อันตรกิริยาของมะรุมและยาแผนปัจจุบัน

ชื่อพืช มะรุม
ชื่อวิทยาศาสตร์ *Moringa oleifera* Lam. (1)
ชื่อพ้อง *Guilandina moringa* L. (1)
Hyperanthera moringa (L.) Vahl (1)
Moringa zeylanica Burmann (1)
ชื่อวงศ์ MORINGACEAE (1)

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้ต้น สูงได้ถึง 30 ม. ใบประกอบ 3 ชั้น เรียงเวียน ยาวได้ถึง 60 ซม. มีต่อมที่โคนก้านใบและแผ่นใบ ต่อมมีก้าน ใบย่อยมี 4-6 คู่ รูปรีหรือรูปไข่ ยาว 1-2 ซม. ใบอ่อนมีขนประปราย ปลายกลมหรือเว้นตื้น โคนกลมหรือรูปลิ่ม ก้านใบสั้น ช่อดอกแยกแขนง ออกตามซอกใบ ยาวได้ถึง 30 ซม. ใบประดับขนาดเล็ก ก้านดอกเทียมยาว 0.7-1.5 ซม. ก้านดอกสั้น กลีบเลี้ยง 5 กลีบ รูปใบหอกขนาดเล็ก พับงอกลับ ดอกสีครีมคล้ายรูปดอกถั่ว มี 5 กลีบ รูปใบพาย ยาว 1-2 ซม. กลีบหลังตั้งขึ้น 4 กลีบล่างพับงอกลับ เกสรเพศผู้ 5 อัน เป็นหมัน 5 อัน เรียงคนละวง โคนมีขน รังไข่มีช่องเดียว มีก้าน พลาเซนตาตามแนวตะเข็บ 3 แนว มีขน ออวุลจำนวนมาก ก้านเกสรเพศเมีย 1 อัน ยอดเกสรเป็นตุ่มขนาดเล็ก ผลแห้งแตก มี 3 ซีก รูปทรงกระบอกเป็นสัน ยาวได้ถึง 50 ซม. เมล็ดกลมแกมรูปสามเหลี่ยม เส้นผ่านศูนย์กลาง 0.8-1.5 ซม. มีปีกบาง กว้าง 0.5-1 ซม. (2)

กลไกการเกิดอันตรกิริยา

1. ผลของสมุนไพรต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

1.1 ผลต่อเอนไซม์ Cytochrome P450

CYP1A2

การศึกษาผลของสารสกัดน้ำจากใบมะรุมต่อ cytochrome p450 ชนิด CYP1A2 บนเซลล์ human liver microsome โดยใช้ acetaminophen เป็นสารตั้งต้น (probe substrate) ในการทำปฏิกิริยา และตรวจวัดด้วยวิธี N-in-one assay method โดยใช้เครื่อง ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometer (UPLC-MS/MS) พบว่า มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2 โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 320.44 มคก./มล. (3)

CYP2C9

การศึกษาผลของสารสกัดน้ำจากใบมะรุมต่อ cytochrome p450 ชนิด CYP2C9 บนเซลล์ human liver microsome โดยใช้ diclofenac เป็นสารตั้งต้นในการทำปฏิกิริยา และตรวจวัดด้วยวิธี N-in-one assay method โดยใช้เครื่อง UPLC-MS/MS พบว่า มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 698.93 มคก./มล. (3)

CYP3A4

ศึกษาผลของสารสกัดเมทานอลและสารสกัดน้ำจากใบมะรุมต่อ cytochrome P450 ชนิด CYP3A4 บนเซลล์ human liver microsome โดยใช้ testosterone เป็นสารตั้งต้น และตรวจวัดการเกิด 6β-hydroxytestosterone ด้วยเทคนิค HPLC พบว่า สารสกัดเมทานอลและสารสกัดน้ำจากใบมะรุมมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.5 และ 2.5 มก./มล. ตามลำดับ (4)

การศึกษาผลของสารสกัดเมทานอลจากใบมะรุมและสารสำคัญที่สกัดได้จากใบมะรุม 13 ชนิด ได้แก่ omoringone **(1)**, rutin **(2)**, isoquercitrin **(3)**, astragalin **(4)**, (*S*)-linalyl-*β*-D-glucoside **(5)**, (*S*)-linalyl-*β*-primeveroside **(6)**, lariciresinol-9-*O*-*β*-D-glucopyranoside **(7)**, (+)-pinoresinol-4-*O*-*β*-D-glucopyranoside **(8)**, isolariciresinol-3a-*O*-*β*-D-glucopyranoside **(9)**, (*E*)/(*Z*)-2-hexenyl-*β*-D-glucopyranoside **(10)**, benzyl-*β*-primeveroside **(11)**, niazirin **(12)** และ methyl-4-(α-L-rhamnopyranosyloxy) benzylcarbamate **(13)** ต่อ cytochrome P450 ชนิด CYP3A4 ด้วยการใช้ชุดทดสอบ CYP3A4/BFC (7-benzylxy-trifluoromethyl coumarin) inhibitor screening kits พบว่า สารสกัดเอทานอลจากใบมะรุมมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 52.5±2.5 มคก./มล. ในขณะที่สารสำคัญที่สกัดได้จากใบมะรุม **(1)**-**(4)** และ **(7)**-**(9)** มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 โดยมีค่า IC_{50} อยู่ระหว่าง 41.5-100 มคก./มล. สารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ได้ดีที่สุดคือ omoringone **(1)** และ (+)-pinoresinol-4-*O*-*β*-D-glucopyranoside **(8)** ซึ่งมีค่า IC_{50} เท่ากับ 41.5±3.5 และ 41.5±3.2 มคก./มล. ตามลำดับ (5)

