ชื่อพืช	**ลูกใต้ใบ (1)**
ชื่ออื่นๆ	มะขามป้อมดิน หญ้าใต้ใบขาว (1)
ชื่อวิทยาศาสตร์	*Phyllanthus amarus* Schum & Thonn. (2)
ชื่อพ้อง	*Diasperus nanus* (Hook.f.) Kuntze
	Phyllanthus amarus subsp. *amarus*
	Phyllanthus amarus var. *baronianus* Leandri
	Phyllanthus nanus Hook.f.
	Phyllanthus niruri var. *amarus* (Schumach. & Thonn.) Leandri
	Phyllanthus niruri var. *genuinus* Beille
	Phyllanthus niruri var. *scabrellus* (Webb) Müll.Arg.
	Phyllanthus scabrellus Webb
	Phyllanthus swartzii Kostel. (2)
ชื่อวงศ์	Euphorbiaceae (1)

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้ล้มลุกอายุปีเดียว สูง 10-50 ซม. ใบเดี่ยวเรียบสลับ รูปขอบขนานแกมวงรี หรือรูปไข่กลับกว้าง 3-6 มม. ยาว 5-11 มม. ปลายใบมนหรือกลม โคนใบมนหรือกลม หูใบรูปใบหอก บางและแห้ง ปลายเรียวแหลม ยาว 0.8-1.3 มม. ดอกช่อกระจุกกลมออกที่ซอกใบ ดอกย่อยแยกเพศ มีดอกตัวผู้ 1 ดอก และดอกเพศเมีย 1 ดอก ดอกตัวผู้ก้าน ดอกย่อยยาว 0.6-1.3 มม. กลีบเลี้ยง 5 กลีบ รูปไข่หรือวงรีกว้าง ปลายแหลมขอบเรียบ จานฐานดอกกลมและเกลี้ยง ขอบเว้าเป็น 5 พู เส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 0.1 มม. เกสรตัวผู้ 3 อัน ก้านเกสรตัวผู้เชื่อมติดกันเป็นมัดเดียว ดอกตัวเมีย ก้านดอกย่อยยาว 1.0-1.7 ซม. กลีบเลี้ยง 5 กลีบ รูปขอบขนานแกมไข่กลับ ปลายแหลม ขอบกลีบกว้าง บางและแห้ง สีขาว จานฐานดอกเว้าเป็น 5 พู รังไข่เกลี้ยง ปลายแยกเป็นแฉกตื้น ๆ 2 แฉก ผลแห้งแตกได้ รูปกลมแป้น มีสันตามยาว 5-6 สัน (3)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1. ผลของลูกใต้ใบต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

1.1 ผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450

<u>1.1.1 การศึกษาในหลอดทดลอง</u>

การศึกษาผลของสารสกัดเมทานอลจากส่วนเหนือดินของลูกใต้ใบต่อการทำงานของ CYP1A1, CYP1A2 และ CYP2B1/2 จากเซลล์โครโมโซมตับของหนูเม้าส์ด้วยวิธีตรวจสอบปฏิกิริยา 7-ethoxyresorufin-*O*-deethylase (EROD), 7-methoxyresorufin-*O*-demethylase (MROD) และ 7-pentoxyresorufin-*O*-depentylase (PROD) พบว่าสารสกัดเมทานอลจากส่วนเหนือดินของลูกใต้ใบยับยั้ง CYP1A1, CYP1A2 และ CYP2B1/2 ได้ตามความเข้มข้นของสารสกัดที่ได้รับ โดยมีความเข้มข้นของสารสกัดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงาน

ของเอนไซม์ได้ 50% (IC_{50}) เท่ากับ 4.6, 7.73 และ 4.18 มคก./มล. ตามลำดับ และการตรวจสอบ aniline hydroxylase activity พบว่าสารสกัดเมทานอลยับยั้ง aniline hydroxylase activity ซึ่งเป็นตัวชี้วัดการทำงานของ CYP2E1 ด้วยค่า IC_{50} = 62.38 มคก./มล. (4)

