

ชื่อไทย	องุ่น (1)
ชื่ออื่นๆ	-
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Vitis vinifera</i> L. (2)
ชื่อพ้อง	<i>Cissus vinifera</i> (L.) Kuntze <i>Vitis sylvestris</i> C.C.Gmel. (2)
ชื่อวงศ์	VITACEAE (2)

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้พุ่มเลื้อย ยาว 2-8 ม. กิ่งทรงกระบอก ผิวเกลี้ยงหรือมีขนยาวห่าง มือเกาะแยกเป็นสองแฉก ใบเดี่ยว เรียงสลับ รูปไข่ เว้าเป็นพู 3-5 พู โคนใบรูปหัวใจ ขอบใบหยักซี่ฟันหยาบ ช่อดอกแบบช่อแยกแขนง ออกตรงข้ามใบ ดอกย่อย สีเหลืองแกมสีเขียว รังไข่รูปไข่ มีจากรฐานดอกเชื่อมติดกับโคนรังไข่ ก้านชูเกสรเพศเมียสั้น ผลสด รูปทรงกลม รูปกลมแกมรี หรือรูปไข่ เมล็ด รูปไข่กลับ (3)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1. ผลของสารสกัดจากเมล็ดองุ่นต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

1.1 ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2 ของผลิตภัณฑ์สารสกัดเมล็ดองุ่น (grape seed extract; GSE) จำนวน 9 ชนิด ได้แก่ Country Life, GNC Herbal Plus, GNC Nature's Fingerprint, Jarrow Formulas, Loma Linda Market, MRM, Sundown, VegLife, และ Walgreens Finest Natural โดยทำการทดสอบในหลอดทดลองกับ human liver microsomes โดยมี 7-ethoxyresorufin เป็น substrate พบว่าผลิตภัณฑ์สารสกัดเมล็ดองุ่นที่นำมาทดสอบออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวตั้งแต่ 1.7%-26.5% (4)

1.2 ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 ด้วยวิธี assay of tolbutamide 4-hydroxylase activity ของสารสกัดน้ำ-เอทานอลจากเมล็ดองุ่นใน human liver microsomes พบว่ามีค่าความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งได้ครึ่งหนึ่ง (IC₅₀) เท่ากับ 84 มคก./มก.โปรตีน (5)

1.3 ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 ด้วยวิธี assay of bufuralol 1'-hydroxylase activity ของสารสกัดน้ำ-เอทานอลจากเมล็ดองุ่นใน human liver microsomes พบว่ามีค่า IC₅₀ เท่ากับ 80 มคก./มก.โปรตีน (5)

1.4 ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ด้วยวิธี assay of testosterone 6 β -hydroxylase activity ของสารสกัดน้ำ-เอทานอลจากเมล็ดองุ่นใน human liver microsomes พบว่ามีค่า IC₅₀ เท่ากับ 121 มคก./มก.โปรตีน (5) การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ของสารสกัดมาตรฐานเมล็ดองุ่น (standardized extracts of grape seed) ซึ่งประกอบด้วย 6.30% epicatechin, 5.08% epigallocatechin, 0.93% catechin, 0.03% epicatechin gallate, และ 0.02% epigallocatechin gallate โดยทำการทดสอบกับ

human 3A4 Supersomes ด้วยวิธี fluorometric CYP3A4 inhibition assay โดยใช้ 7-benzyloxy-4-trifluoromethyl-coumarin (BFC) เป็น substrate และทำการทดสอบกับ human liver microsomes ด้วยวิธี liquid-chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method โดยใช้ midazolam และ docetaxel เป็น substrates พบว่า เมื่อใช้ BFC, midazolam และ docetaxel เป็น substrates สารสกัดมาตรฐานเมล็ดองุ่นมีค่า IC_{50} จากการคำนวณด้วยโปรแกรม GraphPad Prism 4.0 เท่ากับ 12.7, 4.58, และ 15.3 มคก./มล. ตามลำดับ ในขณะที่ยามาตรฐาน ketoconazole มีค่า IC_{50} เท่ากับ 1.66×10^{-2} , 1.57×10^{-2} , และ 0.140 มคก./มล. ตามลำดับ จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า สารสกัดมาตรฐานเมล็ดองุ่นออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 (6)

1.5 ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ SULT1A3

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ sulfotransferase 1A3 (SULT1A3) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ขจัดหรือลดความเป็นพิษของยา (phase II detoxifying enzyme) ด้วยวิธี enzyme assay โดยใช้สารสกัดเมล็ดองุ่นขนาด 10, 100, และ 1,000 มคก./มล. พบว่า สารสกัดเมล็ดองุ่นออกฤทธิ์ยับยั้ง SULT1A3 โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ และมีค่า IC_{50} เท่ากับ 43.9 และ 24.3 มคก./มล. เมื่อใช้ยา dopamine และ ยา ritodrine เป็น substrates ตามลำดับ (7)

2. ผลของสารสกัดจากเมล็ดองุ่นต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

ยังไม่มีรายงานในขณะนี้

3. ผลของสารสกัดจากเมล็ดองุ่นต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ผลต่อยาแก้ไอ

Dextromethorphan

การศึกษาทางคลินิกแบบเปิด มีการสุ่ม และมีการไขว้กลุ่ม (open label, randomized, cross-over study) ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 30 คน เพื่อทดสอบผลของสารสกัดเมล็ดองุ่น (Grape seed extract; GSE) ต่อยา dextromethorphan ซึ่งเป็น substrate ของเอนไซม์ CYP2D6 โดยอาสาสมัครทั้งหมดจะได้รับยา dextromethorphan hydrobromide ขนาด 30 มก. ในวันที่ 1 และ 10 จากนั้นแบ่งการศึกษาเป็น cohort A หรือ B สำหรับ cohort A อาสาสมัครจะได้รับแคปซูล GSE ขนาด 100 มก. วันละ 3 ครั้ง ในวันที่ 8, 9, และ 10 ส่วน cohort B อาสาสมัครจะได้รับแคปซูล GSE ขนาด 100 มก. วันละ 3 ครั้ง ในวันที่ -1, 0, และ 1 โดยทั้ง 2 การศึกษาจะทำการเก็บปัสสาวะเพื่อวิเคราะห์อัตราส่วนระหว่าง dextromethorphan และ dextromethorphan metabolic (metabolic ratio) ในวันที่ 1 และ 10 พบว่า อาสาสมัคร 57% มี metabolic ratio สูงขึ้น ค่าเฉลี่ยของ metabolic ratio ก่อนและหลังได้รับ GSE เท่ากับ 0.41 ± 0.56 และ 0.48 ± 0.59 ตามลำดับ ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบความผิดปกติใด ๆ กับอาสาสมัครหลังจากได้รับยา dextromethorphan หรือ GSE จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า GSE ไม่มีผลต่ออัตราส่วนระหว่าง dextromethorphan และ dextromethorphan metabolic ในปัสสาวะของอาสาสมัครสุขภาพดี ซึ่งอาจปลอดภัยสำหรับการใช้ร่วมกัน (8)

3.2 ผลต่อยาต้านอาการวิตกกังวล

Midazolam

การทดสอบผลของสารสกัดน้ำ-เอทานอลจากเมล็ดองุ่นต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา midazolam ในหนูแรท โดยหนูจะได้รับสารสกัดขนาด 80 มก./10 มล./น้ำหนักตัว 1 กก. นาน 7 วัน หลังจากนั้น 8 ชม. หนูจะได้รับยา midazolam โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำขนาด 10 มก./กก. หรือโดยการป้อนขนาด 20 มก./กก. การวิเคราะห์ผลเลือดพบว่า สารสกัดเมล็ดองุ่นทำให้ค่าคงที่ของการกำจัดยา (k_e value) ของยา midazolam แบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเพิ่มขึ้น 1.3 เท่า และทำให้ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) ของยาลดลง และผลดังกล่าวยังคงอยู่แม้จะหยุดการใช้ GSE แล้ว 1 สัปดาห์ แต่ GSE ไม่มีผลต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา midazolam แบบให้ทางปาก แสดงให้เห็นว่า สารสกัดเมล็ดองุ่นอาจทำให้ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา midazolam ที่ให้ด้วยวิธีการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเปลี่ยนแปลงได้ (5)