2. ผลของสมุนไพรต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา (drug transporters)

ยังไม่มีข้อมูล

3. อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ยาต้านมาลาเรีย

Piperaquine

ศึกษาผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างมะรุมและยา piperaquine ในอาสาสมัครสุขภาพดี 10 คน (อายุระหว่าง 22-30 ปี) โดยแบ่งการศึกษาออกเป็น 2 ช่วง การศึกษาในช่วงแรกให้อาสาสมัครรับประทานยา dihydroartemisin ผสม piperaquine (DHA/PQ) ขนาด 40/320 มก. จากนั้น เว้นช่วงระหว่างเปลี่ยนการรับยา (wash out period) นาน 3 เดือน การศึกษาในช่วงที่ 2 ให้อาสาสมัครดื่มชาใบมะรุมขนาด 250 มล. (เตรียมได้จากการชงผงใบมะรุม 25 ก. ในน้ำร้อน) วันละ 2 ครั้ง นานติดต่อกัน 5 วัน และในวันที่ 6 ให้รับประทานยา DHA/PQ ขนาด 40/320 มก. ทำการเก็บตัวอย่างเลือดของอาสาสมัครทั้ง 2 ช่วงการศึกษา เพื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบปริมาณยาในเลือดด้วยวิธี HPLC ผลจากการศึกษาพบว่า การดื่มชาใบมะรุมมีผลลดค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟของระดับยาในเลือดกับเวลา (area under the drug concentration-time curve; AUC) และค่าระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (peak drug concentration; C_{max}) ในกระแสเลือดภายหลังจากที่ได้รับยาคิดเป็น 5.8 และ 23.8% ตามลำดับ ในขณะที่เวลาที่ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (time to peak drug concentration; T_{max}) และค่าครึ่งชีพของยา (half-life; $t_{1/2}$) เพิ่มขึ้น 61 และ 12.2% ตามลำดับ เมื่อเทียบกับการรับยา DHA/PQ เพียงอย่างเดียว แต่ไม่มีผลต่อค่าการกำจัดยา (clearance) แสดงให้เห็นว่า การดื่มชาใบมะรุมไม่ส่งผลต่อยา piperaquine ในเลือด แต่มีผลทำให้การดูดซึมยาช้าลง (6)

Amodiaquine

ศึกษาผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างมะรุมและยา amodiaquine ในอาสาสมัครสุขภาพดี 20 คน (อายุระหว่าง 20-35 ปี) โดยแบ่งการศึกษาออกเป็น 3 ช่วง และมีช่วงเว้นระหว่างเปลี่ยนรูปแบบการรับยาในแต่ละช่วงนาน 7 วัน ช่วงที่ 1 ให้อาสาสมัครรับประทานยาเม็ด ASAQ® (ประกอบด้วยตัวยา artesunate 100 มก. และ amodiaquine 270 มก.) จำนวน 2 เม็ด เพียงครั้งเดียว ช่วงที่ 2 ให้อาสาสมัครรับประทานยาเม็ด ASAQ® จำนวน 2 เม็ด ร่วมกับสารละลายผงใบมะรุม (ผงใบมะรุม 3 ก. ละลายในน้ำ 50 มล.) เพียงครั้งเดียว และในช่วงที่ 3 ให้อาสาสมัครดื่มสารละลายผงใบมะรุมวันละครั้งนาน 7 วัน และในวันที่ 8 ให้รับประทานยา

เม็ด ASAQ® จำนวน 2 เม็ด ร่วมกับสารละลายผงใบมะรุม ทำการเก็บตัวอย่างเลือดของอาสาสมัครที่เวลา 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 และ 24 ชม. ภายหลังได้รับยาในแต่ละช่วง เพื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบปริมาณยาในเลือดด้วยวิธี HPLC ผลจากการศึกษาพบว่า การรับประทานยาเม็ด ASAQ® ร่วมกับสารละลายผงใบมะรุมและการดื่มสารละลายผงใบมะรุม 7 วัน ก่อนรับยา ASAQ® มีผลเพิ่ม T_{max} ของยา amodiaquine และสารเมแทบอไลต์ desethylamodiaquine อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับการรับประทานยา ASAQ® เพียงอย่างเดียว ในขณะที่การรับประทานยาเม็ด ASAQ® ร่วมกับสารละลายผงใบมะรุมมีผลลดค่า C_{max} ของยา amodiaquine อย่างมีนัยสำคัญ และการดื่มสารละลายผงใบมะรุม 7 วัน ก่อนรับยา ASAQ® มีผลเพิ่มค่า C_{max} ของสาร desethylamodiaquine อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับการรับประทานยา ASAQ® เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ การรับประทานยาเม็ด ASAQ® ร่วมกับสารละลายผงใบมะรุมและการดื่มสารละลายผงใบมะรุม 7 วัน ก่อนรับยา ASAQ® มีผลเพิ่มค่า AUC ของสาร desethylamodiaquine อย่างมีนัยสำคัญ (คิดเป็น 40.4% และ 188% ตามลำดับ) เมื่อเทียบกับการรับประทานยา ASAQ® เพียงอย่างเดียว แสดงให้เห็นว่าสารละลายผงใบมะรุมมีผลต่อค่าเภสัชจลศาสตร์ของยา amodiaquine เมื่อรับประทานร่วมกัน ซึ่งอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพของยาในการใช้รักษาโรคได้ (7)

