว่างรับประทานแปะก๊วย เปรียบเทียบกับก่อนรับประทานแปะก๊วยมีค่าเท่ากับ 24.4 +/- 12.6 นาโนกรัม/มล. และ 25.0 +/- 12.9 นาโนกรัม/มล. ตามลำดับ และจากการตรวจวัดระดับ cholinesterase ในเลือด ไม่พบความแตกต่างของระดับ cholinesterase ระหว่างการรับประทานสารสกัดแปะก๊วยและยาหลอก ชี้ให้เห็นว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วยไม่มีผลเสริมฤทธิ์ต้านอัลไซเมอร์ของยา donepezil (48)

3.7 ยากันชัก

phenytoin, valproic acid และอนุพันธ์

การใช้แปะก๊วยร่วมกับยากันชัก ได้แก่ phenytoin, valproic acid และอนุพันธ์ อาจทำให้เกิดอาการชักมากขึ้น กรณีศึกษาในผู้ชายอายุ 55 ปีที่มีอาการชักอย่างรุนแรงหลังจากได้รับยา Depakote® (valproic acid) และ Dilantin® (phenytoin) ซึ่งเป็นยากันชัก หลังจากรับประทานยาร่วมกับแปะก๊วย โดยก่อนหน้านี้ไม่มีรายงานว่าผู้ป่วยมีการแพ้หรือเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยากันชักอื่นๆ เมื่อตรวจสอบพบว่าระดับยา Depakote® และ dilantin ในเลือดของผู้ป่วยลดลง เนื่องจากยา Depakote® และ Dilantin® สามารถถูกเมแทบอไลท์ได้โดยเอนไซม์ CYP2C9 และแปะก๊วยสามารถเหนี่ยวนำให้มีเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP2C19 เพิ่มมากขึ้น จึงส่งผลให้ระดับของยาในกระแสเลือด และประสิทธิภาพในการรักษาของยา Depakote® และ Dilantin® ลดลง และยังพบว่าในผลแปะก๊วยมีสารเคมีบางชนิดที่อาจก่อให้เกิดอาการชักได้ ดังนั้นเมื่อใช้ร่วมกันจึงทำให้การรักษาไม่ได้ผลและเพิ่มความเสี่ยงทำให้เกิดอาการชักมากขึ้น (49)

แต่การศึกษาในสัตว์ทดลองให้ผลขัดแย้งกัน โดยพบว่าแปะก๊วยอาจมีผลเพิ่มฤทธิ์ยา เมื่อป้อนสารสกัดน้ำจากใบแปะก๊วย ขนาด 100 มก./กก. ให้แก่หนูแรท เป็นเวลา 7 วันก่อนป้อนยา phenytoin 20 มก./กก. ในวันที่ 8 จะมีผลเพิ่มค่า C_{max} ขึ้น 1.49 เท่า ค่าชีวประสิทธิผลของยา ค่า AUC_{total} และ AUC_{0-n} ของยาเพิ่มขึ้น 2.08 และ 1.59 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม นอกจากนี้สารสกัดจากใบแปะก๊วยยังมีผลลดค่าครึ่งชีวิตของยา ($t_{1/2}$) และระยะเวลาเฉลี่ยที่ยาอยู่ในร่างกาย (MRT) ลง 2.63 และ 1.19 เท่า ตามลำดับ (50)

pentobarbital

การศึกษาในหนูแรท โดยการป้อนอาหารที่มีส่วนผสมของผงสารสกัดจากใบแปะก๊วย 0.1, 0.5 และ 1% เป็นเวลา 2 สัปดาห์ ก่อนการได้รับยา pentobarbital 50 มก./กก. มีผลลดประสิทธิภาพของยา โดยลดระยะเวลาการนอนของสัตว์ทดลอง รวมถึงลดความเข้มข้นของระดับยาในเลือดสูงสุด (C_{max}) และค่าพื้นที่ใต้กราฟของยา (AUC_{0-24h}) ลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยคาดว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วยเหนี่ยวนำ CYP2B ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเมแทบอไลท์ยาชนิดนี้ (51)

3.8 ยารักษาเบาหวาน

tolbutamide

การรับประทานแปะก๊วยอาจมีผลลดประสิทธิภาพของยาลดน้ำตาลในเลือด จากการศึกษาในอาสาสมัครเพศชายสุขภาพดี 10 คน ที่ได้รับยา tolbutamide 125 มก. หลังจากได้รับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย 360 มก./วัน เป็นเวลา 28 วัน มีผลทำให้ปริมาณยา tolbutamide ทั้งหมดในเลือดลง 16% ลดอัตราส่วนระหว่าง tolbutamide และ 4-hydroxytolbutamide (สารเมแทบอไลท์ของยา) แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงยาเป็นสารที่สามารถออกฤทธิ์ได้ลดลง ส่งผลให้ความสามารถในการลดน้ำตาลในเลือดของยาลดลง (41)

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าเมื่อป้อนอาหารโปรตีนต่ำให้แก่หนูแรทเป็นเวลา 21 วัน และป้อนผงสารสกัดจากแปะก๊วย ขนาด 100 มก./กก. ในช่วง 5 วันสุดท้ายของการศึกษา ร่วมกับการป้อนยา tolbutamide 40 มก./กก. ในวันสุดท้ายของการศึกษา มีผลลดประสิทธิภาพในการลดน้ำตาลของยา (52)

การป้อนอาหารที่มีส่วนผสมของสารสกัดใบแปะก๊วยขนาด 0.1% ให้แก่หนูแรทวัยหนุ่มและวัยสูงอายุ นาน 5 วันก่อนการป้อนด้วยยาลดน้ำตาลในเลือด tolbutamide 40 มก./กก. มีผลเพิ่มระดับของ CYP2C9 ในตับของสัตว์ทดลองโดยเฉพาะกลุ่มสัตว์ทดลองที่สูงอายุ ส่งผลให้การเมแทบอไลท์ของยา tolbutamide เกิดได้เร็วขึ้น ประสิทธิภาพในการลดน้ำตาลในเลือดของยา tolbutamide ลดลง เมื่อทำการทดสอบเพิ่มเติมในเซลล์ไมโครโซมตับของหนูแรท พบว่าสารสกัดใบแปะก๊วยสามารถยับยั้งการเมแทบอลิสมของยา tolbutamide แบบแข่งขันกันด้วยค่าคงที่การยับยั้ง (Ki) 19 มคก./มล. (53)

metformin

การรับประทานสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย EGb761 ขนาด 120 มก./วัน เป็นเวลา 3 เดือน ก่อนการรับประทานยา metformin ขนาด 500 มก.หรือรับประทานยาเบาหวานตามที่แพทย์สั่งในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ไม่พบผลของสารสกัดจากใบแปะก๊วยต่อฤทธิ์และค่าเภสัชจนศาสตร์ของยา อย่างไรก็ตาม สารสกัดมาจากใบแปะก๊วยมีผลลดระดับ HbA1c ในอาสาสมัครที่เป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แต่ไม่มีต่ออาสาสมัครปกติ จึงควรระมัดระวังการใช้ร่วมกัน (54)

3.9 ยาลดความดันโลหิต

nifedipine

เมื่อป้อนหนูแรทด้วยอาหารที่มีส่วนผสมของสารสกัดจากใบแปะก๊วย 0.5% เป็นเวลา 4 สัปดาห์ มีผลเพิ่มระดับของ CYP2B1/2, CYP3A1 และ CYP3A2 ในตับของหนูแรทขึ้น 3 เท่า และเมื่อป้อนยา nifedipine 30 มก./กก. ให้แก่หนูแรทหลังการได้รับสารสกัดจากใบแปะก๊วย มีผลทำให้ฤทธิ์ลดความดันโลหิตของยา nifedipine ลดลงในระยะเวลาสั้นๆ หลังการได้รับยา (ไม่เกิน 4 ชม.) เมื่อทำการทดสอบด้วยการฉีด nifedipine ขนาด 30 มคก./มล. พบว่าฤทธิ์ลดความดันโลหิตของยาในสัตว์ทดลองที่ได้รับสารสกัดจากใบแปะก๊วยลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังจากได้รับยา โดยคาดว่าเป็นผลมาจากสารเหนี่ยวนำ CYP3A2 ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการเมแทบอไลท์ยา (55)

อย่างไรก็ตามการศึกษาในอาสาสมัครเพศชาย จำนวน 8 คน โดยให้รับประทานยา nifedipine ขนาด 10 มก. ร่วมกับสารสกัดจากใบแปะก๊วย 240 มก./วัน เป็นเวลา 2 สัปดาห์ การรับประทานร่วมไม่มีผลต่อระดับความดันโลหิตในอาสาสมัคร และไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับยา nifedipine และ dehydronifedipine ซึ่งเป็นสารเมแทบอไลท์จากยา แต่มีอาสาสมัคร 2 ราย พบว่ามีค่า C_{max} เพิ่มขึ้น 30% และ และพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ในอาสามัคร 2 ราย เกิดอาการวิงเวียน ปวดศรีษะ หากต้องใช้ร่วมกัน จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง (56)

diltiazem

การทดสอบผลของแปะก๊วยกับยาลดความดันโลหิต diltiazem เมื่อป้อนสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย ขนาด 20 มก./กก. ร่วมกับการฉีดยา diltiazem 3 มก./กก ให้แก่หนูแรท มีผลลดระยะเวลาของอัตราการกำจัดยาออกจากร่างกายจาก 1.43±0.19 เหลือเพียง 0.95±0.11 ชม. และเพิ่มระยะเวลาเฉลี่ยที่ยาอยู่ในร่างกายจาก 0.63±0.08 เป็น 0.96±0.10 ชม. และเมื่อป้อนยา diltiazem 30 มก./กก. ให้แก่หนูแรท มีผลเพิ่มค่าพื้นที่ใต้กราฟ ($AUC_{0-\alpha}$) จาก 0.30±0.04 เป็น 0.67±0.14 มคก./ชม/มล. และค่าชีวประสิทธิผล

เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ จาก 2.0±0.3 เป็น 4.6±0.09 แสดงให้เห็นว่าการใช้สารสกัดจากแปะก๊วยจะให้ผลเสริมฤทธิ์ยาลดความดันโลหิต **diltiazem** เมื่อใช้ร่วมกัน (57)

amlopidine

การศึกษาแบ่งหนูแรทออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกป้อนด้วยยาเม็ดใบแปะก๊วย ขนาด 100 มก./กก. กลุ่มที่ 2 ป้อนด้วยน้ำเปล่า เป็นเวลา 10 วันก่อนป้อนยาลดความดันโลหิต amlodipine ขนาด 1 มก./กก. พบว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วยมีผลเพิ่มค่าเภสัชจนศาสตร์ของยา ทั้ง C_{max}, T_{max}, AUC, AUMC และ $t_{1/2}$ อย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกับการทดสอบในเซลล์ไมโครโซมตับของหนูแรท โดยบ่มสารสกัดใบแปะก๊วย และสารสำคัญที่พบในยาเม็ดแปะก๊วย 3 ชนิด ได้แก่ ginkgolides B, bilobalide, และ quercetin ร่วมกับยา amlodipine มีผลยืดระยะเวลาการเมแทบอลิซึมของยา ($t_{1/2}$) เพิ่มขึ้นจาก 73.7 นาที เป็น 150.7, 533.1, 216.1 และ 407.6 นาที เมื่อบ่มร่วมกับ ginkgolides B, bilobalide, และ quercetin ตามลำดับ จึงสามารถกล่าวได้ว่าสารสำคัญที่พบยาเม็ดใบแปะก๊วยมีผลยับยั้งเมแทบอลิสมของยา amlodipine ทำให้ยาอยู่ในร่างกายนานขึ้น จึงควรระมัดระวังการใช้ร่วมกัน (58)

nicardipine

การทดสอบป้อนหนูแรทด้วยอาหารที่มีส่วนผสมของสารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 0.5% โดยน้ำหนัก นาน 4 สัปดาห์ มีผลเพิ่มน้ำหนักตับ ระดับ CYP2B1/2, CYP3A1 และ CYP3A2 mRNA และการทำงานของ glutathione S-transferase เมื่อป้อนยา nicardipine ขนาด 30 มก./กก. ให้แก่หนูแรทกลุ่มควบคุม และกลุ่มที่ป้อนด้วยอาหารที่มีส่วนผสมของสารสกัดจากใบแปะก๊วย เป็นเวลา 4 สัปดาห์ สารสกัดจากใบแปะก๊วยมีผลต้านฤทธิ์ลดความดันโลหิต โดยหลังการได้รับยา 4 ชั่วโมง กลุ่มที่ได้รับสารสกัดจากใบแปะก๊วยมีความดันโลหิตกลับมาสู่ค่าปกติ แต่ในกลุ่มควบคุมยังคงพบฤทธิ์ลดความดันโลหิตของยา nicardipine เช่นเดียวกับเมื่อทดสอบโดยการฉีดยา nicardipine ให้แก่สัตว์ทดลอง พบการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตในกลุ่มควบคุมมากกว่ากลุ่มที่ได้รับสารสกัดจากใบแปะก๊วย (55)

3.10 ยาลดไขมันในเลือด

simvastatin

การศึกษาแบบไขว้สลับปกปิดทางเดียวในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 14 คน แบ่งให้รับประทานยาลดไขมัน simvastatin วันละ 40 มก. เพียงอย่างเดียว หรือรับประทานยา simvastatin ร่วมกับสารสกัดใบแปะก๊วย 120 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน พบว่าการรับประทานร่วมกันมีผลลดค่าพื้นใต้กราฟของยา โดยค่า AUC_{0-24}, $AUC_{0-\alpha}$ และค่า C_{max} ลง 39, 36 และ 32% ตามลำดับ แต่ไม่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ simvastatin acid และฤทธิ์ลดคอเลสเตอรอลของยา (59)

atorvastatin

การศึกษาในอาสาสมัคร 16 คน โดยให้รับประทานยาลดไขมันในเลือด atorvastatin 40 มก. เปรียบเทียบกับการรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย 360 มก. ติดต่อกัน 14 วันก่อนการรับประทาน atorvastatin 40 มก. พบว่าสารสกัดจากแปะก๊วยมีผลลดค่า AUC_{0-24}, $AUC_{0-\alpha}$ และค่า C_{max} ลง 14.27, 10.00 และ 28.93% ตามลำดับ ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา (Vd/F) และค่าความสามารถในการกำจัด

ยาออกจากร่างกาย (CL/F) เพิ่มขึ้น 31.95 และ 6.48% อย่างไรก็ตามไม่พบผลต่อประสิทธิผลในการลดคอเลสเตอรอลของยา (60) แม้ว่าการรับประทานร่วมกันจะไม่มีผลต่อฤทธิ์ต่อยา แต่การรับประทานยากลุ่ม statin ร่วมกับสารสกัดแปะก๊วยมีผลลดระดับยาในเลือด จึงควรระมัดระวังการใช้ร่วมกัน

3.11 ยาต้านโรคหัวใจ

talinolol

การศึกษาในอาสาสมัคร โดยให้รับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วยขนาด 120 มก. วันละ 3 ครั้ง นาน 14 วัน ร่วมกับการรับประทานยา talinolol ขนาด 100 มก. ในวันที่ 14 ของการศึกษามีผลเพิ่มค่าพื้นที่ใต้กราฟ (AUC_{0-24}) ระดับยาสูงสุดในเลือด (C_{max}) และค่าครึ่งชีวิตของยา ($t_{1/2}$) ขึ้น 21, 33 และ 11% ตามลำดับ (61) และการศึกษาผลของยา talinolol ร่วมกับการให้สารสกัดจากใบแปะก๊วยในอาสาสมัครเพศชาย 14 คน ซึ่งในการศึกษานี้อาสาสมัครจะได้รับยา talinolol ขนาด 100 มก. จำนวน 3 ครั้ง โดยรับประทานครั้งที่ 1 ในวันแรกของการศึกษา ครั้งที่ 2 รับประทานร่วมกับยาเม็ดสารสกัดจากใบแปะก๊วยขนาด 120 มก. ในวันที่ 8 ของการศึกษา จากนั้นในวันที่ 9-22 ให้อาสาสมัครรับประทานยาเม็ดสารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 120 มก. วันละ 3 ครั้ง และรับประทานยา talinolol ในวันที่ 23 ของการศึกษา พบว่าการรับประทานยาร่วมกับสารสกัดจากใบแปะก๊วยแบบครั้งเดียวไม่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา แต่เมื่อรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วยอย่างต่อเนื่องก่อนได้รับยา จะมีผลเพิ่มค่า C_{max}, AUC_{0-24} และ $AUC_{0-\alpha}$ ของยาขึ้น 36, 26 และ 22% ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าการรับประทานสารสกัดจากแปะก๊วยเป็นระยะเวลานาน มีผลเปลี่ยนแปลงระดับยา talinolol ในเลือด จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง (62)

digoxin

จากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี 8 คน ซึ่งได้รับสารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 240 มก. ทุกวันเป็นเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้ยา digoxin ขนาด 0.5 มก. พบว่าปริมาณยาทั้งหมดในเลือดของยา digoxin เพิ่มขึ้นเล็กน้อยแต่ยังไม่ถึงนัยสำคัญทางสถิติ (63) อย่างไรก็ตามจึงควรระมัดระวังการใช้แปะก๊วยร่วมกับยาในกลุ่มนี้เป็นระยะเวลานาน เนื่องจากมีแนวโน้มว่าแปะก๊วยอาจมีผลเสริมฤทธิ์ของยาได้

3.12 ยาต้านมะเร็ง

tamoxifen, anastrozole และ letrozole

การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกเริ่มและเข้ารับการรักษาโดยการรับประทานยาต้านมะเร็ง tamoxifen, anastrozole หรือ letrozole จำนวน 60 คน รับประทานสารสกัดมาตรฐานจากใบแป๊ะก๊วย EGb761 ครั้งละ 120 มก. วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน 3 สัปดาห์ ไม่พบผลของสารสกัดแปะก๊วยต่อการเปลี่ยนแปลงค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาทั้ง 3 ชนิดในผู้ป่วย (64)

paclitaxel

การศึกษาในเซลล์ตับของมนุษย์พบว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วย ที่มีปริมาณ terpene lactone 10-100 มิลลิโมลาร์ สามารถยับยั้งการเมแทบอลิสมของยา paclitaxel โดยยับยั้งการเกิดปฏิกิริยา 6α-hydroxylation ของยา paclitaxel ได้ตามความเข้มข้นของสารสกัดที่ได้รับ ซึ่งปฏิกิริยา hydroxylation นี้

ถูกกระตุ้นโดยเอนไซม์ CYP2C8 เปลี่ยนเป็น 3′-p-hydroxylated metabolite (65) ดังนั้นการใช้ผลิตภัณฑ์แปะก๊วยร่วมกับยา paclitaxel อาจมีผลเพิ่มระดับยาในผู้ป่วยโรคมะเร็ง จนอาจทำให้เกิดความเป็นพิษ

3.13 ยากดภูมิคุ้มกัน

cyclosporin

มีรายงานว่าสารสกัดจากใปแปะก๊วยมีผลเปลี่ยนแปลงค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา cyclosporin เมื่อใช้ร่วมกัน การทดสอบในหนูแรทโดยป้อนยา cyclosporine ขนาด 1.25 มก./กก. หรือเมื่อให้ยา cyclosporine ขนาด 0.8 มก./กก. โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดโคนหางหนูแรทที่เวลา 12 ชม. ก่อนการป้อนด้วยสารสกัดน้ำจากใบแปะก๊วย ขนาด 8 มล./กก. (ได้รับ total quercetin 775.2 ไมโครโมลาร์/กก.) พบว่าสารสกัดน้ำจากใบแปะก๊วยมีผลลดค่า C_{max} และ ค่า AUC_{0-24h} ของยาลง 62% และ 51% ตามลำดับ เมื่อหนูแรทได้รับยาด้วยการป้อน แต่ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับยา cyclosporine เมื่อให้ยาด้วยการฉีดเข้าหลอดเลือด จึงคาดว่าสารสกัดน้ำจากใบแปะก๊วยมีผลรบกวนกระบวนการดูดซึมของยาแต่ยังไม่สามารถอธิบายกลไกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารสกัดแปะก๊วยกับยา cyclosporin ได้ อย่างก็ตามควรหลีกเลี่ยงการรับประทานยา cyclosporine และผลิตภัณฑ์แปะก๊วยร่วมกัน เนื่องจากอาจลดประสิทธิภาพในการรักษาของยาได้ (66)

3.14 ยาบรรเทาปวด

acetaminophen

การศึกษาในหลอดทดลองระบุว่าเมื่อให้สารสกัดจากใบแปะก๊วยก่อนการได้รับยา acetaminophen มีผลเพิ่มความเป็นพิษจากการใช้ยา เมื่อบ่มยา acetaminophen ขนาด 7.5-25 มิลลิโมลาร์ กับเซลล์ตับของหนูแรท นาน 24 ชั่วโมง เมื่อตรวจวัดโดย lactate dehydrogenase assays ในเซลล์พบว่ายา acetaminophen แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ โดยทำให้เกิดการรั่วของ lactate dehydrogenase (LDH) ออกมานอกเซลล์ และเมื่อให้สารสกัดจากใบแปะก๊วย 25 และ 50 มคก./มล. ทุก 24 ชม. จนครบ 72 ชม. ร่วมกับการให้ยา acetaminophen มีผลเพิ่มการรั่วของ LDH ของเซลล์ได้มากกว่าการใช้ยาหรือใช้สารสกัดแปะก๊วยเพียงอย่างเดียว ซึ่งในการศึกษานี้ระบุว่าสาเหตุเกิดจากสาร ginkgolide A ในแปะก๊วยเพิ่มการทำงานของ CYP3A2 ทำให้การเมแทบอลิซึมของ acetaminophen เพิ่มสูงขึ้น จึงทำให้ความเป็นพิษจากการใช้ยาเพิ่มมากขึ้น ซึ่งผลการเสริมฤทธิ์ของแปะก๊วยจะถูกยับยั้งเมื่อให้ triacetyleandomycin ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้ง CYP3A แก่เซลล์ (67)