3.3 ผลต่อยาต้านมะเร็ง

Doxorubicin

การทดสอบผลของการใช้ยา doxorubicin ร่วมกับสารสกัดเมล็ดองุ่น (grape seed extract; GSE) ในการต้านเซลล์มะเร็งเต้านม (human breast carcinoma cells) ชนิด MCF-7 (estrogen receptor-positive) และ MDA-MB468 (estrogen receptor-negative) โดยใช้ GSE ขนาด 25-100 มคก./มล. ร่วมกับยา doxorubicin 10-75 นาโนโมลาร์ พบว่า การใช้ GSE ขนาด 100 มคก./มล. ร่วมกับยา doxorubicin 25-75 นาโนโมลาร์ เป็นเวลานาน 48 ชม. มีผลเสริมการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งทั้ง 2 ชนิด โดยส่วนใหญ่จะเป็นการออกฤทธิ์เสริมกันแบบ additive effect และให้ผลต้านเซลล์มะเร็งได้ดีกว่าการใช้ยา doxorubicin เพียงอย่างเดียว (9)

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองของหนูเม้าส์ (mouse lymphoma) ชนิด YAC-1 ด้วยวิธี microculture tetrazolium (MTT) assay ของสาร proanthocyanidin จากเมล็ดองุ่น (12.5-200 มก./ล.) และยา doxorubicin (0.01-1 มก./ล.) พบว่ามีค่า IC_{50} เท่ากับ 57.53 และ 0.198 มก./ล. ตามลำดับ ในขณะที่การให้สาร proanthocyanidin ขนาด 12.5 และ 25 มก./ล. ร่วมกับยา doxorubicin (0.01-1 มก./ล.) พบว่าทำให้ค่า IC_{50} ของยาลดลงเหลือ 0.09 และ 0.045 มก./ล. ตามลำดับ การศึกษาเพิ่มเติมในหนูเม้าส์ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็ง sarcoma 180 (S180) โดยสุ่มแยกหนูเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มละ 14 ตัว กลุ่มที่ 1 ได้รับสาร proanthocyanidin ขนาด 10 มก./กก./วัน กลุ่มที่ 2 ได้รับยา doxorubicin ขนาด 2 มก./กก. แบบวันเว้นวัน กลุ่มที่ 3 ได้รับสาร proanthocyanidin ร่วมกับยา doxorubicin และกลุ่มที่ 4 เป็นกลุ่มควบคุม ได้รับ 0.9% NaCl โดยหนูจะได้รับสารทดสอบทั้งหมดด้วยการฉีดเข้าทางช่องท้อง ทำการทดสอบนาน 10 วัน พบว่ากลุ่มที่ 1-3 สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ 37.75%, 41.85%, และ 70.12%, ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม นอกจากนี้ กลุ่มที่ได้รับยา doxorubicin เพียงอย่างเดียว จะมีการแบ่งตัวของ lymphocyte, การสร้าง interleukin-2 (IL-2) และ interferon- γ (IFN- γ), natural killer (NK) cell cytotoxicity และอัตราส่วนของ CD4+/CD8+ ลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับสาร proanthocyanidin เพียงอย่างเดียว ส่วนกลุ่มที่ได้รับสาร proanthocyanidin ร่วมกับยา doxorubicin จะทำให้ค่าดังกล่าวเพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า สาร proanthocyanidin

มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง และการให้ร่วมกับยา doxorubicin สามารถเสริมการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งของยาได้ โดยคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (10)

การทดสอบฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (human chronic myelogenous leukemia) ชนิด K562, เซลล์มะเร็งปอด (human pulmonary adenocarcinoma) ชนิด A549, และเซลล์มะเร็งหลังโพรงจมูก (human nasopharyngeal carcinoma) ชนิด CNE ในหลอดทดลองด้วยวิธี MTT assay ของสาร proanthocyanidin จากเมล็ดตองุ่น (12.5-100 มก./ล.) และยา doxorubicin (0.01-1 มก./ล.) พบว่า สาร proanthocyanidin มีค่า IC_{50} ต่อ K562, A549, และ CNE เท่ากับ 78.79, 74.15, และ 110.2 มก./ล. ตามลำดับ ส่วนยา doxorubicin มีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.15, 0.224, และ 0.376 มก./ล. ตามลำดับ ในขณะที่การให้สาร proanthocyanidin ขนาด 12.5 มก./ล. ร่วมกับยา doxorubicin (0.01-1 มก./ล.) ทำให้ค่า IC_{50} ของยาลดลงเหลือ 0.02, 0.074 และ 0.136 มก./ล. ตามลำดับ และการให้สาร proanthocyanidin ขนาด 25 มก./ล. ร่วมกับยา doxorubicin (0.01-1 มก./ล.) ทำให้ค่า IC_{50} ของยาลดลงเหลือ 0.01, 0.04 และ 0.066 มก./ล. ตามลำดับ การศึกษาเพิ่มเติมในหนูเม้าส์ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็ง S180 หรือ hepatoma 22 (H22) โดยสุ่มแยกหนูเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มละ 10 ตัว กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม ได้รับการป้อนน้ำเกลือ (0.9% normal saline) เข้าทางกระเพาะอาหาร กลุ่มที่ 2 ได้รับการฉีดยา doxorubicin ขนาด 2 มก./กก. เข้าทางช่องท้องแบบวันเว้นวัน กลุ่มที่ 3 ได้รับการป้อนสาร proanthocyanidin ขนาด 200 มก./กก. เข้าทางกระเพาะอาหาร และกลุ่มที่ 4 ได้รับยา doxorubicin (2 มก./กก.) ร่วมกับสาร proanthocyanidin (200 มก./กก.) ทำการทดสอบนาน 10 วัน พบว่า ยา doxorubicin ยับยั้งการเจริญเติบโตของ S180 และ H22 ได้ 46.37% และ 48.19% ตามลำดับ ส่วนสาร proanthocyanidin ยับยั้งได้ 33.10% และ 34.69% ตามลำดับ และการให้ยา doxorubicin ร่วมกับสาร proanthocyanidin ยับยั้งได้ 67.44% และ 68.98% ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าสาร proanthocyanidin สามารถเสริมการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งของยา doxorubicin ได้ (11)

การทดสอบฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด K562, เซลล์มะเร็งปอด (human pulmonary adenocarcinoma) ชนิด SPC-A-1, และเซลล์มะเร็งปอดของหนูเม้าส์ (mouse lung carcinoma Lewis) ในหลอดทดลองด้วยวิธี MTT assay ของสาร proanthocyanidin จากเมล็ดตองุ่น (12.5-200 มก./ล.) และยา doxorubicin (0.01-1 มก./ล.) พบว่าสาร proanthocyanidin มีค่า IC_{50} ต่อ K562, SPC-A-1, และ Lewis เท่ากับ 75.64, 81.46, และ 221.76 มก./ล. ตามลำดับ ส่วนยา doxorubicin มีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.146, 0.424, และ 0.528 มก./ล. ตามลำดับ ในขณะที่การให้สาร proanthocyanidin ขนาด 12.5 มก./ล. ร่วมกับยา doxorubicin (0.01-1 มก./ล.) ทำให้ค่า IC_{50} ของยาต่อเซลล์มะเร็งดังกล่าวลดลงเหลือ 0.023, 0.190 และ 0.145 มก./ล. ตามลำดับ และการให้สาร proanthocyanidin ขนาด 25 มก./ล. ร่วมกับยา doxorubicin (0.01-1 มก./ล.) ทำให้ค่า IC_{50} ของยาเซลล์มะเร็งดังกล่าวลดลงเหลือ 0.010, 0.082 และ 0.065 มก./ล. ตามลำดับ การทดสอบกับเซลล์ K562/DOX ซึ่งเป็นเซลล์มะเร็งชนิดเดียวกับยา doxorubicin พบว่า สาร proanthocyanidin และยา doxorubicin มีค่า IC_{50} ต่อเซลล์ดังกล่าวเท่ากับ 116.55 และ 9.19 มก./ล. ตามลำดับ ในขณะที่การให้สาร proanthocyanidin ขนาด 12.5 และ 25 มก./ล. ร่วมกับยา doxorubicin

