

อันตรกิริยาของมังคุดและยาแผนปัจจุบัน

ชื่อพืช	มังคุด (1)
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Garcinia mangostana</i> L. (1) ชื่อวิทย์ ขอให้อ้างอิง the plantlist
ชื่อพ้อง	-
ชื่อวงศ์	CLUSIACEAE (GUTTIFERAE) (1)

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้ยืนต้นสูง 10-12 ม. ทุกส่วนมียางสีเหลือง ใบเดี่ยว เรียงตรงข้าม รูปไข่หรือรูปวงรีแกมขอบขนาน กว้าง 6-11 ซม. ยาว 15-25 ซม. เนื้อใบหนาและค่อนข้างเหนียวคล้ายหนัง หลังใบสีเขียวเข้มเป็นมัน ท้องใบสีอ่อนกว่า ดอกเดี่ยวหรือเป็นคู่ ออกที่ซอกใบใกล้ปลายกิ่ง สมบูรณ์เพศหรือแยกเพศ กลีบเลี้ยงสีเขียวอมเหลือง กลีบดอกสีแดง ฉ่ำน้ำ ผลเป็นผลสด ค่อนข้างกลม (1)

กลไกการเกิดอันตรกิริยา

1. ผลของสมุนไพรต่อกระบวนการเผาผลาญของยา

1.1 ผลต่อเอนไซม์ Cytochrome P450

CYP1A1

การศึกษาผลของสารสกัดน้ำคั้นจากเนื้อผลมังคุดต่อ cytochrome P450 ชนิด CYP1A1 บนเซลล์ตับของหนูเม้าส์ (mice liver microsomes) พบว่า มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP1A1 โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.97 ± 0.03 มก./มล. (2)

CYP1A2

การศึกษาผลของสารสกัดน้ำคั้นจากเนื้อผลมังคุดต่อ cytochrome P450 ชนิด CYP1A2 บนเซลล์ตับของหนูเม้าส์ (mice liver microsomes) พบว่า มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2 โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.90 ± 0.06 มก./มล. (2)

CYP3A11

การศึกษาผลของสารสกัดน้ำคั้นจากเนื้อผลมังคุดต่อ cytochrome P450 ชนิด CYP3A11 บนเซลล์ตับของหนูเม้าส์ (mice liver microsomes) พบว่า มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A11 โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 2.85 ± 0.20 มก./มล. (2)

CYP2E1

การศึกษาผลของสารสกัดน้ำคั้นจากเนื้อผลมังคุดต่อ cytochrome P450 ชนิด CYP2E1 บนเซลล์ตับของหนูเม้าส์ (mice liver microsomes) พบว่า มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2E1 โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 919.78 ± 5.04 มก./มล. (2)

CYP2C8

การศึกษาผลของสาร xanthenes จากเปลือกมังคุดต่อเอนไซม์ cytochrome P450 ด้วยซอฟต์แวร์แบบจำลองการเผาผลาญอาหารและยา Simcyp พบว่า สาร xanthenes มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C8 (3)

CYP2C9

การศึกษาผลของสาร xanthenes จากเปลือกมังคุดต่อเอนไซม์ cytochrome P450 ด้วยซอฟต์แวร์แบบจำลองการเผาผลาญอาหารและยา Simcyp พบว่า สาร xanthenes มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 (3)

2. ผลของสมุนไพรรต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา (drug transporters)

2.1 P-glycoprotein

ศึกษาผลของสาร α -mangostin ที่สกัดได้จากเปลือกมังคุดต่อ P-glycoprotein ด้วยวิธีการศึกษาบนโปรแกรมคอมพิวเตอร์ (In Silico) Autodock 4.2 program พบว่า สาร α -mangostin สามารถเข้าจับกับ P-glycoprotein ด้วยพันธะ hydrogen bond 3 ตำแหน่ง และมีพันธะพลังงานเท่ากับ -6.13 กิโลแคลอรี/โมล (kcal/mol) จึงสรุปได้ว่า มีผลยับยั้ง P-glycoprotein (4)

3. อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ยาต้านมะเร็ง

Doxorubicin

การศึกษาผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารสกัดเอทานอลจากเปลือกมังคุดและยา doxorubicin บนเซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7 ด้วยวิธี 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) assay พบว่า สารสกัดเอทานอลเปลือกมังคุดเข้มข้น 22.5 มก./มล. และยา doxorubicin เข้มข้น 750 นาโนโมลาร์ มีผลทำให้อัตราการรอดของเซลล์ (cell viability) เท่ากับ 16.91% ในขณะที่ยา doxorubicin เข้มข้น 750 นาโนโมลาร์ เพียงอย่างเดียว มีอัตราการรอดของเซลล์เท่ากับ 94.89% และสารสกัดเอทานอลเปลือกมังคุดเข้มข้น 22.5 มก./มล. เพียงอย่างเดียวมีค่าเท่ากับ 28.38% แสดงให้เห็นว่า สารสกัดเอทานอลเปลือกมังคุดมีผลเพิ่มความเป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic) ของยา doxorubicin (4)