3.15 ยาแก้อักเสบในกลุ่ม NSAIDs

ibuprofen

การรับประทานแปะก๊วยร่วมกับยาแก้อักเสบอาจมีผลทำให้มีเลือดออกมากขึ้น ดังรายงานในชายอายุ 71 ปี ที่รับสารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 40 มก. วันละสองครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลาไม่ต่ำกว่า 30 เดือน และต่อมาเสียชีวิตเนื่องจากมีเลือดออกภายในสมอง โดยพบว่าผู้เสียชีวิตเริ่มรับประทานยาแก้ปวด ibuprofen ขนาด 600 มก. ร่วมกับแปะก๊วยเป็นเวลา 4 สัปดาห์ก่อนเสียชีวิต เชื่อว่าสาเหตุเกิดจากสาร ginkgolide B ใน

แปะก๊วยซึ่งมีฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด จึงไปเสริมฤทธิ์ยับยั้ง thromboxane A2 ของยา ibuprofen ทำให้เลือดหยุดได้ยากขึ้น (68)

flurbiprofen

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 11 คน แบ่งกลุ่มสุ่มให้รับประทานยา flurbiprofen 100 มก. ร่วมกับสารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 60 มก. ครั้งละ 2 เม็ด จำนวน 3 ครั้ง คือเวลา 8.00, 20.00 และ 8.00 ของวันถัดมา จากนั้นตรวจสอบค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาในช่วงที่รับประทานแปะก๊วยและยาหลอก ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดออกของยา (3.9 และ 3.5 ชม.) ค่าพื้นที่ใต้กราฟ (57 และ 55 มคก./มล./ชม) และค่าการกำจัดออกของยา (32.9 และ 31.6 มล./นาที) ระหว่างการรับประทานทั้งรูปแบบ (10)

diclofenac

สารสกัดจากใบแป๊ะก๊วยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยา diclofenac จากการทดสอบป้อนสารสกัดน้ำจากใบแปะก๊วย ขนาด 100 มก./กก. ก่อนการป้อนด้วยยา diclofenac sodium 50 มก./กก. ให้แก่หนูแรท พบว่าระดับยา diclofenac sodium ในเลือดสูง (C_{max}) ของยาเพิ่มขึ้น 1.77 เท่า AUC_{total} และ $AUC_{0\ to\ n}$ เพิ่มขึ้น 1.96 และ 1.71 เท่าตามลำดับ ในขณะที่ค่า $T_{1/2}$ ลดลง 1.92 เท่า ระยะเวลาเฉลี่ยที่ยาอยู่ในเลือดลดลง 1.14 เท่า และยืดระยะเวลาที่มีความเข้มข้นในเลือดสูงสุด (T_{max}) จาก 4 ชม. ในกลุ่มควบคุมขึ้นเป็น 6 ชม. หลังการได้รับสารสกัดจากใบแปะก๊วย แสดงให้เห็นว่าสารสกัดจากใบแป๊ะก๊วยมีผลทำให้ยาคงอยู่ในร่างกายได้นานขึ้น (50)

3.16 ยาต้านโรคกระเพาะอาหารอักเสบ

omeprazole

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี 12 คน ที่ได้รับยา omeprazole 40 มก. หลังจากได้รับสารสกัดจากใบแปะก๊วย 280 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 12 วัน พบว่าอัตราส่วนของปริมาณของยา omeprazole ต่อ 5-hydroxyomeprazole (สารเมแทบอไลท์ที่เกิดจากการถูกเมแทบอลิสมของยา omeprazole) ลดลง 67.5 ± 16.8% เมื่อเทียบกับการได้รับยา omeprazole เพียงอย่างเดียว จึงเป็นผลให้ประสิทธิผลการรักษาด้วย omeprazole ลดลง (69)

การศึกษาเปรียบเทียบผลของแปะก๊วยต่อยา omeprazole โดยให้อาสาสมัครที่มีจีโนไทป์ CYP2C19 รับประทานยา omeprazole 40 มก. ก่อนและหลังการรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 70 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 วัน พบว่าเมื่อรับประทานยาหลังได้รับสารสกัดจากใบแปะก๊วยทำให้ระดับ omeprazole และ omeprazole sulfone ในเลือดลดลง ในขณะที่ระดับ 5-hydroxyomeprazole เพิ่มสูงขึ้น แสดงให้เห็นว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วยสามารถชักนำการเกิดปฏิกิริยา hydroxylation ของ omeprazole โดยผ่านการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 และลดการจำกัด 5-hydroxyomeprazole ออกทางไต การรับประทานร่วมกันอาจส่งผลลดประสิทธิภาพการรักษาของยาได้ (70)

3.17 ยาต้านไวรัส HIVs

efavirenz

รายงานผู้ป่วยเพศชาย อายุ 41 ปีที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นโรค HIV และได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องกว่า 10 ปี โดยการรับประทานยาต้านไวรัส zidovudine, lamivudine และ efavirenz ชายดังกล่าวมาโรงพยาบาลด้วยภาวะล้มเหลวทางไวรัสและภูมิต้านทาน คือมีค่าไวรัสและค่า CD4 เพิ่มขึ้นสูงเกินปกติ โดยมีสาเหตุมาจากการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารซึ่งประกอบด้วยโอเมก้า-3 แคลเซียม แมกนีเซียม วิตามินดี วิตามินรวม น้ำมันเมล็ดลินิน รูติน และสารสกัดจากใบแปะก๊วย 300 มก. เมื่อหยุดรับประทานสามารถควบคุมระดับค่าไวรัสและค่า CD4 ได้ตามปกติ (71) และรายงานในผู้ป่วยเพศชาย อายุ 47 ปีที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นโรค HIV และได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องกว่า 10 ปี โดยการรับประทานยาต้านไวรัส efavirenz ร่วมกับ emtricitabine และ tenofovir disoproxil fumarate พบภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virological failure) และระดับยา efavirenz ในพลาสมาลดลงในช่วงระยะ 2 ปีที่มีการรับประทานแปะก๊วย (72) จากรายงานข้างต้นเชื่อว่าเป็นผลมาจากการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 และ P-gp ของแปะก๊วย จึงทำให้ประสิทธิภาพของยาลดลงจนไม่สามารถควบคุมไวรัสไว้ได้

raltegravir

การศึกษาแบบไขว้สลับ โดยให้อาสาสมัครรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย 120 มก. วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน 15 วัน และในวันที่ 15 รับประทานร่วมกับยา raltegravir 400 มก. จากนั้นสลับให้รับประทานยา raltegravir 400 มก. ก่อนการรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วยต่ออีก 15 วัน ซึ่งการรับประทานยาร่วมกับสารสกัดจากใบแปะก๊วยในทั้งสองรูปแบบนี้ ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงของของค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา ทั้งค่าพื้นที่ใต้กราฟ และระดับยาในเลือดสูงสุด (73)

3.18 ยาต้านหอบหืด

theophylline

การป้อนสารสกัดจากมาตรฐานจากใบแปะก๊วย ขนาด 10 และ 100 มก./กก./วัน ให้แก่หนูแรทติดต่อกันเป็นเวลา 5 วัน ก่อนการป้อนด้วยยา theophylline ขนาด 10 มก./กก. มีผลเพิ่มการกำจัดยา theophylline ออกจากร่างกายขึ้น 30% และ 70% ในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดจากใบแปะก๊วยขนาด 10 และ 100 มก./กก. ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำเปล่า นอกจากนี้ในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดในขนาด 100 มก./กก. ส่งผลให้ค่าพื้นที่ใต้กราฟ (AUC_{0-24h}) ลดลง 40% โดยคาดว่าเป็นผลมาจากฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP1A2 ของแปะก๊วย (74)

3.19 ยารักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ

mirodenefil

การรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วยร่วมกับยารักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ ชนิดยับยั้ง phosphodiesterase type 5 อาจมีเสริมประสิทธิภาพการรักษา การศึกษาในกล้ามเนื้อองคชาติของกระต่ายเพศผู้ (strips of corcus cavernosum) พบว่าเมื่อให้สารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 0.01-1 มก./มล. ร่วมกับยา mirodenefil ขนาด 0.01-100 นาโนโมล/ลิตร สามารถยับยั้งการหดเกร็งตัวของกล้ามเนื้อจากการเหนี่ยวนำด้วย norepinephrine ได้ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ และเมื่อทำการทดสอบกับเซลล์กล้ามเนื้อองคชาติของมนุษย์ พบว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วยที่ขนาด 0.3 มก./มล. หรือสูงกว่าจะสามารถเสริมฤทธิ์คลาย

คล้ามเนื้อของยา mirodenefil อย่างมีนัยสำคัญ และฤทธิ์คลายตัวของสารสกัดนี้จะถูกยับยั้งโดย tetraethylammonium สารที่มีฤทธิ์ยังยั้ง K^+ channel คาดว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วยสามารถเสริมฤทธิ์ของยารักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศโดยเพิ่มการทำงานของ potassium channel (75)

3.20 ยาสลบ

hexobarbital

สารสกัดน้ำจากส่วนใบแปะก๊วย 1425 มก./กก. มีผลลดประสิทธิภาพของยาสลบลง 35.7% โดยลดระยะเวลาการนอนของหนูเม้าส์ที่ได้รับการฉีดยาสลบ hexobarbital 90 มก./กก. เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยพบว่าสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ต่อยาสลบคือสารในกลุ่ม terpenoids, bilobalide และ ginkolide A (76)

3.21 ยาต้านเชื้อรา

voriconazole

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 14 คน แบ่งเป็นอาสาสมัครที่มีความสามารถในการเผาผลาญยาที่ถูกเมแทบอลิสมโดยเอนไซม์ CYP2C19 ได้น้อยจำนวน 7 คน (CYP2C19 poor metabolizer) และมีการกำจัดยาแบบปกติ (CYP2C19 extensive metabolizer) จำนวน 7 คน ให้รับประทานยา voriconazole ขนาด 200 มก. หลังการรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 120 มก. วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน 12 วัน ไม่พบผลของสารสกัดแปะก๊วยต่อเมแทบอลิสมของยา voriconazole ในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม พื้นที่ใต้กราฟของยา voriconazole ($AUC_{0-\alpha}$) ในกลุ่ม extensive metabolizer ลดลงเล็กน้อย จาก 5.17 นาโนกรัม/ชม./มล. เหลือ 4.28 นาโนกรัม/ชม./มล. แต่ไม่ถึงนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามไม่พบผลของสารสกัดแปะก๊วยต่อค่าประสิทธิผลอื่นๆ ของยา จึงสรุปได้ว่าสารสกัดใบแปะก๊วยไม่มีผลต่อเมแทบอลิสมของยา voriconazole ในอาสาสมัคร (77)

3.22 ยาแก้แพ้

fexofenadine

เมื่อป้อนหนูแรทเพศผู้ด้วยสารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 17 มก./กก. เป็นเวลา 14 วัน ก่อนป้อนยา fexofenadine ขนาด 100 มก./กก. หรือให้ยา fexofenadine ขนาด 10 มก./กก. ด้วยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดในวันที่ 15 ไม่พบผลของสารสกัดใบแปะก๊วยต่อการดูดซึมหรือการเปลี่ยนยา fexofenadine ทั้งการได้รับโดยการป้อนและการฉีดเข้าทางหลอดเลือด สอดคล้องกับการศึกษาในหลอดทดลอง เมื่อบ่มเซลล์ตับหนูแรทด้วยสารสกัดจากใบแปะก๊วย ไม่มีผลเพิ่มการแสดงออกของโปรตีนขนส่งยา ทั้ง P-gp หรือ Oatp1a5 ในลำไส้ (78)