(0.01-1 มก./ล.) ทำให้ค่า IC₅₀ ของยาลดลงเหลือ 2.56 และ 0.94 มก./ล. ตามลำดับ นอกจากนี้ การศึกษาด้วยวิธี confocal laser scanning microscope พบว่าการให้สาร proanthocyanidin ขนาด 25 หรือ 50 มก./ล. ร่วมกับยา doxorubicin ขนาด 3 มก./ล. ทำให้ภายในเซลล์ของ K562/DOX มีการสะสมยา doxorubicin, Ca²⁺, และ Mg²⁺ เพิ่มขึ้น รวมทั้งทำให้ค่า pH และ mitochondrial membrane potential ลดลง เมื่อเทียบกับการได้รับยา doxorubicin เพียงอย่างเดียว และการวิเคราะห์ด้วยวิธี flow cytometry พบว่าการได้รับยา doxorubicin ขนาด 3 มก./ล., การได้รับยา doxorubicin ขนาด 3 มก./ล. ร่วมกับสาร proanthocyanidin ขนาด 12.5 มก./ล. และการได้รับยา doxorubicin ขนาด 3 มก./ล. ร่วมกับสาร proanthocyanidin ขนาด 25 มก./ล. ทำให้อัตราการตายของเซลล์แบบ apoptosis (apoptosis rate) เพิ่มขึ้น 11.3%, 14.2%, และ 23.8% ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม การศึกษาเพิ่มเติมในหนูเม้าส์ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็ง S180 หรือ H22 โดยสุ่มแยกหนูเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มละ 10 ตัว กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม ได้รับ 0.9% NaCl กลุ่มที่ 2 ได้รับยา doxorubicin ขนาด 2 มก./กก. แบบวันเว้นวัน กลุ่มที่ 3 ได้รับสาร proanthocyanidin ขนาด 10 มก./กก. และกลุ่มที่ 4 ได้รับยา doxorubicin ร่วมกับสาร proanthocyanidin โดยหนูจะได้รับสารทดสอบทั้งหมดด้วยการฉีดเข้าทางช่องท้อง ทำการทดสอบนาน 10 วัน พบว่า ยา doxorubicin ยับยั้งการเจริญเติบโตของ S180 และ H22 ได้ 46.37% และ 48.19% ตามลำดับ ส่วนสาร proanthocyanidin ยับยั้งได้ 50.29% และ 36.43% ตามลำดับ และการให้ยา doxorubicin ร่วมกับสาร proanthocyanidin ยับยั้งได้ 80.03% และ 65.75% ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าสาร proanthocyanidin สามารถเสริมการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งของยา doxorubicin ได้ (12)

การทดสอบในหนูเม้าส์ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็ง S180 โดยสุ่มแยกหนูเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มละ 14 ตัว กลุ่มที่ 1 ได้รับสาร proanthocyanidin จากเมล็ดองุ่นขนาด 200 มก./กก./วัน โดยการกรอกเข้าทางกระเพาะอาหาร กลุ่มที่ 2 ได้รับการฉีดยา doxorubicin ขนาด 2 มก./กก. เข้าทางช่องท้องแบบวันเว้นวัน กลุ่มที่ 3 ได้รับสาร proanthocyanidin ร่วมกับยา doxorubicin กลุ่มที่ 4 เป็นกลุ่มควบคุม ได้รับ 0.9% NaCl ทำการทดสอบนาน 10 วัน จากนั้นจึงพิสูจน์ซาก พบว่ายา doxorubicin สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ S180 ได้ 39.90% แต่ในขณะเดียวกันก็เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ในกล้ามเนื้อหัวใจ รวมทั้งทำให้การทำงานของเอนไซม์ superoxide dismutase และ glutathione peroxidase ลดลง ทำให้การสร้าง malondialdehyde เพิ่มขึ้น ทั้งในเลือดและหัวใจ นอกจากนี้ยังทำให้การทำงานของเอนไซม์ lactate dehydrogenase และ creatine kinase ในหัวใจลดลง ยา doxorubicin ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของหนูเกิดการเปลี่ยนแปลง โดยทำให้ระดับ IL-2, การสร้าง IFN- γ , NK cell cytotoxicity, การแบ่งตัวของ lymphocyte, และอัตราส่วนของ CD4⁺/CD8⁺ ratio ลดลง รวมทั้งทำให้ cytotoxic T cells (CD3⁺CD8⁺), helper T cells (CD3⁺CD4⁺), IL-2R⁺CD4⁺, และ IL-2R⁺ cells เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับหนูกลุ่มควบคุม ส่วนกลุ่มที่ได้รับสาร proanthocyanidin เพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ได้รับสาร proanthocyanidin ร่วมกับยา doxorubicin พบว่าสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ S180 ได้ 41.85% และ 68.82% ตามลำดับ นอกจากนี้ สาร proanthocyanidin ยังทำให้การสร้าง NK cell cytotoxicity, การแบ่งตัวของ lymphocyte proliferation, อัตราส่วนของ CD4⁺/CD8⁺, IL-2 และ IFN- γ เพิ่มขึ้น และไม่

ก่อให้เกิดความผิดปกติต่อหัวใจ จากผลการทดลองจะเห็นว่าสาร proanthocyanidin สามารถเพิ่มการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง รวมทั้งช่วยยับยั้งการเกิดความผิดปกติต่อหัวใจจากการได้รับยา doxorubicin ได้ ซึ่งคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (13)

การทดสอบฤทธิ์ต้านความเป็นพิษต่อหัวใจจากการใช้ยาต้านมะเร็ง doxorubicin ของสาร procyanidin จากเมล็ดองุ่นในหนูแรท โดยหนูจะได้รับการป้อนสาร procyanidin ขนาด 150 มก./กก./วัน เข้าทางกระเพาะอาหาร นาน 24 วัน จากนั้นหนูจะได้รับการฉีดยา doxorubicin เข้าทางช่องท้องขนาด 5 มก./กก. ในวันที่ 7, 14, และ 21 ซึ่งยา doxorubicin มีผลให้การทำงานของหัวใจผิดปกติ กล้ามเนื้อหัวใจถูกทำลาย และทำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ในเนื้อเยื่อหัวใจ รวมทั้งส่งผลให้ระดับ creatine kinase, alanine aminotransferase และ aspartate aminotransferase ในเลือดสูงขึ้น จากผลการทดลองพบว่า การได้รับสาร procyanidins ทำให้ความผิดปกติต่าง ๆ ลดลง โดยทำให้การเกิด lipid peroxidation ลดลง รวมทั้งช่วยให้ความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระของหัวใจเพิ่มขึ้น และการทดสอบเพิ่มเติมในหลอดทดลองกับเซลล์มะเร็งปอดชนิด A549 โดยให้สารละลาย procyanidin ขนาด 150 มคก./มล. ร่วมกับยาฉีด doxorubicin ขนาด 1 มคก./มล. พบว่าสาร procyanidin ไม่ทำให้การออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งของยา doxorubicin ลดลง และการให้ร่วมกันช่วยให้การออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งดีกว่า การให้สาร procyanidin หรือยา doxorubicin เพียงอย่างเดียว แสดงให้เห็นว่า สาร procyanidin จากเมล็ดองุ่น สามารถยับยั้งความเป็นพิษต่อหัวใจของยา doxorubicin ได้ โดยไม่ทำให้การออกฤทธิ์ของยาลดลง (14)

การทดสอบผลของการให้สารสกัดน้ำ-เอทานอลของเมล็ดองุ่นแดงสายพันธุ์ Burgund Mare (red grape seed hydroethanolic extract Burgund Mare; BM) ร่วมกับยาต้านมะเร็ง doxorubicin ในหลอดทดลอง กับเซลล์ปอดปกติ (human fetal lung fibroblasts) ชนิด Hfl-1, เซลล์มะเร็งตับ (human hepatocarcinoma) ชนิด Hep G2, และเซลล์มะเร็งรังไข่ (human ovary carcinoma) ชนิด Mls โดยใช้สารสกัดขนาด 37.5, 25.0, และ 12.5 มคก. เทียบเท่า gallic acid/มล. (μg gallic acid Eq/mL) หลังจากนั้น 30 นาที จึงให้ยา doxorubicin ขนาด 10 ไมโครโมลาร์ พบว่าสารสกัดสามารถยับยั้งการเกิด lipid peroxides และ protein oxidation ในเซลล์ Hfl-1 จากการเหนี่ยวนำด้วยยา doxorubicin ได้ รวมทั้งทำให้ระดับ malondialdehyde (MDA) ลดลง โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ ในทางกลับกัน การทดสอบในเซลล์เซลล์มะเร็ง Hep G2 และ Mls พบว่าการให้สารสกัดร่วมกับยา doxorubicin จะทำให้การเกิด lipid peroxides และ protein oxidation ในเซลล์เพิ่มขึ้น รวมทั้งทำให้ฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ของยา doxorubicin เพิ่มขึ้น โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า สารสกัดน้ำ-เอทานอลของเมล็ดองุ่นมีฤทธิ์ปกป้องเซลล์ปกติจากความเป็นพิษของยา doxorubicin แต่ในขณะเดียวกัน ก็เสริมการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งของยา doxorubicin ด้วย (15)

