

**BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**



HOÀNG NGUYỄN KIM THOA

**TỔNG QUAN TƯƠNG TÁC
THUỐC VÀ DƯỢC LIỆU**

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

HÀ NỘI - 2013

**BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**

HOÀNG NGUYỄN KIM THOA

**TỔNG QUAN TƯƠNG TÁC
THUỐC VÀ DƯỢC LIỆU**

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

Người hướng dẫn:

- 1. TS. Nguyễn Hoàng Anh*
- 2. DS. Nguyễn Mai Hoa*

Nơi thực hiện:

Trung tâm DI & ADR Quốc gia

HÀ NỘI - 2013

LỜI CẢM ƠN

Trước tiên, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới **TS. Nguyễn Hoàng Anh – Giảng viên bộ môn Dược lực, Phó giám đốc trung tâm DI & ADR Quốc gia**, người đã tận tình chỉ bảo, hướng dẫn tôi thực hiện khóa luận này. Thầy đã định hướng cho tôi, đã mở ra những con đường ngay cả khi tôi cảm thấy bế tắc nhất. Đam mê khoa học, nghiêm túc, chín chu, thầy là tấm gương sáng của bao thế hệ học trò. Nhưng đối với tôi, thầy còn là một người thầy ấm áp, luôn quan tâm và tôn trọng sinh viên của mình.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới **DS. Nguyễn Mai Hoa – Cán bộ trung tâm DI & ADR Quốc gia**, người đã đi cùng tôi từ những bước đầu tiên tới những bước cuối cùng. Chị đã chỉ bảo tôi từng chi tiết nhỏ nhất, hỗ trợ tôi hết mức có thể để hoàn thành khóa luận này. Không chỉ thế, chị là người luôn lắng nghe tôi, động viên khi tôi chán nản, là người tiếp sức cho tôi để tôi có thể đi được tới cuối con đường.

Đồng thời, tôi xin cảm ơn **tập thể các thầy cô giáo trường Đại học Dược Hà Nội**, những người đã tận tâm dạy dỗ để tôi có đủ kiến thức và kỹ năng để xử lý vấn đề. Xin cảm ơn **các cán bộ trung tâm DI & ADR Quốc gia** đã giúp đỡ, tạo mọi điều kiện thuận lợi giúp tôi hoàn thành khóa luận.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn tới **gia đình thân yêu** của tôi, những người luôn ở bên, yêu thương, tin tưởng, quan tâm và chăm sóc cho tôi. Và cảm ơn **bạn bè tôi**, những người đã đồng hành cùng tôi trong suốt những năm tháng cuối cùng của thời sinh viên.

Hà Nội, tháng 5 năm 2013

Sinh viên

Hoàng Nguyễn Kim Thoa

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VIẾT TẮT

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. MỞ ĐẦU	2
1.1. Tổng quan hệ thống	2
1.1.1 Khái niệm.....	2
1.1.2. Quy trình của tổng quan hệ thống.....	2
1.2. Tương tác thuốc-dược liệu	3
1.2.1. Khái niệm chung về tương tác thuốc, cơ chế và hậu quả lâm sàng.....	4
1.2.2. Tương tác thuốc – dược liệu	6
CHƯƠNG 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	8
2.1. Tiếp cận tổng quan hệ thống về mặt phương pháp và nội dung	8
2.1.1. Nguồn dữ liệu.....	8
2.1.2. Chiến lược tìm kiếm.....	8
2.1.3. Quy trình lựa chọn nghiên cứu, trích xuất dữ liệu	8
2.1.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn	9
2.1.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ	9
2.2. Rà soát dược liệu ở Việt Nam có tương tác với thuốc tổng hợp để lựa chọn dược liệu cho tổng quan hệ thống.....	9
2.2.1. Rà soát dược liệu có tương tác với thuốc tổng hợp	9
2.2.2. Rà soát dược liệu ở Việt Nam có tương tác với thuốc tổng hợp	9
2.2.3. Rà soát tổng quan hệ thống về tương tác thuốc của các dược liệu cụ thể .	10
2.3. Tổng quan hệ thống về tương tác thuốc với một dược liệu cụ thể	10
2.3.1. Nguồn dữ liệu.....	10

2.3.2. Chiến lược tìm kiếm.....	11
2.3.3. Quy trình lựa chọn nghiên cứu, trích xuất dữ liệu.....	11
2.3.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	11
2.3.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	12
2.3.4. Đánh giá mức độ bằng chứng tương tác thuốc.....	12
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	14
3.1. Kết quả tổng hợp từ các tổng quan hệ thống về tương tác thuốc – dược liệu.....	14
3.2. Kết quả rà soát dược liệu ở Việt Nam có tương tác với thuốc tổng hợp.....	28
3.3. Kết quả tương tác thuốc tổng hợp và hoàng cầm (<i>Scutellaria baicalensis</i> Georg.).....	31
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	44
4.1. Những điểm đáng lưu ý về tương tác thuốc – dược liệu.....	44
4.2. Tương tác thuốc – hoàng cầm.....	49
4.2.1. Ảnh hưởng của hoàng cầm lên dược động học của thuốc và các enzym chuyển hóa thuốc.....	49
4.2.2. Ảnh hưởng của hoàng cầm trên dược động học của ciclosporin.....	52
4.2.3. Ảnh hưởng của baicalin trên dược động học của rosuvastatin, cơ chất của protein vận chuyển OATP1B1.....	53
4.2.4. Tác dụng hiệp đồng của baicalein và baicalin với thuốc kháng sinh và kháng nấm.....	54
4.2.5. Ảnh hưởng của paracetamol tới sự hấp thu và chuyển hóa của baicalein - thành phần hoạt chất của hoàng cầm.....	55
CHƯƠNG 5. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT.....	57
5.1. Kết luận.....	57
5.2. Đề xuất.....	57

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Phụ lục 1. Tổng hợp phương pháp nghiên cứu từ các tổng quan hệ thống

Phụ lục 2. Bảng lựa chọn các tổng quan hệ thống về tương tác thuốc – dược liệu

Phụ lục 3. Bảng rà soát dược liệu cụ thể

Phụ lục 4. Bảng lựa chọn các nghiên cứu tương tác thuốc – hoàng cầm

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VIẾT TẮT

ABC: Protein vận chuyển ABC	NSAIDs: Thuốc giảm đau chống viêm không có cấu trúc steroid
AHH: Hydroxyl hóa benzo(a)pyren	OATP: protein vận chuyển anion hữu cơ qua màng tế bào
ALT: Alanin amino transferase	P-gp: P-glycoprotein
AST: Aspartat amino transferase	PK: Pyruvat kinase
AUC: Diện tích dưới đường cong	RI ₉ : S ₉ ruột chuột
BDM: N-demethyl hóa benzphetamin	ROS: Các dạng oxy phản ứng
Cl: Độ thanh thải	SKD: Sinh khả dụng
C _p : Nồng độ thuốc huyết tương	SSRI: Thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin
CXDL: Chiết xuất dược liệu	STT: Số thứ tự
CYP 450: Cytocrom P450	T _{1/2} : Thời gian bán thải
EMDM: N-demethyl hóa erythromycin	TCLC: Tiêu chuẩn lựa chọn
EROD: O-deethyl hóa 7-ethoxyresorufin	TG: Thời gian
FIC: Nồng độ ức chế phân đoạn	Thuốc TT/TT: Thuốc tương tác hay thử nghiệm
GST: Glutathion S-transferase	TKNC: Thiết kế nghiên cứu
IC ₅₀ : Nồng độ ức chế 50%	TLTK: Tài liệu tham khảo
IMAO: Ức chế monoamin oxydase	TM: Tĩnh mạch
INR: Chỉ số bình thường hóa quốc tế	TQHT: Tổng quan hệ thống
MIC: Nồng độ ức chế tối thiểu	UGT: Uridine diphosphat glucuronosyl transferase
MROD: O-demethyl hóa methoxyresorufin	V _d : Thể tích phân bố
MRSA: Tụ cầu vàng kháng methicilin	VRE: Cầu khuẩn ruột kháng vancomycin
NC: Nghiên cứu	
NDM: N-demethyl hóa N-nitrosodimethylamin	
NFO: oxy hóa nifedipin	

DANH MỤC CÁC BẢNG

STT	Tên bảng	Trang
1	Bảng 2.1. Đánh giá chất lượng bằng chứng của tương tác thuốc	13
2	Bảng 3.1. Dược liệu được đề cập trong các tổng quan hệ thống	16
3	Bảng 3.2. Tóm tắt kết quả chính về tương tác thuốc – dược liệu trong các tổng quan hệ thống	19
4	Bảng 3.3. Tóm tắt các nghiên cứu tương tác thuốc – hoàng cầm	34
5	Bảng 3.4. Đánh giá chất lượng bằng chứng tương tác thuốc – hoàng cầm	43

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

STT	Tên sơ đồ	Trang
1	Sơ đồ 1. Quy trình lựa chọn tổng quan hệ thống về tương tác thuốc – dược liệu	15
2	Sơ đồ 2. Quy trình rà soát dược liệu cụ thể	30
3	Sơ đồ 3. Quy trình lựa chọn nghiên cứu tương tác thuốc – hoàng cầm	32

ĐẶT VẤN ĐỀ

Dược liệu là nguồn nguyên liệu làm thuốc quan trọng phục vụ phòng và điều trị bệnh cho con người. Hiện nay, dược liệu được sử dụng dưới nhiều hình thức khác nhau, từ các dạng thuốc theo phương thức y học cổ truyền như thuốc thang, chè thuốc, cao thuốc... cho đến các dạng bào chế hiện đại được phát triển dựa trên những bài thuốc dân gian. Việc sử dụng dược liệu đồng thời với thuốc tổng hợp (tân dược) khá phổ biến. Một khảo sát năm 1997 tại Mỹ cho thấy có đến 15.000 người sử dụng dược liệu đồng thời với thuốc kê đơn [16]. Điều này tiềm tàng nguy cơ tương tác thuốc – dược liệu chưa được nghiên cứu rõ ràng. Trên thế giới, tương tác thuốc – dược liệu bắt đầu được quan tâm từ những năm 1990. Trong những năm gần đây, số báo cáo ca, nghiên cứu thực nghiệm cũng như tổng quan hệ thống về tương tác thuốc – dược liệu ngày càng tăng. Các nhà khoa học trên thế giới nhận định, đây là một vấn đề phức tạp, cần tiếp tục được nghiên cứu về cả cơ chế tương tác lẫn hậu quả lâm sàng.

Việt Nam là quốc gia có nền y học cổ truyền lâu đời và nguồn dược liệu phong phú, với khoảng 1.000 loài cây thuốc trong cả nước [7]. Tuy nhiên, tương tác thuốc – dược liệu vẫn chưa được quan tâm nghiên cứu đầy đủ. Cho đến nay, chưa có một tổng kết hệ thống nào về tương tác thuốc – dược liệu được thực hiện. Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi tiến hành đề tài “ Tổng quan tương tác thuốc và dược liệu” với các mục tiêu:

1. Tiếp cận tổng quan hệ thống về tương tác thuốc – dược liệu và tổng hợp những kết quả được ghi nhận từ các nghiên cứu.
2. Tổng quan hệ thống về tương tác thuốc với một dược liệu cụ thể được sử dụng phổ biến tại Việt Nam.

Chúng tôi hy vọng rằng, đề tài sẽ đưa ra một cái nhìn rõ ràng hơn về tương tác thuốc – dược liệu, đồng thời, cung cấp những thông tin hữu ích cho cơ sở dữ liệu về tương tác thuốc được sử dụng trong thực hành lâm sàng ở Việt Nam.

Chương 1. MỞ ĐẦU

*

1.1. Tổng quan hệ thống

1.1.1 Khái niệm

Tổng quan hệ thống là quá trình tổng hợp tất cả bằng chứng từ các nghiên cứu trước đây để trả lời một câu hỏi nghiên cứu cụ thể, sử dụng phương pháp có hệ thống, rõ ràng, có thể lặp lại được để xác định, lựa chọn, đánh giá các nghiên cứu có liên quan, phân tích số liệu và tổng hợp thông tin [15], [26].

Những đặc tính chủ yếu của tổng quan hệ thống bao gồm mục tiêu rõ ràng với các tiêu chuẩn lựa chọn được cụ thể hóa trước, phương pháp rõ ràng, có thể lặp lại được, tìm kiếm tài liệu một cách hệ thống, cố gắng xác định tất cả những nghiên cứu đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn, đánh giá độ tin cậy của các kết quả, tổng hợp và trình bày đặc điểm và kết quả của các nghiên cứu được lựa chọn theo cách có hệ thống [26].

Tổng quan hệ thống là một bằng chứng khoa học có độ tin cậy cao, sử dụng phương pháp rõ ràng để tối thiểu hóa sai lệch. Thông tin tổng hợp từ tổng quan hệ thống giúp các cán bộ y tế, các nhà nghiên cứu và các nhà quản lý đưa ra kết luận và quyết định hợp lý, đúng đắn hơn. Nhu cầu tổng quan tài liệu theo cách có hệ thống trở nên cần thiết hơn bao giờ hết, nhất là trong thời đại bùng nổ thông tin như hiện nay. Tổng quan hệ thống, nhất là tổng quan hệ thống dựa trên thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, hiện được coi là đỉnh của tháp bằng chứng trong nghiên cứu khoa học [54].

1.1.2. Quy trình của tổng quan hệ thống

Tổng quan hệ thống được tiến hành theo 5 bước cơ bản như sau: [33]

1.1.2.1 Bước 1. Thiết lập câu hỏi nghiên cứu

Vấn đề cần giải quyết trong tổng quan hệ thống thường được cụ thể hóa bằng câu hỏi rõ ràng trước khi bắt đầu tổng quan. Câu hỏi nghiên cứu có thể được diễn đạt dưới dạng một câu hỏi tự do hoặc được các nhà nghiên cứu cụ thể hóa dưới dạng cấu trúc PICOS (quần thể nghiên cứu, yếu tố can thiệp, đối chứng, tiêu chí đầu

ra và thiết kế nghiên cứu). Tuy nhiên, không phải vấn đề nghiên cứu nào cũng được định sẵn đầy đủ các yếu tố theo cấu trúc. Câu hỏi nghiên cứu giúp xác định rõ ràng mục tiêu nghiên cứu.

1.1.2.2. Bước 2. Tìm kiếm và lựa chọn các nghiên cứu liên quan

Các nhà nghiên cứu tiến hành tìm kiếm nghiên cứu dựa trên nhiều nguồn, bao gồm cả nguồn thông tin điện tử và bản in, không giới hạn ngôn ngữ, với mục đích tìm được tất cả các bằng chứng có liên quan. Tiêu chuẩn lựa chọn xuất phát trực tiếp từ câu hỏi nghiên cứu và được cụ thể hóa, lý do lựa chọn và loại trừ được ghi chép lại.

1.1.2.3. Bước 3. Đánh giá chất lượng nghiên cứu

Đánh giá chất lượng các nghiên cứu được thực hiện ở từng bước tổng quan và đóng vai trò rất quan trọng. Lựa chọn nghiên cứu, đánh giá mức độ đồng nhất của các nghiên cứu để quyết định phân tích tổng hợp các kết quả hay đánh giá độ mạnh của kết luận cuối cùng phụ thuộc rất lớn vào bước đánh giá này.

1.1.2.4. Bước 4. Tóm tắt và tổng hợp kết quả

Ở bước này, các nhà nghiên cứu tổng hợp dữ liệu từ các nghiên cứu, khảo sát sự khác biệt giữa các nghiên cứu và nếu có thể, tiến hành gộp các nghiên cứu lại trong phân tích gộp (meta-analysis). Phân tích gộp là một phần không bắt buộc phải có trong tổng quan hệ thống. Trong trường hợp có sự khác biệt quá lớn giữa các nghiên cứu, không thể gộp chung các nghiên cứu với nhau được.

1.1.2.3 Bước 5. Phiên giải những phát hiện của nghiên cứu

Đây là bước cuối cùng trong tổng quan hệ thống. Bước này giúp phiên giải ý nghĩa và đưa ra kết luận của tổng quan. Các nhà nghiên cứu cần xem xét tất cả các nguy cơ sai số liên quan, như sự thiên vị trong công bố kết quả (publication bias). Đánh giá mức độ bất đồng nhất giữa các nghiên cứu giúp quyết định thông tin tổng hợp có đáng tin cậy không. Nếu không, sử dụng bằng chứng được ghi nhận từ những nghiên cứu chất lượng cao để đưa ra kết luận. Bất kỳ khuyến cáo nào được đưa ra cũng nên tính điểm độ mạnh bằng chứng.

1.2. Tương tác thuốc-dược liệu

1.2.1. Khái niệm chung về tương tác thuốc, cơ chế và hậu quả lâm sàng

Tương tác thuốc xảy ra khi tác dụng của một thuốc bị thay đổi bởi sự có mặt của tác nhân thứ hai. Tác nhân này có thể là thuốc, dược liệu, thức ăn, đồ uống hoặc các tác nhân hóa học trong môi trường [5][58]. Như vậy, tương tác thuốc có thể ở nhiều dạng khác nhau, như tương tác thuốc – thuốc, tương tác thuốc – thức ăn, thuốc – đồ uống, thuốc – thuốc lá, thuốc – dược liệu... [45]. Tương tác thuốc có thể xảy ra do cơ chế dược lực học hoặc cơ chế dược động học. Hậu quả của tương tác thuốc làm thay đổi tác dụng của thuốc ở mức độ khác nhau, có thể tăng hoặc giảm tác dụng của thuốc, thậm chí gây độc hoặc làm mất hiệu lực điều trị.

Tương tác dược lực học là sự thay đổi tác dụng của thuốc bởi sự có mặt của tác nhân khác ở vị trí tác dụng của thuốc, xảy ra khi phối hợp các thành phần có tác dụng dược lý, tác dụng phụ tương tự hoặc đối kháng nhau [1][58]. Tương tác dược lực học được chia thành tác dụng hiệp đồng và tác dụng đối kháng.

Tác dụng hiệp đồng bao gồm hiệp đồng cộng và hiệp đồng tăng cường. Hiệp đồng cộng xảy ra khi tác dụng thu được bằng tổng tác dụng các thành phần. Hiệp đồng tăng cường xảy ra khi tác dụng thu được lớn hơn tổng tác dụng của các thành phần. Tuy nhiên, hai kiểu tác dụng này đôi khi không phân biệt được rõ ràng. Hiệp đồng cộng thường gặp với các thuốc có cùng hướng tác dụng dược lý. Ví dụ, sử dụng đồng thời thuốc chống đông cùng các salicylat tăng nguy cơ chảy máu. Trong khi đó, hiệp đồng tăng cường thường gặp ở các thuốc tác dụng trên các thụ thể khác nhau, cơ chế tác dụng khác nhau. Ví dụ, phối hợp thuốc ngủ barbituric và clopromazin tác dụng gây ngủ sâu hơn và kéo dài hơn rất nhiều [1, 3].

Tác dụng đối kháng xảy ra khi phối hợp các thành phần tác dụng trên cùng một loại thụ thể hoặc trên các loại thụ thể khác nhau nhưng thể hiện sự đối lập trên cùng một cơ quan, gây giảm hoặc mất tác dụng của nhau, ví dụ morphin và nalorphin, atropin và pilocarpin. Tác dụng thu được khi phối hợp các thành phần luôn nhỏ hơn tổng tác dụng của các thành phần, thậm chí có thể bằng không [3].

Tương tác dược động học là sự ảnh hưởng đến quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa hoặc thải trừ của thuốc khi dùng đồng thời với một thuốc khác [1, 3,

45]. Tương tác dược động học có thể do thay đổi hấp thu tại vị trí đưa thuốc, thay đổi phân bố của thuốc trong cơ thể, thay đổi chuyển hóa của thuốc tại gan hoặc thay đổi bài xuất thuốc qua thận. Do có sự khác biệt nhiều giữa các cá thể nên tương tác dược động học rất khó dự đoán và thường nguy hiểm đối với các thuốc có khoảng điều trị hẹp.

Tương tác thuốc ở giai đoạn hấp thu thường xảy ra với các thuốc dùng đường uống do thay đổi pH tại dạ dày, thay đổi nhu động đường tiêu hóa, ảnh hưởng tới vi khuẩn chí đường ruột, tạo phức khó hấp thu hoặc do sự cản trở cơ học [1, 3]. Hệ thống protein vận chuyển và enzym chuyển hóa ở ruột cũng có vai trò quan trọng đối với tương tác thuốc ở giai đoạn hấp thu. Đặc biệt, P-glycoprotein (P-gp), một loại bơm tống thuốc từ tế bào trở lại lòng ruột, đã được nghiên cứu khá nhiều. Cơ chất của P-gp bao gồm rất nhiều thuốc có khoảng điều trị hẹp như digoxin, các thuốc ức chế miễn dịch ciclosporin, tacrolimus, các thuốc điều trị ung thư như vincristin, paclitaxel, các thuốc kháng retrovirus như ritonavir, saquinavir...[45]. Những chất cảm ứng hoặc ức chế đáng kể P-gp sẽ gây giảm hoặc tăng nồng độ thuốc, có thể gây thất bại điều trị hoặc độc tính trên lâm sàng. Enzym chuyển hóa thuốc không chỉ có ở gan mà còn có ở ruột, đóng vai trò đáng kể trong chuyển hóa thuốc lần đầu. Trong đó, đáng chú ý nhất là CYP 3A4, dù được phát hiện thấp hơn 10 - 50% so với CYP 3A4 ở gan, enzym này vẫn chiếm 70% lượng enzym chuyển hóa CYP ở ruột [12, 45].

Tương tác thuốc ở giai đoạn phân bố chủ yếu xảy ra do các thuốc đẩy nhau khỏi protein liên kết trong huyết tương hoặc thay đổi tỷ lệ nước của dịch ngoại bào [1]. Khi một thuốc có ái lực với protein cao hơn, thuốc này sẽ đẩy thuốc kia ra khỏi vị trí liên kết và làm tăng nồng độ thuốc tự do trong máu. Hậu quả của tương tác sẽ nguy hiểm nếu thuốc bị đẩy có khoảng điều trị hẹp. Tuy nhiên, tương tác loại này chỉ đáng quan tâm đối với các thuốc có tỷ lệ liên kết với protein cao (trên 80%). Các thuốc nhạy cảm với sự thay đổi dịch ngoại bào là những thuốc phân bố nhiều trong nước như digoxin, theophyllin, kháng sinh aminoglycosid..., có thể tăng nồng độ khi sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu gây mất dịch ngoại bào nhanh và mạnh.

Thay đổi chuyển hóa thuốc tại gan đóng vai trò quan trọng trong tương tác dược động học. Tương tác này xảy ra do sự cảm ứng hoặc ức chế enzym chuyển hóa thuốc khi phối hợp. Các enzym chuyển hóa thuốc chủ yếu là hệ isoenzym CYP 450, trong đó, những enzym chuyển hóa nhiều thuốc nhất là CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 [45]. Ngoài ra, các enzym chuyển hóa pha I, pha II khác như monoamine oxidase (MAO), uridine diphosphate–glucosyltransferase (UGT), sulfotransferases (ST)... cũng đóng vai trò đáng kể trong chuyển hóa thuốc nhưng hiện chưa được nghiên cứu sâu. Thông thường, các chất cảm ứng enzym gan làm tăng khả năng chuyển hóa của thuốc dùng đồng thời, hậu quả là làm giảm nồng độ thuốc huyết tương, giảm sinh khả dụng và hiệu quả điều trị. Các chất ức chế enzym lại làm giảm khả năng chuyển hóa của thuốc phối hợp và làm tăng nồng độ huyết tương, gây nguy cơ độc tính. Một thuốc bị chuyển hóa qua gan lần đầu càng nhiều, mức độ ảnh hưởng của tương tác do ức chế hay cảm ứng enzym tới sinh khả dụng và tác dụng của thuốc càng lớn. Một thuốc là cơ chất của càng nhiều enzym chuyển hóa, tương tác càng khó xác định chính xác cơ chế và phòng tránh tương tác trên lâm sàng.

Cuối cùng, tương tác do thay đổi bài xuất thuốc ở thận chủ yếu ảnh hưởng tới các thuốc thải trừ qua thận ở dạng còn hoạt tính. Tương tác xảy ra có thể do thay đổi pH nước tiểu, cạnh tranh chất mang với các thuốc thải trừ qua ống thận theo cơ chế vận chuyển tích cực [1].

Tương tác thuốc là một vấn đề thường gặp trong thực tế. Trên lâm sàng, nhiều trường hợp, bác sỹ chủ động phối hợp thuốc nhằm lợi dụng tương tác thuốc để tăng hiệu quả điều trị, giảm tác dụng không mong muốn hoặc để giải độc thuốc. Tuy nhiên, những nguy cơ tiềm ẩn thất bại điều trị hoặc độc tính do tương tác thuốc rất khó lường và đáng quan tâm.

1.2.2. Tương tác thuốc – dược liệu

Trong phạm vi đề tài, chúng tôi tập trung vào tương tác thuốc – dược liệu, một bộ phận của tương tác thuốc. Dược liệu bao gồm thực vật, động vật và khoáng vật

làm thuốc. Trong đề tài này, chúng tôi chỉ đề cập tới dược liệu có nguồn gốc từ thực vật.

Do dược liệu có thành phần hóa học phức tạp, cơ chế tương tác thuốc – dược liệu chưa được nghiên cứu rõ ràng. Cho tới nay, các nhà nghiên cứu chủ yếu đề cập tới vai trò của hệ thống enzym CYP 450 và protein vận chuyển thuốc trong tương tác thuốc – dược liệu theo cơ chế dược động học. Đối với cơ chế tương tác dược lực học, tương tác thuốc – dược liệu khó phân loại chặt chẽ hơn. Dù cũng được chia thành tác dụng hiệp đồng (tăng tác dụng) hay đối kháng (giảm tác dụng), nhưng nghiên cứu về tương tác dược lực học còn hạn chế, phụ thuộc phần nhiều vào các báo cáo ca trên lâm sàng [36],[59].