การศึกษาผลของสารสกัดเอทานอลและสารสกัดน้ำจากต้นลูกใต้ใบ ต่อการทำงานของ CYP2D6 และ CYP3A4 ในเซลล์ไมโครโซมจากตับมนุษย์ โดยใช้ dextromethorphan *O*-demethylase และ testosterone 6β hydroxylase เป็นสารตรวจสอบ ผลพบว่าสารสกัดเอทานอลยับยั้ง CYP2D6 ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 23±26.9 มคก./มล. และยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 0.77± 0.1 มคก./มล. ส่วนสารสกัดน้ำมีฤทธิ์น้อยกว่าสารสกัดเอทานอล ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 133.33±66.66 และ 25.33±4.6 มคก./มล. ตามลำดับ (5)

สารสกัด 95% เอทานอลจากส่วนเหนือดินของต้นลูกใต้ใบมีฤทธิ์อย่างแรงในการยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ในเซลล์ไมโครโซมจากตับของมนุษย์ ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 0.8±0.1 และ 25.3±4.6 มคก./มล. ตามลำดับ โดยฤทธิ์ของสารสกัดเอทานอลและสารสกัดน้ำจากต้นลูกใต้ใบดีกว่าสารเปรียบเทียบ erythromycin และ clarithromycin ซึ่งมีค่า IC_{50} เท่ากับ 83.33±61.10 และ 730±233.02 มคก./มล. ตามลำดับ แต่มีฤทธิ์น้อยกว่า ketoconazole (IC_{50} 0.11±0.08 มคก./มล.) และสารสกัดทั้ง 2 ชนิดยังให้ผลยับยั้ง CYP1A2, CYP2D6, และ CYP2E1 ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 25.0±14.0, 23.0±26.9, และ 66.3±15.0 มคก./มล. ตามลำดับ ส่วนสารสกัดน้ำให้ผลยับยั้งน้อยกว่าสารสกัดเอทานอล โดยพบค่า IC_{50} ต่อ CYP ทั้ง 3 ชนิด เท่ากับ 33.3±16.4, 133.3±66.6, และ 125.0±74.0 มคก./มล. ตามลำดับ (6)

สารสกัดน้ำจากส่วนเหนือดินของต้นลูกใต้ใบ ยับยั้งการทำงานของ CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 และ CYP3A4 ที่แยกได้จากเซลล์ไมโครโซมตับของมนุษย์ ด้วยค่า IC_{50} 74.30±1.21, 34.80±0.34, 180.40±2.53, 49.41±0.52 และ 2.07±0.03 มคก./มล. ตามลำดับ (7)

สารสกัดน้ำต้มจากส่วนใบ ลำต้น ราก และทั้งต้นของลูกใต้ใบ มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 และ CYP2D6 ในหลอดทดลองด้วยความแรงต่างกัน โดยพบว่า

- สารสกัดน้ำต้มจากส่วนใบยับยั้ง CYP3A4 > CYP1A2 > CYP2C9 > CYP2D6 ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 79.2±0.41, 92.2±12.85, 127.5±3.96 และ 182.0±4.81 มคก./มล. ตามลำดับ
- สารสกัดน้ำต้มจากส่วนลำต้นยับยั้ง CYP1A2 > CYP2C9 > CYP3A4 > CYP2D6 ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 38.1±3.14, 63.4±4.53, 146.8±17.54 และ 164.0±5.37 มคก./มล. ตามลำดับ
- สารสกัดน้ำต้มจากส่วนรากยับยั้ง CYP2D6 > CYP2C9 > CYP3A4 > CYP1A2 ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 45.8±2.40, 74.1±0.10, 80.4±5.29 และ 134.3±17.25 มคก./มล. ตามลำดับ
- สารสกัดน้ำต้มจากทั้งต้นยับยั้ง CYP1A2 > CYP2D6 > CYP2C9 > CYP3A4 ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 47.5±1.27, 48.5±0.95, 86.0±5.26 และ 97.0±18.74 มคก./มล. ตามลำดับ (8)

การศึกษาผลของสาร phyllanthin และ hypophyllanthin แยกได้จากสารสกัด 95% เอทานอลจากส่วนเหนือดินของลูกใต้ใบต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9, CYP3A4 ในเซลล์ไมโครโซมตับของมนุษย์ พบว่าสาร phyllanthin และ hypophyllanthin ไม่มีผลต่อการทำงานของ

CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 และเฉพาะ phyllanthin เท่านั้นที่มีผลยับยั้งการทำงานของ CYP2C9 ด้วยค่า IC_{50} 45.8±17.7 ไมโครโมลาร์ แต่สารทั้งสองชนิดมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 2.18±0.0 และ 2.90±0.68 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ และฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 ของสารสกัดจากลูกใต้ใบมีแปรผันตามระยะเวลา โดยพบว่าการให้สาร phyllanthin และ hypophyllanthin แก่เซลล์ไมโครโซมตับมนุษย์เป็นเวลา 10 นาที ก่อนการทดสอบด้วย testosterone 6β hydroxylase จะให้ผลยับยั้งได้มากขึ้น โดยพบค่า IC_{50} เหลือเพียง 0.59±0.07 และ 0.95±0.40 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ การศึกษากลไกในการยับยั้ง CYP พบว่าสาร phyllathin และ hypophyllanthin มีค่าคงที่การยับยั้ง (K_I value) ต่อ CYP3A4 เท่ากับ 1.75±1.2 และ 2.24±1.84 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ ค่าความเร็วในการยับยั้งไม่ให้เอนไซม์ทำงานได้ (maximal rate of enzyme inactivation: k_{inact}) เท่ากับ 0.18±0.05 และ 0.15±0.06 ต่อนาที ตามลำดับ และอัตราส่วนของค่า k_{inact}/K_I มีค่าเท่ากับ 131.88±82.32 และ 83.21±29.26 ต่อนาที/นาโนโมลาร์ (6)

<u>1.1.2 การศึกษาในสัตว์ทดลอง</u>

การศึกษาผลของสารสกัดเมทานอลจากส่วนเหนือดินของลูกใต้ใบต่อการทำงานของ CYP โดยป้อนหนูเม้าส์ด้วยสารสกัดเมทานอลจากส่วนเหนือดิน ขนาด 250 และ 750 มก./กก. วันละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 15 วัน และเหนี่ยวนำให้ระดับเอนไซม์ CYP450 ด้วยการฉีด phenobarbitone ขนาด 60 มก./กก. เข้าช่องท้องในวันที่ 12 - 15 ของการศึกษา ผลพบว่าสารสกัดทั้ง 2 ขนาด ยับยั้งการเพิ่มขึ้นของ CYP1A1, CYP1A2 และ CYP2B1/2 จากการเหนี่ยวนำของ phenobarbitone ให้กลับสู่ค่าปกติ และในการศึกษานี้พบว่าฤทธิ์ของสารสกัดที่ขนาด 250 มก./กก. ไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับสารสกัดขนาด 750 มก./กก. แสดงให้เห็นว่าฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของ CYP ไม่ขึ้นกับขนาดของสารสกัดที่ได้รับ (4)

การทดสอบป้อนสารสกัด 95% เอทานอลจากส่วนเหนือดินของลูกใต้ใบ ขนาด 200 และ 800 มก./กก. ให้แก่หนูแรท ติดต่อกัน 15 วัน พบว่าสารสกัดทั้งสองขนาดเพิ่มการทำงานของ CYP3A ขึ้น 43% และ 55% ตามลำดับ และเพิ่มการแสดงออกของโปรตีน CYP3A ขึ้น 2.4 เท่า และพบว่าการป้อนสารสกัดที่ขนาดสูง (800 มก./กก.) มีผลเพิ่มการทำงานของ CYP2B1/2 ขึ้น 2 เท่า แต่สารสกัดทั้ง 2 ขนาดไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP1A, CYP2C6 และ CYP2E1 ในสัตว์ทดลอง (9)

1.2 ผลต่อเอนไซม์ glutathione-S-transferase (GSTs)

