

Farmakološki učinki česnovih pripravkov in njihove interakcije z zdravilnimi učinkovinami

The pharmacological effects of garlic supplements and their interactions with prescribed therapy

Katja Berginc, Albin Kristl

Povzetek: Zaradi farmakoloških učinkov česnovih pripravkov, dokazanih v predkliničnih in kliničnih študijah, po tovrstnih pripravkih posegajo številni kronični bolniki brez vednosti o potencialno nevarnih farmakokinetičnih in farmakodinamskih interakcijah, ki se lahko razvijejo ob sočasno predpisani terapiji. Inhibicija encimov iz družine citokromov in/ali spremenjena aktivnost sekretornih prenašalcev v jetrih in črevesju ob prisotnosti nekaterih česnovih sestavin lahko pomembno spremeni profil plazemskih koncentracij apliciranih učinkovin in njihovih metabolitov, kar lahko vodi v terapevtsko neučinkovitost ali v toksične učinke. Zasledimo lahko tudi poročila o farmakodinamskih interakcijah med česnovimi pripravki in nekaterimi učinkovinami z ozkim terapevtskim oknom (npr. varfarinom). Zaradi naštetega se sočasna uporaba česnovih pripravkov z nekaterimi učinkovinami odsvetuje oz. je priporočeno terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij učinkovin.

Ključne besede: česen, farmakološke lastnosti, CYP, PGP, interakcije

Abstract: The consumption of commercially available garlic supplements especially by chronic patients is continuously rising due to disease preventing effects, recognized in numerous preclinical and clinical studies. However, combining in conventional therapy utilized drugs with garlic phytochemicals can lead to serious pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. Namely, in some cases significant plasma profile changes of applied drugs and their metabolites, caused by intestinal and hepatic CYP inhibition and/or altered efflux membrane transporter activity, have been recognized in the presence of garlic phytochemicals leading to therapeutic failure or toxic side effects. There are also reports on pharmacodynamic interactions between drugs with narrow therapeutic window (i.e. warfarin) and garlic. Therefore combining garlic supplements and certain drugs should be closely monitored or in some cases even discontinued.

Key words: garlic, pharmacological activity, CYP, PGP, interactions

1 Uvod

Prvi zapisi o uporabi česna zaradi njegovih preventivnih in kurativnih lastnosti izvirajo že iz antičnih kultur (Egipt, Grčija, Rim, Kitajska, Japonska, Indija) (1). Česen (*Allium sativum*), čebula (*Allium cepa*), por (*Allium porrum*), drobnjak (*Allium schoenoprasum*), zimski luk (*Allium fistulosum*) in mnogi drugi predstavniki rodu *Allium* z okrasnimi lastnostmi izvirajo iz Azije (2). Dandanes se česen uporablja predvsem kot hrana oz. začimba ter kot prehranski pripravek (3). Česnovi pripravki kot tudi sama droga veljajo za varne kljub nasprotujočim se literaturnim poročilom, ki onemogočajo nedvoumno potrditev njihove klinične učinkovitosti in varnosti v kombinaciji z drugimi zdravili (4).

2 Farmakološki učinki česna

Česnovi pripravki in posamezne česnove sestavine so se v *in vitro* in *in vivo* predkliničnih študijah izkazali kot pomembni nosilci farma-

koloških učinkov in so bili zato tudi predmet številnih kliničnih študij (2, 6). Preiskovani česnovi pripravki (sveža droga, praški, olja, ekstrakti) na prostovoljcih in bolnikih so se v različno dolgih kliničnih študijah (4 tedne do enega leta) sicer izkazali kot učinkovito preventivno in kurativno sredstvo, vendar pa nekateri potencialno terapevtski učinki *in vivo* niso bili nedvoumno znanstveno potrjeni v vseh izvedenih raziskavah kot posledica nekonsistentne izvedbe kliničnih študij, uporabe nestandardiziranih in različnih česnovih pripravkov oz. nepopolnih podatkov (2, 5, 6). Če povzamemo zaključke kliničnih študij, ugotovimo, da uživanje česnovih pripravkov pomembno zmanjša tveganje za nastanek kardiovaskularnih zapletov zaradi antiaterogenega, antiateroskleroznega, antitromboznega, fibrinoliznega, hipotenzivnega in hipoglikemijskega učinka. V primeru antiaterogenega in hipoglikemijskega učinka signifikanten vpliv česnovih pripravkov na znižanje plazemskih koncentracij holesterola oz. glukoze potrjuje kar dve tretjini izvedenih kliničnih študij, medtem ko je bil signifikanten vpliv česnovih pripravkov v primeru fibrinolitične,

antiagregatorne aktivnost ter hipotenzivnega učinka potrjen v večini kliničnih študij (7).

