

ชื่อพืช	ปลาไหลเผือก
ชื่ออื่นๆ	กรุงบาดาล คะนาง ชะนาง ตรึงบาดาล ตุงสอ ตูงเปาะมิง ตูวอวมิง เพียก หยิกบ่อลอง หยิกไม่ถึง ไหลเผือก เอียนดอน แฮพันซัน (1)
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Eurycoma longifolia</i> Jack (2)
ชื่อพ้อง	<i>Eurycoma latifolia</i> Ridl., <i>E. longifolia</i> var. <i>cochinchinensis</i> Pierre, <i>E. merguensis</i> Planch., <i>E. tavoyana</i> Wall., <i>Manotes asiatica</i> Gagnep., <i>Picroxylon siamense</i> Warb. (2)
ชื่อวงศ์	SIMAROUBACEAE

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้ต้นขนาดเล็ก กิ่งและก้านมีสีดำ ไม่มีหูใบ ใบยาวเป็นใบประกอบแบบขนนกเรียงสลับ มียอดเดี่ยว ออกมาตามปลายกิ่งใหญ่ ใบย่อยรูปหอกหรือรูปหอกแกมรูปไข่กลับ ปลายเรียว ก้านใบสั้น หรือไม่มี ดอกช่อ ขนาดใหญ่สีแดง หรือม่วงแดงออกตามง่ามใบ ใบประดับรูปสามเหลี่ยมขนาดเล็ก ก้านดอกย่อยยาว กลีบรองดอกเล็กโคนติดกันปลายแยกเป็น 5-6 แฉก กลีบดอก 5-6 กลีบ รูปหอก รูปไข่หรือรูปขอบขนานแกมไข่กลับ มีขนนุ่มทั้งสองด้าน เป็นดอกสมบูรณ์เพศ ดอกเพศผู้หรือเพศเมีย เกสรผู้มี 5-6 อัน ท่อเกสรเมียยาว ที่ยอดมี 5-6 แฉก ผลรูปรีหรือรูปไข่ (3, 4)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1. ผลของปลาไหลเผือกต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

1.1 ผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450

สารสกัดน้ำจากรากปลาไหลเผือกมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C8 เมื่อทดสอบในหลอดทดลองด้วยวิธี enzymatic incubation assay มีค่าความเข้มข้นที่ยับยั้งเอนไซม์ได้ครึ่งหนึ่ง (IC₅₀) เท่ากับ 5.79±1.17 มก./มล. ขณะที่สาร quercetin ซึ่งเป็นตัวควบคุมบวกมีค่า IC₅₀ เท่ากับ 1.27±0.14 มก./มล. โดยกลไกในการยับยั้งเอนไซม์ของสารสกัดเป็นการยับยั้งแบบแข่งขัน (competitive inhibition) (5)

สารสกัดมาตรฐาน TAF-273 ซึ่งได้จากการสกัดรากปลาไหลเผือกด้วย 50% เอทานอล ความเข้มข้น 0.01, 0.1, 1, 10, 100 และ 1,000 มก./มล. มีฤทธิ์อ่อนในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP2C19 โดยมีค่า IC₅₀ เท่ากับ 710.20 และ 739.05 มก./มล. ตามลำดับ และไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2, CYP2D6 และ CYP3A4 (6)

สารสกัดเมทานอลจากรากปลาไหลเผือก ความเข้มข้น 1-1,000 มก./มล. มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2, CYP2A6 และ CYP2C19 เมื่อทดสอบในเซลล์ human liver microsomes ซึ่งฤทธิ์แปรผันตามความเข้มข้น แต่ไม่มีผลต่อเอนไซม์ CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 และ CYP3A4 เมื่อทดสอบฤทธิ์ของเอนไซม์ CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19 เพิ่มเติมด้วยวิธี recombinant CYP isozymes พบว่าค่า IC₅₀ ของสารสกัดต่อเอนไซม์ CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19 เท่ากับ 324.9, 797.1 และ 562.9 มก./มล. ตามลำดับ (7)

สาร eurycomanone ซึ่งเป็นสารสำคัญที่แยกได้จากรากปลาไหลเผือก ความเข้มข้น 0.002-500 ไมโครโมลาร์ มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP2C19 ได้ ค่า IC₅₀ เท่ากับ 47.33 และ 167.88 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ แต่ไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2, CYP2D6 และ CYP3A4 (6) อีกการศึกษารายงานว่าสาร eurycomanone ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 และ CYP3A4 โดยมีค่า IC₅₀ มากกว่า 250 มก./มล. (8)