3.2 ยาต้านไวรัส

Nevirapine

ศึกษาผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างใบมะรุมและยา nevirapine ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV จำนวน 11 คน (อายุเฉลี่ย 44±8 ปี) ทั้งเพศชายและหญิงพบว่า ผลการประเมินค่าทางเภสัชจลศาสตร์ของยา nevirapine จากการรับประทานแคปซูลผงใบมะรุมวันละ 18.5 ก. ร่วมกับยา nevirapine ขนาด 200 มก. วันละ 2 ครั้ง นานติดต่อกัน 14 วัน (post-moringa) ไม่มีความแตกต่างจากการรับประทานยา nevirapine เพียงอย่างเดียว (pre-moringa) [ค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนระหว่าง post-/pre-moringa และค่าความสัมพันธ์ที่ระดับความเชื่อมั่น 90% สำหรับค่า AUC, C_{max} และ C_{12h} ของยา nevirapine มีค่าเท่ากับ 1.07 (1.00-1.44), 1.06 (0.98-1.16) และ 1.03 (0.92-1.16) ตามลำดับ] แสดงให้เห็นว่า การรับประทานผงใบมะรุมในขนาดดังกล่าวไม่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา nevirapine (8)

3.3 ยาต้านเบาหวาน

Sitagliptin

ศึกษาผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารสกัดเอทานอลจากใบมะรุมและยา sitagliptin ต่อการรักษาโรคเบาหวานและอาการเบาหวานขึ้นจอตา ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นโรคเบาหวานด้วยการฉีดสารละลาย alloxan (150 มก./กก.) เข้าทางช่องท้องพบว่า การป้อนสารสกัดเอทานอลจากใบมะรุมขนาด 300 มก./กก./วัน ร่วมกับยา sitagliptin 50 มก./กก./วัน นานติดต่อกัน 42 วัน มีผลลดระดับน้ำตาลในเลือด (fasting blood glucose; FBG) อย่างมีนัยสำคัญในวันที่ 14 (60%) 21 (50%) และ 28 (38%) ของการศึกษา เมื่อเทียบกับช่วงเริ่มต้นการศึกษา (วันที่ 1) แต่ระดับน้ำตาลในเลือดกลับเพิ่มสูงขึ้นในวันที่ 35 ของการศึกษา จนเมื่อครบ 42 วัน ระดับน้ำตาลในเลือดไม่มีความแตกต่างจากช่วงเริ่มต้นของการศึกษา ในขณะที่การป้อนยา sitagliptin เพียงอย่างเดียว มีผลลดระดับน้ำตาลในเลือดอย่างมีนัยสำคัญจากวันที่ 14 (56%) จนถึงวันที่ 42 (55%) เมื่อเทียบกับช่วงเริ่มต้นการศึกษา และผลการตรวจระดับน้ำตาลแบบสุ่มตรวจ (random blood sugar) พบว่า ทั้งการป้อนสารสกัดเอทานอลจากใบมะรุมร่วมกับยา sitagliptin และการป้อนยา sitagliptin เพียงอย่างเดียว มีผลลดระดับน้ำตาลในเลือดอย่างมีนัยสำคัญในวันที่ 42 ของการศึกษา เมื่อเทียบกับช่วง

เริ่มต้นการศึกษา อย่างไรก็ตาม การป้อนสารสกัดเอทานอลจากใบมะรุมร่วมกับยา sitagliptin ไม่มีผลต่อระดับอินซูลินในเลือด น้ำหนักตัวของหนูทดลอง และไม่มีผลบรรเทาอาการเบาหวานขึ้นตาได้ (9)

3.4 ยาต้านเชื้อรา

Amphotericin B

ศึกษาผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารสกัดเอทานอลจากใบมะรุมและยา amphotericin B ด้วยวิธี checkboard assay โดยใช้สารสกัดเอทานอลใบมะรุมเข้มข้น 0.2-27.48 มคก./มล และยา amphotericin B เข้มข้น 1.94-0.015 มคก./มล. บ่มเชื้อ *Leishmania major* ในถาดหลุมไมโครเพลท (96 well plat) และวิเคราะห์การเสริมฤทธิ์ร่วมกันด้วยการคำนวณหาค่าดัชนีชี้วัดประสิทธิภาพร่วม [fractional inhibitory concentration (FIC) โดยมีนิยามคือ ≤0.5 หมายถึงเสริมฤทธิ์กัน >0.5-4.0 หมายถึงไม่แตกต่างจากการใช้สารตัวเดียว และ >4.0 หมายถึงต้านฤทธิ์กัน] จากการศึกษาพบว่า สารสกัดเอทานอลจากใบมะรุมมีผลเสริมฤทธิ์ยา amphotericin B โดยมีค่า FIC เท่ากับ 0.375 และสามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ 99.5% (10)

3.5 ยาต้านแบคทีเรีย

Rifampicin

ศึกษาผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างส่วนสกัดเอทิลอะซิเตตจากฝักมะรุมและยา rifampicin ด้วยการป้อนยาและสารสกัดดังกล่าวให้แก่หนูเม้าส์ (rifampicin ขนาด 20 มก./กก. และส่วนสกัดเอทิลอะซิเตตจากฝักมะรุมขนาด 0.1 มก./กก.) เปรียบเทียบกับการป้อนยา rifampicin เพียงอย่างเดียว (กลุ่มควบคุม) ทำการเก็บตัวอย่างเลือดหนูเพื่อตรวจวิเคราะห์ค่าทางเภสัชจลศาสตร์ของยา rifampicin หลังจากการป้อนยาและสารสกัดที่เวลา 0, 1, 2, 3, 4 และ 5 ชม. พบว่า ส่วนสกัดเอทิลอะซิเตตจากฝักมะรุมมีผลเพิ่มความเข้มข้นของยา rifampicin ในเลือด, ค่า C_{max}, ค่าคงที่ของอัตราเร็วในการกำจัดออกจากร่างกาย (eliminate rate constant; K_{el}), ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (elimination half-time; $t_{1/2(el)}$), ค่าคงที่ของอัตราเร็วของการดูดซึม (absorption rate constant; K_a), ค่าครึ่งชีวิตของการดูดซึม (absorption half-life; $t_{1/2(a)}$), และค่า AUC และมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 ลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แสดงให้เห็นว่า ส่วนสกัดเอทิลอะซิเตตจากฝักมะรุมมีผลเสริมฤทธิ์ยา rifampicin (11)

