ชื่อพืช **ขิง**

ชื่ออื่นๆ ขิง ขิงแกลง ขิงแดง ขิงเผือก สะเอ ginger

ชื่อวิทยาศาสตร์ *Zingiber officinale* Roscoe.

ชื่อพ้อง -

ชื่อวงศ์ ZINGIBERACEAE

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

พืชล้มลุกมีเหง้าใต้ดินขึ้นเป็นกอ แทงหน่อใหม่ออกทางด้านข้างด้านนอกสุด เหง้าหรือลำต้นแท้จะเป็นข้อๆ เนื้อในสีขาวหรือเหลืองอ่อน สุดของข้อจะเป็นยอดหรือต้นเทียม สูงพ้นพื้นดินขึ้นมา 50-100 ซม. ลำต้นเทียมมีกาบหรือโคนใบหุ้มใบเป็นใบเดี่ยว ออกเรียงสลับกันเป็นสองแถว ใบรูปหอกเกลี้ยงๆ หลังใบห่อจีบเป็นรูปรางน้ำ ปลายใบสอบเรียวแหลม โคนใบสอบแคบและจะเป็นกาบหุ้มลำต้นเทียม ตรงช่วงต่อระหว่างกาบกับตัวใบจะหักโค้งเป็นข้อศอก ดอกสีขาว ออกเป็นช่อรูปเห็ดหรือกระบองซึ่งแทงขึ้นมาจากเหง้า ทุกๆ ดอกมีกาบสีเขียวปนแดงรูปโค้งๆ ห่อรองรับกลีบดอกและกลีบเลี้ยงมีอย่างละ 3 กลีบ อุ้มน้ำและหลุดร่วงไว โคนกลีบดอกม้วนห่อ ล่วนปลายกลีบผายกว้างออก เกสรผู้มี 6 อัน ผลกลมแข็งโต (1)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1. ผลของขิงต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

1.1 ผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450

สารสกัดเมทานอลจากเหง้าขิง ความเข้มข้น 100 มคก./มล. แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2C9 โดยมีค่าความเข้มข้นที่ยับยั้งเอนไซม์ได้ครึ่งหนึ่ง (IC_{50}) เท่ากับ 5.1 และ 10 มคก./มล. ตามลำดับ เมื่อทดลองในเซลล์ human liver microsome (2) สารสกัด 70% เมทานอลของตำรับยาตรีกฏุกจากท้องตลาดและที่เตรียมในห้องปฏิบัติการ (ประกอบด้วยพริกไทยดำ, ขิง และดีปลี ในอัตราส่วนเท่ากันโดยน้ำหนัก) แสดงฤทธิ์อ่อนในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และเอนไซม์ CYP2D6 เมื่อทดสอบในเซลล์ rat liver microsome โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 251.30 และ 245.23 มคก./มล. และ 225.50 และ 223.254 มคก./มล. ตามลำดับ เช่นเดียวกับสารสกัด 70% เมทานอลจากเหง้าขิง ความเข้มข้น 100 มคก./มล. ซึ่งแสดงฤทธิ์อ่อนในการยับยั้งเอนไซม์ทั้งสองชนิด เมื่อเทียบกับ positive control ได้แก่ ยา ketoconazole (3)

สารสกัด 30% เอทานอลจากเหง้า ความเข้มข้น 0.05-5 มคก./มล. แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 แบบ dose dependent โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 3.8 มคก./มล. เมื่อทดลองในเซลล์ human liver microsome (4) สารสกัด 60% เอทานอลจากเหง้าขิง มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2, CYP2D6 และ CYP3A4 ในหลอดทดลอง โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 320, 445 และ 565 มคก./มล. ตามลำดับ (5) สารสกัด 95% เอทานอลจากเหง้า แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 และ CYP3A4 เมื่อทดลองในเซลล์ human liver microsome โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 1.73±0.41, 17.06±3.03, 31.32±0.41, 11.58 ±0.02 มคก./มล. ตามลำดับ (6)

สารสกัดเอทานอลและสารสกัดน้ำจากเหง้าขิง แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 เมื่อทดสอบในเซลล์ human liver microsome โดยสารสกัดเอทานอลจะมีฤทธิ์แรงกว่าสารสกัดน้ำ (ค่า IC_{50} เท่ากับ 30.3±15.1 และ 270±79.4 มคก./มล. ตามลำดับ) (7) และสารสกัดน้ำจากเหง้าขิง ความเข้มข้น 25 มก./มล. มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 และ CYP3A4 โดยเปอร์เซ็นการยับยั้ง (% inhibition) อยู่ในช่วง 53.2-88.4% (8)

น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง ความเข้มข้น 50, 100 และ 200 มคก./มล. แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A1, CYP1A2 และ CYP2B1/2 เมื่อทดลองในเซลล์ rat liver microsome โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 30, 40 และ 57.5 มคก./มล. ตามลำดับ แสดงฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2E1 โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 55 มคก./มล. และยับยั้งเอนไซม์ CYP1A, CYP2A, CYP2B, CYP2D และ CYP3A โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 37.5 มคก./มล. (9)

สาร 6-gingerol, 10-gingerol และ zingerone ที่แยกได้จากเหง้าขิง แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP 3A4 โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 14.56, 5.75 และ 379.63 ไมโครโมล่าร์ ตามลำดับ (10) สาร 6-, 8-, และ 10-gingerol แสดงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 และ CYP3A4 เมื่อทดสอบในหลอดทดลอง (Vivid P450 assay kits) โดยสาร 8-gingerol แสดงฤทธิ์ยับยั้งดีที่สุด (ค่า IC_{50} ต่อ CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 และ CYP2D6 เท่ากับ 6.8, 12.5, 8.7 และ 42.7 ไมโครโมล/ล. ตามลำดับ และการทดสอบในเซลล์มะเร็งตับ HepG2 พบว่าสาร 8- และ 10-gingerol ความเข้มข้น 10 ไมโครโมล/ล. แสดงฤทธิ์ยับยั้งการแสดงออกของยีนของเอนไซม์ CYP3A4 ขณะที่สาร 6-gingerol จะกระตุ้นการแสดงออกของยีนดังกล่าว (11) สาร 6-gingerol ที่ความเข้มข้น 5 มคก./มล. มีฤทธิ์อ่อนในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2J2 เมื่อทดลองใน human liver microsome โดยมีเปอร์เซ็นการยับยั้งเท่ากับ 27% (12)