Chương 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

*

2.1. Tiếp cận tổng quan hệ thống về mặt phương pháp và nội dung

2.1.1. Nguồn dữ liệu

Tiến hành tìm kiếm trong cơ sở dữ liệu PubMed/Medline (bao gồm toàn bộ dữ liệu từ năm 1966 đến nay) để thu thập các nghiên cứu phù hợp.

Thời gian tìm kiếm: ngày 30/01/2013.

2.1.2. Chiến lược tìm kiếm

Sử dụng từ khóa ban đầu “herb-drug interaction”, thông qua dữ liệu đề mục y khoa MeSH, chúng tôi thu được danh mục các từ đồng nghĩa: “Herb Drug Interactions”, “Herb-Drug Interaction”, “Interaction, Herb-Drug”, “Interactions, Herb-Drug”, “Herbal Drug Interactions”, “Drug Interaction, Herbal”, “Drug Interactions, Herbal”, “Herbal Drug Interaction”, “Interaction, Herbal Drug”, “Interactions, Herbal Drug”, “Drug-Plant Interactions”, “Drug Plant Interactions”, “Drug-Plant Interaction”, “Interaction, Drug-Plant”, “Interactions, Drug-Plant”, “Plant-Drug Interactions”, “Interaction, Plant-Drug”, “Interactions, Plant-Drug”, “Plant Drug Interactions”, “Plant-Drug Interaction”, “Drug-Herb Interactions”, “Drug Herb Interactions”, “Drug-Herb Interaction”, “Interaction, Drug-Herb”, “Interactions, Drug-Herb”.

Các cụm chứa dấu phẩy được đặt trong dấu ngoặc đơn, dấu phẩy được thay thế bằng toán tử AND. Tất cả các cụm đồng nghĩa được kết hợp bởi toán tử OR để tạo thành cú pháp cuối cùng, đưa vào ô tìm kiếm của PubMed.

Chúng tôi sử dụng chức năng giới hạn duy nhất là lọc “systematic review” (tổng quan hệ thống) để thu được các tổng quan hệ thống có liên quan.

2.1.3. Quy trình lựa chọn nghiên cứu, trích xuất dữ liệu

Việc lựa chọn nghiên cứu được thực hiện bởi hai người. Một người đọc kỹ tiêu đề và tóm tắt của nghiên cứu. Tất cả những nghiên cứu có liên quan đến tương tác của dược liệu và thuốc tổng hợp đều được đọc bản đầy đủ dựa trên khả năng cho phép của nguồn thông tin mà nhóm nghiên cứu có thể tham khảo. Người thứ hai rà

soát kết quả lựa chọn. Các kết luận chính, bằng chứng tổng hợp trong các tổng quan hệ thống thể hiện sự có mặt của tương tác (thay đổi thông số dược động học, hậu quả lâm sàng) hoặc các kết quả có sự mâu thuẫn, trái chiều được trích xuất vào bảng tổng hợp.

2.1.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Để được lựa chọn, các nghiên cứu phải thỏa mãn những tiêu chuẩn sau:

- *Loại hình nghiên cứu*: Tổng quan hệ thống. Trong đó, phương pháp nghiên cứu được trình bày rõ ràng và có thể lặp lại được.

- *Chủ đề*: Tương tác thuốc - dược liệu.

- *Ngôn ngữ*: Tiếng Anh.

2.1.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Tất cả những nghiên cứu tổng hợp thông tin về nhiều tiêu chí (tác dụng, tác dụng không mong muốn, độc tính, liều dùng...) hoặc không trình bày phương pháp cụ thể để tìm kiếm dữ liệu, thu thập, đánh giá và tổng hợp thông tin đều bị loại bỏ.

2.2. Rà soát dược liệu ở Việt Nam có tương tác với thuốc tổng hợp để lựa chọn dược liệu cho tổng quan hệ thống

Sau khi thu nhận dữ liệu về tương tác thuốc từ các tổng quan hệ thống, chúng tôi rà soát và lựa chọn một dược liệu có mặt tại Việt Nam để tiến hành tổng quan hệ thống. Dược liệu được lựa chọn phải là một dược liệu thường gặp, hiện đã được một số tác giả trên thế giới nghiên cứu về tương tác với thuốc tổng hợp nhưng chưa được tổng hợp lại trong tổng quan hệ thống.

2.2.1. Rà soát dược liệu có tương tác với thuốc tổng hợp

Chúng tôi rà soát tất cả các chuyên luận dược liệu trong Stockley's herbal medicines interactions tra cứu trực tuyến qua cơ sở dữ liệu MedicinesComplete vào ngày 01/03/2013. Tiến hành loại bỏ các hợp chất hóa học, nhóm hợp chất hóa học, các dược liệu không phải là thực vật và dược liệu không tìm thấy tương tác, chúng tôi thu được danh sách các dược liệu có thể có tương tác với các thuốc tổng hợp trên lâm sàng.

2.2.2. Rà soát các dược liệu ở Việt Nam có tương tác với thuốc tổng hợp

Chúng tôi tiến hành rà soát danh sách các dược liệu có khả năng tương tác với thuốc tổng hợp thu được ở trên với 3 tài liệu sau: cuốn Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam [8] của Đỗ Tất Lợi, Danh mục thuốc thiết yếu Y học cổ truyền lần thứ V (năm 2005) và Danh mục thuốc Y học cổ truyền chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh (năm 2010) do Bộ Y tế ban hành [2, 6].

Những dược liệu được coi là có ở Việt Nam nếu được đề cập trong cuốn Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam với nội dung: được trồng tại Việt Nam, được sử dụng tại Việt Nam hay mọc tại Việt Nam; hoặc được liệt kê trong Danh mục thuốc thiết yếu Y học cổ truyền; hoặc được liệt kê trong Danh mục thuốc Y học cổ truyền chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh.

2.2.3. Rà soát tổng quan hệ thống về tương tác thuốc của các dược liệu cụ thể

Tất cả các dược liệu ở Việt Nam có khả năng tương tác với thuốc tổng hợp được tiến hành rà soát tổng quan hệ thống thông qua hệ thống PubMed/Medline.

Sử dụng từ khóa là tên La tinh của dược liệu, kết hợp với cú pháp tìm kiếm tương tự như phần tìm kiếm tổng quan hệ thống ban đầu về tương tác thuốc – dược liệu, sử dụng chức năng lọc “systematic review” (tổng quan hệ thống) để loại trừ tất cả những dược liệu đã được tiến hành tổng quan hệ thống về tương tác với thuốc tổng hợp.

Những dược liệu được coi là đã được tổng quan hệ thống nếu những dược liệu này được tổng quan về tương tác với thuốc tổng hợp theo phương pháp rõ ràng và có thể lặp lại. Dược liệu được đề cập trong tổng quan hệ thống về đa dược liệu không được coi là đã được tổng quan hệ thống.

2.3. Tổng quan hệ thống về tương tác thuốc với một dược liệu cụ thể

Sau khi loại trừ các dược liệu đã có tổng quan hệ thống, chúng tôi lựa chọn dược liệu hàng đầu để tiến hành áp dụng phương pháp tổng quan hệ thống.

2.3.1. Nguồn dữ liệu

Tiến hành tìm kiếm trong cơ sở dữ liệu PubMed/Medline (bao gồm toàn bộ dữ liệu từ năm 1966 đến nay) để thu thập các nghiên cứu phù hợp.

Thời gian tìm kiếm: 20/03/2013.

2.3.2. Chiến lược tìm kiếm

Sử dụng từ khóa ban đầu là tên Latinh của dược liệu, thông qua đầu mục y khoa MeSH, chúng tôi thu được danh sách các từ đồng nghĩa: “Scutellaria baicalenses”, “baicalenses, Scutellaria”, “baicalensis, Scutellaria”, “Scutellariae radix”, “Scutellariae radices”, “radices, Scutellariae”, “radix, Scutellariae”, “Skullcap, Baikal”, “Baikal Skullcap”, “Baikal Skullcaps”, “Skullcaps, Baikal”.

Các cụm chứa dấu phẩy được đặt trong dấu ngoặc đơn, dấu phẩy được thay thế bằng toán tử AND. Bổ sung tên thường của dược liệu theo phiên âm tiếng Trung (“Huang quin”), kết hợp tất cả các cụm từ đồng nghĩa bằng toán tử OR, thu được cú pháp tìm kiếm thứ nhất. Kết hợp cú pháp tìm kiếm này với cú pháp tìm kiếm tương tác thuốc - dược liệu ban đầu để đưa ra kết quả cuối cùng. Chúng tôi không sử dụng bất kỳ một chức năng giới hạn tìm kiếm nào.

2.3.3. Quy trình lựa chọn nghiên cứu, trích xuất dữ liệu

Quá trình lựa chọn nghiên cứu được thực hiện bởi hai người trong nhóm. Một người đọc kỹ tiêu đề và tóm tắt. Tất cả những nghiên cứu có liên quan đến tương tác của hoàng cầm và thuốc tổng hợp đều được đọc bản đầy đủ dựa trên khả năng cho phép của nguồn thông tin mà nhóm nghiên cứu có thể tham khảo. Người thứ hai rà soát kết quả lựa chọn. Các dữ liệu liên quan được trích xuất vào một bảng tổng hợp bao gồm: thiết kế nghiên cứu, thuốc tương tác hay thử nghiệm, dược liệu (chiết xuất dược liệu hoặc thành phần hoạt chất), liều dùng, thời gian dùng và kết quả.

2.3.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Để được lựa chọn vào tổng quan, các nghiên cứu phải thỏa mãn các tiêu chí:

- *Loại tài liệu*: Tài liệu cấp một (Nghiên cứu thực nghiệm, báo cáo ca lâm sàng).

- *Chủ đề*: Tương tác thuốc – hoàng cầm. Tương tác thuốc – hoàng cầm được coi là tất cả những sự ảnh hưởng của hoàng cầm (nước sắc, chiết xuất...) hoặc thành phần chính của hoàng cầm trên dược động học, tác dụng lâm sàng, độc tính của thuốc tổng hợp (tân dược) và ngược lại.

- *Ngôn ngữ*: Tiếng Anh.

Các nghiên cứu cấp 1 về tương tác thuốc – hoàng cầm nằm trong danh sách tài liệu tham khảo của nghiên cứu tổng quan và nghiên cứu cấp 1 được lựa chọn qua công cụ PubMed/Medline cũng được đưa vào tổng quan của chúng tôi.

2.3.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Các nghiên cứu nghiên cứu trên các sản phẩm tổng hợp đa dược liệu hoặc liên quan tới tương tác dược liệu – dược liệu, thành phần dược liệu – thành phần dược liệu hay dược liệu – thành phần dược liệu đều bị loại trừ.

2.3.4. Đánh giá mức độ bằng chứng tương tác thuốc

Sau khi tổng hợp kết quả từ các nghiên cứu, chúng tôi tiến hành đánh giá chất lượng bằng chứng tương tác dựa trên thiết kế nghiên cứu theo thang đánh giá của van Roon và cộng sự (năm 2005) [47] (bảng 2.1).

Bảng 2.1. Đánh giá chất lượng bằng chứng của tương tác thuốc

Số điểm	Đặc điểm bằng chứng
0 điểm	Nghiên cứu dược lực học thực hiện trên động vật, thử nghiệm <i>in vitro</i> với kết quả ngoại suy một cách hạn chế trên người trong thử nghiệm <i>in vivo</i> , dữ liệu chưa được công bố.
1 điểm	Báo cáo ca lâm sàng đã công bố, nhưng không hoàn chỉnh (không có tái hoặc ngừng sử dụng thuốc, xuất hiện những yếu tố khác gây nên phản ứng có hại).
2 điểm	Báo cáo ca lâm sàng mô tả đầy đủ, đã được công bố; phân tích hồi cứu về chuỗi ca lâm sàng được báo cáo.
3 điểm	Thử nghiệm có đối chứng, đã công bố, được thực hiện trên bệnh nhân hoặc người tình nguyện khỏe mạnh, với những tiêu chí đánh giá thay thế.
4 điểm	Thử nghiệm có đối chứng, đã công bố, được thực hiện trên bệnh nhân hoặc người tình nguyện khỏe mạnh, với những tiêu chí đánh giá có ý nghĩa lâm sàng.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poster hay bản tóm tắt trong những hội thảo khoa học: 0 hoặc 1 điểm, phụ thuộc vào thông tin cung cấp. Nếu những thông tin này chưa được công bố trong những tạp chí uy tín trong vòng 3 năm sau hội thảo, thông tin này được đánh giá là 0 điểm. ▪ Thông tin từ bản tóm tắt đặc tính sản phẩm/báo cáo đánh giá trên cộng đồng tại châu Âu: 0, 1 hoặc 2 điểm phụ thuộc vào thông tin cung cấp. ▪ Phân tích hồi cứu chuỗi ca lâm sàng được báo cáo: 2 hoặc 3 điểm, phụ thuộc vào thông tin cung cấp. 	

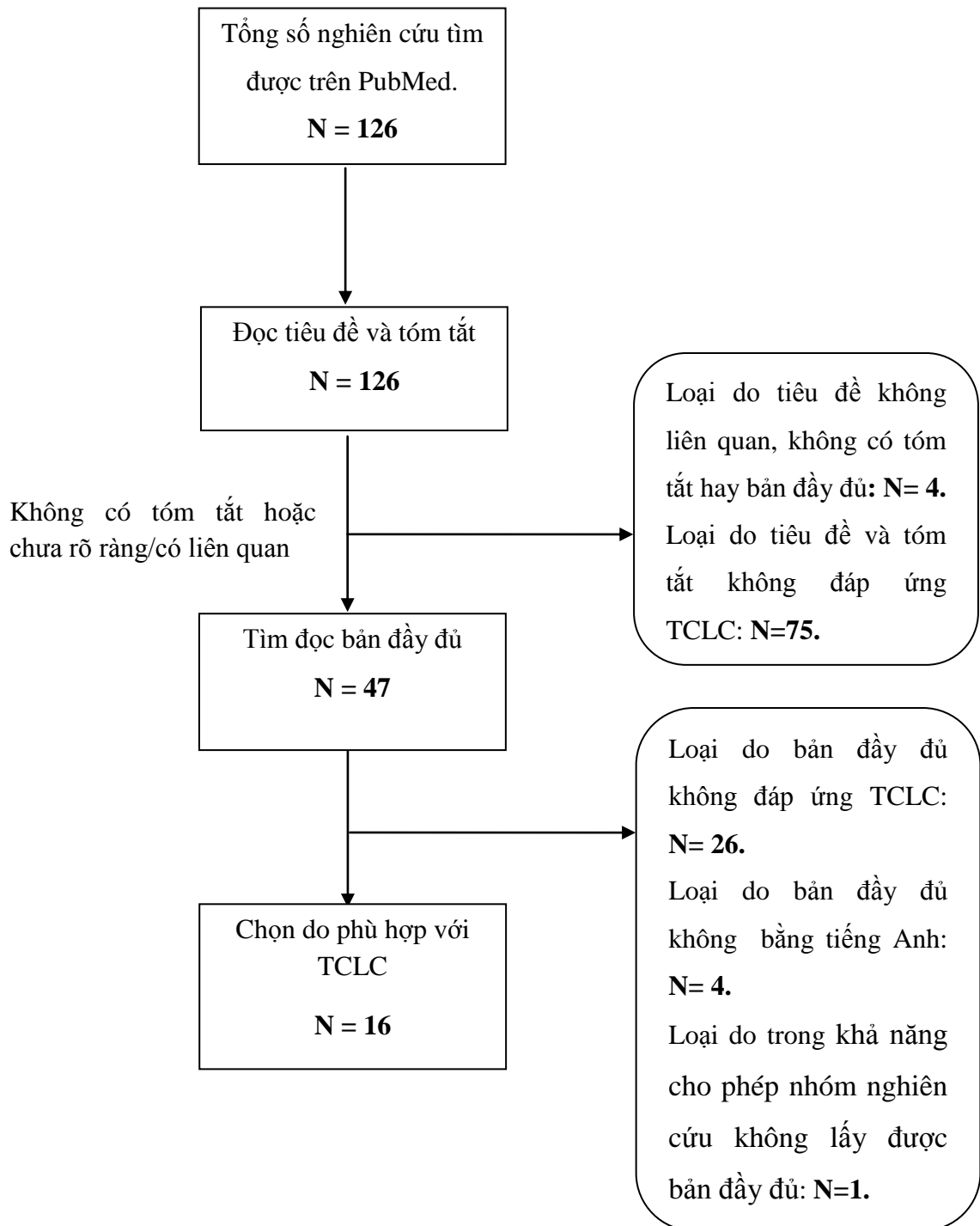
Do có sự khác nhau về thiết kế nghiên cứu, thuốc thử nghiệm, thành phần hoạt chất của dược liệu được nghiên cứu cũng như xu hướng của kết quả nghiên cứu nên chúng tôi không đưa ra một đại lượng chung nào để tổng hợp kết quả, cũng không gộp các kết quả nghiên cứu.

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

*

3.1. Kết quả tổng hợp từ các tổng quan hệ thống về tương tác thuốc – dược liệu

Tìm kiếm bằng công cụ PubMed/Medline, chúng tôi thu được 126 nghiên cứu, trong đó, 3 nghiên cứu bị loại khi đọc tiêu đề, 76 nghiên cứu bị loại sau khi đọc tiêu đề và tóm tắt (trong đó có 2 bài trùng nhau), 30 nghiên cứu bị loại sau khi đọc bản đầy đủ (trong đó có 4 bài loại do không được viết bằng tiếng Anh). Một nghiên cứu bị loại do trong khả năng cho phép nhóm nghiên cứu không lấy được bản đầy đủ. Cuối cùng, chúng tôi đưa 16 tổng quan hệ thống phù hợp tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu. Quy trình lựa chọn nghiên cứu được tóm tắt trong sơ đồ 1. Các tổng quan hệ thống này sử dụng những phương pháp khác nhau để phân tích và tổng hợp thông tin. Kết quả tổng kết về mặt phương pháp được trình bày trong phụ lục 1.



Sơ đồ 1. Quy trình lựa chọn tổng quan hệ thống về tương tác thuốc - dược liệu

Dù số lượng tổng quan hệ thống về tương tác thuốc – dược liệu không nhiều (16 nghiên cứu), nhưng dược liệu và thuốc tương tác được đề cập khá đa dạng. Các dược liệu được nghiên cứu trong 16 tổng quan này được tổng hợp lại trong bảng 3.1. Trong đó, kết quả về tương tác thuốc của chè xanh (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze), gai dầu (*Canabis sativa* L.), chanh chua (*Citrus aurantium* L.), gừng (*Zingiber officinale* Rosc.), hawthorn (*Crataegus oxyacantha* Auct.), saw palmetto (*Serenoa repens* (W. Bart.) Small), cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) không có ý nghĩa thống kê hoặc ý nghĩa trên lâm sàng. Những kết quả về tương tác đáng lưu ý, cũng như những ý kiến trái chiều từ các tổng quan được tổng hợp trong bảng 3.2. Những thông tin mang tính liệt kê, không rõ ràng không được tổng hợp trong bảng 3.2.

Bảng 3.1. Dược liệu được đề cập trong các tổng quan hệ thống

STT	Dược liệu	Các tài liệu đề cập
1	<i>Actaea racemosa</i> L. (Black cohosh)	[32]
2	<i>Alium sativum</i> L. (Tỏi)	[22, 25, 28, 29, 32, 40, 41]
3	<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels (Đương quy)	[22]
4	<i>Areca catechu</i> L. (Cau)	[22]
5	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (Chè xanh)	[32, 41]
6	<i>Canabis sativa</i> L. (Gai dầu)	[32]
7	<i>Capsicum</i> sp. (Ớt)	[22]
8	<i>Citrus aurantium</i> L. (Chanh chua)	[32]

9	<i>Crataegus oxyacantha</i> Auct. (Hawthorn)	[32]
10	<i>Curcuma longa</i> L. (Nghệ)	[32]
11	<i>Echinacea sp.</i> (Echinacea)	[11, 20, 25, 28, 29, 32, 41]
12	<i>Eleutherococcus senticosus</i> (Rupr.& Maxim.) Maxim. (Siberian ginseng)	[22, 25, 32, 41]
13	<i>Ginkgo biloba</i> L. (Bạch quả)	[22, 24, 25, 28, 29, 32, 41]
14	<i>Harpagophytum procumbens</i> DC. (Devil's claw)	[22]
15	<i>Hydrastis canadensis</i> L.(Goldenseal)	[25, 32, 40, 41]
16	<i>Hypericum perforatum</i> L. (St John's wort)	[22, 24, 28, 29, 38-41, 48, 50, 51]
17	<i>Mentha piperita</i> L. (Bạc hà Âu)	[32]
18	<i>Oenothera biennis</i> L. (Evening primrose)	[22]
19	<i>Panax ginseng</i> C.A.Mey. (Nhân sâm)	[22, 24, 25, 28, 29, 32]
20	<i>Panax quinquefolius</i> L. (American ginseng)	[25, 32, 41]
21	<i>Papaya carica</i> L.(Đu đủ)	[22]
22	<i>Piper methysticum</i> G.Forst. (Kava)	[22, 24, 28, 29, 32]
23	<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge (Đan sâm)	[22]
24	<i>Schisandra sphenanthera</i> Rehder & EH Wilson (Ngũ vị hoa Nam - Ngũ vị tử)	[32]

25	<i>Serenoa repens</i> (W. Bart.) Small (Saw palmetto)	[28, 29, 32, 41]
26	<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. (Milk thistle).	[25, 32, 40, 41]
27	<i>Tanacetum parthenium</i> Sch.Bip. (Feverfew)	[11]
28	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Cranberry)	[32]
29	<i>Valeriana officinalis</i> L. (Valerian)	[24, 32]
30	<i>Zingiber officinale</i> Rosc. (Gùrng)	[32]

Bảng 3.2. Tóm tắt kết quả chính về tương tác thuốc – dược liệu trong các tổng quan hệ thống

STT	Dược liệu	Kết quả chính
1	<i>Actaea racemosa</i> L. (Black cohosh)	- Ý kiến trái chiều: ức chế CYP 2D6, không ảnh hưởng (đều dùng debrisoquin làm cơ chất của CYP 2D6) [25].
2	<i>Alium sativum</i> L. (Tỏi)	<ul style="list-style-type: none"> - Paracetamol (ý kiến khác nhau): Tăng AUC đáng kể [32], giảm AUC không đáng kể [41]. Tác dụng tổng thể không đáng kể [32]. - Giảm C_p của saquinavir [32, 40, 41], giảm tác dụng saquinavir [11] nhưng không ảnh hưởng đáng kể tới dược động của ritonavir [32, 40, 41]. - Ý kiến trái chiều trên ảnh hưởng tới chức năng tiểu cầu và đông máu: <ul style="list-style-type: none"> + Thay đổi INR ở bệnh nhân đang điều trị ổn định bằng warfarin [22, 28], tăng tác dụng warfarin, aspirin [11]. + Không thay đổi dược động và dược lực của warfarin, không dẫn tới nguy cơ chảy máu nghiêm trọng [28, 32]. - Hạ đường huyết khi dùng đồng thời clopropamid (báo cáo ca) nhưng chưa đủ thông tin đánh giá mối liên hệ nhân quả [29, 32]. - Ức chế tác dụng của thuốc tránh thai [11]. - Dược động học: <ul style="list-style-type: none"> + Không ảnh hưởng đáng kể tới dược động của các thuốc chuyển hoá qua CYP3A4, 1A2,

		2D6 [25, 32]. + Ý kiến trái chiều đối với CYP 2E1: ức chế [32], không ảnh hưởng [25].
3	<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels (Đương quy)	Tăng INR ở bệnh nhân dùng warfarin[22].
4	<i>Areca catechu</i> L. (Cau)	Dùng đồng thời với fluphenazin gây ra cứng cơ, chậm vận động, run hàm [22]. Dùng đồng thời với flupenthixol gây chóng mặt, ngồi không yên, run, cứng cơ [22].
5	<i>Capsicum species</i> (Ớt)	Bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển tái phát ho sau khi bôi kem capsaicin giảm đau [22].
6	<i>Curcuma longa</i> L. (Nghệ)	Giảm SKD của talinolol [32].
7	<i>Echinacea spp.</i> (Echinacea)	- Ý kiến trái chiều dựa trên nghiên cứu dược động học: + Ức chế CYP 2C9, CYP1A2, cảm ứng CYP 3A4, không ảnh hưởng trên CYP 2D6 [32]. + Không ảnh hưởng trên các enzym này [32]. + Ức chế CYP1A2 nhẹ, không tác dụng trên CYP2D6 [20]. + Ít khả năng gây tương tác trên lâm sàng liên quan đến CYP 1A2, 2C9, 2D6, 2E1 và P-gp [25]. + Ức chế CYP3A4 ở ruột, cảm ứng CYP 3A4 ở gan [20, 25]. - Ức chế tác dụng của ketoconazol [11].