Penicillin

ศึกษาผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารสกัดน้ำ เมทานอล เอทิลอะซิเตต คลอโรฟอร์ม และเฮกเซน จากใบ เนื้อผล และเมล็ดมะรุม และยา penicillin ต่อการยับยั้งเชื้อ *Proteus mirabilis, P. vulgaris, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baylyi, Pseudomonas aeruginosa* และ *Streptococcus pyogenes* ด้วยวิธี microplate liquid dilution assay และ disc diffusion assay และวิเคราะห์การเสริมฤทธิ์ร่วมกันด้วยการคำนวณหาค่า FIC (โดยมีนิยามคือ ≤0.5 หมายถึงเสริมฤทธิ์กัน >0.5-1.0 หมายถึงมีแนวโน้มเสริมฤทธิ์กัน >1.0-4.0 หมายถึงฤทธิ์ไม่แตกต่างจากการใช้สารตัวเดียว และ >4.0 หมายถึงต้านฤทธิ์กัน) พบว่า สารสกัดเฮกเซนจากเมล็ดมีผลเสริมฤทธิ์ยา penicillin ต่อการยับยั้งเชื้อ *S. pyogenes* โดยมีค่า FIC เท่ากับ 0.25 ในขณะที่ สารสกัดเมทานอลและสารสกัดเฮกเซนจากเมล็ดมีผลต้านฤทธิ์ยา penicillin ต่อการยับยั้งเชื้อ *P. vulgaris* โดยมีค่า FIC เท่ากับ 4.50 (12)

Chloramphenicol

ศึกษาผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารสกัดน้ำ เมทานอล เอทิลอะซิเตต คลอโรฟอร์ม และเฮกเซน จากใบ เนื้อผล และเมล็ดมะรุม และยา chloramphenicol ต่อการยับยั้งเชื้อ *P. mirabilis P. vulgaris K. pneumoniae, A. baylyi, P. aeruginosa* และ *S. pyogenes* ด้วยวิธี microplate liquid dilution assay และ disc diffusion assay และวิเคราะห์การเสริมฤทธิ์ร่วมกันด้วยการคำนวณหาค่า FIC (โดยมีนิยามคือ ≤0.5 หมายถึงเสริมฤทธิ์กัน >0.5-1.0 หมายถึงมีแนวโน้มเสริมฤทธิ์กัน >1.0-4.0 หมายถึงฤทธิ์ไม่แตกต่างจากการใช้สารตัวเดียว และ >4.0 หมายถึงต้านฤทธิ์กัน) พบว่า สารสกัดเมทานอลจากใบ เนื้อผล และเมล็ด สารสกัดคลอโรฟอร์มจากใบ เนื้อผล และเมล็ด สารสกัดเอทิลอะซิเตตจากเนื้อผลและเมล็ด และสารสกัดเฮกเซนจากเมล็ด มีผลเสริมฤทธิ์ยา chloramphenicol ต่อการยับยั้งเชื้อ *P. vulgaris* โดยมีค่า FIC เท่ากับ 0.5, 0.5, 0.25, 0.28, 0.42, 0.31, 0.28, 0.31 และ 0.25 ตามลำดับ และสารสกัดเฮกเซนจากใบมีผลเสริมฤทธิ์ยา chloramphenicol ต่อการยับยั้งเชื้อ *K. Pneumoniae* โดยมีค่า FIC เท่ากับ 0.40 (12)

Erythromycin

ศึกษาผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารสกัดน้ำ เมทานอล เอทิลอะซิเตต คลอโรฟอร์ม และเฮกเซน จากใบ เนื้อผล และเมล็ดมะรุม และยา erythromycin ต่อการยับยั้งเชื้อ *P. mirabilis P. vulgaris K. pneumoniae, A. baylyi, P. aeruginosa* และ *S. pyogenes* ด้วยวิธี microplate liquid dilution assay และ disc diffusion assay และวิเคราะห์การเสริมฤทธิ์ร่วมกันด้วยการคำนวณหาค่า FIC (โดยมีนิยามคือ ≤0.5 หมายถึงเสริมฤทธิ์กัน >0.5-1.0 หมายถึงมีแนวโน้มเสริมฤทธิ์กัน >1.0-4.0 หมายถึงฤทธิ์ไม่แตกต่างจากการใช้สารตัวเดียว และ >4.0 หมายถึงต้านฤทธิ์กัน) พบว่า สารสกัดเฮกเซนจากเนื้อผลและเมล็ด มีผลเสริมฤทธิ์ยา erythromycin ต่อการยับยั้งเชื้อ *A. baylyi* โดยมีค่า FIC เท่ากับ 0.25 และสารสกัดสารสกัดเฮกเซนจากเมล็ด มีผลเสริมฤทธิ์ยา erythromycin ต่อการยับยั้งเชื้อ *P. aeruginosa* โดยมีค่า FIC เท่ากับ 0.25 (12)