การศึกษาในหนูเม้าส์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะไขมันพอกตับชนิดที่ไม่ได้เกิดจากอัลกอฮอล์แต่เกิดจากการกินอาหารที่มีไขมันสูง โดยแบ่งหนูออกเป็นกลุ่มควบคุม กลุ่มที่กินอาหารไขมันสูงร่วมกับน้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง ขนาด 12.5, 62.5 และ 125 มก./กก.น้ำหนักตัว และกลุ่มที่กินอาหารไขมันสูงร่วมกับสาร citral ขนาด 2.5 และ 25 มก./กก.น้ำหนักตัว เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าน้ำมันหอมระเหยและสาร citral แสดงฤทธิ์ลดการแสดงออกของเอนไซม์ CYP2E1 ในตับหนูได้ (13) เมื่อป้อนหนูแรทด้วยสารสกัด 90% เอทานอลเหง้าขิง ขนาด 100, 200 และ 300 มก./กก.น้ำหนักตัว เป็นเวลา 21 วัน แล้วเหนี่ยวนำให้เกิดพิษต่อตับด้วยสาร bromobenzene ซึ่งส่งผลให้ระดับของ cytochrome P450 ในตับของหนูทดลองสูงขึ้น ผลการทดลองพบว่า cytochrome P450 ในตับของหนูที่ได้รับสารสกัดขิงมีระดับลดลง เมื่อเทียบกับหนูกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับสารสกัด (14)

สารสกัด 60% เอทานอลของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารซึ่งมีส่วนผสมของเหง้าขิงและเหง้าข่า ความเข้มข้น 100 มคก./มล. มีฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ CYP1A2 และ CYP3A4 เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ LS180 (15) น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง ความเข้มข้น 250 มคก./มล. กระตุ้นการแสดงออกของยีนของเอนไซม์ CYP3A4 เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ LS180, เซลล์ตับ human primary hepatocytes และเซลล์มะเร็งตับ HepaRG นอกจากนี้ยังกระตุ้นการแสดงออกของยีนของเอนไซม์ CYP2B6 เมื่อทดสอบในเซลล์ตับ human primary hepatocytes (16)

สาร 6-shogaol ความเข้มข้น 25 และ 50 ไมโครโมล่าร์ แสดงฤทธิ์กระตุ้นการแสดงออกของยีนของเอนไซม์ CYP1A1 เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งตับ HepG2 (17) หนูแรทที่กินอาหารที่มีส่วนผสมของขิง 10 และ 40 มก.% เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ส่งผลให้เกิดฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ cytochrome P450 ในตับหนู (18)

1.2 ผลต่อเอนไซม์ uridine 5′-diphospho-glucuronyl transferase

สาร 6-shogaol ความเข้มข้น 50 ไมโครโมล่าร์ แสดงฤทธิ์กระตุ้นการแสดงออกของยีนของเอนไซม์ uridine 5′-diphospho-glucuronyl transferase (UGT) 1A1 เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งตับ HepG2 (17) เมื่อป้อนหนูแรทด้วยน้ำมันหอมระเหยจากเหง้า ขนาด 250, 500 และ 1,000 มก./กก. เป็นเวลา 15 วัน พบว่ามีฤทธิ์เพิ่มระดับของเอนไซม์ UGT (9)

1.3 ผลต่อเอนไซม์ glutathione-S-transferase

เมื่อป้อนหนูแรทด้วยน้ำมันหอมระเหยจากเหง้า ขนาด 250, 500 และ 1,000 มก./กก.น้ำหนักตัว เป็นเวลา 15 วัน พบว่าแสดงฤทธิ์เพิ่มระดับของ glutathione-S-transferase (GST) (9)

1.4 ผลต่อตัวรับ pregnane X (pregnane X receptor)

การทดสอบฤทธิ์ของน้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิงต่อตัวรับ pregnane X (pregnane X receptor; PXR) ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเมทาบอไลต์ยาและการขนส่งยาไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกายในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ LS180 พบว่าน้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง ความเข้มข้น 0.01-100 มคก./มล. มีฤทธิ์กระตุ้น PXR ได้ โดยฤทธิ์จะแปรผันตรงกับความเข้มข้น (16)

2. ผลของขิงต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

2.1 ผลต่อ P-glycoprotein (P-gp)

สาร 6-gingerol ความเข้มข้น 50 ไมโครโมล่าร์ แสดงฤทธิ์ยับยั้ง P-glycoprotein เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็ง KB-C2 (19)

2.2 ผลต่อโปรตีน multidrug resistance protein 1 (MRP1)

น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง ความเข้มข้น 250 มคก./มล. แสดงฤทธิ์กระตุ้นการแสดงออกของยีนของ multidrug resistance protein 1 (MRP1) เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ LS180 และเซลล์ human primary hepatocyte (16) สารสกัด 60% เอทานอลจากผลิตภัณฑ์เสริมอาหารซึ่งมีส่วนผสมของเหง้าขิงและเหง้าข่า ความเข้มข้น 100 มคก./มล. มีฤทธิ์กระตุ้นการแสดงออกของยีนของ MRP1 เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ LS180 (15)

2.3 ผลต่อโปรตีน ABC transporter subfamily G, member 2 (ABCG 2)

สาร 6-shogaol ความเข้มข้น 50 ไมโครโมล่าร์ แสดงฤทธิ์กระตุ้นการแสดงออกของยีนของโปรตีน ABCG 2 เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งตับ HepG2 (17)

3. ผลของขิงต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ผลต่อยาต้านการแข็งตัวของเลือด

warfarin

การศึกษาในชาย 12 คน อายุ 20-36 ปี ที่ให้รับประทานสารสกัดขิงครั้งละ 3 แคปซูล (1 แคปซูล มีสารสกัดเทียบเท่ากับผงขิง 0.4 ก.) วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 1 สัปดาห์ จากนั้นให้รับประทานยา warfarin ขนาด 25 มก. ครั้งเดียว แล้วจึงให้รับประทานแคปซูลสารสกัดขิงต่ออีกเป็นเวลา 1 สัปดาห์ พบว่าการได้รับแคปซูลสารสกัดขิง ไม่มีผลต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ต่างๆ ของยา warfarin ได้แก่ ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (C_{max}), ค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากับเวลา (AUC), ระยะเวลาที่มีความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดสูงที่สุด (t_{max}), ค่าครึ่งชีวิตของยา ($t_{½}$), ค่าการกำจัดยาเทียบกับค่าชีวประสิทธิผล (CL/F) และค่าการกระจายยาเข้าไปสู่เนื้อเยื่ออวัยวะของร่างกาย (V/F) นอกจากนี้ยังไม่มีผลต่อค่า international normalized ratio (INR) และไม่มีผลต่อฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของยา รวมถึงไม่มีผลต่อการจับกับโปรตีน (protein binding) ของยา (20)

การศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective observational study) เพื่อศึกษาผลของสมุนไพรหรืออาหารเสริมต่อค่า INR ในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin จำนวน 101 ราย พบว่ามีผู้ป่วย 30 รายที่มีการใช้ยา warfarin ร่วมกับสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารซึ่งในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 1 ราย ที่ระดับของ INR เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยาร่วมกับขิง (21) การศึกษาแบบไปข้างหน้าและระยะยาว (prospective, longitudinal study) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin จำนวน 171 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 78 ราย ที่ใช้วิธีการรักษาแบบแพทย์ทางเลือก (complementary and alternative medicine; CAM) ร่วมด้วย พบว่าผู้ป่วยที่มีการใช้ขิงในการรักษา จะมีความเสี่ยงของการมีเลือดออกเพิ่มขึ้น (อัตราส่วนความเสี่ยง (odds ratio) เท่ากับ 3.20, 95% CI 2.42-4.24) (22)

