

ชื่อพืช	ชะเอมเทศ
ชื่ออื่นๆ	Licorice
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.
ชื่อพ้อง	-
ชื่อวงศ์	FABACEAE

### ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้พุ่ม สูง 1-2 ม. รากแตกแขนงจำนวนมาก ใบเป็นใบประกอบแบบขนนก ออกเรียงสลับกัน มีใบย่อยประมาณ 9-17 ส่วนก้านใบย่อยสั้นมาก ใบย่อยรูปไข่ เรียบ ช่อดอกออกด้านข้าง เป็นช่อดอกเชิงลด สีม่วง ผลเป็นฝักแบน ภายในมีเมล็ดสีดำน้ำตาล (1)

### อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

#### 1. ผลของชะเอมเทศต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

##### 1.1 ผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่าสารสกัดแอลกอฮอล์จากรากชะเอมเทศ ความเข้มข้น 0.0125 – 6.25 มก./มล. มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 และสาร glabridin ความเข้มข้น 0.625-40 ไมโครโมลาร์, 10 – 100 ไมโครโมลาร์, และ 10 – 100 ไมโครโมลาร์ มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4, CYP2B6 และ CYP2C9 ตามลำดับ โดยขึ้นกับขนาดของสารสกัดที่ได้รับ (2)

สารสกัดเอทานอล:isopropanol:น้ำ อัตราส่วน 90:5:5 จากรากชะเอมเทศมีฤทธิ์ปานกลางในการยับยั้ง CYP2B6, CYP2B8, CYP2C9, CYP2C19 ในเซลล์ไมโครโซม (microsome) จากตับมนุษย์ด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $19.58 \pm 1.80$ ,  $17.06 \pm 1.54$ ,  $12.36 \pm 1.14$  และ  $19.68 \pm 2.70$  มก./มล. ตามลำดับ และมีฤทธิ์อ่อนแอในการยับยั้ง CYP3A4 ( $IC_{50}$   $55.64 \pm 18.49$  มก./มล.) (3)

สารสกัดเอทานอลมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6 ในเซลล์ไมโครโซมจากตับของหนูแรทด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $140.95 \pm 4.80$  และ  $132.49 \pm 1.07$  มก./มล. ตามลำดับ ส่วนสาร glycyrrhizin สารสำคัญที่พบสารสกัดเอทานอล มีค่า  $IC_{50}$  ต่อ CYP3A4 และ CYP2D6 เท่ากับ  $174.62 \pm 2.30$  และ  $156.25 \pm 3.48$  มก./มล. ตามลำดับ (4) สาร glycyrrhetic acid ยับยั้ง CYP3A4, CYP2C9 และ CYP2C19 ในเซลล์ไมโครโซมจากตับของหนูเม้าส์ด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $25.96 \pm 0.07$ ,  $16.21 \pm 0.05$  และ  $43.18 \pm 0.16$  ไมโครโมลาร์ (5) และจากการป้อนหนูเม้าส์ด้วย glycyrrhetic acid ขนาด 25, 50 และ 100 มก./กก./วัน เป็นเวลา 15 วัน ส่งผลการแสดงของออกเอนที่เกี่ยวเนื่องกับการสังเคราะห์ CYP2C และ 3A ในตับของหนูเม้าส์ลงอย่างมีนัยสำคัญตามขนาดของสารที่ได้รับ (6)

##### 1.2 ผลต่อเอนไซม์ Uridine dinucleotide phosphate glucuronosyltransferase (UDPG)

เมื่อป้อนสารสกัดเมทานอลจากรากชะเอมเทศ ขนาด 1 ก./กก. น้ำหนักตัว ก่อนการฉีดยา acetaminophen (AAP) 150 มก./กก. น้ำหนักตัว มีผลเพิ่มปฏิกิริยา glucuronidation ของยา เป็นผลให้ระดับ AAP-glucuronide conjugated ในน้ำดี และปัสสาวะเพิ่มขึ้น 156% และ 132% ตามลำดับ โดยผ่าน

การเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A) และความเข้มข้นของ UDP-glucuronic acid เพิ่มขึ้น 111% และ 257% ตามลำดับ เมื่อแยกเฉพาะสาร glycyrrhizin ซึ่งเป็นสารสำคัญที่แยกได้จากสารสกัดเมทานอลมาทดสอบต่อในหนูแรท โดยป้อนที่ขนาด 23 มก./กก. น้ำหนักตัว ให้ผลเพิ่มการทำงานของ UGT1A และ UDP-glucuronic acid ได้เช่นเดียวกัน จึงคาดว่าสาร glycyrrhizin เป็นสารสำคัญในการออกฤทธิ์เพิ่มการ glucuronidation ของอะไมเทค (7) นอกจากนี้การทดสอบป้อนสารสกัดน้ำจากอะไมเทค และสาร 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid (ไม่ระบุขนาด) เป็นเวลา 4 สัปดาห์ มีผลเพิ่มระดับ mRNA ที่มีผลต่อการสังเคราะห์ UGT1A เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญด้วยเช่นกัน (8)

จึงสรุปได้ว่าอะไมเทคอาจจะมีผลต่อประสิทธิภาพและประสิทธิผลของยา เนื่องจากมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP หลายชนิด ได้แก่ CYP3A4, CYP2B6, CYP2B8, CYP2C9, CYP2C19 และยังมีผลต่อการปฏิกิริยา glucuronidation ซึ่งเกิดขึ้นระหว่างการเปลี่ยนแปลงยาภายในร่างกาย