Gentamicin

ศึกษาผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารสกัดน้ำ เมทานอล เอทิลอะซิเตต คลอโรฟอร์ม และเฮกเซน จากใบ เนื้อผล และเมล็ดมะรุม และยา gentamicin ต่อการยับยั้งเชื้อ *P. mirabilis, P. vulgaris K. pneumoniae, A. baylyi, P. aeruginosa* และ *S. pyogenes* ด้วยวิธี microplate liquid dilution assay และ disc diffusion assay และวิเคราะห์การเสริมฤทธิ์ร่วมกันด้วยการคำนวณหาค่า FIC (โดยมีนิยามคือ ≤0.5 หมายถึงเสริมฤทธิ์กัน >0.5-1.0 หมายถึงมีแนวโน้มเสริมฤทธิ์กัน >1.0-4.0 หมายถึงฤทธิ์ไม่แตกต่างจากการใช้สารตัวเดียว และ >4.0 หมายถึงต้านฤทธิ์กัน) พบว่า สารสกัดเอทิลอะซิเตตจากใบและเมล็ด สารสกัดคลอโรฟอร์มจากใบ เนื้อผล และเมล็ด และสารสกัดเฮกเซนจากใบและเนื้อผล มีผลเสริมฤทธิ์ยา gentamycin ต่อการยับยั้งเชื้อ *P. vulgaris* โดยมีค่า FIC เท่ากับ 0.21, 0.31, 0.14, 0.28, 0.47, 0.42 และ 0.42 ตามลำดับ ในขณะที่ สารสกัดน้ำจากเมล็ด มีผลต้านฤทธิ์ยา gentamicin ต่อการยับยั้งเชื้อ *P. mirabilis* โดยมีค่า FIC เท่ากับ 10.0 สารสกัดเมทานอลจากเนื้อผลและเมล็ด สารสกัดน้ำจากเนื้อผลและเมล็ด และสารสกัดเฮกเซนจากเมล็ด มีผลต้านฤทธิ์ยา gentamicin ต่อการยับยั้งเชื้อ *K. pneumoniae* โดยมีค่า FIC เท่ากับ 18.0, 16.5, 5.0, 4.5 และ 4.13 ตามลำดับ สารสกัดน้ำจากใบและเมล็ด และสารสกัดเมทานอลจากเนื้อผล มีผลต้านฤทธิ์ยา gentamycin ต่อการยับยั้งเชื้อ *A. Baylyi* โดยมีค่า FIC เท่ากับ 4.5, 6.0 และ 6.0 ตามลำดับ (12)

Tetracyclin

ศึกษาผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารสกัดน้ำ เมทานอล เอทิลอะซิเตต คลอโรฟอร์ม และเฮกเซน จากใบ เนื้อผล และเมล็ดมะรุม และยา tetracyclin ต่อการยับยั้งเชื้อ *P. mirabilis P. vulgaris K. pneumoniae A. baylyi P. aeruginosa* และ *S. pyogenes* ด้วยวิธี microplate liquid dilution assay และ disc diffusion assay และวิเคราะห์การเสริมฤทธิ์ร่วมกันด้วยการคำนวณหาค่า FIC (โดยมีนิยามคือ ≤0.5 หมายถึงเสริมฤทธิ์กัน >0.5-1.0 หมายถึงมีแนวโน้มเสริมฤทธิ์กัน >1.0-4.0 หมายถึงฤทธิ์ไม่แตกต่างจากการใช้สารตัวเดียว และ >4.0 หมายถึงต้านฤทธิ์กัน) พบว่า สารสกัดเทานอลและเฮกเซนจากเมล็ดมีผลเสริมฤทธิ์ยา tetracyclin ต่อการยับยั้งเชื้อ *P. vulgaris* โดยมีค่า FIC เท่ากับ 0.5 สารสกัดเฮกเซนจากใบและเมล็ด และสารสกัดคลอโรฟอร์มจากเมล็ดมีผลเสริมฤทธิ์ยา tetracyclin ต่อการยับยั้งเชื้อ *A. baylyi* โดยมีค่า FIC เท่ากับ และสารสกัดเฮกเซนจากเมล็ดมีผลเสริมฤทธิ์ยา tetracyclin ต่อการยับยั้งเชื้อ *P. aeruginosa* โดยมีค่า FIC เท่ากับ 0.13 ในขณะที่ สารสกัดเอทิลอะซิเตตจากใบ และสารสกัด เฮกเซนจากใบและเนื้อผลมีผลต้านฤทธิ์ยา tetracyclin ต่อการยับยั้งเชื้อ *P. vulgaris* โดยมีค่า FIC เท่ากับ 4.50 และสารสกัดเมทานอลจากเนื้อผลมีผลต้านฤทธิ์ยา tetracyclin ต่อการยับยั้งเชื้อ *K. Pneumoniae* โดยมีค่า FIC เท่ากับ 4.67 (12)

ข้อเสนอแนะ/ข้อควรระวัง

- สารสกัดน้ำและเมทานอลจากใบมะรุมมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP450 ชนิด CYP1A2, CYP2C9 และ CYP3A4 และสารสำคัญที่สกัดได้จากใบมะรุมได้แก่ rutin, isoquercitrin, lariciresinol-9-*O*-β-D-glucopyranoside, (+)-pinoresinol-4-*O*-β-D-glucopyranoside, astragalin, isolariciresinol-3a-*O*-β-D-glucopyranoside และ omoringone มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ดังนั้น จึงควรระมัดระวังในการรับประทานสารสกัดที่มาจากส่วนใบมะรุมร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่ถูกเมแทบอไลต์ด้วยเอนไซม์เหล่านี้ เนื่องจากอาจมีผลต่อระดับยาในเลือดหรือประสิทธิภาพในการรักษาได้