ขิงและสารสำคัญในขิง มีรายงานว่าแสดงฤทธิ์ในการต้านการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด และต้านการแข็งตัวของเลือด (23-28) ซึ่งอาจเกิดการเสริมฤทธิ์กับยา warfarin ทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติหรือภาวะเลือดแข็งตัวช้าได้ ดังนั้นแม้ว่าการรับประทานขิงในขนาดต่ำร่วมกับยา warfarin จะไม่ส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของยา แต่ควรหลีกเลี่ยงการรับประทานขิงในขนาดสูงหรือใช้เป็นเวลานานร่วมกับยา warfarin

3.2 ผลต่อยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด

phenprocoumon

มีรายงานผู้ป่วยหญิง 1 ราย อายุ 76 ปี ซึ่งใช้ยา phenprocoumon เป็นประจำ โดยมีค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษา เมื่อผู้ป่วยเริ่มใช้ผลิตภัณฑ์จากขิง ได้แก่ ขิงแห้ง และชาชง เป็นเวลาหลายสัปดาห์ พบว่าเกิดอาการเลือดกำเดาไหล และมีค่า INR สูงขึ้น (NIR > 10) จนต้องเข้ารักษาตัวที่โรงพยาบาล หลังจากที่หยุดการรับประทานขิงและได้รับการฉีดวิตามินเค ขนาด 10 มก. ในวันที่เข้ารักษาตัว และให้รับประทานในขนาด 10 มก. ในวันที่ 3 และ 6 ของการรักษา พบว่าค่า INR กลับสู่ระดับปกติ แสดงว่าขิงมีผลเสริมฤทธิ์ของยา phenprocoumon ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะเลือดไม่แข็งตัว (over-anticoagulation) ได้ (29)

nifedipine

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี และผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง พบว่าการรับประทานขิงขนาด 1 ก. ร่วมกับยา nifedipine ขนาด 10 มก. มีผลเสริมฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของยา nifedipine ได้ ทั้งในคนปกติและผู้ป่วยความดันโลหิตสูง (30)

3.3 ผลต่อยาต้านแบคทีเรีย

clarithromycin

การศึกษาฤทธิ์ของสารสกัด 95% เอทานอลจากเหง้าขิง ร่วมกับยา clarithromycin ในการต้านเชื้อ *Helicobacter pylori* จำนวน 25 ไอโซเลท (isolates) พบว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดในการยับยั้งเชื้อ (minimum inhibitory concentration: MIC) เมื่อทดสอบด้วยสารสกัดขิงร่วมกับยา clarithromycin มีค่าลดลงเมื่อเทียบกับค่า MIC ของสารสกัดหรือยาเพียงอย่างเดียว (MIC ของสารสกัดและยา clarithromycin ต่อเชื้อทั้ง 25 ไอโซเลท อยู่ในช่วง 10-160 มคก./มล. และ 0.0312-4 มคก./มล. ตามลำดับ) เมื่อพิจารณาจากค่าดัชนีชี้วัดประสิทธิภาพร่วม (fractional inhibitory concentration index; FICI) พบว่าสารสกัดจากขิงและยา clarithromycin จะออกฤทธิ์ร่วมกันแบบเพิ่มฤทธิ์ (additive; FICI > 0.5-1) และเสริมฤทธิ์กัน (synergy; FICI ≤ 0.5) ในการต้านเชื้อ *H. pylori* แต่พบว่ามีเชื้อจำนวน 1 ไอโซเลท ที่สารสกัดขิงและยา clarithromycin ออกฤทธิ์ต้านกัน (antagonism; FICI > 4.0)(31) และอีกรายงานการวิจัยพบว่า สารสกัดเมทานอลจากเหง้าขิง และสาร 10-gingerol ออกฤทธิ์ร่วมกับยา clarithromycin แบบเพิ่มและเสริมฤทธิ์กันในการต้านเชื้อ *H. pylori* ทั้งชนิดที่ไวและดื้อต่อยา clarithromycin (32)

pefloxacin

การศึกษาในกระต่ายที่ถูกป้อนสารสกัดน้ำจากเหง้าขิง ขนาด 4 มล./กก.น้ำหนักตัว หลังจากนั้น 30 นาที ให้ยา pefloxacin ขนาด 100 มก./กก.น้ำหนักตัว พบว่าสารสกัดขิงทำให้ระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้น โดยมีค่า C_{max}, AUC และ $t_{½}$ เพิ่มขึ้น โดยไม่มีผลต่อค่า t_{max} ในขณะที่ค่าการกำจัดยาออกจากร่างกาย (Cl) และการกระจายยาเข้าไปสู่เนื้อเยื่ออวัยวะของร่างกาย (Vd) ลดลง (33)

การศึกษาในแพะ (mountain Gaddi goats) ที่ถูกป้อนด้วยตำรับยาตรีกฎุก (มีสาร piperine 2.02% โดยน้ำหนัก) ขนาด 2 ก./กก.น้ำหนักตัว เป็นเวลา 14 วัน จากนั้นในวันที่ 15 ให้ยา pefloxacin ขนาด 20 มก./กก.น้ำหนักตัว พบว่ามีผลต่อค่าชีวประสิทธิผลของยา โดยทำให้ระดับยาในเลือดลดลงในช่วง absorption phase แต่ระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นในช่วง elimination phase ค่า AUC, ระยะเวลาเฉลี่ยที่ยาอยู่ในร่างกาย (MRT) เพิ่มขึ้น และค่า $Vd_{(B)}$ เพิ่มขึ้น แสดงถึงการซึมผ่าน (penetration) ที่ดีขึ้นของยาในร่างกาย การให้ตำรับยาตรีกฎุกร่วมกับยา pefloxacin ทำให้สามารถลดขนาดการใช้ยาลงได้เล็กน้อย (6-15%) และเพิ่มระยะเวลาในการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของยาได้ประมาณ 22% (34)

metronidazole

กระต่ายที่ถูกป้อนด้วยสารสกัดน้ำต้มเหง้าขิง ขนาด 1 มล./กก.น้ำหนักตัว เป็นเวลา 3 วัน และถูกป้อนยา metronidazole ขนาด 3 มก./กก.น้ำหนักตัว ในวันที่ 3 ของการทดลอง พบว่าสารสกัดขิงมีผลเพิ่มการดูดซึมและลดการกำจัดยา โดยเพิ่มค่า C_{max}, AUC, t_{max}, $t_{½}$ และลดค่า Cl, Vd และค่าคงที่ของการกำจัดออก (Kel) ของยา (35)

ciprofloxacin

การทดสอบในหลอดทดลองของสาร zingerone ซึ่งเป็นสารสำคัญในเหง้าขิง ที่ความเข้มข้นน้อยกว่าความเข้มข้นต่ำที่สุดในการยับยั้งเชื้อ (sub-MIC) เท่ากับ 10 มก./มล. ร่วมกับยา ciprofloxacin ความเข้มข้น