Sestavine česnovih pripravkov delujejo tudi antitumorogeno in antikarcinogeno, saj antioksidativne, protivnetne in imunomodulatorne lastnosti sestavin česnovih pripravkov pomembno zavirajo različne stopnje kancerogeneze. Že iz antičnih časov pa so najbolj poznane predvsem protibakterijske, protivirusne in protiglivične lastnosti surove česnove droge, potrjene tudi za česnove pripravke. Nekatere sestavine namreč preprečujejo privzem kisika v mikroorganizme ter zmanjšajo sintezo lipidov, proteinov in nukleinskih kislin; vse naštetu tako vodi v zavrti proliferacijo mikrobov.

Posamezne česnove sestavine oz. iz njih pridobljene spojine, ki so odgovorne za zgoraj opisane farmakološke učinke, mehanizmi, ki privedejo do navedenih farmakoloških učinkov, ter *in vitro/in vivo* modeli, na katerih so bili ti učinki tudi dokazani, so predstavljeni v Preglednici 1.

3 Interakcije med česnovimi pripravki in zdravili

Farmakokinetske interakcije med sočasno zaužitimi zdravilnimi učinkovinami in česnovimi pripravki so posledica vpliva česnovih sestavin na jetrne in črevesne citokrome (CYP) ter na aktivnost P-glikoproteinskega (PGP) ter drugih sekretornih prenašalcev (8).

Številne lipofilne žveplo vsebujoče spojine v česnovih pripravkih *in vitro* ter *in vivo* inhibirajo CYP1A, 3A5, 3A7, 2B, 2D6 in 2E1 izooblike, nekatere pa lahko CYP tudi inducirajo. Inhibitorjen vpliv je večji, če je vsebnost žveplo vsebujočih snovi višja. *In vitro* testi na človeških mikrosomih so pokazali, da staran česnov ekstrakt («aged garlic extract» AGE) in sveža droga inhibirata tudi CYP 2C9, 2C19 in 3A4 izooblike (9). Substrati za CYP encime pa so običajno tudi substrati za PGP. Usklajeno delovanje CYP encimov in PGP prenašalcev v jetrih in črevesju omogoča, da se učinkovina iz enterocita/hepatocita s PGP prenese nazaj v lumen črevesja oz. v žolč, s čimer se prepreči nasičenje CYP encimov, ki zato nemoteno metabolizirajo aplicirane učinkovine. Rezultat tako usklajenega delovanja so nižji deleži absorbirane učinkovine iz farmacevtskih oblik oz. nižja biološka uporabnost. Znano je, da so česnove sestavine najverjetneje tudi PGP substrati (3, 10). Ker ima PGP 4 transportna oz. regulatorna mesta, je pomembno, ali je vezavno mesto za učinkovino istočasno tudi vezavno mesto za česnove sestavine, saj tako učinkovina in sestavine pripravkov tekmujejo za isto vezavno mesto, kar vodi do znižanja prenosa učinkovine s PGP (11). Možno je tudi, da sta vezavni mesti za učinkovino in česnovo sestavino na PGP različni (10). V tem primeru se zaradi alosteričnih sprememb, ki jih povzroči vezava česnove sestavine na eno mesto, poviša afiniteta drugega vezavnega mesta za učinkovino, s tem pa se poveča prenos učinkovine s PGP. V literaturi tako lahko zasledimo poročila, da so česnove spojine PGP inhibitorji kot tudi aktivatorji sekrecije učinkovin s PGP (10, 11).

