

ชื่อพืช	ฝรั่ง
ชื่ออื่นๆ	จุ่มโป้, ชมพู่, มะก้วย, มะก้วยกา, มะกา, มะจิ้น, มะมัน, ยะมูบุดะป็นยา, ยะริง, ยามู, ย่าหมู, สีดา, common guava, guava
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Psidium guajava</i> L.
ชื่อพ้อง	-
ชื่อวงศ์	MYRTACEAE
ลักษณะทางพฤกษศาสตร์	

ไม้ยืนต้น สูง 3-10 เมตร เปลือกต้นเรียบ ใบเดี่ยว เรียงตรงข้าม รูปวงรี หรือรูปวงรีแกมขอบขนาน กว้าง 3-8 ซม. ยาว 6-14 ซม. ดอกเดี่ยวหรือช่อ 2-3 ดอก ออกที่ซอกใบ กลีบดอกสีขาว ร่วงง่าย เกสรตัวผู้จำนวนมาก ผลเป็นผลสด (1)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1. ผลของฝรั่งต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

1.1 ผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450

น้ำคั้นจากผลฝรั่ง ความเข้มข้น 7.81-250 มก./มล. มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A1, CYP1A2, และ CYP3A11 เมื่อทดสอบในเซลล์ mouse hepatic microsomes โดยมีค่าความเข้มข้นที่ยับยั้งเอนไซม์ได้ครึ่งหนึ่ง (IC₅₀) เท่ากับ 0.98±0.05, 0.84±0.10, 3.19±0.39 มก./มล. ตามลำดับ (2)

สารสกัดเมทานอลจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 10 มก./มล. มีฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ CYP3A4 เมื่อทดสอบในเซลล์ DPX2 human hepatoma cell line ด้วยวิธี luciferase reporter system และมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2, CYP3A4 และ CYP2D6 ได้ เมื่อทดสอบในเซลล์ human liver microsomes ด้วยวิธี enzyme-selective model substrates (3)

การศึกษาฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 ของสารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบฝรั่ง (ประกอบด้วย คาร์โบไฮเดรต 40%, สารโพลีฟีนอล 33%-46%) ความเข้มข้น 1 มก./มล., สารโพลีฟีนอลที่พบในสารสกัด (ประกอบด้วย quercetin 10%, ellagic acid 10%) ความเข้มข้น 0.46 มก./มล., สาร quercetin และสาร ellagic acid ความเข้มข้น 0.04 มก./มล. โดยทดสอบในเซลล์ human liver microsomes พบว่ามีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ได้ สารโพลีฟีนอล, สาร quercetin และ ellagic acid มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ทุกชนิดได้ดีกว่าสารสกัดใบฝรั่ง ยกเว้นผลต่อเอนไซม์ CYP2B6 ซึ่งสารสกัดมีฤทธิ์ดีกว่าสาร quercetin และ ellagic acid (4)

สารสกัดมาตรฐานจากใบฝรั่ง (standardized extract) (มีปริมาณของ quercetin 5%) ความเข้มข้น 294 มก./มล. มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP3A4 ได้ แต่ไม่มีผลต่อเอนไซม์ CYP2C8 เมื่อทดสอบในเซลล์ rat hepatocytes แต่เมื่อให้สารสกัดจากใบฝรั่งขนาดเดียวกันนี้ร่วมกับยา warfarin ความเข้มข้น 3 มกค./มล. พบว่ามีผลยับยั้งเอนไซม์ทั้ง 3 ชนิดนี้ได้ ขณะที่การให้ยา warfarin เพียงอย่างเดียวไม่มีผล (5)

ผลิตภัณฑ์ชาใบฝรั่ง (Bansoreicha[®]) ซึ่งมีสารสกัดน้ำจากใบฝรั่งเป็นส่วนประกอบหลัก มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP 2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 (4) และ CYP3A (6) เมื่อทดสอบในเซลล์ human liver microsomes แต่ฤทธิ์น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับน้ำเกรปฟรุต (grapefruit) ซึ่งเป็นตัวควบคุมบวก (4)

สาร morin ซึ่งเป็นสารกลุ่มฟลาโวนอลที่พบในฝรั่ง ความเข้มข้น 1, 10 และ 100 ไมโครโมลาร์ มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP2C ได้ 14.3%, 11.5% และ 51.1% ตามลำดับ เมื่อทดสอบในเซลล์ rat liver microsomes (7)