sub-MIC เท่ากับ 0.06 มคก./มล. พบว่ายับยั้งการเกิดไบโอฟิล์ม (biofilm) ลดการเคลื่อนที่ (motility) และทำลาย biofilm ของเชื้อแบคทีเรีย *Pseudomonas aeruginosa* ได้ โดยฤทธิ์ในการยับยั้งการเกิด biofilm ของการใช้สาร zingerone ร่วมกับยา ciprofloxacin สูงกว่าฤทธิ์จากยา ciprofloxacin หรือสาร zingerone เพียงอย่างเดียว (36)

rifampicin

การศึกษาในกระต่ายที่ถูกป้อนยา rifampicin ขนาด 24 มก./กก.น้ำหนักตัว ร่วมกับการป้อนสารสกัดอัลกอฮอล์จากตำรับตรีกฏุก ขนาด 500 มก./กก.น้ำหนักตัว เพียงครั้งเดียว (single dose) และการศึกษาในกระต่ายที่ถูกป้อนยา rifampicin ขนาด 24 มก./กก.น้ำหนักตัว ก่อนและหลังจากการได้รับสารสกัดอัลกอฮอล์จากตำรับตรีกฏุก ขนาด 500 มก./กก.น้ำหนักตัว/วัน เป็นเวลา 7 วัน (multiple dose) พบว่าการให้สารสกัดจากตำรับตรีกฏุกทั้งแบบ single dose และ multiple dose ร่วมกับยา rifampicin มีผลทำให้ค่า C_{max} ของยาลดลง โดยการให้สารสกัดแบบ single dose มีผลทำให้ C_{max} ของยาลดลง อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาของยาลดลงได้ ขณะที่ค่าตัวชี้วัดทางเภสัชจลนศาสตร์อื่นๆ ของยา ไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ (37)

3.4 ผลต่อยากดภูมิคุ้มกัน

cyclosporine

การศึกษาผลของน้ำคั้นจากเหง้าขิงต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา cyclosporine ในหนูแรท โดยแบ่งออกเป็น 1) กลุ่มที่ป้อนยา cyclosporine ขนาด 2.5 มก./กก.น้ำหนักตัว เพียงอย่างเดียว 2) กลุ่มที่ป้อนน้ำคั้นขนาด 5 มล./กก.น้ำหนักตัว (เทียบเท่าสาร 6-gingerol 5.2 มก./กก.) ร่วมกับยา cyclosporine ขนาด 2.5 มก./กก.น้ำหนักตัว 3) กลุ่มที่ป้อนน้ำคั้น ขนาด 5 มล./กก.น้ำหนักตัว เป็นเวลา 2 ชม. ก่อนให้ยา cyclosporine ขนาด 2.5 มก./กก.น้ำหนักตัว 4) กลุ่มที่ฉีดยา cyclosporine ขนาด 0.8 มก./กก.น้ำหนักตัว เข้าทางหลอดเลือดดำ เพียงอย่างเดียว 5) กลุ่มที่ป้อนน้ำคั้น ขนาด 5 มล./กก.น้ำหนักตัว ทันทีหลังจากฉีดยา cyclosporine ขนาด 0.8 มก./กก.น้ำหนักตัว เข้าทางหลอดเลือดดำ พบว่าหนูแรทที่ถูกป้อนน้ำคั้นเหง้าขิงร่วมกับยา cyclosporine หรือให้ป้อนน้ำคั้นเหง้าขิงก่อนการป้อนยา 2 ชม. มีผลลดค่า C_{max} และ AUC_{0-t} และเพิ่มค่า MRT ของยา แต่ป้อนน้ำคั้นเหง้าขิงร่วมกับการฉีดยา cyclosporine เข้าทางหลอดเลือดดำ ไม่มีผลต่อค่าตัวชี้วัดทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา สรุปว่าการรับประทานขิงร่วมกับยา cyclosporine มีผลลดค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยา (38)

tacrolimus

เมื่อฉีดยา tacrolimus ขนาด 0.6 มก./กก.น้ำหนักตัว เข้าทางลำไส้เล็กส่วนต้นของหนูแรท ที่เวลา 1 ชม. หลังจากการป้อนน้ำคั้นจากเหง้าขิง ขนาด 10 มล./กก.น้ำหนักตัว พบว่าการให้น้ำคั้นจากเหง้าขิง ทำให้ทำให้ค่า AUC ของยา tacrolimus เพิ่มขึ้น (39)

3.5 ผลต่อยาต้านมะเร็ง

cisplatin

การให้สาร 6-gingerol ร่วมกับยา cisplatin พบว่ามีผลเสริมฤทธิ์ในการต้านเซลล์มะเร็งช่องปากชนิด KB และ SCC4 ได้ดีกว่าเมื่อใช้สาร 6-gingerol หรือยาเพียงอย่างเดียว โดยเมื่อใช้ร่วมกันในความเข้มข้นเท่ากับค่า IC_{50} ของสารและยาดังกล่าว จะมีฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์มะเร็ง KB และ SCC4 สูงถึง 80 และ 70% ตามลำดับ (ค่า IC_{50} ของสาร 6-gingerol เท่ากับ 480 และ 500 นาโนโมล่าร์ สำหรับเซลล์มะเร็ง KB และ SCC4 ตามลำดับ ส่วน IC_{50} ของยา cisplatin ต่อเซลล์มะเร็ง KB และ SCC4 เท่ากับ 2 มคก./มล.) นอกจากนี้การใช้สาร 6-gingerol ร่วมกับยา cisplatin ยังเพิ่มการเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบ apoptosis ของเซลล์มะเร็งช่องปากชนิด KB และ SCC4 และมะเร็งปากมดลูกชนิด HeLa ได้ เมื่อเทียบกับที่ใช้ยาหรือสาร 6-gingerol เพียงอย่างเดียว (40)

crizotinib

มีรายงานหญิง 1 ราย อายุ 48 ปี ที่ใช้ยา crizotinib ขนาด 250 มก. วันละ 2 ครั้ง ในการรักษามะเร็งปอด เกิดอาการตับอักเสบอย่างรุนแรง (severe hepatic cytolysis) มีค่าเอนไซม์ alanine aminotransferase สูงมากกว่า 20 เท่าของค่าปกติ โดยพบว่าผู้ป่วยได้ดื่มเครื่องดื่มที่ที่ทำจากขิง น้ำผึ้ง น้ำมะนาว และน้ำร้อน อย่างต่อเนื่องในปริมาณสูงถึงมากกว่า 1 ล. ต่อวัน โดยไม่เกี่ยวข้องกับการหวังผลทางการรักษา ซึ่งเมื่อหยุดให้ยา crizotinib และงดรับประทานขิง อาการตับอักเสบรุนแรงหายไป เนื่องจากยา crizotinib ถูกเมตาบอไลท์ด้วยเอนไซม์ CYP3A4 และเป็น substrate ของ P-glycoprotein และขิงมีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ P-glycoprotein ดังนั้นการใช้ยาร่วมกับขิงจึงทำให้ระดับยา crizotinib ในเลือดสูงขึ้น และเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะตับอักเสบได้ (41)

rapamycin

ยา rapamycin เป็นยาในกลุ่ม mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor ซึ่งมีการใช้ในการรักษามะเร็ง จากการทดสอบในเซลล์มะเร็งช่องปากชนิด KB และ SCC4 พบว่าการให้สาร 6-gingerol ที่ค่า IC_{50} เท่ากับ 480 และ 500 นาโนโมล่าร์ ร่วมกับยา rapamycin ที่ IC_{50} เท่ากับ 530 และ 510 นาโนโมล่าร์ ไม่มีผลเพิ่มความเป็นพิษของยาต่อเซลล์มะเร็งทั้ง 2 ชนิด (40)

