



Clinical Focus

อันตรกิริยาระหว่างยาและอาหาร: จากทฤษฎีสู่การประยุกต์ใช้ทางคลินิก

Drug-Nutrient Interactions: From Theory to Clinical Applications

เกศภัทรหญิง ดร.ดารามร รุ่งพราย

อาจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

บทนำ

อันตรกิริยาระหว่างยา (drug interactions, DIs) เป็นคำที่บุคลากรทางการแพทย์ในสาขาต่างๆ ค้นพบเนื่องจากเป็นปัญหาที่มีโอกาสประสพอยู่ตลอดเวลาในการปฏิบัติงานดูแลผู้ป่วย โดยอันตรกิริยาระหว่างยาที่พบบ่อย และมีการแก้ไขปัญหาย่อยเสมอ คือ อันตรกิริยาระหว่างยากับยา (drug-drug interactions) อย่างไรก็ตามอันตรกิริยาระหว่างยาอีกชนิดหนึ่งที่บุคลากรทางการแพทย์ควรให้ความสนใจอย่างยิ่ง คือ อันตรกิริยาระหว่างยาและอาหาร (drug-nutrient or drug-food interactions) เนื่องจากยาและอาหารล้วนเป็นปัจจัยหลักสำคัญในการดำรงชีวิตของมนุษย์ ดังนั้นการรักษาด้วยยาร่วมกับการดูแลให้ผู้ป่วยได้รับสารอาหารที่เหมาะสมและเพียงพอในระหว่างการรักษา จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งที่บุคลากรทางการแพทย์ผู้ปฏิบัติงานจะเห็นได้ว่าการรักษาด้วยยาและการดูแลด้านอาหารนั้นมีความสัมพันธ์กัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคเรื้อรังบางชนิด เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง และโรคไขมันในเลือดสูง ควรได้รับการควบคุมดูแลด้านอาหารเป็นส่วนหนึ่งของการรักษา อย่างไรก็ตามการใช้ยาบางชนิดอาจส่งผลกระทบต่อภาวะโภชนาการ (nutritional status) ของผู้ป่วยจากอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารได้ เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารกลุ่ม proton

pump inhibitors (PPIs) เป็นระยะเวลาานาน จะทำให้กรดในกระเพาะอาหารถูกหลั่งลดลง และรบกวนกระบวนการดูดซึมวิตามินบี 12 ซึ่งอาจส่งเสริมให้ผู้ป่วยเกิดภาวะโลหิตจางได้ ในทางตรงกันข้ามอาหารบางชนิดอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของร่างกายต่อยาได้ เช่น อาหารที่มีวิตามินเคสูง ทำให้การตอบสนองต่อฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดจากยา warfarin ลดลง จึงจำเป็นต้องใช้ยาในขนาดที่สูงขึ้นเป็นต้น¹ นอกจากนี้ปัญหาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารในชีวิตประจำวันแล้ว ความนิยมในการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่เพิ่มขึ้นอย่างมากในปัจจุบัน ซึ่งส่วนหนึ่งอาจเกิดจากความเข้าใจที่ไม่ถูกต้องของผู้ป่วยเกี่ยวกับการรักษาโดยเฉพาะโรคเรื้อรังที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีการใช้ผลิตภัณฑ์ทางเลือก ซึ่งอาจเป็นสมุนไพร หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารร่วมกับการใช้ยาแผนปัจจุบัน โดยไม่แจ้งให้แพทย์ เภสัชกร หรือบุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ ทราบ จึงอาจเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่น่ามาซึ่งการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารทางเลือกต่างๆ ได้² บทความนี้จึงมีจุดมุ่งหมายในการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารเพื่อสรุปความรู้เบื้องต้น และนำไปสู่การประยุกต์ใช้ความรู้เหล่านั้นในการปฏิบัติงานดูแลผู้ป่วย โดยเนื้อหาสำคัญประกอบไปด้วย

- คำจำกัดความ
- การจำแนกประเภทของอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหาร
- กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหาร
- การประยุกต์ใช้ความรู้เพื่อการจัดการปัญหา รวมถึงการหลีกเลี่ยงอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหาร

คำจำกัดความ

อันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารหมายถึง อันตรกิริยาที่เกิดขึ้นจากความสัมพันธ์ระหว่างยาและอาหาร ทั้งในแง่ของความสัมพันธ์ทางกายภาพ (physical relationship) เคมี (chemical relationship) สรีรวิทยา (physiologic relationship) หรือพยาธิสรีรวิทยา (patho physiologic relationship)¹ โดยยาหรืออาหารที่ได้รับผลกระทบจากอันตรกิริยานั้น เรียกว่า object agent ส่วนยาหรืออาหารที่เป็นสาเหตุของการเกิดอันตรกิริยานั้น เรียกว่า precipitant agent ซึ่งสาเหตุหลักของการเกิด

อันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารมีหลายประการด้วยกัน ได้แก่ 1) การได้รับยา หรืออาหารชนิดใหม่เพิ่มเติมจากเดิม 2) มีการหยุดยา หรือลดการให้อาหารชนิดเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับ 3) มีการปรับเปลี่ยนขนาดยา หรือปริมาณอาหารไปจากเดิม (ในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยเคยได้รับขนาดยา หรืออาหารในปริมาณคงที่มาเป็นระยะเวลายาวนาน) สำหรับแนวโน้มในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหาร (potential drug-nutrient interaction) นั้น เริ่มขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้รับยาเข้าสู่ร่างกาย ซึ่งเป็นการคาดการณ์ตามทฤษฎีโดยพิจารณาจากภาวะโภชนาการของผู้ป่วย คุณสมบัติของอาหาร และคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยานั้น อย่างไรก็ตามอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารที่มีนัยสำคัญทางคลินิก คือ อันตรกิริยาที่เกิดขึ้นจริง และส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของการตอบสนองทางสรีรวิทยา (physiological response) ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะทุโภชนาการ (malnutrition) ความล้มเหลวในการรักษา (treatment failure) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่างๆ (adverse events) หรือเหตุการณ์อันก่อให้เกิดอันตรายต่อชีวิตของผู้ป่วย

ตารางที่ 1 ตัวอย่างการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหาร (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3)

Precipitant agent	Object agent	ผลที่อาจเกิดขึ้นจากอันตรกิริยา	ตัวอย่างอันตรกิริยา
ภาวะโภชนาการ	ยา	พิษจากยา	ภาวะพร่องวิตามินซี (vitamin C deficiency) ส่งเสริมให้ยา pentobarbital มีการออกฤทธิ์ที่ยาวนานขึ้น
อาหาร หรือส่วนประกอบในอาหาร	ยา	ความล้มเหลวในการรักษา	แคลเซียมซึ่งเป็นส่วนประกอบในอาหารเหลวที่ให้ทางสายยาง (enteral tube feeding) ลดการดูดซึมของยา ciprofloxacin ที่ให้โดยวิธีการรับประทาน
อาหาร หรือส่วนประกอบในอาหาร	ยา	พิษจากยา	น้ำเกรปฟรุต (grapefruit juice) เพิ่มระดับยา tacrolimus ในเลือด
สารอาหารเฉพาะ (specific nutrient) หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร	ยา	ความล้มเหลวในการรักษา	ธาตุเหล็ก เมื่อรับประทานร่วมกับยา doxycycline จะมีผลลดการดูดซึมของยา
ยา	ภาวะโภชนาการ	เปลี่ยนแปลงภาวะโภชนาการ	ยา capecitabine ทำให้เกิดภาวะไทรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง
ยา	สารอาหารเฉพาะ	เปลี่ยนแปลงของสารอาหารในร่างกาย	ยา isoniazid ทำให้เกิดภาวะพร่องวิตามินบี 6

(life-threatening event) ได้^{1,3,4} ตัวอย่างการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหาร แสดงดังตารางที่ 1

การจำแนกประเภทของอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหาร

ในอดีตการจำแนกประเภทของอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารนั้นยังไม่มียุทธศาสตร์ที่ชัดเจน^{5,6} อย่างไรก็ตามอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารที่มีนัยสำคัญทางคลินิกมักจะสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทางจลนศาสตร์ (kinetic) และ/หรือ พลศาสตร์ (dynamic) ของยาหรืออาหาร ดังนั้นอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารจึงสามารถแบ่งอย่างกว้างๆ ได้เป็นสองกลุ่ม ดังนี้^{1,3,7,8}

1) อันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารซึ่งสัมพันธ์กับกลไกทางจลนศาสตร์ (kinetic interactions) เป็นอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นเนื่องจากยาหรืออาหารชนิดหนึ่งมีผลเปลี่ยนแปลงกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา (pharmacokinetics) หรือจลนศาสตร์ของอาหาร (nutrikinetics) อีกชนิดหนึ่งที่ได้รับร่วมกัน โดยกลไกการเกิดมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการทางจลนศาสตร์พื้นฐาน ได้แก่ กระบวนการดูดซึม (absorption) การกระจายตัว (distribution) การเมแทบอลิซึมหรือการแปรสภาพสาร (metabolism) และการกำจัดสารออกจากร่างกาย (excretion) ตัวอย่างการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารซึ่งสัมพันธ์กับคุณสมบัติทางจลนศาสตร์ ได้แก่

- การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (chelation and complexation) เมื่อมีการใช้ยาในกลุ่ม tetracycline, fluoroquinolone หรือ levothyroxine ร่วมกับสารอาหารเฉพาะ หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีส่วนประกอบของ divalent, trivalent หรือ metal ion เช่น แคลเซียม (calcium, Ca²⁺) อะลูมิเนียม (aluminium, Al³⁺) ธาตุเหล็ก (ferrous, Fe²⁺) เป็นต้น ซึ่งส่งผลให้ยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารลดลง

- การใช้ยาหรือสารที่มีฤทธิ์ทำให้ปัสสาวะเป็นกรด (acidification of urine) สามารถเร่งการขับออกของยาที่มีฤทธิ์เป็นด่างออกทางปัสสาวะ เช่น การให้วิตามินซี สามารถช่วยเร่งการขับออกของ amphetamine ในร่างกายผู้ป่วยได้

- การที่อาหารหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารบางชนิดมีผลต่อเมแทบอลิซึมของยาผ่านการทำงานของ