การศึกษาในหลอดทดลองในเซลล์ rat liver microsomes พบว่าซาไบฝรั่ง (เตรียมโดยต้มใบชา 3 ก. ในน้ำ 1 ล. เป็นเวลา 3 นาที) ความเข้มข้น 2.5% และ 10% มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ได้ แต่การศึกษาแบบภายนอกร่างกาย (ex vivo) ในหนูแรท ซึ่งให้ซาไบฝรั่ง โดยไม่จำกัดปริมาณที่ให้ เป็นเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นป้อนยา midazolam ขนาด 20 มก./กก. พบว่าซาไบฝรั่งไม่มีผลต่อเอนไซม์ CYP3A2, CYP2C11 ในเซลล์ liver microsomes และเอนไซม์ CYP3A ในเซลล์ intestinal microsomes ของหนู (8)

2. ผลของฝรั่งต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา (drug transporters)

2.1 ผลต่อ P-glycoprotein

สารสกัด 80% เอทานอลจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 100, 300 มก./มล. มีฤทธิ์ยับยั้ง P-glycoprotein เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (Caco-2) และที่ความเข้มข้น 300 มก./มล. มีฤทธิ์ยับยั้ง P-glycoprotein เมื่อทดสอบในเซลล์ลำไส้เล็กของหนู โดยมีฤทธิ์ใกล้เคียงกับสาร curcuminoids จากขมิ้น (9)

3. ผลของฝรั่งต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ผลต่อยาลดน้ำตาลในเลือด

Acarbose

การศึกษาในหลอดทดลอง เมื่อให้สารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 10, 50 และ 250 มก./มล. ร่วมกับยา acarbose ความเข้มข้น 10 และ 50 มก./มล. พบว่าสารสกัดมีผลทำให้เปอร์เซ็นต์การยับยั้งเอนไซม์ α -amylase ของยา acarbose เพิ่มขึ้น ซึ่งฤทธิ์แปรผันตามความเข้มข้น โดยสารสกัดที่ความเข้มข้น 250 มก./มล. เมื่อให้ร่วมกับยา acarbose ความเข้มข้น 50 มก./มล. สามารถยับยั้งเอนไซม์ได้สูงที่สุด 91.7% เมื่อเปรียบเทียบกับยา acarbose เพียงอย่างเดียวที่ยับยั้งได้ 86.9% (10)

การศึกษาในหนูเม้าส์ปกติเมื่อป้อนสารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบฝรั่ง ขนาด 250 มก./กก. ร่วมกับยา acarbose ขนาด 0.5 และ 1 มก./กก. หลังจากนั้นป้อนแป้งสุก (2 ก./กก.) เพียงอย่างเดียว หรือป้อนสารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบฝรั่ง ขนาด 250 มก./กก. ร่วมกับ acarbose ขนาด 1 มก./กก. หลังจากนั้นป้อนแป้งสุก (1 ก./กก.) และน้ำตาลซูโครส (2 ก./กก.) ทำการวัดระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหาร (post prandial glucose) ที่ช่วงเวลา 30 นาที จนถึง 2 ชั่วโมง หลังการป้อนแป้งและน้ำตาล เปรียบเทียบผลกับกลุ่มที่ได้รับยา acarbose ขนาด 0.5 และ 1 มก./กก. เพียงอย่างเดียว และกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำ พบว่าการให้สารสกัดจากใบฝรั่งร่วมกับยา acarbose ขนาด 0.5 มก./กก. สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดของหนูได้มากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาเพียงอย่างเดียว ขณะที่การให้สารสกัดจากใบฝรั่งร่วมกับยา acarbose ขนาด 1 มก./กก. ไม่มีผลทำให้ฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดของยาเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาเพียงอย่างเดียว (10)

Voglibose

การศึกษาในหลอดทดลอง เมื่อให้สารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 556, 1,667, 5,000 และ 10,000 มก./มล. ร่วมกับยา voglibose ความเข้มข้น 15 และ 40 นาโนกรัม/มล. พบว่าสารสกัดมีผลทำให้เปอร์เซ็นต์การยับยั้งเอนไซม์ sucrase ของยา voglibose เพิ่มขึ้น ซึ่งฤทธิ์แปรผันตามความเข้มข้น โดยสารสกัดที่ความเข้มข้น 10,000 มก./มล. ร่วมกับยา voglibose ความเข้มข้น 40 นาโนกรัม/มล. มีผลยับยั้งเอนไซม์ได้สูงที่สุด 94.8% เมื่อเปรียบเทียบกับยา voglibose เพียงอย่างเดียวที่ยับยั้งได้ 85.7% (10)

