

ชื่อพืช	ทับทิม
ชื่ออื่นๆ	พิลา พิลาวา มะก่องแก้ว มะเกี๊ยะ หมากจิ้ง pomegranate เชียะลิ้ว (1)
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Punica granatum</i> L. (2)
ชื่อพ้อง	<i>Granatum punicum</i> St.-Lag., <i>Punica florida</i> Salisb., <i>Punica grandiflora</i> Steud., <i>Punica nana</i> L., <i>Punica spinosa</i> Lam., <i>Rhoea punica</i> St.-Lag. (2)
ชื่อวงศ์	Lythraceae (2)

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้พุ่ม สูงถึง 5 ม. ปลายกิ่งเป็นหนามแหลม ใบเป็นใบเดี่ยว ออกตรงข้าม แผ่นใบรูปขอบขนานถึงรูปใบหอกกลับ ปลายใบมนหรือเป็นติ่งหนาม โคนใบสอบเรียว ผิวใบเป็นมัน เนื้อใบค่อนข้างบาง ดอกเป็นดอกเดี่ยว หรือออกเป็นกระจุก ที่ยอดหรือตามซอกใบใกล้ปลายกิ่ง กลีบเลี้ยงหนา รูปประฆังแกมรูปคนโท แฉกกลีบรูปสามเหลี่ยมแกมรูปไข่ กลีบดอกสีแดง รูปไข่กลับ ร่วงง่าย เกสรเพศผู้จำนวนมาก รังไข่อยู่ใต้วงกลีบ ผลแบบผลมีเนื้อหนึ่งถึงหลายเมล็ด รูปทรงกลม สีแดงถึงสีเหลืองแกมสีเขียว ผิวหนาคัลลายแผ่นหนัง มีแฉกกลีบเลี้ยงติดทนอยู่ด้านบน เมล็ดรูปพีระมิดกลับ หุ้มด้วยเนื้อใส ๆ สีขาวแกมสีชมพู (3-7)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1. ผลของทับทิมต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

1.1 ผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450

การทดสอบในเซลล์ human liver microsomes พบว่าน้ำทับทิม ความเข้มข้น 0.6%-6.0% (v/v) มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A โดยฤทธิ์แปรผันตามความเข้มข้น และเวลาในการบ่มเพาะ (pre-incubation time, 0-30 นาที) ซึ่งกลไกในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A ของน้ำทับทิมเป็นแบบผันกลับไม่ได้ (mechanism-based inhibition) (8) อีกรายงานการศึกษาผลต่อเอนไซม์ CYP3A ของน้ำทับทิม ความเข้มข้น 0.5-2.5% (v/v) ในเซลล์ human liver microsomes พบว่าน้ำทับทิมมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ได้ โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.61% และเมื่อทำการทดสอบโดยการบ่มเพาะ (pre-incubation) เป็นเวลา 20 นาที พบว่าค่า IC_{50} ของน้ำทับทิมเพิ่มขึ้นเป็น 0.97% แสดงว่าการบ่มเพาะมีผลทำให้ฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ของน้ำทับทิมลดลง (9)

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 ของน้ำทับทิม และสารสกัดผลทับทิมเข้มข้น (แคปซูลขนาด 1 ก. ประกอบด้วยสารสกัด 689 มก./แคปซูล) ความเข้มข้น 0.25%-2.5% (v/v) ในเซลล์ human liver microsomes พบว่าน้ำทับทิมและสารสกัดมีฤทธิ์อ่อนในการยับยั้ง โดยมีค่า $IC_{50} < 1\%$ (v/v) (10) อีกรายงานการศึกษาในเซลล์ human liver microsomes พบว่าน้ำทับทิม ความเข้มข้น 5.0% (v/v) มีฤทธิ์อ่อนในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 เช่นกัน (11)

น้ำทับทิม ความเข้มข้น 10% (v/v) มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ในหลอดทดลองได้ นอกจากนี้ยังมีผลยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 reductase (12)

การศึกษาฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6 ของส่วนสกัดด้วย methanol และส่วนสกัดด้วย ethyl acetate ที่แยกจากสารสกัดน้ำจากผลทับทิม โดยทดสอบในเซลล์ human liver microsomes พบว่าส่วนสกัดด้วย methanol มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6 ได้ โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 35 และ 32 มก./มล. ตามลำดับ ขณะที่ส่วนสกัดด้วย ethyl acetate มีฤทธิ์อ่อนในการยับยั้งเอนไซม์ทั้ง 2 ชนิด

(ยับยั้งได้น้อยกว่า 30%) (13) สารสกัดมาตรฐานจากเปลือกทับทิม (standardized extract, มีปริมาณของสาร ellagic acid 40%) ความเข้มข้น 120 มก./มล. ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C8, CYP2C9 และ CYP3A4 เมื่อทดสอบในเซลล์ rat hepatocytes การให้สารสกัดเดียวกันนี้ร่วมกับยา warfarin ความเข้มข้น 3 มก./มล. หรือให้ยา warfarin เพียงอย่างเดียว พบว่าไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ทั้ง 3 ชนิดนี้เช่นกัน (14)

การศึกษาในหนูเม้าส์ ซึ่งแบ่งออกเป็น กลุ่มที่ได้รับน้ำทับทิม และกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำเปล่า เป็นเวลา 4 สัปดาห์ จากนั้นเหนี่ยวนำให้หลับด้วยการฉีด sodium pentobarbital ขนาด 30 มก./กก. เข้าทางช่องท้องของหนู พบว่าน้ำทับทิมมีผลลดระดับของเอนไซม์ CYP450 รวมในเซลล์ hepatic microsomes ของหนูได้ 43% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยยับยั้งการแสดงออกของยีนของเอนไซม์ CYP3A และ CYP1A2 แต่ไม่มีผลต่อการทำงานและการแสดงออกของยีนของเอนไซม์ CYP2E1 และไม่มีผลแตกต่างของระยะเวลาการนอนหลับ (sleeping time) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับน้ำทับทิมและกลุ่มควบคุม (15)

2. ผลของทับทิมต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา (drug transporters)

2.1 ผลต่อ P-glycoprotein

การศึกษาในหลอดทดลอง โดยใช้ลำไส้เล็ก (everted gut sacs) ของหนูแรท พบว่าน้ำทับทิม ความเข้มข้น 0.5 มล./ถุงลำไส้ มีฤทธิ์ยับยั้ง P-glycoprotein ที่ทำหน้าที่ในการขนส่งยา saquinavir ในลำไส้เล็กได้ เช่นเดียวกับยา verapamil, ketoconazole และ quinidine ซึ่งเป็น P-glycoprotein inhibitor (ความเข้มข้น 50 มก./มล.) ทำให้การดูดซึมของยา saquinavir ในลำไส้เพิ่มขึ้น (16)

2.2 ผลต่อ organic anion-transporting polypeptide (OATP)