## 2. ผลของอะไมเทคต่อโปรตีนทำหน้าที่ขนส่งยา

สาร glycyrrhetic acid มีผลยับยั้งการขนส่งของ P-glycoprotein โปรตีนที่ทำหน้าที่หลักในการขนส่งยาออกจากเซลล์ จากทดสอบในเซลล์ลำไส้ใหญ่ (Caco-2 cell) พบว่าสาร glycyrrhetic acid ยับยั้งการทำงานของ P-glycoprotein ในการขนส่ง digoxin ผ่านเซลล์ โดยมีค่า IC<sub>50</sub> เท่ากับ 80.8  $\pm$  5.0 ไมโครโมลาร์ ซึ่งมีความแรงมากกว่าสารเปรียบเทียบ verapamil ที่มีค่า IC<sub>50</sub> 237  $\pm$  13 ไมโครโมลาร์ (9) การทดสอบในเซลล์มะเร็งของมนุษย์ (KB-C2 cells) พบว่าเมื่อให้ยามะเร็งร่วมกับ glycyrrhetic acid จะมีผลเพิ่มการสะสมของยามะเร็ง daunorubicin ในเซลล์เพิ่มมากขึ้นซึ่งเป็นผลจากการยับยั้งการขนส่งของ P-glycoprotein เช่นเดียวกัน (10) และเมื่อทดสอบในเซลล์ KB/MRP cell (เป็นเซลล์มะเร็งที่ถูก transfected ด้วย human MDR1) พบว่า glycyrrhetic acid มีผลเพิ่มระดับของยา calcein ที่ถูกขนส่งด้วย multidrug resistance associated proteins (MRP1) ด้วยเช่นกัน (10) แสดงให้เห็นว่าอะไมเทคมีผลยับยั้งโปรตีนที่ใช้ในการขนส่งยาทั้งสองชนิด จึงอาจนำไปใช้ประโยชน์ในการยับยั้งภาวะดื้อยาของเซลล์มะเร็งดื้อยาโดยอาศัยฤทธิ์การยับยั้งการขนส่งยาออกจากเซลล์

## 3. ผลของอะไมเทคต่อยาแผนปัจจุบัน

### 3.1 ผลต่อยาต้านความวิตกกังวล

#### midazolam

การทดลองในอาสาสมัคร 16 คน ที่ได้รับ glycyrrhizin ในรูปของ monopotassium glycyrrhizinate วันละ 300 มก. ติดต่อกัน 14 วัน ก่อนรับประทานยานอนหลับ midazolam 7.5 มก. ในวันที่ 15 พบว่าค่าเฉลี่ย AUC<sub>0- $\infty$</sub>  และ C<sub>max</sub> ของยา midazolam ลดลง 20 และ 12% ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งบ่งชี้ว่า glycyrrhizin สามารถกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ได้ปานกลาง (11) และการศึกษาแบบ crossover study ในอาสาสมัครเพศชาย จำนวน 10 คน ให้รับประทานผงสารสกัดน้ำจากอะไมเทค ขนาด 1 ก. ก่อนการรับประทานยา midazolam 7.5 มก. ไม่พบผลกระทบต่อระบบเภสัชจลนศาสตร์ของยานอนหลับ midazolam (12) แต่เมื่อให้อาสาสมัครรับประทานต่อเนื่องไป 7 วัน ก่อนการรับประทานยา midazolam พบว่าค่าการกำจัดยา (plasma clearance) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ จาก

1.15+0.50 เป็น 1.59+0.81 ล./นาที่ รวมถึงลดค่าครึ่งชีวิตของยาอย่างมีนัยสำคัญ ( $T_{1/2}$ ) จาก 2.07+0.74 เหลือเพียง 1.34+0.60 ชม. เมื่อเทียบกับกลุ่มที่รับประทานยาหลอก อีกทั้งมีแนวโน้มลดค่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างระดับยาในเลือดกับเวลา(AUC) แต่ยังไม่ถึงนัยทางสถิติ (13) จากรายงานที่กล่าวมาจะเห็นว่าการรับประทานชะเอมเทศมีแนวโน้มลดประสิทธิภาพของยาจึงควรหลีกเลี่ยงการรับประทานชะเอมเทศร่วมกับยาในกลุ่มนี้

### 3.2 ยาด้านการอักเสบ

#### prednisolone

สาร glycyrrhizin มีผลลดการเมตาบอลิซึมของยา prednisolone ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่รับประทาน glycyrrhizin จากรากชะเอมเทศ ขนาด 200 มก./วัน ก่อนการได้รับยา prednisolone ขนาด 0.096 มก./กก. โดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ พบว่าชะเอมเทศมีผลต่อปริมาณยาในเลือด โดยเพิ่มค่า AUC ของ total prednisolone ขึ้นจาก  $591 \pm 181$  เป็น  $882 \pm 202$  มคก/ชม./ล. และ AUC ของ free prednisolone จาก  $117 \pm 27$  เป็น  $182 \pm 50$  มคก/ชม./ล. เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับประทานชะเอมเทศ (14) และเมื่อทำการตรวจสอบด้วยการฉีดยา prednisolone ขนาด 0.096 มก./กก. ร่วมกับสาร glycyrrhizin จากรากชะเอมเทศ 200 มก. ให้ผลเช่นเดียวกับการรับประทาน ค่า AUC ของ free prednisolone อย่างมีนัยสำคัญ จาก  $126 \pm 10$  เป็น  $199 \pm 24$  มคก/ชม./ล. รวมถึงมีผลลดอัตราการกำจัดยาออกจากร่างกาย จาก  $0.55 \pm 0.2$  เหลือเพียง  $0.38 \pm 0.05$  ล./กก./ชม. (15) และเมื่อให้ผู้ป่วยรับประทาน glycyrrhizin ร่วมกับยา prednisolone ขนาด 10-30 มก./วัน ติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือน มีผลต่อค่า  $T_{1/2}$  และ AUC ของยาเพิ่มขึ้น (16)

การทดลองในอาสาสมัครสุขภาพดี โดยให้ยา prednisolone ขนาด 10 มก. ก่อนสุมให้รับประทาน ยาสมุนไพรจีน 3 ตำรับ ได้แก่ Sho-saiko-To, Saiboku-To และ Sairei-To ที่มีส่วนประกอบของชะเอมเทศ ในขนาด 7.5-9.0 ก./วัน ติดต่อกัน 3 วัน แล้วให้รับประทานยา prednisolone ขนาด 10 มก. พบว่ายาตำรับ Sho-saiko-To มีผลเพิ่มการเปลี่ยนแปลงปริมาณยาทั้งหมดในเลือดของ prednisolone ส่วน Saiboku-To ให้ผลในทางตรงกันข้าม และส่งผลต่อระดับอัตราส่วนของ cortisone ต่อ cortisol ในแนวทางเดียวกัน (17)