Methotrexate

การศึกษาผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างสารสกัดเอทานอลจากเปลือกมังคุดและยา methotrexate ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นโรคข้ออักเสบ (arthritis) ด้วยการฉีดคอลลาเจน (collagen) เข้าใต้ผิวหนังบริเวณหลังและโคนหาง โดยป้อนสารสกัดเอทานอลเปลือกมังคุดให้แก่หนูขนาดวันละ 0.5 ก./กก. ร่วมกับการป้อนยา methotrexate ขนาด 0.5 มก./กก. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง จนครบ 36 วัน พบว่า การป้อนสารสกัดเอทานอลเปลือกมังคุดร่วมกับยา methotrexate มีผลช่วยบรรเทาอาการข้ออักเสบและอาการบวม ลดความหนาของเยื่อหุ้มข้อ (synovial hyperplasia) ลดความเสียหายของกระดูกอ่อน (cartilage degradation) และลดแอนติบอดีชนิด anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACPA) ซึ่งบ่งชี้ถึงภาวะความเสียหายของข้อต่อในร่างกายลงอย่างมีนัยสำคัญ (ลดลง 85.83%) เมื่อเทียบกับการให้ยาหรือสารสกัดอย่างใดอย่างหนึ่งเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ สารสกัดเอทานอลเปลือกมังคุดยังช่วยฟื้นฟูระบบภูมิคุ้มกันจากการใช้ยา methotrexate ซึ่งแสดงให้เห็นว่า สารสกัดเอทานอลเปลือกมังคุดมีผลเสริมฤทธิ์ยา methotrexate ในการใช้รักษาโรคข้ออักเสบ อย่างไรก็ตาม การใช้สารสกัดเอทานอลเปลือกมังคุดร่วมกับยา methotrexate พบว่ามีผลทำให้ระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) ในตับของหนูแรทเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้สันนิษฐานว่า การใช้สารสกัดและยาร่วมกันมีผลทำให้ระยะเวลาในการขับยา (clearance) ออกจากร่างกายยาวนานขึ้น (5)

3.2 ยาต้านแบคทีเรีย

Ampicillin G

การประเมินประสิทธิภาพของสาร γ -mangostin จากเปลือกมังคุดร่วมกับยา ampicillin G ในการต้านเชื้อแบคทีเรียก่อโรคเลปโตสไปโรซิสหรือโรคฉี่หนู ด้วยวิธีการหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยา [minimum inhibition concentration (MIC)] ที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อจากการทดสอบ broth microdilution test และนำค่า MIC ที่ได้มาคำนวณหาค่าดัชนีการออกฤทธิ์ร่วมกันในการยับยั้งแบคทีเรีย [fractional

inhibitory concentration (FIC) index] พบว่า สาร γ -mangostin และยา ampicillin G เสริมฤทธิ์กันในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย *Leptospira interrogans* ชนิด Javanica, Autumnail และ Bataviae โดยมีค่า FIC เท่ากับ 0.04, 0.50 และ 0.52 ตามลำดับ (6)

ข้อเสนอแนะ/ข้อควรระวัง

- สารสกัดน้ำคั้นจากเนื้อผลมังคุดมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP450 ชนิด CYP1A1, CYP1A2, CYP3A11 และ CYP2E1 ในหลอดทดลอง ดังนั้นการรับประทานมังคุดหรือน้ำมังคุดในปริมาณมากเป็นประจำร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่ถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์เหล่านี้ อาจมีผลต่อระดับยาในเลือดได้ นอกจากนี้ ยังพบว่าสาร xanthenes จากเปลือกมังคุด มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C8 และ CYP2C9 แม้จะเป็นการศึกษาด้วยแบบจำลองโปรแกรมคอมพิวเตอร์ แต่ก็ควรระมัดระวังในการใช้สารดังกล่าวร่วมกับยาที่ต้องอาศัยเอนไซม์ทั้ง 2 ชนิดเช่นกัน

- สาร α -mangostin จากเปลือกมังคุด มีฤทธิ์ยับยั้ง P-glycoprotein แม้จะเป็นการศึกษาด้วยแบบจำลองโปรแกรมคอมพิวเตอร์ แต่ก็ควรระมัดระวังและศึกษาข้อมูลเพื่อนำไปปรับใช้ให้ถูกต้อง

- สารสกัดเอทานอลจากเปลือกมังคุดมีผลเสริมฤทธิ์ต้านมะเร็ง doxorubicin และ methotrexate แต่อาจมีผลทำให้เกิดอาการข้างเคียงหรือความเป็นพิษเพิ่มขึ้นได้ หากต้องการใช้ยาร่วมกับผลิตภัณฑ์สมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ควรปรึกษาแพทย์ผู้ทำการรักษาเพื่อให้เกิดประสิทธิผลในการรักษาและป้องกันการความเป็นพิษที่อาจเกิดขึ้น

บทสรุป

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของสมุนไพรต่อเอนไซม์ในกระบวนการเผาผลาญยา