การศึกษาผลของสารสกัดน้ำต้มจากส่วนต่าง ๆ ลูกใต้ใบต่อการทำงานของ glutathione-*S*-transferase ในหลอดทดลอง พบว่าสารสกัดน้ำต้มจากส่วนใบ ราก ลำต้น และทั้งต้นของลูกใต้ใบยับยั้ง GSTs ในเซลล์ตับของหนูแรทด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 50.0±4.74, 8.5±0.98, 28.9±0.24 และ 21.6±1.70 มคก./มล. ตามลำดับ และ GSTs ในเซลล์ตับของมนุษย์ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 58.8±7.79, 47.0±4.54, 25.5±4.67 และ 46.6±1.14 มคก./มล. ตามลำดับ การตรวจสอบเพิ่มเติมโดยใช้ human recombinant GSTs ชนิด GSTA1-1, GSTM1-1 และ GSTP1-1 พบว่าสารสกัดน้ำต้มจากส่วนรากมีฤทธิ์ยับยั้ง GSTA1-1 และ GSTM1-1 ได้ดีที่สุด ด้วยค่า IC_{50} 8.9±0.50 และ 3.6 ±0.21 มคก./มล. ตามลำดับ และสารสกัดน้ำต้มจากทั้งต้นให้ผลยับยั้ง GSTP1-1 ได้ดีที่สุด ด้วยค่า IC_{50} 96.2±16.33 มคก./มล. (8)

2. ผลของลูกใต้ใบต่อโปรตีนทำหน้าที่ขนส่งยา

2.1 ผลต่อ multidrug resistance protein 1 (MRP1)

การศึกษาด้วยการจำลองโปรแกรมคอมพิวเตอร์ (molecular docking) พบว่าสาร phyllanthin สามารถจับกับโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยาคือ NorA ที่ binding site ด้วยค่าพลังงานในการจับ (binding energies) เท่ากับ -6.7 กิโลแคลลอรี/โมล และยึดเกาะกับโปรตีน NorA ด้วยพันธะไฮโดรเจน จึงเป็นผลให้ความสามารถในการจับและปั๊มยาออกจากเซลล์ของ NorA efflux pump ลดลง (10)

3. ผลของลูกใต้ใบต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ยาต้านอาการวิตกกังวล

midazolam

การศึกษาผลของสารสกัด 95% เอทานอลจากส่วนเหนือดินของลูกใต้ใบต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา midazolam ด้วยการป้อนสารสกัด 95% เอทานอลจากส่วนเหนือดินของลูกใต้ใบ ขนาด 800 มก./กก. ให้แก่หนูแรทที่เวลา 1 ชม. ก่อนการป้อนด้วยยา midazolam ขนาด 20 มก./กก. หรือให้ยา midazolam ขนาด 5 มก./กก. ด้วยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ผลพบว่าสารสกัดจากลูกใต้ใบมีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา midazolam เมื่อป้อนให้ทางปาก โดยเพิ่มค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด C_{max}, ค่าพื้นที่ใต้กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา ($AUC_{0-\alpha}$) เพิ่มขึ้น 3.9 และ 9.6 เท่า ตามลำดับ และมีค่าการกำจัดยาออกจากร่างกายลดลง 12% แต่สารสกัดเอทานอลจากลูกใต้ใบไม่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ยา midazolam เมื่อให้ยาด้วยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (9)

การศึกษาในกระต่ายด้วยการป้อนสารสกัด 70% เอทานอลจากต้นลูกใต้ใบขนาด 500 มก./กก. วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 8 วัน และในวันที่ 8 ป้อนหนูแรทด้วยยา midazolam ขนาด 10 มก./กก. หลังการป้อนสารสกัดจากลูกใต้ใบ 1 ชม. ผลพบว่าสารสกัดจากลูกใต้ใบมีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเพิ่มค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด (C_{max}), ระยะเวลาที่มีความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (T_{max}), ค่าพื้นที่ใต้กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา (AUC_{0-8}) และค่าครึ่งชีวิตของยา ($T_{1/2}$) ขึ้น 2.9, 1.6, 2.8 และ 1.4 เท่า ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยา midazolam เพียงอย่างเดียว (11) แสดงให้เห็นว่าการรับประทานสารสกัดลูกใต้ใบร่วมกับยา midazolam มีผลยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิสมของยา ทำให้ยาคงอยู่ในร่างกายได้นานขึ้น