- การดื่มชาจากใบมะรุมและสารละลายจากผงใบมะรุมมีผลต่อค่าทางเภสัชจลศาสตร์ของยาต้านมาลาเรีย piperaquine และ amodiaquine เมื่อรับประทานร่วมกัน ซึ่งอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพของยาในการใช้รักษาโรคได้ นอกจากนี้ ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าสารสกัดจากส่วนใบและฝักมะรุมส่งผลเสริมฤทธิ์ยาต้านวัณโรค rifampicin และยาต้านเบาหวาน sitagliptin ดังนั้นผู้ใช้ยาหรือผู้ที่ต้องการใช้สมุนไพร ควรศึกษาข้อมูลและปรับใช้เพื่อให้ได้รับประโยชน์จากการใช้ยาและสมุนไพรมะรุมให้มีประสิทธิผลสูงสุด

- ผลการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) พบว่าสารสกัดจากใบ เนื้อผล และเมล็ดมะรุม มีผลเสริมและต้านการออกฤทธิ์ของยาต้านเชื้อราและเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดได้แก่ amphotericin B, penicillin, chloramphenicol, erythromycin, gentamycin และ tetracyclin ผู้ที่สนใจควรศึกษาข้อมูลดังกล่าวเพื่อนำไปปรับใช้ให้เกิดประโยชน์ต่อไป

บทสรุป

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของสมุนไพรต่อเอนไซม์ในกระบวนการเผาผลาญยา