เอนไซม์ cytochrome P450 (CYP450) ซึ่งเป็นกลุ่มของเอนไซม์ในร่างกายที่ทำหน้าที่แปรสภาพยา CYP450 ประกอบไปด้วย เอนไซม์เดี่ยวหลายชนิด (isoforms หรือ isoenzymes) เช่น CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 เป็นต้น เอนไซม์เหล่านี้อาจถูกเหนี่ยวนำให้ทำงานมากกว่าปกติ หรือถูกยับยั้งให้ทำงานน้อยลงโดยยา อาหารหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีการใช้ร่วมกับยาแต่ละชนิด^{9,10} สำหรับสารที่สามารถเหนี่ยวนำเอนไซม์ในกลุ่ม CYP450 และทำให้เกิดกระบวนการแปรสภาพยามากขึ้น ส่งผลให้ระดับยาในเลือดลดลงเรียกว่า enzyme inducers เช่น สารสกัดใบแปะก๊วย (Ginkgo biloba) และสารสกัดสมุนไพรรเซนต์จอห์นเวิร์ด (St. John's wort) สามารถเพิ่มการทำงานของ CYP3A4 ได้² ส่วนสารที่ยับยั้งเอนไซม์เหล่านี้ ทำให้มีการแปรสภาพยาน้อยลง จึงทำให้ระดับยาในเลือดเพิ่มสูงขึ้น เรียกว่า enzyme inhibitors เช่น ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของน้ำเกรปฟรุต สามารถยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ได้^{2,16} สารสกัดจากรากชะเอมเทศ (licorice root) สามารถยับยั้งการทำงานของ CYP2B6, CYP2C9 และ CYP3A4 ได้^{11,12,16} สำหรับรายชื่อกลุ่มเอนไซม์ CYP450 และยาหรืออาหารต่างๆ ที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์แต่ละชนิด สรุปไว้ดังตารางที่ 2

นอกจากเอนไซม์กลุ่ม CYP450 ที่มีบทบาทในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาแล้ว ยังพบว่า transport protein ชนิดต่างๆ ซึ่งพบบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ของอวัยวะในร่างกาย ล้วนมีบทบาทต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารเช่นกัน โดยในปัจจุบัน P-glycoprotein (P-gp) เป็น transport protein ชนิดหนึ่งที่มีการศึกษาถึงบทบาทดังกล่าวข้างต้นเป็นจำนวนมาก P-gp พบมากบริเวณลำไส้เล็ก ตับ และไต ทำหน้าที่ในการขับยาหรือสารต่างๆ ออกจากเซลล์ของร่างกาย (efflux transporter) โดยหากมีการใช้ยา อาหารหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่สามารถเหนี่ยวนำการทำงานของ P-gp (P-gp inducers) ได้จะทำให้ยาถูกกำจัดออกจากร่างกายมากขึ้น โดยอาหาร หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีคุณสมบัติเป็น P-gp inducers และพบบทบาทสำคัญทางคลินิก ได้แก่ สาร hyperforin ซึ่งเป็นสารสกัดจากสมุนไพรรเซนต์จอห์นเวิร์ด นอกจากนี้การศึกษาระบบ in vitro หลายการศึกษา พบว่าสารสกัดซึ่ง

ตารางที่ 2 รายชื่อกลุ่มเอนไซม์ CYP450 และยาหรืออาหารต่างๆ ที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์แต่ละชนิด^{2,9-12}

Isoenzyme	Potent enzyme inhibitors	Potent enzyme inducers	^a Substrates
CYP1A2	Amiodarone, Ciprofloxacin	Rifampicin, Cabamazepine Phenobarbital, Tobacco	Theophylline, Clozapine, Caffeine
CYP2C9	Amiodarone, Fluconazole Fluoxetine, Metronidazole TMP/SMX, Ritonavir Food/Nutrients: - Licorice root	Rifampicin, Cabamazepine Phenobarbital, Phenytoin	Warfarin, Carvedilol, Amitriptyline, Ibuprofen, Celecoxib, Glibenclamide Glipizide, Losartan, Irbesartan
CYP2C19	Omeprazole, Fluvoxamine Cimetidine, Isoniazid	Rifampicin, Carbamazepine Phenytoin	Clopidogrel, Phenobarbital Phenytoin, Topiramate Cyclophosphamide, Propranolol
CYP2D6	Amiodarone, Diphenhydramine Fluoxetine Paroxetine, Quinidine, Ritonavir, Terbinafine	No significant inducer	Amitriptyline, Carvedilol Metoprolol, Codeine, Donepezil Haloperidol, Risperidone, Tramadol
CYP3A4 / CYP3A5	^b CCBs: Verapamil, Diltiazem Amlodipine, Nicardipine Antifungals: Ketoconazole, Fluconazole Itraconazole, Voriconazole Antibiotics: Erythromycin, Clarithromycin ^b ARVs: Ritonavir, Lopinavir Food/Nutrients: - Grapefruit juice (contains furanocoumarin) - Licorice root	^b Anti-TB: Rifampicin Anticonvulsants: Cabamazepine, Phenytoin Food/Nutrients: - St. John's wort - <i>Ginkgo biloba</i>	^b CNIs: Cyclospoin, Tacrolimus ^b mTOR inhibitors: Sirolimus, Everolimus Lipid lowering agents: Simvastatin, Atorvastatin Others: Amiodarone, Diazepam, Sildenafil