3.2 ยาต้านภาวะตับอักเสบ

silymarin

การศึกษาฤทธิ์ในการปกป้องตับของลูกใต้ใบและประสิทธิภาพในการปกป้องตับร่วมกับยา silymarin ในหนูแรท แบ่งหนูออกเป็น 8 กลุ่ม คือ กลุ่ม 1 หนูแรทปกติ กลุ่ม 2 หนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะตับอักเสบโดย carbon tetrachloride (CCl_4) กลุ่มที่ 3-8 ป้อนด้วยยา silymarin 100 มก./กก., สารสกัดน้ำจากผลลูกใต้ใบขนาด 100 มก./กก., สารสกัดเอทานอลจากผลลูกใต้ใบ ขนาด 100 มก./กก., ยา silymarin 50 มก./กก. ร่วมกับสารสกัดน้ำจากผลลูกใต้ใบขนาด 50 มก./กก., ยา silymarin 50 มก./กก. ร่วมกับสารสกัดเอ

ทานอลจากผลลูกใต้ใบ ขนาด 50 มก./กก. และตำรับยาในท้องตลาด (ไม่ระบุรายละเอียดของผลิตภัณฑ์) ขนาด 5 มล./กก. ตามลำดับ ติดต่อกันเป็นเวลา 6 วัน ร่วมกับการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะตับอักเสบด้วยการฉีด CCl_4 ขนาด 2 มล./กก. เข้าทางช่องท้องในวันที่ 4 ของการศึกษา ผลพบว่าสารสกัดจากลูกใต้ใบเสริมฤทธิ์ยา silymarin ในการปกป้องตับ โดยลดระดับเอนไซม์ในตับ ได้แก่ glutamyl oxaloacetic acid transaminase (SGOT), glutamyl pyruvate transaminase (SGPT), alkaline phosphatase (ALKP) และบิริรูบิน ลดระดับไตรกลีเซอร์ไรด์ในตับ และเพิ่มปริมาณไกลโคเจนในตับอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับการใช้ยาเพียงอย่างเดียว และในการศึกษานี้พบว่า การใช้สารสกัดเอทานอลจากลูกใต้ใบร่วมกับยาให้ผลดีกว่าการใช้สารสกัดน้ำ จึงคาดว่าฤทธิ์ดังกล่าวเกี่ยวข้องกับปริมาณสาร phyllathin สารสำคัญในลูกใต้ใบซึ่งพบในสารสกัดเอทานอลมากกว่าสารสกัดน้ำ (12)

3.3 ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย

norfloxacin

การทดสอบผลของสารสกัด 99% เอทานอลจากใบลูกใต้ใบและสาร phyllanthin ซึ่งเป็นสารสำคัญที่พบในสารสกัดลูกใต้ใบต่อประสิทธิภาพของยา norfloxacin ในการยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่ดื้อต่อยา fluoroquinolone (SA1199-B) โดยให้สารสกัดจากใบลูกใต้ใบ ความเข้มข้น 1/8 MIC และ 1/4 MIC ร่วมกับยา norfloxacin พบว่ามีผลเสริมประสิทธิภาพของยา โดยลดค่า MIC ของยาลง 4 เท่า (จาก 64 มคก./มล. เป็น 16 มคก./มล.) และเมื่อให้สาร phyllanthin ความเข้มข้น 1/8 MIC และ 1/4 MIC ร่วมกับยา norfloxacin สามารถลดค่า MIC ของยาลง 5 เท่า (จาก 64 มคก./มล. เป็น 12.7 มคก./มล.) ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการใช้ยา norfloxacin ร่วมกับยา chlorpromazine ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งการปั๊มขับยาออกจากเซลล์ (efflux pump inhibitor) (10)

doxycycline

การศึกษาผลของสารสกัดเมทานอลและสารสกัดน้ำจากต้นลูกใต้ใบต่อประสิทธิภาพของยา doxycycline ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียก่อโรคฉี่หนู *Leptospira interrogans* serovars Australis, *L. interrogans* serovars Bataviae, *L. interrogans* serovars Canicola และ *L. interrogans* serovars Javanica พบว่าสารสกัดเมทานอลจากลูกใต้ใบขนาด 200 มคก./มล. ร่วมกับยา doxycycline ขนาด 0.39 มคก./มล. มีผลต้านฤทธิ์ยา doxycycline ในการยับยั้งเชื้อ *L. interrogans* serovars Bataviae โดยพบค่าดัชนีชี้วัดประสิทธิภาพร่วม (fractional inhibitory concentration index: FICI) เท่ากับ 4.22 อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่พบผลของสารสกัดน้ำจากลูกใต้ใบต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์และประสิทธิภาพของยา doxycycline (13)

penicillin G

การศึกษาผลของสารสกัดเมทานอลและสารสกัดน้ำจากต้นลูกใต้ใบต่อประสิทธิภาพของยา penicillin G ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียก่อโรคฉี่หนู *L. interrogans* serovars Australis, *L. interrogans* serovars Bataviae, *L. interrogans* serovars Canicola และ *L. interrogans* serovars Javanica พบว่าเมื่อให้สารสกัดเมทานอลจากลูกใต้ใบขนาด 400 มคก./มล. ร่วมกับยา penicillin G ขนาด 0.05 มคก./มล. มีผลต้าน