Interferon (IFN)- α

การทดสอบผลของการให้สาร proanthocyanidin จากเมล็ดองุ่น (grape seed proanthocyanidin; GSP) ร่วมกับ IFN เพื่อยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (human bladder cancer cell)

ชนิด T24 ในหลอดทดลอง โดยเปรียบเทียบระหว่างการให้ IFN- α ขนาด 0-100,000 ยูนิต/มล., GSP ขนาด 0-100 มคก./มล. หรือการให้ร่วมกัน พบว่า IFN- α ขนาด 20,000 และ $\geq 50,000$ ยูนิต/มล. ทำให้การเจริญเติบโตของเซลล์ลดลง $\sim 50\%$ และ $\sim 67\%$ ตามลำดับ ส่วน GSP ขนาด 25 และ ≥ 50 มคก./มล. ทำให้การเจริญเติบโตของเซลล์ลดลง $\sim 35\%$ และ $\sim 100\%$ ตามลำดับ ในขณะที่การให้ IFN- α ขนาด 50,000 ยูนิต/มล. ร่วมกับ GSP ขนาด 25 มคก./มล. ให้การเจริญเติบโตของเซลล์ลดลง $>95\%$ ผลการวิเคราะห์วัฏจักรเซลล์ (cell cycle analysis) พบว่าเกิดการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ในระยะ G_1 (G_1 cell cycle arrest) จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า สาร proanthocyanidin จากเมล็ดองุ่น สามารถเสริมการออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งของ interferon ได้ โดยทำให้เกิดการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ในระยะ G_1 (16)

Vorinostat

การศึกษาผลของการให้ยาต้านมะเร็ง vorinostat ร่วมกับสารสกัดเมล็ดองุ่น (grape seed proanthocyanidins; GSPs) ในเซลล์มะเร็งปอด (NSCLC cell lines) 3 ชนิด ได้แก่ A549, H1299, และ H157 พบว่า ยาต้านมะเร็ง vorinostat มีค่า IC_{50} ต่อเซลล์ A549, H1299, และ H157 เท่ากับ 0.8 ± 0.7 , 0.9 ± 0.8 , และ 0.5 ± 0.2 มิลลิโมลาร์ ตามลำดับ ส่วน GSPs มีค่า IC_{50} ต่อเซลล์ A549, H1299, และ H157 เท่ากับ 0.8 ± 0.2 , 0.6 ± 0.1 , และ 1.6 ± 0.3 มิลลิโมลาร์ ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นว่าเซลล์ A549 และ H1299 มีความไวต่อ GSPs จึงทำการทดสอบต่อกับเซลล์ 2 ชนิดนี้ โดยใช้ยา vorinostat ขนาด 0.34 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับ GSPs ขนาด 3 ไมโครโมลาร์ กับเซลล์ A549 และใช้ยา vorinostat ขนาด 0.20 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับ GSPs ขนาด 5 ไมโครโมลาร์ กับเซลล์ H1299 พบว่า GSPs เสริมการออกฤทธิ์ของยา vorinostat โดยสามารถยับยั้งการแบ่งตัว และทำให้เซลล์มะเร็งเกิดการตายแบบ apoptotic ได้ดีกว่าการใช้ยา vorinostat หรือ GSPs เพียงอย่างเดียว แสดงให้เห็นว่า สารสกัดเมล็ดองุ่นเสริมการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งของยา vorinostat (17)

Imatinib

การศึกษาผลของการให้สารสกัดมาตรฐานเมล็ดองุ่น (standardized grape seed; GS) ร่วมกับยาต้านมะเร็ง imatinib ในหนูแรท โดยป้อนหนูด้วย GS ขนาด 50 (ขนาดต่ำ) และ 100 มก./กก. (ขนาดสูง) เป็นเวลานาน 21 วัน จากนั้นจึงให้ยา imatinib ขนาด 30 มก./กก. โดยให้ทางกระเพาะอาหาร เพียงครั้งเดียว ทำการวิเคราะห์ความเข้มข้นของ imatinib และ N-desmethyl imatinib (metabolite ของ imatinib) ในเลือด พบว่าสารสกัดขนาดสูงทำให้ค่า C_{max} และ AUC ของยา imatinib ลดลง 61.1% และ 72.2% ตามลำดับ และทำให้ C_{max} และ AUC ของ N-desmethyl imatinib ลดลง 82.8% และ 75.9% ตามลำดับ นอกจากนี้ยังทำให้ค่า clearance ของยาเพิ่มขึ้น 3.7 เท่า แต่สารสกัดขนาดต่ำยังให้ผลไม่ชัดเจน จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า สารสกัดมาตรฐานเมล็ดองุ่นขนาด 100 มก./กก. (ขนาดสูง) ทำให้ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยา imatinib เปลี่ยนแปลงเมื่อให้ร่วมกัน โดยทำให้ระดับยาในเลือดลดลง รวมทั้งทำให้การขับยาออกจากร่างกายเพิ่มขึ้น ซึ่งอาจส่งผลให้ระดับยาในเลือดไม่ถึงระดับที่ให้ผลทางการรักษาได้

และคาดว่าอาจเกิดจากฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ของสารสกัด เนื่องจากยา imatinib เป็น CYP3A4 substrate และมีการศึกษาที่ระบุว่า สารสกัดเมล็ดดองุ่นออกฤทธิ์เป็น CYP3A4 inhibitor (18)

3.4 ผลต่อยาลดน้ำตาลในเลือด

Metformin

การศึกษาผลของการให้สาร proanthocyanidins จากเมล็ดดองุ่นร่วมกับยาลดน้ำตาลในเลือด metformin ในหนูแรท โดยหนูจะได้รับอาหารพลังงานสูง (high calorie diet; HCD) เป็นเวลานาน 45 วัน ซึ่งใน 15 วันสุดท้าย หนูจะได้รับสาร proanthocyanidins จากเมล็ดดองุ่นขนาด 100 มก./กก. ร่วมกับยา metformin ขนาด 50 มก./กก. พบว่าหนูที่ได้รับอาหารพลังงานสูงเพียงอย่างเดียวจะมีน้ำหนักตัว ระดับน้ำตาลในเลือด และระดับอินซูลินสูงกว่ากลุ่มควบคุม รวมทั้งทำให้เกิดความผิดปกติในตับ โดยทำให้ระดับตัวชี้วัด endoplasmic reticulum (ER) stress, chaperons, การเกิดไขมัน (lipogenic) และสารก่อการอักเสบในตับเพิ่มขึ้น ในขณะที่การได้รับสาร proanthocyanidins ร่วมกับยา metformin จะทำให้ความผิดปกติดังกล่าวลดลง และให้ผลดีกว่าการได้รับสาร proanthocyanidins หรือยา metformin เพียงอย่างเดียว จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า สาร proanthocyanidins จากเมล็ดดองุ่น อาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของยา metformin (19)