8	<p><i>Eleutherococcus senticosus</i> (Rupr.& Maxim.) Maxim. (Siberian ginseng)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tăng cường tác dụng digoxin nhưng chưa ghi nhận được trên lâm sàng, tăng tác dụng của kanamycin [11]. - Tăng C_p của digoxin ở bệnh nhân rung nhĩ 74 tuổi [22].
9	<p><i>Ginkgo biloba</i> L. (Bạch quả)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ý kiến trái chiều trên dược động học: + Liều khuyến cáo tới 240mg/ngày không tác dụng đáng kể trên hoạt động của các enzym CYP1A2, 2C9, 2D6, 2B6, 2E1, 3A4. + Cảm ứng CYP 3A4 bởi liều cao <i>G. biloba</i>. +Ức chế CYP 3A4. [22, 25]. + Không có tác dụng đáng kể trên CYP 1A2, 2D6, 2E1, 3A [32]. - Cảm ứng CYP 2C19 mức trung bình (xuất hiện ở liều cao nhất được khuyến cáo, 240mg/ngày) [25]. Báo cáo ca động kinh nguy hiểm tính mạng do tương tác với acid valproic và phenytoin [28], giảm C_p của omeprazol đáng kể [32] (với acid valproic, phenytoin và omeprazol đều là cơ chất CYP 2C19). - Ý kiến trái chiều trên chức năng tiểu cầu và đông máu: + Tăng cường tác dụng của thuốc chống đông như warfarin [11, 22, 24, 28, 29], thuốc chống kết tập tiểu cầu như aspirin [11, 22, 24, 28, 29], ticlopidin [24], ibuprofen [28].

		<p>+ Các thử nghiệm không xác nhận tác dụng này:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tăng tác dụng trên thời gian chảy máu của cilostazol nhưng không có mối tương quan đáng kể giữa kéo dài thời gian chảy máu và ức chế kết tập tiểu [28]. • Không ảnh hưởng trên thời gian chảy máu, các thông số đông máu hay sự kết tập tiểu cầu khi dùng đồng thời aspirin trong 7 ngày hay 4 tuần, khi dùng đồng thời warfarin trong 14 ngày [32]. • Liều 120mg và 240mg/ngày không tăng tác dụng ức chế tiểu cầu hay thời gian hình thành cục máu đông của cilostazol và clopidogrel [32]. <p>- Tăng tác dụng của thuốc chống trầm cảm phenelzin, trazadon [11], gây hôn mê ở một bệnh nhân Alzheimer dùng liều thấp trazadon đồng thời với <i>G.biloba</i> [22, 24, 28, 29], tăng tác dụng của các dẫn chất benzodiazepin (alprazolam, diazepam), các thuốc chống nấm (econazol, ketoconazol), theophylin, ciclosporin [11].</p> <p>- Ức chế tác dụng của lợi tiểu thiazid nhưng không quan sát thấy trên lâm sàng [11], làm tăng huyết áp ở một phụ nữ lớn tuổi tăng huyết áp sử dụng lợi tiểu thiazid nhưng không đánh giá được mối quan hệ nhân quả [22].</p> <p>- <i>G.biloba</i> thể hiện ảnh hưởng khác nhau trên cơ chất của P-gp:</p> <p>+ Tăng AUC của talinolol [32].</p> <p>+ Không thay đổi dược động học của digoxin [32].</p>
--	--	--

		+ Không ảnh hưởng đến dược động học của fexofenadin [25, 28].
10	<i>Harpagophytum procumbens</i> DC. (Devil's claw)	Tăng cường tác dụng của thuốc ức chế tiểu cầu [11].
11	<i>Hydrastis canadensis</i> L.(Goldenseal)	- Goldenseal ức chế CYP 3A4, CYP2D6, không ảnh hưởng tới CYP 1A2, 2E1, P-gp [25, 32]. - Thay đổi chức năng CYP 2C9 [25]. - Tăng SKD felodipin [32]. - Tăng C _{max} indinavir nhưng không đáng kể, không có ý nghĩa thống kê [40, 41].
12	<i>Hypericum perforatum</i> L. (St John's wort)	- Cảm ứng CYP 3A4 [28, 38, 51], 2E1, 2C19 [28, 38], không ảnh hưởng tới hoạt động của CYP 2D6, 2C9 [28, 38, 51]. Dùng <i>H.perforatum</i> ngắn hạn (3 ngày) không ảnh hưởng tới hoạt động CYP3A4 [51]. Ảnh hưởng trên hoạt động của CYP 1A2 chưa rõ ràng, còn tranh cãi [28, 38, 51] - <i>H.perforatum</i> cảm ứng P-gp, giảm C _p của talinolol, digoxin, fexofenadin (quan sát thấy sau điều trị lâu dài, không quan sát thấy khi sử dụng ngắn hạn) [28, 51]. - <i>H.perforatum</i> tương tác với: + Thuốc ức chế miễn dịch: giảm C _p của ciclosporin, tacrolimus, gây thải ghép ở các bệnh nhân ghép cơ quan được điều trị ổn định [22, 24, 28, 38, 41, 51].

		<p>+ Hormon: giảm tác dụng của thuốc tránh thai, gây có thai ngoài ý muốn, sự thay đổi nồng độ hormon dẫn tới chảy máu ồ ạt, rối loạn kinh nguyệt [28, 38, 51].</p> <p>+ Thuốc tim mạch: giảm tác dụng chống đông của warfarin [22, 24, 28, 41, 50, 51], phenprocoumon [28, 50, 51], giảm C_p digoxin [24, 28, 41, 50, 51], thuốc chống loạn nhịp ivabradin, thuốc chẹn kênh calci như verapamil, nifedipin, thuốc kháng β-adrenergic talinlol, thuốc hạ lipid máu simvastatin, atorvastatin, ngoại trừ pravastatin [28, 51].</p> <p>+ Thuốc chống virus: giảm tác dụng của indinavir (ức chế protease) [28, 38, 40, 41, 50, 51], nevirapin (ức chế sao mã ngược) [28, 38, 40, 50, 51], lamivudin [28, 50, 51] dẫn tới thất bại điều trị.</p> <p>+ Thuốc chống ung thư: giảm C_p của imatinib [28, 38, 51], irinotecan ([28, 38, 41, 50, 51].</p> <p>+ Thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương (chống trầm cảm, giải lo âu, chống động kinh, giãn cơ):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giảm C_p của các dẫn chất benzodiazepin (alprazolam, midazolam, quazepam) [28]. • Hiệp đồng tác dụng với buspiron, tryptan, eletripan (chủ vận serotonin), paroxetin, sertralín, fluoxetin (SSRIs), venlafaxin, nefazodon (chống trầm cảm đa cơ chế) [22, 24, 28, 29, 38, 51], gây hội chứng serotonin, hưng cảm do tác dụng ức chế tái hấp thu serotonin. • Giảm C_p của thuốc chống trầm cảm amitriptylin (thuốc chống trầm cảm 3 vòng) [28,
--	--	--

		<p>50, 51].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gây rối loạn trương lực cơ mắt ở bệnh nhân sử dụng bupropion [28]. • Giảm C_p của thuốc chống động kinh mephenytoin [28]. • Giảm C_p của methadon gây hội chứng cai ở bệnh nhân cai nghiện [28, 51]. Gây cuồng sáng ở bệnh nhân sử dụng loperamid [28, 50, 51]. • Tăng tỷ lệ chất chuyển hóa/chất mẹ của cloroxazon[28]. • Chậm tác dụng gây mê ở một bệnh nhân và gây ra trụy tim mạch trong gây mê do đáp ứng kém với chất co mạch adrenergic [28]. <p>+ Thuốc tác dụng trên hô hấp:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giảm C_p của theophylin (chuyển hóa chủ yếu qua CYP1A2, 3A4, 2E1) cần tăng liều, nhưng không được xác nhận bởi các nghiên cứu in vitro [28, 51]. Dược động học của theophylin không bị ảnh hưởng đáng kể ở người tình nguyện khỏe mạnh [41]. • Giảm AUC của fexofenadin (cơ chất của P-gp) [28, 41, 50] nhưng liều duy nhất <i>H.perforatum</i> làm tăng C_{max}, giảm Cl của fexofenadin, gợi ý rằng ức chế P-gp ở ruột[51]. <p>+ Thuốc tác dụng trên đường tiêu hóa: Giảm C_p omeprazol đáng kể [28, 41, 51].</p> <p>+ Thuốc hạ đường huyết: Không thay đổi dược động học của tolutamid nhưng thay đổi</p>
--	--	---

		<p>đáng kể dược động học của gliclazid [28, 51].</p> <p>+ Thuốc chống nấm: Sử dụng dài ngày làm giảm mạnh AUC của voriconazol (chuyển hóa qua CYP2C9, 3A4, 2C19), dẫn tới nguy cơ thất bại điều trị [28, 51].</p> <p>+ Carbamazepin giảm nồng độ pseudohypericin, một thành phần của <i>H.perforatum</i>, một tương tác hiếm gặp [28, 51].</p>
13	<i>Mentha piperita</i> L. (Bạc hà Âu)	Tăng SKD của felodipin [32].
14	<i>Oenothera biennis</i> L. (Evening primrose)	Tăng cường tác dụng thuốc chống đông (warfarin) [11].
15	<i>Panax ginseng</i> C.A.Mey. (Nhân sâm)	<ul style="list-style-type: none"> - Tăng C_p của nifedipin [11]. - Tăng tác dụng của phenelzin [11]. Báo cáo ca về tình trạng mất ngủ, đau đầu, run, hưng cảm [22, 28, 29] khi sử dụng đồng thời nhân sâm và phenelzin (IMAO). - Giảm INR ở bệnh nhân đang điều trị ổn định bằng warfarin [22, 28, 29]. - Không ảnh hưởng CYP 3A4, 2E1, 1A2 [25, 28, 32]. Ức chế CYP 2D6 [51], mức độ nhẹ ở người lớn tuổi [25] hoặc không có ý nghĩa lâm sàng [32].
16	<i>Panax quinquefolius</i> L.(American ginseng)	Giảm INR đáng kể ở nghiên cứu sử dụng warfarin làm thuốc thử nghiệm [32, 41].
17	<i>Papaya carica</i> L.(Đu đủ)	Tăng INR ở bệnh nhân dùng warfarin [22].

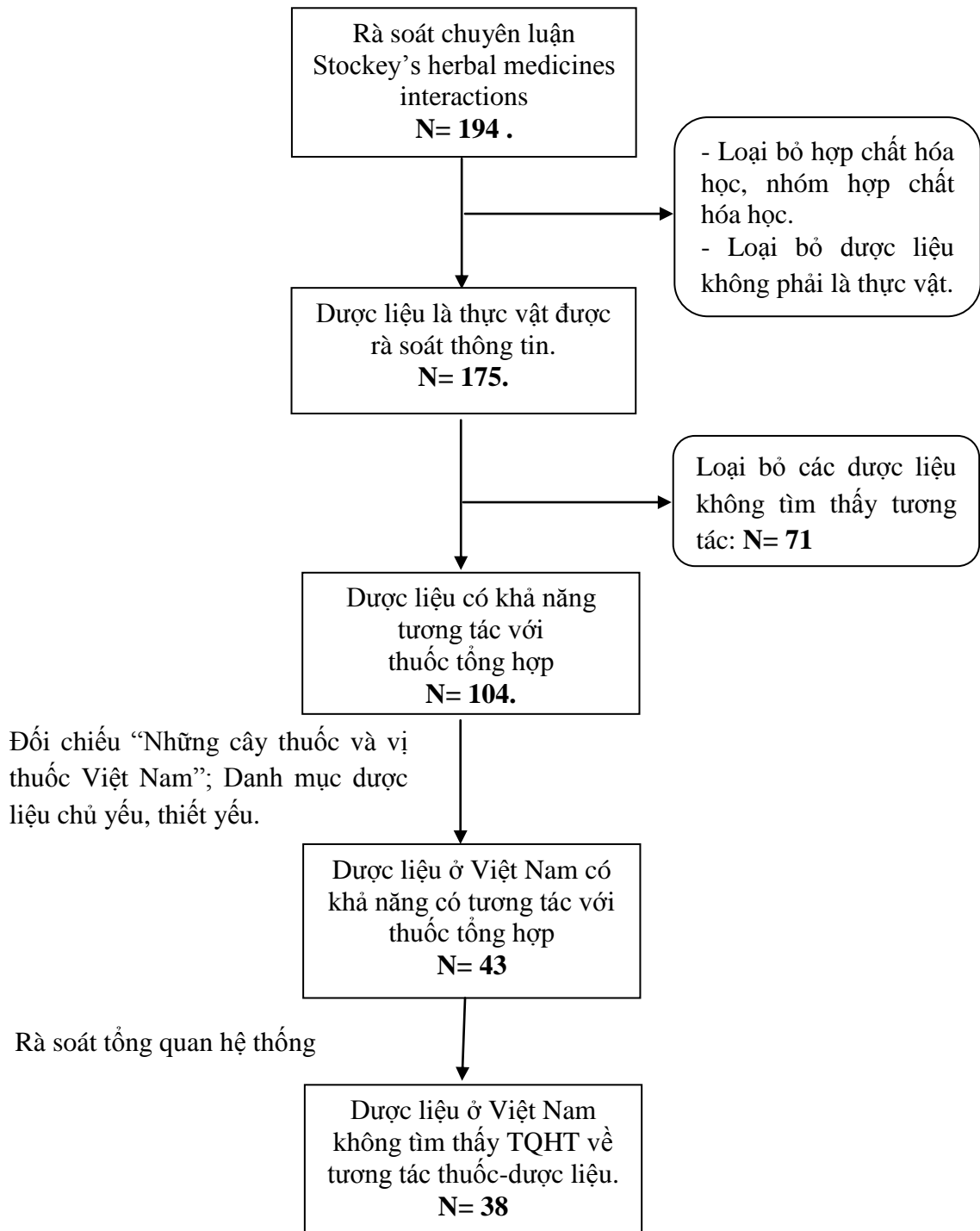
18	<p><i>Piper methysticum</i> G.Forst. (Kava)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Giảm hiệu quả của levodopa [24, 28], tăng số lượng và độ dài khoảng thời gian giai đoạn “off” ở bệnh nhân Parkinson điều trị bằng levodopa [22, 29]. - Tăng tác dụng của alprazolam [11], gây trạng thái bán hôn mê [24, 28, 29], ngủ lịm, mất phương hướng [22] khi dùng đồng thời alprazolam. - Ý kiến khác nhau đối với rượu: <ul style="list-style-type: none"> + Rượu và kava hiệp đồng tăng tác dụng gây ngủ ở chuột [24, 29], rượu tăng độc tính của kava đáng kể [24]. + Kava không ảnh hưởng tới sự an toàn của người uống rượu [29]. - Kava ức chế CYP 2E1 nhưng không ức chế các CYP khác 3A, 2D6, 1A2, P-gp [28, 32].
19	<p><i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge (Đan sâm)</p>	<p>Tăng INR ở bệnh nhân dùng warfarin [22].</p>
20	<p><i>Schisandra sphenanthera</i> Rehder & EH Wilson (Ngũ vị hoa Nam - Ngũ vị tử)</p>	<p>Tăng SKD của tacrolimus [32].</p>
21	<p><i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. (Milk thistle).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ý kiến khác nhau trên dược động học: <ul style="list-style-type: none"> + Silymarin và silybin có thể ức chế các CYP: 3A4, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và một số UGT (UGT1A1, 1A6, 1A9, 2B7, 2B15) [25].

		<p>+ Sylimarin không thay đổi chức năng của CYP 3A4, 1A2, 2D6, 2E1 [25, 32] cũng như các protein vận chuyển ABC, OATP ở ruột [25].</p> <p>+ CYP 2C9 bị ức chế đáng kể bởi sylimarin [25].</p> <p>- Giảm C_p của metronidazol thông qua cảm ứng P-gp (2), tăng Cl metronidazol và hydroxymetronidazol (chất chuyển hóa chính), giảm $t_{1/2}$, C_{max}, AUC_{0-48} [25].</p> <p>- Giảm AUC, C_{max} indinavir nhưng không đáng kể [40, 41].</p>
22	<i>Tanacetum parthenium</i> Sch.Bip. (Feverfew)	Ức chế NSAIDs [11].
23	<i>Valeriana officinalis</i> L. (Valerian)	Tăng cường tác dụng của dẫn chất benzodiazepin [11]. Tăng tác dụng an thần, nguy cơ ngã ở người cao tuổi [24].

* **Chú thích:** AUC: Diện tích dưới đường cong; C_p : nồng độ thuốc huyết tương; $t_{1/2}$: thời gian bán thải; C_{max} : nồng độ đỉnh; SKD: sinh khả dụng; CYP 450: cytochrom P450; ABC: protein vận chuyển ABC; P-gp: P-glycoprotein; OATP: protein vận chuyển anion hữu cơ qua màng tế bào; (P-gp và OATP là các protein vận chuyển thuốc qua màng tế bào, P-gp có tác dụng tống thuốc khỏi tế bào và OATP có tác dụng hấp thu thuốc vào tế bào); UGT: uridine diphosphat –glucuronosyltransferase, enzym đóng vai trò quan trọng trong sự liên hợp glucuronic; SSRI: thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin; IMAO: thuốc chống trầm cảm thuộc nhóm ức chế monoamin oxydase; INR: chỉ số bình thường hóa quốc tế.

3.2. Kết quả rà soát dược liệu ở Việt Nam có tương tác với thuốc tổng hợp

Sau khi tiếp cận các tổng quan hệ thống về cả nội dung và phương pháp, nhóm nghiên cứu tiến hành lựa chọn một dược liệu cụ thể ở Việt Nam để tiến hành tổng quan hệ thống về tương tác thuốc. Tiến hành tra cứu Stockey's herbal medicines interactions, chúng tôi thu được 104 dược liệu có khả năng tương tác với thuốc tổng hợp. Trong 104 dược liệu này, có 43 dược liệu ở Việt Nam, loại trừ 5 dược liệu đã được tổng quan hệ thống (theo kết quả tìm kiếm PubMed/Medline), chúng tôi thu được 38 dược liệu Việt Nam có thể có tương tác với thuốc tổng hợp chưa được tổng quan hệ thống. Quy trình rà soát dược liệu cụ thể được thể hiện trong sơ đồ 2.

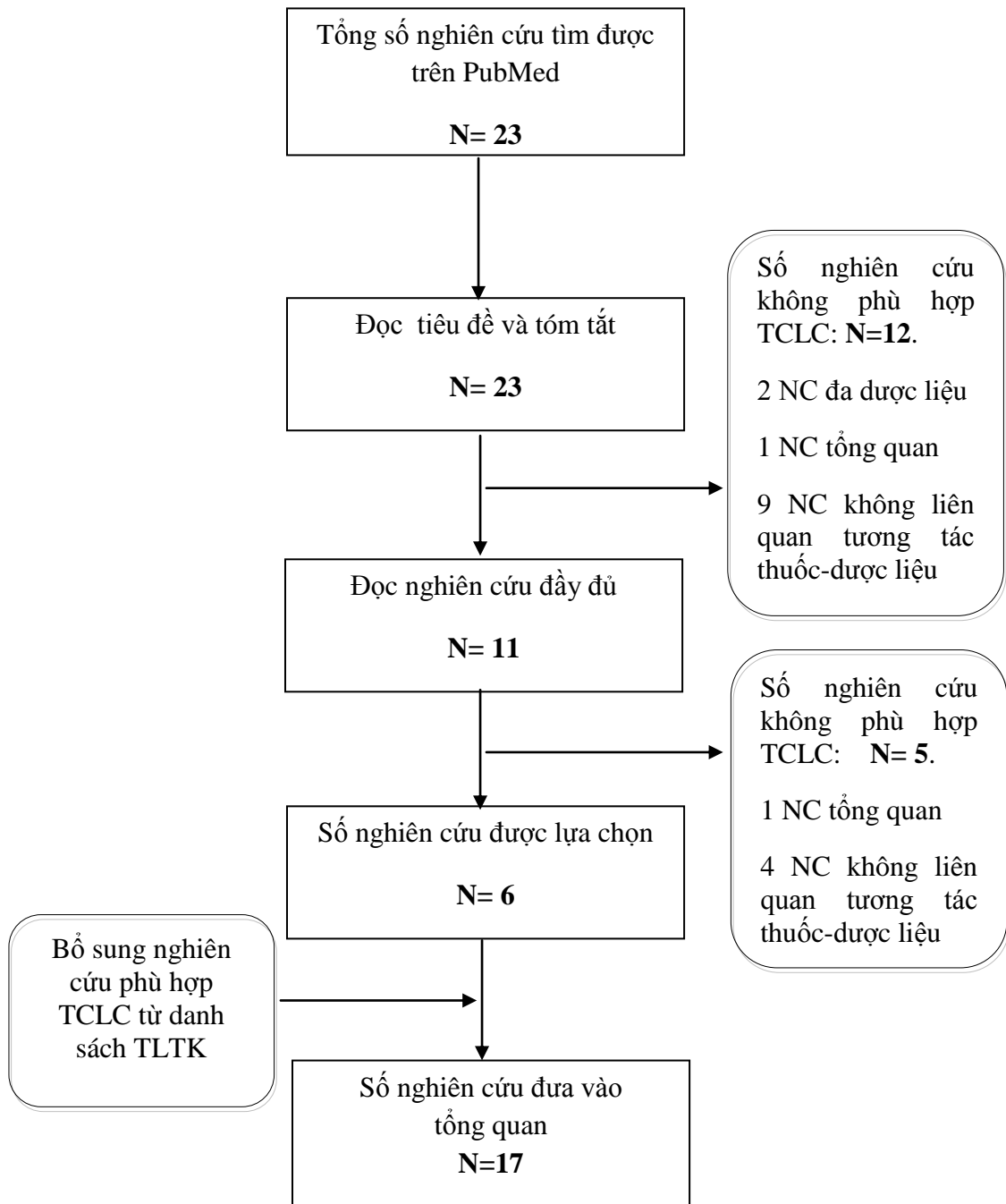


Sơ đồ 2. Quy trình rà soát dược liệu cụ thể

3.3. Kết quả tương tác thuốc tổng hợp và hoàng cầm (*Scutellaria baicalensis* Georg.)

Trong 38 dược liệu ở Việt Nam có khả năng tương tác với thuốc tổng hợp, chúng tôi lựa chọn dược liệu hoàng cầm để tiến hành tổng quan hệ thống. Hoàng cầm có tên La tinh là *Scutellaria baicalensis* Georg. thuộc họ Bạc hà (*Lamiaceae*). Bộ phận dùng làm thuốc của hoàng cầm là rễ. Trong rễ hoàng cầm, có một số hợp chất flavonoid quan trọng đã được phân lập và xác định cấu trúc là baicalin, baicalein, scutellarein, scutellarin và wogonin [4]. Hoàng cầm được trồng thí nghiệm ở Sapa, tuy nhiên, phần lớn vị thuốc hoàng cầm hiện nay vẫn phải nhập từ Trung Quốc [7], [8]. Hoàng cầm có tác dụng hạ nhiệt, kháng khuẩn, an thần, tăng sức và làm chậm nhịp tim, giảm co thắt cơ trơn của ruột. Y học cổ truyền dùng hoàng cầm để điều trị sốt, ho, chảy máu, mụn nhọt, động thai chảy máu, tả lỵ, đau mắt đỏ... [4]. Hiện nay, vị thuốc hoàng cầm được sử dụng trong thuốc thang theo phương thức y học cổ truyền. Hoàng cầm cũng được phối hợp với nhiều dược liệu khác trong các chế phẩm thuốc ở dạng bào chế hiện đại như Thập phương thảo giải độc, Bạch kim hoàng, Phúc can thanh, Hóa đàm linh đơn, Thấp khớp hoàn... Vị thuốc hoàng cầm có mặt trong Danh mục thuốc thiết yếu Y học cổ truyền lần thứ V (năm 2005) và Danh mục thuốc Y học cổ truyền chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh (năm 2010) [2], [6].

Tìm kiếm bằng công cụ PubMed/Medline với tương tác thuốc tổng hợp và hoàng cầm, chúng tôi thu được 23 nghiên cứu, loại trừ 17 nghiên cứu không phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn, đồng thời, bổ sung 11 nghiên cứu phù hợp được thu thập từ danh sách tài liệu tham khảo của những nghiên cứu tìm kiếm được bằng công cụ PubMed/Medline, chúng tôi thu được 17 nghiên cứu đưa vào nghiên cứu. Quy trình lựa chọn được thể hiện trong sơ đồ 3.



Sơ đồ 3. Quy trình lựa chọn nghiên cứu tương tác thuốc - hoàng cầm

17 nghiên cứu thu được không hoàn toàn đồng nhất về đối tượng nghiên cứu, loại hình nghiên cứu cũng như các thông số đo lường kết quả.

Về đối tượng nghiên cứu, 3 nghiên cứu được thực hiện trên chiết xuất dược liệu từ rễ hoàng cầm (nước sắc, dịch chiết, chiết xuất đông khô đóng nang thuốc), 13 nghiên cứu được thực hiện trên các thành phần chứa trong hoàng cầm (như baicalin, baicalein, wogonin...), 1 nghiên cứu được thực hiện trên cả chiết xuất dược liệu lẫn thành phần chính của hoàng cầm (baicalin và baicalein).

Về loại hình nghiên cứu, 3 nghiên cứu *in vivo* thực hiện trên người, 1 nghiên cứu *in vitro* thực hiện trên microsom gan người, các nghiên cứu còn lại đều thực hiện trên động vật hoặc các chủng vi sinh vật.

Về kết quả nghiên cứu, 10 nghiên cứu đề cập tới ảnh hưởng trên dược động học, enzym chuyển hóa thuốc và protein vận chuyển thuốc liên quan, 2 nghiên cứu đưa ra tác dụng hiệp đồng với thuốc kháng nấm, 4 nghiên cứu đưa ra tác dụng hiệp đồng với thuốc kháng sinh. Ngoài ra, một nghiên cứu còn đề cập tới ảnh hưởng của paracetamol trên sự hấp thu và chuyển hóa baicalein, thành phần hoạt chất của hoàng cầm.

Tóm tắt các nghiên cứu được thể hiện trong bảng 3.3. Kết quả đánh giá điểm chất lượng bằng chứng của các tương tác này được trình bày trong bảng 3.4.