### 3.3 ผลต่อยาด้านโรคหัวใจ

#### digoxin

มีรายงานในชาย อายุ 84 ปี ที่รับประทานยารักษาโรคหัวใจ digoxin 125 มคก. และยาลดความดันโลหิต furosemide 80 มก./วัน มีอาการไม่ย่อยอาหาร รู้สึกอ่อนเพลีย และตัวบวม หลังจากการรับประทาน ยาระบายที่มีส่วนผสมของชะเอมเทศ 400 มก. และ rhubarb 1.6 ก. วันละ 3 ครั้ง ติดต่อกัน 7 วัน โดยพบว่าระดับ digoxin ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นเป็น 2.9 นาโนกรัม/มล. ซึ่งเป็นค่าที่สูงกว่าระดับปกติของผู้ป่วยที่ 1 นาโนกรัม/มล. (18)

#### verapamil

การทดสอบในกระต่ายเพศผู้ โดยป้อนสารสกัดน้ำจากรากชะเอมเทศ ขนาด 4 มล./กก. น้ำหนักตัว แล้วป้อนด้วย verapamil 30 มก./กก. ครั้งเดียว พบว่าชะเอมเทศมีผลต่อค่า AUC โดยลดค่า  $AUC_{0-24}$  และ

AUC<sub>0-∞</sub> ลง 60.5 และ 63.6% ตามลำดับ เมื่อทำการทดลองโดยการสารสกัดขนาดเท่ากัน เวลา 2 สัปดาห์ ร่วมกับการป้อน verapamil 30 มก./กก. น้ำหนักตัว ในวันที่ 7 และ 14 ของการทดลอง พบว่าเซอเมเทคมี ผลลดประสิทธิภาพของยาเพิ่มมากขึ้นตามระยะเวลาที่รับประทาน โดยในวันที่ 14 ของการศึกษา พบว่าค่า ระดับยาในเลือดสูงสุด ( $C_{max}$ ), AUC<sub>0-24</sub> และ AUC<sub>0-∞</sub> ลดลง 85.4%, 76.8% และ 73.3% ตามลำดับ ในขณะที่เดียวกันก็มีผลเพิ่มระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด ( $T_{max}$ ) ขึ้น 4.2 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่ม ควบคุม (19)

### 3.4 ยาลดไขมันในเลือด

#### ยาลดไขมันกลุ่ม statin

การศึกษาในหนูแรท โดยป้อนสารสกัดน้ำจากเซอเมเทค ขนาด 4 มล./กก. น้ำหนักตัว ให้แก่หนูแรท 3 วัน ก่อนการป้อนยาลดไขมัน atorvastatin, simvastatin และ lovastatin 80 มก./กก. น้ำหนักตัว สารมีผล ต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาทั้ง 3 ชนิด คือ เพิ่มค่า  $C_{max}$  และ AUC ของยา กล่าวคือค่า  $C_{max}$  ของ atorvastatin, simvastatin และ lovastatin เพิ่มขึ้นจาก 25.5±13.77 เป็น 31.80±19.2, 28.6±14.99 เป็น 80.4±12.76 และ 32.40±10.93 เป็น 93.3±11.22 นาโนกรัม/มล. ตามลำดับ และยังมีผลต่อค่าพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) จาก 63.6 เป็น 77.45, 114.25 เป็น 285.25 และ 140.25 เป็น 409.5 นาโนกรัม/ชม./มล. ตามลำดับ แต่ไม่มีผลต่อการกำจัดยาของยาทั้ง 3 ชนิดออกจากร่างกาย (20)

### 3.5 ยาต้านมะเร็ง

#### cyclophosphamide

การศึกษาในหนูแรทที่เหนี่ยวนำให้เกิดมะเร็งที่ตับ จากนั้นฉีดสารฟลาโวนอยด์จากเซอเมเทค ขนาด 0.075, 0.150, 0.300 ก./กก./วัน ร่วมกับการฉีด cyclophosphamide มีผลเพิ่มฤทธิ์ด้านการฝังตัวของ เซลล์มะเร็งจากการเหนี่ยวนำด้วยการฉีด sarcoma 180 และ hepatoma H22 ในหนูแรทจาก 41.4% เป็น 73.8% รวมถึงมีผลยืดอายุขัยของสัตว์ทดลองที่มีภาวะมะเร็งเพิ่มขึ้น 67.6% และยังพบว่าสารฟลาโวนอยด์จาก เซอเมเทคยังลดการเกิดพิษจากการใช้ยา cyclophosphamide ที่มีผลลดระดับเซลล์เม็ดเลือดขาวของ สัตว์ทดลองให้กลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ (21)

#### 5-fluorouracil

การทดสอบในเซลล์มะเร็งกระเพาะอาหารของมนุษย์ (MKN-45 cell line) พบว่าสาร glabridin ขนาด 6-40 ไมโครโมล จากเซอเมเทคมีผลเสริมฤทธิ์ของยาต้านมะเร็ง 5-fluorouracil ผ่านการชักนำให้เกิด การตายของเซลล์ ทำให้สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตและแพร่ขยายของเซลล์มะเร็งได้ตามขนาดของสารสกัด ที่ได้รับ (22)

### 3.6 ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย

สารฟลาโวนอยด์ที่พบในรากเซอเมเทค isoliquiritigenin และ liquiritigenin สามารถเสริมฤทธิ์ของ ยาต้านเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม  $\beta$ -lactam (penicillin, ampicillin และ oxacillin) ในการยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่ดื้อต่อยา methicillin-resistant เมื่อให้สาร isoliquiritigenin และ liquiritigenin 50-100 มคก./มล. ร่วมกับยากกลุ่ม  $\beta$ -lactam สามารถลดค่า MIC ของยาลง 16 และ 8 เท่า