1.2 ผลต่อเอนไซม์ UDP-glucuronosyltransferase

สารสกัด 50% เอทานอลจากรากปลาไหลเผือก ความเข้มข้น 0.01-1,000 มคก./มล. มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ UDP-glucuronosyltransferase (UGT) ได้ เมื่อทดสอบในเซลล์ rat liver microsomes โดยฤทธิ์แปรผันตามความเข้มข้น มีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.74 มคก./มล. แต่ฤทธิ์น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยา diclofenac sodium ซึ่งเป็นตัวควบคุมบวกที่มีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.17 มคก./มล. และการศึกษาในหนูแรทซึ่งป้อนสารสกัด ขนาด 5, 25, 50, 100, 500 และ 1,000 มก./กก. นน.ตัว เพียงครั้งเดียว หรือป้อนสารสกัดขนาด 5, 25, และ 50 มก./กก./วัน เป็นเวลา 14 วัน พบว่าสารสกัดมีผลยับยั้งเอนไซม์ UGT ในตับของหนูได้ในการทดสอบทั้ง 2 วิธี เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับสารสกัด แสดงว่าสารสกัด 50% เอทานอลจากรากปลาไหลเผือก มีผลยับยั้งเอนไซม์ UGT ทั้งการศึกษาในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง (9)

2.3 ผลต่อเอนไซม์ N-demethylase

การศึกษาผลของสารสกัดมาตรฐาน TAF-273 จากรากปลาไหลเผือก ความเข้มข้น 0.001-100 มคก./มล. ต่อการทำงานของเอนไซม์ N-demethylase ซึ่งเกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของยา aminopyrine (aminopyrine N-demethylase) (10) และยา rosiglitazone (rosiglitazone N-demethylase) (11) โดยทดสอบในเซลล์ตับ (hepatocytes) ที่แยกได้จากหนูแรทปกติและหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วย streptozotocin ทั้งเพศผู้และเพศเมีย ซึ่งแบ่งออกเป็นกลุ่มย่อย คือ หนูแก่ หนูโตเต็มวัย และหนูเด็ก ประเมินผลโดยวัดปริมาณของ formaldehyde ที่เกิดขึ้นจากการทำปฏิกิริยาของเอนไซม์ด้วยเครื่อง microplate reader ที่ความยาวคลื่น 415 นาโนเมตร พบว่าสารสกัดมีผลเพิ่มปริมาณของ formaldehyde ในเซลล์ตับของหนูปกติและหนูที่เป็นเบาหวานทั้งเพศผู้และเพศเมีย ซึ่งผลขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสารสกัดอายุ และเพศของหนู แสดงว่าสารสกัดปลาไหลเผือกมีผลเพิ่มเมแทบอลิซึมของยา aminopyrine และ rosiglitazone ในเซลล์ตับของหนู (10, 11)

2. ผลของปลาไหลเผือกต่อยาแผนปัจจุบัน

2.1 ผลต่อยาลดความดันโลหิต

Propranolol

การศึกษาผลของปลาไหลเผือกต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา propranolol ในอาสาสมัครเพศชายที่ไม่สูบบุหรี่ อายุ 19-28 ปี จำนวน 14 คน ซึ่งแบ่งออกเป็น กลุ่มที่ได้รับยา propranolol ขนาด 80 มก. ร่วมกับสารสกัดน้ำจากรากปลาไหลเผือก ขนาด 200 มก. (มีปริมาณของสาร eurycomanone $0.0272 \pm 0.0026\%$) และกลุ่มควบคุมที่ได้รับยา propranolol ขนาด 80 มก. ร่วมกับแลคโตส ทำการเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 และ 10 ชม. พบว่าสารสกัดจากรากปลาไหลเผือกมีผลทำให้ค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากับเวลา (area under the curve; AUC) และค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด (maximum plasma concentration; C_{max}) ลดลง 29% และ 42% ตามลำดับ ขณะที่ระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (T_{max}) เพิ่มขึ้น 86% แสดงว่าการรับประทานยา propranolol ร่วมกับสารสกัดปลาไหลเผือกมีผลทำให้ค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยาลดลง โดยลดการดูดซึม (absorption) ของยา (12)