3.6 ผลต่อยาต้านภาวะตับอักเสบ

silymarin

การศึกษาในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดเป็นพิษต่อตับด้วยคาร์บอนเตตระคลอไรด์ เมื่อให้ผงขิงขนาด 1% ของอาหารร่วมกับ silymarin ขนาด 7.56 มก./กก.น้ำหนักตัว เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าการให้ขิงร่วมกับ silymarin เพิ่มระดับของโปรตีนรวม และอัลบูมิน ลดระดับไขมันรวม คอเลสเตอรอลรวม บิลิรูบิน (bilirubin) เอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT)ในเลือดและตับของหนู ขณะที่ระดับเอนไซม์ alkaline phosphatase (ALP) ในเลือดจะลดลง แต่ในตับมีค่าเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังมีผลเพิ่มระดับของเอนไซม์ glutathione-S-transferase, superoxide dismutase, catalase และระดับ glutathione ในตับ และลดการเกิด lipid peroxidation ในตับ ดีกว่าสัตว์ทดลองกลุ่มที่ได้รับขิงหรือ sylymarin เพียงอย่างเดียว (42)

3.7 ผลต่อยาลดไขมันในเลือด

atorvastatin

การศึกษาในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้มีคอเลสเตอรอลในเลือดสูงด้วยการกินอาหารที่มีไขมันสูง พบว่าการให้สารสกัดเอทานอลจากเหง้าขิง ขนาด 250 มก./กก.น้ำหนักตัว หรือยา atorvastatin ขนาด 0.05 มก./กก.น้ำหนักตัว และการให้สารสกัดขิงและยา atorvastatin ร่วมกัน (อัตราส่วน 1:1) เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ทำให้ระดับของคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอร์ไรด์ในเลือดลดลง และลดการเกิด lipid peroxidation ในไลโซโซม (lysosomes) และไมโทคอนเดรีย (mitochondria) ในตับของหนู รวมทั้งลดการทำงานของเอนไซม์ในไลโซโซม (43)

3.8 ผลต่อยาบรรเทาปวด

sodium salicylate

การศึกษาในกระต่าย กลุ่มที่ 1 ป้อนด้วยน้ำคั้นจากเหง้าขิง ขนาด 4 มล./กก.น้ำหนักตัว หลังจากนั้น 1 ชม. ฉีด sodium salicylate ขนาด 50 มก./กก.น้ำหนักตัว เข้าทางช่องท้องของกระต่าย และกลุ่มที่ 2 กระต่ายถูกป้อนน้ำคั้นจากเหง้าขิง เป็นเวลา 4 วันต่อเนื่อง และในวันที่ 4 กระต่ายจะถูกฉีด sodium salicylate เข้าช่องท้องเช่นเดียวกับกระต่ายกลุ่มแรก พบว่ากระต่ายที่ได้รับน้ำคั้นขิงอย่างต่อเนื่องในกลุ่มที่ 2 จะมีค่า AUC และ C_{max} ของยาเพิ่มขึ้น ในขณะที่ค่า Cl, Vd, $t_{½}$ และ MRT ลดลง ส่วนกระต่ายกลุ่มที่ 1 จะมีค่า AUC ของยาเพิ่มขึ้น ค่า Vd ลดลง แต่ไม่มีผลต่อค่า t_{max} ของยา (44)

ข้อเสนอแนะ/ข้อควรระวัง

- ควรระมัดระวังในการใช้ขิงร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่ต้องใช้เอนไซม์เหล่านี้ในการ metabolized ยา ได้แก่ CYP1A, CYP2A, CYP2B, CYP2D, CYP3A, CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1/2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4
- ควรระมัดระวังในการใช้ขิงร่วมกับยาต้านการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด และต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น warfarin, phenprocoumon เนื่องจากพบว่ามีผลเสริมฤทธิ์ของยา อาจทำให้เลือดออกได้ง่ายและเลือดไม่แข็งตัวได้
- ควรระมัดระวังในการใช้ขิงร่วมกับยาบางชนิดในกลุ่มยาต้านมะเร็ง ยาต้านภาวะตับอักเสบ ยาลดไขมันในเลือด ยาบรรเทาปวด เนื่องจากพบว่ามีผลเพิ่มระดับของยาในเลือด และเสริมหรือเพิ่มฤทธิ์ของยา
- ควรระมัดระวังในการใช้ขิงร่วมกับยาบางชนิดในกลุ่มยาต้านแบคทีเรีย ยากดภูมิคุ้มกัน เพราะมีทั้งผลในการเพิ่มระดับยาในเลือด เพิ่มฤทธิ์ของยา และลดระดับของยาในเลือด