การศึกษาในหนูเม้าส์ปกติเมื่อป้อนสารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบฝรั่ง ขนาด 250 มก./กก. ร่วมกับยา voglibose ขนาด 0.05 มก./กก. หลังจากนั้นป้อนแป้งสาลี (1 ก./กก.) และน้ำตาลซูโครส (2 ก./กก.) หรือป้อนสารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบฝรั่ง ขนาด 250 มก./กก. ร่วมกับยา voglibose ขนาด 0.1 มก./กก. หลังจากนั้นป้อนแป้งสาลี (2 ก./กก.) เพียงอย่างเดียว ทำการวัดระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหาร (post prandial glucose) ที่ช่วงเวลา 30 นาที จนถึง 2 ชั่วโมง หลังการป้อนแป้งและน้ำตาล เปรียบเทียบผลกับกลุ่มที่ได้รับยา voglibose ขนาด 0.05 และ 0.1 มก./กก. เพียงอย่างเดียว และกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำ พบว่าการให้สารสกัดจากใบฝรั่งร่วมกับยา voglibose ขนาด 0.1 มก./กก. มีผลลดระดับน้ำตาลในเลือดของหนูได้มากกว่า เมื่อเทียบกับการให้ยาเพียงอย่างเดียว ขณะที่การให้สารสกัดจากใบฝรั่งร่วมกับยา voglibose ขนาด 0.05 มก./กก. ไม่มีผลทำให้ฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดของยาเพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับการให้ยาเพียงอย่างเดียว (10)

3.2 ผลต่อยาต้านโรคกระเพาะอาหารอักเสบ

Cimetidine

สารสกัดน้ำจากผลฝรั่ง ความเข้มข้น 2.5 มก./มล. มีผลต่อการขนส่งภายในเซลล์ของยา cimetidine เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (Caco-2) และเนื้อเยื่อลำไส้เล็กส่วนกลาง (jejunum) ของหนู โดยยับยั้งการขับยาออกจากเซลล์ (efflux) ทำให้การดูดซึมของยาเพิ่มขึ้น (11)

3.3 ผลต่อยาต้านการแข็งตัวของเลือด

Warfarin

การศึกษาในหนูแรทซึ่งแบ่งออกเป็น กลุ่มที่ป้อนสารสกัดมาตรฐานจากใบฝรั่ง (standardized extract, มีปริมาณของ quercetin 5%) ขนาด 250 มก./กก. กลุ่มที่ป้อนยา warfarin ขนาด 0.5 มก./กก. กลุ่มที่ป้อนสารสกัดขนาด 250 มก./กก. ร่วมกับยา warfarin ขนาด 0.5 มก./กก. และกลุ่มที่ป้อนสาร quercetin ขนาด 12.75 มก./กก. ทำการศึกษานาน 5 วัน เปรียบเทียบผลกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับสารละลาย carboxymethyl cellulose 0.5% พบว่าการให้สารสกัดจากใบฝรั่ง และ quercetin ร่วมกับยา warfarin มีผลทำให้ระยะเวลาที่เลือดแข็งตัวเป็นลิ่มเลือดจากองค์ประกอบภายนอก (prothrombin time, PT) และค่า international normalized ratio (INR) เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา warfarin เพียงอย่างเดียว แสดงว่าสารสกัดจากใบฝรั่งและ quercetin ซึ่งใช้เป็นสารบ่งชี้คุณภาพ (quality marker) ของสารสกัด มีผลเพิ่มฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของยา warfarin ได้ นอกจากนี้สารสกัดมีผลเพิ่มค่าความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (C_{max}) และค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากับเวลา (AUC) ลดการกำจัดยาออกจากร่างกาย (clearance) และลดปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น ขณะที่สาร quercetin มีผลเพิ่มค่า C_{max} ของยาเพียงอย่างเดียว (5)

การศึกษาในหนูแรท เมื่อป้อนผลิตภัณฑ์ชาใบฝรั่ง (Bansoreicha[®]) ซึ่งมีสารสกัดน้ำจากใบฝรั่งเป็นส่วนประกอบหลัก ขนาด 20 มล./กก. เป็นเวลา 30 นาที หลังจากนั้นป้อนยา warfarin ขนาด 0.1 มก./กก. ทำการศึกษาเป็นเวลา 7 วัน พบว่าชาใบฝรั่งไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของ warfarin (4)

3.4 ผลต่อยานอนหลับ

Midazolam

การศึกษาในหนูแรท เมื่อให้ชาใบฝรั่ง (เตรียมโดยต้มใบฝรั่ง 3 ก. ในน้ำ 1 ล. เป็นเวลา 3 นาที) โดยไม่จำกัดขนาดที่ให้ เป็นเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นป้อนยา midazolam ขนาด 20 มก./กก. ทำการเจาะเลือดที่เวลา 0, 15, 30, 45, 60, 90, 180, 240 และ 360 นาที หลังจากให้ยา พบว่าชาใบฝรั่งไม่มีผลต่อค่า $AUC_{0-\infty}$, C_{max} และค่าครึ่งชีวิตของยา ($t_{1/2}$) (8)