Glede na navedene farmakološke učinke česnovih pripravkov ter vpliva na CYP in PGP lahko pričakujemo, da sočasno uživanje zdravil in česna vodi tako v farmakokinetske kot tudi farmakodinamske interakcije. Literatura poroča o klinično pomembnih farmakodinamskih interakcijah v primerih sočasne uporabe česnovih pripravkov z

antikoagulantni, antidiabetiki in nesteroidnimi antirevmatiki (NSAID), in o farmakokinetskih interakcijah, ki so se izrazile v primeru paracetamola, inhibitorjev angiotenzinske konvertaze in antiretrovirusnih učinkovin (9, 12).

a) Farmakodinamske interakcije

Sočasno jemanje česnovih pripravkov pri pacientih zdravljenih z varfarinom (9) in s fluidionom (13) prispeva k significantnemu podaljšanju časa strjevanja krvi zaradi aditivnih antiagregatornih učinkov česnovih pripravkov in aplicirane učinkovine. Pacientom z antikoagulativno terapijo se zato svetuje previdnost pri uporabi omenjenih kombinacij oz. prenehanje jemanja česnovih pripravkov 4 do 8 tednov pred predvidenim kirurškim posegom zaradi povečane nevarnosti postoperativnih krvavitev ter nastanka spontanega spinalnega epiduralnega in retrobulbarnega hematoma. Prav tako Borrelli (13) s sodelavci odsvetujejo tudi kombinacijo česnovih pripravkov z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAID) zaradi povišane verjetnosti krvavitev, zlasti v želodcu. Inhibirana sinteza prostaglandinov in znižana produkcija mukusa pod vplivom NSAID pomeni zmanjšano zaščito želodčne sluznice pred agresivnimi vplivi želodčne kisline. To pa poleg antiagregatornega delovanja česnovih pripravkov prispeva k višji verjetnosti poškodb in krvavitev želodčne sluznice (14).

Farmakodinamske interakcije so opazili tudi pri terapiji s klorpropamidom, kjer je sočasno uživanje česnovih pripravkov povzročilo hipoglikemični učinek in significantno znižanje plazemske koncentracije glukoze kot posledica aditivnega delovanja česnovih sestavin in predpisanega antidiabetika (8).

b) Farmakokinetske interakcije

Trimesečna klinična študija na 16 prostovoljcih s paracetamolom in AGE (8) v količini, ekvivalentni 6-7 strokom česna dnevno, je pokazala, da se oksidativni metabolizem s CYP2E1 encimom, glukuronidacija in sulfatiranje paracetamola v jetrih ne spremenijo. Vendar pa se je v drugi, 28-dnevni študiji uporabe česnovega olja (15), ki za razliko od AGE vsebuje številne aliilsulfide, izkazalo, da je bil CYP2E1 encim significantno inhibiran. V primeru prevelikih odmerkov paracetamola bi to lahko pomenilo manjšo tvorbo toksičnega metabolita N-acetil-p-benzokininimina s CYP2E1 ter posledično hepatoprotektivno delovanje, ki je že bilo potrjeno na miših. Le-tem so 1 uro pred oz. sočasno z aplikacijo toksične doze paracetamola (25 mg/kg telesne teže) aplicirali tudi česnov metabolit dialil sulfon (7).

Pri terapiji hipertenzije z inhibitorjem angiotenzinske konvertaze (ACE inhibitor) lizinoprilom so se pri sočasni uporabi staranega česnovnega ekstrakta inhibirali encimi, vpleteni v metabolizem lizinopрила, kar je vodilo v povišanje plazemskih koncentracij lizinopрила in nastop vrtoglavice ter hipotenzije. Omenjeni neželeni učinki so prenehali takoj po prekinitvi jemanja česnovnega ekstrakta (16).

Najpomembnejše farmakokinetske interakcije s česnovimi pripravki so opazili pri pacientih, ki se zdravijo s HIV-proteaznimi inhibitorji (HIV-PI) (sakvinavir, ritonavir). To so peptidomimetiki (izjema darunavir in brekanavir), ki inhibirajo virusno aspartatno proteazo, imenovano HIV-proteaza. Ker virus napade za HIV-PI zelo težko dostopna in po celem telesu razsejana tarčna mesta (testikularne folikularne in CD4 T-celice ter makrofage), je doseganje terapevtskih koncentracij teh učinkovin v

Farmakološki učinki česnovih pripravkov in njihove interakcije z zdravilnimi učinkovinami

Preglednica 1: Farmakološki učinki, opaženi zaradi jemanja česnovih pripravkov, mehanizmi, ki privedejo do njih, in posamične sestavine česnovih pripravkov, testirane na različnih *in vitro*, *in vivo* modelih, ki so soodgovorne za opažene farmakološke učinke (2).

Table 1: Pharmacological effects, induced by the consumption of garlic supplements, mechanism that lead to the observed pharmacological effects, and individual phytochemicals, contained in garlic supplements, responsible for the observed pharmacological effects, tested on different *in vitro* or *in vivo* models.