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของขิงต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP3A4	สารสกัดเมทานอลจากผงขิง	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 5.1 มคก./มล.) (2)
	สารสกัด 70% เมทานอลจากตำรับยาตรีกฏุก	หลอดทดลอง (rat liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (3)
	สารสกัด 70% เมทานอลจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (rat liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (3)
	สารสกัด 60% เอทานอลจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 565±16 มคก./มล.) (5)
	สารสกัด 95% เอทานอลจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 11.58±0.02 มคก./มล.) (6)
	สารสกัดเอทานอลจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 30.3±15.1 มคก./มล.) (7)
	สารสกัดน้ำจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 270±79.4 มคก./มล.) (7)
	สารสกัดน้ำจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (% inhibition = 53.2-88.4%) (8)
	สาร 6-gingerol, 10-gingerol และ zingerone	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 14.56, 5.75 และ 379.63 ไมโครโมล่าร์ ตามลำดับ) (10)
	สาร 6-, 8-, และ 10-gingerol	หลอดทดลอง (Vivid P450 assay kits)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (11)
	สาร 8- และ 10-gingerol	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งตับ HepG2)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (11)
	สาร 6-gingerol	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งตับ HepG2)	-	กระตุ้นการแสดงออกของยีนของเอนไซม์ (11)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของขิงต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP3A4	สารสกัด 60% เอทานอลจากผลิตภัณฑ์เสริมอาหารซึ่งมีส่วนผสมของเหง้าขิงและเหง้าข่า	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ LS180)	-	กระตุ้นเอนไซม์ (15)
	น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ LS180, เซลล์ตับ human primary hepatocytes และเซลล์มะเร็งตับ HepaRG)	-	กระตุ้นการแสดงออกของยีนของเอนไซม์ (16)
CYP2C9	สารสกัดเมทานอลจากผงขิง	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 10 มคก./มล.) (2)
	สารสกัดน้ำจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (% inhibition = 53.2-88.4%) (8)
CYP2C9	สาร 6-, 8-, และ 10-gingerol	หลอดทดลอง (Vivid P450 assay kits)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (11)
CYP2D6	สารสกัด 70% เมทานอลจากตำรับยาตรีกฎุก	หลอดทดลอง (rat liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (3)
	สารสกัด 70% เมทานอลจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (rat liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (3)
	สารสกัด 60% เอทานอลจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 445±35 มคก./มล.) (5)
	สารสกัด 95% เอทานอลจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (6) (IC_{50} = 31.32±0.41 มคก./มล.)
	สารสกัดน้ำจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (8) (% inhibition = 53.2-88.4%)
	สาร 6-, 8-, และ 10-gingerol	หลอดทดลอง (Vivid P450 assay kits)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (11)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของขิงต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP2C19	สารสกัด 30% เอทานอลจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 3.8 มคก./มล.) (4)
	สารสกัด 95% เอทานอลจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 17.06±3.03 มคก./มล.) (6)
CYP2C19	สารสกัดน้ำจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (% inhibition = 53.2-88.4%) (8)
	สาร 6-, 8-, และ 10-gingerol	หลอดทดลอง (Vivid P450 assay kits)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (11)
CYP1A2	สารสกัด 60% เอทานอลจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 320±41 มคก./มล.) (5)
	สารสกัด 95% เอทานอลจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 1.73±0.41 มคก./มล.) (6)
	น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (rat liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 40 มคก./มล.) (9)
	สารสกัด 60% เอทานอลจากผลิตภัณฑ์เสริมอาหารซึ่งมีส่วนผสมของเหง้าขิงและเหง้าข่า	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ LS180)	-	กระตุ้นเอนไซม์ (15)
CYP1A1	น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (rat liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 30 มคก./มล.) (9)
	สาร 6-shogaol	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งตับ HepG2)	-	กระตุ้นการแสดงออกของยีนของ เอนไซม์ (17)
CYP2B1/2	น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (rat liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 57.5 มคก./มล.) (9)
CYP2E1	น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (rat liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 55 มคก./มล.) (9)
	น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	12 สัปดาห์	ยับยั้งเอนไซม์ในตับหนู (13)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของขิงต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP1A	น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (rat liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 37.5 มคก./มล.) (9)
CYP2A	น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (rat liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 37.5 มคก./มล.) (9)
CYP2B	น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (rat liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 37.5 มคก./มล.) (9)
CYP2D	น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (rat liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 37.5 มคก./มล.) (9)
CYP3A	น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (rat liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50} = 37.5 มคก./มล.) (9)
CYP2J2	สาร 6-gingerol	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (% inhibition = 27%) (12)
CYP2B6	น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (เซลล์ตับ human primary hepatocytes)	-	กระตุ้นการแสดงออกของยีนของเอนไซม์ (16)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของขิงต่อเอนไซม์/ตัวรับที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ชนิด	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
UDP-glucuronosyl-transferase 1A1 (UGT1A1)	สาร 6-shogaol	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งตับ HepG2)	-	กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ (17)
	น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	15 วัน	เพิ่มระดับของเอนไซม์ (9)
glutathione-S-transferase	น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	15 วัน	เพิ่มระดับของเอนไซม์ (9)
Pregnane X receptor (PXR)	น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ LS180)	-	กระตุ้น PXR (16)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของขิงต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

ชนิดของโปรตีน	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
P-glycoprotein	สาร 6-gingerol	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็ง KB-C2)	-	ยับยั้ง P-glycoprotein (19)
multidrug resistance protein1 (MRP1)	น้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ LS180 และเซลล์ตับ human primary hepatocytes)	-	กระตุ้นการแสดงออกของยีนของMRP1 (16)
	สารสกัด 60% เอทานอลจากผลิตภัณฑ์เสริมอาหารซึ่งมีส่วนผสมของเหง้าขิงและเหง้าข่า	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ LS180)	-	กระตุ้นการแสดงออกของยีนของMRP1 (15)
ABC transporter subfamily G, member 2 (ABCG 2)	สาร 6-shogaol	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งตับ HepG2)	-	กระตุ้นการแสดงออกของยีนของ ABCG 2 (17)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาของขิงต่อยาแผนปัจจุบัน