ตามลำดับ และการทดสอบในหนูเม้าส์ที่มีภาวะติดเชื้อจากการฉีด *S. aureus* พบว่าเมื่อป้อน isoliquiritigenin 100 มก./กก. ร่วมกับ oxacillin 0.625 มก. ช่วยลดปริมาณเชื้อในเลือด และอวัยวะต่างๆ ของสัตว์ทดลองได้ดีกว่าการใช้ยา oxacillin เพียงอย่างเดียว 4.8 เท่า (23)

### 3.7 ยาท้านไวรัส

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 24 คน แบ่งให้รับประทานยารักษาไวรัสตับอักเสบบี ชนิด 2-direct-acting antiviral combination ซึ่งประกอบด้วย ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ขนาด 25, 150 และ 100 มก.ตามลำดับ วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับให้ glycyrrhizin ขนาด 80 มก. เข้าทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 25 วัน มีผลเพิ่ม AUC ของยาขึ้น 49% แต่ไม่ส่งผลต่อภาวะที่ระดับยาคงที่ในเลือด (steady state) และค่า  $C_{max}$  (24) และเมื่อฉีด glycyrrhizin ขนาด 15 มก./กก. น้ำหนักตัว เข้าทางช่องท้องของหนูแรทที่ป้อนด้วยยารักษาตับอักเสบบี ribavirin ขนาด 30 มก./กก. พบว่าค่า  $C_{max}$  และ AUC ของ ribavirin และสารเมตาบอไลต์จาก ribavirin ลดลง 35.3-37.6% และ 38.6-39.8% ตามลำดับ (25)

### 3.8 ยาลดความดันโลหิต

ชะเอมเทศมีฤทธิ์ยับยั้ง  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase ทำให้ cortisone ไม่สามารถเปลี่ยนรูปเป็น cortisol จึงทำให้ระดับโซเดียมและน้ำในร่างกายเพิ่มสูงขึ้น ส่งผลต่อความดันโลหิตและเกิดภาวะโพแทสเซียมต่ำ (hypokalaemia) (26-27) ผู้ป่วย 6 คนที่รับประทาน glycyrrhizin วันละ 225 มก. มีผลต่อของสมดุลของน้ำและเกลือแร่ในร่างกาย (mineralocorticoid) ทำให้ระดับ cortisol ในปัสสาวะของผู้สูงขึ้น โดยไม่เปลี่ยนแปลงระดับของ cortisol ในพลาสมา ในขณะที่ระดับของ cortisone ในปัสสาวะและพลาสมาลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับประทาน (28) มีรายงานในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงจำนวน 11 คน ที่รับประทานชะเอมเทศ วันละ 100 ก. (เทียบเท่า glycyrrhetic acid 150 มก./วัน) เป็นเวลา 4 สัปดาห์ มีผลให้ระดับความดันโลหิตเพิ่มขึ้น 15.3/9.3 มม.ปรอท และยังมีผลต่อความดันโลหิตของอาสาสมัครสุขภาพดีที่รับประทานในขนาดเดียวกัน โดยเพิ่มขึ้น 3.5/3.6 มม.ปรอท (29) และเมื่อให้อาสาสมัครสุขภาพดี รับประทานชะเอมเทศ 50-200 มก. เป็นระยะเวลา 2-4 สัปดาห์ (เทียบเท่า glycyrrhetic acid 75-540 มก./วัน) มีผลเพิ่มความดันขณะหัวใจบีบตัว 3.1-14.1 มม.ปรอท โดยความดันที่เพิ่มขึ้นจะแปรผันตามขนาดของชะเอมเทศที่ได้รับ (30) และเมื่อให้อาสาสมัครสุขภาพดีรับประทานสารสกัดน้ำจากรากชะเอมเทศที่มีปริมาณ glycyrrhizin ขนาด 108, 217, 308 และ 814 มก. เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าอาสาสมัครที่ได้รับ glycyrrhizin ขนาด 814 มก. มีปริมาณโพแทสเซียมในเลือดลดลงชั่วคราวหลังจากสัปดาห์แรกของการทดลอง และมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นชั่วคราวหลังจากสัปดาห์ที่ 2 นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณ renin และ aldosterone ในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดขนาด 308 และ 814 มก. (31)

นอกจากนี้ยังพบรายงานอีกหลายฉบับว่าการรับประทานผลิตภัณฑ์จากชะเอมเทศติดต่อกันนานๆ มีผลต่อความดันโลหิต เช่น หญิงอายุ 31 ปีที่รับประทานฝรั่งจิ้มผงชะเอมเทศ (asam boi) ครั้งละน้อยๆ จนถึง 3 ซ่อนโต๊ะ ติดต่อกันนาน 6 สัปดาห์ (32) หญิงสูงอายุวัย 70 ปี ที่รับประทานยาระบายที่มีส่วนผสมของชะเอมเทศ ไม่เกินสัปดาห์ละ 2 – 3 ซ่อนชา (5 มล. มีประมาณเกลือของ glycyrrhizic acid เท่ากับ 47 มก.) เป็นเวลา 2-3 ปี (33) ชายอายุ 36 ปี ที่รับประทานลูกอมชะเอมเทศ ประมาณ 12.5 ก. กับลูกชายอีก 3 คน เป็น