Farmakološki učinek/mehanizem delovanja	Sestavine česnovih pripravkov in modeli
Antiaterogeno delovanje	
inhibicija	
HMG-CoA reduktaze	<i>in vitro</i> podganji hepatociti: alicin, ajoen, aliin, metanolni in vodni česnov ekstrakt, selenocisteini
lanosterol-14-demetilaze	SAC, DATS, DADS, S-Pr-Cys, S-Et-Cys
sintaze maščobnih kislin	
de novo sinteze	
maščobnih kislin	
↓ tkivne konc. NADPH	<i>in vivo</i> študije na zajcih, podganah, perutnini in prašičih: česnov prašek, česnov olje, AGE, alicin
aktivacija tkivne lipaze	
↓ absorpcije holesterola	
↑ pretvorba holesterola v žolčne kisline	
Antihipertenzivno delovanje	
inhibicija angiotenzin konvertaze	<i>in vivo</i> (psi): česnov ekstrakt
odpiranje K ⁺ in Ca ²⁺ kanalov	<i>in vivo</i> (podgane): česnov prašek
spremenjena funkcija in sinteza	<i>in vitro</i> (podganje celice gladkih mišic aorte): AMS, DAS
vazokonstriktornih in relaksatornih faktorjev	
Antitrombozno, fibrinolizno delovanje	
inhibicija COX, LOX in FL (↓ sinteza TXA ₂)	<i>in vitro</i> človeški Trc: alicin, ajoen, MATS, DMTS, DATS
↓ privzem in ICT mobilizacija Ca ²⁺	<i>in vivo</i> (zajci): česnov olje, surov česen
interakcije s fibrinogenim GPIIb/IIIa Rec	
Antidiabetično delovanje	
↑ izločanje in sinteza inzulina	<i>in vivo</i> (zajci): etanolni in eterni ekstrakt
↓ glikiranje kapilar	<i>in vivo</i> (podgane, miši): alicin, aliin, alil propil sulfid, SAC, AGE
Antikarcinogeno, antitumorogeno delovanje	
ANTIOKSIDATIVNO: ↑ ICT konc GSH	<i>in vitro</i> celične kulture hepatocitov in endotelnih celic: alicin, SAC, SAMC, DADS, DATS, dialil polisulfidi, flavonoidi, superoksid dizmutaza, saponini, Se, lektini
in antioksidativnih encimov (katalaza, GSH dizmutaza, GSH peroksidaza)	
PROTIVNETNO: ↓ ekspresija proonkogenega faktorja NF-κB, zato ↓ ekspresija	
COX in inducibilne NO-sintaze	
IMUNOSTIMULATORNO: ↑ proliferacija Limf v vranici, ↑ aktivnost in prehajanje celic ubijalk ter makrofagov v tkiva, ↑ sproščanje IF-γ, IL-2 in TNF-α	<i>in vivo</i> (podgane): AGE, česnov prašek, visokomolekularna proteinska frakcija
VPLIV NA METABOLNE ENCIME: inhibicija CYP2E1 in 2A6, zato ↓ pretvorba prokarcinogenov v karcinogene, indukcija encimov II.faze (GSH-S-transferaza), zato povečanje polarnosti in hitrejše izločanje karcinogenov	<i>in vitro</i> Cyp2E1, 2A6: DADS <i>in vitro</i> GSH-S-transferaza: DADS, DAS
INHIBICIJA RASTI RAKASTIH CELIC	<i>in vitro</i> rakaste celične kulture Sarcoma-180, LL/2, CCRF-CEM, HepG2, Caco2: česnov ekstrakt in prašek, SAC, DADS, AMS, AMDS, DATS, DAS, SAMC
Antimikrobno delovanje	
PROTIGLIVNIČNO (<i>Candida</i> , <i>Trichophyton</i> , <i>Torulopsis</i> , <i>Rhodo torula</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Trichosporum</i> , <i>Micosporum</i>)	<i>in vitro</i> testi z mikrobnimi kulturami: alicin, DATS, DADS, DAS, ajoeni, proteini, saponini, fenoli