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ผลของการเกิดอันตรกิริยา
<u>ยาต้านการแข็งตัวของเลือด</u> warfarin	การศึกษาทางคลินิก	- สารสกัดขิง ครั้งละ 3 แคปซูล วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 1 สัปดาห์ - ยา warfarin ขนาด 25 มก.	- ไม่มีผลต่อค่าทางเภสัชจลน-ศาสตร์ต่างๆ ของยา - ไม่มีผลต่อค่า INR - ไม่มีผลต่อ protein binding ของยา - ไม่มีผลเสริมฤทธิ์ของยา (20)
	การศึกษาทางคลินิก (ผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin)	-	- เสริมฤทธิ์ของยา warfarin โดยทำให้ระดับของ INR เพิ่มขึ้น (21)
	การศึกษาทางคลินิก (ผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin)	-	- เสริมฤทธิ์ของยา warfarin (เพิ่มความเสี่ยงของการมีเลือดออก) (22)
<u>ยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด</u> phenprocoumon	การศึกษาทางคลินิก (ผู้ป่วยที่ใช้ยา phenprocoumon)	- ขิงในรูปของขิงแห้งและชาชง (ไม่ระบุขนาด)	- เสริมฤทธิ์ของยา ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดไม่แข็งตัว (over-anticoagulation) (29)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาของขิงต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ผลของการเกิดอันตรกิริยา
nifedipine	การศึกษาทางคลินิก (อาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง)	- ขิงผง ขนาด 1 ก. นาน 7 วัน - ยา nifedipine ขนาด 10 มก.	- เสริมฤทธิ์ของยาทั้งในคนปกติและผู้ป่วย (30)
<u>ยาต้านแบคทีเรีย</u> clarithromycin	หลอดทดลอง (เชื้อ *H. pylori*)	- สารสกัด 95% เอทานอลขิง (MIC = 10-160 มคก./มล.) - ยา clarithromycin (MIC = 0.0312-4 มคก./มล.)	- สารสกัดจากขิงและยาออกฤทธิ์ร่วมกันแบบเพิ่มฤทธิ์และเสริมฤทธิ์กัน (31)
	หลอดทดลอง (เชื้อ *H. pylori* ชนิดที่ไวและดื้อต่อยา)	- สารสกัดเมทานอลขิง ไม่ระบุความเข้มข้น - สาร 10-gingerol ไม่ระบุความเข้มข้น - ยา ไม่ระบุความเข้มข้น	- สารสกัดจากขิงและสาร 10-gingerol ออกฤทธิ์ร่วมกับยาแบบเพิ่มฤทธิ์และเสริมฤทธิ์กัน (32)
pefloxacin	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	- สารสกัดน้ำขิง ขนาด 4 มล./กก. น้ำหนักตัว - ยา pefloxacin ขนาด 100 มก./กก. น้ำหนักตัว	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (33)
	สัตว์ทดลอง (แพะ)	- ตำรับยาตรีกฎุก ขนาด 2 ก./กก.น้ำหนักตัว - ยา pefloxacin ขนาด 20 มก./กก. น้ำหนักตัว	- ทำให้ระดับยาในเลือดลดลง - ลดการกำจัดยาออกจากร่างกาย - เพิ่มระยะเวลาในการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของยา (34)
metronidazole	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	- สารสกัดน้ำขิง ขนาด 1 มล./กก. น้ำหนักตัว - ยา metronidazole ขนาด 3 มก./กก. น้ำหนักตัว	- เพิ่มการดูดซึมของยาและลดการกำจัดยา (35)
ciprofloxacin	หลอดทดลอง (เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa*)	- สาร zingerone ความเข้มข้น sub-MIC = 10 มก./มล. - ยา ciprofloxacin ความเข้มข้น sub-MIC = 0.06 มคก./มล.	- เพิ่มฤทธิ์ต้านแบคทีเรียของยา (36)
rifampicin	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	- สารสกัดอัลกอฮอล์จากตำรับตรีกฎุก ขนาด 500 มก./กก. น้ำหนักตัว - ยา rifampicin ขนาด 24 มก./กก. น้ำหนักตัว	- ทำให้ค่า C_{max} ของยาลดลง อาจทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาของยาลดลง (37)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาของขิงต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ผลของการเกิดอันตรกิริยา
<u>ยากดภูมิคุ้มกัน</u> cyclosporine	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- น้ำคั้นขิง ขนาด 5 มล./กก. น้ำหนักตัว - ยา cyclosporine ขนาด 2.5 มก./กก. น้ำหนักตัว	- ลดค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยา เมื่อให้ร่วมกันทางปาก (38)
tacrolimus	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- น้ำคั้นขิง ขนาด 10 มล./กก. น้ำหนักตัว - ยา tacrolimus ขนาด 0.6 มก./กก. น้ำหนักตัว	- เพิ่มระดับยาในเลือด (39)
<u>ยาต้านมะเร็ง</u> cisplatin	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งช่องปาก KB และ SCC4)	- สาร 6-gingerol - ยา cisplatin	- เสริมฤทธิ์ต้านมะเร็งของยา - เพิ่มการเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งแบบ apoptosis (40)
crizotinib	การศึกษาทางคลินิก (ผู้ป่วยที่ใช้ยา crizotinib)	- เครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของขิง น้ำผึ้ง น้ำมะนาว ปริมาณ 1 ล./วัน - ยา crizotinib ขนาด 250 มก. วันละ 2 ครั้ง	- ทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น และเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะตับอักเสบอย่างรุนแรงในผู้ป่วย (41)
rapamycin	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งช่องปาก KB และ SCC4)	- สาร 6-gingerol ความเข้มข้นที่ IC_{50} = 480 และ 500 นาโนโมล่าร์ - ยา rapamycin ความเข้มข้นที่ IC_{50} = 530 และ 510 นาโนโมล่าร์	- ไม่มีผลเพิ่มความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งทั้ง 2 ชนิดของยา (40)
<u>ยาต้านภาวะตับอักเสบ</u> silymarin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- ผงขิง ขนาด 1% ของอาหาร - ยา silymarin ขนาด 7.56 มก./กก. น้ำหนักตัว	- เพิ่มประสิทธิภาพในการต้านความเป็นพิษต่อตับของยา (42)
<u>ยาลดไขมันในเลือด</u> atorvastatin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- สารสกัดเอทานอลจากขิง ขนาด 250 มก./กก. น้ำหนักตัว - ยา atorvastatin ขนาด 0.05 มก./กก. น้ำหนักตัว	- ระดับของคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอร์ไรด์ในเลือดลดลง - ลดการเกิด lipid peroxidation (43)
<u>ยาบรรเทาปวด</u> sodium salicylate	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	- น้ำคั้นขิง ขนาด 4 มล./กก. น้ำหนักตัว - sodium salicylate ขนาด 50 มก./กก. น้ำหนักตัว	- เพิ่มการดูดซึมของยา และลดการขจัดยาออกจากร่างกาย (44)

เอกสารอ้างอิง

1. นันทวัน บุณยะประภัศร และคณะ. ก้าวไปกับสมุนไพร เล่ม 1. กรุงเทพฯ: ธรรกมลการพิมพ์, 2529:243 หน้า.
2. Kimura Y, Ito H, Hatano T. Effects of mace and nutmeg on human cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. Biol Pharm Bull. 2010;33(12):1977-82.
3. Harwansh RK, Mukherjee K, Bhadra S, Kar A, Bahadur S, Mitra A, et al. Cytochrome P450 inhibitory potential and RP-HPLC standardization of trikatu-A Rasayana from Indian Ayurveda. J Ethnopharmacol. 2014;153:674-81.
4. Kim IS, Kim SY, Yoo HH. Effects of an aqueous-ethanolic extract of ginger on cytochrome P450 enzyme-mediated drug metabolism. Pharmazie. 2012;67:1007-9.
5. Langhammer AJ, Nilsen OG. *In vitro* inhibition of human CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A4 by six herbs commonly used in pregnancy. Phytother Res. 2014;28:603-10.
6. Sumsakul W, Mahavorasirikul W, Na-Bangchang K. Inhibitory activities of Thai medicinal plants with promising activities against malaria and cholangiocarcinoma on human cytochrome P450. Phytother Res. 2015;29:1926-33.
7. Dumrongsakunchai W, Attakornvattana V, Somanabandhu A, Vannaprasaht S, Tassaneeyakul W, Tassaneeyakul W. Inhibitory effect and mechanism-based inhibition of Thai herbal plants on CYP3A4 and CYP2D6 activities. Thai J Pharmacol. 2007;29(1):35-9.
8. Foster BC, Vandenhoek S, Hana J, Krantis A, Akhtar MH, Bryan M, et al. *In vitro* inhibition of human cytochrome P450-mediated metabolism of marker substrates by natural products. Phytomedicine. 2003;10:334-42.
9. Jeena K, Liju VB, Viswanathan R, Kuttan R. Antimutagenic potential and modulation of carcinogen-metabolizing enzymes by ginger essential oil. Phytother Res. 2014;28:849-55.
10. Cha BC, Lee EH, Kwon JT. The inhibitory constituents from the ginger on a drug metabolizing enzyme CYP3A4. Yakhak Hoechi. 2004;48(5):266-71.
11. Li M, Chen PZ, Yue QX, Li JQ, Chu RA, Zhang W, et al. Pungent ginger components modulates human cytochrome P450 enzymes *in vitro*. Acta Pharmacologica Sinica. 2013;34:1237-42.
12. Lee B, Wu Z, Sung SH, Lee T, Song KS, Lee MY, et al. Potential of decursin to inhibit the human cytochrome P450 2J2 isoform. Food Chem Toxicol. 2014;70:94-9.
13. Lai YS, Lee WC, Lin YE, Ho CT, Lu KH, Lin SH, et al. Ginger essential oil ameliorates hepatic injury and lipid accumulation in high fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. J Agric Food Chem. 2016;64:2062-71.