ประจำทุกวัน ร่วมกับดื่มชาชะเอมเทศที่คาดว่าจะมีปริมาณ glycyrrhizic acid 100 ก. (34) หญิงอายุ 21 ปี ที่รับประทานหมากฝรั่งที่มีส่วนผสมของชะเอมเทศติดต่อกันทุกวัน (รับประทาน glycyrrhizic acid เฉลี่ยวันละ 120 มก.) และหญิงอายุ 35 ปี ที่เคี้ยวหมากฝรั่งที่มีส่วนผสมของ ชะเอมเทศที่มีปริมาณของ glycyrrhizic acid เฉลี่ยวันละ 50 มก. (35) และหญิงวัย 18 ปี รับประทานชะเอมเทศในรูปแบบหวานขนาด 20 กรัม/วัน (เทียบเท่ากับสารกลีเซอริไรซิน 70 มก./วัน) เป็นเวลา 2 เดือน (36) ทุกรายถูกนำส่งโรงพยาบาลเนื่องจากมีค่าความดันโลหิตสูง (190-200/120 มม.ปรอท) ร่วมกับมีอาการปวดหัว อ่อนแรงตามข้อต่อ และเมื่อตรวจวัดค่าชีวเคมีในเลือดพบว่าทุกรายมีปริมาณโพแทสเซียมต่ำ (hypokalemia) เกิดภาวะ hypermineralocotidism เนื่องจากมี aldosterone เพิ่มขึ้น ร่างกายกักเก็บโซเดียมไว้มากเกินไปมากเกินปกติ ทำให้บวม น้ำและ ความดันโลหิตสูงขึ้น จากรายงานและผลการทดลองข้างต้นแสดงให้เห็นว่าควรระมัดระวังการรับประทานชะเอมเทศในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงหรือมีภาวะโพแทสเซียมต่ำ เนื่องจากชะเอมเทศจะทำให้สารโซเดียมถูกขับได้น้อยลง ขณะที่สารโพแทสเซียมถูกขับมากขึ้น ส่งผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้น และไม่ควรรใช้ชะเอมเทศร่วมกับยาลดความดันโลหิต ยาขับปัสสาวะ (กลุ่ม thiazide) หรือยากลุ่ม cardiac glycosides เพราะอาจทำให้ประสิทธิภาพการรักษาไม่ได้ผล

## บทสรุป

ชะเอมเทศมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP หลายชนิด ได้แก่ CYP3A4, CYP2B6, CYP2B8, CYP2C9, CYP2C19 และยังมีผลต่อการปฏิกิริยา glucuronidation ซึ่งเกิดขึ้นระหว่างการเปลี่ยนแปลงยาภายในร่างกาย ควรระมัดระวังการใช้ชะเอมเทศกับยาที่ผ่านกระบวนการเผาผลาญยาด้วยเอนไซม์เหล่านี้

ชะเอมเทศมีผลต้านฤทธิ์ของยาด้านความวิตกกังวล เช่น midazolam ยาด้านโรคหัวใจ เช่น digoxin และมีผลเสริมฤทธิ์ยาต้านการอักเสบ prednisolone และยาลดไขมันในเลือด กลุ่ม statin จึงควรระมัดระวังการใช้ร่วมกัน

นอกจากนี้การรับประทานชะเอมเทศเป็นเวลานานจะมีผลต่อระดับความดันโลหิต จึงควรระมัดระวังการรับประทานชะเอมเทศในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงหรือมีภาวะโพแทสเซียมต่ำ เนื่องจากชะเอมเทศจะทำให้สารโซเดียมถูกขับได้น้อยลง ขณะที่สารโพแทสเซียมถูกขับมากขึ้น ส่งผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้น และไม่ควรรใช้ชะเอมเทศร่วมกับยาลดความดันโลหิต ยาขับปัสสาวะ (กลุ่ม thiazide) หรือยากลุ่ม cardiac glycosides เพราะอาจทำให้ประสิทธิภาพการรักษาไม่ได้ผล

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของเซอเมเทศต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP3A4	สารสกัดแอลกอฮอล์	หลอดทดลอง	15 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ตามขนาดสารสกัดที่ได้รับ (1.4-69 มคก./มล.) (2)
	glabridin	หลอดทดลอง	15 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ตามขนาดสารสกัดที่ได้รับ (0.625-40 ไมโครโมลาร์) (2)
	สารสกัดเอทานอล:isopropanol:น้ำ อัตราส่วน 90:5:5	หลอดทดลอง (human liver microsome)	10 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> 55.64 ± 18.49 มก./มล.) (3)
	สารสกัดเอทานอล	หลอดทดลอง (hepatic microsome)	15 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> 140.95 ± 4.80 มก./มล.) (4)
	glycyrrhizin	หลอดทดลอง (hepatic microsome)	15 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> 174.62 ± 2.30 มก./มล.) (4)
	glycyrrhetic acid	หลอดทดลอง (hepatic microsome)	10 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> 25.96 มก./มล.) (5)
	glycyrrhetic acid (25, 50 และ 100 มก./กก./วัน)	สัตว์ทดลอง (หนูเมาส์)	15 วัน	ยับยั้งเอนไซม์ ลดระดับ mRNA ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ (6)
CYP2B6	สารสกัดแอลกอฮอล์	หลอดทดลอง	15 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ตามขนาดสารสกัดที่ได้รับ (1.4-69 มคก./มล.) (2)
	glabridin	หลอดทดลอง	15 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ตามขนาดสารสกัดที่ได้รับ (0.625-40 ไมโครโมลาร์) (2)
	สารสกัดเอทานอล:isopropanol:น้ำ อัตราส่วน 90:5:5	หลอดทดลอง (human liver microsome)	10 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> 19.58 ± 1.80 มก./มล.) (3)
CYP2B8	สารสกัดเอทานอล:isopropanol:น้ำ อัตราส่วน 90:5:5	หลอดทดลอง (human liver microsome)	10 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> 17.06 ± 1.54 มก./มล.) (3)
CYP2C9	สารสกัดแอลกอฮอล์	หลอดทดลอง	15 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ตามขนาดสารสกัดที่ได้รับ (1.4-69 มคก./มล.) (2)
	glabridin	หลอดทดลอง	15 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ตามขนาดสารสกัดที่ได้รับ (0.625-40 ไมโครโมลาร์) (2)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของเซอเมเทศต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP2C9	สารสกัดเอทานอล:isopropanol:น้ำ อัตราส่วน 90:5:5	หลอดทดลอง (human liver microsome)	10 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> 12.36 ± 1.14 มก./มล.) (3)
	glycyrrhetic acid	หลอดทดลอง (hepatic microsome)	10 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> 16.23 มก./มล.) (5)
	glycyrrhetic acid (25, 50 และ 100 มก./กก./วัน)	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	15 วัน	ยับยั้งเอนไซม์ ลดระดับ mRNA ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ(6)
CYP2C19	สารสกัดเอทานอล:isopropanol:น้ำ อัตราส่วน 90:5:5	หลอดทดลอง (human liver microsome)	10 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> 19.68 ± 2.70 มก./มล.) (3)
	glycyrrhetic acid	หลอดทดลอง (hepatic microsome)	10 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> 43.18 มก./มล.) (5)
	glycyrrhetic acid (25, 50 และ 100 มก./กก./วัน)	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	15 วัน	ยับยั้งเอนไซม์ ลดระดับ mRNA ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ(6)
CYP2D6	สารสกัดเอทานอล	หลอดทดลอง (hepatic microsome)	15 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> 132.49 ± 1.07 มก./มล.) (4)
	glycyrrhizin	หลอดทดลอง (hepatic microsome)	15 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> 156.25 ± 3.48 มก./มล.) (4)
UGT1A	สารสกัดเมทานอล (1 ก./กก.)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	6 วัน	เพิ่มการทำงานของ UGT1A (7)
	สารสกัดน้ำ (ไม่ระบุขนาด)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	4 สัปดาห์	เพิ่มการทำงานของ UGT1A (8)
	18β-glycyrrhetic acid (ไม่ระบุขนาด)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	4 สัปดาห์	เพิ่มการทำงานของ UGT1A (8)
UDP-glucuronic acid	สารสกัดเมทานอล (1 ก./กก.)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	6 วัน	เพิ่มการทำงานของ UDP-glucuronic acid (7)



ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของเซอเมเทคต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

ชนิดของโปรตีน	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
P-gp	glycyrrhetic acid	หลอดทดลอง (เซลล์ลำไส้ใหญ่ Caco-2 cell)	-	ยับยั้ง P-gp (9)
	glycyrrhetic acid	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งของKB- C2 cells)	-	ยับยั้ง P-gp (9)
MRP	glycyrrhetic acid	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งของ KB2MRP cells)	-	ยับยั้ง MRP (10)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของเซอเมเทคต่อยาแผนปัจจุบัน

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
<b>ยาด้านความวิตกกังวล</b>				
midazolam	การศึกษาทางคลินิก	monopotassium glycyrrhizinate วันละ 300 มก. และ midazolam .มก 7.5 ใน วันที่ 15	14 วัน	ลดปริมาณยาทั้งหมดในเลือด และ ปริมาณการดูดซึมยาลง 20 และ 12% ตามลำดับ (11)
	การศึกษาทางคลินิก	ผงสารสกัดน้ำจากเซอเมเทค ขนาด 1 ก.และ midazolam 7.5 มก.	1 วัน	ไม่มีผลกระทบต่อยา midazolam (12)
	การศึกษาทางคลินิก	ผงสารสกัดน้ำจากเซอเมเทค ขนาด 1 ก.และ midazolam 7.5 มก.	7 วัน	เพิ่มค่าการกำจัดยา (plasma clearance) และลดค่าครึ่งชีวิตของยาอย่างมีนัยสำคัญ (13)
<b>ยาด้านการอักเสบ</b>				
prednisolone	การศึกษาทางคลินิก	glycyrrhizin 200 มก./วัน ก่อนการได้รับยา prednisolone ขนาด 0.096 มก./กก. โดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ	1 วัน	เพิ่มค่า AUC ของ total prednisolone 50% และ AUC ของ free prednisolone 55% (14)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของชะเอมเทศต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้น ของสมุนไพรและยา	ระยะเวลา การศึกษา	ผลการศึกษา
prednisolone	การศึกษาทางคลินิก	ฉีดยา glycyrrhizin 200 มก./วัน ร่วมกับยา prednisolone ขนาด 0.096 มก./กก. โดยฉีดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ	1 วัน	เพิ่มค่า AUC ของ free prednisolone และลดอัตราการกำจัดยาออกจากร่างกาย (15)
	การศึกษาทางคลินิก	glycyrrhizin (ไม่ระบุขนาด) ร่วมกับยา prednisolone ขนาด 10-30 มก./วัน	3 เดือน	เพิ่มค่า AUC ของยาขึ้น 16-20% (16)
		ยาสมุนไพรจีน ส่วนประกอบของชะเอมเทศ 7.5-9.0 ก./วัน ก่อนการรับประทานยา prednisolone ขนาด 10 มก.	3 วัน	ผลการศึกษาไม่แน่ชัด แต่ชะเอมเทศมีผลยับยั้ง 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase จึงอาจส่งผลต่อระดับยา prednisolone (17)
<b>ยาต้านโรคหัวใจ</b>				
digoxin	รายงานผู้ป่วย	ยาระบายที่มีส่วนผสมของชะเอมเทศ 400 มก. และ rhubarb 1.6 ก. วันละ 3 ครั้ง และยา digoxin 125 มก.	5 วัน	ระดับ digoxin ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น เป็น 2.9 นาโนกรัม/มล. ซึ่งเป็นค่าที่สูงกว่าค่าปกติของผู้ป่วย (18)
	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	สารสกัดน้ำจากรากชะเอมเทศ ขนาด 4 มล./กก. และ verapamil 30 มก./กก.	1 วัน	ลดค่า AUC <sub>0-24</sub> และ AUC <sub>0-<math>\alpha</math></sub> ลง 60.5 และ 63.6% ตามลำดับ (19)
	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	สารสกัดน้ำจากรากชะเอมเทศ ขนาด 4 มล./กก. และ verapamil 30 มก./กก.	14 วัน	ลดค่าระดับยาในเลือดสูงสุด (C <sub>max</sub> ), AUC <sub>0-24</sub> และ AUC <sub>0-<math>\alpha</math></sub> ลดลง 85.4%, 76.8% และ 73.3% ตามลำดับ และเพิ่มระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (T <sub>max</sub> ) ขึ้น 4.2 เท่า (19)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของเซแอมเทศต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
<b>ยาลดไขมันในเลือด</b>				
atorvastatin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดน้ำจากเซแอมเทศ ขนาด 4 มล./กก. ก่อนการป้อนยาลดไขมัน atorvastatin 80 มก./กก.	3 วัน	เพิ่มค่า C <sub>max</sub> จาก 25.5 ± 13.77 เป็น 31.80 ± 19.2 นาโนกรัม/มล. และ AUC จาก 63.6 เป็น 77.45 นาโนกรัม/ชม./มล. (20)
simvastatin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดน้ำจากเซแอมเทศ ขนาด 4 มล./กก. ก่อนการป้อนยา simvastatin 80 มก./กก.	3 วัน	เพิ่มค่า C <sub>max</sub> จาก 28.6 ± 14.99 เป็น 80.4 ± 12.76 นาโนกรัม/มล. และ AUC จาก 114.25 เป็น 285.25 นาโนกรัม/ชม./มล. (20)
lovastatin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดน้ำจากเซแอมเทศ ขนาด 4 มล./กก. ก่อนการป้อนยา lovastatin 80 มก./กก.	3 วัน	เพิ่มค่า C <sub>max</sub> จาก 32.40 ± 10.93 เป็น 93.3 ± 11.22 นาโนกรัม/มล. และ AUC จาก 140.25 เป็น 409.5 นาโนกรัม/ชม./มล. (20)
<b>ยาด้านมะเร็ง</b>				
Cyclo-hosphamide	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารฟลาโวนอยด์จากเซแอมเทศ ขนาด 0.075, 0.150, 0.300 ก./กก./วัน	-	เสริมฤทธิ์ของยา ด้านการฝังตัวของเซลล์มะเร็ง (21)
5-fluorouracil	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็ง กระเพาะอาหาร MKN-45 cell line)	glabridin ขนาด 6-40 ไมโครโมลาร์	-	เสริมฤทธิ์ของยา ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง (22)
<b>ยาด้านเชื้อแบคทีเรีย</b>				
ยาด้านเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม $\beta$ -lactam (penicillin, ampicillin และ oxacillin)	หลอดทดลอง	isoliquiritigenin 50-100 มคก./มล. ร่วมกับยากลุ่ม $\beta$ -lactam	-	ลดค่า MIC ของยาลง 16 เท่า (23)
	หลอดทดลอง	liquiritigenin 50-100 มคก./มล. ร่วมกับยากลุ่ม $\beta$ -lactam	-	ลดค่า MIC ของยาลง 8 เท่า (23)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	isoliquiritigenin 100 มก./กก. ร่วมกับ oxacillin 0.625	-	ช่วยลดปริมาณเชื้อในเลือด และ อวัยวะต่างๆ ของสัตว์ทดลองได้ดีกว่าการใช้ยา oxacillin เพียงอย่างเดียว 4.8 เท่า (23)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของชะเอมเทศต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
<b>ยาด้านไวรัส</b>				
ยารักษาไวรัสตับอักเสบบี ชนิด 2-direct-acting antiviral combination	การศึกษาทางคลินิก	glycyrrhizin ขนาด 80 มก. เข้าทางหลอดเลือดดำ และยา ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ขนาด 25, 150 และ 100 มก.ตามลำดับ	25 วัน	เพิ่ม AUC ของยาขึ้น 49% แต่ไม่มีผลต่อภาวะที่ระดับยาคงที่ในเลือด (steady state) และค่า $C_{max}$ (24)
ribavirin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	glycyrrhizin ขนาด 15 มก./กก. เข้าทางช่องท้องของหนูแรทที่ป้อนด้วยยารักษาตับอักเสบบี ribavirin ขนาด 30 มก./กก.	-	ค่า $C_{max}$ และ AUC ของ ribavirin และสารเมตาบอไลต์จาก ribavirin ลดลง 35.3-37.6% และ 38.6-39.8% ตามลำดับ (25)