เอนไซม์	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
CYP1A2	สารสกัดน้ำจากใบมะรุม	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	6 นาที	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2 (IC_{50} = 320.44 มคก./มล.)	Showande et al., 2018 (3)
CYP2C9	สารสกัดน้ำจากใบมะรุม	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	6 นาที	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 (IC_{50} = 698.93 มคก./มล.)	Showande et al., 2018 (3)
CYP3A4	สารสกัดเมทานอลจากใบมะรุม	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	5 นาที	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 (IC_{50} = 0.5 มก./มล.)	Monera et al., 2008 (4)
	สารสกัดน้ำจากใบมะรุม	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	5 นาที	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 (IC_{50} = 2.5 มก./มล.)	Monera et al., 2008 (4)
	สารสกัดเมทานอลจากใบมะรุม	หลอดทดลอง (CYP3A4/BFC inhibitor screening kits)	30 นาที	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 (IC_{50} = 52.5±2.5 มคก./มล.)	Fantoukh et al., 2019 (4)
	omoringone	หลอดทดลอง (CYP3A4/BFC inhibitor screening kits)	30 นาที	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 (IC_{50} = 41.5±3.5 มคก./มล.)	Fantoukh et al., 2019 (4)
	rutin	หลอดทดลอง (CYP3A4/BFC inhibitor screening kits)	30 นาที	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 (IC_{50} = 60.0±5.0 มคก./มล.)	Fantoukh et al., 2019 (4)
	isoquercitrin	หลอดทดลอง (CYP3A4/BFC inhibitor screening kits)	30 นาที	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 (IC_{50} = 65.5±4.5 มคก./มล.)	Fantoukh et al., 2019 (4)
	astragalin	หลอดทดลอง (CYP3A4/BFC inhibitor screening kits)	30 นาที	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 (IC_{50} = 69.5±1.5 มคก./มล.)	Fantoukh et al., 2019 (4)
	laricіresinol-9-O-β-D-glucopyranoside	หลอดทดลอง (CYP3A4/BFC inhibitor screening kits)	30 นาที	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 (IC_{50} = 72.5±7.5 มคก./มล.)	Fantoukh et al., 2019 (4)
	(+)-pinoresinol-4-O-β-D-glucopyranoside	หลอดทดลอง (CYP3A4/BFC inhibitor screening kits)	30 นาที	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 (IC_{50} = 41.5±3.2 มคก./มล.)	Fantoukh et al., 2019 (4)
	isolariciresinol-3a-O-β-D-glucopyranoside	หลอดทดลอง (CYP3A4/BFC inhibitor screening kits)	30 นาที	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 (IC_{50} = 100 มคก./มล.)	Fantoukh et al., 2019 (4)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของสมุนไพรต่อการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา
1. ยาต้านมาลาเรีย				
- Piperaquine	การศึกษาทางคลินิก (อาสาสมัครสุขภาพดี 10 คน)	dihydroartemisin ผสม piperaquine (DHA/PQ) 40/320 มก. + ชาใบมะรุม 250 มล. วันละ 2 ครั้ง	5 วัน	- ค่า AUC และ C_{max} ลดลงเท่ากับ 5.8 และ 23.8% ตามลำดับ - ค่า T_{max} และ $t_{1/2}$ เพิ่มขึ้นเท่ากับ 61 และ 12.2% ตามลำดับ (6)
- Amodiaquine	การศึกษาทางคลินิก (อาสาสมัครสุขภาพดี 20 คน)	ยาเม็ด ASAQ® จำนวน 2 เม็ด ครั้งเดียว + สารละลายผงใบมะรุม (ผงใบมะรุม 3 ก. ละลายในน้ำ 50 มล.) ครั้งเดียว	24 ชม.	- เพิ่ม T_{max} และระดับ desethylamodiaquine ในเลือด - ลด C_{max} ของยา amodiaquine - เพิ่ม AUC ของสาร desethylamodiaquine (7)
	การศึกษาทางคลินิก (อาสาสมัครสุขภาพดี 20 คน)	สารละลายผงใบมะรุม (ผงใบมะรุม 3 ก. ละลายในน้ำ 50 มล.) นาน 7 วัน + ยาเม็ด ASAQ® จำนวน 2 เม็ด ครั้งเดียว	7 วัน	- เพิ่ม T_{max} และระดับ desethylamodiaquine ในเลือด - เพิ่ม C_{max} ของสาร desethylamodiaquine - เพิ่ม AUC ของสาร desethylamodiaquine (7)
2. ยาต้านไวรัส				
- Nevirapine	การศึกษาทางคลินิก (ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV 11 คน)	แคปซูลผงใบมะรุมวันละ 18.5 ก./วัน + nevirapine 200 มก. วันละ 2 ครั้ง	14 วัน	ไม่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา nevirapine (8)
3. ยาต้านเบาหวาน				
- Sitagliptin	สัตว์ทดลอง (หนูแรทเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วยการฉีดสารละลาย alloxan)	สารสกัดเอทานอลจากใบมะรุม 300 มก./กก./วัน + sitagliptin 50 มก./กก./วัน	42 วัน	เสริมฤทธิ์ยาในช่วง 2-4 สัปดาห์ของการศึกษา (ลด FBG ในวันที่ 14 และ 28) และไม่ส่งผลในระยะยาว (9)
4. ยาต้านเชื้อรา				
- Amphotericin B	หลอดทดลอง (checkboard assay)	สารสกัดเอทานอลใบมะรุม (0.2-27.48 มคก./มล) + amphotericin B (1.94-0.015 มคก./มล.)	ไม่ระบุ	สารสกัดเอทานอลจากใบมะรุมมีผลเสริมฤทธิ์ยา amphotericin B ในการยับยั้งเชื้อ *L. major* (ค่า FIC = 0.375) (10)
5. ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย				
- Rifampicin	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	rifampicin 20 มก./กก. + ส่วนสกัดเอทิลอะซิเตตจากฝักมะรุม 0.1 มก./กก. (ป้อนทางปากครั้งเดียว)	5 ชม.	- เพิ่มความเข้มข้นของยาในเลือด - เพิ่ม C_{max}, K_{el}, $t_{1/2(el)}$, K_a, $t_{1/2(a)}$ และ AUC - ลดการทำงานของเอนไซม์ CYP450 (11)
- Penicillin	หลอดทดลอง (microplate liquid dilution และ disc diffusion assay)	สารสกัดน้ำ เมทานอล เอทิลอะซิเตต คลอโรฟอร์ม และเฮกเซน จากใบเนื้อผล และเมล็ดมะรุม + ยา penicillin	ไม่ระบุ	- สารสกัดเฮกเซนจากเมล็ดมีผลเสริมฤทธิ์ยา penicillin ต่อการยับยั้งเชื้อ *S. pyogenes* (ค่า FIC = 0.25) (12) - สารสกัดเมทานอลและสารสกัดเฮกเซนจากเมล็ดมีผลต้านฤทธิ์ยา penicillin ต่อการยับยั้งเชื้อ *P. vulgaris* (ค่า FIC = 4.50) (12)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของสมุนไพรต่อการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา
5. ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย				
- Chloramphenicol	หลอดทดลอง (microplate liquid dilution และ disc diffusion assay)	สารสกัดน้ำ เมทานอล เอทิลอะซิเตต คลอโรฟอร์ม และเฮกเซน จากใบ เนื้อผล และเมล็ดมะรุม + ยา chloramphenicol	ไม่ระบุ	สารสกัดเมทานอลจากใบ เนื้อผล และเมล็ด สารสกัดคลอโรฟอร์มจากใบ เนื้อผล และเมล็ด สารสกัดเอทิลอะซิเตตจากเนื้อผลและเมล็ด และสารสกัดเฮกเซนจากเมล็ด มีผลเสริมฤทธิ์ยา chloramphenicol ต่อการยับยั้งเชื้อ *P. vulgaris* (ค่า FIC = 0.5, 0.5, 0.25, 0.28, 0.42, 0.31, 0.28, 0.31 และ 0.25 ตามลำดับ) (12)
- Erythromycin	หลอดทดลอง (microplate liquid dilution และ disc diffusion assay)	สารสกัดน้ำ เมทานอล เอทิลอะซิเตต คลอโรฟอร์ม และเฮกเซน จากใบ เนื้อผล และเมล็ดมะรุม + ยา erythromycin	ไม่ระบุ	สารสกัดเฮกเซนจากเนื้อผลและเมล็ด มีผลเสริมฤทธิ์ยา erythromycin ต่อการยับยั้งเชื้อ *A. baylyi* (ค่า FIC = 0.25) (12)
- Gentamicin	หลอดทดลอง (microplate liquid dilution และ disc diffusion assay)	สารสกัดน้ำ เมทานอล เอทิลอะซิเตต คลอโรฟอร์ม และเฮกเซน จากใบ เนื้อผล และเมล็ดมะรุม + ยา gentamicin	ไม่ระบุ	- สารสกัดเอทิลอะซิเตตจากใบและเมล็ด สารสกัดคลอโรฟอร์มจากใบ เนื้อผล และเมล็ด และสารสกัดเฮกเซนจากใบและเนื้อผล มีผลเสริมฤทธิ์ยา gentamicin ต่อการยับยั้งเชื้อ *P. vulgaris* (ค่า FIC = 0.21, 0.31, 0.14, 0.28, 0.47, 0.42 และ 0.42 ตามลำดับ) - สารสกัดน้ำจากเมล็ด มีผลต้านฤทธิ์ยา gentamicin ต่อการยับยั้งเชื้อ *P. mirabilis* (ค่า FIC = 10.0) - สารสกัดเมทานอลจากเนื้อผลและเมล็ด สารสกัดน้ำจากเนื้อผลและเมล็ด และสารสกัดเฮกเซนจากเมล็ด มีผลต้านฤทธิ์ยา gentamicin ต่อการยับยั้งเชื้อ *K. pneumoniae* (ค่า FIC = 18.0, 16.5, 5.0, 4.5 และ 4.13 ตามลำดับ) - สารสกัดน้ำจากใบและเมล็ด และสารสกัดเมทานอลจากเนื้อผล มีผลต้านฤทธิ์ยา gentamicin ต่อการยับยั้งเชื้อ *A. baylyi* (ค่า FIC = 4.5, 6.0 และ 6.0 ตามลำดับ) (12)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของสมุนไพรต่อการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา
5. ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย				
- Tetracyclin	หลอดทดลอง (microplate liquid dilution และ disc diffusion assay)	สารสกัดน้ำ เมทานอล เอทิลอะซิเตต คลอโรฟอร์ม และเฮกเซน จากใบ เนื้อผล และเมล็ดมะรุม + ยา tetracyclin	ไม่ระบุ	- สารสกัดเทานอลและเฮกเซนจากเมล็ดมีผลเสริมฤทธิ์ยา tetracyclin ต่อการยับยั้งเชื้อ *P. vulgaris* (ค่า FIC = 0.5) - สารสกัดเฮกเซนจากใบและเมล็ด และสารสกัดคลอโรฟอร์มจากเมล็ดมีผลเสริมฤทธิ์ยา tetracyclin ต่อการยับยั้งเชื้อ *A. baylyi* (ค่า FIC = 0.13, 0.13 และ 0.31 ตามลำดับ) - สารสกัดเฮกเซนจากเมล็ดมีผลเสริมฤทธิ์ยา tetracyclin ต่อการยับยั้งเชื้อ *P. aeruginosa* (ค่า FIC = 0.13) - สารสกัดเอทิลอะซิเตตจากใบ และสารสกัดเฮกเซนจากใบและเนื้อผลมีผลต้านฤทธิ์ยา tetracyclin ต่อการยับยั้งเชื้อ *P. vulgaris* (ค่า FIC = 4.50) - สารสกัดเมทานอลจากเนื้อผลต้านฤทธิ์ยา tetracyclin ต่อการยับยั้งเชื้อ *K. pneumoniae* (ค่า FIC = 4.67) (12)