3.5 ผลต่อยาแก้คลื่นไส้/อาเจียน

Metoclopramide

การศึกษาผลของฝรั่งต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา metoclopramide ในกระต่าย โดยป้อนยา metoclopramide ขนาด 0.5 มก./กก. ร่วมกับผลฝรั่งปั่นละเอียด ขนาด 5 มล./กก. พบว่ามีผลทำให้ค่า C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ และค่าคงที่ของอัตราเร็วการดูดซึม (absorption rate constant; K_a) ของยาเพิ่มขึ้น 13%, 177%, 71% และ 207% ตามลำดับ ขณะที่ระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (T_{max}), ค่าคงที่ของอัตราเร็วในการกำจัดยา (elimination rate constant; K_{el}) และการกำจัดยาออกจากร่างกายลดลง 50%, 207% และ 17% ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว ส่งผลให้ระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้น (12)

3.6 ผลต่อยาต้านแบคทีเรีย

Oxytetracycline HCl

สารสกัด 80% เอทานอลจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 100 มก./มล. มีผลเสริมฤทธิ์ (synergism effect) ของยา oxytetracycline HCl ความเข้มข้น 100 มก./มล. ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) เมื่อทดสอบด้วยวิธี well-diffusion method (13)

Gentamicin sulphate

สารสกัด 80% เอทานอลจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 100 มก./มล. มีผลต้านฤทธิ์ (antagonism effect) ของยา gentamicin sulphate ความเข้มข้น 100 มก./มล. ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย MRSA เมื่อทดสอบด้วยวิธี well-diffusion method (13)

Sulfadimethoxine

สารสกัด 80% เอทานอลจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 100 มก./มล. มีผลเสริมฤทธิ์ของยา sulfadimethoxine ความเข้มข้น 100 มก./มล. ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย MRSA เมื่อทดสอบด้วยวิธี well-diffusion method (13)

Enrofloxacin

สารสกัด 80% เอทานอลจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 100 มก./มล. มีผลต้านฤทธิ์ของยา enrofloxacin ความเข้มข้น 100 มก./มล. ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย MRSA เมื่อทดสอบด้วยวิธี well-diffusion method (13)

Tetracycline

สารสกัด 70% เมทานอลจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. (1/4 MIC 90%) มีผลเสริมฤทธิ์ของยา tetracycline ความเข้มข้น 30 มก./มล. ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* เมื่อทดสอบด้วยวิธี disk diffusion method (14)

Chloramphenicol

สารสกัด 70% เมทานอลจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. (1/4 MIC 90%) มีผลเสริมฤทธิ์ของยา chloramphenicol ความเข้มข้น 30 มก./มล. ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* เมื่อทดสอบด้วยวิธี disk diffusion method (14)

Erythromycin

สารสกัด 70% เมทานอลจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. (1/4 MIC 90%) มีผลเสริมฤทธิ์ของยา erythromycin ความเข้มข้น 15 มก./มล. ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* เมื่อทดสอบด้วยวิธี disk diffusion method (14)

Vancomycin

สารสกัด 70% เมทานอลจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. (1/4 MIC 90%) มีผลเสริมฤทธิ์ของ ยา vancomycin ความเข้มข้น 30 มคก./มล. ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* เมื่อทดสอบด้วยวิธี disk diffusion method (14)

Oxacillin

สารสกัด 70% เมทานอลจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. (1/4 MIC 90%) มีผลเสริมฤทธิ์ของ ยา oxacillin ความเข้มข้น 1 มคก./มล. ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* เมื่อทดสอบด้วยวิธี disk diffusion method (14)

Cephalothin

สารสกัด 70% เมทานอลจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. (1/4 MIC 90%) มีผลเสริมฤทธิ์ของ ยา cephalothin ความเข้มข้น 30 มคก./มล. ในการต้านเชื้อ *S. aureus* เมื่อทดสอบด้วยวิธี disk diffusion method (14)

Ampicillin

สารสกัด 70% เมทานอลจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. (1/4 MIC 90%) มีผลเสริมฤทธิ์ของ ยา ampicillin ความเข้มข้น 10 มคก./มล. ในการต้านเชื้อ *S. aureus* เมื่อทดสอบด้วยวิธี disk diffusion method (14)

Cefoxitin

สารสกัด 70% เมทานอลจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. (1/4 MIC 90%) มีผลเสริมฤทธิ์ของ ยา cefoxitin ความเข้มข้น 30 มคก./มล. ในการต้านเชื้อ *S. aureus* เมื่อทดสอบด้วยวิธี disk diffusion method (14)