3.5 ผลต่อยาด้านเชื้อรา

Amphotericin B

การทดสอบผลของการให้ยาด้านเชื้อรา amphotericin B ร่วมกับสารสกัด 70% เอทานอลจากเมล็ดองุ่น (grape seed extract; GSE) ในการยับยั้งเชื้อ *Candida albicans* ในหลอดทดลองด้วยวิธี broth susceptibility test โดยใช้ยา amphotericin B ขนาด 0.1, 0.5, หรือ 1 มคก./มล. เพียงอย่างเดียว หรือใช้ร่วมกับ GSE ขนาด 100 มคก./มล. พบว่า การใช้ยา amphotericin B ร่วมกับ GSE มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อ *C. albicans* ดีกว่าการใช้ยา amphotericin B เพียงอย่างเดียว จากนั้นจึงทำการทดสอบในหนูเม้าส์โดยแบ่งหนูเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับน้ำกระสายยา (Dulbecco's phosphate-buffered saline; DPBS) กลุ่มที่ 2 ได้รับยา amphotericin B ขนาด 0.5 มก./กก. กลุ่มที่ 3 ได้รับ GSE ขนาด 2 มก./กก. และกลุ่มที่ 4 ได้รับยา amphotericin B (0.5 มก./กก.) ร่วมกับ GSE (2 มก./กก.) ซึ่งหนูทุกกลุ่มจะได้รับสารทดสอบโดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง หลังจากนั้น 1 ชม. จึงฉีดเชื้อ *C. albicans* ขนาด 0.2 มล. (25×10^5 เซลล์/มล.) เข้าทางหลอดเลือดดำ พบว่า หนูในกลุ่มที่ 1-4 มีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาในการอยู่รอด (mean survival times; MSTs) เท่ากับ 11.4 ± 3.2 , 14.4 ± 2.6 , 17.6 ± 7.3 , และ 38.4 ± 8.0 วัน ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นได้ว่าหนูที่ได้รับยา amphotericin B ร่วมกับ GSE มีค่า MSTs มากกว่าหนูที่ได้รับยา amphotericin B เพียงอย่างเดียว ประมาณ 24 วัน การศึกษาเพิ่มเติมโดยให้ยา amphotericin B ขนาด 1 และ 2 มก./กก. เพียงอย่างเดียว พบว่า หนูมีค่า MSTs เท่ากับ 17.0 ± 6.2 และ 31.6 ± 13.3 วัน ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นได้ว่าหนูที่ได้รับยา amphotericin B ร่วมกับ GSE ยังคงมีค่า MSTs มากกว่าหนูที่ได้รับยา amphotericin B ในขนาดที่สูงขึ้นเพียงอย่างเดียว จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า สารสกัดเมล็ดดองุ่นสามารถเสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อ *C. albicans* ของยา amphotericin B ได้ โดยการให้ร่วมกันจะมีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ยา amphotericin B

เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้การใช้ร่วมกันจะช่วยให้ปริมาณยาที่ใช้ลดลง และช่วยลดความเป็นพิษหรืออาการข้างเคียงจากยาได้ (20)

บทสรุป

ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มาจากเมล็ดองุ่นค่อนข้างได้รับความนิยมจากผู้บริโภค และมีจำหน่ายอยู่อย่างมากมายในท้องตลาด ทั้งในรูปแบบของสารสกัดและสารสำคัญ ซึ่งในบทความนี้จะได้กล่าวถึงเฉพาะอันตรกิริยาของสารสกัดเมล็ดองุ่นและสารในกลุ่ม proanthocyanidins เท่านั้น สำหรับอันตรกิริยาของสาร resveratrol ซึ่งเป็นสารสำคัญอีกชนิดหนึ่ง จะกล่าวถึงในโอกาสต่อไป อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่า สารสกัดต่าง ๆ และผลิตภัณฑ์จากเมล็ดองุ่น มีโอกาสยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 ชนิด 1A2, 2C9, 2D6, 3A4 และเอนไซม์ sulfotransferase 1A3 ซึ่งเป็น phase II detoxifying enzyme ได้ และการใช้ร่วมกับยาแผนปัจจุบันพบว่า สารสกัดเมล็ดองุ่นสามารถเสริมการออกฤทธิ์ของยาต้านมะเร็ง doxorubicin, interferon, vorinostat, temozolomide, ยาลดน้ำตาลในเลือด metformin, ยาต้านเชื้อรา amphotericin B แต่ทำให้ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านมะเร็ง imatinib และยาต้านอาการวิตกกังวล midazolam ชนิดที่ให้ด้วยวิธีการฉีดเข้าหลอดเลือดดำเกิดการเปลี่ยนแปลง โดยทำให้ระดับยาในเลือดลดลง ซึ่งอาจส่งผลให้ประสิทธิภาพของยาลดลงได้ ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการใช้สารสกัดจากเมล็ดองุ่นร่วมกับยาแผนปัจจุบันดังกล่าวมาข้างต้น แต่การให้ร่วมกับยาแก้ไอ dextromethorphan ไม่ทำให้เกิดอันตรกิริยาต่อกัน

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาในหลอดทดลองของสารสกัดเมล็ดองุ่นต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
CYP1A2	ผลิตภัณฑ์สารสกัดเมล็ดองุ่น (grape seed extract; GSE) 9 ชนิด	human liver microsomes มี 7-ethoxyresorufin เป็น substrate	-	ผลิตภัณฑ์สารสกัดเมล็ดองุ่นที่นำมาทดสอบออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์มีตั้งแต่ 1.7%-26.5%	(4)
CYP2C9	สารสกัดน้ำ-เอทานอลจากเมล็ดองุ่น	วิธี assay of tolbutamide 4-hydroxylase activity ใน human liver microsomes	-	ค่า IC ₅₀ เท่ากับ 84 มคก./มก.โปรตีน	(5)
CYP2D6	สารสกัดน้ำ-เอทานอลจากเมล็ดองุ่น	วิธี assay of bufuralol 1'-hydroxylase activity ใน human liver microsomes	-	ค่า IC ₅₀ เท่ากับ 80 มคก./มก.โปรตีน	(5)
CYP3A4	สารสกัดน้ำ-เอทานอลจากเมล็ดองุ่น	วิธี assay of testosterone 6 β -hydroxylase activity ใน human liver microsomes	-	ค่า IC ₅₀ เท่ากับ 121 มคก./มก.โปรตีน	(5)
	สารสกัดมาตรฐานเมล็ดองุ่น (standardized extracts of grape seed) ซึ่งประกอบด้วย 6.30% epicatechin, 5.08% epigallocatechin, 0.93% catechin, 0.03% epicatechin gallate, และ 0.02% epigallocatechin gallate	วิธี fluorometric CYP3A4 inhibition assay ใน human 3A4 Supersomes มี 7-benzyloxy-4-trifluoromethyl-coumarin (BFC) เป็น substrate และทำวิธี liquid-chromatography coupled to tandem mass spectrometry method ใน human liver microsomes มี midazolam และ docetaxel เป็น substrates	-	เมื่อใช้ BFC, midazolam และ docetaxel เป็น substrates จะมีค่า IC ₅₀ จากการคำนวณด้วยโปรแกรม GraphPad Prism 4.0 เท่ากับ 12.7, 4.58, และ 15.3 มคก./มล. ตามลำดับ	(6)
SULT1A3	สารสกัดเมล็ดองุ่น	วิธี enzyme assay มียา dopamine และยา ritodrine เป็น substrates	-	เมื่อใช้ยา dopamine และยา ritodrine เป็น substrates จะมีค่า IC ₅₀ เท่ากับ 43.9 และ 24.3 มคก./มล. ตามลำดับ	(7)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษทางคลินิกของสารสกัดเมล็ดองุ่นต่อยาแผนปัจจุบัน

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
ยาแก้ไอ Dextromethorphan	การศึกษทางคลินิกแบบเปิด มีการสุ่ม และมีการไขว้กลุ่ม (open label, randomized, crossover study) ในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 30 คน	อาสาสมัครทั้งหมดจะได้รับยา dextromethorphan hydrobromide ขนาด 30 มก. ในวันที่ 1 และ 10 จากนั้นแบ่งการศึกษาเป็น cohort A หรือ B สำหรับ cohort A อาสาสมัครจะได้รับแคปซูลสารสกัดเมล็ดองุ่น (Grape seed extract; GSE) ขนาด 100 มก. วันละ 3 ครั้ง ในวันที่ 8, 9, และ 10 ส่วน cohort B อาสาสมัครจะได้รับแคปซูล GSE ขนาด 100 มก. วันละ 3 ครั้ง ในวันที่ -1, 0, และ 1	10 วัน	อาสาสมัคร 57% มี metabolic ratio สูงขึ้น ค่าเฉลี่ยของ metabolic ratio ก่อนและหลังได้รับ GSE เท่ากับ 0.41 ± 0.56 และ 0.48 ± 0.59 ตามลำดับ ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบความผิดปกติใด ๆ กับอาสาสมัครหลังจากได้รับยา dextromethorphan หรือ GSE	(8)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาในสัตว์ทดลองของสารสกัดเมล็ดองุ่นต่อยาแผนปัจจุบัน