การศึกษาผลต่อโปรตีน organic anion-transporting polypeptide (OATP) ของน้ำทับทิม โดยทดสอบในเซลล์ไตของคน (HEK293) ที่ได้รับการดัดแปลงพันธุกรรมให้มีการแสดงออกของโปรตีน OATP1A2 และ OATP2B1 (HEK293-OATP1A2 และ HEK293-OATP2B1) ประเมินผลโดยวัดการดูดซึมของสาร estrone 3-sulfate ในเซลล์ พบว่าน้ำทับทิม ความเข้มข้น 5% มีผลยับยั้งการลำเลียงของสาร estrone 3-sulfate โดยโปรตีน OATP2B1 ได้ 56% (17)

3. ผลของทับทิมต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ผลต่อยากันชัก

Carbamazepine

การศึกษาผลของน้ำทับทิมต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา carbamazepine ในหนูแรท โดยป้อนน้ำทับทิม ขนาด 2 มล./ตัว เป็นเวลา 1 ชม. ก่อนป้อนยา carbamazepine ขนาด 50 มก./กก. ทำการเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 0, 15, 30 นาที และที่เวลา 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 ชม. หลังจากให้ยา carbamazepine เปรียบเทียบผลกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำ พบว่าน้ำทับทิมมีผลทำให้ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด (maximum plasma concentration; C_{max}) และค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากับเวลา (area under the curve; AUC) เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีผลต่อระยะเวลาที่มีความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (T_{max}) และค่าครึ่งชีวิตของยา ($t_{1/2}$) (8)

3.2 ผลต่อยาต้านเบาหวาน

Tolbutamide

การศึกษาในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วย alloxan โดยแบ่งออกเป็น กลุ่มที่ป้อนน้ำทับทิม ขนาด 3 มล./ตัว กลุ่มที่ป้อนยา tolbutamide ขนาด 20 มก./กก. กลุ่มที่ป้อนน้ำทับทิม ขนาด 3 มล./

ตัวร่วมกับยา tolbutamide ขนาด 20 มก./กก. และกลุ่มควบคุม เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าการให้น้ำทับทิม ร่วมกับยา tolbutamide มีผลทำให้ค่า C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ และค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา (absorption rate constant; K_a) เพิ่มขึ้น และทำให้ค่าการกำจัดยา (clearance; CL) ลดลง แต่ไม่มีผลต่อค่า T_{max} เมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ยา tolbutamide เพียงอย่างเดียว แสดงว่าน้ำทับทิมมีผลเพิ่มการดูดซึมของยาและลดการกำจัดยาออกจากร่างกาย นอกจากนี้ยังพบว่าการให้น้ำทับทิมร่วมกับยา tolbutamide มีผลลดระดับน้ำตาลในเลือด เพิ่มระดับของอินซูลิน ลดระดับของคอเลสเตอรอลรวมและไตรกลีเซอไรด์ รวมทั้งลดอาการปวดได้ดีกว่าการให้น้ำทับทิมหรือยาเพียงอย่างเดียว (18)

Metformin

การศึกษาในหนูแรทที่ได้รับน้ำทับทิม (ไม่ระบุความเข้มข้น) ผสมในน้ำดื่ม เป็นเวลา 12 ชม. จากนั้นให้น้ำทับทิม ขนาด 5 มล./กก. เป็นเวลา 30 นาที ก่อนให้ยา metformin ขนาด 20 มก./กก. พบว่าน้ำทับทิมมีผลทำให้ระดับของยาในเลือดลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว โดยลดค่า C_{max} แต่ไม่มีผลต่อค่า AUC และ T_{max} ของยา (19)

3.3 ผลต่อยาด้านอาการซึมเศร้า

Buspirone

การศึกษาผลของน้ำทับทิมต่อค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยา buspirone ในกระต่าย โดยป้อนน้ำทับทิม ขนาด 10 มล./กก. เป็นเวลา 7 วัน ก่อนป้อนยา buspirone ขนาด 10 มก./กก. ซึ่งละลายในน้ำกลั่น ผ่านทางสายยางให้อาหาร ทำการเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 0, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 และ 24 ชม. หลังจากให้ยา เปรียบเทียบผลกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว พบว่าน้ำทับทิมมีผลเพิ่มค่า C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-24} และ $t_{1/2}$ ของยาได้ 4.9, 5.1, 4.89 และ 1.4 เท่า ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ค่า T_{max} เพิ่มขึ้นเช่นกัน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าน้ำทับทิมมีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยา buspirone ซึ่งอาจเป็นผลจากฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 (20)

Brexiprazole

การศึกษาผลของน้ำทับทิมต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา brexpiprazole ในหนูแรท โดยป้อนน้ำทับทิม ขนาด 10 มล./กก. เป็นเวลา 7 วัน จากนั้นให้อาหารเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ก่อนให้ยา brexpiprazole ขนาด 30 มก./กก. พบว่าน้ำทับทิมมีผลทำให้ระดับของยา brexpiprazole ในเลือดเพิ่มขึ้น โดยค่า AUC_{0-48} และ C_{max} เพิ่มขึ้น 1.88 และ 1.80 เท่า ตามลำดับ ซึ่งเกิดจากอัตราการดูดซึมของยาเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว ขณะที่ค่า $t_{1/2}$ และ T_{max} ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ (21)

Citalopram

การศึกษาในหนูแรทที่ถูกตัดรังไข่ เมื่อให้สารสกัดน้ำจากผลทับทิม ขนาด 0.1 มก./กก. ร่วมกับยา citalopram ขนาด 2.5 มก./กก. เป็นเวลา 14 วัน ประเมินผลจากการทดสอบ forced swimming test และการเคลื่อนไหว (locomotor activity) พบว่าการให้สารสกัดทับทิมและยา citalopram ร่วมกัน มีผลทำให้พฤติกรรมไม่เคลื่อนไหว (immobility) ลดลง พฤติกรรมการว่ายน้ำเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหรือสารสกัดเพียงอย่างเดียว แต่ไม่มีผลต่อพฤติกรรมการบินป่าย และการเคลื่อนไหวของหนู สรุปได้ว่าสารสกัดทับทิมมีผลเสริมฤทธิ์ด้านอาการซึมเศร้า (additive effects) ของยา citalopram (22)

3.4 ผลต่อยาลดความดันโลหิต

Nitrendipine

การศึกษาผลของน้ำทับทิมต่อการดูดซึมของยา nitrendipine ในหนูแรท โดยป้อนน้ำทับทิมขนาด 3 มล./ตัว/วัน เป็นเวลา 1 สัปดาห์ จากนั้นให้สารละลายยา nitrendipine ขนาด 1 มก./มล. ผ่านลำไส้เล็กของ