Cotrimoxazole

สารสกัด 70% เมทานอลจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. (1/4 MIC 90%) มีผลเสริมฤทธิ์ของ ยา cotrimoxazole ความเข้มข้น 25 มคก./มล. ในการต้านเชื้อ *S. aureus* เมื่อทดสอบด้วยวิธี disk diffusion method (14)

Netilmicin

สารสกัด 70% เมทานอลจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. (1/4 MIC 90%) ไม่มีผลต่อฤทธิ์ของ ยา netilmicin ความเข้มข้น 30 มคก./มล. ในการต้านเชื้อ *S. aureus* เมื่อทดสอบด้วยวิธี disk diffusion method (14)

Gentamicin

สารสกัด 70% เมทานอลจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. (1/4 MIC 90%) ไม่มีผลต่อฤทธิ์ของ ยา gentamicin ความเข้มข้น 10 มคก./มล. ในการต้านเชื้อ *S. aureus* เมื่อทดสอบด้วยวิธี disk diffusion method (14)

Penicillin

สารสกัด 70% เมทานอลจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. (1/4 MIC 90%) ไม่มีผลต่อฤทธิ์ของ ยา penicillin ความเข้มข้น 10 IU/มล. ในการต้านเชื้อ *S. aureus* เมื่อทดสอบด้วยวิธี disk diffusion method (14)

Ofloxacin

สารสกัด 70% เมทานอลจากใบฝรั่ง ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. (1/4 MIC 90%) ไม่มีผลต่อฤทธิ์ของยา ofloxacin ความเข้มข้น 5 มคก./มล. ในการต้านเชื้อ *S. aureus* เมื่อทดสอบด้วยวิธี disk diffusion method (14)

บทสรุป

- ควรระมัดระวังในการใช้ฝรั่งร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่ต้องใช้เอนไซม์เหล่านี้ในการเมแทบอลิซึมยา ได้แก่ CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C, CYP2C11, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A, CYP3A11, CYP3A2 และ CYP3A4
- ควรระมัดระวังในการใช้ฝรั่งร่วมกับยาบางชนิดในกลุ่มยาลดน้ำตาลในเลือด, ยาด้านโรคกระเพาะอาหารอักเสบ, ยาด้านการแข็งตัวของเลือด, ยาแก้คลื่นไส้/อาเจียน เพราะว่ามีผลเสริมฤทธิ์ของยา
- ควรระมัดระวังในการใช้ใบฝรั่งร่วมกับยาบางชนิดในกลุ่มยาด้านเชื้อแบคทีเรีย เนื่องจากพบว่า มีผลทั้งเสริมและลดฤทธิ์ของยา

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของฝรั่งต่อเอนไซม์ CYP450 ชนิดต่าง ๆ

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP1A1	น้ำคั้นจากผล	หลอดทดลอง (mouse hepatic microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ = 0.98±0.05 มก./มล.) (2)
CYP1A2	น้ำคั้นจากผล	หลอดทดลอง (mouse hepatic microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ = 0.84±0.10 มก./มล.) (2)
	สารสกัดเมทานอลจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (3)
	สารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
	สารโพลีฟีนอลในสารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
CYP1A2	ผลิตภัณฑ์ชาใบฝรั่ง (Bansoreicha [®])	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
CYP3A11	น้ำคั้นจากผล	หลอดทดลอง (mouse hepatic microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ = 3.19±0.39 มก./มล.) (2)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของฝรั่งต่อเอนไซม์ CYP450 ชนิดต่าง ๆ (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP3A4	สารสกัดเมทานอลจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (3)
	สารสกัดเมทานอลจากใบ	หลอดทดลอง (DPX2 human hepatoma cell line)	-	กระตุ้นเอนไซม์ (3)
	สารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
	สารโพลีฟีนอลในสารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
	สารสกัดมาตรฐานจากใบ	หลอดทดลอง (rat hepatocytes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (5)
	ผลิตภัณฑ์ชาใบฝรั่ง (Bansoreicha [®])	หลอดทดลอง (human liver microsome)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
CYP3A	ผลิตภัณฑ์ชาใบฝรั่ง (Bansoreicha [®])	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (6)
	ชาใบฝรั่ง	หลอดทดลอง (rat liver microsome)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (8)
	ชาใบฝรั่ง	สัตว์ทดลอง (ex vivo; intestinal microsomes)	2 สัปดาห์	ไม่มีผลต่อเอนไซม์ (8)
CYP3A2	ชาใบฝรั่ง	สัตว์ทดลอง (ex vivo; liver microsomes)	2 สัปดาห์	ไม่มีผลต่อเอนไซม์ (8)
CYP2D6	สารสกัดเมทานอลจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (3)
	สารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
	สารโพลีฟีนอลในสารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของฝรั่งต่อเอนไซม์ CYP450 ชนิดต่าง ๆ (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP2D6	ผลิตภัณฑ์ชาใบฝรั่ง (Bansoreicha [®])	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
CYP2B6	สารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
	สารโพลีฟีนอลในสารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
	ผลิตภัณฑ์ชาใบฝรั่ง (Bansoreicha [®])	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
CYP2C19	สารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsome)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
	สารโพลีฟีนอลในสารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
CYP2C19	ผลิตภัณฑ์ชาใบฝรั่ง (Bansoreicha [®])	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
CYP2C8	สารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
	สารโพลีฟีนอลในสารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
	สารสกัดมาตรฐานจากใบร่วมกับยา warfarin	หลอดทดลอง (rat hepatocytes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (5)
	ผลิตภัณฑ์ชาใบฝรั่ง (Bansoreicha [®])	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
CYP2C9	สารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
	สารโพลีฟีนอลในสารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของฝรั่งต่อเอนไซม์ CYP450 ชนิดต่าง ๆ (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP2C9	สารสกัดมาตรฐานจากใบ	หลอดทดลอง (rat hepatocytes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (5)
	ผลิตภัณฑ์ชาใบฝรั่ง (Bansoreicha [®])	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
CYP2C	สาร morin	หลอดทดลอง (rat liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (7)
CYP2C11	ชาใบฝรั่ง	สัตว์ทดลอง (ex vivo; liver microsomes)	2 สัปดาห์	ไม่มีผลต่อเอนไซม์ (8)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของฝรั่งต่อการนำส่งยา