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
ยาด้านอาการวิตกกังวล Midazolam	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดน้ำ-เอทานอลจากเมล็ดองุ่นขนาด 80 มก./10 มล./น้ำหนักตัว 1 กก. นาน 7 วัน หลังจากนั้น 8 ชม. หนูจะได้รับยา midazolam โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำขนาด 10 มก./กก. หรือโดยการป้อนขนาด 20 มก./กก.	7 วัน	สารสกัดเมล็ดองุ่นทำให้ค่าคงที่ของการกำจัดยา (ke value) ของยา midazolam แบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเพิ่มขึ้น 1.3 เท่า และทำให้ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) ของยาลดลง และผลดังกล่าวยังคงอยู่แม้จะหยุดการใช้ GSE แล้ว 1 สัปดาห์ แต่ GSE ไม่มีผลต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา midazolam แบบให้ทางปาก	(5)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาในสัตว์ทดลองของสารสกัดเมล็ดองุ่นต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
Doxorubicin ผลต่อต้านมะเร็ง	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์ที่ ได้รับการปลูกถ่าย เซลล์มะเร็ง S180)	สาร proanthocyanidin จากเมล็ดองุ่น ขนาด 10 มก./กก./วัน ร่วมกับยา doxorubicin ขนาด 2 มก./กก. แบบวันเว้น วัน โดยหนูจะได้รับการทดสอบทั้งหมัดด้วย การฉีดเข้าทางช่องท้อง	10 วัน	สาร proanthocyanidin ร่วมกับยา doxorubicin สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ เซลล์มะเร็งได้ดีกว่าการได้รับสาร proanthocyanidin หรือยา doxorubicin เพียงอย่าง เดียว โดยคาดว่าการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับกระบวนการระดับโมเลกุลของร่างกาย	(10)
	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์ที่ ได้รับการปลูกถ่าย เซลล์มะเร็ง S180 หรือ H22)	ได้รับการฉีดยา doxorubicin ขนาด 2 มก./ กก. เข้าทางช่องท้องแบบวันเว้นวัน ร่วมกับ การบ่อนสาร proanthocyanidin จากเมล็ด องุ่นขนาด 200 มก./กก. เข้าทางกระเพาะ อาหาร	10 วัน	ยา doxorubicin ยับยั้งการเจริญเติบโตของ S180 และ H22 ได้ 46.37% และ 48.19% ตามลำดับ ส่วนสาร proanthocyanidin ยับยั้งได้ 33.10% และ 34.69% ตามลำดับ และ การให้ยา doxorubicin ร่วมกับสาร proanthocyanidin ยับยั้งได้ 67.44% และ 68.98% ตามลำดับ	(11)
	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์ที่ ได้รับการปลูกถ่าย เซลล์มะเร็ง S180 หรือ H22)	ยา doxorubicin ขนาด 2 มก./กก. แบบวัน เว้นวัน ร่วมกับสาร proanthocyanidin จากเมล็ดองุ่นขนาด 10 มก./กก. โดยหนูจะ ได้รับการทดสอบทั้งหมัดด้วยการฉีดเข้าทาง ช่องท้อง	10 วัน	ยา doxorubicin เพียงอย่างเดียวยับยั้งการเจริญเติบโตของ S180 และ H22 ได้ 46.37% และ 48.19% ตามลำดับ ส่วนสาร proanthocyanidin เพียงอย่างเดียวยับยั้งได้ 50.29% และ 36.43% ตามลำดับ และการให้ยา doxorubicin ร่วมกับสาร proanthocyanidin ยับยั้งได้ 80.03% และ 65.75% ตามลำดับ	(12)
	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์ที่ ได้รับการปลูกถ่าย เซลล์มะเร็ง S180)	สาร proanthocyanidin จากเมล็ดองุ่น ขนาด 200 มก./กก./วัน โดยมีการกรอกเข้า ทางกระเพาะอาหาร ร่วมกับกรอฉีดยา doxorubicin ขนาด 2 มก./กก. เข้าทางช่อง ท้องแบบวันเว้นวัน	10 วัน	ยา doxorubicin สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ S180 ได้ 39.90% แต่ก่อให้เกิดความ ผิดปกติต่อหัวใจ, กลุ่มที่ได้รับสาร proanthocyanidin เพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ได้รับ สาร proanthocyanidin ร่วมกับยา doxorubicin สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ S180 ได้ 41.85% และ 68.82% ตามลำดับ นอกจากนี้ สาร proanthocyanidin ยังทำให้ การสร้าง NK cell cytotoxicity, การแบ่งตัวของ lymphocyte proliferation, อัตราส่วน ของ CD4+/CD8+, IL-2 และ IFN- γ เพิ่มขึ้น และไม่ก่อให้เกิดความผิดปกติต่อหัวใจ	(13)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาในสัตว์ทดลองของสารสกัดเมล็ดองุ่นต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
ผลต่อต้านมะเร็ง (ต่อ)					
Doxorubicin (ต่อ)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สาร procyanidin จากเมล็ดองุ่นขนาด 150 มก./กก./วัน โดยการกรอกเข้าทางกระเพาะอาหารนาน 24 วัน จากนั้นฉีดยา doxorubicin เข้าทางช่องท้องขนาด 5 มก./กก. ในวันที่ 7, 14, และ 21	24 วัน	การได้รับสาร procyanidins ทำให้ความผิดปกติต่อหัวใจจากยา doxorubicin ลดลง และช่วยให้ความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระของหัวใจเพิ่มขึ้น	(14)
Imatinib	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดมาตรฐานเมล็ดองุ่น (standardized grape seed; GS) ขนาด 50 (ขนาดต่ำ) และ 100 มก./กก. (ขนาดสูง) ร่วมกับยา imatinib ขนาด 30 มก./กก. ให้โดยการกรอกเข้าทางกระเพาะอาหาร	21 วัน	สารสกัดขนาดสูงทำให้ค่า Cmax และ AUC ของยา imatinib ลดลง 61.1% และ 72.2% ตามลำดับ และทำให้ค่า AUC ของ N-desmethyl imatinib (metabolite ของ imatinib) ลดลง 82.8% และ 75.9% ตามลำดับ นอกจากนี้ยังทำให้ค่า clearance ของยาเพิ่มขึ้น 3.7 เท่า แต่สารสกัดขนาดต่ำจึงไม่แสดงผลชัดเจน	(18)
ยาลดน้ำตาลในเลือด					
Metformin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท) จะได้รับอาหารพลังงานสูงเป็นเวลา 30 วัน จากนั้นจึงได้รับสารทดสอบนาน 15 วัน	สาร proanthocyanidins จากเมล็ดองุ่น ขนาด 100 มก./กก. ร่วมกับยา metformin ขนาด 50 มก./กก.	45 วัน	หนูที่ได้รับอาหารพลังงานสูงเพียงอย่างเดียวจะมีน้ำหนักตัว ระดับน้ำตาลในเลือด และระดับอินซูลินสูงกว่ากลุ่มควบคุม รวมทั้งทำให้เกิดความผิดปกติในตับ โดยทำให้ระดับตัวชี้วัด endoplasmic reticulum (ER) stress, chaperons, การเกิดไขมัน (lipogenic) และสารก่อการอักเสบในตับเพิ่มขึ้น ในขณะที่การได้รับสาร proanthocyanidins ร่วมกับยา metformin จะทำให้ความผิดปกติดังกล่าวลดลง และให้ผลดีกว่าการได้รับสาร proanthocyanidins หรือยา metformin เพียงอย่างเดียว	(19)
ยาด้านเชื้อรา					
Amphotericin B	สัตว์ทดลอง (หนูเมาส์) ซึ่งได้รับการฉีดเชื้อ C. albicans ขนาด 0.2 มล. (25x10 ⁵ เซลล์/มล.) เข้าทางหลอดเลือดดำ หลังจากได้รับสารทดสอบ 1 ชม.	ยา amphotericin B ขนาด 0.5 มก./กก. ร่วมกับสารสกัด 70% เอทานอลจากเมล็ดองุ่น (grape seed extract; GSE) ขนาด 2 มก./กก. ซึ่งหนูจะได้รับสารทดสอบโดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง	-	หนูที่ได้รับยา amphotericin B ร่วมกับ GSE จะมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาในการอยู่รอด (mean survival times; MSTs) มากกว่าหนูที่ได้รับยา amphotericin B เพียงอย่างเดียว ประมาณ 24 วัน	(20)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาในหลอดทดลองของสารสกัดเมล็ดองุ่นต่อยาแผนปัจจุบัน