หนู ด้วยวิธี single pass intestinal perfusion ทำการเก็บตัวอย่างยาทุก ๆ 15 นาที เป็นเวลา 90 นาที เปรียบเทียบผลกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำกลั่น พบว่าน้ำทับทิมมีผลเพิ่มการดูดซึมของยา nitrendipine โดยทำให้การซึมผ่านของยา (effective permeability), ค่าคงที่การดูดซึมยา และการศึกษาผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา nitrendipine ในหนูแรท ซึ่งแบ่งออกเป็น กลุ่มควบคุมที่ป้อนยา nitrendipine ขนาด 10 มก./กก. กลุ่มที่ป้อนน้ำทับทิม ขนาด 3 มล./ตัว ร่วมกับยา nitrendipine ขนาด 10 มก./กก. และกลุ่มที่ป้อนน้ำทับทิม ขนาด 3 มล./ตัว เป็นเวลา 1 สัปดาห์ก่อนป้อนยา nitrendipine ขนาด 10 มก./กก. ทำการเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12, 18 และ 24 ชม. หลังจากให้ยา พบว่าน้ำทับทิมมีผลทำให้ระดับของยาในเลือดสูงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยกลุ่มที่ได้รับน้ำทับทิมก่อนให้ยา 1 สัปดาห์ จะมีระดับของยาในเลือดสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำทับทิมร่วมกับยา นอกจากนี้ค่า C_{max} , AUC_{total} และ AUC_{0-t} ในกลุ่มที่ได้รับน้ำทับทิมก่อนให้ยาและกลุ่มที่ได้รับน้ำทับทิมร่วมกับยาเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่ไม่มีผลต่อ $t_{1/2}$ และค่าคงที่ของการกำจัดออก (elimination rate constant; K_{el}) ของยา แสดงว่าน้ำทับทิมมีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยา nitrendipine (23)

การศึกษาผลของน้ำทับทิมต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา nitrendipine ในกระต่าย โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มควบคุมที่ป้อนยา nitrendipine ขนาด 10 มก./กก. กลุ่มที่ป้อนน้ำทับทิม ขนาด 10 มล./กก. ร่วมกับยา nitrendipine ขนาด 10 มก./กก. และกลุ่มที่ป้อนน้ำทับทิม ขนาด 10 มล./กก. เป็นเวลา 1 สัปดาห์ จากนั้นในวันสุดท้ายให้ป้อนยา nitrendipine ขนาด 10 มก./กก. ทำการเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12 และ 24 ชม. หลังจากให้ยา พบว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำทับทิมก่อนให้ยา nitrendipine มีระดับของยาในเลือดสูงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ค่า C_{max} และ AUC สูงขึ้น อัตราการกำจัดยา (apparent oral clearance, CL/F) และค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution; V_d/F) ลดลง ขณะที่การให้น้ำทับทิมร่วมกับยา nitrendipine ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญ และในทุกกลุ่มไม่พบการเปลี่ยนแปลงของค่า $t_{1/2}$ และ K_{el} (24)

3.5 ผลต่อยาด้านไวรัส

Saquinavir

การศึกษาในหนูแรทเมื่อป้อนยา saquinavir ขนาด 100 มก./กก. ร่วมกับน้ำทับทิม ขนาด 0.5, 1.0 และ 2.0 มล./200 ก. นน.ตัว เพียงครั้งเดียว หรือป้อนร่วมกันต่อเนื่องเป็นเวลา 15 วัน พบว่าในการให้แบบเพียงครั้งเดียว น้ำทับทิมทั้ง 3 ขนาด มีผลทำให้ระดับของยา saquinavir ในเลือดสูงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว โดยมีค่า AUC, C_{max} และ $t_{1/2}$ ของยาเพิ่มขึ้น ขณะที่การให้แบบหลายครั้ง จะให้ผลตรงกันข้าม คือ ทำให้ระดับยาในเลือด, ค่า AUC, C_{max} , $t_{1/2}$ ลดลง และ T_{max} มีค่าเพิ่มขึ้น แสดงว่าน้ำทับทิมมีผลทั้งเหนี่ยวนำและยับยั้งเมแทบอลิซึมของยา saquinavir (16)

Oseltamivir

การให้สารสกัดโพลีฟีนอล (polyphenol extract) จากทับทิม ความเข้มข้น 0.62-40 มก./มล. ร่วมกับยา oseltamivir ความเข้มข้น 15-500 ไมโครโมลาร์ พบว่ามีผลเสริมฤทธิ์กัน (synergistic effect) ในการยับยั้งเชื้อ influenza virus A [A/HK (H3N2)] เมื่อทดสอบในเซลล์ไตของสุนัข (madin darby canine kidney: MDCK) (25)

3.6 ผลต่อยาด้านการแข็งตัวของเลือด

Warfarin

การศึกษาในหนูแรทซึ่งแบ่งออกเป็น กลุ่มที่ป้อนสารสกัดมาตรฐานจากเปลือกทับทิม (มีปริมาณของ ellagic acid 40%) ขนาด 100 มก./กก. กลุ่มที่ป้อนยา warfarin ขนาด 0.5 มก./กก. กลุ่มที่ป้อนสารสกัด ขนาด 100 มก./กก. ร่วมกับยา warfarin ขนาด 0.5 มก./กก. กลุ่มที่ป้อน ellagic acid ขนาด 40 มก./กก. และกลุ่มที่ป้อน ellagic acid ร่วมกับยา warfarin ทำการศึกษานาน 5 วัน เปรียบเทียบผลกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับสารละลาย carboxymethyl cellulose 0.5% พบว่ากลุ่มที่ได้รับสารสกัดจากเปลือกทับทิม หรือ ellagic acid ร่วมกับยา warfarin จะมีระยะเวลาที่เลือดแข็งตัวเป็นลิ่มเลือดจากองค์ประกอบภายนอก (prothrombin time, PT) และค่า international normalized ratio (INR) เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา warfarin เพียงอย่างเดียว แสดงว่าสารสกัดจากเปลือกทับทิมและ ellagic acid มีผลเพิ่มฤทธิ์ของยา warfarin ในการต้านการแข็งตัวของเลือดได้ แต่สารสกัดจากเปลือกทับทิมไม่มีผลต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น C_{max} , AUC, K_{el} , T_{max} ของยา warfarin ขณะที่ ellagic acid มีผลเพิ่มค่า C_{max} ของยา (14)

รายงานกรณีศึกษา (case report) ในผู้ป่วยหญิง อายุ 37 ปี ที่มีประวัติผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจและใช้ ยา warfarin รักษาติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน ได้เข้ารับการรักษาด้วยอาการบวมที่ขา และมีเลือดคั่งใต้ ผิวหนัง (hematoma) ขนาดใหญ่ ตรวจพบมีค่า INR สูงถึง 14 ผู้ป่วยปฏิเสธว่าไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงการใช้ ยา การรับประทานสมุนไพร หรือการดื่มน้ำแครนเบอร์รี่ โดยการใช้ยา warfarin ได้รับการติดตามอย่าง สม่ำเสมอและมีความคงที่ จากการสอบถามพบว่าผู้ป่วยได้ดื่มน้ำทับทิมประมาณ 3 ลิตร ใน 1 สัปดาห์ ก่อนที่ จะเข้ารับการรักษ ผู้ป่วยจึงได้รับคำแนะนำให้จำกัดการบริโภคน้ำผลไม้ โดยเฉพาะน้ำทับทิม หลังจากนั้นค่า INR ของผู้ป่วยกลับมากคงที่ จากรายงานจะเห็นได้ว่า การดื่มน้ำทับทิมในปริมาณมากมีความสัมพันธ์กับค่า INR ที่สูงผิดปกติ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากน้ำทับทิมมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP3A4 ซึ่งมีบทบาทสำคัญใน กระบวนการเมแทบอลิซึมของยา warfarin รวมถึงมีฤทธิ์ในการยับยั้ง P-glycoprotein ซึ่งอาจเป็นผลให้เพิ่ม การดูดซึมของยาได้ ดังนั้นจึงควรระมัดระวังในการรับประทานน้ำทับทิมในปริมาณมากร่วมกับยา warfarin (26)

