

สิ่งที่ควรรู้ก่อนบริโภคทับทิมร่วมกับยาแผนปัจจุบัน

อรรณญา ศรีบุศราคม

ศูนย์ข้อมูลสมุนไพร

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ทับทิม (pomegranate) มีชื่อวิทยาศาสตร์ คือ *Punica granatum* เป็นพืชในวงศ์ Lythraceae ผลมีลักษณะกลม เปลือกหนา สีแดงหรือเหลืองแกมเขียว ภายในประกอบด้วยเมล็ดจำนวนมากที่หุ้มด้วยเนื้อใสสีชมพูอ่อน รสหวานอมเปรี้ยว นอกจากคุณค่าทางโภชนาการแล้ว ทับทิมยังอุดมด้วยสารสำคัญกลุ่มโพลีฟีนอล เช่น ellagic acid, punicalagin และ ellagitannins (1-3) ซึ่งมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ต้านการอักเสบ และมีบทบาทในการป้องกันโรคเรื้อรังหลายชนิด แม้ทับทิมจะมีประโยชน์ต่อสุขภาพมากมาย แต่มีข้อมูลรายงานการศึกษาวิจัยที่พบว่า ทับทิมทำให้เกิดอันตรกิริยากับยาแผนปัจจุบัน (herb-drug interaction) หลายชนิด ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของการรักษาหรือทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยได้

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า น้ำทับทิมและสารสกัดจากทับทิมมีผลยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP450) หลายชนิด ได้แก่ CYP3A, CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2 และ CYP2C9 (4-10) ซึ่งเมื่อเอนไซม์เหล่านี้ถูกยับยั้ง จะทำให้กระบวนการทำลายยาในร่างกายช้าลง ส่งผลให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้นจนอาจเกิดพิษจากยาได้ นอกจากนี้ทับทิมยังมีฤทธิ์ยับยั้ง P-glycoprotein ซึ่งทำหน้าที่ขนส่งยาออกจากเซลล์ (11) และยับยั้งโปรตีน organic anion-transporting polypeptide (OATP) (12) ที่ทำหน้าที่ลำเลียงยาเข้าสู่เซลล์ ส่งผลให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากยา เนื่องจากร่างกายไม่สามารถขับยาออกได้ หรือยาไม่สามารถเข้าสู่เซลล์เป้าหมายได้ตามปกติ

อันตรกิริยาระหว่างทับทิมกับยาแผนปัจจุบัน แสดงผลในตารางดังต่อไปนี้

กลุ่มยา	ชื่อยา	รูปแบบการศึกษา	ผลการศึกษา
ยาด้านการแข็งตัวของเลือด	warfarin	สัตว์ทดลอง / การศึกษาทางคลินิก	เพิ่มฤทธิ์ของยา ทำให้ค่า INR สูงขึ้น เสี่ยงต่อภาวะเลือดออก (13-15)
ยาลดความดันโลหิต	nitrendipine	สัตว์ทดลอง	เพิ่มระดับยาในเลือด และเพิ่มการดูดซึมยา (16)
ยากันชัก	carbamazepine	สัตว์ทดลอง	เพิ่มระดับยาในเลือด (4)
ยาด้านเบาหวาน	Tolbutamide	สัตว์ทดลอง	เพิ่มระดับยาในเลือดและเสริมฤทธิ์ลดน้ำตาล (17)
	metformin	สัตว์ทดลอง	ลดระดับยาในเลือด (18)
ยาแก้หย่อนสมรรถภาพทางเพศ	sildenafil	สัตว์ทดลอง	เพิ่มระดับยาในเลือด และการคงอยู่ของยา (19)
ยาด้านอาการซึมเศร้า	buspirone	สัตว์ทดลอง	เพิ่มระดับยาในเลือด (20)

	brexpiprazole	สัตว์ทดลอง	เพิ่มระดับยาในเลือด (21)
	citalopram	สัตว์ทดลอง	เสริมฤทธิ์ของยา (22)
ยาด้านไวรัส	oseltamivir	หลอดทดลอง	เสริมฤทธิ์ของยา (23)
	saquinavir	สัตว์ทดลอง	เพิ่มระดับยาในเลือด เมื่อให้ครั้งเดียว ลดระดับยาในเลือด เมื่อให้ต่อเนื่อง 15 วัน (11)
ยาด้านมะเร็ง	5-fluorouracil	หลอดทดลอง	เสริมฤทธิ์ของยา ลดอาการเยื่อぶลำไส้อักเสบ (3)
ยาลดไขมัน	simvastatin	การศึกษาทางคลินิก หลอดทดลอง	ไม่มีผลต่อระดับยา (24) เสริมฤทธิ์ของยา (25)
ยาขยายหลอดลม	theophylline	สัตว์ทดลอง	ไม่มีผลต่อระดับยา (26)
ยานอนหลับ	midazolam	การศึกษาทางคลินิก	ไม่มีผลต่อระดับยา (5, 27, 28)
ยาด้านการอักเสบ	flurbiprofen	การศึกษาทางคลินิก	ไม่มีผลต่อระดับยา (6)
ยารักษาโรคหลังเร็ว	dapoxetine	การศึกษาทางคลินิก	ไม่มีผลต่อระดับยา (28)
ยากดภูมิคุ้มกัน	cyclosporine	การศึกษาทางคลินิก	ไม่มีผลต่อระดับยา (29)
ยาด้านมาลาเรีย	artemether	การศึกษาทางคลินิก	ไม่มีผลต่อระดับยา (30)