^aSubstrates คือยาที่ได้รับผลกระทบจาก enzyme inhibitors หรือ enzyme inducers

^bCCBs, Calcium channel blockers; ARVs, Antiretrovirals; Anti-TB, Antituberculosis drugs; CNIs, Calcineurin inhibitors; mTOR inhibitors, Mammalian target of rapamycin inhibitors

เป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารต่างๆ เช่น สารสกัดกลุ่ม ginsenosides จากโสม สารสกัด resveratrol จากผิวขององุ่นแดง สาร curcumin และ curcuminoids ในขมิ้น สารกลุ่ม catechins ที่พบในชาเขียว นั้น มีผลยับยั้งการทำงานของ P-gp (P-gp inhibitors) จึงสามารถทำให้เกิดการสะสมของยาในร่างกายมากขึ้นได้โดยเฉพาะสาร piperine ในพริกไทย และสาร

สกัด silymarin ที่ได้จากเมล็ดของต้น Milk Thistle ซึ่งเป็นพืชที่แพร่หลายในแถบยุโรป (ในประเทศไทยขึ้นทะเบียน silymarin ในรูปแบบยาแผนปัจจุบัน มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับการทำงานของตับ) พบว่าสามารถทำให้เกิดอันตรกิริยาข้างต้นแม้ในขนาดที่ใช้เป็นอาหาร (dietary concentration) ได้ ดังนั้นการได้รับสาร piperine หรือ silymarin เข้าสู่ร่างกาย (in vivo)

จึงมีโอกาสจะทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารได้มากขึ้น^{13,14}

2) การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารซึ่งสัมพันธ์กับกลไกทางพลศาสตร์ (dynamic interactions) อันตรกิริยาดังนี้เกิดขึ้นเนื่องจากการได้รับยา หรืออาหารที่ออกฤทธิ์ต่อร่างกายที่ตัวรับ (receptor) เดียวกัน หรือมีผลต่อสรีรวิทยาของระบบเดียวกันและให้ผลทางคลินิก (clinical effects) หรือผลทางสรีรวิทยา (physiologic effects) ที่เหมือนกัน จึงอาจมีผลเสริมฤทธิ์ในการรักษา (synergistic effect) หรือในบางกรณีอาจให้ผลที่ตรงข้ามกันจึงเกิดการต้านฤทธิ์ (antagonistic effect) และอาจก่อให้เกิดความล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาได้ ตัวอย่างการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารที่สัมพันธ์กับคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของยา (pharmacodynamics) และพลศาสตร์ของอาหาร (nutrodynamics) ได้แก่

- การรับประทานสารสกัดไบอะเปกัวซึ่งมีฤทธิ์ต้าน platelet aggregating factor (PAF) ร่วมกับยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด เช่น aspirin หรือยาที่มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น warfarin หรือ heparin ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกผิดปกติได้²

- การรับประทานยา warfarin ร่วมกับอาหารที่มีปริมาณวิตามินเคสูง เช่น ผักใบเขียวชนิดต่างๆ ส่งผลให้การออกฤทธิ์ของยา warfarin ลดลง ผลทางคลินิกที่พบ คือ ผู้ป่วยมีค่า INR ต่ำลงจึงเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดก้อนเลือด (thrombus) ซึ่งเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

- การรับประทานยา warfarin ร่วมกับอาหารที่มีปริมาณวิตามินอีสูง จะทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกมากขึ้น เป็นต้น

นอกจากการจำแนกประเภทของอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารดังกล่าวข้างต้นแล้วนั้น ในปี พ.ศ. 2543 Chan LN⁵ ได้ริเริ่มนำเสนอระบบการจำแนกประเภทของอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารตามกลไกของการเกิดอันตรกิริยาดังนั้นๆ เพื่อสร้างมาตรฐานให้เกิดความเข้าใจที่ตรงกัน อันจะเป็นประโยชน์ในการศึกษาวิจัย ตลอดจนการดูแลผู้ป่วยที่มีปัญหาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารได้อย่างเหมาะสม และเฉพาะเจาะจงกับยา หรืออาหารที่เป็นสาเหตุของการเกิดอันตรกิริยาดังนั้นๆ โดยปัจจุบัน Chan LN ได้จำแนกประเภทของอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารออกเป็น 4 ประเภท ดังต่อไปนี้ ได้แก่

1) Type I: ex vivo bioinactivations

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารชนิด Type I เป็นอันตรกิริยาที่มีกลไกเกี่ยวข้องกับการเกิดปฏิกิริยาทางเคมี (chemical reactions) หรือทางกายภาพ (physical reactions) ซึ่งเกิดขึ้นก่อนที่ยาหรืออาหารจะเข้าสู่ร่างกายของผู้ป่วยโดยอันตรกิริยาดังนี้มักเกิดจากความไม่เข้ากันของสาร ซึ่งสามารถพบได้ในขั้นตอนของการเตรียม หรือการบริหารยาร่วมกับกระบวนการให้อาหารทางทางเดินอาหาร (enteral nutrition, EN) หรือการให้อาหารทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition, PN) ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับอาหารด้วยวิธีเหล่านี้จึงเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารแบบ Type I โดยอันตรกิริยาดังนี้อาจเกิดขึ้นจากการผสมยาและอาหารเข้าด้วยกัน เช่น กรณีการให้ยา และอาหารเหลวแก่ผู้ป่วยทางสายให้อาหาร (tube feeding) ดังนั้นวิธีที่ดีที่สุดในการหลีกเลี่ยงอันตรกิริยาดังนี้คือ ไม่ควรผสมยา และอาหารใดๆ เข้าด้วยกัน หากไม่มีข้อมูลหรือหลักฐานทางวิชาการที่ยืนยันความเข้ากันได้ของสารทั้งสองชนิด