Bảng 3.3. Tóm tắt các nghiên cứu tương tác thuốc - hoàng cầm

NC	TKNC	Thuốc TT/TN	Liều, TG dùng (nồng độ)	Enzym chuyển hóa	Dược liệu	Liều, TG dùng	Kết quả
Gao và cộng sự (2013) [23]	Thử nghiệm <i>in vitro</i> và <i>in vivo</i> trên chuột, thiết kế NC chéo, ngẫu nhiên, 3 giai đoạn, có nhóm chứng (nước muối) N= 9	Cloroxazon	15mg/kg (TM, ngay sau baicalin)	CYP 2E1	Baicalin	225 mg/kg, 450 mg/kg (liều duy nhất, 7 ngày)	<p>- Liều đơn baicalin (225mg/kg,450mg/kg):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giảm C_{max}. • Tăng $t_{1/2}$, V_d. • Không ảnh hưởng CI và AUC của cloroxazon. <p>- Baicalin (450mg/kg) nhiều ngày giảm C_{max}, tăng V_d đáng kể so với liều đơn ($p < 0,01$).</p> <p>- Tăng nồng độ baicalin →Tăng nồng độ cloroxazon tự do.</p> <p>- Baicalin ức chế cạnh tranh CYP2E1 ($IC_{50} = 103\mu M$).</p>
Pao và cộng sự (2012) [43]	Nghiên cứu ảnh hưởng trên CYP 3A4 <i>in vitro</i> microsome gan ở				CXDL	230 μ l	Hoàng cầm ức chế mạnh chuyển hóa của CYP 3A4.

	người, có đối chứng (testosteron) và đối chứng dương (ketoconazol)						
	Nghiên cứu ảnh hưởng trên CYP 3A4 <i>in vivo</i> ở chuột, có đối chứng (nước). (N= 5-6).	Midazolam	20mg/kg	CYP 3A4	CXDL	10mg/kg	Không ảnh hưởng dược động học của midazolam.
Fong và cộng sự (2012) [19]	Nghiên cứu <i>in vitro</i> trên sự hấp thu và chuyển hóa của baicalein ở s9 ruột chuột (RIs9) và dịch thủy phân tế bào Caco-2.	Paracetamol	10-1000 μ M (glucuronic) 50-1500 và 200-1500 μ M (sulfat)		Baicalein	5 μ M	- Ức chế liên hợp glucuronic ở RIs9 (IC_{50} = 291,9 μ M), dịch thủy phân tế bào Caco-2 (IC_{50} = 365,2 μ M) . - Ức chế liên hợp sulfat ở RIs9 (IC_{50} = 6021 μ M), dịch thủy phân tế bào Caco-2 (IC_{50} = 236,4 μ M).
Kim và cộng sự (2011)	Nghiên cứu <i>in vitro</i> trên microsom gan	Cafein	500 μ M	CYP 1A2	1.Baicalein	0,25-100 μ M	- Không ảnh hưởng CYP 2B1, 2D6, 2C19, 2E1. - Ức chế CYP 1A2,
		Testosteron	20 μ M	CYP 3A4	2.OroxilinA		
		Pentoxeresorufin	5 μ M	CYP 2B1	3. 2',5,6',7-		

[34]	người.	Diclofenac	50 μ M	CYP 2C9	Tetrahydroxyf lavon 4. Skulcap- flavon I 5.Wogonin		wogonin ức chế chọn lọc CYP 1A2. - Baicalein, 2',5,6',7-Tetrahydroxyflavon ức chế CYP 3A4. - Baicalein, Oroxylin A ức chế CYP 2C9.
		Mephenytoin	200 μ M	CYP 2C19			
		Dextromethorphan	50 μ M	CYP 2D6			
		Cloroxazon	500 μ M	CYP 2E1			
Novy và cộng sự (2011) [42]	Nghiên cứu <i>in vitro</i> trên 10 chủng tụ cầu.	1.Tetracyclin 2.Oxytetracyclin			Baicalin	50, 75, 100mg/L	- Hiệp đồng tăng cường với tetracyclin và oxytetracyclin trên tụ cầu vàng (FIC < 0,5) trên 4/10 chủng.
Fu và cộng sự (2011) [21]	Nghiên cứu vi sinh trên 30 chủng nấm <i>Candida albican</i> phân lập từ lâm sàng kháng fluconazol.	Amphotericin B	0,0029-1,5 μ g/ml		Baicalein	0,0625-32 μ g/ml	- Hiệp đồng tác dụng chống <i>C. albican</i> : giảm MIC. - Tăng quá trình chết theo chu trình của <i>C.albican</i> . - Tăng lượng ROS và hoạt động của caspase. - Tăng lượng CaMCA1 mRNA. - Đột biến vô hiệu CaMCA1 \rightarrow giảm chết theo chu trình, giảm hoạt động caspase.
Chan và	Nghiên cứu vi	Ciprofloxacin	0-256		Baicalein	16 μ g/ml	- Hiệp đồng với ciprofloxacin: giảm

cộng sự (2011) [13]	sinh trên 20 chủng MRSA nhạy cảm với ciprofloxacin, 20 chủng kháng ciprofloxacin và 6 chủng tụ cầu vàng khác.		µg/ml			(0-256 µg/ml)	MIC đối với cả 20 chủng MRSA nhạy cảm và 20 chủng đề kháng ciprofloxacin. - Ức chế sự sinh trưởng của vi khuẩn từ 4-24h. - Hiệp đồng tác dụng với các kháng sinh: ciprofloxacin, erythromycin, gentamicin, kanamycin, fusidic acid, oxacilin (giảm MIC), nhưng không hiệp đồng với perfloxacin. - Baicalein ức chế đáng kể MRSA-252PK và <i>Echerichia coli</i> PK1 và PK2.
		Erythromycin	Không rõ				
		Fusidic acid	Không rõ				
		Gentamicin	Không rõ				
		Kanamycin	Không rõ				
		Oxacilin	Không rõ				
Yi và cộng sự (2009) [49]	Nghiên cứu mô nhân, song song, ngẫu nhiên, tự đối chứng trên người tình nguyện. (N=8)	Cafein	100mg	CYP 1A2	CXDL	4g x 3lần/ngày x 11 ngày	- Giảm chuyển hóa của losartan. - Tăng chuyển hóa của cloroxazon. - Không ảnh hưởng hoạt động của CYP 1A2, 2C19, 2D6, 3A4.
		Omeprazol	40mg	CYP 2C19			
		Cloroxazon	400mg	CYP 2E1			
		Dextromethorphan	30mg	CYP 2D6			
		Midazolam	7,5mg	CYP 3A4			
		Losartan	50mg	CYP 2C9			
Fan và	Nghiên cứu 2	Bupropion	150mg	CYP 2B6	Baicalin	500mg x	- Baicalin tăng C_{max} và $AUC_{0-\infty}$ của

cộng sự (2009) [17]	pha, 2 nhóm điều trị theo kiểu liên tiếp trên người tình nguyện khỏe mạnh có kiểu gen CYP2B6 khác nhau. (N = 17).					3lần/ngày x 17 ngày	hydroxybupropion, tăng tỷ lệ hydroxybupropion/bupropion. - Tăng nhiều nhất ở nhóm kiểu gen CYP 2B6 *1/*1.
Huang và cộng sự (2008) [27]	Nghiên cứu vi sinh trên 30 chủng nấm <i>Candida albican</i> phân lập từ lâm sàng kháng fluconazol	Fluconazol	0,125 - 0,128 µg/ml		Baicalein	0,25 – 128 µg/ml	- Hiệp đồng với fluconazol chống nấm <i>Candida</i> : + Giảm MIC. + Giảm tăng trưởng tại 24h - Giảm nồng độ Rhodamin 6G trong dung dịch bề mặt tế bào.
Fan và cộng sự (2008) [18]	Nghiên cứu 2 pha, ngẫu nhiên, thiết kế chéo, có đối chứng (giả dược) trên người tình nguyện khỏe	Rosuvastatin	20mg (ngày 15)		Baicalin	50mg × 3lần/ngày× 14 ngày	- Giảm AUC ₀₋₇₂ và AUC _{0-∞} , giảm mạnh nhất ở nhóm có kiểu gen OATP1B1*1b/*1b. - Nhóm có kiểu gen OATP1B1*15/*15 không thay đổi đáng kể.

	<p>mạnh với các kiểu gen OATP1B1 khác nhau (N=18)</p>						
<p>Chang và cộng sự (2007) [14]</p>	<p>Nghiên cứu <i>in vitro</i> về tác dụng hiệp đồng của baicalein và gentamicin trên 39 chủng cầu khuẩn ruột kháng vancomycin (VRE).</p>	<p>Gentamicin</p>	<p>1/128→8 lần MIC (định lượng pha loãng) 8, 16, 32, 64 µg/ml</p>		<p>Baicalein</p>	<p>1/32→2 lần MIC (định lượng pha loãng) 16, 32, 64 µg/ml</p>	<p>- Hiệp đồng tác dụng chống VRE: giảm MIC. -Ức chế sự phát triển của vi khuẩn trong ít nhất 48h.</p>
<p>Lai và cộng sự (2004) [35]</p>	<p>Nghiên cứu trên ruột lợn ở chuột.</p>	<p>Rhodamin 123</p>	<p>3ml x 20µg/ml</p>		<p>CXDL</p>	<p>7,5 và 15 (mg/ml)</p>	<p>Ức chế đáng kể hoạt động của P-gp ruột.</p>
	<p>Nghiên cứu với nước sắc hoàng cầm, ngẫu nhiên, có đối chứng (nước).</p>	<p>Ciclosporin</p>	<p>1,25mg/kg (uống), 0,8mg/kg (TM)</p>	<p>CYP 3A4</p>	<p>CXDL</p>	<p>1g/kg và 2g/kg (Uống), 8ml x 0,25g/ml (đưa vào dạ</p>	<p>- Giảm C_{max}, AUC ciclosporin - Không ảnh hưởng dược động học của ciclosporin dùng đường tĩnh mạch.</p>

						dày ngay sau tiêm)	
	Nghiên cứu với baicalin và baicalein, ngẫu nhiên, song song có đối chứng (glycofurol).	Ciclosporin	2,5mg/kg	CYP 3A4	1. Baicalin 2. Baicalein	112 μ mol/kg	- Baicalin và baicalein tăng C_{max} , AUC ₀₋₅₄₀ của cyclosporin.
Jang và cộng sự (2003) [30]	Nghiên cứu <i>in vitro</i> ở chuột, có đối chứng (N-acetylcystein, diallyl sulfid)	Paracetamol	400mg/kg	CYP 2E1	Baicalin	300mg/kg (uống 0,5h sau paracetamol)	- Giảm sự tăng ALT, AST, giảm tử vong và hoại tử tế bào gan do paracetamol. - Ức chế hoạt động CYP 2E1 hoạt hóa bởi paracetamol.
Ueng và cộng sự (2000) [46]	Nghiên cứu <i>in vitro</i> về tác dụng của baicalein và wogonin trên hệ CYP, UGT, GST trên gan, thận, phổi chuột.				1. Baicalein 2. Wogonin	5 mM \times 1 tuần	- Gan: +Baicalein, wogonin giảm hoạt động AHH, BDM, NDM, NFO, EMDM. +Baicalin tăng, wogonin giảm hoạt động của MROD. +Không ảnh hưởng EROD. - Thận, phổi: + Baicalein tăng hoạt động AHH ở

							<p>thận.</p> <p>+ Baicalein, wogonin tăng hoạt động AHH ở phổi, tăng hoạt động EROD ở phổi.</p> <p>- Baicalein, wogonin giảm hoạt động UGT ở gan và thận.</p> <p>- Phân tích dấu vết miễn dịch, baicalein và wogonin giảm lượng protein của CYP 2E1, CYP 3A4, baicalein tăng, wogonin giảm lượng CYP 1A2 ở gan. Cảm ứng mạnh protein liên quan miễn dịch CYP 1A ở phổi.</p>
Liu và cộng sự (2000) [37]	Nghiên cứu vi sinh trên 4 chủng tụ cầu vàng kháng methicilin và penicilin.	Benzyl-penicilin	1mg/ml		Baicalin	500µg/ml, 25µg/ml	<p>- Hiệp đồng tác dụng chống MRSA và tụ cầu vàng kháng penicilin: giảm MIC mỗi kháng sinh.</p> <p>- Úc chế sự tăng trưởng của vi khuẩn tại 6h và tiếp tục giảm trong 24h (phối hợp với methicilin) và qua 24h (phối hợp với cefotaxim, ampicilin).</p>
		Ampicilin	1mg/ml, 10µg/ml, 12,5µg/m, 50µg/ml.				
		Methicilin	1mg/ml, 50µg/ml, 12,5 µg/ml.				
		Cefotaxim	1mg/ml,				

			50µg/ml, 12,5 µg/ml.				
Kang và cộng sự (1996) [31]	Nghiên cứu trên động vật, có đối chứng (nước) trên hoạt động của các enzym gan.				CXDL	2g/ kg/ ngày×4 ngày.	<ul style="list-style-type: none"> - Tăng hoạt động benzo(a)pyren hydroxylase, không ý nghĩa thống kê. - Không ảnh hưởng hoạt động anilin hydroxylase. - Giảm hoạt động petoxyresorufin O-dealkylase. - Tăng lượng protetin 1A, giảm lượng protein 2B, không ảnh hưởng lượng protein 2E1 P450.

***Chú thích:** C_{max}: Nồng độ đỉnh, t_{1/2}: thời gian bán thải; V_d: Thể tích phân bố; Cl: Độ thanh thải; AUC: Diện tích dưới đường cong; p<0,01: Kết quả có ý nghĩa thống kê; P-gp: P-glycoprotein; OATP: protein vận chuyển anion hữu cơ qua màng tế bào; (P-gp và OATP là các protein vận chuyển thuốc qua màng tế bào, P-gp có tác dụng tổng thuốc khỏi tế bào và OATP có tác dụng hấp thu thuốc vào tế bào); UGT: Uridine diphosphat–glucuronosyltransferase, enzym có vai trò quan trọng trong liên hợp glucuronic; GST: Glutathione S-transferase, enzym đóng vai trò quan trọng trong liên hợp glutathion; AHH: Hydroxyl hóa benzo(a)pyren; BDM: N-demethyl hóa benzphetamin; NDM: N-demethyl hóa N-nitrosodimethylamin; NFO: Oxy hóa nifedipin; EMDM: N-demethyl hóa eythromycin; MROD: O-demethyl hóa 7-methoxyresorufin; EROD: O-deethyl hóa 7-ethoxyresorufin; ALT: Alanin amino transferase; AST: Aspartate amino transferase; PK: Pyruvat kinase; IC₅₀: Nồng độ ức chế 50%; MIC: nồng độ ức chế tối thiểu; FIC: nồng độ ức chế phân đoạn (FIC≤0.5: hiệp đồng tăng cường; 0.5<FIC<1: hiệp đồng cộng; 1<FIC<2: không khác biệt; FIC≥2: đối kháng) ; MRSA:Tụ cầu vàng kháng methicilin; VRE: Cầu khuẩn ruột kháng vancomycin; ROS: các dạng oxy phản ứng; CaMCA1: gen mã hóa enzym caspase; RIS9: S9 ruột chuột (là phân đoạn dịch chứa cytosol và microsom tế bào ruột chuột).

Bảng 3.4. Đánh giá chất lượng bằng chứng tương tác thuốc – hoàng cầm

STT	Tương tác	Tác giả	Điểm
1	Hoàng cầm ức chế CYP 3A4 (testosteron)	Pao L. H	0
2	Baicalein, 2',5,6',7-Tetrahydroxyflavon ức chế CYP 3A4 (testosteron)	Kim Y. J	0
3	Hoàng cầm giảm chuyển hóa losartan (ức chế CYP 2C9)	Yi S	3
4	Baicalein, Oroxylin A trong hoàng cầm ức chế CYP 2C9 (diclofenac)	Kim Y. J	0
5	Hoàng cầm cảm ứng CYP 2E1 (cloroxazon)	Yi S	3
6	Baicalin ức chế CYP 2E1 (cloroxazon, paracetamol)	Gao N, Jang S. I	0
7	Baicalein, oroxylin A, 2',5,6',7-tetrahydroxyflavon, skulcap-flavon I, wogonin ức chế CYP 1A2 (cafein)	Kim Y J	0
8	Baicalin cảm ứng CYP 2B6 (bupropion)	Fan L	3
9	Baicalein, wogonin giảm UGT gan và thận	Ueng Y. F	0
10	Hoàng cầm giảm SKD ciclosporin	Jang S. I	0
11	Hoàng cầm ức chế P-gp ruột (rhodamin123)	Jang S. I	0
12	Baicalin, baicalein tăng SKD ciclosporin	Jang S. I	0
13	Baicalin giảm SKD rosuvastatin	Fan L	3
14	Baicalein, baicalin tác dụng hiệp đồng với thuốc kháng sinh, kháng nấm.	Chan B. C, Chang P. C, Fu Z, Huang S, Liu I. X, Novy P	0

Chương 4. BÀN LUẬN

*

4.1. Những điểm đáng lưu ý về tương tác thuốc – dược liệu

Các tổng quan hệ thống về tương tác thuốc – dược liệu không hoàn toàn đồng nhất về phương pháp tìm kiếm, tiêu chuẩn lựa chọn, trích xuất dữ liệu và trình bày kết quả. Năm tổng quan tập trung vào thử nghiệm lâm sàng [25, 32, 39, 41, 48], hai tổng quan tập trung vào báo cáo ca [22, 24], các tổng quan khác hoặc quan tâm đến các nghiên cứu trên người (báo cáo ca, chàm ca, thử nghiệm lâm sàng), hoặc tổng hợp tất cả các loại hình nghiên cứu có liên quan.

Sáu dược liệu được đề cập trong nhiều nghiên cứu nhất là St John's wort (*Hypericum perforatum* L.), bạch quả (*Ginkgo biloba* L.), nhân sâm (*Panax ginseng* C.A.Mey.), kava (*Piper methysticum* G.Forst.), tỏi (*Allium sativum* L.) và echinacea (*Echinacea* spp.).

Trong đó, St John's wort là dược liệu được nghiên cứu nhiều nhất cũng như có nhiều báo cáo tương tác thuốc nghiêm trọng nhất. Tương tác dẫn tới giảm tác dụng của các thuốc dùng đồng thời, dẫn đến thất bại điều trị hoặc gây hậu quả nghiêm trọng trên lâm sàng. St John's wort tương tác với các thuốc như thuốc ức chế miễn dịch (ciclosporin, tacrolimus), thuốc chống đông (warfarin, phenprocoumon), thuốc tránh thai đường uống, digoxin, thuốc chẹn kênh calci (verapamil, nifedipin), thuốc hạ lipid máu (simvastatin, atorvastatin), thuốc chống HIV (indinavir, nevirapin), thuốc chống ung thư (imatinib, irinotecan) v.v... Những tương tác này được giải thích chủ yếu do khả năng cảm ứng CYP 3A4, 2E1, 2C19 và protein vận chuyển P-glycoprotein (P-gp). Tuy nhiên, không phải tất cả các cơ chế tương tác đều đã rõ ràng. Đồng thời, là một dược liệu có tác dụng chống trầm cảm, St John's wort hiệp đồng tác dụng với các thuốc chống trầm cảm ức chế tái hấp thu serotonin (venlafaxin, nefazodon, paroxetin, sertralin, fluoxetin...), các thuốc chủ vận serotonin (buspiron, tryptan, eletripan...) gây hội chứng serotonin. Trong tổng quan hệ thống về tương tác thuốc với St John's wort năm 2004, các nhà nghiên cứu đã khuyến cáo chống chỉ định dùng đồng thời dược liệu này với thuốc ức chế

protease (như saquinavir), thuốc ức chế sao mã ngược không nucleosid (như nevirapin), ciclosporin, tacrolimus, irinotecan, imanitib, các thuốc cản quang và thuốc sử dụng trong liệu pháp quang tuyến (như acid aminolaevulinic) [38].

Bạch quả và nhân sâm là hai dược liệu được dùng khá phổ biến tại Việt Nam. Tôi là gia vị truyền thống và còn được sử dụng ở dạng dầu tôi để tăng cường hệ miễn dịch, phòng và hỗ trợ điều trị một số bệnh tim mạch, hô hấp, tiêu hóa.

Theo kết quả thu nhận từ các tổng quan hệ thống, tác dụng trên các enzym gan của bạch quả còn mâu thuẫn, chỉ riêng tác dụng cảm ứng CYP2C19 của bạch quả được nhiều nghiên cứu đồng thuận. Hậu quả nghiêm trọng nhất trên lâm sàng gây ra bởi tương tác của thuốc với bạch quả là giảm tác dụng của thuốc chống động kinh phenytoin và acid valproic gây cơn động kinh nguy hiểm tới tính mạng [28]. Mặc dù các thử nghiệm không đồng thuận về tác dụng hiệp đồng với các thuốc chống đông của bạch quả, nhưng các ca xuất huyết não, hôn mê do tụ máu não, xuất huyết tiền phòng khi sử dụng đồng thời với warfarin, ibuprofen, aspirin [28] đã được báo cáo, cho thấy cần thận trọng với tương tác này trên lâm sàng.

Kết quả các nghiên cứu về tương tác đối với tôi chưa thực sự rõ ràng. Tuy nhiên, cần lưu ý nguy cơ tương tác khi sử dụng tôi cùng thuốc kháng virus HIV saquinavir hoặc thuốc chống đông warfarin.

Đối với nhân sâm, đáng chú ý nhất là những báo cáo ca liên quan tới giảm INR của warfarin hay mất ngủ, đau đầu, run, hưng cảm khi sử dụng đồng thời với phenelzin (thuốc ức chế MAO) [22, 28, 29]. Tuy nhiên bình luận về các trường hợp này ở các tổng quan không đồng nhất. Một tổng quan cho rằng bằng chứng về tương tác nhân sâm với warfarin đáng tin cậy, trong khi hai tổng quan còn lại cho rằng mối liên hệ không chắc chắn. Tương tự, với tương tác của nhân sâm với thuốc ức chế MAO phenelzin, các tác giả cùng đánh giá trên nghiên cứu cấp một nhưng một tổng quan đánh giá là không chắc chắn, không đánh giá được, trong khi hai tổng quan còn lại cho rằng mối liên hệ là chắc chắn.

Như vậy, rõ ràng các tổng quan hệ thống về tương tác thuốc – dược liệu vẫn tồn tại những điểm hạn chế. Trước hết, nghiên cứu về tương tác thuốc – dược liệu chưa

đủ về cả số lượng và chất lượng. Nghiên cứu tương tác dược động học chủ yếu trên các enzym gan, sự ảnh hưởng trên động vật không thể ngoại suy trên người. Vì thế, không phải tổng quan nào cũng có thể đưa ra những kết luận chắc chắn. Các nhà nghiên cứu cũng thừa nhận về sự thiếu hụt kiến thức trong lĩnh vực này và đề xuất thực hiện những thử nghiệm lâm sàng thiết kế tốt để cung cấp những bằng chứng đáng tin cậy hơn.

Dược liệu không chứa một thành phần rõ ràng như thuốc tổng hợp mà chứa nhiều thành phần phức tạp và thay đổi phụ thuộc nhiều yếu tố. Bởi thế, việc chuẩn hóa dược liệu và tìm hiểu cơ chế của tương tác gặp nhiều khó khăn. Các nghiên cứu chủ yếu tập trung vào các enzym CYP 450 và một số protein vận chuyển thuốc. Các enzym chuyển hóa quan trọng khác như UGTs, N-acetyltransferase...vẫn chưa được nghiên cứu sâu. Cơ chế tương tác thuốc – dược liệu chưa hoàn toàn rõ ràng và còn gây nhiều tranh cãi.

Một điểm đáng lưu ý, các tổng quan hệ thống về tương tác thuốc – dược liệu hầu như không đánh giá chất lượng nghiên cứu cấp một cũng như mức độ tin cậy của báo cáo tương tác thuốc – dược liệu. Một số tác giả cho rằng báo cáo ca không phân biệt được tác dụng không mong muốn do độc tính hay do tương tác hoặc thiếu thông tin, dẫn tới không đánh giá được mối liên hệ nhân quả. Rõ ràng, những hạn chế này gây nhiều tranh cãi khi phiên giải kết quả và đề xuất khuyến cáo trong thực hành lâm sàng.

Tuy vậy, tổng quan tương tác thuốc – dược liệu đang ngày càng được mở rộng, thúc đẩy các nghiên cứu về lĩnh vực này. Trong vòng 7 năm, nghiên cứu dược động học về tương tác thuốc trên 6 dược liệu (bạch quả, tỏi, nhân sâm, milk thistle, goldenseal và echinacea) tăng tới 3,5 lần [25].

Tương tác xảy ra để lại hậu quả nghiêm trọng trên lâm sàng hầu như đều liên quan tới các thuốc có khoảng điều trị hẹp. Những thuốc và nhóm thuốc có thể gây những tương tác nghiêm trọng với dược liệu được đề cập trong các tổng quan hệ thống như thuốc chống đông (warfarin, phenprocoumon), digoxin, thuốc ức chế miễn dịch (ciclosporin, tacrolimus), thuốc chống động kinh (phenytoin, acid

valproic), thuốc chống ung thư và các thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương. Sự tổng hợp thông tin từ các báo cáo ca cũng như những nghiên cứu lâm sàng đưa ra những cái nhìn toàn diện và sâu sắc hơn. Tổng quan hệ thống là cơ sở để đưa ra những cảnh báo trong thực hành lâm sàng. Đồng thời, đây là nguồn tài liệu quý báu để xây dựng cơ sở dữ liệu về tương tác thuốc.