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
Doxorubicin	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งเต้านมชนิด MCF-7 และ MDA-MB468)	สารสกัดเมล็ดองุ่น (grape seed extract; GSE) ขนาด 25-100 มก./มล. ร่วมกับยา doxorubicin 10-75 นาโนโมลาร์	48 ชม.	GSE ขนาด 100 มก./มล. ร่วมกับยา doxorubicin 25-75 นาโนโมลาร์ เสริมการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งเต้านมทั้ง 2 ชนิด โดยออกฤทธิ์เสริมกันแบบ additive effect และให้ผลต้านเซลล์มะเร็งได้ดีกว่าการใช้ยา doxorubicin เพียงอย่างเดียว	(9)
	หลอดทดลอง (วิธี MTT assay ในเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองของหนูเม้าส์ชนิด YAC-1)	สาร proanthocyanidin จากเมล็ดองุ่น ขนาด 12.5 และ 25 มก./ล. ร่วมกับยา doxorubicin ขนาด 0.01-1 มก./ล.	-	สาร proanthocyanidin จากเมล็ดองุ่น และยา doxorubicin มีค่า IC ₅₀ เท่ากับ 57.53 และ 0.198 มก./ล. ตามลำดับ ในขณะที่การให้สาร proanthocyanidin ขนาด 12.5 และ 25 มก./ล. ร่วมกับยา doxorubicin ทำให้ค่า IC ₅₀ ของยาลดลงเหลือ 0.09 และ 0.045 มก./ล. ตามลำดับ	(10)
	หลอดทดลอง (วิธี MTT assay ในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด K562, เซลล์มะเร็งปอดชนิด A549, และเซลล์มะเร็งรังไข่โพรงฉมูก ชนิด CNE)	สาร proanthocyanidin จากเมล็ดองุ่น ขนาด 12.5 และ 25 มก./ล. ร่วมกับยา doxorubicin ขนาด 0.01-1 มก./ล.	-	สาร proanthocyanidin และยา doxorubicin มีค่า IC ₅₀ ต่อ K562, A549, และ CNE เท่ากับ 78.79, 74.15, และ 110.2 มก./ล. ตามลำดับ ส่วนยา doxorubicin มีค่า IC ₅₀ เท่ากับ 0.15, 0.224, และ 0.376 มก./ล. ตามลำดับ ในขณะที่การให้สาร proanthocyanidin ขนาด 12.5 มก./ล. ร่วมกับยา doxorubicin ทำให้ค่า IC ₅₀ ของยาลดลงเหลือ 0.02, 0.074 และ 0.136 มก./ล. ตามลำดับ และการให้สาร proanthocyanidin ขนาด 25 มก./ล. ร่วมกับยา doxorubicin ทำให้ค่า IC ₅₀ ของยาลดลงเหลือ 0.01, 0.04 และ 0.066 มก./ล. ตามลำดับ	(11)
	หลอดทดลอง (วิธี MTT assay ในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด K562, เซลล์มะเร็งปอดชนิด SPC-A-1, และเซลล์มะเร็งปอดชนิด Lewis)	สาร proanthocyanidin จากเมล็ดองุ่น ขนาด 12.5 และ 25 มก./ล. ร่วมกับยา doxorubicin ขนาด 0.01-1 มก./ล.	-	สาร proanthocyanidin มีค่า IC ₅₀ ต่อ K562, SPC-A-1, และ Lewis เท่ากับ 75.64, 81.46, และ 221.76 มก./ล. ตามลำดับ ส่วนยา doxorubicin มีค่า IC ₅₀ เท่ากับ 0.146, 0.424, และ 0.528 มก./ล. ตามลำดับ ในขณะที่การให้สาร proanthocyanidin ขนาด 12.5 มก./ล. ร่วมกับยา doxorubicin ทำให้ค่า IC ₅₀ ของยาลดลงเหลือ 0.023, 0.190 และ 0.145 มก./ล. ตามลำดับ และการให้สาร proanthocyanidin ขนาด 25 มก./ล. ร่วมกับยา doxorubicin ทำให้ค่า IC ₅₀ ของยาลดลงเหลือ 0.010, 0.082 และ 0.065 มก./ล. ตามลำดับ	(12)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาในหลอดทดลองของสารสกัดเมล็ดองุ่นต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
ผลต่อต้านมะเร็ง (ต่อ)					
Doxorubicin (ต่อ)	หลอดทดลอง (วิธี MTT assay ในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด K562/DOX ซึ่งเป็นเซลล์มะเร็งชนิดดื้อยา doxorubicin)	สาร proanthocyanidin จากเมล็ดองุ่น ขนาด 12.5 และ 25 มก./ล. ร่วมกับยา doxorubicin ขนาด 0.01-1 มก./ล.	-	สาร proanthocyanidin ร่วมกับยา doxorubicin ทำให้ภายในเซลล์ของ K562/DOX มีการสะสมยา doxorubicin, Ca, และ Mg เพิ่มขึ้น รวมทั้งทำให้ค่า pH และ mitochondrial membrane potential ลดลง เมื่อเทียบกับสารที่ได้รับยา doxorubicin เพียงอย่างเดียว	(12)
	หลอดทดลอง (วิธี confocal laser scanning microscope ในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด K562/DOX ซึ่งเป็นเซลล์มะเร็งชนิดดื้อยา doxorubicin)	สาร proanthocyanidin จากเมล็ดองุ่น ขนาด 25 หรือ 50 มก./ล. ร่วมกับยา doxorubicin ขนาด 3 มก./ล.	-	การได้รับยา doxorubicin ขนาด 3 มก./ล., การได้รับยา doxorubicin ขนาด 3 มก./ล. ร่วมกับสาร proanthocyanidin ขนาด 12.5 มก./ล. และการได้รับยา doxorubicin ขนาด 3 มก./ล. ร่วมกับสาร proanthocyanidin ขนาด 25 มก./ล. ทำให้อัตราการตายของเซลล์แบบ apoptosis เพิ่มขึ้น 11.3%, 14.2%, และ 23.8% ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม	(12)
	หลอดทดลอง (วิธี flow cytometry ในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด K562/DOX ซึ่งเป็นเซลล์มะเร็งชนิดดื้อยา doxorubicin)	สารละลาย procyaniadin จากเมล็ดองุ่น ขนาด 150 มคก./มล. ร่วมกับยาลีด doxorubicin ขนาด 1 มคก./มล.	-	สาร procyaniadin ไม่ทำให้การออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งของยา doxorubicin ลดลง และการให้ร่วมกันช่วยให้การออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งดีกว่าการให้สาร procyaniadin หรือยา doxorubicin เพียงอย่างเดียว	(14)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาในหลอดทดลองของสารสกัดเมล็ดองุ่นต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
ผลต่อยาต้านมะเร็ง (ต่อ)					
Doxorubicin (ต่อ)	หลอดทดลอง (เซลล์ปอด ปกติชนิด Hfl-1, เซลล์มะเร็งตับชนิด Hep G2, และเซลล์มะเร็งรังไข่ ชนิด MIs)	สารสกัดน้ำ-เอทานอลของเมล็ดองุ่นแดงสายพันธุ์ Burgund Mare ขนาด 37.5, 25.0, และ 12.5 มก. เทียบเท่า gallic acid/มล. (μg gallic acid Eq/mL) ร่วมกับยา doxorubicin ขนาด 10 ไมโครโมลาร์	-	สารสกัดสามารถยับยั้งการเกิด lipid peroxides และ protein oxidation ในเซลล์ Hfl-1 จากการเหนี่ยวนำด้วยยา doxorubicin ได้ รวมทั้งทำให้ระดับ malondialdehyde ลดลง โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ ในทางกลับกัน การทดสอบในเซลล์มะเร็ง Hep G2 และ MIs พบว่าการให้สารสกัดร่วมกับยา doxorubicin จะทำให้การเกิด lipid peroxides และ protein oxidation ในเซลล์เพิ่มขึ้น รวมทั้งทำให้ฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ของยา doxorubicin เพิ่มขึ้น โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้	(15)
Interferon- α	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็ง กระเพาะปัสสาวะชนิด T24)	Interferon (IFN)- α ขนาด 50,000 ยูนิท/มล. ร่วมกับ สาร proanthocyanidin จาก เมล็ดองุ่น (grape seed proanthocyanidin; GSP) ขนาด 25 มก./มล.	-	IFN- α ขนาด 20,000 และ $\geq 50,000$ ยูนิท/มล. ทำให้การเจริญเติบโตของเซลล์ลดลง $\sim 50\%$ และ $\sim 67\%$ ตามลำดับ ส่วน GSP ขนาด 25 และ ≥ 50 มก./มล. ทำให้การเจริญเติบโตของเซลล์ลดลง $\sim 35\%$ และ $\sim 100\%$ ตามลำดับ ในขณะที่การให้ IFN- α ขนาด 50,000 ยูนิท/มล. ร่วมกับ GSP ขนาด 25 มก./มล. ให้การเจริญเติบโตของเซลล์ลดลง $>95\%$	(16)
Vorinostat	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็ง ปอดชนิด A549 และ H1299)	ใช้ยา vorinostat ขนาด 0.34 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับสารสกัดเมล็ดองุ่น (grape seed proanthocyanidins; GSPs) ขนาด 3 ไมโครโมลาร์ กับเซลล์ A549 และใช้ยา vorinostat ขนาด 0.20 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับ GSPs ขนาด 5 ไมโครโมลาร์ กับ เซลล์ H1299	-	GSPs เสริมการออกฤทธิ์ของยา vorinostat โดยสามารถยับยั้งการแบ่งตัว และทำให้เซลล์มะเร็งเกิดการตายแบบ apoptotic ได้ดีกว่าการใช้ยา vorinostat หรือ GSPs เพียงอย่างเดียว	(17)
ยาต้านเชื้อรา					
Amphotericin B	หลอดทดลอง (วิธี broth susceptibility test กับ เชื้อ <i>Candida albicans</i>)	ยา amphotericin B ขนาด 0.1-1 มก./มล. เพียงอย่างเดียว หรือใช้ร่วมกับสารสกัด 70% เอทานอลจากเมล็ดองุ่น (grape seed extract; GSE) ขนาด 100 มก./มล.	-	การใช้ยา amphotericin B ร่วมกับ GSE มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อ <i>C. albicans</i> ดีกว่าการใช้ยา amphotericin B เพียงอย่างเดียว	(20)