Irbesartan

การศึกษาในหนูแรทที่แบ่งออกเป็น กลุ่มที่ป้อนสารสกัดน้ำจากรากปลาไหลเผือก ขนาด 40 มก./กก. กลุ่มที่ป้อนยา irbesartan ขนาด 40 มก./กก. กลุ่มที่ป้อนสารสกัดน้ำจากรากปลาไหลเผือก ขนาด 20, 40, 80 มก./กก. ร่วมกับยา irbesartan ขนาด 40 มก./กก. และกลุ่มควบคุม ทำการเก็บตัวอย่างปัสสาวะที่เวลา 2, 4,

6, 24 ชม. และวัดระดับของโซเดียมและโพแทสเซียมในปัสสาวะ พบว่าสารสกัดปลาไหลเผือกและยา irbesartan มีฤทธิ์ในการขับปัสสาวะไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อให้สารสกัดร่วมกับยามีผลทำให้ฤทธิ์ในการขับปัสสาวะลดลง เมื่อเทียบกับการให้สารสกัดหรือยาเพียงอย่างเดียว (13)

บทสรุป

- ควรระมัดระวังในการใช้ปลาไหลเผือกร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่ต้องใช้เอนไซม์เหล่านี้ในการเมแทบอลิซึม ได้แก่ CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19

- ควรระมัดระวังในการใช้ปลาไหลเผือกร่วมกับยาบางชนิดในกลุ่มยาลดความดันโลหิต เพราะว่ามีผลลดฤทธิ์ของยา

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของปลาไหลเผือกต่อเอนไซม์ CYP450 ชนิดต่าง ๆ

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP1A2	สารสกัด 50% เอทานอลจากราก (TAF-273)	หลอดทดลอง	-	ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ (6)
	สารสกัดเมทานอลจากราก	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (7)
		หลอดทดลอง (recombinant CYP isozymes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ 324.9 มคก./มล.) (7)
	สาร eurycomanone	หลอดทดลอง	-	ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ (6, 8)
CYP2A6	สารสกัดเมทานอลจากราก	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (7)
		หลอดทดลอง (recombinant CYP isozymes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ 797.1 มคก./มล.) (7)
	สาร eurycomanone	หลอดทดลอง	-	ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ (8)
CYP2C8	สารสกัดน้ำจากราก	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ 5.79±1.17 มคก./มล.) (5)
	สารสกัดเมทานอลจากราก	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (7)
	สาร eurycomanone	หลอดทดลอง	-	ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ (8)
CYP2C9	สารสกัด 50% เอทานอลจากราก (TAF-273)	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ 710.20 มคก./มล.) (6)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของปลาไหลเผือกต่อเอนไซม์ CYP450 ชนิดต่าง ๆ (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP2C9	สารสกัดเมทานอลจากราก	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ (7)
	สาร eurycomanone	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ 47.33 มก./มล.) (6)
		หลอดทดลอง	-	ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ (8)
CYP2C19	สารสกัด 50% เอทานอลจากราก (TAF-273)	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ 739.05 มก./มล.) (6)
	สารสกัดเมทานอลจากราก	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ (7)
		หลอดทดลอง (recombinant CYP isozymes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ 562.9 มก./มล.) (7)
	สาร eurycomanone	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ 167.88 ไมโครโมลาร์) (6)
		หลอดทดลอง	-	ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ (8)
CYP2D6	สารสกัด 50% เอทานอลจากราก (TAF-273)	หลอดทดลอง	-	ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ (6)
	สารสกัดเมทานอลจากราก	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ (7)
	สาร eurycomanone	หลอดทดลอง	-	ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ (6)
CYP2E1	สาร eurycomanone	หลอดทดลอง	-	ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ (8)
CYP3A4	สารสกัด 50% เอทานอลจากราก (TAF-273)	หลอดทดลอง	-	ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ (6)
	สารสกัดเมทานอลจากราก	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ (7)
	สาร eurycomanone	หลอดทดลอง	-	ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ (6, 8)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของปลาไหลเผือกต่อเอนไซม์/ตัวรับที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเผาผลาญของยา

ชนิด	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
UDP-glucuronosyl-transferase	สารสกัด 50% เอทานอล จากราก	หลอดทดลอง (rat liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ 0.74 มก./มล.) (9)
	สารสกัด 50% เอทานอล จากราก - ขนาด 5-1,000 มก./กก. - ขนาด 5-50 มก./กก.	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- เพียงครั้งเดียว - 14 วัน	ยับยั้งเอนไซม์ (9)
aminopyrine N-demethylase	สารสกัด 50% เอทานอล จากราก (TAF-273)	หลอดทดลอง (rat hepatocytes)	-	เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ (10)
rosiglitazone N-demethylase	สารสกัด 50% เอทานอล จากราก (TAF-273)	หลอดทดลอง (rat hepatocytes)	-	เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ (11)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของปลาไหลเผือกต่อการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้น ของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาใน การศึกษา	ผลการศึกษา
<u>ยาลดความดันโลหิต</u> Propranolol	การศึกษาทางคลินิก (อาสาสมัครเพศชาย)	- สารสกัดน้ำ ขนาด 200 มก. - ยา propranolol ขนาด 80 มก.	10 ชม.	ลดฤทธิ์ของยา (12)
Irbesartan	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- สารสกัดน้ำ ขนาด 20, 40, 80 มก./กก. - ยา irbesartan ขนาด 40 มก./กก.	24 ชม.	ลดฤทธิ์ของยา (13)

เอกสารอ้างอิง

- ราชันย์ ภูมา, สมราน สุดดี, บรรณาธิการ. ชื่อพรรณไม้แห่งประเทศไทย เต็ม สมิตินันท์ ฉบับแก้ไขเพิ่มเติม พ.ศ. 2557. กรุงเทพฯ: สำนักงานหอพรรณไม้ สำนักวิจัยการอนุรักษ์ป่าไม้และพันธุ์พืช กรมอุทยานแห่งชาติ สัตว์ป่า และพันธุ์พืช; 2557.
- Eurycoma longifolia* Jack. The World Flora online. [Internet]. 2023 [cited 2023 May 25]. Available from: <http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000683346>.
- นันทวัน บุญยะประภัสร์ และคณะ. ก้าวไปกับสมุนไพร เล่ม 3. กรุงเทพฯ: ธรรมการพิมพ์, 2530:194 หน้า.
- พร้อมจิต ศรีลัมภ์ รุ่งระวี เต็มศิริฤกษ์กุล วงศ์สถิตย์ ฉั่วกุล และคณะ. สมุนไพรสวนสิริรุกษชาติ. กรุงเทพฯ: บริษัทอมรินทร์พริ้นติ้งกรุ๊ป จำกัด, 2535:257 หน้า.

5. Muthiah YD, Ong CE, Sulaiman SA, Ismail R. Inhibition of human cytochrome P450 2C8-catalyzed amodiaquine *N*-desethylation: Effect of five traditionally and commonly used herbs. *Pharmacogn Res.* 2016;8(4):292-7.
6. Purwantiningsih, Ismail S, Hussin AH, Chan KL. Inhibitory effect of *Eurycoma longifolia* extract and eurycomanone on human cytochrome P450 isoforms. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2014;6(6):441-4.
7. Han YM, Kim IS, Rehman SU, Choe K, Yoo HH. *In vitro* evaluation of the effects of *Eurycoma longifolia* extract on CYP-mediated drug metabolism. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:631329. doi: 10.1155/2015/631329.
8. Pan Y, Tiong KH, Abd-Rashid BA, Ismail Z, Ismail R, Mak JW, et al. Effect of eurycomanone on cytochrome P450 isoforms CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 and CYP3A4 *in vitro*. *J Nat Med.* 2014;68(2):402-6. doi: 10.1007/s11418-013-0794-8.
9. Purwantiningsih, Hussin AH, Ismail S, Chan KL. *In vitro* and *in vivo* effect of *Eurycoma longifolia* root extract on UDP-glucuronosyltransferase activity. *J Appl Pharm Sci.* 2019; 9(09):077-083. doi: 10.7324/JAPS.2019.90911.
10. Purwantiningsih, Hussin AH, Chan KL. Phase I drug metabolism study of the standardised extract of *Eurycoma longifolia* (TAF-273) in rat hepatocytes. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2010; 2(3):147-52.
11. Purwantiningsih, Hussin AH, Chan KL. Herb-drug interaction studies of *Eurycoma longifolia* extract TAF-273 on the metabolism of rosiglitazone, an antidiabetic drug. *Asian J Pharm Clin Res.* 2011;4(2):88-92.
12. Salman SA, Amrah S, Wahab MS, Ismail Z, Ismail R, Yuen KH, et al. Modification of propranolol's bioavailability by *Eurycoma longifolia* water-based extract. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35(6):691-6. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01147.x.
13. Nurmeilis N, Woro DA, Soemiati A, Khoirunisa A. Diuretic activity and acute toxicity of combination *Eurycoma longifolia* extract and irbesartan. *IJPST.* 2015;2(1):8-12.