รายงานในผู้ป่วยหญิง อายุ 72 ปี ที่ได้รับยา warfarin หลังการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ และมีโรค ประจำตัว ได้แก่ เบาหวานชนิดที่ 2 ความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูง ผู้ป่วยมีค่า INR เพิ่มขึ้นจาก 2.99 เป็น 7.58 ภายใน 2 เดือน โดยไม่มีอาการเลือดออกผิดปกติ จากการสอบถามพบว่า ผู้ป่วยดื่มน้ำทับทิมสกัด วันละ 2 แก้ว (ประมาณ 50 มล.) เป็นเวลา 2 เดือน การวิเคราะห์ปัจจัยอื่น ๆ ไม่พบสาเหตุที่เกี่ยวข้อง แพทย์ จึงหยุดยา warfarin 2 วัน และลดขนาดยาลงประมาณ 43% ส่งผลให้ค่า INR ลดลงเป็น 1.54 จากรายงาน แสดงให้เห็นว่า น้ำทับทิมอาจมีผลเสริมฤทธิ์ของยา warfarin แม้ว่ากลไกการเกิดอันตรกิริยายังไม่ชัดเจน แต่ จากการศึกษพบว่า น้ำทับทิมมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ซึ่งอาจจะเป็นผลเสริมฤทธิ์ของยา warfarin ได้ ดังนั้นผู้ป่วยที่ใช้ warfarin ควรระมัดระวังในการรับประทานร่วมกับน้ำ ทับทิม เพื่อป้องกันความเสี่ยงจากภาวะเลือดออกผิดปกติ (27)

3.7 ผลต่อยาขยายหลอดเลือด

Theophylline

การศึกษาในหนูแรทที่ได้รับน้ำทับทิมซึ่งผสมในน้ำดื่ม เป็นเวลา 12 ชม. จากนั้นให้น้ำทับทิม ขนาด 5 มล./กก. เป็นเวลา 30 นาที ก่อนให้ยา theophylline ขนาด 5 มก./กก. พบว่าน้ำทับทิมไม่มีผลต่อค่าทาง เภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ C_{max} , AUC, T_{max} ของยา เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว (28)

3.8 ผลต่อยารักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ

Sildenafil

การศึกษาในหนูแรทซึ่งแบ่งออกเป็น 5 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม A ได้รับยา sildenafil (ความเข้มข้น 0.57 มก./มล.) ขนาด 5 มล./กก. เพียงอย่างเดียว กลุ่ม B-E ได้รับยา sildenafil ร่วมกับน้ำทับทิม โดยป้อนน้ำทับทิม ขนาด 15 มล./ตัว ก่อนเป็นเวลา 16 ชม. หลังจากนั้นป้อนยาขนาด 5 มล./กก. ร่วมกับน้ำทับทิม ขนาด 2, 4, 6 และ 8 มล./ตัว ตามลำดับ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับน้ำทับทิม ขนาด 6 และ 8 มล./ตัว มีค่า AUC ของยาเพิ่มขึ้น 9% และ 6% ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ยังมีค่า T_{max} และ $t_{1/2}$ เพิ่มขึ้น ขณะที่ค่า C_{max} และอัตราการกำจัดยาออกจากร่างกายลดลง แสดงว่าน้ำทับทิมมีผลต่อค่าชีวประสิทธิผลของยา sildenafil โดยเพิ่มการดูดซึมและการคงอยู่ของยาในเลือด (29)

3.9 ผลต่อยาต้านการอักเสบ

Flurbiprofen

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 12 ราย อายุ 24-55 ปี โดยแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับน้ำทับทิม ขนาด 250 มล./ตัว กลุ่มที่ได้รับแคปซูลสารสกัดทับทิม ขนาด 1 ก./ตัว (ประกอบด้วยสารสกัด 689 มก./แคปซูล) กลุ่มที่ได้รับยา fluconazole (ตัวควบคุมบวก) ขนาด 200 มก./ตัว และกลุ่มควบคุมที่ได้รับเครื่องดื่มซึ่งมีปริมาณสารโพลีฟีนอลต่ำ ขนาด 250 มล./ตัว โดยแต่ละกลุ่มจะได้รับร่วมกับยา flurbiprofen ขนาด 100 มก. จำนวน 2 ครั้ง คือ ครั้งแรกในช่วงบ่าย (ระหว่าง 16.00-18.00 น.) ก่อนให้ยา flurbiprofen และครั้งที่ 2 ได้รับ 30 นาที ก่อนให้ยา flurbiprofen ทำการเจาะเลือดที่เวลา 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 และ 12 ชม. หลังจากได้รับยา พบว่าน้ำทับทิมและสารสกัดทับทิม ไม่มีผลต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ AUC, C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$ และ CL/F ของยา flurbiprofen เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ขณะที่ยา fluconazole มีผลเพิ่มระดับของยาในเลือด (เพิ่มค่า C_{max} , AUC, $t_{1/2}$) และลดการกำจัดยาออกนอกร่างกาย (10)

3.10 ผลต่อยาต้านอาการวิตก/ยานอนหลับ

Midazolam

การศึกษาคผลของน้ำทับทิมต่อระดับยา midazolam ในเลือดของอาสาสมัครเพศชาย จำนวน 15 ราย อายุเฉลี่ย 35 ± 9 ปี โดยแบ่งเป็น กลุ่มที่ได้รับน้ำทับทิม ขนาด 8 ออนซ์ และกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำเปล่า ขนาด 8 ออนซ์ ก่อนเริ่มการศึกษาในตอนเย็น ในตอนเช้า (7.00 น.) ของการศึกษา ให้อาสาสมัครรับประทานอาหารเข้าร่วมกับน้ำทับทิม หรือน้ำเปล่า ขนาด 8 ออนซ์ จากนั้นให้ยา midazolam โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำในขนาด 2 มก. หรือให้รับประทานในขนาด 6 มก. ทำการเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 และ 12 ชม. หลังจากได้รับยา พบว่าน้ำทับทิมไม่มีผลต่อ $t_{1/2}$, Vd/F และ CL เมื่อให้โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และไม่มีผลต่อค่า C_{max} , AUC และ CL เมื่อให้โดยการรับประทาน สรุปลงได้ว่าน้ำทับทิมไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับของยา midazolam ในเลือด และการกำจัดยาออกนอกร่างกาย จากการศึกษาในคนจะพบว่าน้ำทับทิมไม่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP3A ในตับและลำไส้ ซึ่งจะตรงข้ามกับผลในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองที่พบว่า น้ำทับทิมมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A (9)