ชนิดของโปรตีน	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
P-glycoprotein	สารสกัด 80% เอทานอลจากใบ	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่; Caco-2), เซลล์ลำไส้เล็กของหนู)	-	ยับยั้ง P-glycoprotein (9)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของฝรั่งต่อการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา
<u>ยาลดน้ำตาลในเลือด</u> Acarbose	หลอดทดลอง	- สารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบ ความเข้มข้น 10, 50, 250 มก./มล. - ยา acarbose ความเข้มข้น 10, 50 มก./มล.	-	เพิ่มฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ α -amylase ของยา (10)
	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	- สารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบ ขนาด 250 มก./มล. - ยา acarbose ขนาด 0.5, 1 มก./มล.	-	- สารสกัดร่วมกับยา ขนาด 0.5 มก./มล. มีผลเพิ่มฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดของยา - สารสกัดร่วมกับยา ขนาด 1 มก./มล. ไม่มีผลเพิ่มฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดของยา (10)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของฝรั่งต่อการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา
Voglibose	หลอดทดลอง	- สารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบ 556, 1667, 5,000, 10,000 มก./มล. - ยา voglibose ความเข้มข้น 15, 40 นาโนกรัม/มล.	-	เพิ่มฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ sucrase ของยา (10)
	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	- สารสกัดด้วยน้ำร้อนจากใบ ขนาด 250 มก./มล. - ยา voglibose ขนาด 0.05, 0.1 มก./กก.	-	- สารสกัดร่วมกับยา ขนาด 0.1 มก./มล. มีผลเพิ่มฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดของยา - สารสกัดร่วมกับยา ขนาด 0.05 มก./มล. ไม่มีผลเพิ่มฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดของยา (10)
<u>ยาด้านโรคกระเพาะอาหารอักเสบ</u> Cimetidine	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ Caco-2, ลำไส้เล็กส่วนกลางของหมู)	สารสกัดน้ำจากผล ความเข้มข้น 2.5 มก./มล.	-	ยับยั้งการขับยาออกจากเซลล์ ทำให้การดูดซึมของยาเพิ่มขึ้น (11)
<u>ยาด้านการแข็งตัวของเลือด</u> Warfarin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- สารสกัดมาตรฐานจากใบ ขนาด 250 มก./กก. - ยา warfarin ขนาด 0.5 มก./กก.	-	- เพิ่มฤทธิ์ของยา - เพิ่มระดับของยาในเลือด (5)
Warfarin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- ผลิตภัณฑ์ชาใบฝรั่ง (Bansoreicha [®]) ขนาด 20 มล./กก. - ยา warfarin ขนาด 0.1 มก./กก.	7 วัน	- ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา (4)
<u>ยานอนหลับ</u> Midazolam	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- ชาใบฝรั่ง ไม่จำกัดปริมาณที่ให้ - ยา midazolam ขนาด 20 มก./กก.	2 สัปดาห์	- ไม่มีผลต่อระดับของยาในเลือด (8)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของฝรั่งต่อการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา
ยาแก้คลื่นไส้/อาเจียน Metoclopramide	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	- ผลฝรั่งปั่น ขนาด 5 มล./กก. - ยา metoclopramide ขนาด 0.5 มก./กก.	-	เพิ่มระดับของยาในเลือด (12)
ยาต้านแบคทีเรีย Oxytetracycline HCl	well-diffusion method (เชื้อ MRSA)	- สารสกัด 80% เมทานอลจากใบ ความเข้มข้น 100 มก./มล. - ยา oxytetracycline HCl ความเข้มข้น 100 มก./มล.	-	เสริมฤทธิ์ของยา (13)
Gentamicin sulphate	well-diffusion method (เชื้อ MRSA)	- สารสกัด 80% เมทานอลจากใบ ความเข้มข้น 100 มก./มล. - ยา gentamicin sulphate ความเข้มข้น 100 มก./มล.	-	ต้านฤทธิ์ของยา (13)
