ชื่อไทย **กระเทียม**

ชื่อท้องถิ่น กระเทียมขาว กระเทียมจีน เทียม ปะเซ้วา หอมขาว หอมเทียม หัวเทียม garlic (1)

ชื่อวิทยาศาสตร์ *Allium sativum* L. (1)

ชื่อพ้อง -

ชื่อวงศ์ AMARYLLIDACEAE (1)

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

พืชล้มลุก มีหัวอยู่ใต้ดิน ประกอบด้วยหัวเล็กๆ หลายหัวอยู่รวมกัน มีเปลือกนอกสีขาว ซึ่งเป็นส่วนโค้งของใบหุ้มอยู่ 2-3 ชั้น ใบรูปยาวแคบ แบน และกลวง ปลายแหลม ส่วนโคนใบหุ้มซ้อนกันด้านล่างมีรอยพับเป็นสันตลอดความยาวของใบ ดอกออกเป็นช่อ ติดเป็นกระจุกที่ปลายก้าน ลักษณะกลม ประกอบด้วยดอกหลายดอก มีกาบหุ้มเป็นจงอยยาว กลีบดอกมี 6 กลีบ รูปยาวแหลม สีขาวแต้มสีม่วง หรือขาวอมชมพู (2)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1. ผลของกระเทียมต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ cytochrome P450 (CYP) 2C9*1, 2C9*2, 2C19, 2D6, 3A4, 3A5 และ 3A7 ในหลอดทดลองด้วย fluorometric microtiter plate assay ของผลิตภัณฑ์จากกระเทียม 10 ชนิด ได้แก่ odourless powder 6 ตัวอย่าง (ชนิดแคปซูล), oil 2 ตัวอย่าง (ชนิดแคปซูล), freeze-dried 1 ตัวอย่าง (ชนิดเม็ด), AGE 1 ตัวอย่าง (ชนิดแคปซูล) และกระเทียมสด 3 สายพันธุ์ ได้แก่ *Allium sativum* (common), *A. ampeloprasum* (elephant) และ *A. tuberosum* (Chinese chives) พบว่าส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ยับยั้ง CYP2C9*1, 2C19, 3A4, 3A5 และ 3A7 โดยไม่มีผลต่อ CYP2D6 แต่กระเทียมสดทั้ง 3 ชนิดมีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ 2C9*2 (3) การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, และ 3A ของสารสำคัญที่แยกได้จาก AGE ซึ่งมีคุณสมบัติละลายน้ำ จำนวน 8 ชนิด ประกอบด้วย alliin, cycloalliin, methylin, SMC, SAC, N-Acetyl-SAC, *S*-allomercapto-L-cysteine, และ gamma-glutamyl-SAC ที่ความเข้มข้น 100 ไมโครโมลาร์/ลิตร ในหลอดทดลอง โดยทดสอบกับไมโครโซมซึ่งแยกได้จากเซลล์ตับของมนุษย์ (human liver microsomes) พบว่าเฉพาะสาร SMC และ SAC เท่านั้นที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A โดยทำให้การทำงานของ CYP3A ลดลง 20-40% เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (4) การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP 2C9 และ CYP3A4 ของสารสกัดกระเทียม (Garlicin™) ในหลอดทดลอง โดยทำการทดสอบกับเซลล์ตับของมนุษย์ชนิด Fa2N-4 โดยใช้สารสกัดกระเทียมที่ขนาดความเข้มข้น 0-200 มคก./มล. พบว่าการทำงานและการแสดงออกของ CYP2C9 mRNA ลดลง เมื่อเซลล์ตับได้รับสารสกัดกระเทียมเพิ่มขึ้น โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ได้รับ และเมื่อให้สารสกัดกระเทียมขนาด 50 มคก./มล. เป็นเวลานาน 4 วัน พบว่าการทำงานของ CYP2C9 ลดลง 90% แต่สารสกัดกระเทียมไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP3A4 (5)

การศึกษาผลของสาร allicin ซึ่งแยกได้จาก AGE ต่อการทำงานของ CYP ชนิดต่างๆ ในไมโครโซมที่แยกได้จากตับมนุษย์ พบว่าสาร allicin มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP1A2 และ CYP3A4 ที่ค่า IC_{50} เท่ากับ 67 และ 50–165 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ ในขณะที่สาร allicin ขนาด 3–300 ไมโครโมลาร์จะเพิ่มการทำงานของ CYP2C9 ถึง 1.9 เท่า นอกจากนี้สาร allicin ยังแสดงผล 2 ลักษณะ (biphasic effect) ต่อ CYP2C19 โดยในขนาดความเข้มข้นต่ำ (3–30 ไมโครโมลาร์) จะกระตุ้นการทำงานของ CYP2C19 แต่ในขนาดความเข้มข้นสูง (100–300 ไมโครโมลาร์) จะยับยั้งทำงานของ CYP2C19 สำหรับสารสำคัญอื่นๆ ที่แยกได้ เช่น SAC, SMC, และ *trans-S*-1-propenyl-L-cysteine (S1PC) พบว่ามีผลต่อการทำงานของ CYP เพียงเล็กน้อย โดยมีค่า IC_{50} > 1 มิลลิโมลาร์ (6)

การทดสอบทางคลินิกเพื่อศึกษาผลของน้ำมันกระเทียม (GO) ต่อการทำงานของ CYP2D6, 3A4, 1A2, และ 2E1 โดยใช้ยา debrisoquine, midazolam, caffeine, และ chlozoxazone เป็น probe substrates ตามลำดับ ในอาสาสมัครวัยรุ่น จำนวน 12 คน (ชาย 6 คน, หญิง 6 คน), อายุเฉลี่ย 25$\pm$3.9 ปี และอาสาสมัครสูงอายุจำนวน 12 คน (ชาย 6 คน, หญิง 6 คน), อายุเฉลี่ย 67$\pm$5.2 ปี โดยให้รับประทาน GO ขนาด 500 มก. วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลานาน 28 วัน พบว่า GO ทำให้การทำงานของ CYP2E1 ในอาสาสมัครวัยรุ่นและอาสาสมัครสูงอายุลดลง 39% และ 22% ตามลำดับ แต่ไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP2D6, 3A4, และ 1A2 (7-8) การทดสอบทางคลินิกเพื่อศึกษาผลของสารสกัดกระเทียม (Kwai® garlic) ต่อการทำงานของ CYP2D6 และ 3A4 โดยใช้ dextromethorphan และ alprazolam เป็น probe substrate ตามลำดับในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 14 คน อายุเฉลี่ย 31$\pm$6.4 ปี โดยให้อาสาสมัครรับประทานสารสกัดกระเทียม (หนึ่งเม็ดขนาด 600 มก. ประกอบด้วย allicin 0.6 มก., alliin 1.5 มก., และ SAC 0.03 มก.) ขนาด 600 มก. ครั้งละ 3 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 14 วัน พบว่าสารสกัดกระเทียมไม่มีผลต่อระดับของยา dextromethorphan และยา alprazolam ในเลือด แสดงว่าสารสกัดกระเทียมที่ขนาดดังกล่าวไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP2D6 และ 3A4 (9) การทดสอบทางคลินิกแบบเปิด มีการสุ่ม และมีการไขว้กลุ่ม ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 10 คน เพื่อทดสอบผลของการรับประทานสารสกัดกระเทียมต่อการทำงานของ CYP3A4 ที่ตับ โดยอาสาสมัครจะได้รับสารสกัดกระเทียม GarliPure® (หนึ่งเม็ดขนาด 600 มก. ประกอบด้วย alliin 4.8 มก., gamma glutamylcysteines 12 มก., sulfur 3.9 มก., thiosulfinates 3.8 มก. ซึ่งจะคำนวนเป็น allicin 3.6 มก.) 600 มก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 21 วัน พบว่าสารสกัดกระเทียมที่ขนาดดังกล่าวไม่ทำให้การแสดงออกของ CYP3A4 ในตับเพิ่มขึ้น (10)

จากข้อมูลข้างต้นอาจสรุปได้ว่า กระเทียม น้ำมันกระเทียม สารสกัดกระเทียม และสารสำคัญต่างๆ ที่แยกได้จากกระเทียมมีผลต่อการทำงานของ CYP หลายชนิด โดยเฉพาะ CYP2E1, 2C9, และ 3A4 ซึ่งมีทั้งผลในการยับยั้งและกระตุ้นการทำงาน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับรูปแบบ ขนาด และระยะเวลาที่ได้รับ อย่างไรก็ตาม แม้จะมีรายงานการวิจัยบางส่วนที่ระบุว่ากระเทียมไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP เหล่านี้อย่างชัดเจน แต่ก็ควรระมัดระวังการใช้กระเทียมรวมทั้งผลิตภัณฑ์ต่างๆ ที่มีส่วนผสมของกระเทียมหากต้องใช้ยาแผนปัจจุบัน

2. ผลของกระเทียมต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

2.1 ผลต่อ absorptive transporters

การศึกษาผลต่อ absorptive transporters ได้แก่ monocarboxylate transporter 1 (MCT1), H+-dependent peptide cotransport system 1 (PepT1), และ organic anion transporting polypeptide (Oatp) ของ AGE โดยทำการศึกษาในหลอดทดลองกับเซลล์ Caco-2 และลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูแรท พบว่า AGE ที่ความเข้มข้น 1%v/v สามารถเพิ่มการทำงานของ MCT1 และ Oatp ทั้งในลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูและเซลล์ Caco-2 ในขณะที่กระตุ้นการทำงานของ PepT1 ในลำไส้เล็กส่วนปลายของหนู แต่กลับยับยั้งการทำงานของ PepT1 ในเซลล์ Caco-2 (11)

2.2 ผลต่อ secretory transporters

การศึกษาผลต่อ secretory transporters ได้แก่ P-glycoprotein (P-gp), multidrug resistance associated protein 2 (MRP-2), breast cancer resistance protein (BCRP), และ organic cation transporter 1 (OCT1) ของ AGE และสารสำคัญต่างๆ ที่แยกได้จากกระเทียม (quercetin, SAC, diallyl sulphide, diallyl disulfide, methyl diallyl sulphide, allyl methyl sulphide, ferrulic acid, *S*- และ *R*-limonene, *p*-cymene, β-carotene, adenosine) โดยทำการศึกษาในหลอดทดลองกับเซลล์ Caco-2 และลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูแรท พบว่าโดยส่วนใหญ่สารสำคัญต่างๆ ที่ความเข้มข้น 5-125 ไมโครโมลาร์ จะเพิ่มการทำงานของ P-gp ในลำไส้เล็กส่วนปลายของหนู แต่การทดลองในเซลล์ Caco-2 กลับให้ผลที่ไม่ชัดเจน และ AGE ที่ความเข้มข้น 1%v/v สามารถเพิ่มการทำงานของ P-gp, และ MRP-2 ทั้งในลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูและเซลล์ Caco-2 ในขณะที่ AGE กระตุ้นการทำงานของ BCRP ในลำไส้เล็กส่วนปลายของหนู แต่กลับยับยั้งการทำงานของ BCRP ในเซลล์ Caco-2 ส่วนผลต่อ OCT1 พบว่า AGE ไม่มีผลต่อการทำงานของ OCT1 (11-14) ในขณะที่การศึกษาในหลอดทดลองด้วย colourmetric ATPase assay ของผลิตภัณฑ์จากกระเทียม 10 ชนิด ได้แก่ odourless powder 6 ตัวอย่าง (ชนิดแคปซูล), oil 2 ตัวอย่าง (ชนิดแคปซูล), freeze-dried 1 ตัวอย่าง (ชนิดเม็ด), AGE 1 ตัวอย่าง (ชนิดแคปซูล) และกระเทียมสด 3 สายพันธุ์ ได้แก่ *A. sativum* (common), *A. ampeloprasum* (elephant) และ *A. tuberosum* (Chinese chives) พบว่ากระเทียมมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ P-gp ในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง (3)

การทดสอบทางคลินิกของ Hajda ในปี ค.ศ. 2010 ระบุว่า การได้รับสารสกัดกระเทียม GarliPure® ขนาด 600 มก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 21 วัน ทำให้การแสดงออกของ P-gp บริเวณลำไส้เล็กเพิ่มขึ้นเป็น 131% (95% CI; 105–163%) (10)

2.3 ผลต่อ passive membrane permeability

การศึกษาผลต่อ passive membrane permeability (เกี่ยวข้องกับการขนส่งยาหลายชนิด เช่น digoxin, prazosin, atenolol, losartan, valsartan, furosemide, hydrochlortiazide, sildenafil, atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin, glipizide, glibenclamide, ciprofloxacin, และ valacyclovir) ของ AGE โดยทำการศึกษาในหลอดทดลองกับเซลล์ Caco-2 และลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูแรท พบว่า AGE

ความเข้มข้น 1%v/v ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ passive membrane permeability อย่างชัดเจนเมื่อทำการทดสอบในเซลล์ Caco-2 แต่ไม่มีผลเมื่อทำการทดสอบในลำไส้เล็กส่วนปลายของหนู (11)

จากผลการทดลองดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า กระเทียม สารสกัดจากกระเทียม และสารสำคัญต่างๆ ที่แยกได้จากกระเทียม สามารถทำให้ตัวขนส่งยามีการทำงานเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งอาจส่งผลต่อการขนส่งยาและการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายได้ จึงควรระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาต่างๆ โดยเฉพาะยาในกลุ่ม narrow therapeutic window (ยาที่มีช่วงระหว่างระดับยาที่ได้ผลในการรักษาและระดับยาที่ทำให้เกิดความเป็นพิษแคบ) เช่น digoxin

3. ผลของกระเทียมต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ผลต่อยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด/ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

กระเทียมกับฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด

มีรายงานการวิจัยจำนวนมากทั้งการศึกษาในหลอดทดลอง สัตว์ทดลอง และการศึกษาทางคลินิกที่ระบุว่า กระเทียม สารสกัดกระเทียม น้ำมันกระเทียม และสารสำคัญต่างๆ ที่แยกได้จากกระเทียม สามารถยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้ (15-18) ดังนั้นการใช้กระเทียมร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดและยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด อาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะตกเลือด (19)

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 6 คน โดยให้รับประทานน้ำมันกระเทียม 25 มก./วัน พบว่าความสามารถในการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดลดลงภายใน 5 วัน (20) การศึกษาย่อยในผู้ป่วยจำนวน 34 คน ที่เข้าร่วมในการทดลองใหญ่ (308 คน) เพื่อศึกษาผลของการรับประทานกระเทียมต่อภาวะไขมันในเลือดสูง โดยผู้ป่วยจะได้รับน้ำมันกระเทียมขนาด 120 มก./วัน (เทียบเท่ากับการรับประทานหัวกระเทียมสด 50 ก.) เป็นเวลานาน 20 วัน เมื่อสิ้นสุดการทดลองพบว่าความสามารถในการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของกลุ่มที่ได้รับกระเทียมลดลงเฉลี่ย 9% (21) มีการรายงาน case report ในผู้ป่วยเพศชาย อายุ 87 ปี ซึ่งไม่มีการใช้ยาที่ทำให้เกิดภาวะตกเลือด เกิดภาวะเลือดออกบริเวณเยื่อหุ้มกระดูกสันหลัง (spinal epidural hematoma) หลังจากรับประทานกระเทียมมากเกินไป โดยผู้ป่วยรับประทานกระเทียม 4 กลีบ (ประมาณ 2 ก.)/วัน แต่ไม่ทราบระยะเวลาที่แน่นอน ซึ่งภาวะเลือดออกดังกล่าวเกิดจากความผิดปกติของเกล็ดเลือดแบบชั่วคราว (22) เช่นเดียวกับการรายงาน case report ในผู้ป่วยเพศชาย อายุ 72 ปี ซึ่งเข้ารับการผ่าตัดต่อมลูกหมากผ่านท่อปัสสาวะ (transurethral resection of the prostate) เกิดภาวะตกเลือดในบริเวณที่ผ่าตัด และมีเลือดไหลอย่างต่อเนื่องนาน 4 ชม. หลังการผ่าตัด ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการให้เลือด 4 ยูนิต จนมีอาการดีขึ้น ผู้ป่วยยืนยันว่าไม่ได้ใช้ยาที่ทำให้เกิดภาวะตกเลือดก่อนการผ่าตัด แต่รับประทานยาเม็ดกระเทียม (ไม่ทราบขนาดที่ชัดเจน) เป็นประจำมานานหลายปี (23) แต่การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 4 คน โดยให้รับประทานกระเทียม 6 แคปซูล/วัน (มีน้ำมันกระเทียม 0.66 มก./แคปซูล) เป็นเวลานาน 10 วัน พบว่ากระเทียมที่ขนาดดังกล่าวไม่มีผลต่อการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของอาสาสมัคร และมีอาสาสมัคร 2 คน รับประทานกระเทียมสดขนาด 12 ก. จากนั้นจึงวิเคราะห์ผลเลือดที่เวลา 1, 2, 5, และ 24 ชม. ซึ่งไม่พบความเปลี่ยนแปลงเช่นกัน

ทางผู้วิจัยจึงสรุปว่า กระเทียมที่ขนาดดังกล่าวไม่มีผลต่อการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดในอาสาสมัครสุขภาพดี (24)

จากรายงานการวิจัยข้างต้นส่วนใหญ่จะระบุว่าการบริโภคกระเทียมทำให้ความสามารถในการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดลดลง รวมทั้งทำให้เลือดหยุดไหลยาก แม้จะมีบางรายงานระบุว่ากระเทียมไม่มีผลต่อการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดในอาสาสมัครสุขภาพดี แต่สำหรับผู้ที่มีความจำเป็นต้องเข้ารับการผ่าตัด ควรหยุดใช้กระเทียมก่อนเข้ารับการผ่าตัดอย่างน้อย 7-10 วัน หรือ 2 สัปดาห์ เนื่องจากกระเทียมอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะตกเลือดภายในร่างกายได้ (16-18, 25)

warfarin

การศึกษาทางคลินิกแบบเปิด มีการสุ่ม และมีการไขว้กลุ่ม ในอาสาสมัครชายสุขภาพดีจำนวน 12 คน โดยให้รับประทานสารสกัดกระเทียม Garliplex 2000® (หนึ่งเม็ดประกอบด้วย allicin 3.71 มก.) ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 2 สัปดาห์ จากนั้นจึงได้รับยา warfarin ขนาด 25 มก. แบบครั้งเดียว พบว่าการรับประทานกระเทียมที่ขนาดดังกล่าวไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา warfarin (26)

การรายงาน case report จำนวน 2 ฉบับระบุว่าการใช้ยา warfarin ร่วมกับสารสกัดกระเทียม (ไม่ระบุชนิดของสารสกัด) ทำให้ระยะเวลาที่เลือดใช้ในการแข็งตัว (clotting time) ยาวนานขึ้นและทำให้ค่า INR สูงขึ้น ส่งผลให้การแข็งตัวของเลือดช้าลง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ (27) ในขณะที่การศึกษาทางคลินิกแบบปกปิดสองทาง มีการสุ่ม และมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม เพื่อการทดสอบความปลอดภัยของการใช้ AGE ร่วมกับยา warfarin (Coumadin®) ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติที่หลอดเลือดและหัวใจ เช่น มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (deep vein thrombosis), โรคหลอดเลือดสมอง (cerebro-vascular accident), โรคลิ้นหัวใจพิการ (valvular heart disease) เป็นต้น และได้รับการรักษาด้วยยา warfarin จำนวน 48 คน (เพศชาย 30 คน และเพศหญิง 18 คน) อายุเฉลี่ย 56$\pm$10 ปี โดยผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้ได้รับ AGE (จำนวน 22 คน) หรือยาหลอก (จำนวน 26 คน) ในขนาด 5 มล. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 12 สัปดาห์ ทำการเฝ้าระวังภาวะเลือดออก (potential bleeding) และการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน (thromboembolic episodes) จากผลการทดลองไม่พบภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้นแบบผิดปกติ ทั้งในกลุ่มที่ได้รับ AGE และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ปวดศีรษะ อ่อนล้า มีไข้ และเวียนศีรษะ แต่ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จึงสรุปว่า การใช้ AGE ร่วมกับยา warfarin มีความปลอดภัยหากใช้ภายใต้การดูแลอย่างใกล้ชิดของแพทย์ (28)

แม้จะมีการศึกษาที่ระบุว่ากระเทียมไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และการออกฤทธิ์ของยา warfarin แต่มีการศึกษาเป็นจำนวนมากที่ระบุว่ากระเทียมมีฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ดังนั้นเพื่อความปลอดภัย ควรหลีกเลี่ยงการใช้กระเทียมหากต้องใช้ยา warfarin เป็นประจำ เนื่องจากกระเทียมอาจทำให้ฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้นและเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะตกเลือดภายในร่างกายได้

fluindione

มีรายงานว่าผู้ป่วยชายอายุ 82 ปี มีภาวะโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบเรื้อรัง (chronic atrial fibrillation) และได้รับการรักษาด้วยยา fluindione (ไม่ระบุขนาด) เพื่อป้องกันภาวะหลอดเลือดหัวใจอุดตัน เป็นประจำ และมีการใช้ยา enalapril 20-มก., furosemide 40-มก., และ pravastatin 20-มก. ร่วมด้วย หลังจากนั้นประมาณ 1 ปี ค่า INR ของผู้ป่วยลดลงจากค่าปกติ 2.5 เป็นต่ำกว่า 2 (1.2-1.8) ติดต่อกันนาน 12 วัน ผู้ป่วยแจ้งว่านอกจากยาที่ได้รับตามปกติ ผู้ป่วยรับประทานยาเม็ดกระเทียมขนาด 600 มก./วัน ก่อนหน้านี้เป็นเวลา 12 วัน เพื่อบำรุงร่างกาย แพทย์จึงให้หยุดการรับประทานกระเทียม หลังจากนั้นเป็นเวลา 4 วัน ค่า INR ของผู้ป่วยเริ่มกลับเข้าสู่ค่าปกติ จึงคาดว่ากระเทียมอาจมีผลลดประสิทธิภาพของยา fluindione (29) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลงานวิจัยของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกระเทียมและยา fluindione มีค่อนข้างน้อย คงต้องรอรายงานการวิจัยเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลดังกล่าว

cilostazol

การศึกษาทางคลินิกแบบเปิด มีการสุ่ม มียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม และมีการไขว้กลุ่ม เพื่อศึกษาอันตรกิริยาของ AGE กับยา cilostazol ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 14 คน โดยผู้ป่วยจะได้รับ AGE 600 มก./วัน, ยา cilostazol 100 มก./วัน, AGE 600 มก./วัน + ยา cilostazol 100 มก./วัน, หรือยาหลอก เป็นเวลานาน 7 วัน ทำการวิเคราะห์ผลเลือด ก่อนการทดสอบ และหลังจากได้รับยาเป็นเวลา 2, 4, และ 6 ชม. เพื่อตรวจสอบความสามารถในการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet aggregation), ระยะเวลาตั้งแต่เลือดไหลจนหยุด (bleeding time), และระยะเวลาที่เลือดใช้ในการแข็งตัว (clotting time) พบว่าการให้ AGE สามารถยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้ที่เวลา 2 ชม. ในขณะที่ยา cilostazol สามารถยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้ที่เวลา 2, 4, และ 6 ชม. และแสดงประสิทธิภาพสูงสุด (maximum inhibition) ที่เวลา 4 ชม. และการให้ AGE ร่วมกับยา cilostazol ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงประสิทธิภาพของการออกฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของยา แสดงให้เห็นว่า AGE ที่ขนาด 600 มก. ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา cilostazol (30)

dipyridamole

การศึกษาอันตรกิริยาของ DAT จากกระเทียมกับยา dipyridamole ในหนูแรท โดยแบ่งเป็น 2 การทดสอบคือ 1) แบบให้เพียงครั้งเดียว (short-term) โดยหนูจะได้รับ DAT ขนาด 20 มก./กก. โดยการกรอกเข้ากระเพาะอาหาร หลังจากนั้น 5 นาที หนูจะได้รับยา dipyridamole ในรูปแบบต่างๆ คือ ยาน้ำแขวนตะกอนขนาด 80 มก./กก. (กรอกเข้ากระเพาะอาหาร), หรือยาน้ำใสขนาด 40 มก./กก. (กรอกเข้ากระเพาะอาหาร), หรือฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำขนาด 3 มก./กก., และ 2) แบบให้ติดต่อกัน (long-term) โดยหนูจะได้รับ DAT ขนาด 10 หรือ 20 มก./กก./วัน ติดต่อกันเป็นเวลานาน 15 วัน โดยการกรอกเข้ากระเพาะอาหาร และในเช้าของวันที่ 15 หลังจากได้รับ DAT ขนาดสุดท้ายเป็นเวลา 5 นาที หนูจะได้รับยา dipyridamole ในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนขนาด 80 มก./กก. (กรอกเข้ากระเพาะอาหาร), หรือฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำขนาด

3 มก./กก. ทำการวิเคราะห์เลือดที่เวลา 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 5, 7, 9, 12 และ 24 ชม. หลังได้รับยา dipyridamole แบบกรอกเข้าทางกระเพาะ หรือวิเคราะห์เลือดที่เวลา 0.08, 0.17, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2 และ 3 ชม. หลังได้รับยา dipyridamole แบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ พบว่าการให้ DAT ทั้งแบบ short-term และ long-term ทำให้ค่า C_{max} และ $AUC_{0\text{-}24\ h}$ ของยา dipyridamole ที่ให้ด้วยวิธีกรอกเข้ากระเพาะอาหาร (ยาน้ำแขวนตะกอนและยาน้ำใส) ลดลงอย่างชัดเจน ในขณะที่พบความเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยในกลุ่มที่ได้รับยา dipyridamole ด้วยวิธีฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ การศึกษาในหลอดทดลองโดยใช้ Everted gut sac model เพื่อศึกษาการดูดซึมยาผ่านผนังลำไส้พบว่า DAT ขนาด 10 และ 50 มคก./มล. ทำให้การดูดซึมยา dipyridamole (ความเข้มข้นที่ใช้คือ 12.5 มคก./มล.) บริเวณลำไส้เล็กส่วนปลายและส่วนกลาง ลดลง จากผลการทดลองจะเห็นว่า DAT ทำให้ความเข้มข้นของยา dipyridamole ในเลือดหนูลดลง เมื่อให้โดยการกิน ซึ่งคาดว่าเกิดจากการที่ DAT มีผลเปลี่ยนแปลงอัตราการละลาย (dissolution rate) และการดูดซึมบริเวณลำไส้ของยา dipyridamole ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการใช้ยา dipyridamole ร่วมกับ DAT หรือผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของ DAT เพราะอาจทำให้ระดับยาในเลือดต่ำกว่าขนาดที่จะสามารถให้ผลในการรักษาได้ (31)

3.2 ผลต่อยาขับปัสสาวะ

hydrochlorothiazide

การศึกษาประสิทธิภาพในการปกป้องหัวใจของการใช้กระเทียมร่วมกับยา hydrochlorothiazide (HCTZ) ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้หัวใจทำงานผิดปกติด้วยการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะขาดเลือด (ischemia-reperfusion injury; IRI) หรือได้รับยา ISO เพื่อให้กล้ามเนื้อหัวใจถูกทำลาย โดยหนูจะได้รับกระเทียมปั่นละเอียด (GH) ขนาด 125, 250 และ 500 มก./กก. เป็นเวลานาน 30 วัน และใน 7 วันสุดท้าย หนูจะได้รับยา HCTZ ขนาด 10 มก./กก./วัน จากนั้นหนูจะถูกเหนี่ยวนำให้เกิด IRI หรือได้รับ ISO พบว่า GH ขนาด 250 มก./กก. สามารถปกป้องหัวใจจาก IRI และ ISO ได้ และที่ขนาดดังกล่าวเมื่อใช้ร่วมกับยา HCTZ ยังช่วยเสริมฤทธิ์ปกป้องหัวใจด้วย ซึ่งคาดว่าเกิดจากการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ SOD และ CAT ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ รวมทั้งช่วยให้ LDH และ CK-MB ในเลือดและใน HTH อยู่ในระดับปกติ ซึ่ง LDH และ CK-MB เป็นตัวบ่งชี้การทำงานที่ผิดปกติของหัวใจ (32-33) และการศึกษาผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ด้วยวิธี HPLC และการศึกษาผลต่อเภสัชพลศาสตร์ในหนูแรท โดยดูการออกฤทธิ์ขับปัสสาวะ (diuretic activity), ค่า electrocardiogram (ECG), การเปลี่ยนแปลงค่าความดันโลหิต พบว่าเมื่อให้ยา HCTZ ร่วมกับ GH ในขนาดและระยะเวลาเท่ากัน หนูจะมี QRS duration, RR interval, QT segment, ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure), อัตราการเต้นของหัวใจ, ระดับโพแทสเซียมในเลือด รวมทั้งการทำงานของ LDH และ CK-MB ในเลือด ลดลงอย่างชัดเจน เช่นเดียวกับการออกฤทธิ์ขับปัสสาวะของยา HCTZ ซึ่งเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อให้ร่วมกับ GH และเมื่อให้ยา HCTZ ร่วมกับ GH ขนาด 250 มก./กก. พบว่าทำให้การขับโพแทสเซียมออกมากับปัสสาวะลดลง การศึกษาทางพยาธิวิทยาพบว่า GH ขนาด 250 มก./กก. ทั้งการให้ร่วมกับยา HCTZ และการใช้เป็นยาเดี่ยว สามารถปกป้องหัวใจจากการถูกทำลายด้วย ISO ได้ การศึกษาทาง

เภสัชจลนศาสตร์พบว่า GH เพิ่มค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ และค่า $t_{1/2}$ ของยา HCTZ ในขณะเดียวกันก็ยับยั้งการขับยาและลดอัตราเร็วในการกำจัดยาออกจากร่างกายเมื่อให้ร่วมกัน (34) แสดงให้เห็นว่ากระเทียมเสริมการออกฤทธิ์ขับปัสสาวะของยา HCTZ และช่วยปกป้องหัวใจ แต่การใช้กระเทียมร่วมกับยา HCTZ อาจต้องพิจารณาปรับขนาดของยา HCTZ เพื่อป้องกันอาการอันไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น

3.3 ผลต่อยาลดความดันโลหิต

propranolol

การศึกษาอันตรกิริยาของกระเทียมกับยา propranolol (PRO) ในหนูแรท โดยแบ่งหนูเป็น 8 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 2 ได้รับยา PRO ทางปาก ขนาด 10 มก./กก. กลุ่มที่ 3-5 ได้รับกระเทียมปั่นละเอียด (GH) ทางปาก ขนาด 125 มก./กก. (GH-125), 250 มก./กก. (GH-250), และ 500 มก./กก. (GH-500), ตามลำดับ เป็นเวลานาน 30 วัน กลุ่มที่ 6-8 ได้รับ GH เหมือนกลุ่มที่ 3-5 แต่ได้รับยา PRO ร่วมด้วยใน 7 วันสุดท้าย ทำการเจาะเลือดหนูเพื่อวิเคราะห์ระดับ LDH และ CK-MB เมื่อสิ้นสุดการทดสอบ และแยกหัวใจของหนูออกมาหลังจากให้ยาขนาดสุดท้ายเป็นเวลา 2 ชม. พบว่าการให้ GH-125 และ GH-250 ทั้งในรูปแบบของการให้แบบยาเดี่ยวและการให้ร่วมกับยา PRO สามารถเพิ่มการสร้าง SOD และ CAT ได้ และไม่พบความเป็นพิษต่อหัวใจที่ขนาดดังกล่าว ในขณะที่ GH-500 ยับยั้งการสร้างเอนไซม์ทั้ง 2 ชนิด อีกทั้งยังก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อหัวใจ โดยความเป็นพิษดังกล่าวไม่ลดลงแม้จะให้ร่วมกับยา PRO แสดงให้เห็นว่าการให้ GH ในขนาดต่ำและขนาดกลางแก่ผู้ป่วยโรคหัวใจที่ได้รับยา PRO มีความปลอดภัย แต่การให้ในขนาดสูงอาจก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อหัวใจได้ (35) เช่นเดียวกับการศึกษากับหัวใจของหนูแรทที่ถูกแยกออกมา และเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ IRI โดยแบ่งหนูเป็น 8 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 2 ได้รับยา PRO ทางปาก ขนาด 10 มก./กก. กลุ่มที่ 3-5 ได้รับกระเทียมสดปั่นละเอียด (GH) ทางปาก ขนาด 125 มก./กก. (GH-125), 250 มก./กก. (GH-250), และ 500 มก./กก. (GH-500), ตามลำดับ เป็นเวลานาน 30 วัน กลุ่มที่ 6-8 ได้รับ GH เหมือนกลุ่มที่ 3-5 แต่ได้รับยา PRO ร่วมด้วยใน 7 วันสุดท้าย จากนั้นจึงแยกหัวใจของหนูออกมาแล้วทำให้เกิดภาวะขาดเลือด พบว่าหัวใจของหนูที่ได้รับยา PRO, GH-125, GH-250 มก./กก. (ทั้งการให้แบบยาเดี่ยวและการให้ร่วมกัน) ได้รับการปกป้องจากการถูกทำลายด้วย IRI สังเกตได้จากการที่ LDH และ CK-MB มีการทำงานลดลง เนื้อเยื่อและอัตราการเต้นของหัวใจกลับสู่สภาพปกติได้ดีกว่ากลุ่มควบคุมเมื่อการเหนี่ยวนำให้เกิด IRI สิ้นสุดลง นอกจากนี้ GH-250 (ทั้งการให้แบบยาเดี่ยวและการให้ร่วมกับยา PRO) ยังเพิ่มการทำงานของ SOD และ CAT ในระหว่างที่เกิดภาวะ IRI ด้วย แต่ GH-500 (ทั้งการให้แบบยาเดี่ยวและการให้ร่วมกับยา PRO) กลับไม่แสดงฤทธิ์ปกป้องหัวใจและทำให้เกิดภาวะ oxidative stress ด้วย แสดงให้เห็นว่า GH ขนาด 250 มก./กก. สามารถปกป้องหัวใจในภาวะขาดเลือด IRI ได้ และการให้ร่วมกับยา PRO ยังช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการปกป้องหัวใจในภาวะขาดเลือด IRI ด้วย (36)

atenolol

การศึกษาประสิทธิภาพในการปกป้องหัวใจของการใช้ AGE และ SAC จากกระเทียม ร่วมกับยา atenolol ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดความผิดปกติของหัวใจด้วยยา ISO โดยหนูจะได้รับ AGE ขนาด 2 มล./กก. หรือ 5 มล./กก. ทางปาก หรือได้รับ SAC ขนาด 13.1 มก./กก. หรือ 32.76 มก./กก. ทั้งในรูปแบบของยาเดี่ยวและการใช้ร่วมกับยา atenolol ขนาด 6 มก./กก. ที่ให้ทางปากเช่นกัน ทำการทดสอบนาน 3 สัปดาห์ จากนั้นจึงฉีด ISO ขนาด 150 มก./กก. จำนวน 2 ขนาด เข้าทางช่องท้องของหนู วิเคราะห์ค่า ECG, ระดับ LDH และการทำงานของ CK-MB ในเลือด รวมทั้งการทำงานของ LDH, CK-MB, SOD, CAT, และ TBARS ใน HTH ซึ่งพบว่า AGE และ SAC ทำให้ LDH และ CK-MB ในเลือดลดลง และทำให้การทำงานของ LDH และ CK-MB ใน HTH เพิ่มขึ้น สำหรับการใช้ร่วมกับยา atenolol พบว่า AGE และ SAC สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการปกป้องหัวใจของยา atenolol ได้ และให้ผลดีกว่าการใช้ยาเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ยังพบว่าประสิทธิภาพของ AGE และ SAC จะขึ้นกับขนาดที่ให้ และการให้ร่วมกับยา atenolol พบว่า SAC จะมีประสิทธิภาพดีกว่า AGE อย่างไรก็ตาม การใช้ SAC ขนาด 13.1 มก./กก. ร่วมกับยา atenolol ขนาด 6 มก./กก. ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลงประมาณ 20% ซึ่งแม้จะเป็นผลดีสำหรับการรักษาภาวะขาดเลือด (ischemic injury) ในบางกรณี แต่ถ้าอัตราการเต้นของหัวใจต่ำกว่าปกตินานเกินไป อาจทำให้เกิดอันตรายได้ ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมหากต้องการนำมาใช้ร่วมกัน (37)

captopril

การศึกษาประสิทธิภาพในการปกป้องหัวใจจากการใช้กระเทียมร่วมกับยา captopril (CAP) ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงและหัวใจทำงานผิดปกติ โดยในสัปดาห์ที่ 1-3 หนูจะถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงด้วยสารละลายน้ำตาลฟรุคโตส 10% หลังจากนั้นจะให้หนูกินกระเทียมสดปั่นละเอียด (FGH) ขนาด 125 และ 250 มก./กก. หรือ SACS ขนาด 0.111 และ 0.222 มก./กก./วัน (เทียบเท่ากับ FGH ขนาด 125 และ 250 มก./กก. ตามลำดับ) เป็นเวลานาน 3 สัปดาห์ (สัปดาห์ที่ 4-6) และในสัปดาห์ที่ 6 หนูจะได้รับยา CAP ขนาด 30 มก./กก./วัน เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 6 หนูจะได้รับการฉีดยา ISO เข้าใต้ผิวหนังในขนาด 175 มก./กก. ติดต่อกัน 2 วัน เพื่อเหนี่ยวนำให้หัวใจทำงานผิดปกติ พบว่าหนูกลุ่มที่ได้รับยา CAP และ FGH (ทั้ง 2 ขนาด) ทั้งการให้แบบยาเดี่ยวและการให้ร่วมกัน มีการกินน้ำน้อยลงและนน. ตัวลดลง หนูกลุ่มที่ได้รับยา CAP ร่วมกับ FGH ขนาด 250 มก./กก. มีความดันโลหิต, คอเลสเตอรอล, ไตรกลีเซอรไรด์, และน้ำตาลกลูโคสลดลง ซึ่งให้ผลดีกว่าทุกกลุ่ม และหนูกลุ่มที่ได้รับ FGH, SACS, ยา CAP, FGH + ยา CAP และ SACS + ยา CAP ยังมีการทำงาน SOD และ CAT ในเนื้อเยื่อหัวใจเพิ่มขึ้นด้วย นอกจากนี้การได้รับยา CAP ร่วมกับ FGH ขนาด 250 มก./กก. ยังทำให้การทำงานของ LDH และ CK-MB ในเลือดลดลงด้วย การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ SACS และ FGH พบว่า SACS ที่ขนาดต่ำมีประสิทธิภาพน้อยกว่า FGH ที่ขนาดต่ำ และ FGH ที่ขนาดสูงมีประสิทธิภาพมากกว่า SACS ที่ขนาดสูงเช่นกัน และ FGH ขนาด 250 มก./กก. สามารถเสริมการออกฤทธิ์ของยา CAP ได้ดีกว่า SACS ขนาด 0.222 มก./กก. แสดงให้เห็นว่าการออกฤทธิ์ของกระเทียมไม่ได้เกิดจาก SACS เพียงอย่างเดียว การศึกษาเพิ่มเติมเพื่อทดสอบประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตของ SACS ในหนูแรทที่มีภาวะความดันโลหิตสูงและการศึกษาฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ

angiotensin-converting enzyme (ACE) ในลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูตะเภา โดยใช้ SACS ขนาด 4, 8, 16, 32 และ 64 นาโนกรัม, ยา CAP ขนาด 1, 2, 4, 8 และ 16 นาโนกรัม, และการใช้ SACS ร่วมกับยา CAP ในอัตราส่วน 4:1 พบว่า SACS สามารถเสริมฤทธิ์ลดความดันโลหิตและฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ ACE ของยา CAP ได้อย่างมีประสิทธิภาพ จากผลการทดลองทั้งหมดแสดงให้เห็นว่า กระเทียมและ SACS สามารถเสริมฤทธิ์ของยา CAP และช่วยปกป้องหัวใจได้ (38) เช่นเดียวกับการศึกษาในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction; MI) ด้วยยา ISO โดยให้หนูกินกระเทียมปั่นละเอียด (GH) ขนาด 125 มก./กก., 250 มก./กก., และ 500 มก./กก. เป็นเวลานาน 30 วัน และใน 7 วันสุดท้ายหนูจะได้รับยา CAP ขนาด 30 มก./กก. ทางปาก จากนั้นหนูจะได้รับการฉีดยา ISO เข้าใต้ผิวหนังในขนาด 150 มก./กก. ติดต่อกัน 2 วัน เพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย พบว่า GH ขนาด 250 มก./กก. สามารถยับยั้งความเป็นพิษต่อหัวใจของ ISO ด้วยการกระตุ้นฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระของ SOD และ CAT รวมทั้งช่วยให้การทำงานของ CK-MB และ LDH ในเลือดและใน HTH กลับเข้าสู่สภาวะปกติ และการให้ GH ร่วมกับยา CAP มีประสิทธิภาพในการปกป้องหัวใจดีกว่าการใช้ยาหรือกระเทียมเพียงอย่างเดียว โดยการให้ GH ขนาด 250 มก./กก. ร่วมกับยา CAP ให้ผลดีที่สุด แต่การให้ GH ขนาด 500 มก./กก. ทั้งในรูปแบบยาเดี่ยวและการให้ร่วมกับยา CAP กลับไม่แสดงฤทธิ์ปกป้องหัวใจ และอาจทำให้ความเป็นพิษต่อหัวใจของ ISO เพิ่มขึ้นด้วย ดังนั้นจึงความระมัดระวังการใช้กระเทียมในขนาดสูง (39)

diltiazem

การศึกษาอันตรกิริยาของกระเทียมกับยา diltiazem ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้การทำงานของหัวใจผิดปกติด้วยยากระตุ้นหัวใจ ISO โดยให้หนูกินกระเทียมปั่นละเอียด (GH) ขนาด 250 มก./กก. หรือ 500 มก./กก. เป็นเวลานาน 30 วัน และได้รับยา diltiazem ขนาด 30 มก./กก. เป็นเวลานาน 7 วัน จากนั้นหนูจะได้รับการฉีดยา ISO เข้าใต้ผิวหนังในขนาด 150 มก./กก. ติดต่อกัน 2 วัน และทำการเจาะเลือดเพื่อวิเคราะห์ผลหลังจากให้ยา ISO ครั้งแรก 48 ชม. พบว่า GH สามารถลดการทำงานของ LDH และ CK-MB ทั้งในเลือดและใน HTH เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา ISO เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ยังทำให้การทำงาน SOD และ CAT เพิ่มขึ้น การตรวจ ECG พบว่าหนูที่ได้รับ GH และยา diltiazem ร่วมกับยา ISO มีค่า QRS duration, QT segment, และ RR intervals เข้าสู่เกณฑ์ปกติ และพบว่าการให้ GH ร่วมกับยา diltiazem จะมีประสิทธิภาพในการปกป้องหัวใจดีกว่าการใช้ยาหรือกระเทียมเพียงอย่างเดียว โดยการให้ยา diltiazem ร่วมกับ GH ขนาด 250 มก./กก ให้ผลดีกว่าขนาด 500 มก./กก. และพบว่าการให้ GH ขนาด 250 มก./กก. ร่วมกับยา diltiazem มีประสิทธิภาพดีกว่าการให้ GH หรือยา diltiazem เพียงอย่างเดียว แสดงให้เห็นว่าการให้ GH ร่วมกับยา diltiazem สามารถปกป้องหัวใจจากการเหนี่ยวนำให้เกิดความผิดปกติด้วยยา ISO ได้ ซึ่งคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์น่าจะเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและฤทธิ์ต้านการอักเสบของกระเทียม (40)

verapamil

การศึกษาอันตรกิริยาของกระเทียมกับยา verapamil ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้การทำงานของหัวใจผิดปกติด้วยยากระตุ้นหัวใจ ISO โดยให้หนูกินกระเทียมปั่นละเอียด (GH) ขนาด 250 มก./กก. หรือ 500