เมื่อให้อาสาสมัคร จำนวน 16 ราย อายุ 22-40 ปี ดื่มน้ำทับทิม ขนาด 200 มล. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน โดยในวันที่ 14 ให้รับประทานน้ำทับทิมร่วมกับยา midazolam ขนาด 15 มก./กก. เปรียบเทียบผลกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำเปล่า ทำการเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 และ 24 ชม. พบว่าน้ำทับทิมไม่มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา ได้แก่ AUC, C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$, Vd/F และ CL/F เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (30) อีกรายงานการศึกษาในอาสาสมัคร จำนวน 12 ราย อายุ 35-52 ปี ซึ่งให้ดื่มน้ำทับทิม ขนาด 250 มล. เป็นเวลา 3 วัน และในวันที่ 3 ให้รับประทานน้ำทับทิมร่วมกับยา midazolam ขนาด 7.5 มก. เปรียบเทียบผลกับกลุ่มควบคุม

ที่ได้รับน้ำเปล่า พบว่าน้ำทับทิมไม่มีผลเปลี่ยนแปลงค่า AUC, C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$ และ CL/F ของยา เช่นเดียวกัน (31)

3.11 ผลต่อยาลดไขมันในเลือด

Simvastatin

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 12 ราย อายุ 21-25 ปี ซึ่งให้ดื่มน้ำทับทิม ครั้งละ 300 มล. วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 3 วัน โดยในวันที่ 3 ให้รับประทานยา simvastatin ขนาด 40 มก. หลังจากดื่มน้ำทับทิม 1 ชม. ทำการเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 และ 24 ชม. เปรียบเทียบผลกับกลุ่มควบคุม พบว่าค่า AUC, C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$ และ CL/F ของยา simvastatin และ simvastatin acid ซึ่งเป็นสารเมแทบอไลต์ของยาในเลือดของกลุ่มที่ได้รับน้ำทับทิมไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม แสดงว่าน้ำทับทิมไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์หรือการดูดซึมของยา simvastatin (32)

การทดสอบในเซลล์ murine macrophage J774A.1 เมื่อให้ยา simvastatin ความเข้มข้น 15 มก./มล. เพียงอย่างเดียว มีผลทำให้อัตราการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลของเซลล์ลดลง 42% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งให้ DMSO การให้ยาที่ความเข้มข้นเดียวกันนี้ร่วมกับสาร punicalagin ความเข้มข้น 15 และ 30 ไมโครโมลาร์ พบว่าผลลดการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลของยาเพิ่มขึ้นเป็น 57% และ 62% ตามลำดับ การให้ยาร่วมกับสาร β -sitosterol ความเข้มข้น 50 และ 100 ไมโครโมลาร์ ผลเพิ่มขึ้นเป็น 51% หรือ 57% ตามลำดับ เมื่อให้ยาร่วมกับสาร β -sitosterol (50 ไมโครโมลาร์) และสาร punicalagin (15 ไมโครโมลาร์) มีผลเพิ่มขึ้นเป็น 67% ขณะที่การให้ยาร่วมกับน้ำทับทิม ความเข้มข้น 10 และ 20 มก. สมมูลของกรดแกลลิก (gallic acid equivalents; GAE)/มล. ผลเพิ่มขึ้นเป็น 59% นอกจากนี้ยังพบว่ายา simvastatin มีผลยับยั้งการสร้าง reactive oxygen species (ROS) ได้เล็กน้อย (11%) แต่เมื่อให้ร่วมกับสาร punicalagin (15 และ 30 ไมโครโมลาร์) ผลการยับยั้งจะเพิ่มขึ้นเป็น 61% และ 79% ตามลำดับ การให้ยาร่วมกับสาร β -sitosterol และ punicalagin จะสามารถยับยั้งการสร้าง ROS ได้ 73% ขณะที่การให้ยาร่วมกับน้ำทับทิมสามารถยับยั้งได้ 63% สรุปได้ว่าการใช้ยา simvastatin ร่วมกับสารต้านอนุมูลอิสระที่มีฤทธิ์แรงและ phytosterol เช่น punicalagin และ β -sitosterol ที่พบในน้ำทับทิม อาจช่วยลดการเกิด foam cell ของ macrophage และลดการเกิดหลอดเลือดแข็งตัว (atherogenesis) ได้ (33)

3.12 ผลต่อยารักษาโรคหืดเร็ว

Dapoxetine

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 12 ราย อายุ 35-52 ปี ซึ่งให้ดื่มน้ำทับทิม ขนาด 250 มล. เป็นเวลา 3 วัน โดยในวันที่ 3 ให้รับประทานร่วมกับยา dapoxetine ขนาด 60 มก. เปรียบเทียบผลกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำเปล่า ทำการเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 5, 8, 12, 24, และ 48 ชม. พบว่าน้ำทับทิมไม่มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ได้แก่ AUC, C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$ และ CL/F เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (31)

3.13 ผลต่อยากดภูมิคุ้มกัน

Cyclosporine

การศึกษานานาชาติทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างน้ำทับทิมและยา cyclosporine ในอาสาสมัครเพศชาย จำนวน 13 ราย อายุ 23-29 ปี โดยแบ่งออกเป็น กลุ่มที่ได้รับประทานยา cyclosporine ขนาด 200 มก. ในรูปแบบ microemulsion ร่วมกับน้ำทับทิม 500 มล. และกลุ่มควบคุมที่รับประทานยาร่วมกับน้ำ 500 มล. ทำการเก็บตัวอย่างเลือดในช่วงระยะเวลา 24 ชม. ภายหลังจากให้ยา พบว่าน้ำทับทิมไม่มีผลต่อค่า AUC, C_{max} , T_{max} , และ $t_{1/2}$ ของยา เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และไม่พบผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายในทั้ง 2

กลุ่ม แสดงว่าการรับประทานน้ำทับทิมร่วมกับยา cyclosporine ไม่ส่งผลกระทบต่อชีวประสิทธิผลของยา (34)

3.14 ผลต่อยาด้านมาลาเรีย

Artemether

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 26 ราย อายุ 20-30 ปี ซึ่งให้ดื่มน้ำทับทิม ขนาด 250 มล. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน โดยในวันที่ 14 ให้รับประทานน้ำทับทิมหรือน้ำเปล่า 250 มล. ร่วมกับยา artemether ขนาด 80 มก. ทำการเก็บตัวอย่างเลือดในช่วงระยะเวลา 1 ชม. พบว่าค่า AUC, C_{max} , T_{max} และ $t_{1/2}$ ของยา artemether และ dihydroartemisinin ซึ่งเป็นสารเมแทบอลิท์ของยาในเลือดไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำเปล่า แสดงว่าน้ำทับทิมไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา (35)