บทสรุป

จากรายงานที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่า ควรระมัดระวังการใช้แปะก๊วยร่วมกับยาหลายชนิด โดยเฉพาะกับยากลุ่มต้านการแข็งตัวของเกล็ดเลือด ยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ยาลดน้ำตาลในเลือด และยาแผนปัจจุบันที่จะถูกเมแทบอลิสมโดยเอนไซม์ CYP3A4, CYP2C9 และ CYP2C19 เนื่องจากอาจเกิดอันตรกิริยาซึ่งกันและกันจนเกิดอันตรายแก่ร่างกายและการรักษาไม่ได้ผล

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของแปะก๊วยต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP1A	สารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 100 มก./วัน	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	4 วัน	เพิ่มระดับ CYP1A ในตับของหนูแรท (6)
CYP1A2	EGb761	หลอดทดลอง (enzyme assay)	-	ยับยั้ง CYP1A2 ด้วยค่า *Ki* = 106±24 มคก./มล. (3)
	flavonoids fraction of EGb761	หลอดทดลอง (enzyme assay)	-	ยับยั้ง CYP1A2 ด้วยค่า *Ki* = 40±12 มคก./มล. (3)
	Ginkgolic acid I (156 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (well-plate format)	10 นาที	ยับยั้ง CYP1A2 ด้วยค่า IC_{50} = 4.81 ไมโครโมลาร์ (5)
	Ginkgolic acid II (184 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (well-plate format)	10 นาที	ยับยั้ง CYP1A2 ด้วยค่า IC_{50} = 4.88 ไมโครโมลาร์ (5)
	สารกลุ่ม flavonol aglycones	หลอดทดลอง (เซลล์ไมโครโซมของมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP1A2 ด้วยค่า IC_{50} <10 มคก./มล. (4)
	สาร bilobalide (0.3- 30 มก./กก./วัน)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	10 วัน	เหนี่ยวนำ CYP1A2 ในตับได้ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ (9)
	สาร ginkgolide A (0.3- 30 มก./กก./วัน)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	10 วัน	เหนี่ยวนำ CYP1A2 ในตับได้ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ (9)
	สาร ginkgolide B (0.3- 30 มก./กก./วัน)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	10 วัน	เหนี่ยวนำ CYP1A2 ในตับได้ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ (9)
CYP1A2	สาร quercetin (10-250 มก./กก./วัน)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	10 วัน	เหนี่ยวนำ CYP1A2 ในตับได้ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ (9)
	สาร khamferol (10-250 มก./กก./วัน)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	10 วัน	เหนี่ยวนำ CYP1A2 ในตับได้ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ (9)
	สารสกัดจากใบแปะก๊วย ครั้งละ 60 มก. วันละ 4 ครั้ง ก่อนรับประทานยาสูตรผสมที่ประกอบด้วย midazolam, **caffeine**, chlorzoxazone และ debrisoquine	การศึกษาทางคลินิก	28 วัน	- ไม่มีผลต่อ CYP (15)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของแปะก๊วยต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP1A2	สารสกัด EGb761 ขนาด 120 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย (EGb761) ขนาด 240 มก. ในตอนเช้า ก่อนการรับประทานยาสูตรผสมประกอบด้วย **caffeine**, tolbutamide, omeprazole, dextromethorphan และ midazolam	การศึกษาทางคลินิก	8 วัน	- ไม่มีผลต่อ CYP (16)
CYP2A4	สาร bilobalide (0.3- 30 มก./กก./วัน)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	10 วัน	- เหนี่ยวนำ CYP2A4 ในตับได้ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ (9)
CYP2B	อาหารที่มีส่วนผสมของสารสกัดใบแปะก๊วย 0.5% หรือป้อนน้ำที่มีส่วนผสมจากสารสกัดแปะก๊วย ขนาด 1, 10, 100 และ 1,000 มก./กก.น้ำหนักตัว	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	5 วัน	- เหนี่ยวนำ CYP2B ได้ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ (7)
	สาร bilobalide ขนาด 10.5, 21 และ 42 มก./กก. หรือสารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 1000 มก./กก. (มีสาร bilobalide ขนาด 42 มก./กก.)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	5 วัน	- เหนี่ยวนำ CYP2B ได้ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ (8)
CYP2B1/2	สาร bilobalide (0.3- 30 มก./กก./วัน)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	10 วัน	- เหนี่ยวนำ CYP2B1/2 ในตับได้ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ (9)
CYP2C1	สารสกัด EGb761 ขนาด 120 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย (EGb761) ขนาด 240 มก. ในตอนเช้า ก่อนการรับประทานยาสูตรผสมประกอบด้วย caffeine, tolbutamide, **omeprazole**, dextromethorphan และ midazolam	การศึกษาทางคลินิก	8 วัน	- ไม่มีผลต่อ CYP (16)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของแปะก๊วยต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP2C9	EGb761	หลอดทดลอง (enzyme assay)	-	ยับยั้ง CYP2C9 ด้วยค่า *Ki* = 14±4 มคก./มล. (3)
	terpenoids fraction of EGb761	หลอดทดลอง (enzyme assay)	-	ยับยั้ง CYP2C9 ด้วยค่า *Ki* = 15±6 มคก./มล. (3)
	Ginkgolic acid I (156 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (well-plate format)	10 นาที	ยับยั้ง CYP2C9 ด้วยค่า IC_{50} = 2.41 ไมโครโมลาร์ (5)
	Ginkgolic acid II (184 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (well-plate format)	10 นาที	ยับยั้ง CYP2C9 ด้วยค่า IC_{50} = 1.94 ไมโครโมลาร์ (5)
CYP2C9	flavonoids fraction of EGb761	หลอดทดลอง (enzyme assay)	-	ยับยั้ง CYP2C9 ด้วยค่า *Ki* = 4.9±0.6 มคก./มล. (3)
	สาร amentoflavone	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของมนุษย์)		ยับยั้ง CYP2C9 ด้วยค่า IC_{50} 0.019 มคก./มล. (4)
	สารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย 60 มก. ครั้งละ 2 เม็ด ร่วมกับยา flurbiprofen 100 มก.	การศึกษาทางคลินิก	3 ครั้ง	- ไม่มีผลต่อ CYP (10)
	ยา diclofenac potassium 50 มก. วันละ 2 ครั้ง นาน 14 วัน สารสกัดจากใบแปะก๊วย 120 มก. วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 8-15 ของการศึกษา	การศึกษาทางคลินิก	8 วัน	- ไม่มีผลต่อ CYP (11)
	สารสกัดจากใบแปะก๊วย 120 มก. วันละ 2 ครั้ง รับประทานยา tolbutamide 500 มก. ในวันที่ 4 ของการศึกษา	การศึกษาทางคลินิก	3 วัน	- ไม่มีผลต่อ CYP (11)
	สารสกัด EGb761 ขนาด 120 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย (EGb761) ขนาด 240 มก. ในตอนเช้า ก่อนการรับประทานยาสูตรผสมประกอบด้วย caffeine, **tolbutamide**, omeprazole, dextromethorphan และ midazolam	การศึกษาทางคลินิก	8 วัน	- ไม่มีผลต่อ CYP (16)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของแปะก๊วยต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP2C19	Ginkgolic acid I (156 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (well-plate format)	10 นาที	ยับยั้ง CYP2C19 ด้วยค่า IC_{50} = 4.22 ไมโครโมลาร์ (5)
CYP2C19	Ginkgolic acid II (184 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (well-plate format)	10 นาที	ยับยั้ง CYP2C19 ด้วยค่า IC_{50} = 4.41 ไมโครโมลาร์ (5)
CYP2D6	Bilobalide (153 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (well-plate format)	10 นาที	ยับยั้ง CYP2D6 ด้วยค่า IC_{50} = 11.23 ไมโครโมลาร์ (5)
	Ginkgolic acid I (156 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (well-plate format)	10 นาที	ยับยั้ง CYP2D6 ด้วยค่า IC_{50} = 10.42 ไมโครโมลาร์ (5)
	Ginkgolic acid II (184 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (well-plate format)	10 นาที	ยับยั้ง CYP2D6 ด้วยค่า IC_{50} = 7.82 ไมโครโมลาร์ (5)
	สาร amentoflavone	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของมนุษย์)		ยับยั้ง CYP2D6 ด้วยค่า IC_{50} 13.01 มคก./มล. (4)
	สารสกัดจากใบแปะก๊วย ครั้งละ 60 มก. วันละ 4 ครั้ง ก่อนรับประทานยาสูตรผสมที่ประกอบด้วย midazolam, caffeine, chlorzoxazone และ **debrisoquine**	การศึกษาทางคลินิก	28 วัน	- ไม่มีผลต่อ CYP (15)
	สารสกัด EGb761 ขนาด 120 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย (EGb761) ขนาด 240 มก. ในตอนเช้า ก่อนการรับประทานยาสูตรผสมประกอบด้วย caffeine, tolbutamide, omeprazole, **dextromethorphan** และ midazolam	การศึกษาทางคลินิก	8 วัน	- ไม่มีผลต่อ CYP (16)
CYP2E1	EGb761	หลอดทดลอง (enzyme assay)	-	ยับยั้ง CYP2E1 ด้วยค่า *Ki* = 127±42 มคก./มล. (3)
	terpenoids fraction of EGb761	หลอดทดลอง (enzyme assay)	-	ยับยั้ง CYP2E1 ด้วยค่า *Ki* = 224±52 มคก./มล. (3)
	flavonoids fraction of EGb761	หลอดทดลอง (enzyme assay)	-	ยับยั้ง CYP2E1 ด้วยค่า *Ki* = 55±9 มคก./มล. (3)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของแปะก๊วยต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP2E1	สารสกัดจากใบแปะก๊วย ครั้งละ 60 มก. วันละ 4 ครั้ง ก่อนรับประทานยาสูตรผสมที่ประกอบด้วย midazolam, caffeine, **chlorzoxazone** และ debrisoquine	การศึกษาทางคลินิก	เวลา 28 วัน	- ไม่มีผลต่อ CYP (15)
CYP3A	ginkgolide A (30 ไมโครโมล/ลิตร)	หลอดทดลอง (เซลล์ตับมนุษย์)	30 นาที	- เหนี่ยวนำการแสดงออกของโปรตีน CYP3A ขึ้น 2.1 เท่า - เหนี่ยวนำให้เกิดปฏิกิริยา testosterone 6-β-hydroxylation ขึ้น 2.5 เท่า (2)
	ginkgolide B (30 ไมโครโมล/ลิตร)	หลอดทดลอง (เซลล์ตับมนุษย์)	30 นาที	- เหนี่ยวนำการแสดงออกของโปรตีน CYP3A ขึ้น 2.1 เท่า - เหนี่ยวนำให้เกิด)ปฏิกิริยา testosterone 6-β-hydroxylation ขึ้น 2.5 เท่า (2)
	สาร amentoflavone	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของมนุษย์)		ยับยั้ง CYP3A ด้วยค่า IC_{50} = 2.6 มคก./มล. (4)
	สารสกัดจากใบแปะก๊วยขนาด 100 มก./วัน	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	4 วัน	เพิ่มปริมาณ CYP3A ในตับของหนูแรท (6)
CYP3A4	EGb761	หลอดทดลอง (enzyme assay)	-	ยับยั้ง CYP3A4 ด้วยค่า *Ki* = 155±43 มคก./มล. (3)
	flavonoids fraction of EGb761	หลอดทดลอง (enzyme assay)	-	ยับยั้ง CYP3A4 ด้วยค่า *Ki* = 43±9 มคก./มล. (3)
	Ginkgolic acid I (156 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (well-plate format)	10 นาที	ยับยั้ง CYP3A4 ด้วยค่า IC_{50} = 18.80 และ 6.74 ไมโครโมลาร์ สำหรับ BzRes และ BFC ตามลำดับ (5)
	Ginkgolic acid II (184 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (well-plate format)	10 นาที	ยับยั้ง CYP3A4 ด้วยค่า IC_{50} = 15.60 และ 6.25 ไมโครโมลาร์ สำหรับ BzRes และ BFC ตามลำดับ (5)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของแปะก๊วยต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP3A4	สารกลุ่ม flavonols	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP3A4 ด้วยค่า IC_{50} <10 มคก./มล. (4)
	สาร bilobalide (0.3- 30 มก./กก./วัน)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	10 วัน	- เหนี่ยวนำ CYP3A4 ในตับได้ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ (9)
	ยา midazolam 8 มก.ก่อนและหลังรับประทานสารสกัดใบแปะก๊วย 120 มก. วันละ 2 ครั้ง	การศึกษาทางคลินิก	4 สัปดาห์	- เหนี่ยวนำ CYP3A4 ส่งผลให้ค่า $AUC_{0-\alpha}$ และ C_{max} ของยาลดลง 0.66 และ 0.69 เท่าตามลำดับ - เพิ่มความสามารถในการกำจัดยาออกจากเลือด โดยเพิ่มขึ้น 1.53 เท่า (12)
	สารสกัดจากใบแปะก๊วย 240 มก./วัน ก่อนได้รับยา alprazolam 2 มก.	การศึกษาทางคลินิก	-	- เหนี่ยวนำ CYP3A4 ส่งผลให้ปริมาณ alprazolam ในเลือดลดลง 17% (13)
	สารสกัดจากใบแปะก๊วย ครั้งละ 60 มก. วันละ 4 ครั้ง ก่อนรับประทานยาสูตรผสมที่ประกอบด้วย **midazolam**, caffeine, chlorzoxazone และ debrisoquine	การศึกษาทางคลินิก	28 วัน	- ไม่มีผลต่อ CYP และไม่เปลี่ยนแปลงค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา(15)
	สารสกัด EGb761 ขนาด 120 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย (EGb761) ขนาด 240 มก. ในตอนเช้า ก่อนการรับประทานยาสูตรผสมประกอบด้วย caffeine, tolbutamide, omeprazole, dextromethorphan และ **midazolam**	การศึกษาทางคลินิก	8 วัน	- ไม่มีผลต่อ CYP (16)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของแปะก๊วยต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