2) Type II: absorption phase-associated interactions

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารชนิด Type II นั้น เป็นอันตรกิริยาที่พบได้บ่อยที่สุดในการปฏิบัติงานทางคลินิก และสามารถพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับการบริหารยาและอาหารทางปากหรือทางเดินอาหารเท่านั้น อันตรกิริยาดังนี้ยังถูกแบ่งแยกย่อยออกเป็น 3 แบบตามกลไกการเกิดอันตรกิริยา ได้แก่

- Type IIA interaction เป็นอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นเนื่องจากยาหรืออาหารที่ผู้ป่วยได้รับมีผลเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์ซึ่งทำหน้าที่แปรสภาพยาที่ได้รับร่วมกัน

- Type IIB interaction เป็นอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นเนื่องจากยาหรืออาหารที่ผู้ป่วยได้รับมีผลเปลี่ยนแปลงการทำงานของ transport protein ที่พบบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ของผนังลำไส้เล็ก ซึ่งบางชนิดเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ควบคุมการนำยา หรือสารต่างๆ เข้าสู่เซลล์ของร่างกาย (influx transporters) เช่น organic anion transport protein (OATP), organic cation transporter type 2 (OCTN2), oligopeptide transporter type 1 (PEPT1) และบางชนิดทำหน้าที่ขับยา และสารต่างๆ

ออกจากเซลล์ของร่างกาย (efflux transporters) เช่น P-glycoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP) เป็นต้น¹⁴

- Type IIC interaction เป็นอันตรกิริยาที่เกิดผ่านกลไกการรวมตัวหรือจับกัน (binding) ของยา และอาหารเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน หรือกระบวนการใดๆ ที่เกิดขึ้นในทางเดินอาหาร และทำให้การออกฤทธิ์ของยาลดลง

การจัดการเบื้องต้นเพื่อลดโอกาสการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารชนิดนี้ สำหรับอันตรกิริยาชนิด Type IIA และ IIB สามารถทำได้โดยหลีกเลี่ยงการบริหารยาร่วมกับอาหารที่มีข้อมูลการเกิดอันตรกิริยาดังกล่าวหรือหากจำเป็นต้องมีการใช้ยา ก็ควรปรับขนาดยา (dose adjustment) ให้เหมาะสม เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด และลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ส่วนอันตรกิริยาชนิด Type IIC สามารถแก้ไขได้โดยการปรับเวลาในการบริหารยา หรืออาหารให้ห่างจากกัน

3) Type III: physiologic action-associated interactions

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารชนิด Type III นั้นเกิดขึ้นภายหลังจากร่างกาย หรืออาหารซึ่งเป็นคู่อันตรกิริยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดอย่างสมบูรณ์แล้ว อันตรกิริยาชนิดนี้เกิดผ่านกลไกที่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางจลนศาสตร์บางอย่างของยา หรืออาหารที่ได้รับผลกระทบจากอันตรกิริยา เช่น การกระจายตัวเข้าสู่เซลล์ หรือเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย กระบวนการนำส่งสาร หรือกระบวนการเมแทบอลิซึม นอกจากนี้อันตรกิริยาชนิดนี้ยังก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงหน้าที่การทำงานของโคแฟกเตอร์ (cofactor) เช่น clotting factors หรือฮอร์โมนในร่างกายบางชนิดอีกด้วย ซึ่งเป็นอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นบริเวณตัวรับ (receptor) ของเนื้อเยื่อหรือเซลล์เป้าหมาย (target cells)

สำหรับการจัดการปัญหาอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารชนิด Type III นั้น มีความแตกต่างที่สำคัญจากการจัดการใน Type II เนื่องจากการปรับเวลาในการบริหารยา หรืออาหารให้ห่างจากกันนั้นไม่สามารถช่วยลดการเกิดปัญหาจากอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารชนิดนี้ได้ การป้องกัน และแก้ไขปัญหามาจากอันตรกิริยาชนิด Type III สามารถทำได้โดยการปรับขนาดยาให้เหมาะสม เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด และลดการเกิดอาการไม่

พึงประสงค์จากยา

4) Type IV: elimination phase-associated interactions

อันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารชนิด Type IV นี้เกี่ยวข้องกับความสัมพันธ์ของกระบวนการกำจัดสารออกจากร่างกายทางไต (renal elimination) หรือการกำจัดออกทางตับและระบบทางเดินน้ำดี (enterohepatic elimination) ซึ่งอันตรกิริยาบางชนิดในกลุ่มนี้อาจเกิดจากการที่ยา หรืออาหารมีการแข่งขันกันจับกับ tissue-specific transport protein ในกระบวนการกำจัดออกจากร่างกาย

ตัวอย่างการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารตามการจำแนกประเภทของ Chan LN แสดงดังตารางที่ 3

กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหาร

เป็นที่ทราบกันดีว่าผู้ป่วยโรคเรื้อรัง (chronic disease) เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องการการดูแลรักษาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานและมักจะได้รับยาหลายชนิดร่วมกัน ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีโอกาสเกิดปัญหาจากอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารได้มากขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคร่วมจำนวนมาก ผู้ที่มีภาวะอ้วน (obese) ผู้ที่มีการทำงานของลำไส้เล็กผิดปกติ (intestinal dysfunction) หรือมีภาวะทุโภชนาการในระดับรุนแรง และผู้ป่วยวิกฤต (critically ill patients) ที่ได้รับการให้อาหารทางสายให้อาหารแบบต่อเนื่อง (continuous enteral tube feeding) ดังที่ได้กล่าวข้างต้นแล้วว่าผู้ป่วยที่ได้รับการให้อาหารทางทางเดินอาหาร หรือการให้อาหารทางหลอดเลือดดำเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารชนิด Type I ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ในทีมสหสาขาวิชาชีพจึงควรติดตามการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารในผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างใกล้ชิด

นอกจากนี้ลักษณะทางพันธุกรรมของผู้ป่วยยังเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อกระบวนการเมแทบอลิซึม ตลอดจนการออกฤทธิ์ของยา ซึ่งทำให้ผู้ป่วยแต่ละรายมีการตอบสนองต่อยา และได้รับผลการรักษาที่แตกต่างกันออกไป รวมถึงโอกาสในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารด้วยเช่นกัน ดังจะเห็นได้จากกรณีความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน vitamin K epoxide

ตารางที่ 3 ตัวอย่างการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารตามการจำแนกประเภทของ Chan LN (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1)

ประเภทของอันตรกิริยา	Precipitant agent	Object agent	กลไกการเกิด	ผลทางคลินิก
Type I	Continuous enteral nutrition	Levothyroxine	ยา levothyroxine ละลายได้น้อย และสามารถถูกดูดซับโดยสายให้อาหาร (tube feeding) ได้	ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดฮอร์โมนไทรอยด์ในเลือดต่ำ (hypothyroidism) และมีสภาวะโรคที่แย่งได้
Type IIA	Grapefruit juice	Cyclosporine	สาร furanocoumarin ในเกรปฟรุตมีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ที่ทำหน้าที่ในการเปลี่ยนแปลงยา cyclosporine ทำให้มีปริมาณยาคงอยู่ในร่างกายมากขึ้น	ระดับยา cyclosporine ในเลือดเพิ่มขึ้น จึงอาจทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ หรือเกิดพิษจากยาได้มากขึ้น
Type IIB	Valproic acid	L-carnitine	ยา valproic acid ยับยั้งการนำ L-carnitine เข้าสู่เซลล์แบบแข่งขัน (competitive inhibition) ผ่าน transport protein ชนิด OCTN2 ส่งผลให้มีระดับ L-carnitine ในร่างกายลดลง	ผู้ป่วยอาจมีอาการของภาวะการขาด L-carnitine ได้ เช่น มีระดับแอมโมเนียในเลือดสูง มีการเปลี่ยนแปลงของสภาพจิตอย่างเฉียบพลัน (acute altered mental status)
Type IIC	Oral calcium supplements	Oral Ciprofloxacin	การรวมตัวของแคลเซียม และยา ciprofloxacin เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน	ระดับยา ciprofloxacin ในเลือดลดลง อาจทำให้การรักษาโรคติดเชื้อล้มเหลวได้
Type III	Tyramine-rich food e.g., cheese, beer, wine etc. (large amount)	Rasagiline	Rasagiline เป็นยาในกลุ่ม tybe B monoamine oxidase inhibitors (MAOI-B) ซึ่งสามารถยับยั้ง enzyme MAO-A บางส่วนในกระบวนการเมแทบอลิซึมของสาร tyramine ได้ tyramine ในร่างกายที่มากขึ้นนี้ จะเข้าแทนที่สารสื่อประสาทกลุ่ม monoamines ใน neuronal storage vesicle ทำให้มีสารเหล่านี้หลั่งออกมาจากปลายประสาทมากขึ้น	ผู้ป่วยเกิดภาวะความดันโลหิตสูงวิกฤต (hypertensive crisis) จากการหลั่งของสารสื่อประสาท epinephrine ที่มากขึ้น เรียกว่าเหตุการณ์นี้ว่า cheese effect
Type IV	Dietary sodium restriction	Lithium	การจำกัดอาหารที่มีโซเดียมทำให้ระดับโซเดียมในเลือดลดลงซึ่งสามารถกระตุ้นให้เกิดการดูดกลับของยา lithium ทางท่อหน่วยไต (renal tubular reabsorption) ได้เพิ่มมากขึ้น ^{1,15,16}	ทำให้เกิดพิษจากยา lithium ได้ โดยผู้ป่วยอาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว มีอาการทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อ เช่น วิงเวียนศีรษะ สั่น เดินเซ และอาจพบลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ prolonged QT-interval และพบการเปลี่ยนแปลงของ ST และ T wave ¹⁵

reductase complex subunit 1 (VKORC1) และยีน CYP2C9 ซึ่งมีผลต่อการกำหนดขนาดของยา warfarin และโอกาสการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reactions, ADRs) ในผู้ป่วยแต่ละราย^{1,17}