เอกสารอ้างอิง

1. Moringa oleifera Lam. The plant list. [Internet]. 2012 [cited 2021 May 7]. Available from: http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/tro-21400003

2. ราชันย์ ภู่มา. สารานุกรมพืชในประเทศไทย (ฉบับย่อ) เฉลิมพระเกียรติสมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี ทรงพระเจริญมายุ 60 พรรษา. กรุงเทพฯ : สำนักงานหอพรรณไม้ สำนักวิจัยการอนุรักษ์ป่าไม้และพันธุ์พืช กรมอุทยานแห่งชาติ สัตว์ป่า และพันธุ์พืช กระทรวงทรัพยากรธรรมชาติและสิ่งแวดล้อม; 2559.

3. Showande SJ, Fakeye TO, Kajula M, Hokkanen J, Tolonen A. Potential inhibition of major human cytochrome P450 isoenzymes by selected tropical medicinal herbs-Implication for herb-drug interactions. Food Sci Nutr. 2018;7(1):44-55.

4. Monera TG, Wolfe AR, Maponga CC, Benet LZ, Guglielmo J. *Moringa oleifera* leaf extracts inhibit 6beta-hydroxylation of testosterone by CYP3A4. J Infect Dev Ctries. 2008;2(5):379-383.

5. Fantoukh OI, Albadry MA, Parveen A, Hawwal MF, Majrashi T, Ali Z, et al. Isolation, synthesis, and drug interaction potential of secondary metabolites derived from the leaves of miracle tree (*Moringa oleifera*) against CYP3A4 and CYP2D6 isozymes. Phytomedicine. 2019;60:153010.

6. Iseh AL, Adegbola AJ, Adeagbo BA. Pharmacokinetic characterization of piperaquine in Nigerian healthy volunteers after co-administration with a commercial brand of moringa Tea. BJPR. 2017;15(4):1-10.

7. Olawoye OS, Adeagbo BA, Bolaji OO. *Moringa oleifera* leaf powder alters the pharmacokinetics of amodiaquine in healthy human volunteers. J Clin Pharm Ther. 2018;43(5):626-632.

8. Monera-Penduka TG, Maponga CC, Wolfe AR, Wiesner L, Morse GD, Nhachi CF. Effect of *Moringa oleifera* Lam. leaf powder on the pharmacokinetics of nevirapine in HIV-infected adults: a one sequence cross-over study. AIDS Res Ther. 2017;14:12.

9. Olurishe C, Kwanashie H, Zezi A, Danjuma N, Mohammed B. Chronic administration of ethanol leaf extract of *Moringa oleifera* Lam. (Moringaceae) may compromise glycaemic efficacy of Sitagliptin with no significant effect in retinopathy in a diabetic rat model. J Ethnopharmacol. 2016;194:895-903.

10. Mammi KM, Essid R, Tabbene O, ELkahoui S, Majdoub H, Ksouri R. Antileishmanial activity of *Moringa oleifera* leaf extracts and potential synergy with amphotericin B. S Afr J Bot. 2020;129:67-73.

11. Pal A, Bawankule DU, Darokar MP, Gupta SC, Arya JS, Shanker K, et al. Influence of *Moringa oleifera* on pharmacokinetic disposition of rifampicin using HPLC-PDA method: a pre-clinical study. Biomed Chromatogr. 2011;25(6):641-5.

12. Ilanko P, McDonnell PA, van Vuuren S, Cock EE. Interactive antibacterial profile of *Moringa oleifera* Lam. extracts and conventional antibiotics against bacterial triggers of some autoimmune inflammatory diseases. S Afr J Bot. 2019;124:420-35.