มก./กก. เป็นเวลานาน 30 วัน และได้รับยา verapamil ขนาด 30 มก./กก. เป็นเวลานาน 7 วัน จากนั้นหนูจะได้รับการฉีดยา ISO เข้าใต้ผิวหนังในขนาด 150 มก./กก. ติดต่อกัน 2 วัน และทำการเจาะเลือดเพื่อวิเคราะห์ผลหลังจากให้ยา ISO ครั้งแรก 48 ชม. พบว่า GH สามารถลดการทำงานของ LDH และ CK-MB ทั้งในเลือดและใน HTH เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา ISO เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ยังทำให้การทำงานของ SOD และ CAT เพิ่มขึ้น ซึ่ง SOD และ CAT เป็นเอนไซม์ที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ การตรวจ ECG พบว่าหนูที่ได้รับ GH และยา verapamil ร่วมกับยา ISO มีค่า QRS duration, QT segment, และ RR intervals เข้าสู่เกณฑ์ปกติ และพบว่าการให้ GH ร่วมกับยา verapamil จะมีประสิทธิภาพในการปกป้องหัวใจดีกว่าการใช้ยาหรือกระเทียมเพียงอย่างเดียว โดยการให้ยา verapamil ร่วมกับ GH ขนาด 250 มก./กก ให้ผลดีกว่าขนาด 500 มก./กก. แสดงให้เห็นว่าการให้ GH ร่วมกับยา verapamil สามารถปกป้องหัวใจจากการเหนี่ยวนำด้วยยา ISO ได้ ซึ่งคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์น่าจะเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและฤทธิ์ต้านการอักเสบของกระเทียม (40)

nifedipine

การศึกษาอันตรกิริยาของกระเทียมกับยา nifedipine ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้การทำงานของหัวใจผิดปกติด้วยยากระตุ้นหัวใจ ISO โดยให้หนูกินกระเทียมปั่นละเอียด (GH) ขนาด 250 มก./กก. หรือ 500 มก./กก. เป็นเวลานาน 30 วัน และได้รับยา nifedipine ขนาด 6 มก./กก. เป็นเวลานาน 7 วัน จากนั้นหนูจะได้รับการฉีดยา ISO เข้าใต้ผิวหนังในขนาด 150 มก./กก. ติดต่อกัน 2 วัน และทำการเจาะเลือดเพื่อวิเคราะห์ผลหลังจากให้ยา ISO ครั้งแรก 48 ชม. พบว่า GH สามารถลดการทำงานของ LDH และ CK-MB ทั้งในเลือดและใน HTH เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา ISO เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ยังทำให้การทำงานของ SOD และ CAT เพิ่มขึ้น การตรวจ ECG พบว่าหนูที่ได้รับ GH และยา nifedipine ร่วมกับยา ISO มีค่า QRS duration, QT segment, และ RR intervals เข้าสู่เกณฑ์ปกติ และพบว่าการให้ GH ร่วมกับยา nifedipine จะมีประสิทธิภาพในการปกป้องหัวใจดีกว่าการใช้ยาหรือกระเทียมเพียงอย่างเดียว โดยการให้ยา nifedipine ร่วมกับ GH ขนาด 250 มก./กก ให้ผลดีกว่าขนาด 500 มก./กก. นอกจากนี้ยังพบว่า การให้ยา nifedipine ร่วมกับยา ISO จะยิ่งทำให้หัวใจเกิดภาวะขาดเลือดมากขึ้น แต่เมื่อมีการให้ร่วมกับ GH ด้วย กลับไม่พบความผิดปกติดังกล่าว จากผลการทดลองดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการให้ GH ร่วมกับยา nifedipine สามารถปกป้องหัวใจจากการเหนี่ยวนำด้วยยา ISO ได้ ซึ่งคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์น่าจะเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและฤทธิ์ต้านการอักเสบของกระเทียม (40) และการศึกษาอันตรกิริยาของสาร DAT จากกระเทียมกับยา nifedipine ในหนูแรท โดยแบ่งเป็น 2 การทดสอบคือ 1) แบบให้เพียงครั้งเดียว (short-term) โดยหนูจะได้รับ DAT ขนาด 20 มก./กก. โดยการกรอกเข้ากระเพาะอาหาร หลังจากนั้น 5 นาที หนูจะได้รับยา nifedipine ขนาด 3 มก./กก. (กรอกเข้ากระเพาะอาหาร), หรือฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำขนาด 0.75 มก./กก., และ 2) แบบให้ติดต่อกัน (long-term) โดยหนูจะได้รับ DAT ขนาด 20 มก./กก./วัน ติดต่อกันเป็นเวลานาน 15 วัน โดยการกรอกเข้ากระเพาะอาหาร และในเช้าของวันที่ 15 หลังจากได้รับ DAT ขนาดสุดท้ายเป็นเวลา 5 นาที หนูจะได้รับยา nifedipine ขนาด 3 มก./กก. (กรอกเข้ากระเพาะอาหาร), หรือฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำขนาด

0.75 มก./กก. ทำการวิเคราะห์เลือดที่เวลา 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, และ 24 ชม. หลังได้รับยา nifedipine แบบกรอกเข้าทางกระเพาะ หรือวิเคราะห์เลือดที่เวลา 0.08, 0.17, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, และ 5 ชม. หลังได้รับยา nifedipine แบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ พบว่าการให้ DAT ทั้งแบบ short-term และ long-term ทำให้ค่า C_{max} และ $AUC_{0\text{-}24\ h}$ ของ nifedipine ที่ให้ด้วยวิธีกรอกเข้ากระเพาะอาหารเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ในขณะที่พบความเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยในกลุ่มที่ได้รับยา nifedipine ด้วยวิธีฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ จากผลการทดลองจะเห็นว่า DAT ทำให้ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยา nifedipine เพิ่มขึ้น เมื่อให้โดยการกิน ซึ่งคาดว่า DAT มีผลต่อการดูดซึมและการเมแทบอลิซึมของยาบริเวณลำไส้ ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการใช้ยา nifedipine ร่วมกับ DAT หรือผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของ DAT เพราะอาจทำให้มีระดับยาในเลือดสูงเกินไปจนเกิดความเป็นพิษได้ (41)

lisinopril

มีรายงานฉบับหนึ่งระบุว่า ผู้ป่วยเพศชายได้รับการรักษาด้วยยา lisinopril (เป็นยาลดความดันโลหิตกลุ่ม angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors) ขนาด 15 มก./วัน ซึ่งขณะนั้นมีค่าความดันโลหิต 135/90 มม.ปรอท หลังจากรับประทานน้ำมันกระเทียมขนาด 4 มก./วัน เป็นเวลา 3 วัน ผู้ป่วยมีอาการหน้ามืดขณะยืน เมื่อตรวจค่าความดันโลหิตพบว่ามีค่าอยู่ที่ 90/60 มม.ปรอท และหลังจากหยุดรับประทานน้ำมันกระเทียม ค่าความดันโลหิตกลับมาอยู่ที่ 135/90 มม.ปรอท (42) แสดงให้เห็นว่า กระเทียมอาจเสริมการออกฤทธิ์ของยาลดความดันความดันโลหิตกลุ่ม ACE inhibitors อย่างไรก็ตาม ข้อมูลงานวิจัยของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกระเทียมและยา lisinopril มีค่อนข้างน้อย และเป็นเพียงการรายงานในลักษณะ case report คงต้องรอรายงานการวิจัยเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลดังกล่าว

3.4 ผลต่อยาลดน้ำตาลในเลือด

metformin

การศึกษาอันตรกิริยาของสารสกัดกระเทียม (garlic ayurvedic extract) กับยา metformin ในหนูแรท โดยแบ่งหนูเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับยา metformin ขนาด 320 มก./กก. ทางปาก และกลุ่มที่ 2 ได้รับยา metformin ขนาด 320 มก./กก. ร่วมกับสารสกัดกระเทียมขนาด 500 มก./กก. ทางปาก ทำการทดลองนาน 8 วัน วิเคราะห์ผลเลือดในวันที่ 0 และวันที่ 8 หลังจากได้รับยา metformin 1, 2, 4, 6, 8, และ 12 ชม. พบว่ากระเทียมมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา metformin โดยทำให้ค่า C_{max} และ $AUC_{0\text{-}12h}$ เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน นอกจากนี้ยังทำให้ค่า $t_{1/2}$ เพิ่มขึ้นเล็กน้อย แสดงให้เห็นว่ากระเทียมอาจเพิ่มชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยา metformin (43)

การศึกษาทางคลินิกแบบปกปิดทางเดียว และมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 60 คน โดยสุ่มแยกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 30 คน กลุ่มที่ 1 ได้รับยาเม็ดกระเทียม (Kwai) ขนาด 300 มก. วันละ 3 ครั้ง + metformin ขนาด 500 มก. วันละ 2 ครั้ง และกลุ่มที่ 2 ได้รับยาหลอก + metformin ขนาด 500 มก. วันละ 2 ครั้ง ทดสอบเป็นเวลานาน 24 สัปดาห์ ทำการวิเคราะห์ระดับไขมันและ

น้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (fasting blood glucose) ในสัปดาห์ที่ 0, 12, และ 24 ซึ่งพบว่า กลุ่มที่ได้รับกระเทียมมีระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร ลดลง 3.12% ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร ลดลง 0.59% นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับกระเทียมยังมีค่าเฉลี่ยผลรวมคอเลสเตอรอล, LDL, และไตรกลีเซอไรด์ในเลือดลดลง รวมทั้งทำให้ HDL เพิ่มขึ้น ซึ่งให้ผลดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก แสดงให้เห็นว่าการใช้กระเทียมร่วมกับยา metformin สามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด อีกทั้งยังช่วยลดไขมันในเลือดด้วย ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์ในการใช้รักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงร่วมด้วย (44)

glibenclamide

การศึกษาอันตรกิริยาของสารสกัดน้ำของกระเทียม (*Allium sativum* extract; ASE) กับยา glibenclamide ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วย streptozotocin (STZ) โดยหนูจะได้รับยา glibenclamide ขนาด 0.25 มก./กก. หรือ 0.5 มก./กก. ร่วมกับ ASE ขนาด 500 มก./กก. พบว่าการให้ยาร่วมกับ ASE สามารถลดน้ำตาลในเลือดได้ดีกว่าการให้ยาเพียงอย่างเดียว และหนูกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกับ ASE มีน้ำหนักตัวมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว แสดงให้เห็นว่า ASE เสริมการออกฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดของยา glibenclamide (45)

vildagliptin

การศึกษาอันตรกิริยาของสารสกัดน้ำ-แอลกอฮอล์ของกระเทียมกับยา vildagliptin ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วย STZ และ nicotinamide โดยการให้สารสกัดกระเทียมขนาด 400 มก./นน. ตัว 1 กก./วัน ร่วมกับยา vildagliptin ขนาด 3 มก./นน. ตัว 1 กก./วัน โดยการกรอกเข้ากระเพาะอาหาร เป็นเวลานาน 28 วัน พบว่าการให้กระเทียมร่วมกับยา vildagliptin ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดหนูลดลง เมื่อเทียบกับหนูกลุ่มควบคุมที่เป็นเบาหวาน และให้ผลดีกว่าการใช้ยาหรือสารสกัดกระเทียมเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ยังทำให้ระดับไขมันในเลือด ผลรวมคอเลสเตอรอล ไตรกลีเซอไรด์ และค่า LDL ลดลง ในขณะที่ทำให้ค่า HDL เพิ่มขึ้น จากผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการให้กระเทียมร่วมกับยา vildagliptin สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการลดน้ำตาลในเลือดของยาและช่วยยับยั้งภาวะไขมันในเลือดสูงจากการเป็นเบาหวานได้ (46)

มีรายงานการวิจัยเป็นจำนวนมาก ทั้งการศึกษาในหลอดทดลอง สัตว์ทดลอง และการศึกษาทางคลินิกที่ระบุว่ากระเทียมมีฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือด จากข้อมูลข้างต้น แม้ส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาในระดับสัตว์ทดลอง แต่จะเห็นได้ว่ากระเทียมมีแนวโน้มเสริมการออกฤทธิ์ของยาลดน้ำตาลในเลือด หากต้องการนำมาใช้ร่วมกัน อาจต้องพิจารณาปรับลดขนาดของยา ร่วมทั้งเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด เพราะอาจทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงมากเกินไปจนเป็นอันตรายต่อร่างกายได้ (47-48)

3.5 ผลต่อยาลดไขมันในเลือด

simvastatin และ pravastatin

การทดสอบทางคลินิกแบบเปิด มีการสุ่ม และมีการไขว้กลุ่ม ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 10 คน เพื่อทดสอบผลของการรับประทานสารสกัดกระเทียมต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา simvastatin และ pravastatin โดยอาสาสมัครจะถูกสุ่มให้ได้รับยา simvastatin หรือ pravastatin ขนาด 20 มก. เพียงครั้งเดียว และให้รับประทานอาหารมาตรฐาน หลังจากนั้นอาสาสมัครจะได้รับสารสกัดกระเทียม GarliPure® (หนึ่งเม็ดขนาด 600 มก. ประกอบด้วย alliin 4.8 มก., sulfur 3.9 มก., thiosulfinates 3.8 มก., allicin 3.6 มก.) ขนาด 600 มก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 21 วัน พบว่าที่ขนาดดังกล่าวกระเทียมไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา simvastatin และ pravastatin (10)

atorvastatin

การศึกษาอันตรกิริยาของกระเทียมกับยา atorvastatin ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติด้วยอาหารไขมันสูง โดยแบ่งหนูเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มละ 6 ตัว กลุ่มที่ 1 ได้รับยา atorvastatin ขนาด 10 มก./นน.ตัว 1 กก. (กลุ่มควบคุม), กลุ่มที่ 2 ได้รับยา atorvastatin ขนาด 10 มก./นน.ตัว 1 กก. + อาหารที่มีส่วนผสมของกระเทียม 1%, กลุ่มที่ 3 ได้รับยา atorvastatin ขนาด 5 มก./นน.ตัว 1 กก. (maintained) + อาหารที่มีส่วนผสมของกระเทียม 0.5%, กลุ่มที่ 4 ได้รับยา atorvastatin ขนาด 7.5 มก./นน.ตัว 1 กก. (maintained) + อาหารที่มีส่วนผสมของกระเทียม 0.25%, และ กลุ่มที่ 5 ได้รับยา atorvastatin ขนาด 2.5 มก./นน.ตัว 1 กก. (maintained) + อาหารที่มีส่วนผสมของกระเทียม 0.75% ทำการทดลองเป็นเวลานาน 12 สัปดาห์ พบว่าหนูที่ได้รับยา atorvastatin ร่วมกับกระเทียมทุกกลุ่มมีค่า C_{max}, ค่า $t_{1/2}$, AUC, และ MRT เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน (P<0.05) ในขณะที่ค่า Ke ลดลงอย่างชัดเจน (P<0.05) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ได้รับ แต่ไม่มีผลต่อค่า T_{max} โดยหนูในกลุ่มที่ 2 มีค่าความเปลี่ยนแปลงต่างๆ ข้างต้นมากที่สุด และสอดคล้องกับการทำงานที่ลดลงของ cytochrome P450 แสดงให้เห็นว่ากระเทียมมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา atorvastatin โดยทำให้ยาสะสมในร่างกายมากขึ้น การขับยาออกจากร่างกายลดลง ซึ่งอาจทำให้การออกฤทธิ์ของยามากขึ้นและยาวนานขึ้น แต่ในทางกลับกันก็อาจทำให้ความเป็นพิษของยารวมทั้งอาการอันไม่พึงประสงค์ของยามากขึ้นด้วย ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการใช้กระเทียมร่วมกับยา atorvastatin (49)

3.6 ผลต่อยาต้านมะเร็ง

sulindac

การศึกษาประสิทธิภาพในการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon cancer cell) ของการใช้สาร SAC และ SAMC ซึ่งแยกได้จากกระเทียมและเป็นสารที่ละลายน้ำได้ (water-soluble) ร่วมกับยา sulindac sulfide โดยทำการศึกษาในหลอดทดลองกับเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ 2 ชนิด คือ SW-480 และ HT-29 โดยใช้สาร SAC หรือ SAMC ความเข้มข้น 100 และ 200 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับยา sulindac sulfide ความเข้มข้น 100, 150, และ 200 ไมโครโมลาร์ พบว่า SAMC ขนาดเดียวกับยา sulindac sulfide (200 ไมโครโมลาร์) สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ SW-480 และ HT-29 ได้ นอกจากนี้ยังเหนี่ยวนำให้เซลล์เกิด

การตายแบบ apoptosis และเพิ่มการทำงานของ caspase 3 ด้วย แต่ SAC ไม่แสดงผลดังกล่าว การศึกษากลไกการออกฤทธิ์พบว่า SAMC เพิ่มการทำงานของ Jun kinase และทำให้ระดับ reduced glutathione เพิ่มขึ้น สำหรับการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง ยา sulindac sulfide จะยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ตั้งแต่ระยะ G1 ถึง S ในขณะที่ SAMC สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ในระยะ G2-M และเซลล์ SW-480 และ HT-29 จะถูกยับยั้งการแบ่งตัวในกระบวนการ mitosis สำหรับการให้ร่วมกันพบว่า SAMC สามารถเพิ่มการออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์และกระตุ้นการเกิด apoptotic ของยา sulindac sulfide ได้ แสดงให้เห็นว่า SAMC น่าจะเป็นประโยชน์ในการใช้เพื่อรักษาเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ ทั้งการใช้แบบยาเดี่ยวหรือการใช้ร่วมกับยาต้านมะเร็งอื่นๆ (50)

cisplatin

การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้น้ำมันกระเทียม (GO) ร่วมกับยา cisplatin ในการยับยั้งการเจริญเติบโตเซลล์มะเร็งรังไข่ของมนุษย์ชนิด SKOV3 ในหลอดทดลอง โดยการบ่มเซลล์ SKOV3 ร่วมกับยา cisplatin, GO, หรือ ยา cisplatin + GO เป็นเวลานาน 24 ชม. จากนั้นจึงทำการวิเคราะห์ความสามารถในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งด้วย MTT colorimetry ซึ่งพบว่า GO สามารถยับยั้งการเจิญเติบโตของ SKOV3 ได้ โดยประสิทธิภาพจะเพิ่มขึ้นตามขนาดที่ให้ และการให้ยา cisplatin ร่วมกับ GO สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ SKOV3 ได้ดีกว่าการให้ยา cisplatin หรือ GO เพียงอย่างเดียว โดย GO มีค่า median-effect concentration เมื่อให้เพียงลำพังและให้ร่วมกับยา cisplatin เท่ากับ 670.5 มก./ล. และ 138.2 มก./ล. ตามลำดับ ในขณะที่ยา cisplatin มีค่า median-effect concentration เมื่อให้เพียงลำพังและให้ร่วมกับยา cisplatin เท่ากับ 7.088 มก./ล. และ 1.037 มก./ล. ตามลำดับ และการวิเคราะห์ค่า combination index* (CI) พบว่ายา cisplatin และ GO มีค่า CI <1 แสดงให้เห็นว่าออกฤทธิ์เสริมกันแบบ synergistic ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์หากมีการนำมาใช้ร่วมกัน (51)

*combination index (CI) : <1 = เสริมฤทธิ์กันแบบ synergism, 1 = เสริมฤทธิ์กันแบบ additivity, และ >1 = ต้านฤทธิ์กัน

naltrexone

การศึกษาอันตรกิริยาของ AGE กับยา naltrexone ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม opioid receptor antagonist (มีฤทธิ์ปรับภูมิคุ้มกัน และต้านการเกิดเนื้องอก) ในหนูเม้าส์ที่ถูกปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งชนิด WEHI-164 fibrosarcoma โดยการฉีดเซลล์เข้าใต้ผิวหนังบริเวณสีข้างด้านขวา โดยแบ่งหนูเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับ AGE ขนาด 100 มก./กก. โดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง 3 ครั้ง/สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 ได้รับยา naltrexone ขนาด 0.5 มก./กก. โดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง 3 ครั้ง/สัปดาห์ กลุ่มที่ 3 ได้รับ AGE ร่วมกับยา naltrexone 3 ครั้ง/สัปดาห์ และกลุ่มที่ 4 เป็นกลุ่มควบคุม ทำการทดลองนาน 28 วัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ AGE ร่วมกับยา naltrexone และกลุ่มที่ได้รับยา naltrexone เพียงอย่างเดียวมีค่าอัตราส่วน CD4+/CD8+ และการสร้าง IFN-γ ของเซลล์ม้ามเพิ่มขึ้น หนูกลุ่มที่ได้รับ AGE ร่วมกับยา naltrexone มีอายุยาวนานกว่ากลุ่มที่ได้รับ AGE

หรือยา naltrexone เพียงอย่างเดียว และเนื้องอกมีการเจริญเติบโตที่ช้าลง นอกจากนี้ยังทำให้ความเป็นพิษที่เฉพาะเจาะจงต่อเซลล์ WEHI-164 เพิ่มขึ้นด้วย จากผลการทดลองดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า การให้ AGE ร่วมกับยา naltrexone สามารถเพิ่มการตอบสนองของภูมิคุ้มกันเพื่อออกฤทธิ์ต้านการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง fibrosarcoma ที่ถูกปลูกถ่ายในหนูเม้าส์ได้ (52)

docetaxel

การศึกษาอันตรกิริยาของ SAMC จากกระเทียม ต่อการเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของยา docetaxel ในเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากที่ดื้อต่อการใช้ฮอร์โมน (hormone refractory prostate cancer; HRPC) 3 ชนิด คือ PC3, DU145 และ 22Rv1 โดยเปรียบเทียบการใช้ SAMC ขนาด100 ไมโครโมลาร์, ยา docetaxel ขนาด 0.5 นาโนกรัม/มล., และการใช้ SAMC ขนาด 100 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับยา docetaxel ขนาด 0.5 นาโนกรัม/มล. พบว่าการใช้ SAMC ร่วมกับยา docetaxel ให้ผลดีกว่าการใช้ SAMC หรือยา docetaxel เพียงอย่างเดียว โดย SAMC สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของยา docetaxel ได้ 9-50% เมื่อเทียบกับการใช้ยา docetaxel เพียงอย่างเดียว และการทดสอบในหนูเม้าส์ที่ถูกปลูกถ่ายเซลล์มะเร็ง (HRPC CWR22R) โดยเปรียบเทียบการให้ SAMC ขนาด 200 มก./กก./วัน, ยา docetaxel ขนาด 7.5 มก./กก./สัปดาห์, และการให้ SAMC ขนาด 200 มก./กก./วัน ร่วมกับยา docetaxel ขนาด 7.5 มก./กก./สัปดาห์ ทำการทดลองนาน 23 วัน พบว่าการให้ SAMC ร่วมกับยา docetaxel มีประสิทธิภาพในการต้านมะเร็งมากกว่าการใช้ยา docetaxel เพียงอย่างเดียวถึง 53% (p = 0.037) การตรวจวิเคราะห์เนื้อเยื่อ การทำงานของตับ ไต และไขกระดูกพบว่า การให้ SAMC ร่วมกับยา docetaxel ที่ขนาดดังกล่าวไม่ก่อให้เกิดความเป็นพิษแต่อย่างใด แสดงให้เห็นว่า SAMC สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ต้านมะเร็งของยา docetaxel ได้โดยไม่ก่อให้เกิดความเป็นพิษเมื่อทดสอบในหนูเม้าส์ การศึกษากลไกการออกฤทธิ์ด้วย Flow cytometric analysis และ Western blotting analysis พบว่า SAMC กระตุ้นให้ยา docetaxel ยับยั้งการแบ่งเซลล์ที่ระยะ G2/M และเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptotic นอกจากนี้การศึกษาอิมมูโนพยาธิวิทยา (Immunohistochemistry) ใน CWR22R xenograft พบว่าการให้ SAMC ร่วมกับยา docetaxel ยับยั้งการแสดงออกของ Bcl-2 และเพิ่มการสร้าง E-cadherin ซึ่งแสดงให้เห็นว่า SAMC น่าจะเพิ่มประสิทธิภาพของยา docetaxel ผ่านการยับยั้งการแบ่งเซลล์ที่ระยะ G2/M และเหนี่ยวนำให้เกิด apoptotic ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์ในการพัฒนาวิธีรักษารักษามะเร็งชนิด HRPC (53) การศึกษาผลของการใช้ DAT จากกระเทียมร่วมกับยา docetaxel เพื่อดูประสิทธิภาพและศึกษากลไกการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งกระเพาะอาหารของมนุษย์ (human gastric cancer; GC) จำนวน 3 ชนิด คือ BGC823, SGC7901, และ AGS โดยใช้ DAT ขนาด 40 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับยา docetaxel 10 นาโนโมลาร์ พบว่า DAT สามารถยับยั้งการส่งสัญญาณของ nuclear factor kappaB (NF-ΚB) ใน GC ส่งผลให้การแบ่งตัวของเซลล์ที่ระยะ G2/M ถูกยับยั้ง, เกิดกระบวนการ apoptosis, ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์และการเกิดเนื้องอก นอกจากนี้ยังทำให้การแสดงออกของ metallothionein 2A (MT2A) เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ GC ตอบสนองต่อยาต้านมะเร็งดีขึ้น และ GC มีการเจริญเติบโตและอัตราการรอดชีวิตลดลง, การแบ่งตัวของเซลล์ที่ระยะ G2/M ถูกยับยั้ง, กระบวนการ

apoptosis เพิ่มขึ้น ซึ่งให้ผลดีกว่าการให้ DAT หรือยา docetaxel เพียงอย่างเดียว แสดงให้เห็นว่า นอกจาก DAT จะมีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งแล้ว ยังช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของยา docetaxel ด้วยกลไกในการเพิ่มการแสดงออกของ MT2A และยับยั้งการส่งสัญญาณของ NF-κB (54)

การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยหญิงซึ่งเป็นมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (metastatic breast cancer) จำนวน 10 คน และได้รับการรักษาด้วยยา docetaxel (ผู้ป่วยได้รับยา docetaxel มาแล้ว 3 สัปดาห์จากการรักษา 4 สัปดาห์) ในวันที่ 3 หลังจากได้รับยาต้านมะเร็งขนาดแรกของสัปดาห์ที่ 3 ผู้ป่วยจะได้รับกระเทียมเม็ด (GarliPure®) ขนาด 600 มก. (ประกอบด้วย allicin 3,600 มคก.) วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 12 วัน พบว่าการรับประทานกระเทียมที่ขนาดดังกล่าว ทำให้ค่า CL ของยา docetaxel ลดลงเพียงเล็กน้อย (23.1-35.1%, P = 0.17) ซึ่งสรุปว่ากระเทียมไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา docetaxel อย่างชัดเจน (55)

3.7 ผลต่อยาบรรเทาปวดลดไข้

acetaminophen (paracetamol)

การศึกษาทางคลินิกโดยให้อาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 16 คน รับประทาน AGE ขนาด 10 มล./วัน (เทียบเท่ากับการรับประทานกระเทียม 6-7 กลีบ) เป็นเวลานาน 3 เดือน โดยอาสาสมัครจะได้รับยา paracetamol ขนาด 1 ก. ก่อนการทดลอง (ก่อนได้รับกระเทียม), ทุกสิ้นเดือน, และหลังจากจบการทดลอง (หลังจากได้รับ AGE ครั้งสุดท้าย) 1 เดือน จากผลการทดลองพบว่าการรับประทาน AGE ที่ขนาดดังกล่าวไม่มีผลต่อกระบวนการ oxidative metabolism แต่อาจทำให้ sulfate conjugation เพิ่มขึ้นเล็กน้อย จึงสรุปว่า AGE มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา paracetamol เพียงเล็กน้อย และไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก (56)

3.8 ผลต่อยาแก้แพ้

fexofenadine

การศึกษาอันตรกิริยาของสารสกัดกระเทียม Garlix® (ใน 400 มก. มีสาร alliin 10 มก. เทียบเท่ากับมีสาร allicin 4.6 มก.) กับยา fexofenadine ในหนูแรท โดยกรอกหนูด้วย Garlix® ขนาด 120 มก./กก./วัน เป็นเวลานาน 14 วัน ในวันที่ 15 หนูจะได้รับยา fexofenadine ขนาด 100 มก./กก. (กรอกเข้ากระเพาะอาหาร) หรือ 10 มก./กก. (ฉีดเข้าหลอดเลือดดำบริเวณองคชาต) จากนั้นจึงวิเคราะห์ผลเลือดเพื่อศึกษาผลของสารสกัดต่อการทำงานของ P-gp และ Oatps ซึ่งมียา fexofenadine เป็น substrate ที่เวลา 0, 5, 10, 15, 30 นาที, และ 1, 2, 4, 6, 8, 24 ชม. หลังจากให้ยา นอกจากนี้ยังทำการศึกษาด้วยวิธี liver perfusion ในตับหนูแรท โดยกรอกหนูด้วย Garlix® ขนาด 120 มก./กก./วัน เป็นเวลานาน 14 วัน ในวันที่ 15 หนูจะถูกทำให้สลบและทำ liver perfusion ซึ่งตับหนูจะได้รับยา fexofenadine HCl ขนาด 2,000 นาโนกรัมเป็นเวลานาน 1 ชม.จากนั้นจึงวิเคราะห์ผลเลือดที่เวลา 0, 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, และ 60 นาที ทำการเก็บตัวอย่างน้ำดีทุกๆ 10 นาที จากผลการทดลองในหนูแรทพบว่าสารสกัดกระเทียมทำให้ค่า $AUC_{0-\infty}$ และค่า C_{max} ของการให้ยา fexofenadine ทางปากเพิ่มขึ้น 47% และ 85% ตามลำดับ แต่ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยา fexofenadine ทางหลอดเลือดดำ และการศึกษาด้วยวิธี liver perfusion พบว่า

สารสกัดกระเทียมทำให้การขับยา fexofenadine ออกมากับน้ำดี (biliary clearance) เพิ่มขึ้น 71% และการแสดงออกของตัวขนส่งยาชนิด Oatp1a5 บริเวณลำไส้เล็กเพิ่มขึ้น 88% แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ P-gp ซึ่งการกระตุ้น Oatp1a5 ส่งผลให้การดูดซึมยา fexofenadine แบบให้ทางปากเพิ่มขึ้น แสดงให้เห็นว่าสารสกัดกระเทียมสามารถเกิดอันตรกิริยากับยา fexofenadine แบบรับประทานได้ โดยทำให้การดูดซึมยาเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ระดับยาให้เลือดเพิ่มขึ้นได้ (57)

3.9 ผลต่อยาต้านเชื้อแบคทีเรีย

ceftazidime, imipenem, meropenem, และ gentamicin

การศึกษาประสิทธิภาพในการต้านเชื้อแบคทีเรีย (*Pseudomonas aeruginosa* และ *Klebsiella pneumoniae*) ชนิดดื้อยาจำนวน 237 สายพันธุ์ ของการใช้น้ำมันกระเทียม (GO), DAS, DADS, DAT, และ DATS ร่วมกับยา ceftazidime, gentamicin, imipenem และ meropenem ในหลอดทดลอง พบว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ (MIC) ของ GO และสารสำคัญในกลุ่ม diallyl sulfides อยู่ในช่วง 12-104 มก./ล. โดยมีลำดับดังนี้ DAS > DADS > DAT > GO = DATS ($P < 0.05$) การวิเคราะห์ค่าดัชนีชี้วัดประสิทธิภาพร่วม (The fractional inhibitory concentration; FIC) พบว่าการใช้ยา ceftazidime, imipenem, meropenem, และ gentamicin ร่วมกับ GO และสารสำคัญในกลุ่ม diallyl sulphides โดยเฉพาะ DAT และ DATS สามารถเสริมการออกฤทธิ์ของยาต้านเชื้อแบคทีเรียดังกล่าวได้ (58) เช่นเดียวกับการศึกษาอันตรกิริยาของสารสกัดน้ำของ AGE, กระเทียมผงสกัด (GPE), SAC, DAS และ DADS กับยา gentamicin ต่อเชื้อ *Escherichia coli* ในหลอดทดลอง โดยทำการศึกษา 2 วิธี วิธีที่ 1 ให้สารทดสอบต่างๆ ในขนาด 1 มก./มล. ร่วมกับ gentamicin 2.7 มคก./มล. และวิธีที่ 2 ให้สารทดสอบต่างๆ ในขนาด 1, 0.5, 0.25 มก./มล. ร่วมกับ gentamicin 2.6 มคก./มล. ซึ่งทั้ง 2 วิธี จะทำการเพาะเชื้อร่วมกับสารทดสอบที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลานาน 2 ชม. และอ่านค่า optical density ที่ 600 นาโนเมตร (OD_{600nm}) พบว่าสารสกัด และสารสำคัญต่างๆ ไม่ทำให้การออกฤทธิ์ของ gentamicin ลดลง และการให้ SAC, DAS, DADS เพียงอย่างเดียวสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ *E. coli* ได้ อีกทั้งยังเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของ gentamicin เมื่อให้ร่วมกันด้วย แสดงให้เห็นว่า SAC, DAS, และ DADS มีฤทธิ์ต้านเชื้อ *E. coli* และการให้ AGE, GPE, SAC, DAS, และ DADS ร่วมกับยา gentamicin เพื่อช่วยลดความเป็นพิษต่อตับของยา น่าจะเป็นประโยชน์และมีความปลอดภัย (59)

cefazolin, oxacillin, และ cefoperazone

การศึกษาประสิทธิภาพในการต้านเชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus* spp. 40 สายพันธุ์ (*S. aureus* 20 สายพันธุ์ และ *S. epidermidis* 20 สายพันธุ์) และ *P. aeruginosa* ของการใช้สาร allicin จากกระเทียมร่วมกับยาต้านเชื้อแบคทีเรีย β-Lactams 3 ชนิดคือ cefazolin, oxacillin, และ cefoperazone ในหลอดทดลอง พบว่า allicin มีค่าความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย 90% (MIC_{90}) >512 มคก./มล. แต่เมื่อใช้ขนาด 1/8 – ½ ของ MIC ร่วมกับยา cefazolin, oxicillin, และ cefoperazone พบว่า

ทำให้ค่า MIC_{90} ลดลง 4-128, 32-64, และ 8-16 เท่า ตามลำดับ การวิเคราะห์ค่าดัชนีชี้วัดประสิทธิภาพร่วม (FIC) ของ cefazolin/oxacillin ต่อ *Staphylococcus* spp. พบว่า 55-75% มีค่า FIC <0.5, และ 20-40% มีค่า FIC 0.5-1 ในขณะที่ค่า FIC ของ cefoperazone ต่อ *P. aeruginosa* มีค่าอยู่ระหว่าง 0.28-0.56 แสดงให้เห็นว่าสาร allicin สามารถเสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของยาในกลุ่ม β-Lactams ได้ (60)

*FIC $\leq$0.5 คือ เสริมฤทธิ์กัน (synergistic), >0.5 แต่ <1.0 คือ เสริมฤทธิ์กันบ้างส่วน (partial synergy), = 1.0 คือ มีแนวโน้มเสริมฤทธิ์กัน (additive), >1.0 แต่ <4.0 คือ ฤทธิ์ไม่แตกต่างจากการใช้ยาเพียงตัวเดียว (indifferent), $\geq$4.0 คือ ฤทธิ์ต้านกัน (antagonistic)

ciprofloxacin

การศึกษาอันตรกิริยาของกระเทียมกับยา ciprofloxacin ในหนูแรท โดยหนูจะได้รับสารสกัดน้ำของกระเทียม (กระเทียม 5 ก./น้ำ 20 มล.) ขนาด 2 มล./กก. นาน 10 วัน และในวันที่ 11 ได้รับสารสกัดน้ำของกระเทียมร่วมกับยา ciprofloxacin ขนาด 20 มก./กก. วิเคราะห์ผลเลือดที่เวลา 0, 0.5, 1, 2, 5, 8, 12, และ 24 ชม. พบว่ากระเทียมทำให้ค่า AUC ของยา ciprofloxacin เพิ่มขึ้นจาก 119.00 ± 0.962 เป็น 256.32 ± 0.680, ทำให้ค่า Vd ลดลงจาก 1.13 ± 0.172 เป็น 0.90 ± 0.009 ทำให้ CL ลดลงจาก 0.16 ± 0.011 เป็น 0.062 ± 0.001 เมื่อตรวจวิเคราะห์ของเหลวภายในปอดพบว่ากระเทียมทำให้ค่า C_{max} ของยา ciprofloxacin สูงขึ้น และทำให้ T_{max} ยาวนานขึ้น (61) และการศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาอาการต่อมลูกหมากอักเสบเรื้อรังจากการติดเชื้อแบคทีเรีย (chronic bacterial prostatitis; CBP) ของการใช้กระเทียมร่วมกับยา ciprofloxacin ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการติดเชื้อโดยการฉีดเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* Z17, O2:K1:H- เข้าทางท่อปัสสาวะ (prostatic urethra) จากนั้นแบ่งหนูเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับ phosphate-buffered saline (PBS) pH 7.2 ขนาด 1 มล. (กลุ่มควบคุม), กลุ่มที่ 2 ได้รับกระเทียมเข้มข้น (garlic concentrate) ขนาด 9 มก./กก. ละลายในน้ำกลั่น 1 มล., กลุ่มที่ 3 ได้รับยา ciprofloxacin ขนาด 2.5 มก./กก. ละลายในน้ำกลั่น 1 มล., และกลุ่มที่ 4 ได้รับกระเทียมเข้มข้น 9 มก./กก. + ยา ciprofloxacin 2.5 มก./กก. ละลายในน้ำกลั่น 1 มล. ซึ่งหนูแต่ละกลุ่มจะได้รับสารทดสอบโดยการกรอกเข้ากระเพาะอาหาร วันละ 2 ครั้ง นาน 3 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ 2-4 มีปริมาณแบคทีเรียและอาการอักเสบในต่อมลูกหมากลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยกลุ่มที่ได้รับกระเทียมเพียงอย่างเดียวให้ผลดีกว่ากลุ่มควบคุม และกลุ่มที่ได้รับกระเทียมร่วมกับยา ciprofloxacin ให้ผลดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ciprofloxacin เพียงอย่างเดียว (62) จากรายงานการวิจัยข้างต้นจะเห็นได้ว่า กระเทียมมีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียและต้านการอักเสบ รวมทั้งสามารถเสริมการออกฤทธิ์ของยา ciprofloxacin ในการรักษาอาการต่อมลูกหมากอักเสบเรื้อรังจากการติดเชื้อแบคทีเรียได้ แต่อาจต้องดูแลการใช้ร่วมกันอย่างใกล้ชิด เนื่องจากกระเทียมอาจทำให้ยาอยู่ในร่างกายมากขึ้นและนานขึ้น ส่งผลให้ความเป็นพิษและอาการอันไม่พึงประสงค์ของยาเพิ่มขึ้นได้

isoniazid

การศึกษาอันตรกิริยาของกระเทียมกับยา isoniazid ในหนูแรท โดยหนูจะได้รับสารสกัดน้ำของกระเทียม (กระเทียม 5 ก./น้ำ 20 มล.) ขนาด 2 มล./กก. นาน 10 วัน และในวันที่ 11 ได้รับสารสกัดน้ำของกระเทียมร่วมกับยา isoniazid ขนาด 15 มก./กก. วิเคราะห์ผลเลือดที่เวลา 0, 0.5, 1, 2, 5, 8, 12, และ 24 ชม. พบว่า กระเทียมทำให้ค่า AUC ของยา isoniazid เพิ่มขึ้นจาก 491.84 ± 56.765 เป็น 574.04 ± 50.600, ทำให้ค่า CL ลดลงจาก 0.02 ± 0.007 เป็น 0.01 ± 0.003 แต่มีผลต่อค่า Vd เพียงเล็กน้อย (จาก 0.397±0.009 เป็น 0.42±0.143) และกระเทียมไม่มีผลต่อ C_{max} ของยา isoniazid แต่ก็ทำให้ T_{max} ยาวนานขึ้น จากผลการทดลองดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า การรับประทานกระเทียมร่วมกับยา isoniazid อาจส่งผลเสียต่อร่างกาย โดยทำให้ยาอยู่ในร่างกายมากขึ้นและนานขึ้น ส่งผลให้ความเป็นพิษและอาการอันไม่พึงประสงค์ของยาเพิ่มขึ้น (61)

3.10 ผลต่อยาต้านเชื้อรา

sulfametoxazol/trimethoprim

การศึกษาประสิทธิภาพในการต้านเชื้อรา *Paracoccidioides brasiliensis* (Pb 18) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคพาราค็อกสิดิออยโดไมโคสิส (Paracoccidioidomycosis) ของการใช้สาร ajoene จากกระเทียมร่วมกับยา sulfametoxazol/trimethoprim (SMT) ในหนูเม้าส์ที่ทำให้ติดเชื้อ Pb 18 ด้วยการฉีดเชื้อเข้าทางหลอดลม (intratracheal infection) ขนาด 50 มคล. (มี Pb 18 จำนวน $3x10^5$ เซลล์) โดยแบ่งหนูเป็น 6 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นหนูไม่ติดเชื้อ, กลุ่มที่ 2 เป็นหนูติดเชื้อ Pb 18, กลุ่มที่ 3 เป็นหนูไม่ติดเชื้อและได้รับ ajoene 10 มก./กก., กลุ่มที่ 4 เป็นหนูติดเชื้อ Pb 18 และได้รับยา SMT (15 มก./กก. และ 3 มก./กก.) กลุ่มที่ 5 เป็นหนูติดเชื้อ Pb 18 และได้รับ ajoene 10 มก./กก., กลุ่มที่ 6 เป็นหนูติดเชื้อ Pb 18 และได้รับยา SMT (15 มก./กก. และ 3 มก./กก.) ร่วมกับ ajoene 10 มก./กก. โดยหนูจะได้รับสารทดสอบทุกๆ 24 ชั่วโมง เป็นเวลานาน 45 วัน (ในกลุ่มที่ 4-6 หลังจากหนูถูกทำให้ติดเชื้อเป็นเวลา 48 ชม. จึงให้สารทดสอบ) ซึ่งพบว่าการให้ยา SMT ร่วมกับ ajoene มีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อ Pb 18 ดีกว่าการใช้ยาหรือ ajoene เพียงอย่างเดียว และการวิเคราะห์ระดับ cytokine ในเนื้อเยื่อของหนูพบว่า หนูที่ได้รับ ajoene จะมีระดับของ interferons gamma (IFN-γ) และ interleukin 12 (IL-12) สูงกว่าหนูกลุ่มอื่นๆ แสดงให้เห็นว่า ajoene สามารถเพิ่มการออกฤทธิ์ของยา SMT ได้ซึ่งคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์น่าจะเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย (63)

amphotericin B

การศึกษาประสิทธิภาพในการต้านเชื้อรา *Candida albicans* ของการใช้สาร allicin ที่แยกได้จากกระเทียมร่วมกับยา amphotericin B ในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองพบว่า allicin เสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อราของยา amphotericin B ได้ แต่ allicin จะไม่แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อราเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว การศึกษากลไกการออกฤทธิ์พบว่า allicin เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะออกซิเดชั่นของโฟสโฟไลปิด (phospholipid peroxidation) ที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ของ *C. albicans* ทำให้ความสามารถในการต้านฤทธิ์ยาของเชื้อลดลง

ส่งผลให้ยา amphotericin B ออกฤทธิ์ได้มากขึ้น แสดงให้เห็นว่า สาร allicin เสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อรา ของยา amphotericin B (64)

ketoconazole และ fluconazole

การศึกษาอันตรกิริยาของสาร allicin ซึ่งแยกได้จากกระเทียมกับยา ketoconazole และ fluconazole ต่อการต้านเชื้อรา *Trichophyton rubrum* จำนวน 10 สายพันธุ์ ในหลอดทดลอง พบว่าสาร allicin มีค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (MIC) ได้ 50% และ 90% ต่อเชื้อ *T. rubrum* อยู่ในช่วง 0.78–25.0 มคก./มล. ส่วนยา ketoconazole และ fluconazole มีค่า MIC อยู่ในช่วง 0.25–8.0 และ 1.0–32.0 มคก./มล. ตามลำดับ เมื่อทำการทดสอบที่อุณหภูมิ 28°C เป็นเวลานาน 7 และ 10 วัน (incubation period) การวิเคราะห์ค่าดัชนีชี้วัดประสิทธิภาพร่วม (The fractional inhibitory concentration index; FICI*) ของการให้ allicin ร่วมกับยาทั้ง 2 ชนิด พบว่า 42.5% ของตัวอย่างที่ให้ร่วมกันเป็นเวลานาน 7 วัน และ 35% ของตัวอย่างที่ให้ร่วมกันเป็นเวลานาน 10 วัน แสดงการเสริมฤทธิ์กันแบบ synergistic หรือ additive (FICI $\leq$ 1) และการทดสอบประสิทธิภาพในการต้านเชื้อรา *T. rubrum* (ATCC-10218) ในหลอดทดลองพบว่า allicin ขนาด 12.5 มคก./มล. มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้เทียบเท่ากับยา keteconazole ขนาด 4 มคก./มล. แสดงให้เห็นว่า นอกจากสาร allicin จะมีฤทธิ์ต้านเชื้อราแล้ว การใช้ร่วมกับยาต้านเชื้อราในกลุ่ม azoles ยังสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของยา ซึ่งอาจช่วยลดขนาดการใช้ยารวมทั้งอาการข้างเคียงจากการใช้ยาต้านเชื้อราดังกล่าวได้ (65) และการศึกษาเพิ่มเติมในเชื้อรา 6 ชนิด ได้แก่ *T. rubrum* (6443), *T. mentagrophytes* (1233), *T. verrucosum* (5213), *Microsporum canis* (1437), *Epidermophyton flocossum* (883), และ *T. rubrum* (ATCC-10218) ในหลอดทดลอง ก็ให้ผลในลักษณะเดียวกัน (66)

* FICI = (MIC ของยาเมื่อให้ร่วมกับสารสกัด/MIC ของยาเพียงอย่าเดียว) + (MIC ของสารสกัดเมื่อให้ร่วมกับยา/MIC ของสารสกัดเพียงอย่างเดียว)

การแปลผล FICI : <1.0 = เสริมฤทธิ์กัน (synergistic), 1.0 = มีแนวโน้มเสริมฤทธิ์กัน (additive), 1.0 < FICI < 2.0 = ฤทธิ์ไม่แตกต่างจากการใช้ยาเพียงตัวเดียว (indifferent), > 2.0 = ฤทธิ์ต้านกัน (antagonistic)