การประยุกต์ใช้ความรู้เพื่อการจัดการปัญหาอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหาร

ในการปฏิบัติงานทางคลินิก บุคลากรทางการแพทย์อาจพบว่าบางครั้งผู้ป่วยได้รับยาร่วมกับอาหาร หรือสารอาหารเฉพาะบางชนิด ซึ่งเมื่อพิจารณาตามแนวคิดเชิงทฤษฎีแล้วมีแนวโน้มในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันได้ อย่างไรก็ตามผลที่เกิดขึ้นจริงจากอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารนั้นอาจไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก และไม่จำเป็นต้องได้รับการจัดการที่เร่งด่วน ดังนั้นเมื่อพบผู้ป่วยที่มีแนวโน้มในการเกิดปัญหาอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารเภสัชกรและบุคลากรทางการแพทย์ในทีมสหสาขาวิชาชีพ ควรซักประวัติความเจ็บป่วย รวมถึงประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย และพิจารณาแบบแผนการใช้ยา (drug regimen) เหล่านี้อย่างละเอียด ระบุสารที่เป็นสาเหตุของการเกิดอันตรกิริยาและสารที่ได้รับผลกระทบจากอันตรกิริยานั้นๆ พร้อมทั้งประเมินนัยสำคัญทางคลินิก และความรุนแรงในการเกิดอันตรกิริยา ซึ่งเป็นสิ่งที่สามารถช่วยในการตัดสินใจเกี่ยวกับความเร่งด่วนในการแก้ไขปัญหาของผู้ป่วยได้^{1,3,18} สำหรับเกณฑ์การประเมินเพื่อระบุนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารนั้น ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน อย่างไรก็ตามในปี พ.ศ. 2555 Chan LN ได้นำเสนอแนวคิดว่า หากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของค่าพารามิเตอร์ (parameters) ทางเภสัชจลนศาสตร์ หรือเภสัชพลศาสตร์ตั้งแต่ร้อยละ 20 ขึ้นไปเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (baseline) ถือว่าอันตรกิริยานั้นมีนัยสำคัญทางคลินิกซึ่งสอดคล้องกับมาตรฐานความสมมูลทางการรักษา (therapeutic equivalence) ของยาที่กำหนดโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2545^{1,19} ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยรายหนึ่งที่ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin และมีค่า INR เริ่มต้นเท่ากับ 2.5 หากเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารที่ส่งผลให้ค่า INR ของผู้ป่วยรายนี้เพิ่มขึ้นเป็น 3.0 หรือลดลงเป็น 2.0 (มีการเปลี่ยนแปลงไปจากค่าเริ่มต้นร้อยละ 20) ถือว่าผู้ป่วยรายนี้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

และอาหารที่มีนัยสำคัญทางคลินิก และควรได้รับการแก้ไขปัญหามาจากอันตรกิริยาที่เกิดขึ้น เป็นต้น

สำหรับแนวทางการจัดการปัญหาอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารนั้นแบ่งออกอย่างกว้างๆ เป็น 2 แนวทาง คือ

1) อันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ควรได้รับการแก้ไขปัญหอย่างทันท่วงที และเฉพาะเจาะจงกับยาหรืออาหารที่เป็นสาเหตุ โดยพิจารณาจากกลไกการเกิดอันตรกิริยาประเภทต่างๆ ดังนี้

- ควรปรับเปลี่ยนวิถีทางในการบริหารยา (route of administration) ที่ได้รับผลกระทบจากอันตรกิริยานั้นๆ หรือ object agent

- นำยาหรืออาหารที่เป็นสาเหตุของการเกิดอันตรกิริยา หรือ precipitant agent ออกจากแผนการให้ยาแล้วแทนที่ด้วยยาหรืออาหารที่ไม่มีข้อมูลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกัน

- ปรับขนาดยาที่ได้รับผลกระทบจากอันตรกิริยาให้เหมาะสม เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด และลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

สำหรับรายละเอียดของการจัดการปัญหาตามกลไกการเกิดอันตรกิริยาประเภทต่างๆ นั้นได้กล่าวมาแล้วข้างต้นในหัวข้อการจำแนกประเภทของอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหาร

2) อันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารที่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก หรือไม่ก่อให้เกิดอาการผิดปกติของร่างกายอย่างเฉียบพลันนั้น อาจไม่จำเป็นต้องได้รับการจัดการที่เร่งด่วน อย่างไรก็ตามควรมีการติดตามตัวบ่งชี้ (surrogate markers) หรืออาการและอาการแสดงทางคลินิกต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารที่ผู้ป่วยได้รับอย่างสม่ำเสมอ เพื่อการจัดการที่เหมาะสมและทันท่วงทีหากผู้ป่วยมีอาการผิดปกติขึ้นในอนาคต เนื่องจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารบางประเภทอาจใช้เวลานานในการแสดงอาการ เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารกลุ่ม proton pump inhibitors ต้องใช้ยาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 - 3 เดือนจึงจะทำให้สถานะของกรดในกระเพาะอาหารที่ถูกหลั่งลดลงสามารถรบกวนกระบวนการดูดซึมธาตุเหล็ก หรือวิตามิน บี 12 จนทำให้เกิดอาการ และอาการแสดงของภาวะโลหิตจางได้ เป็นต้น