ชนิดของโปรตีน	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
P-gp	สารสกัดน้ำ	หลอดทดลอง (เซลล์ Caco-2)	-	- ยับยั้งการทำงานของ P-gp ด้วยค่า IC_{50} 23.6 มคก./มล. (17)
	สารสกัดน้ำจากใบแปะก๊วย ขนาด 1 และ 10 มก./มล.	หลอดทดลอง (เซลล์ Caco-2)	-	- ยับยั้งการทำงานของ P-gp ทำให้ระดับยา digoxin และ verapamil ในเซลล์เพิ่มสูงขึ้น (18)
organic anion transporting polypeptide	สารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย (EGb761)	หลอดทดลอง (เซลล์ HEK293)	-	- ยับยั้ง OATP-B - เพิ่ม [(3)H]-estrone-3-sulfate ในเซลล์ขึ้น 15 เท่า (19)
Human multidrug and toxic compounds extrusion transporter 1	สาร isorhamnetin	หลอดทดลอง (เซลล์ HEK293)	-	- ยับยั้งการทำงานของ hMATE1/SLC47A1 ด้วยค่า IC_{50} 0.34 ไมโครโมลาร์ และค่า K_i เท่ากับ 0.32 ไมโครโมลาร์ (20)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของแปะก๊วยต่อยาแผนปัจจุบัน