Sulfadimethoxine	well-diffusion method (เชื้อ MRSA)	- สารสกัด 80% เมทานอลจากใบ ความเข้มข้น 100 มก./มล. - ยา sulfadimethoxine ความเข้มข้น 100 มก./มล.	-	เสริมฤทธิ์ของยา (13)
Enrofloxacin	well-diffusion method (เชื้อ MRSA)	- สารสกัด 80% เมทานอลจากใบ ความเข้มข้น 100 มก./มล. - ยา enrofloxacin ความเข้มข้น 100 มก./มล.	-	ต้านฤทธิ์ของยา (13)
Tetracycline	disk diffusion method (เชื้อ <i>S. aureus</i>)	- สารสกัด 70% เมทานอลจากใบ ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. - ยา tetracycline ความเข้มข้น 30 มก./มล.	-	เสริมฤทธิ์ของยา (14)
Chloramphenicol	disk diffusion method (เชื้อ <i>S. aureus</i>)	- สารสกัด 70% เมทานอลจากใบ ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. - ยา chloramphenicol ความเข้มข้น 30 มก./มล.	-	เสริมฤทธิ์ของยา (14)
Erythromycin	disk diffusion method (เชื้อ <i>S. aureus</i>)	- สารสกัด 70% เมทานอลจากใบ ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. - ยา erythromycin ความเข้มข้น 15 มก./มล.	-	เสริมฤทธิ์ของยา (14)
Vancomycin	disk diffusion method (เชื้อ <i>S. aureus</i>)	- สารสกัด 70% เมทานอลจากใบ ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. - ยา vancomycin ความเข้มข้น 30 มก./มล.	-	เสริมฤทธิ์ของยา (14)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของฝรั่งต่อการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา
Oxacillin	disk diffusion method (เชื้อ <i>S. aureus</i>)	- สารสกัด 70% เมทานอลจากใบ ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. - ยา oxacillin ความเข้มข้น 1 มคก./มล.	-	เสริมฤทธิ์ของยา (14)
Cephalothin	disk diffusion method (เชื้อ <i>S. aureus</i>)	- สารสกัด 70% เมทานอลจากใบ ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. - ยา cephalothin ความเข้มข้น 30 มคก./มล.	-	เสริมฤทธิ์ของยา (14)
Ampicillin	disk diffusion method (เชื้อ <i>S. aureus</i>)	- สารสกัด 70% เมทานอลจากใบ ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. - ยา ampicillin ความเข้มข้น 10 มคก./มล.	-	เสริมฤทธิ์ของยา (14)
Cefoxitin	disk diffusion method (เชื้อ <i>S. aureus</i>)	- สารสกัด 70% เมทานอลจากใบ ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. - ยา cefoxitin ความเข้มข้น 30 มคก./มล.	-	เสริมฤทธิ์ของยา (14)
Cotrimoxazole	disk diffusion method (เชื้อ <i>S. aureus</i>)	- สารสกัด 70% เมทานอลจากใบ ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. - ยา cotrimoxazole ความเข้มข้น 25 มคก./มล.	-	เสริมฤทธิ์ของยา (14)
Netilmicin	disk diffusion method (เชื้อ <i>S. aureus</i>)	- สารสกัด 70% เมทานอลจากใบ ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. - ยา netilmicin ความเข้มข้น 30 มคก./มล.	-	ไม่มีผลต่อฤทธิ์ของยา (14)
Gentamicin	disk diffusion method (เชื้อ <i>S. aureus</i>)	- สารสกัด 70% เมทานอลจากใบ ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. - ยา gentamicin ความเข้มข้น 10 มคก./มล.	-	ไม่มีผลต่อฤทธิ์ของยา (14)
Penicillin	disk diffusion method (เชื้อ <i>S. aureus</i>)	- สารสกัด 70% เมทานอลจากใบ ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. - ยา penicillin ความเข้มข้น 10 IU/มล.	-	ไม่มีผลต่อฤทธิ์ของยา (14)
ofloxacin	disk diffusion method (เชื้อ <i>S. aureus</i>)	- สารสกัด 70% เมทานอลจากใบ ความเข้มข้น 0.13 มก./มล. - ยา ofloxacin ความเข้มข้น 5 มคก./มล.	-	ไม่มีผลต่อฤทธิ์ของยา (14)