unสรุป

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารเป็นปัญหาที่สำคัญซึ่งอาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดการเปลี่ยนแปลงของภาวะโภชนาการ อีกทั้งมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยามากขึ้น หรืออาจเกิดความล้มเหลวในการรักษาได้ ดังนั้นนอกเหนือจากการดูแลและส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีการใช้ยาตามแพทย์สั่งอย่างครบถ้วนและถูกต้องเหมาะสมแล้วเภสัชกรควรมีบทบาทในการทบทวนรายการยาที่ผู้ป่วยใช้พร้อมซักประวัติเพิ่มเติมเกี่ยวกับการใช้ยาสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารอื่นๆ เพื่อประเมินแนวโน้มในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและอาหารในผู้ป่วยแต่ละราย และส่งต่อข้อมูลแก่บุคลากรทางการแพทย์ในทีมสหสาขาวิชาชีพ ซึ่งได้แก่ แพทย์ พยาบาล และนักกำหนดอาหาร เพื่อร่วมกันวางแผนการแก้ไขปัญหา รวมถึงการติดตามและประเมินผลการรักษาของผู้ป่วย อันจะยังผลให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดจากการรักษาเกิดความปลอดภัยในการใช้ยารวมถึงมีภาวะโภชนาการที่เหมาะสม และมีคุณภาพชีวิตที่ดี

เอกสารอ้างอิง

- Chan LN. Drug-nutrient interactions. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013;37:450-9.
- สมภาพ ประธานธรรารักษ์. ปฏิกริยาระหว่างยา และสมุนไพร. ใน: บุษบา จินดาวิจักษณ์, สุวัฒนา จุฬาวัดนทล, ธนรัตน์ สรวลเสนต์ และคณะ, บรรณาธิการ. Review and update on drug interaction. กรุงเทพฯ: ประชาชน, 2553.130-9.
- Boullata JI, Hudsins LM. Drug-nutrient interaction: A Broad view with implications for practice. J Acad Nutr Diet. 2012;112:506-17.
- ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ. Overlapping paradigms between drug interactions and adverse drug reactions. ใน: บุษบา จินดาวิจักษณ์, สุวัฒนา จุฬาวัดนทล, ธนรัตน์ สรวลเสนต์ และคณะ, บรรณาธิการ. Review and update on drug interaction. กรุงเทพฯ: ประชาชน, 2553. หน้า 1-7.
- Chan LN. Redefining drug-nutrient interactions. Nutr Clin Pract. 2000;15:249-52.
- Nicoteri JA. Food-drug interactions: Putting evidence into practice. Nurse Pract. 2016;41:1-7.
- deVos WM, Castenmiller JJ, Hamer RJ, Brummer RJ. Nutridynamics - studying the dynamics of food components in products and in the consumer. Curr Opin Biotechnol. 2006;17:217-25.
- vanDuynhoven JPM, van Velzen EJJ, Westerhuis JA, Foltz M, Jacobs DM, Smilde AK. Nutrikinetics: Concept, technologies, applications, perspectives. Trends in Food Science & Technology. 2012;26:4-13.
- บุษบา จินดาวิจักษณ์. Cytochrome P450. ใน: บุษบา จินดาวิจักษณ์, สุวัฒนา จุฬาวัดนทล, ธนรัตน์ สรวลเสนต์ และคณะ, บรรณาธิการ. Review and update on drug interaction. กรุงเทพฯ: ประชาชน, 2553. หน้า 10-18.
- Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. American Family Physician. 2007;76:391-6.
- Kent UM, Aviram M, Rosenblat M, Hollenberg PF. The licorice root derived isoflavanglabridin inhibits the activities of human cytochrome P450S 3A4, 2B6, and 2C9. Drug Metab Dispos. 2002;30(6):709-15.
- Tsukamoto S, Aburatani M, Yoshida T, Yamashita Y, El-Beih AA, Ohta T. CYP3A4 inhibitors isolated from Licorice. Biol Pharm Bull. 2005;28(10):2000-2.
- Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen JH, Schellens JH. Concise review: Clinical relevance of drug drug and herb drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). Oncologist. 2007;12(8):927-41.
- สุวัฒนา จุฬาวัดนทล. บทบาทของ P-gp และ OATPs ใน ปฏิกริยาระหว่างยา. ใน: บุษบา จินดาวิจักษณ์, สุวัฒนา จุฬาวัดนทล, ธนรัตน์ สรวลเสนต์ และคณะ, บรรณาธิการ. Review and update on drug interaction. กรุงเทพฯ: ประชาชน, 2553. หน้า 20-34.
- Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. J Am Soc Nephrol. 1999;10:666-74.
- Bennett WM. Drug interactions and consequences of sodium restriction. Am J Clin Nutr. 1997;65:678S-81S.
- Mason P. Important drug-nutrient interactions. Proc Nutr Soc. 2010;69:551-7.
- Tucker A, Ybarra J, Bingham A, Blackmer A, Curtis C, Mattox T, et al. American society for parenteral and enteral nutrition (A.S.P.E.N.) standards of practice for nutrition support pharmacist. Nutr Clin Pract. 2015;30:139-46.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Food-effect bioavailability and fed equivalence studies. Rockville, MD: FDA [Serial online] 2002 [Cited 2016 Sep 5]. Available from: URL:<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126833.pdf>