เอกสารอ้างอิง

1. นันทวัน บุญยประภัทร, อรรณู โชคชัยเจริญพร บรรณาธิการ. หนังสือสมุนไพรไม่พินบ้าน เล่ม 1. กรุงเทพฯ: บริษัทประชาชน จำกัด, 2539.
2. Kent UM, Aviram M, Rosenblat M, Hollenberg PF. The licorice root derived isoflavan glabridin inhibits the activities of human cytochrome P450s 3A4, 2B6, and 2C9. Drug Metab Dispos. 2002;30(6):709-15.
3. Li G, Simmler C, Chen L, Nikolic D, Chen SN, Pauli GF, et al. Cytochrome P450 inhibition by three licorice species and fourteen licorice constituents. Eur J Pharm Sci. 2017;109:182-190.
4. Pandit S, Ponnusankar S, Bandyopadhyay A, Ota S, Mukherjee PK. Exploring the possible metabolism mediated interaction of *Glycyrrhiza glabra* extract with CYP3A4 and CYP2D6. Phytother Res. 2011;25(10):1429-34
5. Liu L, Xiao J, Peng ZH, Chen Y. *In vitro* metabolism of glycyrrhetic acid by human cytochrome P450. Acta Pharmacol Sin. 2011;46(1):81-7.
6. Lv QL, Wang GH, Chen SH, Hu L, Zhang X, Ying G, et al. *In vitro* and *in vivo* inhibitory effects of glycyrrhetic acid in mice and human cytochrome P450 3A4. Int J Environ Res Public Health. 2015;13(1):84.