Warfarin được đề cập nhiều nhất trong tất cả các nghiên cứu. Sử dụng đồng thời warfarin với tỏi (*Alium sativum* L.), đương quy (*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels), bạch quả (*Ginkgo biloba* L.), St John's wort (*Hypericum perforatum* L.), Evening primrose (*Oenothera biennis* L.), nhân sâm (*Panax ginseng* C.A. Mey.), American ginseng (*Panax quinquefolius* L.), đan sâm (*Salvia miltiorrhiza* Bunge), đu đủ (*Papaya carica* L.) làm thay đổi INR ở bệnh nhân đang được điều trị ổn định. Tương tác của warfarin với St John's wort, nhân sâm và American ginseng làm giảm tác dụng (giảm INR), tăng nguy cơ huyết khối, biến cố tim mạch, trong khi warfarin tương tác với các dược liệu khác gây nguy cơ tăng INR và chảy máu. Mức độ bằng chứng và mức độ ảnh hưởng tùy thuộc vào từng dược liệu cụ thể.

Tác dụng của digoxin tăng lên khi sử dụng đồng thời với Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus* (Rupr.& Maxim.) Maxim.) nhưng bị giảm do St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) do giảm nồng độ thuốc trong huyết tương.

Các thuốc ức chế miễn dịch (ciclosporin, tacrolimus) bị giảm sinh khả dụng bởi St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) dẫn tới thất bại điều trị, gây thải ghép ở các bệnh nhân ghép tạng, trong khi bạch quả (*Ginkgo biloba* L.) tăng tác dụng ciclosporin, ngũ vị tử (*Schisandra sphenanthera* Rehder & EH Wilson) tăng sinh khả dụng của tacrolimus.

Bạch quả (*Ginkgo biloba* L.), kava (*Piper methysticum* G. Forst.), valerian (*Valeriana officinalis* L.) tăng cường tác dụng của các dẫn chất benzodiazepin như alprazolam, gây ngủ lịm, trạng thái bán hôn mê, nhất là ở người cao tuổi, trong khi St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) lại giảm nồng độ thuốc huyết tương của những thuốc này.

Trong những tương tác trên, một số tương tác đã được cập nhật và đánh giá mức độ tương tác cũng như chất lượng tài liệu trong cơ sở dữ liệu Micromedex 2.0. Ví dụ, tương tác của warfarin với tỏi, bạch quả, đu đủ, St John's wort hay tương tác của ciclosporin, digoxin với St John's wort đều được đánh giá ở mức độ nghiêm trọng. Tương tác của alprazolam với kava, St John's wort hay tương tác của warfarin với Evening primrose, đương quy, nhân sâm được đánh giá ở mức độ trung bình [57]. Cơ sở dữ liệu về tương tác thuốc Stockley's Drug Interactions cũng đã cập nhật những tương tác thuốc – dược liệu đáng chú ý. Ví dụ như tương tác giữa ciclosporin và St John's wort có thể dẫn tới giảm tác dụng của ciclosporin, gây thái ghép ở bệnh nhân ghép tạng. Những tương tác chưa thực sự rõ ràng, vẫn còn tranh cãi hoặc chỉ dựa trên những báo cáo đơn lẻ cũng được tổng hợp trong cơ sở dữ liệu này, ví dụ như tương tác của warfarin với bạch quả, đương quy [58]. Nhận thấy sự nghiêm trọng và phức tạp của tương tác thuốc – dược liệu, năm 2009, Stockley's Herbal Medicines Interactions đã được xuất bản lần đầu tiên, tổng hợp tất cả những bằng chứng về tương tác thuốc – dược liệu với từng dược liệu cụ thể. Với 175 chuyên luận về dược liệu, ấn phẩm năm 2013 vẫn đang tiếp tục cập nhật những tương tác mới.

Các cơ quan quản lý Dược phẩm bắt đầu quan tâm tới vấn đề này trong những năm gần đây. Theo một văn bản hướng dẫn năm 2012, FDA đã đưa một số dược liệu vào danh sách tác nhân ức chế hay cảm ứng enzym gan: St John's wort cảm ứng CYP 3A mạnh (giảm trên 80% AUC của cơ chất enzym), echinacea ức chế CYP 1A2, St John's wort ức chế CYP 2C9, bạch quả, goldenseal ức chế CYP 3A yếu (giảm 20-50% Cl của cơ chất) [44]. Cơ quan quản lý Châu Âu, EMA cũng đang nỗ lực kêu gọi tổng hợp chuyên luận dược liệu. Chuyên luận về St John's wort được ra đời từ 2009, được cập nhật cảnh báo về tương tác với thuốc kê đơn [55]. Thông tin trên tờ hướng dẫn sử dụng sản phẩm chiết xuất St John's wort (*Boots Mood Lift coated tablets*) tại Anh cũng đã được bổ sung những cảnh báo về tương tác với các thuốc dùng đồng thời [56].

Tại Việt Nam, nghiên cứu về tương tác thuốc – dược liệu cũng như sự cập nhật thông tin về lĩnh vực này rất hạn chế. Dược thư Quốc gia Việt Nam 2009 chưa đề cập tới vấn đề này. Trong Vidal Việt Nam 2011/2012, một số thuốc tân dược có tương tác nghiêm trọng với dược liệu như atorvastatin, simvastatin, ciclosporin cũng chưa được cập nhật thông tin về tương tác thuốc – dược liệu.

Như vậy, rõ ràng các nghiên cứu về tương tác thuốc – dược liệu nói chung và các tổng quan hệ thống về tương tác thuốc – dược liệu nói riêng đã thể hiện được một phần nào đó vai trò của mình trong hệ thống Thông tin thuốc và Cảnh giác dược. Song, không thể phủ nhận rằng những điểm còn tồn tại vẫn là những bài toán khó cần tiếp tục đầu tư nghiên cứu trong tương lai.

4.2. Tương tác thuốc – hoàng cầm

4.2.1. Ảnh hưởng của hoàng cầm lên dược động học của thuốc và các enzym chuyển hóa thuốc

Mặc dù số lượng nghiên cứu về tương tác thuốc – hoàng cầm không nhiều nhưng cách tiếp cận khá đa dạng. Tất cả những enzym gan quan trọng trong chuyển hóa thuốc CYP 1A2, CYP 2B6, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4, cũng như một số enzym chuyển hóa pha I, pha II khác đều đã được nghiên cứu.

Hoàng cầm ức chế mạnh chuyển hóa của CYP 3A4 trong một nghiên cứu *in vitro* trên microsom gan người [43]. Hoạt động ức chế chuyển hóa của CYP 3A4 trên testosterone chỉ tương ứng 22,77%, 7,32% và 1,96% so với chứng lần lượt ở 3 nồng độ dược liệu 2mg/ml, 4mg/ml, 6mg/ml. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu trên động vật cho thấy sự thay đổi không đáng kể các thông số dược động học của midazolam. Nhóm tác giả cho rằng đó là do sự khác biệt loài và thực hiện thí nghiệm trên một số lượng nhỏ động vật (n= 5-6) [43]. Thống nhất với kết quả trên microsom gan người, nghiên cứu của Kim và cộng sự chỉ ra baicalein, 2',5,6',7-Tetrahydroxyflavon, thành phần trong rễ hoàng cầm, ức chế CYP 3A4 ở người

(IC_{50} lần lượt là 17,4 và 7,8 μM) [34]. Song, một nghiên cứu trên người tình nguyện lại cho rằng hoàng cầm không ảnh hưởng đến hoạt động CYP 3A4 [49].

Kết quả của Yi và cộng sự (2009) cho thấy tỷ lệ chuyển hóa của losartan giảm 71% (0,54-0,94, $P=0,024$) so với giá trị ban đầu, gợi ý rằng hoàng cầm ức chế hoạt động của CYP 2C9 [49]. Một nghiên cứu khác đã phát hiện ra thành phần baicalein và Oroxylin A trong hoàng cầm ức chế CYP 2C9 (IC_{50} lần lượt là 27,1 và 6,1 μM) [34]. Có thể hai thành phần này là nguyên nhân chính gây nên tác dụng ức chế CYP 2C9 của hoàng cầm.

Tác dụng của hoàng cầm cũng như các thành phần chính trên CYP 2E1 được nghiên cứu khá nhiều, chủ yếu trên cơ chất là cloroxazon, nhưng kết quả lại không đồng nhất. Yi và cộng sự (2009) đưa ra mức độ chuyển hóa của cloroxazon tăng 1,42 lần (khoảng tin cậy 1,03-1,97, $p = 0,039$) khi sử dụng đồng thời với hoàng cầm gợi ý tác dụng cảm ứng enzym của dược liệu [49]. Trong khi đó, nhóm tác giả thử tác dụng của các thành phần chính trong hoàng cầm trên microsom gan người lại không phát hiện thấy sự ảnh hưởng ($IC_{50} > 50 \mu M$) [34]. Nghiên cứu mới nhất của Gao và cộng sự (2013) trên chuột đã chứng minh baicalin tác dụng như một chất ức chế cạnh tranh đối với CYP2E1 ($IC_{50} = 103 \mu M$ và $K_i = 145 \mu M$) [23]. Đồng thuận với kết quả này, nghiên cứu về tác động bảo vệ gan của baicalin cũng cho rằng thành phần này có thể bảo vệ gan khỏi tổn thương gây bởi paracetamol do ức chế hoạt động của CYP 2E1 được hoạt hóa bởi paracetamol [30].

Dù nghiên cứu trên người cho thấy rõ hoàng cầm không ảnh hưởng đáng kể tới hoạt động của CYP 1A2 [49], một nghiên cứu khác lại chứng minh các flavonoid phân lập từ rễ hoàng cầm (baicalein, oroxylin A, 2',5,6',7-tetrahydroxyflavon, skulcap-flavon I, wogonin với liều 0,25-100 μM) đều ức chế CYP 1A2 (IC_{50} lần lượt là 12,19, 3,08, 12,21, 51,28, 0,74 (μM)). Trong đó, wogonin ức chế chọn lọc CYP 1A2 [34].

Một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh đã chứng minh sự ảnh hưởng của baicalin trên hoạt động của CYP 2B6 thông qua quá trình hydroxy hóa bupropion. Theo đó, baicalin làm tăng $AUC_{0-\infty}$ và C_{max} của hydroxybupropion tới

83% và 73%, gợi ý rằng baicalin cảm ứng CYP 2B6, trong khi dược động học của bupropion không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm dùng phối hợp và nhóm dùng đơn độc. Như vậy, tỷ lệ hydroxylbupropion/bupropion tăng đáng kể khi dùng đồng thời bupropion và baicalin, trong khi, không quan sát thấy tác dụng không mong muốn trên bất kỳ đối tượng nào. Nhóm tác giả cho rằng, tăng quá trình hydroxyl hóa bupropion mà không thay đổi đáng kể nồng độ thuốc huyết tương có thể tăng tác dụng lâm sàng mà không tăng nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn, động kinh do bupropion [17]. Ngoài ra, CYP 2C19, CYP 2D6 được cho rằng không bị ảnh hưởng đáng kể bởi hoàng cầm hay các thành phần chính trong hoàng cầm theo 2 nghiên cứu [34, 49].

Kết quả đáng lưu ý trên ảnh hưởng enzym chuyển hóa pha I khác của hoàng cầm là giảm 53% hoạt động của pentoxyresorufin O-dealkylase [31]. Theo nghiên cứu của Ueng và cộng sự, baicalein và wogonin ảnh hưởng tới hoạt động của các quá trình hydroxyl hóa benzo(a)pyren (AHH), N-demethyl hóa benzphetamin (BDM), N-demethyl hóa N-nitrosodimethylamin (NDM), oxy hóa nifedipin (NFO), N-demethyl hóa erythromycin (EMDM), O-demethyl hóa methoxyresorufin (MROD) ở gan, thận và phổi [46]. Tác động khác nhau của baicalein và wogonin có thể do thành phần các enzym ở gan, phổi, thận khác nhau về cả số lượng và khả năng biểu hiện [12]. Kết quả của nghiên cứu khó phiên giải để ứng dụng trên lâm sàng.

Tuy nhiên, theo kết quả phân tích dấu vết miễn dịch, baicalein và wogonin giảm lượng protein của CYP2E1 (50% và 54%), CYP3A4 (40% và 52%), baicalein tăng 37%, wogonin giảm 44% CYP1A2 ở gan [46] có thể bổ sung bằng chứng cho tác dụng ức chế CYP 3A4, CYP 2E1 và CYP 1A2 đã được đề cập ở trên.

Không chỉ thế, theo nghiên cứu, baicalein và wogonin giảm đáng kể hoạt động UGT ở gan và thận [46]. Đây là enzym có vai trò quan trọng trong chuyển hóa và thải trừ thuốc, điều này sẽ có ý nghĩa đối với các thuốc thải trừ chủ yếu bằng liên hợp glucuronic, nhất là các thuốc có khoảng điều trị hẹp [44].

Rõ ràng, sự tác động của chiết xuất hoàng cầm, cũng như những thành phần hoạt chất trên các enzym chuyển hóa thuốc chưa thống nhất. Điều này có thể do sự khác biệt về loại hình nghiên cứu, mẫu nghiên cứu, thiết kế nghiên cứu, điều kiện nghiên cứu, hóa chất, nồng độ chất thử cũng như sự phức tạp của thành phần dược liệu. Tuy nhiên, những ảnh hưởng của hoàng cầm và thành phần hoạt chất trên các enzym chuyển hóa thuốc rất đáng quan tâm, cần được xác nhận lại bởi các thử nghiệm lâm sàng thiết kế tốt. Theo các nghiên cứu được đề cập, tác dụng ức chế CYP 2C9 có thể được thống nhất hơn cả. Nhưng số lượng nghiên cứu còn hạn chế, cũng như mối liên quan lâm sàng chưa được đánh giá dẫn đến sự phiến giải ý nghĩa rất khó khăn. Tuy vậy, cơ chất của CYP 2C9 có khả năng tương tác với hoàng cầm, nhất là những thuốc có khoảng điều trị hẹp như warfarin, phenytoin có thể tăng nồng độ trong huyết tương dẫn tới độc tính nghiêm trọng trên lâm sàng.

4.2.2. Ảnh hưởng của hoàng cầm trên dược động học của ciclosporin

Theo nghiên cứu của Lai và cộng sự (2004), dùng đồng thời nước sắc từ rễ hoàng cầm ở liều 1g/kg và 2g/kg giảm C_{max} và AUC_{0-540} của ciclosporin (1,25mg/kg) đáng kể. C_{max} giảm tới 62,9% và 79,6%, AUC_{0-540} giảm tới 55,2% và 82%, lần lượt đối với mỗi liều dùng [35]. Tuy nhiên, hoàng cầm không thay đổi bất cứ thông số dược động học nào của ciclosporin dùng đường tĩnh mạch, gợi ý rằng nước sắc không ảnh hưởng tới CYP 3A4 ở gan mà liên quan tới tương tác ở vị trí hấp thu [35]. Nhóm tác giả làm thí nghiệm trên ruột lợn ở chuột, trái với dự đoán, nước sắc từ rễ hoàng cầm ức chế đáng kể hoạt động của P-gp ruột, với rhodamine123 làm cơ chất. Mặc dù ciclosporin là cơ chất của P-gp [45], nhưng sự ức chế P-gp do hoàng cầm có thể không liên quan hoặc không ảnh hưởng đáng kể tới sự thay đổi sinh khả dụng của ciclosporin. Nhóm tác giả cho rằng sự thay đổi này có thể liên quan tới CYP 3A4 hoặc protein vận chuyển khác [35].

Trái ngược với nghiên cứu trên nước sắc hoàng cầm, nghiên cứu của Lai và cộng sự trên baicalin và baicalein (112 μ mol/kg) chỉ ra 2 thành phần này làm tăng C_{max} ciclosporin tới 408,1% và 87,5%, tăng AUC_{0-540} ciclosporin tới 685,3% và

150,2% [35]. Điều này khá thống nhất với nghiên cứu của Ji-Yeon Kim chỉ ra rằng baicalein ức chế CYP 3A4[34]. Tuy nhiên kết quả này cho thấy, rõ ràng, baicalein và baicalin, hai thành phần chính trong hoàng cầm thường được nghiên cứu, lại không làm giảm sinh khả dụng của ciclosporin. Nhóm tác giả nghiên cứu suy ra rằng có thể thành phần nào khác trong hoàng cầm đã làm giảm sinh khả dụng của thuốc, tác dụng này mạnh hơn ảnh hưởng làm tăng sinh khả dụng của baicalein và baicalin [35].

Ciclosporin là một thuốc ức chế miễn dịch chuyển hóa qua gan trên 99%, chủ yếu thông qua CYP 3A4, đồng thời cũng là cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) [9]. Là một thuốc có khoảng điều trị hẹp [44], ciclosporin cần được giám sát điều trị chặt chẽ trên lâm sàng. Tương tác của ciclosporin với thuốc hay các dược liệu đều đã được đề cập khá nhiều [58]. Kết quả của Lai và cộng sự đưa ra một tương tác mới, hoàng cầm làm giảm sinh khả dụng của ciclosporin trên chuột. Mặc dù các nghiên cứu dược động trên động vật không được coi là bằng chứng tốt để ngoại suy trên lâm sàng (điểm bằng chứng bằng 0 theo thang đánh giá chất lượng bằng chứng[47]), nhưng nhóm tác giả cho rằng kết quả có thể ngoại suy trên lâm sàng tương tự mô hình nghiên cứu trên chuột về ảnh hưởng của St John's wort trên sự hấp thu ciclosporin [35]. Tương tác làm giảm sinh khả dụng ciclosporin dẫn tới thất bại điều trị, gây thái ghép ở bệnh nhân ghép tạng là tương tác khá nghiêm trọng trên lâm sàng. Không thể đi đến kết luận rõ ràng chỉ qua một nghiên cứu trên chuột, nhưng thật trọng là điều cần thiết, trong khi chờ đợi những bằng chứng chất lượng hơn.

4.2.3. Ảnh hưởng của baicalin trên dược động học của rosuvastatin, cơ chất của protein vận chuyển OATP1B1

Nghiên cứu của Lan Fan và cộng sự trên người tình nguyện khỏe mạnh đã cho thấy sử dụng đồng thời baicalin với rosuvastatin giảm $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ và tăng Cl của rosuvastatin đáng kể [18], đặc biệt là ở nhóm có OATP1B1*1b/*1b và OATP1B1*1b/*15. Các statin là cơ chất của OATP1B1 có tương tác đáng kể đối

với các tác nhân ức chế protein vận chuyển này trên lâm sàng [44]. Theo nghiên cứu này, baicalin có vai trò như một chất cảm ứng, giảm AUC_{0-∞} của rosuvastatin bằng việc tăng hấp thu rosuvastatin vào tế bào gan. Tuy nhiên, nhóm tác giả cho rằng điều này cũng cần phải được xác minh lại bằng nghiên cứu tế bào. Đây là một trong 3 nghiên cứu trên người, đạt 3 điểm theo thang đánh giá chất lượng bằng chứng. Tuy nhóm nghiên cứu không kết luận về ý nghĩa của tương tác, nhưng đối với một dẫn chất statin, giảm 41,9% AUC_{0-∞} (>33%) được coi là có ý nghĩa lâm sàng [10]. Mặc dù không ghi nhận được sự giảm tác dụng của thuốc trên đối tượng người tình nguyện khỏe mạnh nhưng điều này cũng đáng lưu ý trong các nghiên cứu tương lai và điều trị trên lâm sàng.

4.2.4. Tác dụng hiệp đồng của baicalein và baicalin với thuốc kháng sinh và kháng nấm

Đây là một trong số những tương tác thuốc - dược liệu có lợi, tuy nhiên, việc phối hợp trên lâm sàng hiện tại còn rất hiếm.

Baicalein tác dụng hiệp đồng với fluconazol và amphotericin chống lại các chủng nấm *Candida albican* kháng fluconazol [21, 27], mở ra những con đường đầy hứa hẹn cho nghiên cứu thuốc kháng nấm. Những cơ chế hiệp đồng được nghiên cứu và nhận định là ức chế bơm đa kháng thuốc, tăng nhạy cảm của tế bào nấm đối với thuốc kháng nấm [27] hay tăng sự chết theo chu trình do cảm ứng hoạt động của enzym caspase thông qua con đường tăng biểu hiện gen CaMCA1[21].

Đồng thời, baicalin và baicalein, hai thành phần trong hoàng cầm còn hiệp đồng tác dụng nhiều thuốc kháng sinh. Baicalein hiệp đồng tác dụng với gentamicin trên các chủng cầu khuẩn ruột kháng vancomycin (VRE) [14] và hiệp đồng với ciprofloxacin trên các chủng tụ cầu vàng kháng ciprofloxacin [13]. Các thí nghiệm kiểm chứng trên các vi khuẩn có cơ chế đề kháng đã biết cho thấy, tác dụng hiệp đồng chủ yếu trên các vi khuẩn tăng biểu hiện bơm tống thuốc. Đồng thời, baicalein còn hiệp đồng với các kháng sinh do ức chế pyruvat kinase. Pyruvat kinase là thành phần thiết yếu cho sự tồn tại và phát triển của vi khuẩn gram dương [53]. Các nhà

nghiên cứu đã chỉ ra rằng, pyruvat kinase là đích lý tưởng cho các thuốc kháng sinh chống MRSA vì sự gắn kết chặt chẽ với protein trung tâm của MRSA [52].

Baicalin là dạng glucuronid của baicalein [59]. Hai nghiên cứu trên tác dụng hiệp đồng của baicalin và kháng sinh đều trên các chủng tụ cầu vàng (*Staphylococcus aureus*). Baicalin hiệp đồng tác dụng với nhiều kháng sinh nhóm β -lactam (methicilin, cefotaxim, benzylpenicilin, ampicilin) nhưng mức độ hiệp đồng phụ thuộc vào từng kháng sinh cũng như liều của nó [37]. Tương tự, nghiên cứu của Novy và cộng sự (2011) chỉ ra baicalin tác dụng hiệp đồng tăng cường với tetracyclin và oxytetracyclin ở 4/10 chủng tụ cầu vàng [42].

Theo đông y, hoàng cầm có tác dụng kháng khuẩn khá rộng, ức chế vi khuẩn bạch hầu, tụ cầu, song cầu khuẩn viêm não, song cầu khuẩn viêm phổi, liên cầu khuẩn dung huyết, trực khuẩn thương hàn, ho gà, lỵ [4]. Song, tương tác hiệp đồng với thuốc kháng sinh và kháng nấm chưa được quan tâm nghiên cứu và ứng dụng trên lâm sàng.

4.2.5. Ảnh hưởng của paracetamol tới sự hấp thu và chuyển hóa của baicalein – thành phần hoạt chất của hoàng cầm

Theo kết quả của Fong và cộng sự (2012), paracetamol ức chế liên hợp glucuronic ở s9 ruột chuột (hay phân đoạn dịch chứa cytosol và microsom tế bào ruột chuột) với $IC_{50} = 291,9\mu M$, ở dịch thủy phân tế bào Caco-2 (C2C lysate) với $IC_{50} = 365,2\mu M$. Đồng thời, ức chế liên hợp sulfat ở RIs9 ($IC_{50} = 6021\mu M$), C-2C lysate ($IC_{50} = 236,4\mu M$) [19]. Tuy nhiên, nhóm tác giả cũng cho rằng sự ức chế này không có ý nghĩa lâm sàng vì nồng độ ức chế lớn hơn rất nhiều nồng độ điều trị tối đa ($13,9\mu M$) sau liều uống 500 mg paracetamol.

Như vậy, số lượng nghiên cứu về tương tác thuốc – hoàng cầm không nhiều, hiện chúng tôi chỉ thu được 17 nghiên cứu. Song, những giả thiết về tương tác đã được đề xuất như hoàng cầm (hoặc thành phần chính của hoàng cầm) ảnh hưởng tới hoạt động của các enzym gan, ảnh hưởng tới hoạt động của các protein vận chuyển

thuốc (P-gp, OATP1B1), thay đổi sinh khả dụng của ciclosporin, hiệp đồng với thuốc kháng sinh, kháng nấm. Tuy vậy, bằng chứng còn rất hạn chế, thậm chí mâu thuẫn nhau, chỉ có 3 trong 17 nghiên cứu được đánh giá 3 điểm theo thang chất lượng bằng chứng. Rõ ràng, số lượng và chất lượng bằng chứng quá hạn chế để đưa ra một kết luận cụ thể và chính xác. Sự theo dõi trên lâm sàng, sự quan tâm tìm hiểu tiền sử dùng thuốc, dược liệu của các bệnh nhân là vô cùng quan trọng, nhất là bệnh nhân điều trị bằng các thuốc có khoảng điều trị hẹp, có nguy cơ tương tác với hoàng cầm như ciclosporin, warfarin, phenytoin (cơ chất CYP 2C9), dẫn chất statin... để tránh sự thay đổi kết quả điều trị không mong muốn.

Mặc dù sử dụng phương pháp rõ ràng để thu thập tối đa thông tin, tối thiểu hóa sai lệch nhưng do khả năng truy cập các hệ thống cơ sở dữ liệu trong phạm vi nghiên cứu còn hạn chế, chúng tôi không thể chắc chắn rằng đã tìm kiếm và thu thập đủ tất cả những nghiên cứu liên quan. Đồng thời, ngôn ngữ cũng là một rào cản trong quá trình tiếp cận các nghiên cứu. Chất lượng kết quả tổng hợp về tương tác thuốc – dược liệu thu được phụ thuộc vào chất lượng các tổng quan hệ thống. Nghiên cứu về tương tác thuốc – hoàng cầm còn hạn chế, chủ yếu là các nghiên cứu trên động vật, khả năng ngoại suy trên người rất thấp. Cơ chế tương tác cũng chưa hoàn toàn rõ ràng, không thể dự đoán và ngoại suy ảnh hưởng của một thành phần đối với dịch chiết hay nước sắc hoàng cầm. Bên cạnh đó, đối tượng tham gia nghiên cứu là sinh viên Dược năm cuối, khả năng tìm kiếm thông tin cũng như kiến thức và năng lực phiên giải thông tin, ý nghĩa lâm sàng của tương tác thuốc – dược liệu còn hạn chế.