เอกสารอ้างอิง

1. ราชันย์ ภูมา, สมราน สุดดี, บรรณาธิการ. ชื่อพรรณไม้แห่งประเทศไทย เต็ม สมิตินันท์ ฉบับแก้ไขเพิ่มเติม พ.ศ. 2557. กรุงเทพฯ: สำนักงานหอพรรณไม้ สำนักวิจัยการอนุรักษ์ป่าไม้และพันธุ์พืช กรมอุทยานแห่งชาติ สัตว์ป่า และพันธุ์พืช; 2557.
2. *Vitis vinifera* L. World Flora Online. [Internet]. 2012 [cited 2021 Sep 21]. Available from: <http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000421791>
3. Backer CA, Brink RCB. Flora of Java Vol. II. Groningen: N.V. Wolters-Nordhoff; 1965.
4. Wanwimolruk S, Prachayasittikul V. Variable inhibitory effect of herbal supplements of different brands on human P450 CYP1A2. EXCLI J. 2012;11:7-19.
5. Nishikawa M, Ariyoshi N, Kotani A, Ishii I, Nakamura H, Nakasa H, et al. Effects of continuous ingestion of green tea or grape seed extracts on the pharmacokinetics of midazolam. Drug Metab Pharmacokinet. 2004;19(4):280-9. doi: 10.2133/dmpk.19.280.
6. Mooiman KD, Maas-Bakker RF, Hendriks JJ, Bank PC, Rosing H, Beijnen JH, et al. The effect of complementary and alternative medicines on CYP3A4-mediated metabolism of three different substrates: 7-benzyloxy-4-trifluoromethyl-coumarin, midazolam and docetaxel. J Pharm Pharmacol. 2014;66(6):865-74. doi: 10.1111/jphp.12208.
7. Nagai M, Fukamachi T, Tsujimoto M, Ogura K, Hiratsuka A, Ohtani H, et al. Inhibitory effects of herbal extracts on the activity of human sulfotransferase isoform sulfotransferase 1A3 (SULT1A3). Biol Pharm Bull. 2009;32(1):105-9. doi: 10.1248/bpb.32.105.
8. Goey AK, Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JH. The effect of grape seed extract on the pharmacokinetics of dextromethorphan in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(11):1883-90. doi: 10.1007/s00228-013-1558-9.
9. Sharma G, Tyagi AK, Singh RP, Chan DC, Agarwal R. Synergistic anti-cancer effects of grape seed extract and conventional cytotoxic agent doxorubicin against human breast carcinoma cells. Breast Cancer Res Treat. 2004;85(1):1-12. doi: 10.1023/B:BREA.0000020991.55659.59.
10. Zhang XY, Li WG, Wu YJ, Zheng TZ, Li W, Qu SY, et al. Proanthocyanidin from grape seeds potentiates anti-tumor activity of doxorubicin via immunomodulatory mechanism. Int Immunopharmacol. 2005b;5(7-8):1247-57. doi: 10.1016/j.intimp.2005.03.004.

11. Zhang XY, Bai DC, Wu YJ, Li WG, Liu NF. Proanthocyanidin from grape seeds enhances anti-tumor effect of doxorubicin both *in vitro* and *in vivo*. *Pharmazie*. 2005c;60(7):533-8.
12. Zhang XY, Li WG, Wu YJ, Bai DC, Liu NF. Proanthocyanidin from grape seeds enhances doxorubicin-induced antitumor effect and reverses drug resistance in doxorubicin-resistant K562/DOX cells. *Can J Physiol Pharmacol*. 2005d;83(3):309-18. doi: 10.1139/y05-018.
13. Zhang XY, Li WG, Wu YJ, Gao MT. Amelioration of doxorubicin-induced myocardial oxidative stress and immunosuppression by grape seed proanthocyanidins in tumour-bearing mice. *J Pharm Pharmacol*. 2005a;57(8):1043-52. doi: 10.1211/0022357056523.
14. Li W, Xu B, Xu J, Wu XL. Procyanidins produce significant attenuation of doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppression of oxidative stress. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009;104(3):192-7. doi: 10.1111/j.1742-7843.2008.00358.x.
15. Postescu ID, Chereches G, Tatomir C, Daicoviciu D, Filip GA. Modulation of doxorubicin-induced oxidative stress by a grape (*Vitis vinifera* L.) seed extract in normal and tumor cells. *J Med Food*. 2012;15(7):639-45. doi: 10.1089/jmf.2011.0291.
16. Fishman AI, Johnson B, Alexander B, Won J, Choudhury M, Konno S. Additively enhanced antiproliferative effect of interferon combined with proanthocyanidin on bladder cancer cells. *J Cancer*. 2012;3:107-12. doi: 10.7150/jca.4107.
17. Wu Y-Y, Cao T-T, Liu C-L. Combined effect of vorinostat and grape seed proanthocyanidins on modulation of thymidine phosphorylase in non-small cell lung cancer. *Trop J Pharm Res*. 2015;14(6):954-9.
18. Darweesh RS, El-Elimat T, Zayed A, Khamis TN, Babaresh WM, Arafat T, et al. The effect of grape seed and green tea extracts on the pharmacokinetics of imatinib and its main metabolite, N-desmethyl imatinib, in rats. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21(1):77. doi: 10.1186/s40360-020-00456-9.
19. Yogalakshmi B, Sathiya Priya C, Anuradha CV. Grape seed proanthocyanidins and metformin combination attenuate hepatic endoplasmic reticulum stress in rats subjected to nutrition excess. *Arch Physiol Biochem*. 2019;125(2):174-83. doi: 10.1080/13813455.2018.1444058.
20. Han Y. Synergic effect of grape seed extract with amphotericin B against disseminated candidiasis due to *Candida albicans*. *Phytomedicine*. 2007;14(11):733-8. doi: 10.1016/j.phymed.2007.08.004.