7. Moon A, Kim SH. Effect of *Glycyrrhiza glabra* roots and glycyrrhizin on the glucuronidation in rats. *Planta Med.* 1997;63(2):115-9.
8. Lee KW, Ho WS. 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid induces UDP-glucuronosyltransferase in rats. *Protein Pept Lett.* 2013;20(12):1360-4.
9. Yoshida N, Koizumi M, Adachi I, Kawakami J. Inhibition of P-glycoprotein-mediated transport by terpenoids contained in herbal medicines and natural products. *Food Chem Toxicol.* 2006;44(12):2033-9.
10. Nabekura T, Yamaki T, Ueno K, Kitagawa S. Inhibition of P-glycoprotein and multidrug resistance protein 1 by dietary phytochemicals. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;62(5):867-73.
11. Tu JH, He YJ, Chen Y, Fan L, Zhang W, Tan ZR, et al. Effect of glycyrrhizin on the activity of CYP3A enzyme in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(8):805-10.
12. Shon JH, Park J, Kim KA, Cha IJ, Chun BH, Shin J. Effect of licorice (*radix glycyrrhizae*) on the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of midazolam in healthy subjects. *Clin Pharm Ther.* 2001;69:P78.
13. Shon JH, Park JY, Kim KA, Yoon YR, Pyo JS, Kim DS et al. Midazolam effect of licorice (*radix glycyrrhizae*) water extract on the pharmacokinetics and the pharmacodynamics of midazolam in healthy subjects. *J Korean Soc Clin Pharmacol Ther.* 2005;13(1):45-56.
14. Chen MF, Shimada F, Kato H, Yano S, Kanaoka M. Effect of oral administration of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisolone. *Endocrinol Jpn.* 1991;38(2):167-74.
15. Chen MF, Shimada F, Kato H, Yano S, Kanaoka M. Effect of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisolone following low dosage of prednisolone hemisuccinate. *Endocrinol Jpn.* 1990 Jun;37(3):331-41.
16. Ojima M, Satoh K, Gomibuchi T, Itoh N, Kin S, Fukuchi S, et al. The inhibitory effects of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid on the metabolism of cortisol and prednisolone--*in vivo* and *in vitro* studies. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 1990;66(5):584-96.
17. Homma M, Oka K, Ikeshima K, Takahashi N, Niitsuma T, Fukuda T, et al. Different effects of traditional Chinese medicines containing similar herbal constituents on prednisolone pharmacokinetics. *J Pharm Pharmacol.* 1995;47(8):687-92.
18. Harada T, Ohtaki E, Misu K, Sumiyoshi T, Hosoda S. Congestive heart failure caused by digitalis toxicity in an elderly man taking a licorice-containing chinese herbal laxative. *Cardiology.* 2002;98(4):218.

19. Al-Deeb ID, Arafat TA, Irshaid YM. The effect of licorice drink on the systemic exposure of verapamil in rabbits. *Drug Metab Lett.* 2010;4(3):173-9.
20. Wael Ad, Eyad M, Israa AA, Arafat TA. Liquorice beverage effect on the pharmacokinetic parameters of atorvastatin, simvastatin, and lovastatin by liquid chromatography-mass spectroscopy/mass spectroscopy. *Asian J Pharm Clin Res.* 2016;9:174-9.
21. Wang C. Study on the antitumor effect of glycyrrhiza flavonoids in combination with cyclophosphamide. *Zhongguo Yiyuan Yaoxue Zazhi.* 2011;31(22):1877.
22. Zhang L, Chen H, Wang M, Song X, Ding F, Zhu J, et al. Effects of glabridin combined with 5-fluorouracil on the proliferation and apoptosis of gastric cancer cells. *Oncol Lett.* 2018;15(5):7037-45.
23. Gaur R, Gupta VK, Singh P, Pal A, Darokar MP, Bhakuni RS. Drug resistance reversal potential of isoliquiritigenin and liquiritigenin isolated from *Glycyrrhiza glabra* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Phytother Res.* 2016;30(10):1708-15.
24. Zha J, Badri PS, Ding B, Uchiyama N, Alves K, Rodrigues L Jr, et al. Drug interactions between hepatoprotective agents ursodeoxycholic acid or glycyrrhizin and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in healthy japanese subjects. *Clin Ther.* 2015;37(11):2560-71.
25. Liao S, Jin X, Li J, Zhang T, Zhang W, Shi W, et al. Effects of silymarin, glycyrrhizin, and oxymatrine on the pharmacokinetics of ribavirin and its major metabolite in rats. *Phytother Res.* 2016;30(4):618-26.
26. Gallacher SD, Tsokolas G, Dimitropoulos I. Liquorice-induced apparent mineralocorticoid excess presenting in the emergency department. *Clin Med (Lond).* 2017;17(1):43-45
27. Hammer F, Stewart PM. Cortisol metabolism in hypertension. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(3):337-53.
28. Kageyama Y, Suzuki H, Saruta T. Glycyrrhizin induces mineralocorticoid activity through alterations in cortisol metabolism in the human kidney. *J Endocrinol.* 1992;135(1):147-52.
29. Sigurjonsdottir HA, Manhem K, Axelson M, Wallerstedt S. Subjects with essential hypertension are more sensitive to the inhibition of 11 beta-HSD by liquorice. *J Hum Hypertens.* 2003;17(2):125-31.
30. Sigurjónsdóttir HA, Franzson L, Manhem K, Ragnarsson J, Sigurdsson G, Wallerstedt S. Liquorice-induced rise in blood pressure: a linear dose-response relationship. *J Hum Hypertens.* 2001;15(8):549-52.

31. Bernardi M, D'Intino PE, Trevisani F, Cantelli-Forti G, Raggi MA, Turchetto E, et al. Effects of prolonged ingestion of graded doses of licorice by healthy volunteers. *Life Sci* 1994;55(11):863-72.
32. Hamidon BB, Jeyabalan V. Exogenously-induced apparent hypermineralocorticoidism associated with ingestion of "asam boi". *Singapore Med J*. 2006;47(2):156-8.
33. Cumming AM, Boddy K, Brown JJ, Fraser R, Lever AF, Padfield PL, et al. Severe hypokalaemia with paralysis induced by small doses of liquorice. *Postgrad Med J*. 1980;56(657):526-529.
34. Elinav E, Chajek-Shaul T. Licorice consumption causing severe hypokalemic paralysis. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(6):767-8.
35. de Klerk GJ, Nieuwenhuis G, Beutler JJ. Hypokalemia and hypertension associated with use of liquorice flavoured chewing gum. *BMJ*. 1997;314:731-2.
36. Støving RK, Lingqvist LE, Bonde RK, Andries A, Hansen MH, Andersen M, Hørder K. Is glycyrrhizin sensitivity increased in anorexia nervosa and should licorice be avoided? Case report and review of the literature. *Nutrition*. 2011;27(7-8):855-8.