3.11 ผลต่อยาต้านเชื้อไวรัส

ritonavir

การศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบว่าการใช้กระเทียมในระยะยาวอาจทำให้ระดับยา ritonavir ในเลือดลดลง รวมทั้งทำให้การขับยาออกจากร่างกายเพิ่มขึ้น ซึ่งคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์น่าจะเกี่ยวข้องกับการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และ P-gp (67-68)

การศึกษาทางคลินิกแบบเปิด มีการสุ่ม และมีการไขว้กลุ่ม ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 10 คน (ชาย 5 คน, หญิง 5 คน) แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 รับประทานยา ritonavir ขนาด 400 มก. วันละ 1 ครั้ง

หลังรับประทานอาหารเช้าภายใน 10 นาที ร่วมกับสารสกัดกระเทียมไร้กลิ่นชนิดแคปซูลนิ่ม (Natural Source Odourless Garlic) ขนาด 10 มก. (เทียบเท่ากับการรับประทานกระเทียมสดขนาด 1 ก.) วันละ 2 ครั้ง นาน 4 วัน กลุ่มที่ 2 รับประทานยา ritonavir ในขนาดเดียวกันแต่ไม่ได้รับกระเทียม ทำการวิเคราะห์ผลเลือดที่เวลา 0, 0.5, 1, 2, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 12, 24, และ 30 ชั่วโมง หลังการให้ยา ผลการทดลองพบว่าการให้ยา ritonavir ร่วมกับสารสกัดกระเทียมที่ขนาดและระยะเวลาดังกล่าว ทำให้ค่า AUC $_{(0,\infty)}$ ลดลง -17% (90% confidence interval (CI), -31% ถึง 0%; range -46% ถึง 68%) และค่า C_{max} ของยา ritonavir ลดลง -1% (90% CI, -25% ถึง 31%; range -51% ถึง 136%) ซึ่งผู้ทำวิจัยสรุปว่า การรับประทานสารสกัดกระเทียมที่ขนาดและระยะเวลาดังกล่าว ไม่มีผลต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ritonavir อย่างชัดเจน เมื่อให้ร่วมกันในอาสาสมัครสุขภาพดี (69)

อย่างไรก็ตามมีการรายงานแบบ case report ระบุว่า ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV จำนวน 2 ราย รับประทานกระเทียมเป็นเวลานานกว่า 2 สัปดาห์ เกิดความเป็นพิษในระบบทางเดินอาหารและลำไส้ (gastrointestinal toxicity) อย่างรุนแรง หลังจากเริ่มการรักษาด้วยยา ritonavir (ได้รับยาในขนาด 400 มก. หรือ 600 มก. วันละ 2 ครั้ง) โดยผู้ป่วยมีอาการมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย หลังจากรับประทานกระเทียมสดหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารจากกระเทียมชนิดไร้กลิ่น (odourless soft liquid-filled garlic supplements) โดยผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหลังจากหยุดใช้กระเทียมหรือยา ritonavir โดยคาดว่ายา ritonavir อาจทำให้ความเป็นพิษต่อทางเดินอาหารของกระเทียมเพิ่มขึ้น (70)

saquinavir

การศึกษาอันตรกิริยาของยา saquinavir กับสาร AGE ในเซลล์ตับของหนูแรท โดยศึกษาผลต่อ CYP3A4 และผลต่อตัวขนส่งยา (transporters) ต่างๆ พบว่า AGE ยับยั้งการไหลของยา saquinavir ออกจากเซลล์ตับ และยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 โดยคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์น่าจะเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงการทำงานของตัวขนส่งยา (71) และการเพาะเลี้ยงเซลล์ตับของมนุษย์ชนิด HepG2 ร่วมกับ AGE ความเข้มข้น 1%v/v และยา saquinavir (ขนาด 2.5-20 ไมโครโมลาร์) เป็นเวลานาน 30 นาที พบว่า AGE ยับยั้งการขับยา saquinavir ออกจากเซลล์ทำให้ความเข้มข้นของยาในเซลล์ตับเพิ่มขึ้น และการศึกษาเพาะเลี้ยงชิ้นเนื้อตับของหนูแรทร่วมกับ AGE ความเข้มข้น 1%v/v และยา saquinavir ขนาด 20 ไมโครโมลาร์ เป็นเวลานาน 1.5 ชม. ก็พบว่าให้ผลเช่นเดียวกัน (12) การศึกษาเพิ่มเติมเพื่อพิจารณาผลต่อ hepatic efflux transporters 2 ชนิด คือ P-gp และ multidrug resistance associated protein 2 (MRP-2) ใน HepG2 พบว่า AGE ทำให้การทำงานของ P-gp และ MRP-2 เปลี่ยนแปลงไป ส่งผลให้การขับ saquinavir ออกจากเซลล์ตับลดลง (13) ส่วนการศึกษาในเซลล์ลำไส้เล็กส่วนกลางของหนูแรท และเซลล์ลำไส้ใหญ่ของมนุษย์ชนิด Caco-2 พบว่า AGE ทำให้ saquinavir ถูกขับออกนอกเซลล์มากขึ้น ในขณะเดียวกันก็ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ด้วย นอกจากนี้ saquinavir ยังจับกับ P-gp และ MRP-2 ได้ดี ส่งผลให้การดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายบริเวณลำไส้ลดลง จากผลการทดลองดังกล่าวทางผู้วิจัยคาดว่า AGE ทำให้ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยา saquinavir เปลี่ยนแปลงไปด้วย

กลไกที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของ efflux transporters ส่งผลให้ยาถูกขับออกจากเซลล์มากขึ้นและทำให้การดูดซึมยาบริเวณลำไส้ลดลง (14)

การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครสุขภาพดี อายุ >18 ปี จำนวน 10 คน โดยอาสาสมัครจะรับประทานยา saquinavir ขนาด 1,200 มก. วันละ 3 ครั้ง พร้อมมื้ออาหาร เป็นเวลา 4 วัน จำนวน 3 ช่วงคือ วันที่ 1-4, วันที่ 22-25, และวันที่ 36-39 ซึ่งแต่ละช่วงอาสาสมัครจะได้รับยา 10 ครั้ง โดยครั้งที่ 1-9 (วันที่ 1-3) จะได้รับยาพร้อมมื้ออาหารทั้ง 3 มื้อ และครั้งที่ 10 (วันที่ 4) อาสาสมัครจะได้รับยาพร้อมมื้ออาหารเช้าเพียงมื้อเดียว) และอาสาสมัครจะรับประทานยาเม็ดกระเทียม GarliPure® วันละ 2 ครั้ง (ไม่ระบุขนาดแต่คาดว่ามีขนาดเทียบเท่ากับการรับประทานกระเทียม 8 ก./วัน) พร้อมอาหารมื้อเช้าและมื้อเย็น เป็นเวลา 21 วัน คือวันที่ 5-25 ซึ่งอาสาสมัครจะได้รับกระเทียมทั้งหมด 41 ครั้ง โดยครั้งที่ 1-40 (วันที่ 5- 24) จะได้รับยาพร้อมมื้ออาหารทั้ง 2 มื้อ และครั้งที่ 41 (วันที่ 25) อาสาสมัครจะได้รับยาพร้อมมื้ออาหารเช้าเพียงมื้อเดียว ทำการวิเคราะห์ผลเลือดในวันที่ 4, 25, และ 39 ซึ่งพบว่ากระเทียมทำให้ AUC, C8h, และ Cmax ของยา saquinavir ลดลง 51%, 49%, และ 54% ตามลำดับ และหลังจากหยุดให้กระเทียมเป็นเวลา 10 วัน (10-day washout period) ค่าต่างๆ กลับมาอยู่ที่ 60%–70% ของค่าปกติ (baseline) จากผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าควรระมัดระวังการใช้กระเทียมร่วมกับยา saquinavir เพราะอาจทำให้ประสิทธิภาพของยาลดลง และกระเทียมยังส่งผลนานมากกว่า 10 วันด้วย (72) เช่นเดียวกับการศึกษาทางคลินิกแบบเปิด มีการสุ่ม และมีการไขว้กลุ่ม ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 10 คน เพื่อทดสอบผลของการรับประทานสารสกัดกระเทียมต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา saquinavir โดยอาสาสมัครจะได้รับยา saquinavir ขนาด 1,200 มก. เพียงครั้งเดียว ทำการวิเคราะห์ผลเลือดก่อนได้รับยา saquinavir และที่เวลา 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, และ 8 ชั่วโมงหลังได้รับยา saquinavir หลังจากนั้นอาสาสมัครจะได้รับสารสกัดกระเทียม GarliPure® (หนึ่งเม็ดขนาด 600 มก. ประกอบด้วย alliin 4.8 มก., sulfur 3.9 มก., thiosulfinates 3.8 มก., allicin 3.6 มก.) ขนาด 600 มก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 21 วัน พบว่าสารสกัดกระเทียมที่ขนาดดังกล่าวทำให้ค่า AUC ของยา saquinavir ลดลงอยู่ที่ 85% (95% CI; 66–109%) (10)

darunavir

การศึกษาอันตรกิริยาของยา darunavir กับ AGE ในเซลล์ตับของหนูแรท โดยศึกษาผลต่อ CYP3A4 และผลต่อตัวขนส่งยา (transporters) ต่างๆ พบว่า AGE กระตุ้นการไหลของยา darunavir ออกจากเซลล์ตับ และยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 โดยคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์น่าจะเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงการทำงานของตัวขนส่งยา (71) และการเพาะเลี้ยงเซลล์ตับของมนุษย์ชนิด HepG2 ร่วมกับ AGE ความเข้มข้น 1%v/v และยา darunavir (ขนาด 10-20 ไมโครโมลาร์) เป็นเวลานาน 30 นาที พบว่า AGE ทำให้ความเข้มข้นของยา darunavir ในเซลล์ตับลดลง และการศึกษาเพาะเลี้ยงชิ้นเนื้อตับของหนูแรทร่วมกับ AGE ความเข้มข้น 1%v/v และยา darunavir ขนาด 20 ไมโครโมลาร์ เป็นเวลานาน 1.5 ชม. ก็พบว่าให้ผลเช่นเดียวกัน (12) การศึกษาเพิ่มเติมเพื่อพิจารณาผลต่อ hepatic efflux transporters 2 ชนิด คือ P-gp และ MRP-2 ใน HepG2 พบว่า AGE ทำให้การทำงานของ P-gp และ MRP-2 เปลี่ยนแปลงไป โดยเพิ่มการขับยา darunavir

ออกจากเซลล์ตับ (13) การศึกษาในเซลล์ลำไส้เล็กส่วนกลางของหนูแรท และเซลล์ลำไส้ใหญ่ของมนุษย์ชนิด Caco-2 พบว่า AGE ทำให้ยา darunavir ถูกขับออกนอกเซลล์มากขึ้น ในขณะเดียวกันก็ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ด้วย นอกจากนี้ ยา darunavir ยังจับกับ P-gp และ MRP-2 ได้ดี ส่งผลให้การดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายบริเวณลำไส้ลดลง จากผลการทดลองดังกล่าวทางผู้วิจัยคาดว่า AGE ทำให้ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยา darunavir เปลี่ยนแปลงไปด้วยกลไกที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของ efflux transporters ส่งผลให้ยาถูกขับออกจากเซลล์มากขึ้นและทำให้การดูดซึมยาบริเวณลำไส้ลดลง (14)

มีการรายงานแบบ case report ระบุว่าการบริโภคกระเทียมทำให้ระดับยา darunavir ในเลือดลดลงจนไม่สามารถควบคุมเชื้อได้ โดยผู้ป่วยรายที่ 1 เป็นเพศชาย อายุ 27 ปี ติดเชื้อชนิด wild-type HIV-1 subtype B ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2008 เริ่มต้นการรักษาในปี ค.ศ. 2011 ด้วยยา tenofovir/emtricitabine ขนาด 200/245 มก. ร่วมกับยา ritonavir-boosted darunavir (DRV/r) ขนาด 800/100 มก. วันละ 1 ครั้ง ปริมาณไวรัสในเลือด (HIV plasma viral load; HIV-pVL) อยู่ในเกณฑ์ที่ควบคุมได้ (40 copies/มล.) เป็นเวลา 6 เดือน แต่ใน 24 เดือนต่อมาค่า HIV-pVL กลับเพิ่มขึ้น จากการวิเคราะห์ผลพบว่าความเข้มข้นของยา darunavir และ ritonavir ในเลือดต่ำกว่าระดับที่ให้ผลในการรักษา ผู้ป่วยรายงานว่าได้รับประทานกระเทียม 15 กลีบ/สัปดาห์ ทางคณะแพทย์จึงแนะนำให้หยุดการใช้กระเทียม หลังจากนั้น 1 เดือน ความเข้มข้นของยา darunavir และ ritonavir กลับเข้าสู่ระดับที่ให้ผลในการรักษา และหลังจากนั้น 3 เดือน ค่า HIV-pVL อยู่ในเกณฑ์ที่ควบคุมได้ ผู้ป่วยรายที่ 2 เป็นเพศหญิง อายุ 41 ปี ติดเชื้อชนิด HIV-1 CRF06-cpx ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2007 และเริ่มต้นการรักษาในปี ค.ศ. 2010 ด้วยยา abacavir/lamivudine ขนาด 600/300 มก./วัน ร่วมกับยา DRV/r ขนาด 600/100 มก. วันละ 2 ครั้ง หลังจากผู้ป่วยมีปริมาณไวรัสในเลือดเกินเกณฑ์ที่ควบคุมได้ จึงเข้ารับการวิเคราะห์ผลการรักษา ซึ่งพบว่าความเข้มข้นของยา darunavir และ ritonavir ในเลือดต่ำกว่าระดับที่ให้ผลในการรักษา ผู้ป่วยรายงานว่ารับประทานกระเทียมเช่นกัน แต่ไม่สามารถระบุขนาดได้ ทางคณะแพทย์จึงแนะนำให้หยุดการใช้กระเทียม หลังจากนั้น 1 เดือน ความเข้มข้นของยา darunavir และ ritonavir กลับเข้าสู่ระดับที่ให้ผลในการรักษา และหลังจากนั้น 3 เดือน ค่า HIV-pVL อยู่ในเกณฑ์ที่ควบคุมได้ (73)

จากรายงานการวิจัยทั้งหมดข้างต้นแสดงให้เห็นว่ากระเทียมและ AGE มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และการออกฤทธิ์ของยาต้านไวรัสในกลุ่ม HIV-protease inhibitors (PIs) โดยกลไกการออกฤทธิ์น่าจะเกี่ยวข้องกับทำงานของตัวขนส่งยาและเอนไซม์ CYP3A4 และแม้จะเป็นยาต้านไวรัสกลุ่มเดียวกัน แต่อาจจะเข้าจับกับตัวขนส่งยาชนิดเดียวกันที่ตำแหน่งต่างกัน จึงทำให้มีผลต่างกัน ซึ่งต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังการบริโภคกระเทียม สารสกัดกระเทียม หรือผลิตภัณฑ์ต่างๆ ที่มีส่วนผสมของกระเทียมร่วมกับยา PIs โดยเฉพาะผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาดังกล่าวอย่างต่อเนื่อง เพราะกระเทียมอาจทำให้การออกฤทธิ์ของยาลดลงจนไม่สามารถควบคุมโรคได้

3.12 ผลต่อยาต้านเชื้อมาลาเรีย

chloroquine

การศึกษาประสิทธิภาพในการต้านมาลาเรียของการใช้สาร ajoene จากกระเทียม ร่วมกับยา chloroquine ในหนูเม้าส์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดโรคมาลาเรียด้วยการฉีดเชื้อปรสิต *Plasmodium berghei* เข้าทางช่องท้องขนาด 10^5 เซลล์ โดยหนูจะได้รับ ajoene ขนาด 50 มก./กก., ยา chloroquine ขนาด 4.5 มก./กก., หรือ ajoene ขนาด 50 มก./กก. ร่วมกับยา chloroquine ขนาด 4.5 มก./กก. โดยให้เพียงครั้งเดียว พบว่า ajoene ขนาด 50 มก./กก. สามารถยับยั้งการเกิดภาวะเลือดมีปรสิต (parasitemia) ได้ดีกว่ายา chloroquine ในขณะที่การให้ ajoene ร่วมกับยา chloroquine มีประสิทธิภาพดีที่สุด โดยสามารถยับยั้งการเกิดภาวะเลือดมีปรสิตได้อย่างสิ้นเชิง และที่ขนาดดังกล่าวไม่ก่อให้เกิดความเป็นพิษแต่อย่างใด แสดงให้เห็นว่า ajoene มีฤทธิ์ต้านมาลาเรีย และสามารถเสริมการออกฤทธิ์ของยา chloroquine ได้ (74)

3.13 ผลต่อยาบำรุงตับ

DDB

การศึกษาประสิทธิภาพในการปกป้องตับของการใช้น้ำมันกระเทียม (GO) ร่วมกับยา dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5','6'-dimethylene dioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate (DDB) ในหนูแรท โดยหนูจะได้รับ GO 100 มก./กก. + ยา DDB 50 มก./กก., GO 200 มก./กก. + ยา DDB 100 มก./กก., ยา DDB 50 มก./กก., ยา DDB 100 มก./กก., GO 200 มก./กก., ยาบำรุงตับ ursodeoxycholic acid (UDCA) 25 มก./กก., หรือยาบำรุงตับ silymarin 100 มก./กก. ติดต่อกันเป็นเวลานาน 6 วัน จากนั้นจึงถูกเหนี่ยวนำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับด้วย BSO และ CCl_4 พบว่า GO + ยา DDB ทำให้ระดับของ aminotransferases ในเลือดและการทำงานของ LDH ลดลง เมื่อเทียบกับหนูที่ได้รับ GO หรือยา DDB เพียงอย่างเดียว รวมทั้งช่วยปกป้องเซลล์ตับจากการทำลายของ BSO และ CCl_4 ด้วย นอกจากนี้ GO + ยา DDB ยังมีประสิทธิภาพในการปกป้องตับดีกว่า UDCA หรือ silymarin ในขนาดที่ทำการทดสอบ และการตรวจวิเคราะห์ผลเลือดพบว่า GO + ยา DDB สามารถยับยั้งการเพิ่มไตรกลีเซอไรด์ในเลือดจากการได้รับ BSO และ CCl_4 ด้วย จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า GO สามารถเสริมฤทธิ์ปกป้องตับของยา DDB ได้ (75)

metadoxine

การศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาภาวะไขมันพอกตับจากแอลกอฮอล์ (alcoholic steatosis) ของการใช้น้ำมันกระเทียม (GO) ร่วมกับยา metadoxine (เป็น ion pair ของ pyridoxine กับ pyrrolidone carboxylate; PCA) ในหนูเม้าส์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะไขมันพอกตับด้วยอาหารที่มีเอทานอลเป็นส่วนประกอบ 37% นาน 4 สัปดาห์ โดยทำให้หนูมีระดับไตรกลีเซอไรด์และการทำงานของ CYP2E1 ในตับเพิ่มขึ้น และในสัปดาห์สุดท้าย หนูจะได้รับยา metadoxine ขนาด 50, 100, หรือ 200 มก./กก./วัน, หรือได้รับ GO ขนาด 50, 100, หรือ 200 มก./กก./วัน, หรือได้รับยา metadoxine + GO ขนาด 15+15 มก./กก./วัน, 50+50 มก./กก./วัน, หรือ 100+100 มก./กก./วัน ติดต่อกัน 6 วัน พบว่าการให้ยา metadoxine ร่วมกับ GO มีผลลดการสะสมไขมันและยับยั้งการทำงานของ CYP2E1 ได้ดีกว่าการใช้ยา metadoxine หรือ GO เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ยังทำให้การแสดงออกของ fatty acid synthase (FAS) และกระบวนการ

AMP-activated protein kinase-α (AMPKα) phosphorylation ซึ่งลดลงจากการได้รับแอลกอฮอล์ เพิ่มขึ้นสู่ระดับปกติ โดยทำให้กระบวนการ acetyl-CoA carboxylase phosphorylation เพิ่มขึ้น และพบว่าการให้ยา metadoxine ร่วมกับ GO ขนาด 50+50 มก./กก./วัน จะมีประสิทธิภาพดีที่สุด แสดงให้เห็นว่าน้ำมันกระเทียมสามารถเสริมการออกฤทธิ์ลดภาวะไขมันพอกตับจากแอลกอฮอล์ของยา metadoxine ได้ (76) อย่างไรก็ตามมีการศึกษากลไกการเสริมการออกฤทธิ์ของ GO และยา metadoxine เพิ่มเติม โดยทำการศึกษาผลของ GO ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ pyridoxine ในหนูแรท โดยหนูจะถูกแบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 (n = 7) ได้รับ pyridoxine HCl 114 มก./กก. + PCA 86 มก./กก., กลุ่มที่ 2 (n = 9) ได้รับยา metadoxine 200 มก./กก. (เทียบเท่ากับ pyridoxine HCl 114 มก./กก. + PCA 86 มก./กก.), กลุ่มที่ 3 (n = 7) ได้รับยา metadoxine 200 มก./กก. + GO 0.2 มล./กก. ซึ่งหนูทุกกลุ่มจะได้รับสารทดสอบด้วยวิธีการกรอกเข้ากระเพาะอาหาร จากนั้นจึงวิเคราะห์ผลเลือดที่เวลา 0, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360, 480, 600, และ 720 นาที หลังจากได้รับยา พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา metadoxine (กลุ่มที่ 2) มีค่า $AUC_{0-\infty}$) และ C_{max} ของ pyridoxine ในเลือด สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ pyridoxine + PCA (กลุ่มที่ 1) 40.6% และ 63.9% ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ metadoxine + GO (กลุ่มที่ 3) มีค่า AUC และค่า C_{max} สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ pyridoxine + PCA (กลุ่มที่ 1) 31.8% และ 64.9% ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม GO ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงค่า AUC หรือ C_{max} ของ pyridoxine ใน metadoxine จึงคาดว่า GO น่าจะเสริมการออกฤทธิ์ของยา metadoxine ด้วยกลไกที่ไม่เกี่ยวข้องกับการดูดซึม pyridoxine (77)

silymarin

การศึกษาประสิทธิภาพในการปกป้องตับของการใช้สารสกัดน้ำของกระเทียมร่วมกับยา silymarin ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดความเป็นพิษที่ตับด้วย NDEA และ CCl_4 โดยแบ่งหนูเป็น 8 กลุ่ม กลุ่มละ 20 ตัว กลุ่มที่ 1 ได้รับน้ำมันข้าวโพด 1 มล./วัน (กลุ่มควบคุม) นาน 3 เดือน กลุ่มที่ 2 ได้รับสารสกัดน้ำของกระเทียม 20 มก./กก./วัน นาน 3 เดือน กลุ่มที่ 3 ได้รับยา silymarin 50 มก./กก./วัน นาน 3 เดือน กลุ่มที่ 4 ได้รับสารสกัดน้ำของกระเทียม 20 มก./กก./วัน + ยา silymarin 50 มก./กก./วัน นาน 3 เดือน กลุ่มที่ 5 ได้รับ NDEA ขนาด 200 มก./กก. โดยการฉีดเข้าทางช่องท้องเพียง 1 ครั้ง ร่วมกับการได้รับ CCl_4 (ไม่ระบุขนาด) สัปดาห์ละ 1 ครั้ง โดยการฉีดเข้าเข้าใต้ผิวหนัง นาน 6 สัปดาห์ กลุ่มที่ 6-8 ได้รับสารทดสอบขนาดเดียวกับกลุ่มที่ 2-4 เป็นเวลานาน 1 สัปดาห์ จากนั้นจึงได้รับ NDEA และได้รับสารทดสอบต่อไปร่วมกับการได้รับ CCl_4 นาน 6 สัปดาห์ โดย NDEA ทำให้ระดับ AST, ALT, และ ALP ในเลือดเพิ่มขึ้น เกิดภาวะเครียดออกซิเดชั่น (oxidative stress) ในตับ โดยเกิด lipid peroxidation (LPO) มากขึ้น และเอนไซม์ที่ออกฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ เช่น SOD และ GSH มีระดับลดลง พบว่าหนูที่ได้รับสารสกัดกระเทียมหรือยา silymarin เกิดความเป็นพิษในตับน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับสารทดสอบ และการได้รับสารสกัดกระเทียมร่วมกับยา silymarin มีประสิทธิภาพในการปกป้องตับดีกว่าการใช้ยาหรือสารสกัดกระเทียมเพียงอย่างเดียว แสดงให้เห็นว่าสารสกัดน้ำของกระเทียมเสริมการออกฤทธิ์ปกป้องตับของยา silymarin ซึ่งคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์น่าจะเกี่ยวข้องกับการต้านอนุมูลอิสระ (78)