3.15 ผลต่อยาด้านมะเร็ง

5-fluorouracil

การศึกษาในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ HT-29 โดยให้สาร ellagitannins ที่แยกได้จากเปลือกทับทิม ความเข้มข้น 10-160 มก./มล. ร่วมกับยา 5-fluorouracil (5-FU) ความเข้มข้น 5-80 มก./มล. ที่อัตราส่วน 2:1 เป็นเวลา 48 ชม. พบว่ามีฤทธิ์เสริมกันในการยับยั้งเซลล์มะเร็ง (synergistic cytotoxicity) โดยมีค่าดัชนีชี้วัดประสิทธิภาพรวม (combination index; CI) เท่ากับ 0.3494 (synergistic effect, $CI < 1.0$; additive effect, $CI = 1$; antagonistic effect, $CI > 1.0$) การให้สาร ellagitannins (80 มก./มล.) ร่วมกับยา 5-FU (40 มก./มล.) มีผลทำให้การตายของเซลล์แบบ apoptosis เพิ่มขึ้น และยังเพิ่มการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ในระยะ S phase ได้มากกว่าการให้สาร ellagitannins หรือยาเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ยังพบว่า สาร ellagitannins มีผลบรรเทาหรือยับยั้งอาการเยื่อぶล่ำไส้อักเสบ และยับยั้งการตายของเซลล์ในลำไส้ที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยยา 5-FU ในหนูทดลองได้ (36)

บทสรุป

- ควรระมัดระวังในการใช้ทับทิมร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่ต้องใช้เอนไซม์เหล่านี้ในการเมแทบอลิซึม ได้แก่ CYP3A, CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2 และ CYP2C9
- ควรระมัดระวังในการใช้ทับทิมร่วมกับยาบางชนิดในกลุ่มยากันชัก ยาด้านอาการซึมเศร้า ยาลดความดันโลหิต ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยารักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ ยาลดไขมันในเลือด และยาด้านมะเร็ง เนื่องจากพบว่ามีผลเพิ่มระดับของยาในเลือด และเสริมหรือเพิ่มฤทธิ์ของยา
- ควรระมัดระวังในการใช้ทับทิมร่วมกับยาบางชนิดในกลุ่มยาด้านเบาหวาน ยาด้านไวรัส เพราะมีทั้งผลในการเพิ่มและลดระดับยาในเลือด และเสริมฤทธิ์ของยา

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของตับทิมต่อเอนไซม์ CYP450 ชนิดต่าง ๆ

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP3A	น้ำตับทิม	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (8)
	น้ำตับทิม	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ 0.61%) (9)
	น้ำตับทิม	หลอดทดลอง (mouse hepatic microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (15)
CYP2C9	น้ำตับทิม	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ < 1%) (10)
	สารสกัดผลตับทิม	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ < 1%) (10)
	น้ำตับทิม	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (11)
	สารสกัดมาตรฐานจากเปลือก	หลอดทดลอง (rat hepatocytes)	-	ไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ (14)
CYP3A4	น้ำตับทิม	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (12)
	ส่วนสกัดด้วย methanol	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ 35 มก./มล.) (13)
	สารสกัดมาตรฐานจากเปลือก	หลอดทดลอง (rat hepatocytes)	-	ไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ (14)
CYP2D6	ส่วนสกัดด้วย methanol	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ 32 มก./มล.) (13)
CYP2C8	สารสกัดมาตรฐานจากเปลือก	หลอดทดลอง (rat hepatocytes)	-	ไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ (14)
CYP1A2	น้ำตับทิม	หลอดทดลอง (mouse hepatic microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (15)
CYP2E1	น้ำตับทิม	หลอดทดลอง (mouse hepatic microsomes)	-	ไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ (15)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของยับยั้งต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา (drug transporters)

ชนิด	สารสกัด/ สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลา การศึกษา	ผลการศึกษา
P-glycoprotein	น้ำทับทิม	หลอดทดลอง (ลำไส้เล็กของหนูแรท)	-	ยับยั้ง P-glycoprotein (16)
organic anion-transporting polypeptide (OATP)	น้ำทับทิม	หลอดทดลอง (เซลล์ HEK293-OATP1A2 และ HEK293-OATP2B1)	-	ยับยั้ง OATP1A2 และ OATP2B1 (17)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของยับยั้งต่อการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบ การศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้น ของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาใน การศึกษา	ผลการศึกษา
<u>ยากันชัก</u> Carbamazepine	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- น้ำทับทิม ขนาด 2 มล./ตัว - ยา carbamazepine ขนาด 50 มก./กก.	-	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (8)
<u>ยาด้านเบาหวาน</u> Tolbutamide	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- น้ำทับทิม ขนาด 3 มล./ตัว - ยา tolbutamide ขนาด 20 มก./กก.	4 สัปดาห์	- เพิ่มระดับของยาในเลือด - เสริมฤทธิ์ของยา (18)
Metformin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- น้ำทับทิม ขนาด 5 มล./ตัว - ยา metformin ขนาด 20 มก./กก.	-	- ลดระดับของยาในเลือด (19)
<u>ยาด้านอาการซึมเศร้า</u> Buspirone	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	- น้ำทับทิม ขนาด 10 มล./กก. - ยา buspirone ขนาด 10 มก./กก.	7 วัน	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (20)
Brexiprazole	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- น้ำทับทิม ขนาด 10 มล./กก. - ยา brexiprazole ขนาด 30 มก./กก.	7 วัน	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (21)
Citalopram	สัตว์ทดลอง (หนูแรทที่ถูกตัด รังไข่)	- น้ำทับทิม ขนาด 0.1 มก./กก. - ยา citalopram ขนาด 2.5 มก./กก.	14 วัน	- เสริมฤทธิ์ของยา (22)
<u>ยาลดความดันโลหิต</u> Nitrendipine	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- น้ำทับทิมขนาด 3 มล./ตัว - ยา nitrendipine ขนาด 1 มก./มล.	1 สัปดาห์	- เพิ่มระดับของยาในเลือด - เพิ่มการดูดซึมของยา (23)

	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	- น้ำทับทิม ขนาด 10 มล./กก. - ยา nitrendipine ขนาด 10 มก./กก.	1 สัปดาห์	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (24)
<u>ยาด้านไวรัส</u> Saquinavir	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- ขนาด 0.5, 1.0 และ 2.0 มล./200 ก. นน.ตัว - ยา saquinavir ขนาด 100 มก./กก.	15 วัน	- เพิ่มระดับยาในเลือด เมื่อให้เพียงครั้งเดียว - ลดระดับยาในเลือด เมื่อให้ต่อเนื่อง 15 วัน (16)
Oseltamivir	หลอดทดลอง (เซลล์ไตของ สุนัข, MDCK)	- สารสกัดโพลีฟีนอล ความเข้มข้น 0.62-40 มคก./มล. - ยา oseltamivir ความเข้มข้น 15-500 ไมโครโมลาร์	-	- เสริมฤทธิ์ของยา (25)
<u>ยาด้านการแข็งตัวของเลือด</u> Warfarin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- สารสกัดจากเปลือก ขนาด 100 มก./กก. - ยา warfarin ขนาด 0.5 มก./กก.	5 วัน	- เพิ่มฤทธิ์ของยา (14)
	การศึกษาทาง คลินิก (ผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin)	-	-	- เสริมฤทธิ์ของยา ทำให้ระดับของ INR สูงขึ้น (26, 27)
<u>ยาขยายหลอดลม</u> Theophylline	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- น้ำทับทิมขนาด 5 มล./กก. - ยา theophylline ขนาด 5 มก./กก.	-	- ไม่มีผลต่อระดับยา (28)
<u>ยารักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ</u> Sildenafil	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- น้ำทับทิมขนาด 2-8 มล./ตัว - ยา sildenafil ขนาด 5 มล./กก. (ให้น้ำทับทิม 15 มล. เป็นเวลา 16 ชม. ก่อนให้ร่วมกับยาในขนาด 2-8 มล./ตัว)	-	- เพิ่มระดับยาในเลือด (29)
<u>ยาด้านการอักเสบ</u> Flurbiprofen	การศึกษาทาง คลินิก	- น้ำทับทิม ขนาด 250 มล. - แคปซูลสารสกัดทับทิม ขนาด 1 ก. - ยา flurbiprofen ขนาด 100 มก.	-	- ไม่มีผลต่อระดับยา (10)