Farmakološki učinek/mehanizem delovanja	Sestavine česnovih pripravkov in modeli
Antimikrobno delovanje	
PROTIBAKTERIJSKO (<i>Staphylococcus</i> , <i>Echerichia</i> , <i>Proteus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Vibrio</i> , <i>Bacillus</i> , <i>H. Pylori</i> ...)	
PROTIVIRUSNO (virus parainfluenze tipa 3, <i>Herpes simplex 1</i> , virus influence B, Coxsackie B1 virus)	
Hepatoprotektivno delovanje	
↓ hepatotoksičnost toksinov (npr. CCl ₄ , toksini akutnega hepatitisa, galaktozamin)	<i>in vitro</i> (mišji in podganji hepatociti): alicin, SAMC, S-Me-Cys, SAC, S-Pr-Cys
↓ poškodbe DNA (antioksidativno delovanje)	
Prebiotično delovanje	
Ugodni pogoji za rast bifidobakterij in laktobacilov	<i>in vitro</i> (bifidobakterije in laktobacili): topne vlaknine, inulin, fruktooligosaharidi

AGE – staran česnov ekstrakt («aged garlic extract»), AMS – alilmetilsulfid, AMDS – alilmetildisulfid, COX – ciklooksigenaza, DAS – dialilsulfid, DADS – dialildisulfid, DATS – dialiltrisulfid, DMTS – dimetiltrisulfid, FL- fosfolipaza, GSH – glutation, HMG-CoA reduktaza – 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencim A reduktaza, IF- γ - interferon gama, IL-2 – interleukin 2, Limf – limfociti, LOX – lipoksigenaza, MATS – metilaliltrisulfid, SAC – S-alilcistein, SAMC – S-alilmerkaptocistein, S-Me-MC – S-metilmerkaptocistein, S-Et-Cys – S-etilcistein, S-Pr-Cys – S-propilcistein, TNF- α - tumornekrotizirajoči faktor alfa, Trc – trombociti.

tarčnih celicah bistvenega pomena za znižanje virusnega bremena. To pa je onemogočeno zaradi obsežnega metabolizma teh učinkovin s CYP3A4 v prebavni cevi in jetrih, sekrecije z efluksnimi prenašalci (PGP, MRP-2), slabe vodotopnosti in hitrosti raztapljanja ter nestabilnosti v želodčnem okolju. Uspešno terapijo še dodatno ovirajo nenehne mutacije HIV virusa, odgovorne za navzkrižno rezistenco (17), in pri dolgotrajni terapiji s HIV-PI poleg ostalih neželenih učinkov nastop presnovnega sindroma (značilni znaki: hiperinzulinemija, hiperglikemija, hipertenzija, dislipidemije in lipodistrofija) (18). V izogib presnovnemu sindromu in oportunističnim infekcijam HIV-okuzeni pacienti posegajo po česnovih preparatih. Tako so v dveh kliničnih študijah na 10 prostovoljcih, ki so prejeli sakvinavir skupaj s česnovim pripravki, ugotovili signifikantno 50 % znižanje najvišje terapevtske koncentracije - Cmax in površine pod plazemsko krivuljo – AUC (19). Predvideva se, da je vzrok za tako drastične spremembe nastanek metabolitov iz ene ali več česnovih sestavin z dolgim razpolovnim časom, ki inducirajo CYP3A4 encime. S CYP3A4 tako nastanejo novi metaboliti sakvinavirja z dolgim razpolovnim časom, ki inducirajo metabolizem sakvinavirja. Zaradi navedenega se kljub prenehanju jemanja česnovih pripravkov plazemske koncentracije sakvinavirja in posledično AUC vrednosti še vsaj 10 dni ne povrnejo na prvotne vrednosti. Podrobnejših raziskav na področju mehanizma interakcij med sakvinavirjem in česnom trenutno še ni. Dosegljiva literatura navaja tudi primer HIV-okuzenega pacienta, ki je pričel prejemati ritonavir, predhodno pa je že dalj časa užival tudi česnovi pripravke (20). Sočasna uporaba obeh pripravkov sicer ni povzročila signifikantnih sprememb AUC in Cmax vrednosti ritonavirja, pacient pa je razvil znake hude gastrointestinalne zastrupitve, ki je prenehala s prenehanjem jemanja ritonavirja ali pripravkov. V tem primeru je do klinično pomembnih interakcij najverjetneje prišlo zaradi medsebojnih vplivov česnovih sestavin in ritonavirja na metabolizem obeh. Inhibicija CYP3A4 z ritonavirjem namreč zmanjša metabolizem česnovih sestavin in poveča njihovo koncentracijo, zaradi česar je inhibitorjen vpliv česnovih pripravkov na CYP3A4 in PGP še večji, to pa posledično pomeni še višje koncentracije ritonavirja v enterocitih ter poškodbo GIT trakta. Varnost dolgotrajne uporabe česnovih preparatov skupaj s HIV-

PI je zaradi vsega navedenega vprašljiva in bi zahtevala intenzivnejše izvajanje programa farmacevtske skrbi pri izdaji zdravil in prodaji prehranskih pripravkov HIV okuzenim glede na predpisan terapevtski režim posameznika.