3.14 ผลต่อยากดภูมิคุ้มกัน

cyclosporine

การทดสอบเปรียบเทียบวิธีการรับประทานกระเทียมที่แตกต่างกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต (renal transplant recipients; RTR) ที่ไตสามารถทำงานได้คงที่แล้ว จำนวน 50 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่รับประทานด้วยวิธีเคี้ยวและกลุ่มที่รับประทานด้วยวิธีกลืน ซึ่งทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับกระเทียมขนาด 1 ก./วัน เป็นเวลานาน 2 เดือน หลังจากนั้นจะหยุดให้กระเทียมนาน 1 เดือน (wash-out period) แล้วจึงทำการสลับกลุ่ม จากผลการทดลองพบว่ากลุ่มที่รับประทานกระเทียมด้วยวิธีกลืน ค่า lipid profile, BUN, Cr, ระดับยา cyclosporine ในเลือด, และความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (diastolic blood pressure; DBP) ไม่เปลี่ยนแปลง แต่ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure; SBP) ลดลง จาก 138.2 เป็น 132.8 มม.ปรอท (p=0.001), ระดับ malondialdehyde (MDA) ลดลงจาก 2.4 เป็น 1.7 นาโนโมล/มล. (p=0.009) ส่วนกลุ่มที่รับประทานกระเทียมด้วยวิธีเคี้ยวระดับ cholesterol ลดลงจาก 205.1 เป็น 195.3 มก./ดล. (p=0.03), ระดับ triglyceride ลดลงจาก 195.7 เป็น 174.8 มก./ดล. (p=0.008), ระดับ MDA ลดลงจาก 2.5 เป็น 1.6 นาโนโมล/มล. (p=0.001), SBP ลดลงจาก 137.5 เป็น 129.8 มม.ปรอท (p=0.001), DBP ลดลงจาก 84.6 เป็น 77.6 มม.ปรอท (p=0.001), Cr ลดลงจาก 1.51 เป็น 1.44 มก./ดล (p=0.03) อย่างไรก็ตาม ระดับของ HDL, LDL, และ cyclosporine ในเลือดของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างชัดเจน ผู้ทำวิจัยจึงสรุปว่าการรับประทานกระเทียมด้วยวิธีการกลืนลงไปทั้งกลีบไม่มีฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือด แต่การรับประทานกระเทียมด้วยวิธีการเคี้ยว สามารถลดระดับ cholesterol, triglyceride, MDA, และลดความดันโลหิตได้ นอกจากนี้ยังพบว่า ระดับของ creatinine นั้นลดลงโดยไม่มีผลต่อระดับยา cyclosporine ในเลือด ซึ่งอาจเป็นผลมาจากฤทธิ์ต้านความเป็นพิษต่อไตของยา cyclosporine จากกระเทียม (79) อย่างไรก็ตาม การศึกษาอันตรกิริยาของกระเทียมกับยา cyclosporine ยังมีไม่มาก หากต้องการใช้ร่วมกัน ควรใช้ภายใต้การดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด

บทสรุป

จากข้อมูลข้างต้นสามารถสรุปได้ว่ากระเทียมมีผลต่อการทำงานของ CYP หลายชนิด โดยเฉพาะ CYP2E1, 2C9, และ 3A4 ทั้งผลในการยับยั้งและกระตุ้นการทำงาน ซึ่งขึ้นอยู่กับรูปแบบ ขนาด และระยะเวลาที่ได้รับ นอกจากนี้กระเทียมยังทำให้การทำงานของตัวขนส่งยาเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งอาจส่งผลต่อการขนส่งยาและการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายได้ ถึงแม้จะมีรายงานการวิจัยบางส่วนที่ระบุว่ากระเทียมไม่มีผลต่อ CYP หรือยาบางชนิด แต่กระเทียมมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยามากมายจึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาเหล่านั้นได้ แม้จะยังไม่มีรายงานอย่างชัดเจนว่ากระเทียมมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด/ยาต้านการแข็งตัวของเลือด แต่การบริโภคกระเทียมอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะตกเลือดภายในร่างกายได้ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน นอกจากนี้ยังมีรายงานการวิจัยทางคลินิกที่ระบุว่ากระเทียมทำให้การออกฤทธิ์ของยาต้านไวรัสบางชนิดลดลง การใช้ร่วมกันอาจทำให้การรักษาไม่ได้ผล ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงหรือใช้ด้วยความระมัดระวัง

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของกระเทียมต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ตารางที่ 1.1 ผลการศึกษาของกระเทียมต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาในหลอดทดลอง

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
CYP1A2	allicin	หลอดทดลอง (ไมโครโซมจากตับมนุษย์)	-	allicin ยับยั้งการทำงานของ CYP1A2 ที่ค่า IC_{50} เท่ากับ 67 ไมโครโมลาร์	(6)
CYP3A	alliin, cycloalliin, methylin, SMC, SAC, N-Acetyl-SAC, S-allomercapto-L-cysteine, และ gamma-glutamyl-SAC	หลอดทดลอง (ไมโครโซมจากตับมนุษย์)	-	เฉพาะสาร SMC และ SAC เท่านั้นที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A โดยทำให้การทำงานของ CYP3A ลดลง 20-40% เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม	(4)
CYP3A4	กระเทียมสดและผลิตภัณฑ์จากกระเทียม	หลอดทดลอง (fluorometric microtiter plate assay)	-	สารทดสอบส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ยับยั้ง 3A4	(3)
	สารสกัดกระเทียม Garlicin™	หลอดทดลอง (เซลล์ตับมนุษย์ชนิด Fa2N-4)	-	สารสกัดไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP3A4	(5)
	allicin	หลอดทดลอง (ไมโครโซมจากตับมนุษย์)	-	allicin ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ที่ค่า IC_{50} เท่ากับ 50–165 ไมโครโมลาร์	(6)
CYP3A5	กระเทียมสดและผลิตภัณฑ์จากกระเทียม	หลอดทดลอง (fluorometric microtiter plate assay)	-	สารทดสอบส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ยับยั้ง 3A5	(3)
CYP3A7	กระเทียมสดและผลิตภัณฑ์จากกระเทียม	หลอดทดลอง (fluorometric microtiter plate assay)	-	สารทดสอบส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ยับยั้ง 3A7	(3)
CYP2C9	กระเทียมสดและผลิตภัณฑ์จากกระเทียม	หลอดทดลอง (fluorometric microtiter plate assay)	-	สารทดสอบส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ยับยั้ง CYP2C9*1 แต่กระเทียมสดกระตุ้นการทำงานของ 2C9*2	(3)
	สารสกัดกระเทียม Garlicin™	หลอดทดลอง (เซลล์ตับมนุษย์ชนิด Fa2N-4)	-	สารสกัดทำให้การทำงานและการแสดงออกของ CYP2C9 mRNA ลดลง	(5)
	allicin	หลอดทดลอง (ไมโครโซมจากตับมนุษย์)	-	allicin ขนาด 3–300 ไมโครโมลาร์ ทำให้การทำงานของ CYP2C9 เพิ่มขึ้น 1.9 เท่า	(6)
CYP2C19	กระเทียมสดและผลิตภัณฑ์จากกระเทียม	หลอดทดลอง (fluorometric microtiter plate assay)	-	สารทดสอบส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ยับยั้ง 2C19	(3)

ตารางที่ 1.1 ผลการศึกษาของกระเทียมต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาในหลอดทดลอง (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
CYP2C19	allicin	หลอดทดลอง (ไมโครโซมจากตับมนุษย์)		allicin แสดงผล 2 ลักษณะ (biphasic effect) ต่อ CYP2C19 โดยในขนาดเข้มข้นต่ำ (3–30 ไมโครโมลาร์) จะกระตุ้นการทำงานของ CYP2C19 แต่ในขนาดความเข้มข้นสูง(100–300 ไมโครโมลาร์) จะยับยั้งทำงานของ CYP2C19	(6)
CYP2D6	กระเทียมสดและผลิตภัณฑ์จากกระเทียม	หลอดทดลอง (fluorometric microtiter plate assay)		สารทดสอบทั้งหมดไม่มีผลต่อ CYP2D6	(3)

ตารางที่ 1.2 ผลการศึกษาทางคลินิกของกระเทียมต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
CYP1A2	น้ำมันกระเทียมขนาด 500 มก. วันละ 3 ครั้ง	การศึกษาทางคลินิกในวัยรุ่น 12 คน และผู้สูงอายุ12 คน	28 วัน	น้ำมันกระเทียมไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP1A2	(7-8)
CYP3A4	น้ำมันกระเทียมขนาด 500 มก. วันละ 3 ครั้ง	การศึกษาทางคลินิกในวัยรุ่น 12 คน และผู้สูงอายุ12 คน	28 วัน	น้ำมันกระเทียมไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP3A4	(7-8)
	สารสกัดกระเทียม Kwai® garlic ขนาด 600 มก. ครั้งละ 3 เม็ด วันละ 2 ครั้ง	การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครสุขภาพดี 14 คน	14 วัน	สารสกัดไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP3A4	(9)
	สารสกัดกระเทียม GarliPure® ขนาด 600 มก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง	การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครสุขภาพดี 10 คน	21 วัน	สารสกัดไม่มีผลต่อการแสดงออกของ CYP3A4 ในตับ	(10)
CYP2D6	น้ำมันกระเทียมขนาด 500 มก. วันละ 3 ครั้ง	การศึกษาทางคลินิกในวัยรุ่น 12 คน และผู้สูงอายุ12 คน	28 วัน	น้ำมันกระเทียมไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP2D6	(7-8)
	สารสกัดกระเทียม Kwai® garlic ขนาด 600 มก. ครั้งละ 3 เม็ด วันละ 2 ครั้ง	การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครสุขภาพดี 14 คน	14 วัน	สารสกัดไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP2D6	(9)
CYP2E1	น้ำมันกระเทียมขนาด 500 มก. วันละ 3 ครั้ง	การศึกษาทางคลินิกในวัยรุ่น 12 คน และผู้สูงอายุ12 คน	28 วัน	น้ำมันกระเทียมทำให้การทำงานของ CYP2E1 ในอาสาสมัครวัยรุ่นและอาสาสมัครสูงอายุลดลง 39% และ 22% ตามลำดับ	(7-8)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของกระเทียมต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

ตารางที่ 2.1 การศึกษาผลของกระเทียมต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยาในหลอดทดลอง

ชนิดของโปรตีน	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
monocarboxylate transporter 1 (MCT1)	AGE ความเข้มข้น 1%v/v	หลอดทดลอง (เซลล์ Caco-2 และลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูแรท)	-	AGE เพิ่มการทำงานของ MCT1 ทั้งในลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูและเซลล์ Caco-2	(11)
H^+-dependent peptide cotransport system 1 (PepT1)	AGE ความเข้มข้น 1%v/v	หลอดทดลอง (เซลล์ Caco-2 และลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูแรท)	-	AGE กระตุ้นการทำงานของ PepT1 ในลำไส้เล็กส่วนปลายของหนู แต่ยับยั้งการทำงานของ PepT1 ในเซลล์ Caco-2	(11)
organic anion transporting polypeptide (Oatp)	AGE ความเข้มข้น 1%v/v	หลอดทดลอง (เซลล์ Caco-2 และลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูแรท)	-	AGE เพิ่มการทำงานของ Oatp ทั้งในลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูและเซลล์ Caco-2	(11)
P-glycoprotein (P-gp)	กระเทียมสดและผลิตภัณฑ์จากกระเทียม	หลอดทดลอง (colourmetric ATPase assay)	-	ยับยั้งการทำงานของ P-gp เล็กน้อยถึงปานกลาง	(3)
	AGE ความเข้มข้น 1%v/v และสารสำคัญต่างๆ ความเข้มข้น 5-125 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (เซลล์ Caco-2 และลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูแรท)	-	AGE เพิ่มการทำงานของ P-gp ทั้งในลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูและเซลล์ Caco-2 ในขณะที่สารสำคัญต่างๆ เพิ่มการทำงานของ Pgp ในลำไส้เล็กส่วนปลายของหนู แต่การทดลองในเซลล์ Caco-2 ให้ผลที่ไม่ชัดเจน	(11-14)
multidrug resistance associated protein 2 (MRP-2)	AGE ความเข้มข้น 1%v/v	หลอดทดลอง (เซลล์ Caco-2 และลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูแรท)	-	AGE เพิ่มการทำงานของ MRP-2 ทั้งในลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูและเซลล์ Caco-2	(11-14)
breast cancer resistance protein (BCRP)	AGE ความเข้มข้น 1%v/v	หลอดทดลอง (เซลล์ Caco-2 และลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูแรท)	-	AGE กระตุ้นการทำงานของ BCRP ในลำไส้เล็กส่วนปลายของหนู แต่ยับยั้งการทำงานของ BCRP ในเซลล์ Caco-2	(11-14)
organic cation transporter 1 (OCT1)	AGE ความเข้มข้น 1%v/v	หลอดทดลอง (เซลล์ Caco-2 และลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูแรท)	-	AGE ไม่มีผลต่อการทำงานของ OCT1	(11-14)

ตารางที่ 2.2 การศึกษาทางคลินิกของกระเทียมต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

ชนิดของโปรตีน	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
P-glycoprotein (P-gp)	สารสกัดกระเทียม GarliPure® ขนาด 600 มก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง	การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครสุขภาพดี 10 คน	21 วัน	เพิ่มการแสดงออกของ P-gp บริเวณลำไส้เล็ก	(10)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของกระเทียมต่อยาแผนปัจจุบัน

ตารางที่ 3.1 การศึกษาผลของกระเทียมต่อยาแผนปัจจุบันในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
1. ยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด/ยาต้านการแข็งตัวของเลือด				
- dipyridamole	หลอดทดลอง (Everted gut sac model)	DAT 10 และ 50 มคก./มล. ร่วมกับยา dipyridamole 12.5 มคก./มล.	-	DAT ทำให้การดูดซึมยา dipyridamole บริเวณลำไส้เล็กส่วนปลายและส่วนกลางลดลง (31)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	DAT 10 หรือ 20 มก./กก. ร่วมกับยา dipyridamole ในรูปแบบต่างๆ คือ ยาน้ำแขวนตะกอน 80 มก./กก. (กรอกเข้ากระเพาะอาหาร), หรือยาน้ำใส 40 มก./กก. (กรอกเข้ากระเพาะอาหาร), หรือฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ 3 มก./กก.	15 วัน	DAT ทำให้ค่า C_{max} และ $AUC_{0\text{-}24\ h}$ ของยา dipyridamole ที่ให้ด้วยวิธีกรอกเข้ากระเพาะอาหาร (ยาน้ำแขวนตะกอนและยาน้ำใส) ลดลงอย่างชัดเจน ในขณะที่พบความเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยในกลุ่มที่ได้รับยา dipyridamole ด้วยวิธีฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (31)
2. ผลต่อยาขับปัสสาวะ				
- hydrochlorothiazide (HCTZ)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	GH 125, 250 และ 500 มก./กก. ร่วมกับยา HCTZ 10 มก./กก./วัน	30 วัน	GH ขนาด 250 มก./กก. ช่วยเสริมฤทธิ์ปกป้องหัวใจของยา HCTZ (32-33)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	GH 125, 250 และ 500 มก./กก. ร่วมกับยา HCTZ 10 มก./กก./วัน	30 วัน	- GH ทำให้ฤทธิ์ขับปัสสาวะของยา HCTZ เพิ่มขึ้น - GH เสริมฤทธิ์ปกป้องหัวใจของยา HCTZ - GH มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา HCTZ (34)
3. ผลต่อยาลดความดันโลหิต				
- propranolol	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	GH 125, 250 และ 500 มก./กก. ร่วมกับยา propranolol 10 มก./กก./วัน	30 วัน	GH ขนาด 125 และ 250 มก./กก. เสริมฤทธิ์ปกป้องหัวใจของยา propranolol ในขณะที่ GH-500 ก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อหัวใจ โดยความเป็นพิษดังกล่าวไม่ลดลงแม้จะให้ร่วมกับยา propranolol (35- 36)

ตารางที่ 3.1 การศึกษาผลของกระเทียมต่อยาแผนปัจจุบันในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
3. ผลต่อยาลดความดันโลหิต (ต่อ) - atenolol	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	AGE 2 มล./กก. หรือ 5 มล./กก. หรือ SAC 13.1 มก./กก. หรือ 32.76 มก./กก. ร่วมกับยา atenolol 6 มก./กก.	3 สัปดาห์	- AGE และ SAC สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการปกป้องหัวใจของยา atenolol ซึ่งให้ผลดีกว่าการใช้ยาเพียงอย่างเดียว โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ - การให้ร่วมกับยา atenolol พบว่า SAC มีประสิทธิภาพดีกว่า AGE แต่การใช้ SAC ขนาด 13.1 มก./กก. ร่วมกับยา atenolol ขนาด 6 มก./กก. ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลงประมาณ 20% ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมหากต้องการนำมาใช้ร่วมกัน (37)
- captopril	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	FGH 125 และ 250 มก./กก. หรือ SACS 0.111 และ 0.222 มก./กก./วัน (เทียบเท่ากับ FGH 125 และ 250 มก./กก. ตามลำดับ) ร่วมกับยา captopril 30 มก./กก.	3 สัปดาห์	- การให้ยา captopril ร่วมกับ FGH ขนาด 250 มก./กก. ทำให้การทำงานของ LDH และ CK-MB ในเลือดลดลง - FGH ขนาด 250 มก./กก. เสริมการออกฤทธิ์ของยา captopril ได้ดีกว่า SACS ขนาด 0.222 มก./กก. (38)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท) และหลอดทดลอง (ลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูตะเภา)	SACS ร่วมกับยา captopril ในอัตราส่วน 4:1	-	SACS เสริมฤทธิ์ลดความดันโลหิตและฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ angiotensin-converting enzyme (ACE) ของยา captopril ได้อย่างมีประสิทธิภาพ (38)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	GH 125 มก./กก., 250 มก./กก., และ 500 มก./กก. ร่วมกับยา captopril 30 มก./กก.	30 วัน	การให้ GH ร่วมกับยา captopril มีประสิทธิภาพในการปกป้องหัวใจดีกว่าการใช้ยาเพียงอย่าง (39)
- diltiazem	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	GH 250 มก./กก. หรือ 500 มก./กก. ร่วมกับยา diltiazem 30 มก./กก.	30 วัน	- การให้ GH ร่วมกับยา diltiazem มีประสิทธิภาพในการปกป้องหัวใจดีกว่าการใช้ยาเพียงอย่างเดียว - การให้ยา diltiazem ร่วมกับ GH ขนาด 250 มก./กก. ให้ผลดีกว่าขนาด 500 มก./กก. (40)
- verapamil	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	GH 250 มก./กก. หรือ 500 มก./กก. ร่วมกับยา verapamil 30 มก./กก.	30 วัน	- การให้ GH ร่วมกับยา verapamil จะมีประสิทธิภาพในการปกป้องหัวใจดีกว่าการใช้ยาเพียงอย่างเดียว - การให้ยา verapamil ร่วมกับ GH ขนาด 250 มก./กก. ให้ผลดีกว่าขนาด 500 มก./กก. (40)
- nifedipine	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	GH 250 มก./กก. หรือ 500 มก./กก. ร่วมกับยา nifedipine 6 มก./กก.	30 วัน	- การให้ GH ร่วมกับยา nifedipine มีประสิทธิภาพในการปกป้องหัวใจดีกว่าการใช้ยาเพียงอย่างเดียว - การให้ยา nifedipine ร่วมกับ GH ขนาด 250 มก./กก. ให้ผลดีกว่าขนาด 500 มก./กก. (40)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	DAT 20 มก./กก. ร่วมกับยา nifedipine 3 มก./กก. (กรอกเข้ากระเพาะอาหาร), หรือฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ 0.75 มก./กก.	ให้แบบครั้งเดียว และให้ต่อเนื่อง 15 วัน	- การให้ DAT ทั้งแบบให้ครั้งเดียว และแบบให้ต่อเนื่อง 15 วัน ทำให้ค่า C_{max} และ $AUC_{0\text{-}24\ h}$ ของยา nifedipine ที่ให้ด้วยวิธีกรอกเข้ากระเพาะอาหารเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ในขณะที่พบความเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยในกลุ่มที่ได้รับยา nifedipine ด้วยวิธีฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (41)