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
ยาต้านการแข็งตัวของเลือด				
warfarin	รายงานผู้ป่วย	สารสกัดจากใบแปะก๊วย (ไม่ระบุขนาด) ร่วมกับยา warfarin ที่รับประทานเป็นประจำ	2 เดือน	- อาจเสริมฤทธิ์ยา ทำให้เลือดออกได้ง่าย (21)
	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 100 มก./วัน ร่วมกับยา warfarin ที่รับประทานเป็นประจำ	4 สัปดาห์	- ไม่มีผลต่อยา - ไม่พบการเปลี่ยนแปลงค่า INR (27)
	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัด EGb 761 ครั้งละ 2 เม็ด วันละ 3 ครั้ง ก่อนการรับประทานยา warfarin 25 มก.	1 สัปดาห์	- ไม่มีผลต่อยา (28)
	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัด EGb 761 ครั้งละ 2 เม็ด วันละ 3 ครั้ง ก่อนการรับประทานยา warfarin 25 มก.	1 สัปดาห์	- ไม่มีผลต่อยา (29)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของแปะก๊วยต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
aspirin	หลอดทดลอง (เซลล์หลอดเลือดแดงของมนุษย์)	สารสกัดจากแปะก๊วย ขนาด 40 มคก./มล. ร่วมกับยาแอสไพริน 1 มิลลิโมลาร์/ลิตร	12 ชม.	- เสริมฤทธิ์ยา - ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ได้ดีกว่าการใช้ยาแอสไพรินหรือสารสกัดจากใบแปะก๊วย เพียงอย่างเดียว (32)
	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัด EGb 761 ขนาด 120 มก. หรือ 240 มก. ต่อวัน ร่วมกับยาแอสไพริน 500 มก.	1 สัปดาห์	- เสริมฤทธิ์ยา - เพิ่มระยะเวลาการมีเลือดออก (bleeding time) และต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดดีกว่าการใช้ยาเพียงอย่างเดียว (33)
	รายงานผู้ป่วย	สารสกัดจากใบแปะก๊วยขนาด 80 มก./วัน ร่วมกับยาแอสไพริน 325 มก. ที่ทานต่อเนื่องมา 3 ปี	1 สัปดาห์	- เสริมฤทธิ์ยา - มีเลือดออกบริเวณเบ้าตาด้านขวาอย่างต่อเนื่อง คาดว่าเกิดจากฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเกล็ดเลือดจากแปะก๊วยไปเสริมฤทธิ์ของยาทำให้เลือดออกได้ง่ายขึ้น (34)
	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัด EGb761 ขนาด 300 มก./วัน ร่วมกับยาแอสไพริน 325 มก./วัน	4 สัปดาห์	- ไม่มีผลต่อยา (35)
ticlopidine	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดEGb761 ขนาด 40 มก./กก. ร่วมกับยา ticlopidine 50 มก./กก./	1 วัน	- เสริมฤทธิ์ยา - ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด เทียบเท่ากับการใช้ยา ticlopidine 200 มก./กก./วัน - ยืดระยะเวลาการมีเลือดออกได้ 150% ลดขนาดของลิ่มเลือดของสัตว์ทดลองให้ผลดีกว่าการได้รับยา ticlopidine ในขนาดที่เท่ากันเพียงอย่างเดียว (36)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของแปะก๊วยต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
ticlopidine	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัด EGb761 ขนาด 40 มก. วันละ 3 ครั้ง ก่อนการรับประทานยา ticlopidine ขนาด 250 มก.	4 วัน	- ไม่มีผลต่อยา (19)
	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัดจากใบแปะก๊วย 80 มก./วัน ร่วมกับยา ticlopidine 250 มก.	ครั้งเดียว	- ไม่มีผลต่อยา (37)
cilostazol	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าท์ที่ขาดยีน apolipoprotein E)	อาหารไขมันสูงที่มีส่วนผสมของสารสกัดจากใบแปะก๊วย 0.04% ร่วมกับยา cilostazol 0.05% หรืออาหารที่มีส่วนผสมของสารสกัดจากใบแปะก๊วย 0.08% ร่วมกับยา cilostazol 0.1%	16 สัปดาห์	- เสริมฤทธิ์ยา - ป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัวได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว (38)
	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัดจากใบแปะก๊วย 120 มก. ร่วมกับยา cilostazol 100 มก.	ครั้งเดียว	- ไม่มีผลต่อยา - เพิ่มระยะเวลาการมีเลือดออกในอาสาสมัคร (39)
Clopidogrel	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดจากใบแปะก๊วย วันละ 4, 20 และ 100 มก./กก. ก่อนการป้อนด้วยยา clopidogrel bisulfate 7.5 มก./กก. ในวันที่ 15 ของการศึกษา	14 วัน	-เสริมฤทธิ์ยา - สารสกัดแปะก๊วยในขนาดสูง มีผลเพิ่มค่า C_{max} และค่า $AUC_{0-\alpha}$ - เหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง clopidogrel เป็น clopidogrel active metabolite (40)
	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัดจากใบแปะก๊วย 120 มก. ร่วมกับยา Clopidogrel 75 มก.	ครั้งเดียว	- ไม่มีผลต่อยา - แต่เพิ่มระยะเวลาการมีเลือดออกในอาสาสมัคร (39)
ยานอนหลับและคลายกังวล				
alprazolam	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัดจากใบแปะก๊วย 240 มก./วัน ก่อนให้ยา alprazolam 2 มก.	14 วัน	- ลดฤทธิ์ยา - ลดปริมาณ alprazolam ในเลือดลดลง 17% แต่ไม่มีผลต่อการกำจัดยาออกจากร่างกาย (13)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของแปะก๊วยต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
midazolam	การศึกษาทางคลินิก	รับประทานยาmidazolam 8 มก.ก่อนและหลังการรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย 360 มก./วัน	28 วัน	- เสริมฤทธิ์ยา - เพิ่มปริมาณยาทั้งหมดในเลือดขึ้น 25% และลดการกำจัดยา midazolam ลง 26% (41)
	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัดใบแปะก๊วย 120 มก. วันละ 2 ครั้ง ก่อนรับประทานยา midazolam 8 มก.	4 สัปดาห์	- ลดฤทธิ์ยา - ผลลดค่าพื้นที่ใต้กราฟ midazolam AUC(0-α) และ ค่า Cmax ลง 34% และ 31% ตามลำดับ (12)
	การศึกษาทางคลินิก	รับประทานยาmidazolam 8 มก.ก่อนและหลังการรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 120 มก. วันละ 2 ครั้ง	28 วัน	- ลดฤทธิ์ยา - ลดค่า AUC - ลดระยะเวลาของยาที่อยู่ในร่างกาย (42)
diazepam	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัดจากใบแป๊ะก๊วย ขนาด 120 มก. วันละ 2 ครั้ง และรับประทาน ยา diazepam 10 มก. ในวันที่ 0 และ 12 ของการศึกษา	ติดต่อกัน 28 วัน	- ไม่มีผลต่อยา (43)
ยาต้านอาการซึมเศร้า				
trazodone	รายงานผู้ป่วย	สารสกัดจากแปะก๊วย 80 มก. วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับยา trazodone 20 มก.	2 วัน	- เสริมฤทธิ์ยา - เพิ่มการเมแทบอไลท์ของ tradazone (44)
fluoxetine, buspirone	รายงานผู้ป่วย	สารสกัดแปะก๊วยแบบไม่ระบุขนาด ร่วมกับยา buspirone 15 มก. วันละ 2 ครั้ง และยา fluoxetine 20 มก. วันละ 2 ครั้ง	หลายสัปดาห์	- ลดฤทธิ์ยา - เพิ่มความเป็นพิษของยาและเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด serotonin syndrome (45)
ยารักษาอาการจิตเภท				
haloperidol	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัดจากใบแปะก๊วยขนาด 360 มก./วัน ร่วมกับยา haloperidol 0.25 มก./กก. น้ำหนักตัว นาน	12 สัปดาห์	- เสริมฤทธิ์ยา - ค่าการประเมินอาหารทางจิตเวชลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (46)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของแปะก๊วยต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัดจากใบแปะก๊วยขนาด 360 มก./วัน ร่วมกับยา haloperidol 0.25 มก./กก. น้ำหนักตัว นาน	12 สัปดาห์	- เสริมฤทธิ์ยา - ค่าการประเมินอาหารทางจิตเวชลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (47)
ยาต้านอัลไซเมอร์				
donepezil	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัดจากใบแปะก๊วย 90 มก./วัน ร่วมกับการรับประทานยา donepezil 5 มก./วัน	4 สัปดาห์	- ไม่พบผลต่อยา (48)
ยากันชัก				
depakote® (valproic acid) และ dilantin® (phenytoin)	รายงานผู้ป่วย	สารสกัดจากใบแปะก๊วย (ไม่ระบุขนาด) ร่วมกับยา ยา depakote (valproic acid) และ dilantin (phenytoin)	ไม่ระบุ	- ลดฤทธิ์ยา - เพิ่มความเป็นพิษจากการใช้ยา (49)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดน้ำจากใบแปะก๊วยขนาด 100 มก./กก. ก่อนการได้รับยา phenytoin 20 มก./กก.	7 วัน	- ลดฤทธิ์ยา - เพิ่มค่า C_{max} - ลดค่าครึ่งชีวิตของยา และระยะเวลาเฉลี่ยที่ยาอยู่ในร่างกายลง (50)
pentobarbital	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	อาหารที่มีส่วนผสมของผงสารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 0.1, 0.5 และ 1% ก่อนการได้รับยา pentobarbital 50 มก./กก.	2 สัปดาห์	- เหนี่ยวนำ CYP2B - ลดฤทธิ์ยา - ลดค่า C_{max} และ AUC_{0-24h} ของยา (51)
ยารักษาเบาหวาน				
tolbutamide	การศึกษาทางคลินิก	สกัดจากใบแปะก๊วย 360 มก./วัน ก่อนได้รัยยา tolbutamide 125 มก.	28 วัน	- ลดฤทธิ์ยา - ลดปริมาณยาทั้งหมดในเลือดลง 16% - ลดอัตราส่วนระหว่าง tolbutamide และ 4-hydroxytolbutamide ลง (41)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	ผงสารสกัดจากแปะก๊วย ขนาด 100 มก./กก. ก่อนการป้อนยา tolbutamide 40 มก./กก. ในวันสุดท้ายของการศึกษา	5 วัน	- ลดฤทธิ์ยา (52)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของแปะก๊วยต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
tolbutamide	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดใบแปะก๊วยขนาด 0.1% ให้แก่หนูแรทวัยหนุ่มและวัยสูงอายุ การป้อนด้วยยา tolbutamide 40 มก./กก.	5 วัน	- ลดฤทธิ์ยา (53)
	หลอดทดลอง (เซลล์ไมโครโซมตับหนูแรท)	สารสกัดใบแปะก๊วย 1.0-30 นาโนกรัม/มล. และยา tolbutamide 1.0-30 นาโนกรัม/มล.	-	- ลดฤทธิ์ยา - ยับยั้งการเมแทบอลิสมของยา tolbutamide แบบแข่งขันกับด้วยค่าการยับยั้ง (Ki) 19 อัตโตกรัม/มล. (53)
metformin	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย EGb761 ขนาด 120 มก./วัน ก่อนรับประทานยา metformin ขนาด 500 มก.	3 เดือน	- ไม่พบผลต่อยา - สารสกัดจากแปะก๊วยมีผลลดระดับ HbA1c ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แต่ไม่มีผลในอาสาสมัครปกติ (54)
ยาลดความดันโลหิต				
nifedipine	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	อาหารที่มีส่วนผสมของสารสกัดจากใบแปะก๊วย 0.5% ก่อนการป้อนด้วย ยา nifedipine 30 มก./กก.	4 สัปดาห์	- ลดฤทธิ์ยา - ฤทธิ์ลดความดันโลหิตของยา nifedipine ลดลงในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดจากใบแปะก๊วยในระยะเวลาสั้นๆ หลังการได้รับยา (ไม่เกิน 4 ชม.) (55)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	อาหารที่มีส่วนผสมของสารสกัดจากใบแปะก๊วย 0.5% ก่อนการฉีดด้วย ยา nifedipine 30 มคก./มล.	4 สัปดาห์	- ลดฤทธิ์ยา (55)
	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัดจากใบแปะก๊วย 240 มก./วัน ร่วมกับการรับประทานยา nifedipine ขนาด 10 มก.	2 สัปดาห์	-ไม่พบผลต่อยา (56)
diltiazem	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย ขนาด 20 มก./กก. ร่วมกับการฉีดยา diltiazem 3 มก./กก ให้แก่หนูแรท หรือป้อนยา diltiazem 30 มก./กก.	ครั้งเดียว	- เสริมฤทธิ์ยา (57)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของแปะก๊วยต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
amlopidine	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	ยาเม็ดใบแปะก๊วย ขนาด 100 มก./กก. ก่อนป้อนด้วยลดความดันโลหิต amlodipine ขนาด 1 มก./กก.	10 วัน	- เพิ่มค่าเภสัชจนศาสตร์ของยา ทั้ง C_{max}, T_{max}, AUC, AUMC และ $t_{1/2}$ (58)
nicardipine	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	อาหารที่มีส่วนผสมของสารสกัดจากใบแปะก๊วย 0.5% ก่อนเมื่อป้อนยา nicardipine ขนาด 30 มก./กก.	4 สัปดาห์	- ลดฤทธิ์ของยา (55)
ยาลดไขมันในเลือด				
simvastatin	การศึกษาทางคลินิก	รับประทานยา simvastatin ร่วมกับสารสกัดใบแปะก๊วย 120 มก. วันละ 2 ครั้ง	14 วัน	- ไม่มีผลต่อฤทธิ์ยา - ลดค่า AUC_{0-24}, $AUC_{0-\alpha}$ และค่า C_{max} ลดลง 39, 36 และ 32% ตามลำดับ (59)
atorvastatin	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัดจากใบแปะก๊วย 360 มก. ก่อนการรับประทานยา atorvastatin 40 มก.	14 วัน	- ไม่มีผลต่อฤทธิ์ยา - ลดค่า AUC_{0-24}, $AUC_{0-\alpha}$ และค่า C_{max} ลง 14.27, 10.00 และ 28.93% ตามลำดับ - ค่า Vd/F และ CL/F ของยาเพิ่มขึ้น 31.95 และ 6.48% (60)
ยาต้านโรคหัวใจ				
talinolol	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัดจากใบแปะก๊วย 120 มก. วันละ 3 ครั้ง ร่วมกับการรับประทานยายา talinolol ขนาด 100 มก. ในวันที่ 14 ของการศึกษา	14 วัน	- เพิ่มค่า AUC_{0-24}, C_{max} , $t_{1/2}$ ขึ้น 21, 33 และ 11% ตามลำดับ (61)
	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัดจากใบแปะก๊วยขนาด 120 มก. ร่วมกับยา talinolol ขนาด 100 มก	ครั้งเดียว	- ไม่พบผลต่อยา (62)
	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัดจากใบแปะก๊วยขนาด 120 มก. วันละ 3 ครั้ง ร่วมกับยา talinolol ขนาด 100 มก	14 วัน	- เพิ่มค่า Cmax, AUC0-24 และ AUC0-α ของยาขึ้น 36, 26 และ 22% ตามลำดับ (62)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของแปะก๊วยต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
digoxin	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 240 มก. ก่อนการได้รับยา digoxin ขนาด 0.5 มก.	2 สัปดาห์	- ปริมาณยาทั้งหมดในเลือดเพิ่มขึ้นเล็กน้อยแต่ยังไม่ถึงนัยสำคัญทางสถิติ (63)
ยาต้านมะเร็ง				
tamoxifen, anastrozole หรือ letrozole	การศึกษาทางคลินิก	รับประทานสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย (EGb761) ครั้งละ 120 มก. วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับการรับประทานยาตามปกติ	3 สัปดาห์	- ไม่พบผลต่อยา (64)
paclitaxel	หลอดทดลอง (เซลล์ตับมนุษย์)	สารสกัดจากใบแปะก๊วย ที่มีปริมาณ terpene lactone 10-100 มิลลิโมลาร์ ร่วมกับยา paclitaxel 3.5 ไมโครโมลาร์	1 ชม.	- ยับยั้งการเมแทบอลิสมของยา paclitaxel - ลดการเปลี่ยนแปลงยา paclitaxel เป็น 6α-hyxylation ของ ได้ตามความเข้มข้นของสารสกัดที่ได้รับ (65)
ยากดภูมิคุ้มกัน				
cyclosporin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	ป้อนยา cyclosporine ขนาด 1.25 มก./กก. ที่เวลา 12 ชม. ก่อนการป้อนด้วยสารสกัดน้ำจากใบแปะก๊วย ขนาด 8 มล./กก.	ครั้งเดียว	- ลดค่า C_{max} และ AUC_{0-24h} ของยาลด 62% และ 51% ตามลำดับ (66)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	ฉีดยา cyclosporine ขนาด 0.8 มก./กก. ที่เวลา 12 ชม. ก่อนการป้อนด้วยสารสกัดน้ำจากใบแปะก๊วย ขนาด 8 มล./กก.	ครั้งเดียว	- ไม่มีผลต่อยา (66)
ยาบรรเทาปวด				
acetaminophen	หลอดทดลอง (เซลล์ตับหนูแรท)	acetaminophen ขนาด 7.5-25 มิลลิโมลาร์ สารสกัดจากแปะก๊วย ขนาด 25 หรือ 50 มคก./มล. ทุก 24 ชม.	72 ชม.	- เพิ่มความเป็นพิษของยา (67)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของแปะก๊วยต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
ยาแก้อักเสบในกลุ่ม NSAIDs				
ibuprofen	รายงานผู้ป่วย	สารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 40 มก. วันละ 2ครั้ง รับประทานยาแก้ปวด ibuprofen ขนาด 600 มก. ร่วมกับแปะก๊วย เป็นเวลา 4 สัปดาห์	ไม่ต่ำกว่า 30 เดือน	- ทำให้มีเลือดออกภายในสมอง คาดว่าเกิดจากสาร ginkgolide B ใน ไปเสริมฤทธิ์ยับยั้ง thromboxane A2 ของยา ibuprofen ทำให้เลือดหยุดได้ยากขึ้น (68)
flurbiprofen	การศึกษาทางคลินิก	ยา flurbiprofen 100 มก ร่วมกับการรับประทานสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย 60 มก. ครั้งละ 2 เม็ด จำนวน 3 ครั้ง คือเวลา 8.00, 20.00 และ 8.00 ของวันถัดมา	-	- ไม่พบผลต่อยา (10)
diclofenac	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดน้ำจากใบแปะก๊วย ขนาด 100 มก./กก. ก่อนการป้อนด้วยยา diclofenac sodium 50 มก./กก.	ครั้งเดียว	- เพิ่มค่า C_{max} 1.77 เท่า ค่า AUC_{total} และ $AUC_{0\ to\ n}$ เพิ่มขึ้น 1.96 และ 1.71 - ลดค่า $T_{1/2}$ และ MRTลง 1.92 และ 1.14 เท่า ตามลำดับ และยืด T_{max} จาก 4 ชม. เป็น 6 ชม. (50)
ยาต้านโรคกระเพาะอาหารอักเสบ				
omeprazole	การศึกษาทางคลินิก	ยา omeprazole 40 มก. หลังจากได้รับสารสกัดจากแปะก๊วย 280 มก. ต่อวัน	12 วัน	- ลดฤทธิ์ยา - อัตราส่วนของปริมาณของยา omeprazole ต่อ 5-hydroxyomeprazole ลดลง 67.5 ± 16.8% (69)
	การศึกษาทางคลินิก	รับประทานยา omeprazole 40 มก. ก่อนและหลังการรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 70 มก. วันละ 2 ครั้ง	12 วัน	- ลดฤทธิ์ยา - ระดับยาและระดับ omeprazole sulfone ในเลือดลดลง - ลดอัตราการกำจัด 5-hydroxyomeprazole ของไต (70)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของแปะก๊วยต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
ยาต้านไวรัส HIVs				
efavirenz	รายงานผู้ป่วย	สารสกัดจากใบแปะก๊วย 300 มก. ร่วมกับยาต้านไวรัสยาต้านไวรัส zidovudine, lamivudine และ efavirenz	ไม่ระยุ	- ลดฤทธิ์ของยา - สูญเสียการควบคุมระดับค่าไวรัสและค่า CD4 (71)
	รายงานผู้ป่วย	สารสกัดจากใบแป๊ะก๊วย ไม่ระบุขนาด ร่วมกับยาต้านไวรัส efavirenz ร่วมกับ emtricitabine และ tenofovir disoproxil fumarate	2 ปี	- ลดฤทธิ์ของยา - เกิดภาวะล้มเหลวทางไวรัส (72)
raltegravir	การศึกษาทางคลินิก	ยา raltegravir 400 มก. ก่อนและหลังการรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย 120 มก. วันละ 2 ครั้ง	15 วัน	- ไม่พบผลต่อยา (73)
ยาต้านหอบหืด				
theophylline	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดจากมาตรฐานจากใบแปะก๊วย ขนาด 10 และ 100 มก./กก./วัน ก่อนการป้อนด้วยยา theophylline ขนาด 10 มก./กก.	5 วัน	- การกำจัดยาออกจากร่างกายเพิ่มสูงขึ้น 30% และ 70% ในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดจากใบแปะก๊วยขนาด 10 และ 100 มก./กก. ตามลำดับ (74)
ยารักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ				
mirodenefil	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	สารสกัดจากใบแปะก๊วย 0.01-1 มก./มล. ร่วมกับยา mirodenefil ขนาด 0.01-100 นาโนโมล/ล.	ครั้งเดียว	- เสริมฤทธิ์ยา - ยับยั้งการหดเกร็งตัวของกล้ามเนื้อจากการเหนี่ยวนำด้วย norepinephrine ได้ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ (75)
	หลอดทดลอง (เซลล์กล้ามเนื้อองคชาติของมนุษย์)	สารสกัดจากใบแปะก๊วยที่ขนาด 0.3 มก./มล. ร่วมกับยา mirodenefil ขนาด 0.01-100 นาโนโมล/ล.	ครั้งเดียว	- เสริมฤทธิ์ยา (75)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของแปะก๊วยต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
ยาสลบ				
hexobarbital	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	อาหารที่ส่วนผสมของใบแปะก๊วย 5% หรือป้อนสารสกัดน้ำจากส่วนใบแปะก๊วย 1,425 มก./กก. ฉีดยาสลบ hexobarbital 90 มก./กก.	7 วัน	- ลดฤทธิ์ยา (76)
ยาต้านเชื้อรา				
voriconazole	การศึกษาทางคลินิก	สารสกัดใบแปะก๊วย ขนาด 120 มก. วันละ 2 ครั้ง ก่อนรับประทานยา voriconazole ขนาด 200 มก.	12 วัน	- ไม่พบผลต่อยา (77)
ยาแก้แพ้				
fexofenadine	สัตว์ทดลอง	สารสกัดจากใบแปะก๊วย ขนาด 17 มก./กก. ก่อนป้อนยา fexofenadine ขนาด 100 มก./กก. หรือให้ยา fexofenadine ขนาด 10 มก./กก. ด้วยการฉีดเข้าทางหลอดเลือด	14 วัน	- ไม่พบผลต่อยา (78)