14. El-Sharaky AS, Newairy AA, Kamel MA, Eweda SM. Protective effect of ginger extract against bromobenzene-induced hepatotoxicity in male rats. Food Chem Toxicol. 2009;47:1584-90.
15. Brandin H, Viitanen E, Myrberg O, Arvidsson AK. Effects of herbal medicinal products and food supplements on induction of CYP1 A2 , CYP3 A4 and MDR1 in the human colon carcinoma cell line LS180. Phytother Res. 2007;21:239-44.
16. Bartonkova I, Dvorak Z. Essential oils of culinary herbs and spices activate PXR and induce CYP3A4 in human intestinal and hepatic *in vitro* models. Toxicol Lett. 2018;296:1-9.
17. Yoshida K, Satsu H, Mikubo A, Ogiwara H, Yakabe T, Inakuma T, et al. 6-Shogaol, a major compound in ginger, induces aryl hydrocarbon receptor-mediated transcriptional activity and gene expression. J Agric Food Chem. 2014;62:5492-9.
18. Sambaiah K, Srinivasan K. Influence of spices and spice principles on hepatic mixed function oxygenase system in rats. Indian J Biochem Biophys. 1989;26(4):254-8.
19. Nabekura T, Kamiyama S, Kitagawa S. Effects of dietary chemopreventive phyto-chemicals on P-glycoprotein function. Biochem Biophys Res Commun. 2005;327: 866-70.
20. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2005;59(4):425-32.
21. Temeesak N, Kheokasem N, Phatcharawongsagorn N, Nontakulwiwat P, Boonmuang P, Santimaleeworagun W, et al. The effects of herbs or dietary supplements on international normalized ratio in warfarin users: a retrospective study at Phramongkutklao hospital. Thai Pharm Health Sci J. 2015;10(4):139-46.
22. Shalansky S, Lynd L, Richardson K, Ingaszewski A, Kerr C. Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis. Pharmacotherapy. 2007;27(9):1237-47.
23. Lee W, Ku SK, Kim MA, Bae JS. Anti-factor Xa activities of zingerone with anti-platelet aggregation activity. Food Chem Toxicol. 2017;105:186-93.
24. Chen Y, Tian Z, Ge Y, Cai T. Therapeutic effect of ginger oleoresin on hyperlipidemia and platelet aggregation. Yingyang xuebao. 2001;23(4):338-41.

25. Nurtjahja-Tjendraputra E, Ammit AJ, Roufogalis BD, Tran VH, Duke CC. Effective anti-platelet and COX-1 enzyme inhibitors from pungent constituents of ginger. Thromb Res. 2003;111(4-5):259-65.
26. Koo KLK, Ammit, AJ, Tran VH, Duke CC, Roufogalis BD. Gingerols and related analogues inhibit arachidonic acid-induced human platelet serotonin release and aggregation. Thromb Res. 2001;103(5):387-97.
27. Guh JH, Ko FN, Jong TT, Teng CM. Antiplatelet effect of gingerol isolated from *Zingiber officinale*. J Pharm Pharmacol. 1995;47(4):329-32.
28. Srivastava KC. Aqueous extracts of onion, garlic and ginger inhibit platelet aggregation and alter arachidonic acid metabolism. Biomed Biochim Acta. 1984;43(8-9):S335-46.
29. Krüth P, Brosi E, Fux R, Mörike K, Gleiter CH. Ginger-associated over anticoagulation by phenprocoumon. Ann Pharmacother. 2004;38:257-60.
30. Young HY, Liao JC, Chang YS, Lue YL, Lu MC, Peng WH. Synergistic effect of ginger and nifedipine on human platelet aggregation: a study in hypertensive patients and normal volunteers. Am J Chin Med. 2006;34(4):545-51.
31. Nostro A, Cellini L, Di Bartolomeo S, Cannatelli M, Di Campli E, Procopio F, et al. Effects of combining extracts (from propolis or *Zingiber officinale*) with clarithromycin on *Helicobacter pylori*. Phytother Res. 2006;20:187-90.
32. Lawal TO, Slover C, Lee V, Mahady GB. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe, Zingiberaceae) extract and 1 0 -gingerol enhance the activity of clarithromycin against resistant *Helicobacter* strains. Planta Med. 2016;82:OA33.
33. Nduka SO, Adonu LZ, Okonta EO, Okonta JM. The influence of ginger (*Zingiber officinale*) extract on the pharmacokinetic profile of pefloxacin. Int J Appl Res Nat Prod. 2013;6(2): 15-8.
34. Dama MS, Varshneya C, Dardi MS, Katoch VC. Effect of trikatu pretreatment on the pharmacokinetics of pefloxacin administered orally in mountain Gaddi goats. J Vet Sci. 2008;9(1):25-9.
35. Okonta JM, Uboh M, Obonga WO. Herb-drug interaction: a case study of effect of ginger on the pharmacokinetic of metronidazole in rabbit. Indian J Pharm Sci. 2008;70(2):230-2.
36. Kumar L, Chhibber S, Harjai K. Zingerone inhibit biofilm formation and improve antibio-film efficacy of ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. Fitoterapia. 2013;90:73-8.

37. Karan RS, Bhargava VK, Garg SK. Effect of trikatu, an Ayurvedic prescription, on the pharmacokinetic profile of rifampicin in rabbits. J Ethnopharmacol. 1999;64:259-64.
38. Chiang HM, Chao PDL, Hsiu SL, Wen KC, Tsai SY, Hou YC. Ginger significantly decreased the oral bioavailability of cyclosporine in rats. Am J Chin Med. 2006;34(5):845-55.
39. Egashira K, Sasaki H, Higuchi S, Leiri I. Food-drug interaction of tacrolimus with pomelo, ginger, and turmeric juice in rats. Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(2):242-7.
40. Kapoor V, Aggarwal S, Das SN. 6-gingerol mediates its antitumor activities in human oral and cervical cancer cell lines through apoptosis and cell cycle arrest. Phytother Res. 2016;30:588-95.
41. Revol B, Gautier-Veyret E, Arrivé C, Fouilhé Sam-Laï N, McLeer-Florin A, Pluchart H, et al. Pharmacokinetic herb-drug interaction between ginger and crizotinib. Br J Clin Pharmacol. 2019:doi:10.1111/bcp.13862.
42. Hassan HA, EL-Gendy AM. Evaluation of silymarin and/ or ginger effect on induced hepatotoxicity by carbon tetrachloride in male albino rats. Egypt J Hosp Med. 2003; 12:101-12.
43. Teleb ZA, El-Deib KM, Ahmed MM, Ahmed NZ, Ibrahim MI. Biochemical assessment of hepatotoxicity of a hypolipidaemic agent (atorvastatin) and its mixture with ginger extract at subcellular level. New Egypt J Microbiol. 2006;14:34-49.
44. Sugihartini N, Hakim L. The influence of ginger rhizome juice on salicylate pharmacokinetics in rabbits. Majalah Farmasi Indonesia. 2000;11(3):136-41.