ตารางที่ 3.1 การศึกษาผลของกระเทียมต่อยาแผนปัจจุบันในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
3. ผลต่อยาลดน้ำตาลในเลือด				
- metformin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดกระเทียม (garlic ayurvedic extract) 500 มก./กก. ร่วมกับยา metformin 320 มก./กก.	8 วัน	สารสกัดทำให้ค่า C_{max} และ; AUC_{0-12h} ของยา metformin เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน และทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยา (half-life) เพิ่มขึ้นเล็กน้อย (43)
- glibenclamide	สัตว์ทดลอง (หนูแรทถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วย streptozotocin)	สารสกัดน้ำของกระเทียม 500 มก./กก. ร่วมกับยา glibenclamide 0.25 มก./กก. หรือ 0.5 มก./กก.	-	การให้สารสกัดร่วมกับยา glibenclamide สามารถลดน้ำตาลในเลือดได้ดีกว่าการให้ยาเพียงอย่างเดียว (45)
- vildagliptin	สัตว์ทดลอง (หนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วย streptozotocin และ nicotinamide)	สารสกัดน้ำ-แอลกอฮอล์ของกระเทียม 400 มก./นน. ตัว 1 กก./วัน ร่วมกับยา vildagliptin 3 มก./นน. ตัว 1 กก./วัน	28 วัน	การให้สารสกัดร่วมกับยา vildagliptin สามารถลดน้ำตาลในเลือดได้ดีกว่าการใช้ยาเพียงอย่างเดียว (46)
4. ผลต่อยาลดไขมันในเลือด				
- atorvastatin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	ยา atorvastatin 10 มก./นน. ตัว 1 กก. + อาหารที่มีส่วนผสมของกระเทียม 1%, ยา atorvastatin 5 มก./นน.ตัว 1 กก. (maintained) + อาหารที่มีส่วนผสมของกระเทียม 0.5%, ยา atorvastatin 7.5 มก./นน. ตัว 1 กก. (maintained) + อาหารที่มีส่วนผสมของกระเทียม 0.25%, ยา atorvastatin 2.5 มก./นน.ตัว (maintained) 1 กก. + อาหารที่มีส่วนผสมของกระเทียม 0.75%	12 สัปดาห์	กระเทียมทำให้ค่า C_{max}, ค่าครึ่งชีวิต, AUC, และค่า MRT ของยา atorvastatin เพิ่มขึ้น ในขณะที่ค่าคงที่การกำจัดยาออกจากร่างกายลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ได้รับ แต่ไม่มีผลต่อ T_{max} (49)
5. ผลต่อยาต้านมะเร็ง				
- sulindac	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิด SW-480 และ HT-29)	SAC และ SAMC ความเข้มข้น 100 และ 200 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับยา sulindac ความเข้มข้น 100, 150, และ 200 ไมโครโมลาร์	-	- การใช้ SAMC ขนาด 200 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับยา sulindac ขนาด 200 ไมโครโมลาร์ สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ SW-480 และ HT-29 ได้ นอกจากนี้ยังเหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดการตายแบบ apoptosis และเพิ่มการทำงานของ caspase 3 ด้วย แต่ SAC ไม่แสดงผลดังกล่าว (50)
- cisplatin	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งรังไข่ของมนุษย์ชนิด SKOV3)	น้ำมันกระเทียมร่วมกับ cisplatin (ไม่ระบุขนาด)	-	- การให้น้ำมันกระเทียมร่วมกับยา cisplatin สามารถยับยั้งการเจิญเติบโตของ SKOV3 ได้ดีกว่าการให้ยาเพียงอย่างเดียว (51)

ตารางที่ 3.1 การศึกษาผลของกระเทียมต่อยาแผนปัจจุบันในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
5. ผลต่อยาต้านมะเร็ง (ต่อ) - naltrexone	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์ถูกปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งชนิด WEHI-164 fibrosarcoma)	AGE 100 มก./กก. ร่วมกับยา naltrexone 0.5 มก./กก. โดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง 3 ครั้ง/สัปดาห์	28 วัน	- AGE ร่วมกับยา naltrexone และกลุ่มที่ได้รับยา naltrexone เพียงอย่างเดียวมีค่าอัตราส่วน CD4+/CD8+ และการสร้าง IFN-γ ของเซลล์ม้ามเพิ่มขึ้น - หนูกลุ่มที่ได้รับ AGE ร่วมกับยา naltrexone มีอายุยาวนานกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว และเนื้องอกมีการเจริญเติบโตที่ช้าลง - การให้ AGE ร่วมกับยา naltrexone สามารถเพิ่มการตอบสนองของภูมิคุ้มกันเพื่อออกฤทธิ์ต้านการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ (52)
- docetaxel	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากที่ดื้อต่อการใช้ฮอร์โมน 3 ชนิด คือ PC3, DU145, 22Rv1)	SAMC 100 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับยา docetaxel 0.5 นาโนกรัม/มล.	-	- การใช้ SAMC ร่วมกับยา docetaxel ให้ผลดีกว่าการใช้ยาเพียงอย่างเดียว โดย SAMC สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของยา docetaxel ได้ 9-50% เมื่อเทียบกับการใช้ยา docetaxel เพียงอย่างเดียว (53)
	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งกระเพาะอาหารของมนุษย์ 3 ชนิด คือ BGC823, SGC7901, AGS)	DAT 40 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับยา docetaxel 10 นาโนโมลาร์	-	การให้ DAT ร่วมกับยา docetaxel ทำให้เซลล์มะเร็งตอบสนองต่อยาดีขึ้น ซึ่งให้ผลดีกว่าการให้ยาเพียงอย่างเดียว (54)
	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์ที่ถูกปลูกถ่ายเซลล์มะเร็ง)	SAMC 200 มก./กก./วัน ร่วมกับยา docetaxel 7.5 มก./กก./สัปดาห์	23 วัน	- การให้ SAMC ร่วมกับยา docetaxel ต้านเซลล์มะเร็งได้มากกว่าการใช้ยาเพียงอย่างเดียวถึง 53% (53)
7. ผลต่อยาแก้แพ้ - fexofenadine	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	Garlix® 120 มก./กก./วัน นาน 14 วัน ในวันที่ 15 หนูจะได้รับยา fexofenadine 100 มก./กก. (กรอกเข้ากระเพาะอาหาร) หรือ 10 มก./กก. (ฉีดเข้าหลอดเลือดดำบริเวณองคชาต)	15 วัน	- สารสกัดกระเทียมทำ $AUC_{0-\infty}$ และ C_{max} ของการให้ยา fexofenadine ทางปาก เพิ่มขึ้น 47% และ 85% ตามลำดับ แต่ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ fexofenadine ทางหลอดเลือดดำ - สารสกัดกระเทียมทำให้การขับ fexofenadine ออกมากับน้ำดีเพิ่มขึ้น 71% และการแสดงออกของตัวขนส่งยาชนิด Oatp1a5 บริเวณลำไส้เล็กเพิ่มขึ้น 88% แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ P-gp ซึ่งการกระตุ้น Oatp1a5 ส่งผลให้การดูดซึม fexofenadine แบบให้ทางปากเพิ่มขึ้น (57)
8. ผลต่อยาต้านเชื้อแบคทีเรีย - ceftazidime	หลอดทดลอง (เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Klebsiella pneumoniae* ชนิดดื้อยา 237 สายพันธุ์)	น้ำมันกระเทียม, DAS, DADS, DAT, และ DATS (ไม่ระบุขนาด)	-	น้ำมันกระเทียมและสารสำคัญในกลุ่ม diallyl sulphides โดยเฉพาะ DAT และ DATS สามารถเสริมการออกฤทธิ์ของยา ceftazidime ได้ (58)

ตารางที่ 3.1 การศึกษาผลของกระเทียมต่อยาแผนปัจจุบันในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
8. ผลต่อยาต้านเชื้อแบคทีเรีย (ต่อ)				
- imipenem	หลอดทดลอง (เชื้อ *P. aeruginosa* และ *K. pneumoniae* ชนิดดื้อยา 237 สายพันธุ์)	น้ำมันกระเทียม, DAS, DADS, DAT, และ DATS (ไม่ระบุขนาด)	-	น้ำมันกระเทียมและสารสำคัญในกลุ่ม diallyl sulphides โดยเฉพาะ DAT และ DATS สามารถเสริมการออกฤทธิ์ของยา imipenem ได้ (58)
- meropenem	หลอดทดลอง (เชื้อ *P. aeruginosa* และ *K. pneumoniae* ชนิดดื้อยา 237 สายพันธุ์)	น้ำมันกระเทียม, DAS, DADS, DAT, และ DATS (ไม่ระบุขนาด)	-	น้ำมันกระเทียมและสารสำคัญในกลุ่ม diallyl sulphides โดยเฉพาะ DAT และ DATS สามารถเสริมการออกฤทธิ์ของยา meropenem ได้ (58)
- gentamicin	หลอดทดลอง (เชื้อ *P. aeruginosa* และ *K. pneumoniae* ชนิดดื้อยา 237 สายพันธุ์)	น้ำมันกระเทียม, DAS, DADS, DAT, และ DATS (ไม่ระบุขนาด)	-	น้ำมันกระเทียมและสารสำคัญในกลุ่ม diallyl sulphides โดยเฉพาะ DAT และ DATS สามารถเสริมการออกฤทธิ์ของยา gentamicin ได้ (58)
	หลอดทดลอง (เชื้อ *Escherichia coli*)	AGE, กระเทียมผงสกัด, SAC, DAS, และ DADS ทำการศึกษา 2 วิธี - วิธีที่ 1 ให้สารทดสอบต่างๆ ในขนาด 1 มก./มล. ร่วมกับยา gentamicin 2.7 มคก./มล. - วิธีที่ 2 ให้สารทดสอบต่างๆ ในขนาด 1, 0.5, 0.25 มก./มล. ร่วมกับยา gentamicin 2.6 มคก./มล.		สารสกัดและสารสำคัญต่างๆ ไม่ทำให้การออกฤทธิ์ของยา gentamicin ลดลง และการให้ SAC, DAS, DADS เพียงอย่างเดียวสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ *E. Coli* ได้ อีกทั้งยังเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของยา gentamicin เมื่อให้ร่วมกันด้วย (59)
- cefazolin	หลอดทดลอง (เชื้อ *Staphylococcus* spp. 40 สายพันธุ์ (*S. aureus* 20 สายพันธุ์ และ *S. epidermidis* 20 สายพันธุ์) และ *P. aeruginosa*)	allicin	-	allicin มีค่าความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย 90% (MIC_{90}) >512 มคก./มล. แต่เมื่อใช้ขนาด 1/8 – ½ ของ MIC ร่วมกับ cefazolin พบว่าทำให้ค่า MIC_{90} ลดลง 4-128 เท่า (60)
- oxacillin	หลอดทดลอง (เชื้อ *Staphylococcus* spp. 40 สายพันธุ์ (*S. aureus* 20 สายพันธุ์ และ *S. epidermidis* 20 สายพันธุ์) และ *P. aeruginosa*)	allicin	-	allicin มีค่าความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย 90% (MIC_{90}) >512 มคก./มล. แต่เมื่อใช้ขนาด 1/8 – ½ ของ MIC ร่วมกับ oxacillin พบว่าทำให้ค่า MIC_{90} ลดลง 32-64 เท่า (60)

ตารางที่ 3.1 การศึกษาผลของกระเทียมต่อยาแผนปัจจุบันในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
8. ผลต่อยาต้านเชื้อแบคทีเรีย (ต่อ) - cefoperazone	หลอดทดลอง (เชื้อ *Staphylococcus* spp. 40 สายพันธุ์ (*S. aureus* 20 สายพันธุ์ และ *S. epidermidis* 20 สายพันธุ์) และ *P. aeruginosa*)	allicin	-	allicin มีค่าความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย 90% (MIC_{90}) >512 มคก./มล. แต่เมื่อใช้ขนาด 1/8 – ½ ของ MIC ร่วมกับ cefoperazone พบว่าทำให้ค่า MIC_{90} ลดลง 8-16 เท่า (60)
- ciprofloxacin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดน้ำของกระเทียม (กระเทียม 5 ก./น้ำ 20 มล.) 2 มล./กก. นาน 10 วัน และในวันที่ 11 ได้รับสารสกัดน้ำของกระเทียมร่วมกับยา ciprofloxacin 20 มก./กก.	11 วัน	- กระเทียมทำให้ค่า AUC ของยา ciprofloxacin เพิ่มขึ้น - กระเทียมทำให้ค่า Vd และ CL ของยา ciprofloxacin ลดลง - การวิเคราะห์ของเหลวภายในปอดพบว่ากระเทียมทำให้ค่า C_{max} ของยา ciprofloxacin สูงขึ้น และทำให้ T_{max} ยาวนานขึ้น (61)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการติดเชื้อ *E. coli* Z17, O2:K1:H- ในท่อปัสสาวะ)	กระเทียมเข้มข้น 9 มก./กก. ร่วมกับยาciprofloxacin 2.5 มก./กก. ละลายในน้ำกลั่น 1 มล. วันละ 2 ครั้ง	3 สัปดาห์	หนูมีปริมาณแบคทีเรียและอาการอักเสบในต่อมลูกหมากลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยกลุ่มที่ได้รับกระเทียมเพียงอย่างเดียวให้ผลดีกว่ากลุ่มควบคุม และกลุ่มที่ได้รับกระเทียมร่วมกับ ciprofloxacin ให้ผลดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ ciprofloxacin เพียงอย่างเดียว (62)
- isoniazid	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดน้ำของกระเทียม (กระเทียม 5 ก./น้ำ 20 มล.) 2 มล./กก. นาน 10 วัน และในวันที่ 11 ได้รับสารสกัดน้ำของกระเทียมร่วมกับยา isoniazid 15 มก./กก.	11 วัน	- กระเทียมทำให้ค่า AUC ของยา isoniazid เพิ่มขึ้น - กระเทียมทำให้ค่า CL ของยา isoniazid ลดลง แต่มีผลต่อค่า Vd เพียงเล็กน้อย - กระเทียมไม่มีผลต่อ C_{max} ของยา isoniazid แต่ก็ทำให้ T_{max} ยาวนานขึ้น (61)
9. ผลต่อยาต้านเชื้อรา - ketoconazole และ fluconazole	หลอดทดลอง (เชื้อ *Trichophyton rubrum*)	allicin	7-10 วัน	allicin มีฤทธิ์ต้านเชื้อราและการใช้ร่วมกับยาต้านเชื้อราในกลุ่ม azoles สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของยาได้ (65-66)
- sulfametoxazol /trimethoprim (SMT)	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์ที่ติดเชื้อ (*Paracoccidioides brasiliensis*)	SMT (15 มก./กก. และ 3 มก./กก.) ร่วมกับ ajoene 10 มก./กก. โดยหนูจะได้รับสารทดสอบทุกๆ 24 ชั่วโมง	45 วัน	- ajoene ร่วมกับ SMT มีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อดีกว่าการใช้ยาเพียงอย่างเดียว (63)
- amphotericin B	สัตว์ทดลองและหลอดทดลอง (เชื้อ *Candida albicans*)	allicin	-	- allicin เสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อราของ AmB ได้ แต่ allicin จะไม่แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อราเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว - allicin เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะออกซิเดชั่นของโฟสโฟไลปิด (phospholipid peroxidation) ที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ของ C. albicans ทำให้ความสามารถในการต้านฤทธิ์ยาของเชื้อลดลง ส่งผลให้ AmB ออกฤทธิ์ได้มากขึ้น (64)

ตารางที่ 3.1 การศึกษาผลของกระเทียมต่อยาแผนปัจจุบันในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
10. ผลต่อยาต้านเชื้อไวรัส - ritonavir	หลอดทดลองและสัตว์ทดลอง	-	-	- การใช้กระเทียมในระยะยาวอาจทำให้ระดับยา ritonavir ในเลือดลดลง รวมทั้งทำให้การขับยาออกจากร่างกายเพิ่มขึ้น ซึ่งคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์น่าจะเกี่ยวข้องกับการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และ P-gp (67-68)
- saquinavir	หลอดทดลอง (เซลล์ตับของหนูแรทและเซลล์ตับ HepG2)	AGE 1%v/v ร่วมกับยา saquinavir 2.5-20 ไมโครโมลาร์	-	- AGE ยับยั้งการไหลของยา saquinavir ออกจากเซลล์ตับและยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 (12, 71) - AGE ทำให้การทำงานของ Pgp และ MRP-2 เปลี่ยนแปลงไป ส่งผลให้การขับ saquinavir ออกจากเซลล์ตับลดลง (13)
	หลอดทดลอง (เซลล์ลำไส้เล็กส่วนกลางของหนูแรทและเซลล์ลำไส้ใหญ่ Caco-2)	AGE 1%v/v ร่วมกับยา saquinavir 10 ไมโครโมลาร์	-	AGE ทำให้ saquinavir ถูกขับออกนอกเซลล์มากขึ้น ในขณะเดียวกันก็ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ด้วย นอกจากนี้ saquinavir ยังจับกับ P-gp และ MRP-2 ได้ดี ส่งผลให้การดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายบริเวณลำไส้ลดลง (14)
- darunavir	หลอดทดลอง (เซลล์ตับของหนูแรทและเซลล์ตับ HepG2)	AGE 1%v/v ร่วมกับยา darunavir 2.5-20 ไมโครโมลาร์	-	- AGE เพิ่มการขับ darunavir ออกจากเซลล์ตับ (6, 12-13)
	หลอดทดลอง (เซลล์ลำไส้เล็กส่วนกลางของหนูแรทและเซลล์ลำไส้ใหญ่ Caco-2)	AGE 1%v/v ร่วมกับยา darunavir 10-100 ไมโครโมลาร์	-	- AGE ทำให้ darunavir ถูกขับออกนอกเซลล์มากขึ้น (14)
11. **ผลต่อยาต้านเชื้อมาลาเรีย** - chloroquine	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์ที่ติดเชื้อ *Plasmodium berghei*)	ajoene 50 มก./กก. ร่วมกับยา chloroquine 4.5 มก./กก.	-	การให้ ajoene ร่วมกับยา chloroquine สามารถยับยั้งการเกิดภาวะเลือดมีปรสิตได้อย่างสิ้นเชิง (74)

ตารางที่ 3.1 การศึกษาผลของกระเทียมต่อยาแผนปัจจุบันในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
12 .ผลต่อยาบำรุงตับ - dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5','6'-dimethylene dioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate (DDB)	สัตว์ทดลอง (หนูแรทที่ตับเป็นพิษจากการได้รับ BSO และ CCl_4	น้ำมันกระเทียม 100 มก./กก. + ยา DDB 50 มก./กก., น้ำมันกระเทียม 200 มก./กก. + ยา DDB 100 มก./กก.	6 วัน	- น้ำมันกระเทียม + ยา DDB ทำให้ระดับของ aminotransferases ในเลือดและการทำงานของ LDH ลดลงเมื่อเทียบกับหนูที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว - น้ำมันกระเทียม + ยา DDB มีประสิทธิภาพในการปกป้องตับดีกว่า Ursodeoxycholic acid หรือ silymarin ในขนาดที่ทำการทดสอบ - น้ำมันกระเทียม + ยา DDB สามารถยับยั้งการเพิ่มไตรกลีเซอไรด์ในเลือดจากการได้รับ BSO และ CCl_4 (75)
- metadoxine	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะไขมันพอกตับ)	น้ำมันกระเทียม + ยา metadoxine 15+15 มก./กก./วัน, 50+50 มก./กก./วัน, หรือ 100+100 มก./กก./วัน	6 วัน	- การให้น้ำมันกระเทียมร่วมกับยา metadoxine มีผลลดการสะสมไขมันและยับยั้งการทำงานของ CYP2E1 ได้ดีกว่าการใช้ยาเพียงอย่างเดียว - การให้น้ำมันกระเทียมร่วมกับยา metadoxine ขนาด 50+50 มก./กก./วัน มีประสิทธิภาพดีที่สุด (76)
- silymarin	สัตว์ทดลอง (หนูแรทที่ตับเป็นพิษจากการได้รับ NDEA และ CCl_4)	สารสกัดน้ำของกระเทียม 20 มก./กก./วัน + ยา silymarin 50 มก./กก./วัน	7 สัปดาห์	การให้สารสกัดร่วมกับยา silymarin มีประสิทธิภาพในการปกป้องตับดีกว่าการใช้ยาเพียงอย่างเดียว (78)

ตารางที่ 3.2 ผลการศึกษาทางคลินิกของกระเทียมต่อยาแผนปัจจุบัน

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
1. ยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด/ยาต้านการแข็งตัวของเลือด - warfarin	การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครชายสุขภาพดี 12 คน	Garliplex 2000® ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้งร่วมกับยา warfarin 25 มก.	2 สัปดาห์	กระเทียมไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา warfarin (26)
	case report	ใช้ยา warfarin (ไม่ระบุขนาด) ร่วมกับสารสกัดกระเทียม (ไม่ระบุขนาดและชนิดของสารสกัด)	-	ระยะเวลาที่เลือดใช้ในการแข็งตัว (clotting time) ยาวนานขึ้นและทำให้ค่า INR สูงขึ้น การแข็งตัวของเลือดช้าลง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ (27)
	การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติที่หลอดเลือดและหัวใจและได้รับการรักษาด้วยยา warfarin 48 คน	AGE 5 มล. วันละ 2 ครั้ง	12 สัปดาห์	ไม่พบภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้นแบบผิดปกติ พบอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ปวดศีรษะ อ่อนล้า มีไข้ และเวียนศีรษะ แต่ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จึงสรุปว่า การใช้ AGE ร่วมกับยา warfarin มีความปลอดภัยหากใช้ภายใต้การดูแลอย่างใกล้ชิดของแพทย์ (28)
- fluindione	case report	ผู้ป่วยรับประทานยาเม็ดกระเทียมขนาด 600 มก./วัน ร่วมกับ fluindione (ไม่ระบุขนาด) และมีการใช้ยา enalapril 20-มก., furosemide 40-มก., และ pravastatin 20-มก. ร่วมด้วย	12 วัน	ค่า INR ของผู้ป่วยลดลงจากค่าปกติ 2.5 เป็นต่ำกว่า 2 (1.2-1.8) ติดต่อกันนาน 12 วัน เมื่อหยุดใช้กระเทียม หลังจากนั้นเป็นเวลา 4 วัน ค่า INR ของผู้ป่วยเริ่มกลับเข้าสู่ค่าปกติ (29)
- cilostazol	การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเบาหวาน 14 คน	AGE 600 มก./วัน + ยา cilostazol 100 มก./วัน	7 วัน	AGE ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ cilostazol (30)
2. ยาลดความดันโลหิต - lisinopril	case report	ผู้ป่วยรับประทาน lisinopril ขนาด 15 มก./วัน ร่วมกับน้ำมันกระเทียมขนาด 4 มก./วัน	3 วัน	ผู้ป่วยมีอาการหน้ามืดขณะยืน เมื่อตรวจค่าความดันโลหิตพบว่ามีค่าอยู่ที่ 90/60 มม.ปรอท และหลังจากหยุดรับประทานน้ำมันกระเทียม ค่าความดันโลหิตกลับมาอยู่ที่ 135/90 มม.ปรอท (42)
3. ยาลดน้ำตาลในเลือด - metformin	การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเบาหวาน 60 คน	กลุ่มที่ 1 ได้รับยาเม็ดกระเทียม (Kwai) ขนาด 300 มก. วันละ 3 ครั้ง + metformin ขนาด 500 มก. วันละ 2 ครั้ง	24 สัปดาห์	กลุ่มที่ได้รับกระเทียมมีระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารลดลง 3.12% ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร ลดลง 0.59% และกระเทียมทำให้ค่าเฉลี่ยผลรวมคอเลสเตอรอล, LDL, และไตรกลีเซอไรด์ในเลือดลดลง รวมทั้งทำให้ HDL เพิ่มขึ้น (44)
4. ยาลดไขมันในเลือด - simvastatin และ pravastatin	การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครสุขภาพดี 10 คน	simvastatin หรือ pravastatin ขนาด 20 มก. เพียงครั้งเดียว ร่วมกับ GarliPure® 600 มก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง	21 วัน	กระเทียมไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา simvastatin และ pravastatin (10)