<u>ยาด้านอาการวิตก/ ยานอนหลับ</u> Midazolam	การศึกษาทาง คลินิก	- น้ำทับทิม ขนาด 8 ออนซ์ - ยา midazolam ขนาด 2 มก. (ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ) - ยา midazolam ขนาด 6 มก. (รับประทาน)	-	- ไม่มีผลต่อระดับยา (9)
	การศึกษาทาง คลินิก	- น้ำทับทิม วันละ 2 ครั้ง ๆ ละ 200 มล. - ยา midazolam ขนาด 15 มก./กก.	14 วัน	- ไม่มีผลต่อระดับยา (30)
	การศึกษาทาง คลินิก	- น้ำทับทิม ขนาด 250 มล. - ยา midazolam ขนาด 7.5 มก.	3 วัน	- ไม่มีผลต่อระดับยา (31)
<u>ยาลดไขมันในเลือด</u> Simvastatin	การศึกษาทาง คลินิก	- น้ำทับทิม วันละ 3 ครั้ง ๆ ละ 300 มล. - ยา simvastatin ขนาด 40 มก.	3 วัน	- ไม่มีผลต่อระดับยา (32)
	หลอดทดลอง (เซลล์ murine macrophage J774A.1)	- สาร punicalagin ความ เข้มข้น 15, 30 ไมโครโมลาร์ - สาร β -sitosterol ความ เข้มข้น 50, 100 ไมโครโมลาร์ - น้ำทับทิม ความเข้มข้น 10, 20 มก. GAE - ยา simvastatin ความเข้มข้น 15 มก./มล.	-	- เพิ่มฤทธิ์ของยา (33)
<u>ยารักษาโรคหลังเร็ว</u> Dapoxetine	การศึกษาทาง คลินิก	- น้ำทับทิม ขนาด 250 มล. - ยา dapoxetine ขนาด 60 มก.	3 วัน	- ไม่มีผลต่อระดับยา (31)
<u>ยากดภูมิคุ้มกัน</u> Cyclosporine	การศึกษาทาง คลินิก	- น้ำทับทิม ขนาด 500 มล. - ยา cyclosporine ขนาด 200 มก.	-	- ไม่มีผลต่อระดับยา (34)
<u>ยาด้านมาลาเรีย</u> Artemether	การศึกษาทาง คลินิก	- น้ำทับทิม วันละ 2 ครั้ง ๆ ละ 250 มล. - ยา artemether ขนาด 80 มก.	14 วัน	- ไม่มีผลต่อระดับยา (35)

ยาด้านมะเร็ง 5-fluorouracil	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็ง ลำไส้ใหญ่ HT-29)	- สาร ellagitannins ความ เข้มข้น 10-160 มคก./มล. - ยา 5-fluorouracil (5-FU) ความเข้มข้น 5-80 มคก./มล. (ให้รวมกันที่อัตราส่วนสาร ellagitannins:ยา = 2:1)	-	- เสริมฤทธิ์ของยา - ลดอาการเยื่อぶลำไส้ อักเสบ และการตายของ เซลล์ในลำไส้ที่เกิดจากยา (36)
--	--	--	---	--

เอกสารอ้างอิง

1. ราชนัย ภูมา, สมราน สุดดี, บรรณาธิการ. ชื่อพรรณไม้แห่งประเทศไทย เต็ม สมิตินันท์ ฉบับแก้ไขเพิ่มเติม พ.ศ. 2557. กรุงเทพฯ: สำนักงานหอพรรณไม้ สำนักวิจัยการอนุรักษ์ป่าไม้และพันธุ์พืช กรมอุทยานแห่งชาติ สัตว์ป่า และพันธุ์พืช; 2557.
2. *Punica granatum* L. Plant of the world online. [Internet]. 2017 [cited 2025 October 8]. Available from: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:554129-1>
3. (พ.69) Maheshwari JK. Flora of Delhi. Calcutta: N.K. Gossain & Co. Private Ltd., 1963:447pp.
4. Verheij EWM, Coronel RE, eds. Plant resources of South-East Asia No. 2: Edible fruits and nuts. Bogor: PROSEA Foundation, 1992:447pp.
5. นันทวัน บุญยะประภัศร และคณะ. ก้าวไปกับสมุนไพร เล่ม 3. กรุงเทพฯ: ธรรมการพิมพ์, 2530:194 หน้า.
6. เพียว เหมือนวงษ์ญาติ. ตำราวิทยาศาสตร์สมุนไพร. กรุงเทพฯ: บริษัท เมดิคัลมีเดีย จำกัด, 2521:122 หน้า.
7. พร้อมจิต ศรีลัมภ์ รุ่งระวี เต็มศิริฤกษ์กุล วงศ์สถิตย์ ฉั่วกุล และคณะ. สมุนไพรสวนสิริรุกขชาติ. กรุงเทพฯ: บริษัทอมรินทร์พริ้นติ้งกรุ๊ป จำกัด, 2535:257 หน้า.
8. Hidaka M, Okumura M, Fujita K, Ogikubo T, Yamasaki K, Iwakiri T, et al. Effects of pomegranate juice on human cytochrome P450 3A (CYP3A) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. Drug Metab Dispos. 2005;33(5):644-8. doi: 10.1124/dmd.104.002824.
9. Farkas D, Oleson LE, Zhao Y, Harmatz JS, Zinny MA, Court MH, et al. Pomegranate juice does not impair clearance of oral or intravenous midazolam, a probe for cytochrome P450-3A activity: comparison with grapefruit juice. J Clin Pharmacol. 2007;47(3):286-94. doi: 10.1177/0091270006298359.
10. Hanley MJ, Masse G, Harmatz JS, Court MH, Greenblatt DJ. Pomegranate juice and pomegranate extract do not impair oral clearance of flurbiprofen in human volunteers: divergence from *in vitro* results. Clin Pharmacol Ther. 2012;92(5):651-7. doi: 10.1038/clpt.2012.170.