บทสรุป

จากรายงานวิจัยแสดงให้เห็นว่า ทับทิมมีผลต่อเอนไซม์ CYP450 หลายชนิด ได้แก่ CYP3A, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 และ CYP1A2 รวมถึงโปรตีนขนส่งยา เช่น P-glycoprotein และ OATP ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อระดับยาในเลือดได้ ในผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาแผนปัจจุบันอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะยาลดความดัน ยาเบาหวาน และยาด้านการแข็งตัวของเลือด ควรระมัดระวังในการรับประทานทับทิมหรือสารสกัดจากทับทิมในปริมาณมาก หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับการรับประทานทับทิม ควรปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร และคอยสังเกตอาการผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงระดับยาในร่างกายเพื่อความปลอดภัยในการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Prakash CVS, Prakash I. Bioactive chemical constituents from pomegranate (*Punica granatum*) juice, seed and peel-a review. Int J Res Chem Environ. 2011;1(1):1-18.
2. Moga MA, Dimienescu OG, Balan A, Dima L, Toma SI, Bigiu NF, et al. Pharmacological and therapeutic properties of *Punica granatum* phytochemicals: Possible roles in breast cancer. Molecules. 2021;26(4):1054. doi: 10.3390/molecules26041054.
3. Chen XX, Lam KKH, Feng YB, Xu K, Sze SCW, Tang SCW, et al. Ellagitannins from pomegranate ameliorate 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in rats while enhancing its chemotoxicity against HT-29 colorectal cancer cells through intrinsic apoptosis induction. J Agric Food Chem. 2018;66:7054-64. doi: 10.1021/acs.jafc.8b02458.
4. Hidaka M, Okumura M, Fujita K, Ogikubo T, Yamasaki K, Iwakiri T, et al. Effects of pomegranate juice on human cytochrome P450 3A (CYP3A) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. Drug Metab Dispos. 2005;33(5):644-8. doi: 10.1124/dmd.104.002824.

5. Farkas D, Oleson LE, Zhao Y, Harmatz JS, Zinny MA, Court MH, et al. Pomegranate juice does not impair clearance of oral or intravenous midazolam, a probe for cytochrome P450-3A activity: comparison with grapefruit juice. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(3):286-94. doi: 10.1177/0091270006298359.
6. Hanley MJ, Masse G, Harmatz JS, Court MH, Greenblatt DJ. Pomegranate juice and pomegranate extract do not impair oral clearance of flurbiprofen in human volunteers: divergence from *in vitro* results. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(5):651-7. doi: 10.1038/clpt.2012.170.
7. Hidaka M, Nagata M, Kawano Y, Sekiya H, Kai H, Yamasaki K, et al. Inhibitory effects of fruit juices on cytochrome P450 2C9 activity *in vitro*. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2008;72(2):406-11.
8. ฉันทยาภรณ์ วงษ์ศรี, พรพิมล รงคนพรัตน์, ทรงกลด สารภูษิต.ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครม พี 450 3A4 ของน้ำสมุนไพรรและน้ำผลไม้ไทย. *วารสารวิทยาศาสตร์บูรพา*. 2557:6-12.
9. Usia T, Iwata H, Hiratsuka A, Watabe T, Kadota S, Tezuka Y. CYP3A4 and CYP2D6 inhibitory activities of Indonesian medicinal plants. *Phytomedicine*. 2006;13:67-73. doi: 10.1016/j.phy med.2004.06.022.
10. Faria A, Monteiro R, Azevedo I, Calhau C. Pomegranate juice effects on cytochrome P450s expression: *in vivo* studies. *J Med Food*. 2007;10(4):643-9. doi: 10.1089/jmf.2007.403.
11. Vemulapalli S, Mullapudi SS, Pingili R, Kothapalli R, Kondru S, Kilari N. Influence of pomegranate juice on the CYP3A4-mediated metabolism and P-glycoprotein mediated transport of saquinavir *in vivo* and *ex vivo* models. *Indonesian J Pharm*. 2016;27(3):152-62. doi: 10.14499/indonesianjpharm27iss3pp152.
12. Morita T, Akiyoshi T, Tsuchitani T, Kataoka H, Araki N, Yajima K, et al. Inhibitory effects of cranberry juice and its components on intestinal OATP1A2 and OATP2B1: identification of avicularin as a novel inhibitor. *J Agric Food Chem*. 2022;70:3310-20. doi: 10.1021/acs.jafc.2c 00065.
13. Alnaqeeb M, Mansor KA, Mallah EM, Ghanim BY, Idkaidek N, Qinna NA. Critical pharmacokinetic and pharmacodynamic drug-herb interactions in rats between warfarin and pomegranate peel or guava leaves extracts. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1):29. doi: 10.1186/s12906-019-2436-5.
14. Jarvis S, Li C, Bogle RG. Possible interaction between pomegranate juice and warfarin. *Emerg Med J*. 2010;27(1):74-5. doi: 10.1136/emj.2007.055855.
15. Boonmuang P, Santimalleworagun W, Nulsopapon P. Pomegranate juice elevated international normalized ratio in a patient on warfarin: a case report. *J Health Sci Thailand*. 2016;25(3):529-33.
16. Voruganti S, Yamsani SK, Ravula S, Gannu R, Yamsani MR. Effect of pomegranate juice on intestinal transport and pharmacokinetics of nitrendipine in rats. *Phytother Res*. 2012;26(8): 1240-5. doi: 10.1002/ptr.3704.
17. Chakraborty M, Ahmed MG, Bhattacharjee A. The potential for interaction of tolbutamide with pomegranate juice against diabetic induced complications in rats. *Integr Med Res*. 2017; 6(4):354-60. doi: 10.1016/j.imr.2017.07.006.
18. Awad R, Mallah E, Al Khawaja B, Abu Dayyih W, El-Hajji F, Matalaka KZ, et al. Pomegranate and licorice juices modulate metformin pharmacokinetics in rats. *Neuro Endocrinol Lett*. 2016;37(3):202-6.
19. Mallah EM, Rayyan WSA, Dayyih WAA, Elhajji FD, Mansour KA, Al-Majali IS, et al. Dose-dependent synergistic effect of pomegranate juice on the bioavailability of sildenafil in rats by using HPLC method. *Lat Am J Pharm*. 2016;35(6):1277-84.
20. Shravan Kumar Y, Adukondalu D, Bhargavi L, Vamshi Vishnu Y, Ramesh G, Shiva Kumar Ravula, et al. Effect of pomegranate pretreatment on the oral bioavailability of buspirone in male albino rabbits. *Daru*. 2011;19(4):266-9.
21. Thakkar D, Sahu A, Rathod R, Sengupta P. Investigation of the impact of grapefruit juice, pomegranate juice and tomato juice on pharmacokinetics of brexpiprazole in rats using UHPLC-QTOF-MS. *Biomed Chromatogr*. 2021;35(11):e5201. doi: 10.1002/bmc.5201.