ตารางที่ 3.2 ผลการศึกษาทางคลินิกของกระเทียมต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
5. ยาต้านมะเร็ง				
- docetaxel	การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย 10 คน	ผู้ป่วยได้รับยา docetaxel มาแล้ว 3 สัปดาห์ จากการรักษา 4 สัปดาห์) ในวันที่ 3 หลังจากได้รับยาต้านมะเร็งขนาดแรกของสัปดาห์ที่ 3 ผู้ป่วยได้ GarliPure® 600 มก. วันละ 2 ครั้ง	12 วัน	กระเทียมทำให้ค่า CL ของยา docetaxel ลดลงเพียงเล็กน้อย (55)
6. ยาบรรเทาปวดลดไข้				
- acetaminophen (paracetamol)	การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครสุขภาพดี 16 คน	AGE ขนาด 10 มล./วัน นาน 3 เดือน และได้รับยา paracetamol ขนาด 1 ก. ก่อนการทดลอง (ก่อนได้รับกระเทียม), ทุกสิ้นเดือน, และหลังจากจบการทดลอง (หลังจากได้รับ AGE ครั้งสุดท้าย) 1 เดือน	3 เดือน	AGE มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา paracetamol เพียงเล็กน้อย และไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก (56)
7. ยาต้านเชื้อไวรัส				
- ritonavir	การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครสุขภาพดี 10 คน	ยา ritonavir 400 มก. วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับสารสกัดกระเทียม 10 มก. วันละ 2 ครั้ง	4 วัน	กระเทียมไม่มีผลต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ritonavir อย่างชัดเจน (69)
	case report	กระเทียม (ไม่ระบุขนาด) ร่วมกับยา ritonavir 400 มก. หรือ 600 มก. วันละ 2 ครั้ง	2 สัปดาห์	ผู้ป่วยมีอาการมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย โดยผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหลังจากหยุดใช้กระเทียมหรือยา ritonavir โดยคาดว่ายา ritonavir อาจทำให้ความเป็นพิษต่อทางเดินอาหารของกระเทียมเพิ่มขึ้น (70)
- saquinavir	การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครสุขภาพดี 10 คน	ยา saquinavir 1,200 มก. วันละ 3 ครั้ง ร่วมกับ GarliPure® วันละ 2 ครั้ง	25 วัน	กระเทียมทำให้ AUC, C8h, และ Cmax ของยา saquinavir ลดลง 51%, 49%, และ 54% ตามลำดับ และหลังจากหยุดให้กระเทียมเป็นเวลา 10 วัน ค่าต่างๆ กลับมาอยู่ที่ 60%–70% ของค่าปกติ (72)
	การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครสุขภาพดี 10 คน	ยา saquinavir 1,200 มก. ร่วมกับ GarliPure® 600 มก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง	21 วัน	GarliPure® ทำให้ค่า AUC ของยา saquinavir ลดลงอยู่ที่ 85% (10)
- darunavir	case report	ยา tenofovir/emtricitabine 200/245 มก. + ยา ritonavir-boosted darunavir (DRV/r) 800/100 มก. วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับกระเทียม 15 กลีบ/สัปดาห์	-	กระเทียมทำให้ความเข้มข้นของยา darunavir และ ritonavir ในเลือดต่ำกว่าระดับที่ให้ผลในการรักษาหลังจากหยุดใช้กระเทียม 1 เดือน ความเข้มข้นของยา darunavir และ ritonavir กลับเข้าสู่ระดับที่ให้ผลในการรักษา และหลังจากนั้น 3 เดือน ค่า HIV-pVL อยู่ในเกณฑ์ที่ควบคุมได้ (73)
	case report	ยา abacavir/lamivudine 600/300 มก./วัน + ยา DRV/r 600/100 มก. วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับกระเทียม (ไม่ระบุขนาด)	-	กระเทียมทำให้ความเข้มข้นของยา darunavir และ ritonavir ในเลือดต่ำกว่าระดับที่ให้ผลในการรักษา หลังจากหยุดใช้กระเทียม1 เดือน ความเข้มข้นของยา darunavir และ ritonavir กลับเข้าสู่ระดับที่ให้ผลในการรักษา และหลังจากนั้น 3 เดือน ค่า HIV-pVL อยู่ในเกณฑ์ที่ควบคุมได้ (73)

ตารางที่ 3.2 ผลการศึกษาทางคลินิกของกระเทียมต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
8. ยากดภูมิคุ้มกัน - cyclosporine	การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 50 คน	กระเทียมขนาด 1 ก./วัน รับประทานด้วยวิธีเคี้ยหรือวิธีกลืน	2 เดือน	กระเทียมไม่มีผลต่อระดับยา cyclosporine ในเลือด (79)

คำย่อ

น้ำมันกระเทียม (garlic oil; GO), กระเทียมปั่นละเอียด (garlic homogenate; GH), กระเทียมสดปั่นละเอียด (fresh garlic homogenate; FGH), Aged garlic extract (AGE), diallyl trisulfide (DAT), diallyl tetrasulfide (DATS), diallyl sulfide (DAS), diallyl disulfide (DADS), *S*-allyl-L-cysteine (SAC), S-allyl cysteine sulphoxide (SACS), *S*-allylmercaptocysteine (SAMC), *S*-methyl-L-cysteine (SMC), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), lactate dehydogenase (LDH), creatine kinase-MB (CK-MB), aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), lipid peroxidation (LPO), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Cr), malondialdehyde (MDA), buthionine sulfoximine (BSO), carbon tetrachloride (CCl_4), N-nitrosodiethylamine (NDEA), isoproterenol (ISO), international normalized ratio (INR), heart tissue homogenate (HTH),

เอกสารอ้างอิง

1. นันทวัน บุณยะประภัศร และอรนุช โชคชัยเจริญพร, บรรณาธิการ. สมุนไพร:ไม้พื้นบ้าน (1). กรุงเทพฯ: บริษัทประชาชนจำกัด; 2539.
2. นันทวัน บุณยะประภัศร และคณะ. ก้าวไปกับสมุนไพร เล่ม 1. กรุงเทพฯ: ธรรกมลการพิมพ์, 2529.
3. Foster BC, Foster MS, Vandenhoek S, Krantis A, Budzinski JW, Arnason JT, et al. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. J Pharm Pharm Sci. 2001;4(2):176-84.
4. Greenblatt DJ, Leigh-Pemberton RA, von Moltke LL. In vitro interactions of water-soluble garlic components with human cytochromes p450. J Nutr. 2006;136(3 Suppl):806S-9S.
5. Ho BE, Shen DD, McCune JS, Bui T, Risler L, Yang Z, et al. Effects of garlic on cytochromes p450 2C9- and 3A4-mediated drug metabolism in human hepatocytes. Sci Pharm. 2010;78(3):473-81.
6. Amano H, Kazamori D, Itoh K. Evaluation of the effects of *S*-allyl-l-cysteine, *S*-methyl-L-cysteine, *trans-S*-1-propenyl-L-cysteine, and their *N*-acetylated and *S*-oxidized metabolites on human CYP activities. Biol Pharm Bull. 2016;39(10):1701-7.
7. 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. 2002;72(3):276-87.
8. 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.
9. Markowitz JS, Devane C, Chavin KD, Taylor RM, Ruan Y, Donovan JL. Effects of garlic (*Allium sativum* L.) supplementation on cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 2003;74(2):170-7.
10. Hajda J, Rentsch KM, Gubler C, Steinert H, Stieger B, Fattinger K. Garlic extract induces intestinal P-glycoprotein, but exhibits no effect on intestinal and hepatic CYP3A4 in humans. Eur J Pharm Sci. 2010;41(5):729-35.
11. Berginc K, Žakelj S, Kristl A. In vitro interactions between aged garlic extract and drugs used for the treatment of cardiovascular and diabetic patients. Eur J Nutr. 2010;49(6):373-84.

12. Berginc K, Trontelj J, Kristl A. The influence of aged garlic extract on the uptake of saquinavir and darunavir into HepG2 cells and rat liver slices. Drug Metab Pharmacokinet. 2010;25(3):307-13.
13. Berginc K, Kristl A. Transwell-grown HepG2 cell monolayers as in vitro permeability model to study drug-drug or drug-food interactions. J Med Food. 2011;14(1-2):135-9.
14. Berginc K, Trdan T, Trontelj J, Kristl A. HIV protease inhibitors: garlic supplements and first-pass intestinal metabolism impact on the therapeutic efficacy. Biopharm Drug Dispos. 2010;31(8-9):495-505.
15. Vaes LP, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. Ann Pharmacother. 2000;34(12):1478-82.
16. Rahman K, Billington D. Dietary supplementation with aged garlic extract inhibits ADP-induced platelet aggregation in humans. J Nutr. 2000;130(11):2662-5.
17. Hiyasat B, Sabha D, Grotzinger K, Kempfert J, Rauwald JW, Mohr FW, et al. Antiplatelet activity of *Allium ursinum and Allium sativum*. Pharmacology. 2009;83(4):197-204.
18. Wojcikowski K, Myers S, Brooks L. Effects of garlic oil on platelet aggregation: a double-blind placebo-controlled crossover study. Platelets. 2007;18(1):29-34.
19. Saw JT, Bahari MB, Ang HH, Lim YH. Potential drug-herb interaction with antiplatelet/anticoagulant drugs. Complement Ther Clin Pract. 2006;12(4):236-41.
20. Bordia A. Effect of garlic on human platelet aggregation in vitro. Atherosclerosis. 1978;30:355-60.
21. Cooperative group for essential oil of garlic. The effect of essential oil of garlic on hyperlipidemia and platelet aggregation: an analysis of 308 cases. J Tradit Chin Med 1986;6:117-20.
22. Rose KD, Croissant PD, Parliament CF, Levin MP. Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: a case report. Neurosurgery. 1990;26:880-2.
23. German K, Kumar U, Blackford HN. Garlic and the risk of TURP bleeding. Br J Urol 1995;76:518.
24. Burnham BE. Garlic as a possible risk for postoperative bleeding (letter). Plast Reconstr Surg. 1995;95:213.
25. Tattelman E. Health effects of garlic. Am Fam Physician. 2005;72:103-106.

26. Mohammed Abdul MI, Jiang X, Williams KM, Day RO, Roufogalis BD, Liauw WS, et al. Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. Br J Pharmacol. 2008;154(8):1691-700.
27. Chen XW, Sneed KB, Pan SY, Cao C, Kanwar JR, Chew H, et al. Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. Curr Drug Metab. 2012;13(5):640-51.
28. Macan H, Uykimpang R, Alconcel M, Takasu J, Razon R, Amagase H, et al. Aged garlic extract may be safe for patients on warfarin therapy. J Nutr. 2006;136:793S–5S.
29. Pathak A, Leger P, Bagheri H, Senard JM., Boccalon H, Montastruc JL. Garlic interaction with fluindione: a case report. Therapie. 2003;58:380–1.
30. Mateen AA, Rani PU, Naidu MU, Chandrashekar E. Pharmacodynamic interaction study of *Allium sativum* (garlic) with cilostazol in patients with type II diabetes mellitus. Indian J Pharmacol. 2011;43(3):270-4.
31. Wang Y, Zou M, Zhao N, Ren J, Zhou H, Cheng G. Effect of diallyl trisulfide on the pharmacokinetics of dipyridamole in rats. Arch Pharm Res. 2011;34(11):1957-64.
32. Asdaq SM, Inamdar MN. Pharmacodynamic interaction of garlic with hydrochlorothiazide in rats. Indian J Physiol Pharmacol. 2009;53(2):127-36.
33. Asdaq SM, Inamdar MN. The potential benefits of a garlic and hydrochlorothiazide combination as antihypertensive and cardioprotective in rats. J Nat Med. 2011;65(1):81-8.
34. Asdaq SM, Inamdar MN. The potential for interaction of hydrochlorothiazide with garlic in rats. Chem Biol Interact. 2009;181(3):472-9.
35. Asdaq SM, Inamdar MN. Interaction of propranolol with garlic on biochemical and histological changes in rat. Iran J Pharm Res. 2009;8(3):201-7.
36. Asdaq SM, Inamdar MN, Asad M. Pharmacodynamic interaction of garlic with propranolol in ischemia-reperfusion induced myocardial damage. Pak J Pharm Sci. 2010;23(1):42-7.
37. Avula PR, Asdaq SM, Asad M. Effect of aged garlic extract and *S*-allyl cysteine and their interaction with atenolol during isoproterenol induced myocardial toxicity in rats. Indian J Pharmacol. 2014;46(1):94-9.
38. Asdaq SM, Inamdar MN. Potential of garlic and its active constituent, *S*-allyl cysteine, as antihypertensive and cardioprotective in presence of captopril. Phytomedicine. 2010;17(13):1016-26.

39. Asdaq SM, Inamdar MN. Pharmacodynamic interaction of captopril with garlic in isoproterenol-induced myocardial damage in rat. Phytother Res. 2010;24(5):720-5.
40. Asdaq SMB, Dhamanigi SS, Nagpal S, Rawri RK. Pharmacodynamic interaction of calcium channel blockers with garlic during isoproterenol induced myocardial damage in rat. RGUHS J Pharm Sci. 2011;1(1):32-9.
41. Wang Y, Zou MJ, Zhao N, Ren JG, Zhou H, Cheng G. Effect of diallyl trisulfide on the pharmacokinetics of nifedipine in rats. J Food Sci. 2011;76(1):T30-4.
42. Williamson E, Driver S, Baxter K, editors. Stockley's herbal medicines interactions. London: Pharmaceutical Press; 2009.
43. Chourey S, Narsinghani T, Soni LK. Effect of *Allium sativum* on the pharmacokinetic of metformin in rat plasma: A herb-drug interaction study. Pharma Chemica. 2011;3(2):287-91.
44. Ashraf R, Khan RA, Ashraf I. Garlic (*Allium sativum*) supplementation with standard antidiabetic agent provides better diabetic control in type 2 diabetes patients. Pak J Pharm Sci. 2011;24(4):565–70.
45. Poonam T, Prakash GP, Kumar LV. Influence of *Allium sativum* extract on the hypoglycemic activity of glibenclamide: an approach to possible herb-drug interaction. Drug Metabol Drug Interact. 2013;28(4):225-30.
46. Kushwaha S, Shah SK, Patel N Tyagi CK. Effects of hydroalcoholic extract of *Allium sativum* on STZ induce hyperglycemia. Pharma Innovation. 2016;5(8-B):106-10.
47. Phil RAM, Khan RA, Ashraf I. Effects of garlic on blood glucose levels and HbA1c in patients with type 2 diabetes mellitus. J Med Plant Res. 2011;5(13):2922-8.
48. Wang J, Zhang X, Lan H, Wang W. Effect of garlic supplement in the management of type 2 diabetes mellitus (T2DM): A meta-analysis of randomized controlled trials. Food Nutr Res. 2017;61:1377571.
49. Reddy GD, Reddy AG, Rao GS, Kumar MV. Pharmacokinetic interaction of garlic and atorvastatin in dyslipidemic rats. Indian J Pharmacol. 2012;44(2):246-52.
50. Shirin H, Pinto JT, Kawabata Y, Soh JW, Delohery T, Moss SF, et al. Antiproliferative effects of *S*-allylmercaptocysteine on colon cancer cells when tested alone or in combination with sulindac sulfide. Cancer Res. 2001;61(2):725-31.

51. Zhang C, Zeng T, Zhao X, Song F, Xie K, Combination effect of garlic oil and cisplatin on growth inhibition of human ovarian carcinoma cell line SKOV3. Dulixue Zazhi. 2010;24(2):116-9.
52. Ebrahimpour S, Tabari MA, Youssefi MR, Aghajanzadeh H, Behzadi MY. Synergistic effect of aged garlic extract and naltrexone on improving immune responses to experimentally induced fibrosarcoma tumor in BALB/c mice. Pharmacognosy Res. 2013;5(3):189-94.
53. Howard EW, Lee DT, Chiu YT, Chua CW, Wang X, Wong YC. Evidence of a novel docetaxel sensitizer, garlic-derived *S*-allylmercaptocysteine, as a treatment option for hormone refractory prostate cancer. Int J Cancer. 2008;122(9):1941-8.
54. Pan Y, Lin S, Xing R, Zhu M, Lin B, Cui J, et al. Epigenetic upregulation of metallothionein 2A by diallyl trisulfide enhances chemosensitivity of human gastric cancer cells to docetaxel through attenuating NF-κB activation. Antioxid Redox Signal. 2016;24(15): 839–54.
55. Cox MC, Low J, Lee J, Walshe J, Denduluri N, Berman A, et al. Influence of garlic (*Allium sativum*) on the pharmacokinetics of docetaxel. Clin Cancer Res. 2006;12(15):4636-40.
56. Gwilt PR, Lear CL, Tempero MA, Birt DD, Grandjean AC, Ruddon RW, et al. The effect of garlic extract on human metabolism of acetaminophen. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1994;3(2):155-60.
57. 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):569-575.
58. Tsao S, Yin M. In vitro activity of garlic oil and four diallyl sulphides against antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*. J Antimicrob Chemother. 2001;47(5):665-70.
59. Maldonado PD, Chánez-Cárdenas ME, Pedraza-Chaverrí J. Aged garlic extract, garlic powder extract, *S*-allylcysteine, diallyl sulfide and diallyl disulfide do not interfere with the antibiotic activity of gentamicin. Phytother Res. 2005;19(3):252-4.
60. Cai Y, Wang R, Pei F, Liang BB. Antibacterial activity of allicin alone and in combination with beta-lactams against *Staphylococcus* spp. and *Pseudomonas aeruginosa*. J Antibiot (Tokyo). 2007;60(5):335-8.

61. Nduka SO, Okonta JM, Esimone CO. In vivo evaluation of the effects of *Allium sativum* on the pharmacokinetic parameters of ciprofloxacin and isoniazid. Int J Drug Discov. 2012;4(1):123-7.
62. Sohn DW, Han CH, Jung YS, Kim SI, Kim SW, Cho YH. Anti-inflammatory and antimicrobial effects of garlic and synergistic effect between garlic and ciprofloxacin in a chronic bacterial prostatitis rat model. Int J Antimicrob Agents. 2009;34(3):215-9.
63. Thomaz L, Apitz-Castro R, Marques AF, Travassos LR, Taborda CP. Experimental paracoccidioidomycosis: alternative therapy with ajoene, compound from *Allium sativum*, associated with sulfamethoxazole/trimethoprim. Med Mycol. 2008;46(2):113-8.
64. An M, Shen H, Cao Y, Zhang J, Cai Y, Wang R, Jiang Y. Allicin enhances the oxidative damage effect of amphotericin B against *Candida albicans*. Int J Antimicrob Agents. 2009;33(3):258-63.
65. Aala F, Yusuf UK, Jamal F, Khodavandi A. In vitro antifungal activity of allicin alone and in combination with two medications against *Trichophyton rubrum*. World J Microbiol Biotechnol. 2010;26(12):2193-8.
66. Aala F, Yusuf UK, Khodavandi A, Jamal F. In vitro antifungal activity of allicin alone and in combination with two medications against six dermatophytic fungi. Afr J Microbiol Res. 2010;4(5):380-5.
67. Zhou S, Lim LY, Chowbay B. Herbal modulation of P-glycoprotein. Drug Metab Rev. 2004;36:57-104.
68. Choudri SH, Gallicano K, Foster B, LeClaire T. A study of pharmacokinetics interactions between garlic supplements and ritonavir in healthy volunteers (abstract no. 1637). In: Program and Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000 Toronto, Canada. p.332.
69. Gallicano K, Foster B, Choudhri S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2003;55:199-202.
70. Laroche M, Choudhri S, Gallicano K, Foster B. Severe gastrointestinal toxicity with concomitant ingestion of ritonavir and garlic. Can J Infect Dis. 1998;9(Suppl) A:471P.
71. Berginc K, Milisav I, Kristl A. Garlic flavonoids and organosulfur compounds: impact on the hepatic pharmacokinetics of saquinavir and darunavir. Drug Metab Pharmacokinet. 2010;25(6):521-30.

72. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. Clin Infect Dis. 2002;34(2):234–8.
73. Cloarec N, Solas C, Ladaique A, Tamalet C, Zaegel-Faucher O, Bregigeon S, et al. Sub-therapeutic darunavir concentration and garlic consumption; a «Mediterranean» drug-food interaction, about 2 cases. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73(10):1331-3.
74. Perez HA, De la Rosa M, Apitz R. *In vivo* activity of ajoene against rodent malaria. Antimicrob Agents Chemother. 1994;38(2):337-9.
75. Park EY, Ki SH, Ko MS, Kim CW, Lee MH, Lee YS, et al. Garlic oil and DDB, comprised in a pharmaceutical composition for the treatment of patients with viral hepatitis, prevents acute liver injuries potentiated by glutathione deficiency in rats. Chem Biol Interact. 2005;155(1-2):82-96.
76. Ki SH, Choi JH, Kim CW, Kim SG. Combined metadoxine and garlic oil treatment efficaciously abrogates alcoholic steatosis and CYP2E1 induction in rat liver with restoration of AMPK activity. Chem Biol Interact. 2007;169(2):80-90.
77. Lee DY, Kang HE, Kim SG, Lee MG. Negligible effect of oral garlic oil on the oral absorption of pyridoxine in metadoxine in rats. Arch Pharm Res. 2010;33(7):1005-8.
78. Shaarawy SM, Tohamy AA, Elgendy SM, Abd Elmageed ZY, Bahnasy A, Mohamed MS, et al. Protective effects of garlic and silymarin on NDEA-induced rats hepatotoxicity. Int J Biol Sci. 2009;5(6):549–57.
79. Jabbari A, Argani H, Ghorbanihaghjo A, Mahdavi R. Comparison between swallowing and chewing of garlic on levels of serum lipids, cyclosporine, creatinine and lipid peroxidation in renal transplant recipients. Lipids Health Dis. 2005;4:11.