11. Hidaka M, Nagata M, Kawano Y, Sekiya H, Kai H, Yamasaki K, et al. Inhibitory effects of fruit juices on cytochrome P450 2C9 activity *in vitro*. Biosci Biotechnol Biochem. 2008; 72(2):406-11.
12. อ้นยาภรณ์ วงษ์ศรี, พรพิมล รงคนพรัตน์, ทรงกลด สารภูษิต.ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครม พี 450 3A4 ของน้ำสมุนไพรรและน้ำผลไม้ไทย. วารสารวิทยาศาสตร์บูรพา. 2557:6-12.
13. Usia T, Iwata H, Hiratsuka A, Watabe T, Kadota S, Tezuka Y. CYP3A4 and CYP2D6 inhibitory activities of Indonesian medicinal plants. Phytomedicine. 2006;13:67-73. doi: 10.1016/j.phymed.2004.06.022.
14. Alnaqeeb M, Mansor KA, Mallah EM, Ghanim BY, Idkaidek N, Qinna NA. Critical pharmacokinetic and pharmacodynamic drug-herb interactions in rats between warfarin and pomegranate peel or guava leaves extracts. BMC Complement Altern Med. 2019; 19(1):29. doi: 10.1186/s12906-019-2436-5.
15. Faria A, Monteiro R, Azevedo I, Calhau C. Pomegranate juice effects on cytochrome P450s expression: *in vivo* studies. J Med Food. 2007;10(4):643-9. doi: 10.1089/jmf.2007.403.
16. Vemulapalli S, Mullapudi SS, Pingili R, Kothapalli R, Kondru S, Kilaru N. Influence of pomegranate juice on the CYP3A4-mediated metabolism and P-glycoprotein mediated transport of saquinavir *in vivo* and *ex vivo* models. Indonesian J Pharm. 2016;27(3):152-62. doi: 10.14499/indonesianjpharm27iss3pp152.
17. Morita T, Akiyoshi T, Tsuchitani T, Kataoka H, Araki N, Yajima K, et al. Inhibitory effects of cranberry juice and its components on intestinal OATP1A2 and OATP2B1: identification of avicularin as a novel inhibitor. J Agric Food Chem. 2022;70: 3310-20. doi: 10.1021/acs.jafc.2c00065.
18. Chakraborty M, Ahmed MG, Bhattacharjee A. The potential for interaction of tolbutamide with pomegranate juice against diabetic induced complications in rats. Integr Med Res. 2017;6(4):354-60. doi: 10.1016/j.imr.2017.07.006.
19. Awad R, Mallah E, Al Khawaja B, Abu Dayyih W, El-Hajji F, Matalka KZ, et al. Pomegranate and licorice juices modulate metformin pharmacokinetics in rats. Neuro Endocrinol Lett. 2016;37(3):202-6.
20. Shravan Kumar Y, Adukondalu D, Bhargavi L, Vamshi Vishnu Y, Ramesh G, Shiva Kumar Ravula, et al. Effect of pomegranate pretreatment on the oral bioavailability of buspirone in male albino rabbits. Daru. 2011;19(4):266-9.
21. Thakkar D, Sahu A, Rathod R, Sengupta P. Investigation of the impact of grapefruit juice, pomegranate juice and tomato juice on pharmacokinetics of brexpiprazole in rats using UHPLC-QTOF-MS. Biomed Chromatogr. 2021;35(11):e5201. doi: 10.1002/bmc.5201.
22. Valdes-Sustaita B, Lopez-Rubalcava C, Gonzalez-Trujano ME, Garcia-Viguera C, Estrada-Camarena E. Aqueous extract of pomegranate alone or in combination with citalopram

- produces antidepressant-like effects in an animal model of menopause: participation of estrogen receptors. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2643. doi: 10.3390/ijms18122643.
23. Voruganti S, Yamsani SK, Ravula S, Gannu R, Yamsani MR. Effect of pomegranate juice on intestinal transport and pharmacokinetics of nitrendipine in rats. *Phytother Res*. 2012; 26(8):1240-5. doi: 10.1002/ptr.3704.
 24. Voruganti S, Rapolu K, Tota S, Yamsani SK, Yamsani MR. Effect of pomegranate juice on the pharmacokinetics of nitrendipine in rabbits. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2012; 37(2):77-81. doi: 10.1007/s13318-011-0075-4.
 25. Haidari M, Ali M, Ward Casscells S, Madjid M. Pomegranate (*Punica granatum*) purified polyphenol extract inhibits influenza virus and has a synergistic effect with oseltamivir. *Phytomedicine*. 2009;16:1127-36. doi: 10.1016/j.phymed.2009.06.002.
 26. Jarvis S, Li C, Bogle RG. Possible interaction between pomegranate juice and warfarin. *Emerg Med J*. 2010;27(1):74-5. doi: 10.1136/emj.2007.055855.
 27. Boonmuang P, Santimaleeworagun W, Nulsopapon P. Pomegranate juice elevated international normalized ratio in a patient on warfarin: a case report. *J Health Sci Thailand*. 2016;25(3):529-33.
 28. Alanbaki A, Alani I, Mallah E, Zakareia Z, Arafat T, Abu Dayyih W. The effect of pomegranate and licorice on pharmacokinetics of theophylline in rat plasma. *FABAD J Pharm Sci*. 2019;44(1):9-16.
 29. Mallah EM, Rayyan WSA, Dayyih WAA, Elhajji FD, Mansour KA, Al-Majali IS, et al. Dose-dependent synergistic effect of pomegranate juice on the bioavailability of sildenafil in rats by using HPLC method. *Lat Am J Pharm*. 2016;35(6):1277-84.
 30. Misaka S, Nakamura R, Uchida S, Takeuchi K, Takahashi N, Inui N, et al. Effect of 2 weeks' consumption of pomegranate juice on the pharmacokinetics of a single dose of midazolam: an open-label, randomized, single-center, 2-period crossover study in healthy Japanese volunteers. *Clin Ther*. 2011;33(2):246-52. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.02.012.
 31. Abdlekway KS, Donia AM, Elbarbry F. Effects of grapefruit and pomegranate juices on the pharmacokinetic properties of dapoxetine and midazolam in healthy subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2017;42(3):397-405. doi: 10.1007/s13318-016-0352-3.
 32. Park SJ, Yeo CW, Shim EJ, Kim H, Liu KH, Shin JG, et al. Pomegranate juice does not affect the disposition of simvastatin in healthy subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2016;41(4):339-44. doi: 10.1007/s13318-015-0263-8.
 33. Rosenblat M, Volkova N, Aviram M. Pomegranate phytosterol (β -sitosterol) and polyphenolic antioxidant (punicalagin) addition to statin, significantly protected against macrophage foam cells formation. *Atherosclerosis*. 2013;226:110-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.054.

34. Anlamlert W, Sermsappasuk P. Pomegranate juice does not affect the bioavailability of cyclosporine in healthy Thai volunteers. *Curr Clin Pharmacol*. 2020;15(2):145-51. doi: 10.2174/1574884715666200110153125.
35. Khuda F, Iqbal Z, Khan A, Zakiullah, Samiullah, Sahibzada MUK, et al. Effect of fresh pomegranate juice on the pharmacokinetic profile of artemether: An open-label, randomized, 2-period crossover study in healthy human volunteers. *J Pharm Biomed Anal*. 2021;203:114179. doi: 10.1016/j.jpba.2021.114179.
36. Chen XX, Lam KKH, Feng YB, Xu K, Sze SCW, Tang SCW, et al. Ellagitannins from pomegranate ameliorate 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in rats while enhancing its chemotoxicity against HT-29 colorectal cancer cells through intrinsic apoptosis induction. *J Agric Food Chem*. 2018;66:7054-64. doi: 10.1021/acs.jafc.8b02458.