เอกสารอ้างอิง

1. เอมอร โสมนะพันธุ์ และ วีณา จิรัจฉริยากูล. แปะก๊วย สมุนไพรจีนรักษาความจำเสื่อม. จุลสารข้อมูลสมุนไพร. 2542; 17(1): 3-11.
2. He N, Cai H-B, Xie H-G, Collins X, Edeki TI, Strom SC. Induction of CYP3A in primary cultures of human hepatocytes by ginkgolides A and B. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2007;34(7):632-5.
3. Gaudineau C, Beckerman R, Welbourn S, Auclair K. Inhibition of human P450 enzymes by multiple constituents of the *Ginkgo biloba* extract. Biochem Biophys Res Commun. 2004;318(4):1072-8.
4. von Moltke LL, Weemhoff JL, Bedir E, Khan IA, Harmatz JS, Goldman P, et al. Inhibition of human cytochromes P450 by components of *Ginkgo biloba*. J Pharm Pharmacol. 2004;56(8):1039-44.

5. Zou L, Harkey MR, Henderson GL. Effects of herbal components on cDNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. Life Sci. 2002;71(13):1579-89.
6. Chatterjee SS, Doelman CJA, Noeldner M, Biber A, Koch E. Influence of the ginkgo extract EGb 761 on rat liver cytochrome P450 and steroid metabolism and excretion in rats and man. J Pharm Pharmacol. 2005;57(5):641-50.
7. Umegaki K, Saito K, Kubota Y, Sanada H, Yamada K, Shinozuka K. *Ginkgo biloba* extract markedly induces pentoxyresorufin O-dealkylase activity in rats. Jpn J Pharmacol. 2002;90(4):345-51.
8. Umegaki K, Taki Y, Endoh K, Taku K, Tanabe H, Shinozuka K, et al. Bilobalide in *Ginkgo biloba* extract is a major substance inducing hepatic CYPs. J Pharm Pharmacol. 2007;59(6):871-7.
9. Deng Y, Bi HC, Zhao LZ, He F, Liu YQ, Yu JJ, et al. Induction of cytochrome P450s by terpene trilactones and flavonoids of the *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in rats. Xenobiotica. 2008;38(5):465-81.
10. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Luo Y, Perloff ES, Horan KA, Bruce A, et al. *Ginkgo biloba* does not alter clearance of flurbiprofen, a cytochrome P450-2C9 substrate. J Clin Pharmacol. 2006;46(2):214-21.
11. Mohutsky MA, Anderson GD, Miller JW, Elmer GW. *Ginkgo biloba*: evaluation of CYP2C9 drug interactions in vitro and in vivo. Am J Ther. 2006;13(1):24-31.
12. Robertson SM, Davey RT, Voell J, Formentini E, Alfaro RM, Penzak SR. Effect of *Ginkgo biloba* extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects. Curr Med Res Opin. 2008;24(2):591-9.
13. Markowitz JS, Donovan JL, Lindsay DeVane C, Sipkes L, Chavin KD. Multiple-dose administration of *Ginkgo biloba* did not affect cytochrome P-450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers. J Clin Psychopharmacol. 2003;23(6):576-81.
14. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. Clin Pharmacol Ther (St Louis, MO, U S). 2002;72(3):276-87.
15. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's Wort, garlic oil, *Panax ginseng* and *Ginkgo biloba*. Drugs Aging. 2005;22(6):525-39.

16. Zadoyan G, Rokitta D, Klement S, Dienel A, Hoerr R, Gramatte T, et al. Effect of *Ginkgo biloba* special extract EGb 761® on human cytochrome P450 activity: a cocktail interaction study in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(5):553-60.
17. Hellum BH, Nilsen OG. *In vitro* inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein-mediated transport by trade herbal products. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008;102(5):466-75.
18. Nakatsuma A, Wada S, Kamano J, Kiriyama Y, Kino K, Ninomiya M. The effects of herbal teas on drug permeability. Integr Mol Med. 2016;3(1):453-6.
19. Lu WJ, Huang JD, Lai ML. The effects of ergoloid mesylates and *Ginkgo biloba* on the pharmacokinetics of ticlopidine. J Clin Pharmacol. 2006;46(6):628-34.
20. Kawasaki T, Ito H, Omote H. Components of foods inhibit a drug exporter, human multidrug and toxin extrusion transporter 1. Biol Pharm Bull. 2014;37(2):292-7.
21. Matthews MK Jr. Association of *Ginkgo biloba* with intracerebral hemorrhage. Neurology 1998;50(6):1933-4.
22. Rowin J, Lewis SJ. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic *Ginkgo biloba* ingestion. Neurology 1996;46:1775–6.
23. Gilbert GJ. Ginkgo biloba. Neurology 1997;48:1137.
24. Benjamin J, Muir T, Briggs K, Pentland B. A case of cerebral haemorrhage-can *Ginkgo biloba* be implicated?. Postgrad Med J 2001;77(904):112-3.
25. Pedroso JL, Henriques Aquino CC, Escorcio Bezerra ML, Baiense RF, Suarez MM, Dutra LA, et al. *Ginkgo biloba* and cerebral bleeding: a case report and critical review. Neurologist. 2011;17(2):89-90.
26. Bent S, Goldberg H, Padula A, Avins AL. Spontaneous bleeding associated with ginkgo biloba: a case report and systematic review of the literature: a case report and systematic review of the literature. J Gen Intern Med. 2005;20(7):657-61.
27. Engelsen J, Nielsen JD, Winther K. Effect of coenzyme Q10 and *Ginkgo biloba* on warfarin dosage in stable, long-term warfarin treated outpatients. A randomised, double blind, placebo-crossover trial. Thromb Haemostasis. 2002;87(6):1075-6.
28. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2005;59(4):425-32.