เอนไซม์	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
CYP1A1	สารสกัดน้ำคั้นจากเนื้อผลมังคุด	หลอดทดลอง (mice liver microsomes)	ไม่ระบุ	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP1A1 (IC ₅₀ = 0.97±0.03 มก./มล.)	Chatuphonprasert et al., 2012 (2)
CYP1A2	สารสกัดน้ำคั้นจากเนื้อผลมังคุด	หลอดทดลอง (mice liver microsomes)	ไม่ระบุ	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2 (IC ₅₀ = 0.90±0.06 มก./มล.)	Chatuphonprasert et al., 2012 (2)
CYP3A11	สารสกัดน้ำคั้นจากเนื้อผลมังคุด	หลอดทดลอง (mice liver microsomes)	20 นาที	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A11 (IC ₅₀ = 2.85±0.20 มก./มล.)	Chatuphonprasert et al., 2012 (2)
CYP2E1	สารสกัดน้ำคั้นจากเนื้อผลมังคุด	หลอดทดลอง (mice liver microsomes)	20 นาที	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2E1 (IC ₅₀ = 919.78±5.04 มก./มล.)	Chatuphonprasert et al., 2012 (2)
CYP2C8	สาร xanthones	โปรแกรมคอมพิวเตอร์ (Simcyp)	-	ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C8	Foti et al., 2009 (3)
CYP2C9	สาร xanthones	โปรแกรมคอมพิวเตอร์ (Simcyp)	-	ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9	Foti et al., 2009 (3)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของสมุนไพรต่อการนำส่งยา

ชนิดของโปรตีน	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
P-glycoprotein	สาร α-mangostin	โปรแกรมคอมพิวเตอร์ (Autodock 4.2)	-	- สาร α-mangostin เข้าจับกับ P-glycoprotein ด้วยพันธะ hydrogen bond 3 ตำแหน่ง และมีพันธะพลังงานเท่ากับ -6.13 กิโลแคลอรี/มล - มีผลยับยั้ง P-glycoprotein (4)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของสมุนไพรต่อการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา
1. ยาด้านมะเร็ง				
- Doxorubicin	หลอดทดลอง (MCF-7 cells)	สารสกัดเอทานอลเปลือกมังคุด 22.5 มก./มล. + doxorubicin 750 นาโนโมลาร์	24 ชม.	สกัดเอทานอลเปลือกมังคุดมีผลเพิ่มความเป็นพิษต่อเซลล์ MCF-7 ของยา doxorubicin (4)
- Methotrexate	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดเอทานอลเปลือกมังคุด วันละ 0.5 ก./กก. (ป้อนทางปาก) + methotrexate 0.5 มก./กก. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง (ป้อนทางปาก)	36 วัน	- เสริมฤทธิ์ยา methotrexate ในการใช้รักษาโรคข้ออักเสบ - ระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase ในตับของหนูแรทเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (5)
2. ยาด้านแบคทีเรีย				
- Ampicillin G	หลอดทดลอง (broth micro dilution checkerboard method)	- สาร γ-mangostin + ยา ampicillin G	ไม่ระบุ	สาร γ-mangostin และยา ampicillin G เสริมฤทธิ์กันในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย <i>Leptospira interrogans</i> ชนิด Javanica, Autumnail และ Bataviae โดยมีค่า FIC เท่ากับ 0.04, 0.50 และ 0.52 ตามลำดับ (6)

เอกสารอ้างอิง

1. พร้อมจิตต์ ศรีลัมพ์, รุ่งระวี เต็มศิริฤกษ์กุล, วงศ์สถิต ฉั่วกุล, อาทร ธีวไพบูลย์, สมภาพ ประธานธูรารักษ์, จุฑามณี สุทธิสีสังข์, และคณะ. สมุนไพรสวนสิริรุกขชาติ. กรุงเทพฯ: บริษัทอมรินทร์พริ้นติ้งกรุ๊ป จำกัด; 2535
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(12):994-1001.
3. Foti RS, Pearson JT, Rock DA, Wahlstrom JL, Wienkers LC. *In vitro* inhibition of multiple cytochrome P450 isoforms by xanthone derivatives from mangosteen extract. Drug Metab Dispos. 2009;37(9):1848-55.
4. Laksmiani NPL. Ethanolic extract of mangosteen (*Garcinia mangostana*) pericarp as sensitivity enhancer of doxorubicin on MCF-7 cells by inhibiting P-glycoprotein. Nusantara Bioscie. 2019;11(1):49-55.
5. Zuo J, Yin Q, Wang L, Zhang W, Fan Y, Zhou YY, et al. Mangosteen ethanol extract alleviated the severity of collagen- induced arthritis in rats and produced synergistic effects with methotrexate. Pharm Biol. 2018;56(1):455-64.
6. Seesom W, Jaratrungtawee A, Suksamrarn S, Mekseepralard C, Ratananukul P, Sukhumsirichart W. Antileptospiral activity of xanthenes from *Garcinia mangostana* and synergy of gamma-mangostin with penicillin G. BMC Complement Altern Med. 2013;13:182.