Mặc dù có một số hạn chế nhất định, kết quả của nghiên cứu cũng đưa ra được một cái nhìn đa chiều về tương tác thuốc – dược liệu bằng việc tổng hợp thông tin từ các tổng quan hệ thống. Qua đó, cập nhật những tương tác thuốc – dược liệu đáng lưu ý trên lâm sàng. Đồng thời, bước đầu xây dựng dữ liệu về tương tác thuốc tổng hợp và dược liệu Việt Nam bằng cách tiếp cận của một tổng quan hệ thống.

Chương 5. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

*

5.1. Kết luận

1. Kết quả của các nghiên cứu về tương tác thuốc – dược liệu chưa thực sự đồng thuận và cơ chế của tương tác vẫn chưa hoàn toàn rõ ràng. Các dược liệu đáng chú ý nhất bao gồm St John's wort (*Hypericum perforatum* L.), bạch quả (*Ginkgo biloba* L.), nhân sâm (*Panax ginseng* C.A. Mey.), kava (*Piper methysticum* G.Forst.), tỏi (*Allium sativum* L.) và echinacea (*Echinacea spp.*). Các thuốc có tương tác đáng lưu ý chủ yếu gồm các thuốc có khoảng điều trị hẹp, đặc biệt là thuốc điều trị tim mạch (thuốc chống đông, thuốc hạ lipid máu, thuốc hạ huyết áp...), thuốc ức chế miễn dịch, thuốc ung thư.

2. Với 17 nghiên cứu cấp một về tương tác thuốc – hoàng cầm (*Scutellaria baicalensis* Georg.), tổng quan đưa ra một số giả thiết về tương tác. Tuy nhiên, bằng chứng về tương tác chưa đủ để đưa ra những kết luận rõ ràng và cảnh báo trên lâm sàng. Trong khi chờ đợi những bằng chứng đáng tin cậy, cần phải thận trọng khi phối hợp hoàng cầm với ciclosporin, các thuốc là cơ chất CYP 2C9 như warfarin, phenytoin hay các dẫn chất statin.

5.2. Đề xuất

1. Trong điều kiện thực tế, có thể tiến hành những nghiên cứu lâm sàng về tương tác thuốc – dược liệu để cung cấp bằng chứng đáng tin cậy hơn, nhất là đối với những dược liệu được sử dụng nhiều ở Việt Nam, thường được phối hợp với các thuốc điều trị tại các khoa khám chữa bệnh.

2. Tăng cường hoạt động thông tin thuốc, khuyến nghị các nhà sản xuất bổ sung thông tin về tương tác thuốc – dược liệu vào hướng dẫn sử dụng của các chế phẩm. Tiếp tục tiến hành những tổng quan hệ thống để thu thập những thông tin về tương tác thuốc – dược liệu Việt Nam. Đồng thời cần cung cấp thông tin về tương tác

thuốc – dược liệu tới bác sỹ, dược sỹ, thầy thuốc Đông y và bệnh nhân để tránh những hậu quả đáng tiếc trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ Y tế (2011), *Dược lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. Bộ Y tế (2010), *Danh mục thuốc y học cổ truyền chủ yếu sử dụng tại các cơ sở khám chữa bệnh*.
3. Bộ Y tế (2007), *Dược lý học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. Bộ Y Tế (2006), *Dược học cổ truyền*, Hà Nội.
5. Bộ Y tế (2006), *Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
6. Bộ Y tế (2005), *Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam lần thứ V*.
7. Bộ Y tế (2004), *Bài giảng Dược liệu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
8. Đỗ Tất Lợi (2004), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

Tiếng Anh

9. Bauer Larry A. (2008), *Applied Clinical Pharmacokinetics*, McGraw-Hill Medical, America.
10. Bergk V., Haefeli W. E., Gasse C., Brenner H., Martin-Facklam M. (2005), "Information deficits in the summary of product characteristics preclude an optimal management of drug interactions: a comparison with evidence from the literature", *European Journal of Clinical Pharmacology*, 61(5-6), pp. 327-35.
11. Brazier N. C., Levine M. A. (2003), "Drug-herb interaction among commonly used conventional medicines: a compendium for health care professionals", *American Journal of Therapeutics*, 10(3), pp. 163-9.
12. Burton Michael E., Shaw Leslie M, Schentag Jerome J, Evans William E. (2006), *Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, Lippincott Williams & Wilkins.
13. Chan B. C., Ip M., Lau C. B., Lui S. L., Jolivalt C., Ganem-Elbaz C., Litaudon M., Reiner N. E., Gong H., See R. H., Fung K. P., Leung P. C. (2011), "Synergistic effects of baicalein with ciprofloxacin against NorA over-expressed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and inhibition of MRSA pyruvate kinase", *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1), pp. 767-73.
14. Chang P. C., Li H. Y., Tang H. J., Liu J. W., Wang J. J., Chuang Y. C. (2007), "In vitro synergy of baicalein and gentamicin against vancomycin-resistant *Enterococcus*", *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 40(1), pp. 56-61.
15. Chitu Okoli Kira Schabram (2010), "A Guide to Conducting a Systematic Literature Review of Information Systems Research", *Sprouts*.

16. Eisenberg D. M., Davis R. B., Ettner S. L., Appel S., Wilkey S., Van Rompay M., Kessler R. C. (1998), "Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey", *The Journal of the American Medical Association*, 280(18), pp. 1569-75.
17. Fan L., Wang J. C., Jiang F., Tan Z. R., Chen Y., Li Q., Zhang W., Wang G., Lei H. P., Hu D. L., Wang D., Zhou H. H. (2009), "Induction of cytochrome P450 2B6 activity by the herbal medicine baicalin as measured by bupropion hydroxylation", *European Journal of Clinical Pharmacology*, 65(4), pp. 403-9.
18. Fan L., Zhang W., Guo D., Tan Z. R., Xu P., Li Q., Liu Y. Z., Zhang L., He T. Y., Hu D. L., Wang D., Zhou H. H. (2008), "The effect of herbal medicine baicalin on pharmacokinetics of rosuvastatin, substrate of organic anion-transporting polypeptide 1B1", *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 83(3), pp. 471-6.
19. Fong Y. K., Li C. R., Wo S. K., Wang S., Zhou L., Zhang L., Lin G., Zuo Z. (2012), "*In vitro* and *in situ* evaluation of herb-drug interactions during intestinal metabolism and absorption of baicalein", *Journal of ethnopharmacology*, 141(2), pp. 742-53.
20. Freeman C., Spelman K. (2008), "A critical evaluation of drug interactions with *Echinacea spp*", *Molecular nutrition & food research*, 52(7), pp. 789-98.
21. Fu Z., Lu H., Zhu Z., Yan L., Jiang Y., Cao Y. (2011), "Combination of baicalein and amphotericin B accelerates *Candida albicans* apoptosis", *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 34(2), pp. 214-8.
22. Fugh-Berman A., Ernst E. (2001), "Herb-drug interactions: review and assessment of report reliability", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 52(5), pp. 587-95.
23. Gao N., Zou D., Qiao H. L. (2013), "Concentration-dependent inhibitory effect of baicalin on the plasma protein binding and metabolism of chlorzoxazone, a CYP2E1 probe substrate, in rats *in vitro* and *in vivo*", *PLoS One*, 8(1), pp. e53038.
24. Gold J. L., Laxer D. A., Dergal J. M., Lanctot K. L., Rochon P. A. (2001), "Herbal-drug therapy interactions: a focus on dementia", *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic care*, 4(1), pp. 29-34.
25. Hermann R., von Richter O. (2012), "Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions", *Planta Medica*, 78(13), pp. 1458-77.
26. Higgins Julian PT, Green Sally, Ed.^Eds. (2008), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, John Wiley & Sons Ltd.
27. Huang S., Cao Y. Y., Dai B. D., Sun X. R., Zhu Z. Y., Cao Y. B., Wang Y., Gao P. H., Jiang Y. Y. (2008), "*In vitro* synergism of fluconazole and baicalein against clinical isolates of *Candida albicans* resistant to fluconazole", *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 31(12), pp. 2234-6.

28. Izzo A. A., Ernst E. (2009), "Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review", *Drugs*, 69(13), pp. 1777-98.
29. Izzo A. A., Ernst E. (2001), "Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review", *Drugs*, 61(15), pp. 2163-75.
30. Jang S. I., Kim H. J., Hwang K. M., Jekal S. J., Pae H. O., Choi B. M., Yun Y. G., Kwon T. O., Chung H. T., Kim Y. C. (2003), "Hepatoprotective effect of baicalin, a major flavone from *Scutellaria radix*, on acetaminophen-induced liver injury in mice", *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 25(4), pp. 585-94.
31. Kang J. J., Chen Y. C., Kuo W. C., Chen T., Cheng Y. W., Kuo M. L., Ueng T. H. (1996), "Modulation of microsomal cytochrome P450 by *Scutellariae Radix* and *Gentianae scabrae Radix* in rat liver", *The American journal of Chinese medicine*, 24(1), pp. 19-29.
32. Kennedy D. A., Seely D. (2010), "Clinically based evidence of drug-herb interactions: a systematic review", *Expert Opinion on Drug Safety*, 9(1), pp. 79-124.
33. Khan K. S., Kunz R., Kleijnen J., Antes G. (2003), "Five steps to conducting a systematic review", *Journal of the Royal Society of Medicine*, 96(3), pp. 118-21.
34. Kim J. Y., Lee S., Kim D. H., Kim B. R., Park R., Lee B. M. (2002), "Effects of flavonoids isolated from *Scutellariae radix* on cytochrome P-450 activities in human liver microsomes", *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 65(5-6), pp. 373-81.
35. Lai M. Y., Hsiu S. L., Hou Y. C., Tsai S. Y., Chao P. D. (2004), "Significant decrease of cyclosporine bioavailability in rats caused by a decoction of the roots of *Scutellaria baicalensis*", *Planta medica*, 70(2), pp. 132-7.
36. Lam Y. W. Francis (2006), *Herbal Supplements–Drug Interactions*, Taylor & Francis Group.
37. Liu I. X., Durham D. G., Richards R. M. (2000), "Baicalin synergy with beta-lactam antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other beta-lactam-resistant strains of *S. aureus*", *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 52(3), pp. 361-6.
38. Mannel M. (2004), "Drug interactions with St John's wort : mechanisms and clinical implications", *Drug Safety*, 27(11), pp. 773-97.
39. Mills E., Montori V. M., Wu P., Gallicano K., Clarke M., Guyatt G. (2004), "Interaction of St John's wort with conventional drugs: systematic review of clinical trials", *British Medical Journal*, 329(7456), pp. 27-30.
40. Mills E., Montori V., Perri D., Phillips E., Koren G. (2005), "Natural health product-HIV drug interactions: a systematic review", *International journal of STD & AIDS*, 16(3), pp. 181-6.

41. Mills E., Wu P., Johnston B. C., Gallicano K., Clarke M., Guyatt G. (2005), "Natural health product-drug interactions: a systematic review of clinical trials", *Therapeutic Drug Monitoring*, 27(5), pp. 549-57.
42. Novy P., Urban J., Leuner O., Vadlejch J., Kokoska L. (2011), "In vitro synergistic effects of baicalin with oxytetracycline and tetracycline against *Staphylococcus aureus*", *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(6), pp. 1298-300.
43. Pao L. H., Hu O. Y., Fan H. Y., Lin C. C., Liu L. C., Huang P. W. (2012), "Herb-drug interaction of 50 Chinese herbal medicines on CYP3A4 activity in vitro and in vivo", *The American journal of Chinese medicine*, 40(1), pp. 57-73.
44. Research U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and, *Guidance for Industry Drug Interaction Studies —Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations*. 2012.
45. Richard A. Helms, David J. Quan, Eric T. Herfindal, Gourley Dick R, Ed. ^Eds. (2006), *Textbook of Therapeutics Drug and disease mangagement*, Lippincott William & Wilkins.
46. Ueng Y. F., Shyu C. C., Lin Y. L., Park S. S., Liao J. F., Chen C. F. (2000), "Effects of baicalein and wogonin on drug-metabolizing enzymes in C57BL/6J mice", *Life Sciences*, 67(18), pp. 2189-200.
47. van Roon E. N., Flikweert S., le Comte M., Langendijk P. N., Kwee-Zuiderwijk W. J., Smits P., Brouwers J. R. (2005), "Clinical relevance of drug-drug interactions : a structured assessment procedure", *Drug Safety*, 28(12), pp. 1131-9.
48. Whitten D. L., Myers S. P., Hawrelak J. A., Wohlmuth H. (2006), "The effect of St John's wort extracts on CYP3A: a systematic review of prospective clinical trials", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 62(5), pp. 512-26.
49. Yi S., Cho J. Y., Lim K. S., Kim K. P., Kim J., Kim B. H., Hong J. H., Jang I. J., Shin S. G., Yu K. S. (2009), "Effects of *Angelicae tenuissima* radix, *Angelicae dahuricae* radix and *Scutellariae* radix extracts on cytochrome P450 activities in healthy volunteers", *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 105(4), pp. 249-56.
50. Zhou S., Chan E., Pan S. Q., Huang M., Lee E. J. (2004), "Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort", *Journal of Psychopharmacology*, 18(2), pp. 262-76.
51. Zhou S. F., Lai X. (2008), "An update on clinical drug interactions with the herbal antidepressant St. John's wort", *Current Drug Metabolism*, 9(5), pp. 394-409.
52. Zoraghi R., See R. H., Axerio-Cilies P., Kumar N. S., Gong H., Moreau A., Hsing M., Kaur S., Swayze R. D., Worrall L., Amandoron E., Lian T., Jackson L., Jiang J., Thorson L., Labriere C., Foster L., Brunham R. C.,

- McMaster W. R., Finlay B. B., Strynadka N. C., Cherkasov A., Young R. N., Reiner N. E. (2011), "Identification of pyruvate kinase in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a novel antimicrobial drug target", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(5), pp. 2042-53.
53. Zoraghi R., See R. H., Gong H., Lian T., Swayze R., Finlay B. B., Brunham R. C., McMaster W. R., Reiner N. E. (2010), "Functional analysis, overexpression, and kinetic characterization of pyruvate kinase from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*", *Biochemistry*, 49(35), pp. 7733-47.

Website:

54. <http://library.downstate.edu/EBM2/2100.htm>.
55. <http://www.ema.europa.eu>
56. <http://www.medicines.org.uk/emc/>
57. Micromedex 2.0 truy cập trực tuyến qua
<http://www.micromedexsolutions.com>
58. Stocley's drug interactions truy cập trực tuyến qua
<http://www.medicinescomplete.com/>
59. Stocley's herbal medicines interactions truy cập trực tuyến qua
<http://www.medicinescomplete.com/>

Phụ lục 1. Tổng hợp phương pháp nghiên cứu từ các tổng quan hệ thống

Cơ sở dữ liệu	Từ khóa	Tiêu chuẩn lựa chọn/loại trừ	Chức năng giới hạn	Sàng lọc nghiên cứu
<ul style="list-style-type: none"> - Cơ sở dữ liệu điện tử: 16 nghiên cứu. - Sách: 5 nghiên cứu. - Danh sách tài liệu tham khảo/tạp chí/nghiên cứu tổng quan: 14 nghiên cứu. - Cơ sở dữ liệu riêng: 3 nghiên cứu. - Nhà sản xuất/chuyên gia/ tác giả/tìm kiếm NC không xuất bản: 6 nghiên cứu. - Hướng dẫn điều trị, internet: 1 nghiên cứu. 	<ul style="list-style-type: none"> - Từ khóa khác nhau đối với từng nghiên cứu. - Đa phần đều chứa: tên Latinh của dược liệu kết hợp với các thuật ngữ liên quan đến tương tác thuốc, tác dụng không mong muốn. - Không rõ cách thức phối hợp từ khóa. 	<ul style="list-style-type: none"> - Khác nhau giữa các nghiên cứu. - Các tài liệu có đề cập rõ lý do/ tiêu chuẩn lựa chọn, loại trừ 11 nghiên cứu. - Tiêu chuẩn lựa chọn được chuẩn hóa: 1 nghiên cứu. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ngôn ngữ (viết bằng tiếng Anh/ tóm tắt hoặc bài viết đầy đủ bằng Tiếng Anh): 3 nghiên cứu. - Thời gian xuất bản: 1 nghiên cứu. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nội dung sàng lọc: <ul style="list-style-type: none"> + Tiêu đề và tóm tắt (nếu tranh cãi có thể xem xét NC đầy đủ). + Xác định tóm tắt liên quan, đọc bản đầy đủ để lựa chọn. - Cách thức: <ul style="list-style-type: none"> + 2 nhà tổng quan làm sàng lọc như nhau, độc lập, giải quyết khác biệt bằng đồng thuận. + 2 nhà tổng quan làm sàng lọc như nhau, độc lập, giải quyết khác biệt bằng bên thứ 3 (trọng tài). + 1 người sàng lọc, người thứ 2 phê duyệt. + 1 người lựa chọn.

Phụ lục 1. Tổng hợp phương pháp nghiên cứu từ các tổng quan hệ thống (tiếp)

Trích xuất dữ liệu	Phân tích thống kê	Đánh giá chất lượng bằng chứng	Đánh giá mức nghiêm trọng/ý nghĩa
<p>- Cách thức trích xuất: + Phiếu thu thập dữ liệu/ bản ghi. + Trích xuất bởi 1 người. + Trích xuất bởi 1 tác giả vào bảng, phê duyệt bởi tác giả thứ 2. + Trích xuất bởi 2 người làm việc độc lập, giải quyết sự khác biệt bằng đồng thuận.</p>	<p>- Thống kê kappa đánh giá mức độ đồng thuận. - Sự khác biệt AUC của thuốc trước và sau sử dụng dược liệu. - Khoảng tin cậy 95% hoặc trị số p - Sự thay đổi thông số dược động học các chất chuyển hóa qua CYP 3A.</p>	<p>- Đánh giá dựa trên các tiêu chí nghiên cứu (thiết kế nghiên cứu, khoảng thời gian, có nhóm chứng, giả dược không, ước tính cỡ mẫu, thông tin sản phẩm tự nhiên...) - Phân loại bằng chứng và đánh giá chất lượng bằng chứng (RCT: mạnh, thuần tập, bệnh chứng: TB, báo cáo ca, chùm ca: yếu). - Đánh giá khả năng tương tác/độ tin cậy theo thang điểm 10, gồm 10 tiêu chí.</p>	<p>Tiêu chí đánh giá mức độ nghiêm trọng theo lâm sàng: + Cần cấp cứu hay nhập viện, tổn thương vĩnh viễn hay tử vong, tương tác được coi là nghiêm trọng. + Ngưng trệ hoạt động bình thường hoặc cần điều trị thì tương tác được coi là trung bình. + Không cần điều trị và bệnh nhân không gặp bất kỳ ảnh hưởng nào trên hoạt động bình thường thì tương tác được coi là nhẹ.</p>

Phụ lục 2. Bảng lựa chọn các tổng quan hệ thống về tương tác thuốc – dược liệu

STT	Tên nghiên cứu	Tạp chí	Năm xuất bản	Chọn/loại nghiên cứu		Lý do cụ thể
				Dựa trên tiêu đề /tóm tắt	Dựa trên fullext	
1	The effectiveness and safety of ginger for pregnancy-induced nausea and vomiting: A systematic review.	Women and Birth	2012	Loại		Nhiều tiêu chí: an toàn, hiệu quả, không tập trung vào tương tác.
2	Compatibility art of traditional Chinese medicine: from the perspective of herb pairs.	Journal of Ethnopharmacology	2012	Loại		Không liên quan đến tương tác thuốc - dược liệu.
3	Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions.	Planta Medica	2012		Chọn	<ul style="list-style-type: none"> - Đề cập và tập trung vào chủ đề tương tác thuốc – dược liệu. - Nghiên cứu đầy đủ có viết về phương pháp rõ ràng.

4	Pharmacokinetic herb-drug interactions (part 2): drug interactions involving popular botanical dietary supplements and their clinical relevance.	Planta Medica	2012		Loại	Không có phương pháp rõ ràng. Không phải là TQHT.
5	Ginkgo biloba--effect, adverse events and drug interaction. Roland PD, Nergård CS. Tidsskr Nor Laegeforen. 2012 Apr 30	Tidsskrift for den Norske lægeforening	2012		Loại	Nghiên cứu bằng tiếng Na Uy.
6	Development and implementation of an herbal and natural product elective in undergraduate medical education.	BMC complementary and alternative medicine	2012		Loại	Không đề cập tới tương tác thuốc-dược liệu.
7	The use of complementary and alternative medicine by people with cardiovascular disease: a systematic review.	BMC public health	2012		Loại	Không tập trung vào tương tác thuốc-dược liệu, chủ đề rộng.

8	HIV-Antiretroviral Therapy Induced Liver, Gastrointestinal, and Pancreatic Injury.	International Journal of Hepatology	2012	Loại		Không tập trung vào tương tác thuốc-dược liệu, chủ yếu là tdkmm của phác đồ kháng virus HIV.
9	New cathinone-derived designer drugs 3-bromomethcathinone and 3-fluoromethcathinone: studies on their metabolism in rat urine and human liver microsomes using GC-MS and LC-high-resolution MS and their detectability in urine.	Journal of mass spectrometry	2012	Loại		Không liên quan tương tác thuốc - dược liệu.
10	Interactions between supplements and drugs: deciphering the evidence.	JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants	2011	Không có tóm tắt	Loại	Không có phương pháp rõ ràng.
11	The effect of garlic supplements and phytochemicals on the ADMET	Expert Opinion on Drug Metabolism &	2012		Loại	Không đề cập tới phương pháp.

	properties of drugs.	Toxicology				
12	An evidence-based approach to managing the anticoagulated patient in the emergency department.	Emergency medicine practice	2011	Loại		Không đề cập tương tác thuốc - dược liệu.
13	Herbal remedies affecting coagulation: a review.	Pharmaceutical biology	2012	Loại		Đề cập tới dược liệu ảnh hưởng tới quá trình đông máu, không tập trung vào tương tác thuốc-dược liệu.
14	Aloe vera--Aloe vera, Aloe barbadensis, Aloe capensis.	Journal of Primary Health Care	2011	Không có tóm tắt	Loại	Không phải nghiên cứu tổng quan mà chỉ là bản tóm tắt.
15	Insomnia: a therapeutic review for pharmacists.	The Consultant pharmacist	2011	Loại		Tổng quan về quản lý mất ngủ, không đề cập đến tương tác thuốc - dược liệu.
16	ADME properties of herbal medicines in humans: evidence, challenges and strategies.	Current pharmaceutical design	2011	Loại		Chủ đề là các đặc tính dược động học của dược liệu, không tập trung vào tương tác thuốc-dược liệu.

17	Systematic review on the compatibility of Shuanghuanglian injection combined with western medical injections.	Journal of evidence-based medicine	2010	Loại		Không liên quan đến tương tác thuốc - dược liệu mà là về tương hợp thuốc tiêm.
18	Evidence-based practice method of integrative Chinese and Western medicine based on literature retrieval through PICO question and complementary and alternative medicine topics.	Chinese journal of integrative medicine	2010	Loại		Không tổng quan về tương tác thuốc - dược liệu mà về phương pháp thực hành dựa trên bằng chứng thông qua PICO.
19	Herb-drug pharmacokinetic interactions reviewed.	Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology	2010		Loại	Không đề cập đến phương pháp rõ ràng.
20	Evidence-based management of herb-drug interaction in cancer chemotherapy.	Explore (New York, N.Y.)	2010		Loại	Không tổng hợp về tương tác thuốc-dược liệu mà đưa ra những khuyến cáo dựa trên bằng chứng.
21	Oral Aloe vera as a treatment for	British Journal of	2010	Loại		Không liên quan đến tương tác

	osteoarthritis: a summary.	Community Nursing				thuốc - dược liệu.
22	Safety of herbal supplements: a guide for cardiologists.	Cardiovascular Therapeutics	2010		Loại	Không đề cập đến phương pháp trong nghiên cứu đầy đủ.
23	Herbs in hemato-oncological care: an evidence-based review of data on efficacy, safety, and drug interactions.	Leukemia & lymphoma	2010		Loại	Tổng quan về hiệu lực và an toàn, đề cập về tương tác thuốc- dược liệu nhưng không tập trung vào tương tác thuốc - dược liệu.
24	EMAS position statement: managing the menopause in women with epilepsy.	Maturitas	2010		Loại	Không liên quan tương tác thuốc - dược liệu.
25	An update on drug interactions with the herbal medicine Ginkgo biloba.	Current Drug Metabolism	2010		Loại	Không đề cập đến phương pháp rõ ràng trong nghiên cứu đầy đủ.
26	Therapeutic drug monitoring in highly active antiretroviral therapy.	Expert Opinion on Drug Safety	2010		Loại	Không liên quan đến tương tác thuốc - dược liệu, tổng quan về theo dõi thuốc điều trị trong phác đồ chống HIV

27	Chia (Salvia hispanica): a systematic review by the natural standard research collaboration.	Reviews on recent clinical trials	2009	Loại	Nhiều tiêu chí (hiệu quả trên người, liều, thận trọng, tdkmm, sử dụng trên PNCT/CCB, tương tác, cơ chế tác dụng, định lượng thay thế), không tập trung vào tương tác thuốc - dược liệu.
28	Clinically based evidence of drug-herb interactions: a systematic review.	Expert Opinion on Drug Safety	2010	Chọn	<ul style="list-style-type: none"> - Chủ đề: tương tác thuốc - dược liệu. - Loại nghiên cứu: TQHT. - Có viết về phương pháp rõ ràng trong nghiên cứu đầy đủ.
29	Nicotinic plant poisoning.	Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)	2009	Loại	- Không liên quan đến tương tác thuốc-dược liệu.
30	Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review.	Drugs	2009	Chọn	<ul style="list-style-type: none"> - Chủ đề: tương tác thuốc - dược liệu. - Loại nghiên cứu: TQHT.