29. Jiang X, Blair EYL, McLachlan AJ. Investigation of the effects of herbal medicines on warfarin response in healthy subjects: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling approach. J Clin Pharmacol. 2006;46(11):1370-8.
30. Halil M, Cankurtaran M, Yavuz BB, Ozkayar N, Ulger Z, Dede DS, et al. No alteration in the PFA-100 *in vitro* bleeding time induced by the *Ginkgo biloba* special extract, EGb 761, in elderly patients with mild cognitive impairment. Blood Coagul Fibrinolysis. 2005:16(5),349-53.
31. Kohler S, Funk P, Kieser M. Influence of a 7-day treatment with *Ginkgo biloba* special extract EGb 761 on bleeding time and coagulation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study in healthy volunteers. Blood Coagul Fibrinolysis. 2004;15(4):303-9.
32. Zhu X, Li Z, Li C, Zhang J, Zou Z, Wang J. *Ginkgo biloba* extract and aspirin synergistically attenuate activated platelet-induced ROS production and LOX-1 expression in human coronary artery endothelial cells. Phytomedicine. 2013;20(2):114-9.
33. Wolf HR. Does *Ginkgo biloba* special extract EGb 761 provide additional effects on coagulation and bleeding when added to acetylsalicylic acid 500 mg daily?. Drugs R D. 2006;7(3):163-72.
34. Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of *Ginkgo biloba* extract. N Engl J Med 1997;336(15):1108.
35. Gardner CD, Zehnder JL, Rigby AJ, Nicholus JR, Farquhar JW. Effect of *Ginkgo biloba* (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial. Blood Coagul Fibrinolysis. 2007;18(8):787-93.
36. Kim YS, Pyo MK, Park KM, Park PH, Hahn BS, Wu SJ, et al. Antiplatelet and antithrombotic effects of a combination of ticlopidine and *Ginkgo biloba* Ext (EGb 761). Thromb Res. 1998;91(1):33-8.
37. Kim BH, Kim KP, Lim KS, Kim JR, Yoon SH, Cho JY, et al. Influence of *Ginkgo biloba* extract on the pharmacodynamic effects and pharmacokinetic properties of ticlopidine: an open-label, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, single-dose crossover study in healthy Korean male volunteers. Clin Ther. 2010;32(2):380-90.
38. Jung IH, Lee YH, Yoo JY, Jeong SJ, Sonn SK, Park JG, et al. *Ginkgo biloba* extract (GbE) enhances the anti-atherogenic effect of cilostazol by inhibiting ROS generation. Exp Mol Med. 2012;44(5):311-8.

39. Aruna D, Naidu MUR. Pharmacodynamic interaction studies of *Ginkgo biloba* with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects. Br J Clin Pharmacol. 2007;63(3):333-8.
40. Deng Y, Mo Yf, Chen Xm, Zhang LZ, Liao CF, Song Y, et al. Effect of *Ginkgo Biloba* extract on the pharmacokinetics and metabolism of clopidogrel in rats. Phytother Res. 2016;30(11):1886-92.
41. Uchida S, Yamada H, Li XD, Maruyama S, Ohmori Y, Oki T, et al. Effects of *Ginkgo biloba* extract on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2006;46(11):1290-8.
42. Penzak SR, Busse KH, Robertson SM, Formentini E, Alfaro RM, Davey RT, Jr. Limitations of using a single postdose midazolam concentration to predict CYP3A-mediated drug interactions. J Clin Pharmacol. 2008;48(6):671-80.
43. Zuo XC, Zhang BK, Jia SJ, Liu SK, Zhou LY, Li J, et al. Effects of *Ginkgo biloba* extracts on diazepam metabolism: a pharmacokinetic study in healthy Chinese male subjects. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66(5):503-9.
44. Galluzzi S, Zanetti O, Binetti G, Trabucchi M, Frisoni GB. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and *Gingko biloba*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68(5):679-80.
45. Spinella M, Eaton LA. Hypomania induced by herbal and pharmaceutical psychotropic medicines following mild traumatic brain injury. Brain Inj. 2002;16(4):359-67.
46. Knable MB. Extract of *Ginkgo biloba* added to haloperidol was effective for positive symptoms in refractory schizophrenia. Evid Based Ment Health. 2002;5(3):90.
47. Zhang XY, Zhou DF, Su JM, Zhang PY. The effect of extract of *Ginkgo biloba* added to haloperidol on superoxide dismutase in inpatients with chronic schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2001;21(1):85-8.
48. Yasui-Furukori N, Furukori H, Kaneda A, Kaneko S, Tateishi T. The effects of *Ginkgo biloba* extracts on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of donepezil. J Clin Pharmacol. 2004;44(5):538-42.
49. Kupiec T, Raj V. Fatal Seizures Due to potential herb-drug interactions with *Ginkgo Biloba*. J Anal Toxicol. 2005;29(7):755-8.
50. Chandra RH, Veeresham C. Herb - drug interaction of noni juice and *Ginkgo biloba* with phenytoin. Pharmacogn J. 2011;2(18):33-41.

51. Kubota Y, Kobayashi K, Tanaka N, Nakamura K, Kunitomo M, Umegaki K, et al. Pretreatment with *Ginkgo biloba* extract weakens the hypnosis action of phenobarbital and its plasma concentration in rats. J Pharm Pharmacol. 2004;56(3):401-5.
52. Taki Y, Hagiwara E, Hirose C, Shinozuka K, Umegaki K, Yamada S. Effects of *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide in protein-restricted rats. J Pharm Pharmacol. 2011;63(9):1238-43.
53. 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(9):1113-22.
54. Kudolo GB, Wang W, Javors M, Blodgett J. The effect of the ingestion of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) on the pharmacokinetics of metformin in non-diabetic and type 2 diabetic subjects-A double blind placebo-controlled, crossover study. Clin Nutr. 2006;25(4):606-16.
55. Shinozuka K, Umegaki K, Kubota Y, Tanaka N, Mizuno H, Yamauchi J, et al. Feeding of *Ginkgo biloba* extract (GBE) enhances gene expression of hepatic cytochrome P-450 and attenuates the hypotensive effect of nicardipine in rats. Life Sci. 2002;70(23):2783-92.
56. Yoshioka M, Ohnishi N, Koishi T, Obata Y, Nakagawa M, Matsumoto T, et al. Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. IV. Effects of *Ginkgo biloba* leaf extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine in healthy volunteers. Biol Pharm Bull. 2004;27(12):2006-9.
57. Ohnishi N, Kusuhara M, Yoshioka M, Kuroda K, Soga 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(9):1315-20.
58. Wang R, Zhang H, Sun S, Wang Y, Chai Y, Yuan Y. Effect of ginkgo leaf tablets on the pharmacokinetics of amlodipine in rats. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2016;41(6):825-33.
59. Dai LL, Fan L, Wu HZ, Tan ZR, Chen Y, Peng XD, et al. Assessment of a pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between simvastatin and *Ginkgo biloba* extracts in healthy subjects. Xenobiotica. 2013;43(10):862-7.
60. Guo CX, Pei Q, Yin JY, Peng XD, Zhou BT, Zhao YC, et al. Effects of *Ginkgo biloba* extracts on pharmacokinetics and efficacy of atorvastatin based on plasma indices. Xenobiotica. 2012;42(8):784-90.

61. Fan L, Tao GY, Wang G, Chen Y, Zhang W, He YJ, et al. Effects of *Ginkgo biloba* extract ingestion on the pharmacokinetics of talinolol in healthy Chinese volunteers. Ann Pharmacother. 2009;43(5):944-9.
62. Fan L, Mao XQ, Tao GY, Wang G, Jiang F, Chen Y, et al. Effect of *Schisandra chinensis* extract and *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics of talinolol in healthy volunteers. Xenobiotica. 2009;39(3):249-54.
63. Mauro VF, Mauro LS, Kleshinski JF, Khuder SA, Wang Y, Erhardt PW. Impact of *Ginkgo biloba* on the pharmacokinetics of digoxin. Am J Ther. 2003;10(4):247-51.
64. Vardy J, Dhillon HM, Clarke SJ, Olesen I, Leslie F, Warby A, et al. Investigation of herb-drug interactions with *Ginkgo biloba* in women receiving hormonal treatment for early breast cancer. Springerplus. 2013;2(1):126.
65. Etheridge AS, Kroll DJ, Mathews JM. Inhibition of paclitaxel metabolism *in vitro* in human hepatocytes by Ginkgo biloba preparations. J Diet Suppl. 2009;6(2):104-10.
66. Yang CY, Chao PDL, Hou YC, Tsai SY, Wen KC, Hsiu SL. Marked decrease of cyclosporin bioavailability caused by coadministration of ginkgo and onion in rats. Food Chem Toxicol. 2006;44(9):1572-8.
67. Rajaraman G, Chen J, Chang TKH. Ginkgolide A contributes to the potentiation of acetaminophen toxicity by *Ginkgo biloba* extract in primary cultures of rat hepatocytes. Toxicol Appl Pharmacol. 2006;217(2):225-33.
68. Meisel C, Johne A, Roots I. Fatal intracerebral mass bleeding associated with *Ginkgo biloba* and ibuprofen. Atherosclerosis. 2003;167(2):367.
69. Yin OQP, Tomlinson B, Waye MMY, Chow AHL, Chow MSS. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with *Ginkgo biloba* and omeprazole. Pharmacogenetics. 2004;14(12):841-50.
70. Yin OQ, Tomlinson B, Waye MM, Chow AH, Chow MS. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with *Ginkgo biloba* and omeprazole. Pharmacogenetics. 2004;14(12):841-50.
71. Naccarato M, Yoong D, Gough K. A potential drug-herbal interaction between *Ginkgo biloba* and efavirenz. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic). 2012;11(2):98-100.
72. Wiegman DJ, Brinkman K, Franssen EJ. Interaction of *Ginkgo biloba* with efavirenz. AIDS. 2009 Jun 1;23(9):1184-5.

73. Blonk M, Colbers A, Poirters A, Schouwenberg B, Burger D. Effect of *Ginkgo biloba* on the pharmacokinetics of raltegravir in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(10):5070-5.
74. Tang J, Sun J, Zhang Y, Li L, Cui F, He Z. Herb-drug interactions: effect of *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics of theophylline in rats. Food Chem Toxicol. 2007;45(12):2441-5.
75. Kim JJ, Han DH, Lim SH, Kim TH, Chae MR, Chung KJ, et al. Effects of *Ginkgo biloba* extracts with mirodenafil on the relaxation of corpus cavernosal smooth muscle and the potassium channel activity of corporal smooth muscle cells. Asian J Androl. 2011;13(5):742-6.
76. Wada K, Sasaki K, Miura K, Yagi M, Kubota Y, Matsumoto T, et al. Bilobalide and ginkgolide A, isolated from *Ginkgo biloba* L., shortened the sleeping time induced in mice by anesthetics. Biol Pharm Bull. 1993;16(2):210-12.
77. Lei H-P, Wang G, Wang L-S, Ou-yang D-s, Chen H, Li Q, et al. Lack of effect of *Ginkgo biloba* on voriconazole pharmacokinetics in Chinese volunteers identified as CYP2C19 poor and extensive metabolizers. Ann Pharmacother. 2009;43(4):726-31.
78. Turkanovic J, Ward MB, Gerber JP, Milne RW. Effect of garlic, gingko, and St. John's wort extracts on the pharmacokinetics of fexofenadine: a mechanistic study. Drug Metab Dispos. 2017;45(5):569-75.