เอกสารอ้างอิง

1. พร้อมจิต ทรัพย์ รุ่งระวี เต็มศิริฤกษ์กุล วงศ์สถิต ฉั่วกุล และคณะ. สมุนไพรสวนสิริรุกขชาติ. กรุงเทพฯ: บริษัทอมรินทร์พริ้นติ้งกรุ๊ป จำกัด, 2535:257 หน้า.
2. Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Impact of six fruits-banana, guava, mangosteen, pineapple, ripe mango and ripe papaya-on murine hepatic cytochrome P450 activities. J Appl Toxicol. 2012;32:994-1001. doi:10.1002/jat.2740.
3. Larson EC, Hathaway LB, Lamb JG, Pond CD, Rai PP, Matainaho TK, et al. Interactions of Papua New Guinea medicinal plant extracts with antiretroviral therapy, J Ethnopharmacol. 2014;155(3):1433-40. doi:10.1016/j.jep.2014.07.023.
4. Kaneko K, Suzuki K, Iwade-Iwata E, Kato I, Uchida K, Onoue M. Evaluation of food-drug interaction of guava leaf tea. Phytother Res. 2013;27:299-305. doi:10.1002/ptr.4724.
5. Alnaqeeb M, Mansor KA, Mallah EM, Ghanim BY, Idkaidek N, Qinna NA. Critical pharmacokinetic and pharmacodynamic drug-herb interactions in rats between warfarin and pomegranate peel or guava leaves extracts. BMC Complement Altern Med. 2019; 19:29. doi:10.1186/s12906-019-2436-5.
6. Ogikubo T, Hidaka M, Okumura M, Fujita K, Yamasaki K, Asai M, et al. Inhibitory effect of tea beverages on human cytochrome P450 3A (CYP 3A) activity. Jpn J Pharm Health Care Sci. 2006;32(5):392-9. doi:10.5649/jjphcs.32.392.
7. Wang HJ, Pao LH, Hsiung CH, Shih TY, Lee MS, Hu OY. Dietary flavonoids modulate CYP2C to improve drug oral bioavailability and their qualitative/quantitative structure-activity relationship. AAPS J. 2014;16(2):258-68. doi:10.1208/s12248-013-9549-4.
8. Matsuda K, Nishimura Y, Kurata N, Iwase M, Yasuhara H, Effects of continuous ingestion of herbal teas on intestinal CYP3A in the rat. J Pharmacol Sci. 2007;103(2):214-21.
9. Junyaprasert VB, Soonthornchareonnon N, Thongpraditchote S, Murakami T, Takano M. Inhibitory effect of Thai plant extracts on P-glycoprotein mediated efflux. Phytother Res. 2006;20:79-81. doi:10.1002/ptr.1785.
10. Deguchi Y, Osada K, Watanuki M. Effect of guava leaf extract in combination with acarbose or voglibose on increased blood glucose level in sugar-loaded normal mice. J Jpn Soc Nutr Food Sci. 2003;56(4):207-12.
11. Tarirai C, Viljoen AM, Hamman JH. Effects of dietary fruits, vegetables and a herbal tea on the *in vitro* transport of cimetidine: Comparing the Caco-2 model with porcine jejunum tissue. Pharm Biol. 2012;50(2):254-63. doi:10.3109/13880209.2011.598169.
12. Amadi CN, Aghalibe PO. Evaluation of drug-diet interaction between *Psidium guajava* (Guava) fruit and metoclopramide. J Drug Deliv Ther. 2019;9(2):144-7. doi:10.22270/jddt.v9i2.2441.
13. Adwan GM, Abu-Shanab BA, Adwan KM. *In vitro* activity of certain drugs in combination with plant extracts against *Staphylococcus aureus* infections. Afr J Biotechnol. 2008; 8(17):4239-41.

14. Betoni JEC, Mantovani RP, Barbosa LN, Di Stasi LC, Ary FJ. Synergism between plant extract and antimicrobial drugs used on *Staphylococcus aureus* diseases. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006;101(4):387-90. doi:10.1590/S0074-02762006000400007.