						- Có viết về phương pháp rõ ràng trong nghiên cứu đầy đủ.
31	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. V. Complementary and alternative medicine treatments.	Journal of affective disorders	2009	Loại		Không liên quan đến tương tác thuốc - dược liệu.
32	Serenoa repens (saw palmetto): a systematic review of adverse events.	Drug Safety	2009	Loại		Tổng quan về an toàn bao gồm cả tác dụng không mong muốn và tương tác, không tập trung vào tổng quan tương tác thuốc - dược liệu.
33	Essiac: systematic review by the natural standard research collaboration.	Journal of the Society for Integrative Oncology	2009	Loại		Đánh giá hiệu quả, an toàn của dược liệu, không tập trung vào tương tác thuốc - dược liệu.

34	Cranberries for prevention of recurrent urinary tract infections.	Tidsskrift for den Norske lægeforening	2009	Loại	Nhiều tiêu chí (tác dụng lâm sàng, tdkmm, tương tác thuốc và sử dụng trong thời kỳ mang thai và cho con bú), không tập trung về tương tác thuốc - dược liệu.
35	An evidence-based dentistry challenge: treating patients on warfarin (Coumadin).	Dental implantology update	2009	Loại	Tiêu đề không liên quan đến tương tác thuốc - dược liệu.
36	Clinical evidence of herb-drug interactions: a systematic review by the natural standard research collaboration.	Current Drug Metabolism	2008	Loại	Nhiều tiêu chí (dược động, tdkmm, tương tác của nhiều dược liệu), không tập trung tương tác thuốc – dược liệu.
37	A critical evaluation of drug interactions with Echinacea spp.	Molecular nutrition & food research	2008	Chọn	<ul style="list-style-type: none"> - Chủ đề: Tương tác thuốc với một dược liệu cụ thể (Echinaceae). - Trình bày phương pháp rõ ràng trong nghiên cứu đầy đủ.

38	Management strategies for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder.	The Annals of pharmacotherapy	2008	Loại		Không liên quan tương tác thuốc - dược liệu.
39	An update on clinical drug interactions with the herbal antidepressant St. John's wort.	Current Drug Metabolism	2008		Chọn	- Tương tác thuốc với dược liệu cụ thể. - Trình bày phương pháp rõ ràng trong nghiên cứu đầy đủ.
40	Review article: cytochrome P450 enzyme, and transport protein mediated herb-drug interactions in renal transplant patients: grapefruit juice, St John's Wort - and beyond!	Nephrology (Carlton, Vic.)	2008		Loại	Không có phương pháp rõ ràng trong nghiên cứu đầy đủ.
41	Herbal remedies for psoriasis: what are our patients taking?	Dermatology nursing	2007	Loại		Không liên quan đến tương tác thuốc - dược liệu.
42	Safety and efficacy of panax ginseng during pregnancy and lactation.	The Canadian journal of clinical pharmacology	2008	Loại		Không tập trung về tương tác thuốc - dược liệu , nhiều tiêu chí (sử dụng, độ an toàn, hiệu

						quả, được lý trong thời kỳ mang thai và cho con bú).
43	Safety and efficacy of cranberry (vaccinium macrocarpon) during pregnancy and lactation.	The Canadian journal of clinical pharmacology	2008	Loại		Không tập trung về tương tác thuốc - dược liệu, nhiều tiêu chí (sử dụng, độ an toàn, hiệu quả, được lý trong thời kỳ mang thai và cho con bú).
44	Safety and efficacy of chastetree (Vitex agnus-castus) during pregnancy and lactation.	The Canadian journal of clinical pharmacology	2008	Loại		Không tập trung về tương tác thuốc - dược liệu, nhiều tiêu chí (sử dụng, độ an toàn, hiệu quả, được lý trong thời kỳ mang thai và cho con bú).
45	Safety and efficacy of blue cohosh (Caulophyllum thalictroides) during pregnancy and lactation.	The Canadian journal of clinical pharmacology	2008	Loại		Không tập trung về tương tác thuốc - dược liệu, nhiều tiêu chí (sử dụng, độ an toàn, hiệu quả, được lý trong thời kỳ mang thai và cho con bú).
46	Oral anticoagulants: a literature	Journal de	2007		Loại	Nghiên cứu đầy đủ bằng tiếng

	review of herb-drug interactions or food-drug interactions.	pharmacie de Belgique				Pháp.
47	Herbal medicines: balancing benefits and risks.	Novartis Foundation symposium	2007	Loại		Không phải là tổng quan hệ thống về tương tác thuốc-dược liệu mà là một phân tích lợi ích - nguy cơ.
48	ACOG Practice Bulletin No. 84: Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism.	Obstetrics and gynecology	2007	Loại		Không có tóm tắt cũng không có link down nghiên cứu đầy đủ. Nhưng loại do tiêu đề không liên quan.
49	Evolution of medical treatment for endometriosis: back to the roots?	Human reproduction update	2007		Loại	Phương pháp không rõ ràng.
50	Safety and efficacy of a ginkgo biloba-containing dietary supplement on cognitive function, quality of life, and platelet function in healthy, cognitively intact older adults.	Journal of the American Dietetic Association	2007	Loại		- Thiết kế nghiên cứu: song song đối chứng giả dược, ngẫu nhiên, mù đôi, 4 tháng → Không phải nghiên cứu tổng quan hệ thống.

51	Dietary supplements for the prevention and treatment of coronary artery disease.	Journal of alternative and complementary medicine	2007		Loại	- Không tập trung tổng quan về tương tác thuốc-dược liệu, chủ yếu là về tác dụng trên bệnh động mạch vành.
52	Complementary and alternative medicine in hepatology: review of the evidence of efficacy.	Clinical gastroenterology and hepatology	2007		Loại	Không liên quan đến tương tác thuốc-dược liệu.
53	Devil's Claw (<i>Harpagophytum procumbens</i> DC): an evidence-based systematic review by the Natural Standard Research Collaboration.	Journal of herbal pharmacotherapy	2006		Loại	Không tập trung về tương tác thuốc - dược liệu, nhiều tiêu chí (phân tích thống kê tài liệu khoa học, ý kiến chuyên gia, tập tục dân gian, tiền sử, dược lý, động/lực học, tương tác, tdkmm, độc tính và liều).
54	Safety and efficacy of ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>) during pregnancy and lactation.	The Canadian journal of clinical pharmacology	2006		Loại	Không tập trung về tương tác thuốc - dược liệu, nhiều tiêu chí (sử dụng, độ an toàn, hiệu quả, dược lý trong thời kỳ

						mang thai và cho con bú).
55	Safety and efficacy of St. John's wort (<i>hypericum</i>) during pregnancy and lactation.	The Canadian journal of clinical pharmacology	2006	Loại		Không tập trung về tương tác thuốc - dược liệu, nhiều tiêu chí (sử dụng, độ an toàn, hiệu quả, dược lý trong thời kỳ mang thai và cho con bú).
56	Safety and efficacy of echinacea (<i>Echinacea angustifolia</i> , <i>e. purpurea</i> and <i>e. pallida</i>) during pregnancy and lactation.	The Canadian journal of clinical pharmacology	2006	Loại		Không tập trung về tương tác thuốc - dược liệu, nhiều tiêu chí (sử dụng, độ an toàn, hiệu quả, dược lý trong thời kỳ mang thai và cho con bú).
57	Safety and efficacy of black cohosh (<i>Cimicifuga racemosa</i>) during pregnancy and lactation.	The Canadian journal of clinical pharmacology	2006	Loại		Không tập trung về tương tác thuốc - dược liệu, nhiều tiêu chí (sử dụng, độ an toàn, hiệu quả, dược lý trong thời kỳ mang thai và cho con bú).
58	The effect of St John's wort extracts on CYP3A: a systematic review of	British journal of clinical	2006		Chọn	- TQHT về tác dụng của SJW trên CYP3A thông qua các

	prospective clinical trials.	pharmacology				thuốc/cơ chất CYP3A → TT với thuốc là cơ chất CYP3A với SJW. - Trình bày phương pháp rõ ràng trong nghiên cứu đầy đủ.
59	Harmless herbs? Think again: merits of a complete medication history.	Journal of the American Medical Directors Association	2006	Không có tóm tắt	Loại	Không đề cập tới phương pháp trong nghiên cứu đầy đủ.
60	An evidence-based systematic review of herb and supplement interactions by the Natural Standard Research Collaboration.	Expert Opinion on Drug Safety	2006		Chọn	- Tổng quan hệ thống về tương tác, tổng hợp các dược liệu theo nhóm tác dụng. - Trình bày phương pháp rõ ràng trong nghiên cứu đầy đủ.
61	Integrated healthcare: herbal remedies for menopausal symptoms.	British journal of nursing	2006		Loại	Không tổng quan tập trung về tương tác thuốc-dược liệu. Đề cập tới hiệu quả và an toàn của dược liệu trong điều trị các

						triệu chứng mãn kinh.
62	Herbal remedies, nephropathies, and renal disease.	Nephrology nursing journal	2000	Loại		Nội dung về tình hình sử dụng dược liệu ngày càng nhiều, những nguy cơ, đặc biệt là liên quan đến thận. Không tập trung vào tổng quan về tương tác thuốc - dược liệu.
63	The incidence of potential interactions between dietary supplements and prescription medications in cancer patients at a Veterans Administration Hospital.	American journal of clinical oncology	2006	Loại		Không phải nghiên cứu tổng quan, nghiên cứu xác định tương tác trên những bệnh nhân thực tế.
64	An integrative approach to addressing clinical issues in complementary and alternative medicine in an outpatient oncology center.	Clinical journal of oncology nursing	2006	Loại		Không liên quan đến tương tác thuốc - dược liệu.

65	MDR- and CYP3A4-mediated drug-herbal interactions.	Life Sciences	2006		Loại	Không có phương pháp rõ ràng viết trong nghiên cứu đầy đủ.
66	Evidence-based drug-herbal interactions.	Life Sciences	2006		Loại	Không có phương pháp rõ ràng viết trong nghiên cứu đầy đủ.
67	Use of herbal therapies to relieve pain: a review of efficacy and adverse effects.	Pain management nursing	2005		Loại	Không phải TQHT tập trung về tương tác thuốc - dược liệu (chủ yếu là hiệu quả giảm đau, an toàn, tdkmm)
68	An evidence-based systemic review Echinacea E. angustifolia DC, E. pallida, E. purpurea by the Natural Standard Research Collaboration.	Journal of herbal pharmacotherapy	2005	Không có tóm tắt	Loại	Không đề cập phương pháp trong nghiên cứu đầy đủ.
69	A review of the use of CAM therapy and the sources of accurate and reliable information.	Journal of managed care pharmacy	2005		Loại	Không liên quan đến tương tác thuốc - dược liệu.
70	Natural health product-drug	Therapeutic Drug	2005		Chọn	- TQHT các thử nghiệm lâm

	interactions: a systematic review of clinical trials.	Monitoring				sàng về tương tác thuốc-sản phẩm tự nhiên. - Có viết về phương pháp trong nghiên cứu đầy đủ.
71	Herbal treatment for HIV/AIDS not recommended.	The Lancet infectious diseases	2005	Loại		Không có tóm tắt, nghiên cứu đầy đủ. Loại do tiêu đề không liên quan.
72	What's cooking with garlic: is this complementary and alternative medicine for hypertension?	Journal of the American Academy of Nurse Practitioners	2005	Loại		Không liên quan đến tương tác thuốc - dược liệu. Mục tiêu chủ yếu là về tác dụng.
73	NCCAM herbal supplement studies underway in the United States.	The Case manager	2005	Không có tóm tắt.	Loại	Không đề cập phương pháp trong nghiên cứu đầy đủ.
74	Herbal medications commonly used in the practice of rheumatology: mechanisms of action, efficacy, and side effects.	Seminars in arthritis and rheumatism	2005	Loại		Tổng quan về hiệu quả, độc tính, không tập trung vào tương tác thuốc - dược liệu.
75	The rational use of dietary	The Mount Sinai	2005	Loại		Không liên quan đến tương tác

	supplements and nutraceuticals in clinical medicine.	journal of medicine, New York				thuốc - dược liệu
76	Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions.	Archives of internal medicine	2005	Loại		Không tập trung về tương tác thuốc - dược liệu.
77	Herbal interactions involving cytochrome p450 enzymes: a mini review.	Toxicological reviews	2004		Loại	Không đề cập về phương pháp trong nghiên cứu đầy đủ.
78	Herbal therapies.	Journal of psychosocial nursing and mental health services	2005	Không có tóm tắt	Loại	Không đề cập phương pháp trong nghiên cứu đầy đủ.
79	Natural health product-HIV drug interactions: a systematic review.	International journal of STD & AIDS	2005		Chọn	- Tổng quan hệ thống về tương tác thuốc HIV-sản phẩm tự nhiên. - Trình bày phương pháp rõ ràng trong nghiên cứu đầy đủ.
80	Vitex agnus castus: a systematic review of adverse	Drug Safety	2005	Loại		Không phải TQHT tập trung về tương tác thuốc - dược liệu

	events.					(đánh giá về an toàn: cả tdkmm và tương tác)
81	Treatment of vertigo with a homeopathic complex remedy compared with usual treatments: a meta-analysis of clinical trials.	Arzneimittel-Forschung	2005	Loại		Không liên quan tương tác thuốc - dược liệu.
82	Cranberry for prevention of urinary tract infections.	American family physician	2004		Loại	Không có phương pháp rõ ràng trong nghiên cứu đầy đủ.
83	Adverse effects of St. John's Wort: a systematic review.	The Journal of clinical psychiatry	2004	Loại		Tổng quan về an toàn và dung nạp bao gồm cả tdkmm, tương tác...Không tập trung về tương tác thuốc - dược liệu.
84	A brief history of time: the power of botanical systematic reviews.	Journal of alternative and complementary medicine	2004		Loại	Không đề cập đến phương pháp trong nghiên cứu đầy đủ.
85	Drug interactions with St John's wort : mechanisms and clinical	Drug Safety	2004		Chọn	- TQHT về tương tác thuốc với dược liệu cụ thể.

	implications.					- Trình bày phương pháp rõ ràng trong nghiên cứu đầy đủ.
86	Implications of herbal alternative medicine for electroconvulsive therapy.	The journal of ECT	2004	Loại		Mục tiêu không tập trung vào tương tác, phương pháp đề cập đến rất nhiều từ khóa thuộc các tiêu chí khác nhau
87	Complementary and alternative interventions in asthma, allergy, and immunology.	Annals of allergy, asthma & immunology	2004	Loại		Không liên quan tương tác thuốc - dược liệu.
88	Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort.	Journal of psychopharmacology	2004		Chọn	- Tổng quan về tương tác dược động của thuốc và St John's wort. - Trình bày phương pháp tìm kiếm tài liệu trong nghiên cứu đầy đủ.
89	Interaction of St John's wort with conventional drugs: systematic review of clinical	British Medicine Journal	2004		Chọn	- Tổng quan hệ thống về tương tác thuốc và St John's wort.

	trials.					- Có phương pháp khá rõ ràng trong nghiên cứu đầy đủ
90	Complementary and alternative approaches to the treatment of persistent musculoskeletal pain.	The Clinical journal of pain	2004	Loại		Không liên quan tương tác thuốc - dược liệu.
91	Herb-drug interactions: an evidence based approach.	Current Medicinal Chemistry	2004		Loại	Không đề cập đến phương pháp trong nghiên cứu đầy đủ.
92	Drug interactions with herbal products and grapefruit juice: a conference report.	Clinical Pharmacology and Therapeutics	2004	Loại		Không có tóm tắt, nghiên cứu đầy đủ nhưng loại do tiêu đề: chỉ là một báo cáo hội thảo
93	Naturoceutical agents in the management of cardiovascular disease.	American journal of cardiovascular drugs	2002	Loại		Không tập trung về tương tác thuốc - dược liệu
94	Evaluation of HIV drug interaction web sites.	The Annals of pharmacotherapy	2003	Loại		Không phải tổng quan về tương tác thuốc - dược liệu mà về các trang web.

95	Systematic review: hepatotoxic events associated with herbal medicinal products.	Alimentary pharmacology & therapeutics	2003	Loại		Mục tiêu hướng đến độc tính trên gan, không tập trung vào tương tác thuốc - dược liệu.
96	Alternative medicines and the liver.	Liver international Study of the Liver	2003	Loại		Tổng quan về an toàn bao gồm cả tương tác và tdkmm. Không tập trung vào tương tác
97	St John's wort: a systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist.	Psychosomatics	2003	Loại		Tổng quan hệ thống về tdkmm, độc tính, tương tác không tập trung về tương tác thuốc - dược liệu.
98	Serious psychiatric and neurological adverse effects of herbal medicines – a systematic review.	Acta psychiatrica Scandinavica	2003	Loại		Mục tiêu hướng đến tdkmm, không tập trung vào tương tác thuốc - dược liệu.
99	Cardiovascular adverse effects of herbal medicines: a systematic review of the recent literature.	The Canadian journal of cardiology	2003	Loại		Mục tiêu hướng đến tdkmm, không tập trung vào tương tác thuốc - dược liệu.

100	Herbs for serum cholesterol reduction: a systematic view.	The Journal of family practice	2003	Loại		Không liên quan đến tương tác thuốc - dược liệu. Chủ yếu quan tâm đến hiệu quả.
101	Herbivore responses to plant secondary compounds: a test of phytochemical coevolution theory.	The American naturalist	2003	Loại		Không liên quan đến tương tác thuốc - dược liệu.
102	Drug-herb interaction among commonly used conventional medicines: a compendium for health care professionals.	American journal of therapeutics	2003		Chọn	Tổng quan tương tác thuốc - dược liệu, có phương pháp rõ ràng.
103	Herbs commonly used by women: an evidence-based review.	American journal of obstetrics and gynecology	2003	Loại		Không tập trung vào tương tác thuốc - dược liệu.
104	Herbal medicines for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review.	Rheumatology	2003	Loại		Không tập trung vào tương tác thuốc - dược liệu.
105	Herbs commonly used by women:	Disease-a-month	2002	Loại		

	an evidence-based review.					Không tập trung vào tương tác thuốc - dược liệu.
106	The emerging recognition of herb-drug interactions with a focus on St. John's wort (Hypericum perforatum).	Psychopharmacology bulletin	2001			Không lấy được nghiên cứu đầy đủ. Không quyết định được.
107	St John's wort (Hypericum perforatum): drug interactions and clinical outcomes.	British Journal of Clinical Pharmacology	2002	Loại		Phương pháp không rõ ràng
108	Herbal medicines-evidence and drug interactions in clinical practice.	Ugeskrift for laeger	2002		Loại	Nghiên cứu đầy đủ bằng tiếng Đan Mạch.
109	Known and hidden sources of caffeine in drug, food, and natural products.	Journal of the American Pharmaceutical Association	2002	Loại		Tổng quan dược lý, dược động học, tdkmm, tương tác của cafein, không phải tổng quan về tương tác thuốc - dược liệu.
110	Panax ginseng: a systematic review of adverse effects and drug	Drug Safety	2002		Loại	Tương tác được trích xuất từ dữ liệu về tdkmm, không tập

	interactions.					trung tâm kiểm và tổng hợp về tương tác.
111	A systematic review of the safety of kava extract in the treatment of anxiety.	Drug Safety	2002		Loại	Chủ yếu về tdkmm, không tổng quan hệ thống về tương tác.
112	Herbal medicine: potential for intoxication and interactions with conventional drugs. Poppenga RH.	Clinical techniques in small animal practice	2002		Loại	Không có phương pháp rõ ràng trong nghiên cứu đầy đủ.
113	St John's Wort supplements endanger the success of organ transplantation.	Archives of surgery	2002		Loại	Tương tác thuốc -dược liệu không phải tiêu chí chính mà là tdkmm.
114	Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review.	Drugs	2001		Chọn	- TQHT về tương tác thuốc kê đơn và dược liệu. - Có viết về phương pháp trong nghiên cứu đầy đủ.
115	Herb-drug interactions: review and	British Journal of	2001		Chọn	- Tổng quan và đánh giá bằng

	assessment of report reliability.	Clinical Pharmacology				chứng về tương tác thuốc dược liệu. - Có viết về phương pháp trong nghiên cứu đầy đủ.
116	Herbal medicines and perioperative care.	JAMA : the journal of the American Medical Association	2001	Loại		Không tập trung về tương tác thuốc - dược liệu, đưa ra các vấn đề về hiệu quả, an toàn.
117	Medicinal herbs: answers and advice, part 1.	Hospital practice	2001	Loại		Không tập trung về tương tác thuốc - dược liệu.
118	Effectiveness of St John's wort in major depression: a randomized controlled trial.	JAMA : the journal of the American Medical Association	2001	Loại		Thiết kế nghiên cứu: thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, không phải tổng quan hệ thống.
119	Interaction between warfarin and danshen (Salvia miltiorrhiza).	The Annals of pharmacotherapy	2001		Loại	Phương pháp không rõ ràng.
120	Pharmacognosy in the 21st century.	The Journal of pharmacy and pharmacology	2001	Loại		Bao gồm nhiều tiêu chí, từ nguyên lý tác dụng sinh học, mô hình tác dụng, tương tác

						thuốc, kiểm soát chất lượng. Không tập trung vào tương tác thuốc-dược liệu.
121	Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence.	The Annals of pharmacotherapy	2000		Loại	Phương pháp không rõ ràng.
122	Pharmacists' knowledge and attitudes toward herbal medicine.	The Annals of pharmacotherapy	2000		Loại	Không liên quan đến tương tác thuốc - dược liệu.
123	Psychotropic medications from natural products: a review of promising research and recommendations.	Alternative therapies in health and medicine	2000		Loại	Không phải tổng quan về tương tác thuốc - dược liệu. Không tập trung vào tương tác.
124	Herbal-drug therapy interactions: a focus on dementia.	Current opinion in clinical nutrition and metabolic care	2001		Chọn	- Chủ đề: tương tác thuốc - dược liệu, tập trung trên bệnh nhân sa sút trí tuệ. - Trình bày phương pháp trong nghiên cứu đầy đủ.
125	Assessing the risks and benefits	Alternative	1999		Loại	Tổng quan đánh giá lợi ích

	of herbal medicine: an overview of scientific evidence.	therapies in health and medicine				nguy cơ, không phải tổng quan tập trung về tương tác thuốc - dược liệu.
126	Unsafe and potentially safe herbal therapies.	American journal of health-system pharmacy	1999	Loại		Không tập trung vào tương tác mà tập trung vào an toàn của dược liệu.