4 Sklep

Poraba česnovih pripravkov zaradi preventivnih in kurativnih lastnosti med starejšimi bolniki, ki sočasno prejemajo tudi več predpisanih zdravil, v svetovnem merilu nenehno narašča. Vpliv sestavin česnovih pripravkov na CYP encime in prenašalce v črevesju in jetrih lahko ob sočasnem uživanju zdravil, zlasti tistih z ozkim terapevtskim oknom, vodi v pomembne farmakokinetske interakcije, ki se izrazijo kot terapevtska neučinkovitost oz. toksičnost. Zaradi navedenega je predhodni posvet bolnika z zdravnikom ali farmacevtom priporočljiv, saj se na tak način posameznik lahko izogne nepotrebnim stranskim učinkom, ki bi se lahko izrazili kot posledica spremenjenih plazemskih koncentracij.

5 Literatura

- Rivlin RS. Historical perspective on the use of garlic. *J Nutr* 2001; 131: 951S-4S.
- Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Garlic. In: *Herbal medicines*, 3rd ed. Pharmaceutical Press 2007: 279-89.
- Zhou S, Lim LY, Chowbay B. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metab Rev* 2004; 36: 57-104.
- Foster BC, Arnason JT, Briggs C. Natural health products and drug disposition. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 203-226.
- Yeh YY, Liu L. Cholesterol-lowering effect of garlic extract and organosulfur compounds: human and animal studies. *J Nutr* 2001; 131: 989S-993S.
- Rahman K, Lowe GM. Garlic and cardiovascular disease: a critical review. *J Nutr* 2006; 136: 736S-740S.
- Banerjee SK, Maulik SK. Effect of garlic on cardiovascular disorders: a review. *Nutrition Journal* 2002; 1: 4-18.
- Hu Z, Yang X, Ho PCL, Chan SY, Heng PWS, Chan E, Duan W, Koh HL, Zhou S. Herb-drug interactions, a literature review. *Drugs* 2005; 65: 1239-1282.

9. Zhou S, Gao Y, Jiang W, Huang M, Xu A, Paxton JW. Interactions of herbs with Cytochrome P450. *Drug Metab Rev* 2003; 35: 35-98.
10. (Van den Bout-van den Beukel CJP, Koopmans PP, Van de Ven AJAM. Possible drug-metabolism interactions of medicinal herbs with antiretroviral agents. *Drug Metab Rev* 2006; 38: 477-514.
11. Berginc K, Žakelj S, Uršič D, Kristl A. Aged garlic extract stimulates P-glycoprotein and multidrug resistance associated protein 2 mediated effluxes. *BPB* 2009; 32: 994-999.
12. Foster BC, Foster MC, Vandenhoek S, Krantis A, Budzinski JW, Arnason JT, Gallicano KD, Choudri S. An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2001; 4: 176-184
13. Borrelli F, Capasso R, Izzo AA. Garlic (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 1386-1397.
14. Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J Clin Pharm Ther* 2002; 27: 391-401.
15. Izzo AA. Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence. *Fund Clin Pharmacol* 2004; 19: 1-16.
16. Williamson EM. Drug interactions between herbal and prescription medicines. *Drug Safety* 2003; 26: 1075-1092.
17. Lee LS, Andrade AS, Flexner C. Interactions between natural health products and antiretroviral drugs: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects. *Clin Infectious Disease* 2006; 43: 1052-1059.
18. Wynn GH, Zapor MJ, Smith BH, Wortmann G, Oesterheld JR, Armstrong SC, Cozza KL. Antiretrovirals part 1: overview, history, and focus on protease inhibitors. *Psychosomatics* 2004; 45: 262-270.
19. Mills E, Montori V, Perri D, Phillips E, Koren G. Natural health-HIV drug interactions: a systematic overview. *Int J STD & AIDS* 2005; 16: 181-186.
20. Fugh-Berman A, Ernst E. Herb-drug interactions: review and assessment of report reliability. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 587-595.