22. Valdes-Sustaita B, Lopez-Rubalcava C, Gonzalez-Trujano ME, Garcia-Viguera C, Estrada-Camarena E. Aqueous extract of pomegranate alone or in combination with citalopram produces antidepressant-like effects in an animal model of menopause: participation of estrogen receptors. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2643. doi: 10.3390/ijms18122643.
23. Haidari M, Ali M, Ward Casscells S, Madjid M. Pomegranate (*Punica granatum*) purified polyphenol extract inhibits influenza virus and has a synergistic effect with oseltamivir. *Phytomedicine.* 2009;16:1127-36. doi: 10.1016/j.phymed.2009.06.002.
24. Park SJ, Yeo CW, Shim EJ, Kim H, Liu KH, Shin JG, et al. Pomegranate juice does not affect the disposition of simvastatin in healthy subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2016; 41(4):339-44. doi: 10.1007/s13318-015-0263-8.
25. Rosenblat M, Volkova N, Aviram M. Pomegranate phytosterol (β -sitosterol) and polyphenolic antioxidant (punicalagin) addition to statin, significantly protected against macrophage foam cells formation. *Atherosclerosis.* 2013;226:110-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.054.
26. Alanbaki A, Alani I, Mallah E, Zakareia Z, Arafat T, Abu Dayyih W. The effect of pomegranate and licorice on pharmacokinetics of theophylline in rat plasma. *FABAD J Pharm Sci.* 2019; 44(1):9-16.
27. Misaka S, Nakamura R, Uchida S, Takeuchi K, Takahashi N, Inui N, et al. Effect of 2 weeks' consumption of pomegranate juice on the pharmacokinetics of a single dose of midazolam: an open-label, randomized, single-center, 2-period crossover study in healthy Japanese volunteers. *Clin Ther.* 2011;33(2):246-52. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.02.012.
28. Abdlekawy KS, Donia AM, Elbarbry F. Effects of grapefruit and pomegranate juices on the pharmacokinetic properties of dapoxetine and midazolam in healthy subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2017;42(3):397-405. doi: 10.1007/s13318-016-0352-3.
29. Anlamlert W, Sermsappasuk P. Pomegranate juice does not affect the bioavailability of cyclosporine in healthy Thai volunteers. *Curr Clin Pharmacol.* 2020;15(2):145-51. doi: 10.2174/1574884715666200110153125.
30. Khuda F, Iqbal Z, Khan A, Zakiullah, Samiullah, Sahibzada MUK, et al. Effect of fresh pomegranate juice on the pharmacokinetic profile of artemether: An open-label, randomized, 2-period crossover study in healthy human volunteers. *J Pharm Biomed Anal.* 2021;203:114179. doi: 10.1016/j.jpba.2021.114179.