Phụ lục 3. Bảng rà soát dược liệu cụ thể

STT	Tên dược liệu (Anh, Latin, Việt)	Có thể TT với thuốc tổng hợp	TT liên quan tới hỗn hợp dược liệu	Không tìm thấy TT với thuốc tổng hợp	Dược liệu có ở VN*	Đã có TQHT
1	African potato <i>Hypoxis hemerocallidea</i> Fisch.Mey. & Avé-Lall. (Hypoxidaceae)	✓				
2	Agnus castus <i>Vitex agnus-castus</i> L. (Lamiaceae)	✓				
3	Agrimony <i>Agrimonia eupatoria</i> L. (Rosaceae) Long nha thảo	✓			✓	
4	Alfalfa <i>Medicago sativa</i> L. (Fabaceae)	✓				
5	Aloe vera <i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f. (Aloaceae) Lô hội	✓			✓	
6	Aloes <i>Aloe barbadensis</i> Mill., <i>Aloe ferox</i> Mill., <i>Aloe perryi</i> Baker (Aloaceae) Lô hội	✓			✓	✓
7	Andrographis	✓			✓	

	<i>Andrographis paniculata</i> Nees (Acanthaceae) Công cộng					
8	Angel's trumpet <i>Datura suaveolens</i> Humb. & Bonpl. ex Willd. (Solanaceae)			✓		
9	Aniseed <i>Pimpinella anisum</i> L. (Apiaceae) Dương hồi hương	✓			✓	
10	Aristolochia <i>Aristolochia species</i> (Aristolochiaceae)			✓		
11	Arjuna <i>Terminalia arjuna</i> Wight & Arn. (Combretaceae)					
12	Artichoke <i>Cynara scolymus</i> L. (Asteraceae)			✓		
13	Asafoetida <i>Ferula asafoetida</i> L. (Apiaceae)	✓				
14	Ashwagandha <i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal (Solanaceae)	✓				
15	Asparagus <i>Asparagus officinalis</i> L. (Asparagaceae)	✓				
16	Astragalus <i>Astragalus membranaceus</i>	✓			✓	

	Bunge (Fabaceae) Hoàng Kỳ					
17	Avens <i>Geum urbanum</i> L. (Rosaceae)			✓		
18	Bacopa <i>Bacopa monnieri</i> (L.) Penn. (Scrophulariaceae)			✓		
19	Baical skullcap <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi (Lamiaceae) Hoàng Cầm				✓	
20	Balm of Gilead <i>Populus gileadensis</i> Rouleau and other <i>Populus</i> <i>species</i> (Salicaceae)			✓		
21	Bayberry <i>Myrica cerifera</i> L. (Myricaceae)			✓		
22	Bearberry <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng (Ericaceae)		✓			
23	Berberis <i>Berberis vulgaris</i> L. and <i>Berberis aristata</i> DC. (Berberidaceae)			✓		
24	Bergamot oil <i>Citrus bergamia</i> Risso (Rutaceae)					
25	Bilberry <i>Vaccinium myrtillus</i> L.			✓		

	(Ericaceae)					
26	Bistort <i>Polygonum bistorta</i> L. (Polygonaceae)			✓		
27	Bitter orange <i>Citrus aurantium</i> L. var <i>amara</i> L. (Rutaceae) Cam chua, cam đắng, chỉ thực, chỉ xác.	✓			✓	
28	Black cohosh <i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt. (Ranunculaceae)	✓				
29	Black haw <i>Viburnum prunifolium</i> L. (Caprifoliaceae)			✓		
30	Blessed thistle <i>Cnicus benedictus</i> L. (Asteraceae)			✓		
31	Bloodroot <i>Sanguinaria canadensis</i> L. (Papaveraceae)			✓		
32	Blue cohosh <i>Caulophyllum</i> <i>thalicroides</i> (L.) Michx. (Berberidaceae)			✓		
33	Bogbean <i>Menyanthes trifoliata</i> L. (Menyanthaceae)			✓		
34	Boldo <i>Peumus boldus</i> Molina (Monimiaceae)	✓				

35	Boneset <i>Eupatorium perfoliatum</i> L. (Asteraceae)			✓		
36	Boswellia <i>Boswellia serrata</i> Roxb. (Burseraceae)	✓				
37	Bromelain <i>Ananas comosus</i> (L.) Merr. (Bromeliaceae)	✓				
38	Broom <i>Cytisus scoparius</i> (L.) Link. (Fabaceae)			✓		
39	Buchu <i>Agathosma betulina</i> (Bergius) Pillans (Rutaceae)		✓			
40	Bugleweed <i>Lycopus virginicus</i> (L.) Michx. and <i>Lycopus</i> <i>europaeus</i> L. (Lamiaceae)			✓		
41	Bupleurum <i>Bupleurum falcatum</i> L. (Apiaceae) Sài hồ Bắc		✓		✓	
42	Burdock <i>Arctium lappa</i> L. (Asteraceae)			✓		
43	Burnet <i>Sanguisorba officinalis</i> L. (Rosaceae) Địa du	✓			✓	
44	Butcher's broom			✓		

	<i>Ruscus aculeatus</i> L. (Ruscaceae)					
45	Butterbur <i>Petasites hybridus</i> (L.) G.Gaertn., B.Mey. & Scherb. (Asteraceae)			✓		
46	Calamus <i>Acorus calamus</i> L. (Acoraceae)			✓		
47	Calendula <i>Calendula officinalis</i> L. (Asteraceae)			✓		
48	Cannabis <i>Cannabis sativa</i> L. (Cannabaceae) Gai dầu	✓			✓	
49	Capsicum <i>Capsicum species</i> (Solanaceae) Ớt	✓			✓	
50	Cascara <i>Rhamnus purshiana</i> DC. (Rhamnaceae)			✓		
51	Cassia <i>Cinnamomum cassia</i> Blume Quế	✓	✓		✓	✓
52	Cat's claw <i>Uncaria tomentosa</i> DC., <i>Uncaria guianensis</i> J.F.Gmel. (Rubiaceae) Câu đăng	✓			✓	

53	Celery <i>Apium graveolens</i> L. (Apiaceae)			✓		
54	Centaury <i>Centaurium erythraea</i> Rafn. (Gentianaceae)			✓		
55	Chamomile, German <i>Matricaria recutita</i> L. (Asteraceae)	✓				
56	Chamomile, Roman <i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All (Asteraceae)			✓		
57	Chaparral <i>Larrea tridentata</i> Coville (Zygophyllaceae)	✓				
58	Chinese angelica <i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels (Apiaceae) Đương quy	✓			✓	
59	Chirata <i>Swertia chirayita</i> (Roxb.) H.Karst. (Gentianaceae)			✓		
60	Clivers <i>Galium aparine</i> L. (Rubiaceae)			✓		
61	Clove <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M.Perry (Myrtaceae) Đinh hương	✓			✓	
62	Cocoa	✓			✓	

	<i>Theobroma cacao</i> L. (Sterculiaceae) Ca cao					
63	Coffee <i>Coffea</i> L. <i>species</i> . (Rubiaceae)	✓				
64	Cola <i>Cola acuminata</i> Schott & Endl. or <i>Cola nitida</i> Schott & Endl. (Sterculiaceae) Cô ca	✓			✓	
65	Coltsfoot <i>Tussilago farfara</i> L. (Asteraceae)			✓		
66	Coptis <i>Coptis chinensis</i> Franch (Ranunculaceae)			✓		
67	Corn silk <i>Zea mays</i> L. (Poaceae) Râu ngô		✓		✓	
68	Cotton <i>Gossypium herbaceum</i> L. (Malvaceae) Bông	✓			✓	
69	Cowslip <i>Primula veris</i> L. (Primulaceae)			✓		
70	Cramp bark <i>Viburnum opulus</i> L. (Caprifoliaceae)			✓		
71	Cranberry	✓				

	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Ericaceae)					
72	Damiana <i>Turnera diffusa</i> Willd. ex Schult. (Turneraceae)			✓		
73	Dandelion <i>Taraxacum officinale</i> Weber (Asteraceae) Bồ công anh Trung Quốc	✓			✓	
74	Danshen <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge (Lamiaceae) Đan sâm	✓			✓	✓
75	Devil's claw <i>Harpagophytum</i> <i>procumbens</i> (Burch.) DC. (Pedaliaceae)	✓				
76	Echinacea <i>Echinacea species</i> (Asteraceae)	✓				
77	Eclipta <i>Eclipta alba</i> Hassk (Asteraceae)			✓		
78	Elder <i>Sambucus nigra</i> L. (Caprifoliaceae)	✓				
79	Elecampane <i>Inula helenium</i> L. (Asteraceae)			✓		
80	Ephedra <i>Ephedra sinica</i> Stapf.,	✓			✓	

	<i>Ephedra gerardiana</i> Wall., <i>Ephedra equisetina</i> Bunge (Ephedraceae) Ma hoàng					
81	Epimedium <i>Epimedium brevicornu</i> Maxim. (Berberidaceae) Dâm dương hoắc	✓			✓	
82	European goldenrod <i>Solidago virgaurea</i> L. (Asteraceae)			✓		
83	Evening primrose oil <i>Oenothera biennis</i> L. (Onagraceae)	✓				
84	Fenugreek <i>Trigonella foenum-graecum</i> L. (Fabaceae)	✓				
85	Feverfew <i>Tanacetum parthenium</i> Sch.Bip. (Asteraceae)	✓				
86	Flaxseed <i>Linum usitatissimum</i> L. (Linaceae)	✓				
87	Frangula <i>Rhamnus frangula</i> L. (Rhamnaceae)			✓		
88	Fumitory <i>Fumaria officinalis</i> L. (Papaveraceae)			✓		
89	Garlic <i>Allium sativum</i> L.	✓			✓	

	(Alliaceae) Tỏi					
90	Ginger <i>Zingiber officinale</i> Roscoe (Zingiberaceae) Gừng	✓	✓		✓	
91	Ginkgo <i>Ginkgo biloba</i> L. (Ginkgoaceae) Bạch quả	✓	✓		✓	✓
92	Ginseng <i>Panax ginseng</i> C.A.Mey (Araliaceae) Nhân sâm	✓			✓	✓
93	Glossy privet <i>Ligustrum lucidum</i> W.T.Aiton (Oleaceae)			✓		
94	Goat's rue <i>Galega officinalis</i> L. (Fabaceae)			✓		
95	Goldenseal <i>Hydrastis canadensis</i> L. (Ranunculaceae)	✓				
96	Gotu kola <i>Centella asiatica</i> (L.) Urb. (Apiaceae)			✓		
97	Grapefruit <i>Citrus paradisi</i> Macfad. (Rutaceae)	✓				
98	Grapeseed	✓				

	<i>Vitis vinifera</i> L. (Vitaceae)					
99	Gravel root <i>Eupatorium purpureum</i> L. (Asteraceae)			✓		
100	Greater celandine <i>Chelidonium majus</i> L. (Papaveraceae)			✓		
101	Ground ivy <i>Glechoma hederacea</i> L. (Lamiaceae)			✓		
102	Guarana <i>Paullinia cupana</i> Kunth (Sapindaceae)		✓			
103	Guggul <i>Commiphora wightii</i> (Arn.) Bhandari (Burseraceae)	✓				
104	Hawthorn <i>Crataegus laevigata</i> (Poir.) DC., <i>Crataegus monogyna</i> Jacq. (Rosaceae)	✓				
105	Henbane <i>Hyoscyamus niger</i> L. (Solanaceae)			✓		
106	Hibiscus <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (Malvaceae)	✓				
107	Holy basil <i>Ocimum sanctum</i> L. (Lamiaceae) Húng quế	✓			✓	
108	Honeybush			✓		

	<i>Cyclopia species</i> (Fabaceae)					
109	Hoodia <i>Hoodia gordonii</i> (Masson) Sweet ex Decne. (Asclepiadaceae)			✓		
110	Hops <i>Humulus lupulus</i> L. (Cannabaceae) Hublon, hương bia, hoa bia.	✓			✓	
111	Horse chestnut <i>Aesculus hippocastanum</i> L. (Hippocastanaceae)	✓				
112	Horsetail <i>Equisetum arvense</i> L. (Equisetaceae) Mộc tặc		✓		✓	
113	Ispaghula <i>Plantago ovata</i> Forssk (Plantaginaceae)	✓				
114	Jamaica dogwood <i>Piscidia piscipula</i> (L.) Sarg. (Fabaceae)			✓		
115	Java tea <i>Orthosiphon stamineus</i> Ben th. (Lamiaceae)			✓		
116	Juniper <i>Juniperus communis</i> L. (Cupressaceae)		✓			
117	Karela <i>Momordica charantia</i> L. (Cucurbitaceae)	✓			✓	

	Muối đắng					
118	Kava <i>Piper methysticum</i> G.Forst. (Piperaceae)	✓				
119	Kelp <i>Fucus vesiculosus</i> L. and other species (Fucaceae)	✓				
120	Kudzu <i>Pueraria montana</i> (Lour.) Merr. (Fabaceae)	✓				
121	Lapacho <i>Tabebuia avellanedae</i> Lorentz ex Griseb. (Bignoniaceae)	✓				
122	Lemon balm <i>Melissa officinalis</i> L. (Lamiaceae)			✓		
123	Lime flower <i>Tilia cordata</i> Mill. (Malvaceae)	✓				
124	Liquorice <i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (Fabaceae) Cam thảo	✓			✓	
125	Lycium <i>Lycium barbarum</i> L. (Solanaceae) Câu kỷ tử	✓			✓	
126	Mate <i>Ilex paraguariensis</i> A. St.-	✓				

	Hil. (Aquifoliaceae)					
127	Meadowsweet <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim. (Rosaceae)	✓				
128	Melilot <i>Melilotus officinalis</i> (L.) Pall. (Fabaceae)	✓				
129	Milk thistle <i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. (Asteraceae)	✓				
130	Motherwort <i>Leonurus cardiaca</i> L. (Lamiaceae)			✓		
131	Nettle <i>Urtica dioica</i> L. (Urticaceae)			✓		
132	Oregon grape <i>Mahonia aquifolium</i> (Pursh) Nutt. (Berberidaceae)			✓		
133	Parsley <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) A.W.Hill (Apiaceae)		✓			
134	Passiflora <i>Passiflora incarnata</i> L. (Passifloraceae)	✓			✓	
135	Pelargonium <i>Pelargonium sidoides</i> DC. and <i>Pelargonium reniforme</i> Curt. (Geraniaceae)	✓				
136	Pennyroyal	✓				

	<i>Mentha pulegium</i> L. or <i>Hedeoma pulegioides</i> Pers. (Lamiaceae)					
137	Pepper <i>Piper nigrum</i> L. (Piperaceae) Hồ tiêu	✓			✓	
138	Peppermint <i>Mentha piperita</i> L. (Lamiaceae) Bạc hà Âu	✓			✓	
139	Plantain <i>Plantago major</i> L. (Plantaginaceae)			✓		
140	Pleurisy root <i>Asclepias tuberosa</i> L. (Asclepiadaceae)	✓				
141	Prickly ash <i>Zanthoxylum americanum</i> Mill., <i>Zanthoxylum clava-</i> <i>herculis</i> L. (Rutaceae)			✓		
142	Pumpkin <i>Cucurbita pepo</i> L. (Cucurbitaceae) Bí ngô		✓		✓	
143	Pycnogenol <i>Pinus pinaster</i> Aiton (Pinaceae)	✓				
144	Pygeum <i>Prunus africana</i> (Hook.f.) Kalkman (Rosaceae)			✓		

145	Raspberry leaf <i>Rubus idaeus</i> L. (Rosaceae)			✓		
146	Red clover <i>Trifolium pratense</i> L. (Fabaceae)	✓				
147	Red vine leaf <i>Vitis vinifera</i> L. (Vitaceae)			✓		
148	Rhodiola <i>Rhodiola rosea</i> L. (Crassulaceae)	✓				
149	Rhubarb <i>Rheum officinale</i> Baill., <i>Rheum palmatum</i> L. (Polygonaceae) Đại hoàng		✓		✓	
150	Ribwort plantain <i>Plantago lanceolata</i> L. (Plantaginaceae)			✓		
151	Rooibos <i>Aspalathus linearis</i> (Burm.f.) R.Dahlgren (Fabaceae)	✓				
152	Rosemary <i>Rosmarinus officinalis</i> L. (Lamiaceae)	✓				
153	Sage <i>Salvia officinalis</i> L. (Lamiaceae)			✓		
154	Sarsaparilla <i>Smilax</i> L. species. (Smilacaceae)			✓		

155	Saw palmetto <i>Serenoa repens</i> (W. Bartram) J.K. Small (Arecaceae)	✓				
156	Senna <i>Cassia senna</i> L., <i>Cassia angustifolia</i> Vahl. (Fabaceae)	✓				
157	Schisandra <i>Schisandra chinensis</i> K.Koch (Schisandraceae) Ngũ Vị Tử	✓			✓	
158	Shatavari <i>Asparagus racemosus</i> Willd. (Asparagaceae)	✓				
159	Skullcap <i>Scutellaria lateriflora</i> L. (Lamiaceae)			✓		
160	Soya <i>Glycine max</i> (L.Merr.) (Fabaceae) Đậu nành	✓			✓	
161	Squill <i>Drimia maritima</i> (L.) Stearn (Asparagaceae/Hyacinthaceae)	✓				
162	St John's wort <i>Hypericum perforatum</i> L. (Clusiaceae)	✓				
163	Starflower oil	✓				

	<i>Borago officinalis</i> L. (Boraginaceae)					
164	Sweet wormwood <i>Artemisia annua</i> L. (Asteraceae)			✓		
165	Tea <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (Theaceae) Chè xanh	✓			✓	
166	Thyme <i>Thymus vulgaris</i> L. (Lamiaceae)			✓		
167	Tolu balsam <i>Myroxylon balsamum</i> (L.) Harms (Fabaceae)			✓		
168	Tribulus <i>Tribulus terrestris</i> L. (Zygophyllaceae)			✓		
169	Turmeric <i>Curcuma longa</i> L. (Zingiberaceae) Nghê	✓			✓	
170	Valerian <i>Valeriana officinalis</i> L. (Valerianaceae)	✓				
171	Vervain <i>Verbena officinalis</i> L. (Verbenaceae) Mã tiên thảo, cỏ roi ngựa	✓			✓	
172	White horehound <i>Marrubium vulgare</i> L.			✓		

	(Lamiaceae)					
173	Wild yam <i>Dioscorea villosa</i> L. (Dioscoreaceae)			✓		
174	Willow <i>Salix species</i> (Salicaceae)			✓		
175	Yarrow <i>Achillea millefolium</i> L. (Asteraceae)			✓		

* Dược liệu Việt Nam chỉ được đối chiếu với các dược liệu có thể có tương tác (Xem phân phương pháp)

Phụ lục 4. Bảng lựa chọn các nghiên cứu tương tác thuốc – hoàng cầm

STT	Tên nghiên cứu	Tạp chí	Năm xuất bản	Chọn/loại nghiên cứu		Lý do cụ thể
				Dựa trên tiêu đề /tóm tắt	Dựa trên bản đầy đủ	
Tìm kiếm PubMed/Medline						
1	Concentration-dependent inhibitory effect of Baicalin on the plasma protein binding and metabolism of cloroxazon, a CYP2E1 probe substrate, in rats <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> .	PloS one	2013		Chọn	Nghiên cứu về tác dụng ức chế trên sự gắn protein huyết tương và chuyển hóa của một cơ chất CYP 2E1 ở chuột của baicalein, một chất hóa học có trong rễ hoàng cầm.
2	Herb-drug interaction of 50 Chinese herbal medicines on CYP3A4 activity in vitro and in vivo.	The American journal of Chinese medicine	2012		Chọn	Nghiên cứu về tác dụng của 50 dược liệu, trong đó có hoàng cầm trên hoạt động của CYP 3A4.
3	The absorption characterization effects and mechanism of Radix	Journal of Ethnopharmacology	2012	Loại		Nghiên cứu về tác động của đương quy đối với baicalin trong hoàng

	Angelicae dahuricae extracts on baicalin in Radix Scutellariae using in vivo and in vitro absorption models.	logy				cầm, không liên quan tới tương tác thuốc - dược liệu.
4	Pharmacological effects and pharmacokinetics properties of Radix Scutellariae and its bioactive flavones.	Biopharmaceutics & drug disposition	2011	Loại		Nghiên cứu tổng quan.
5	In vitro and in situ evaluation of herb-drug interactions during intestinal metabolism and absorption of baicalein.	Journal of Ethnopharmacology	2012		Chọn	Nghiên cứu về ảnh hưởng của một số hợp chất đối với quá trình hấp thu và chuyển hóa baicalein (hợp chất có trong hoàng cầm) ở ruột.
6	Effects of S/B remedy containing Scutellaria baicalensis and Bupleurum scorzonerifolium on hepatic interleukin-6 related signal transducer and activator of transcription 3 activation in mice	Biological & Pharmaceutical Bulletin	2011		Loại	Không liên quan tương tác thuốc - dược liệu.

	through cell-cell interaction.					
7	Combination of baicalein and Amphotericin B accelerates <i>Candida albicans</i> apoptosis.	Biological & Pharmaceutical Bulletin	2011		Chọn	Nghiên cứu về tác dụng hiệp đồng của baicalein và amphotericin B trong điều trị nấm <i>C.albican</i> .
8	Absence of drug interaction between Hwang-Ryun-Hae-Dok-Tang and phenolsulfonphthalein.	Archives of pharmacal research	2010	Loại		Đa dược liệu.
9	Effects of <i>Angelicae tenuissima</i> radix, <i>Angelicae dahuricae</i> radix and <i>Scutellariae</i> radix extracts on cytochrome P450 activities in healthy volunteers.	Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology	2009		Chọn	Nghiên cứu đánh giá tác dụng của 3 dược liệu trong đó có hoàng cầm trên hoạt động CYP 450 ở người tình nguyện khỏe mạnh.
10	Baicalin, a prodrug able to reach the CNS, is a prolyl oligopeptidase inhibitor.	Bioorganic & Medicinal Chemistry	2008	Loại		Không liên quan tới tương tác thuốc - dược liệu.
11	Neuroprotective effect of baicalein against MPTP neurotoxicity: behavioral,	Neuroscience letters	2008	Loại		Không liên quan tới tương tác thuốc - dược liệu.

	biochemical and immunohistochemical profile.					
12	Comparative pharmacokinetics of baicalin after oral administration of pure baicalin, Radix scutellariae extract and Huang-Lian-Jie-Du-Tang to rats.	Journal of Ethnopharmacology	2007		Loại	Không liên quan tới tương tác thuốc - dược liệu.
13	Pharmacokinetic comparisons of Shuang-Huang-Lian with the different combinations of its constitutional herbs.	Journal of Ethnopharmacology	2006		Loại	Không liên quan tới tương tác thuốc - dược liệu.
14	Effects of Scutellaria baicalensis Georgi on macrophage-hepatocyte interaction through cytokines related to growth control of murine hepatocytes.	Experimental biology and medicine	2006		Loại	Không liên quan tới tương tác thuốc - dược liệu.
15	Scutellariae radix extracts suppress ethanol-induced	Brain research. Molecular brain	2005		Loại	Không liên quan tới tương tác thuốc - dược liệu.

	caspase-11 expression and cell death in N(2)a cells.	research				
16	Herb-drug interactions: a literature review.	Drugs	2005	Loại		Nghiên cứu tổng quan
17	Cellular mechanism for potentiation of Ca ²⁺ -mediated Cl ⁻ secretion by the flavonoid baicalein in intestinal epithelia.	The Journal of Biological Chemistry	2004			Không liên quan tới tương tác thuốc - dược liệu.
18	Significant decrease of cyclosporine bioavailability in rats caused by a decoction of the roots of Scutellaria baicalensis.	Planta Medica	2004		Chọn	Nghiên cứu về sự giảm SKD của cyclosporin gây ra bởi nước sắc hoàng cầm.
19	Electrochemical investigations of baicalin and DNA-baicalin interactions.	Analytical and bioanalytical chemistry	2004	Loại		Không liên quan tương tác thuốc - dược liệu.
20	Cytotoxic and radical scavenging activity of blended herbal extracts.	In vivo	2002	Loại		Không liên quan tương tác thuốc - dược liệu.

21	Chemical changes of compatibility for shaoyao decoction.	China journal of Chinese materia medica	1998	Loại		Không liên quan tương tác thuốc - dược liệu.
22	Flavonoid baicalin inhibits HIV-1 infection at the level of viral entry.	Biochemical and biophysical research communications	2000	Loại		Không liên quan tương tác thuốc - dược liệu.
23	Effects of Shosaiko-to-go-keishikashakuyaku-to (TJ-960) on the valproic acid induced anomalies of rat fetuses.	Folia pharmacologica Japonica	1990	Loại		Đa dược liệu
Danh sách tài liệu tham khảo						
24	Modulation of microsomal cytochrome P450 by Scutellariae radix and Gentianae scabrae radix in rat liver.	The American journal of Chinese medicine	1996		Chọn	Nghiên cứu về điều chỉnh CYP450 ở gan chuột (liên quan đến chuyển hóa thuốc) của hoàng cầm.
25	Effects of flavonoids isolated	Journal of	2002		Chọn	Nghiên cứu về điều chỉnh CYP450

	from <i>Scutellariae radix</i> on cytochrome P-450 activities in human liver microsomes.	Toxicology and Environmental Health				ở gan chuột (liên quan đến chuyển hóa thuốc) của các thành phần chứa trong hoàng cầm.
26	Effects of baicalein and wogonin on drug-metabolizing enzymes in C57BL/6J mice.	Life Sciences	2000		Chọn	Nghiên cứu về ảnh hưởng của enzym chuyển hóa thuốc ở chuột của thành phần hoạt chất chứa trong hoàng cầm.
27	Synergistic effects of baicalein with ciprofloxacin against NorA over-expressed methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) and inhibition of MRSA pyruvate kinase.	Journal of Ethnopharmacology	2011		Chọn	Nghiên cứu về tác dụng hiệp đồng của baicalein (một thành phần trong hoàng cầm) với ciprofloxacin chống lại tụ cầu vàng kháng methicilin.
28	In vitro synergistic effects of baicalin with oxytetracycline and tetracycline against <i>Staphylococcus aureus</i> .	The Journal of antimicrobial chemotherapy	2011		Chọn	Nghiên cứu về tác dụng hiệp đồng của baicalin (một thành phần trong hoàng cầm) với oxytetracyclin và tetracyclin chống lại tụ cầu vàng.
29	In vitro synergy of baicalein and	Journal of	2007		Chọn	Nghiên cứu về tác dụng hiệp đồng

	gentamicin against vancomycin-resistant Enterococcus.	microbiology, Immunology, and Infection				của baicalein (một thành phần trong hoàng cầm) và gentamicin trên trực khuẩn đường ruột kháng vancomycin (VRE).
30	In vitro synergism of fluconazole and baicalein against clinical isolates of <i>Candida albicans</i> resistant to fluconazole	Biological & Pharmaceutical Bulletin	2008		Chọn	Nghiên cứu về tác dụng hiệp đồng của baicalin (một thành phần trong hoàng cầm) và fluconazol chống lại nấm <i>Candida</i> kháng tofluconzol.
31	Baicalin synergy with beta-lactam antibiotics against methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and other beta-lactam-resistant strains of <i>S. aureus</i> .	The Journal of Pharmacy and Pharmacology	2000		Chọn	Nghiên cứu về tác dụng hiệp đồng của baicalin (một thành phần trong hoàng cầm) với kháng sinh beta-lactam chống lại MRSA và các tụ cầu vàng kháng beta-lactam khác.
32	Hepatoprotective effect of baicalin, a major flavone from <i>Scutellaria radix</i> , on	Immunopharmacology and immunotoxicol	2003		Chọn	Nghiên cứu về tác dụng bảo vệ gan khỏi tổn thương do paracetamol của baicalin (một thành phần của

	acetaminophen-induced liver injury in mice.	ogy				hoàng cầm).
33	The effect of herbal medicine baicalin on pharmacokinetics of rosuvastatin, substrate of organic anion-transporting polypeptide 1B1.	Clinical Pharmacology and Therapeutics	2007		Chọn	Nghiên cứu trên người về tương tác của baicalin và rosuvastatin
34	Induction of cytochrome P450 2B6 activity by the herbal medicine baicalin as measured by bupropion hydroxylation.	European Journal of Clinical Pharmacology	2009		Chọn	Nghiên cứu trên người về tác dụng của baicalin (một thành phần của hoàng cầm) trên CYP2B6.