ฤทธิ์ยา penicillin G ในการยับยั้งเชื้อ *L. interrogans* serovars Canicola โดยพบค่าดัชนี FICI เท่ากับ 4.87 อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่พบผลของสารสกัดน้ำจากลูกใต้ใบต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์และประสิทธิภาพของยา penicillin G (13)

ceftriaxone

การศึกษาผลของสารสกัดเมทานอลและสารสกัดน้ำจากต้นลูกใต้ใบต่อประสิทธิภาพของยา ceftriaxone ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียก่อโรคฉี่หนู *L. interrogans* serovars Australis, *L. interrogans* serovars Bataviae, *L. interrogans* serovars Canicola และ *L. interrogans* serovars Javanica โดยให้สารสกัดเมทานอลจากลูกใต้ใบ ขนาด 100-800 มคก./มล. หรือสารสกัดน้ำจากลูกใต้ใบ ขนาด 100-400 มคก./มล. ร่วมกับยา ceftriaxone ขนาด 0.02-1.56 มคก./มล. ไม่พบผลของสารสกัดจากลูกใต้ใบต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์หรือประสิทธิภาพของยา ceftriaxone (13)

3.4 ยาต้านมะเร็ง

5-fluorouracil

การศึกษาผลของสารสกัด 75% เอทานอลจากลูกใต้ใบต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา 5-fluorouracil โดยบ่มสารสกัดเอทานอลจากลูกใต้ใบขนาด 50 มคก. ร่วมกับ 5-fluorouracil ขนาด 50 ไมโครโมลาร์ แก่เซลล์มะเร็งตับ (HepG2 cell) นาน 48 ชม. มีผลเสริมฤทธิ์ยาต้านมะเร็ง ชักนำให้เกิดเซลล์ตายในวัฏจักรเซลล์ระยะ S phase ค่าความมีชีวิตของเซลล์ลดลงจาก 71.26 ± 3.93% เหลือ 54.66 ± 2.56% เมื่อเทียบกับเซลล์ที่ได้รับยา 5-fluorouracil เพียงอย่างเดียว และพบค่า combination index (CI) ระหว่างยาและสารสกัดจากลูกใต้ใบ เท่ากับ 0.66 การศึกษาระดับเซลล์พบว่าเซลล์ที่ได้รับสารสกัดจากลูกใต้ใบร่วมกับยา 5-fluorouracil มีระดับของ adenosine-triphosphate (ATP), cytidine triphosphate (CTP), guanosine triphosphate (GTP), uridine triphosphate (UTP) และ deoxythymidine triphosphate (dTTP) ภายในเซลล์ลดลง และเพิ่มระดับของ adenosine monophosphate (AMP), cytidine monophosphate (CMP), guanosine monophosphate (GMP) และ deoxyuridine monophosphate (dUMP) อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับเซลล์ที่ได้รับยา 5-fluorouracil เพียงอย่างเดียว แสดงให้เห็นว่าสารสกัดจากลูกใต้ใบมีผลเสริมฤทธิ์ยาต้านมะเร็ง โดยชักนำให้เกิดเซลล์ตายและปรับปรุงนิวคลีโอไทด์ภายในเซลล์ (14)

<u>ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของลูกใต้ใบต่อเอนไซม์ในกระบวนการเผาผลาญยา</u>

เอนไซม์	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP1A	สารสกัด 95% เอทานอลจากส่วนเหนือดินของลูกใต้ใบ ขนาด 200 และ 800 มก./กก.	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	15 วัน	- สารสกัดทั้งสองขนาดไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP1A, CYP2C6 และ CYP2E1 (9)
CYP1A1	สารสกัดเมทานอลจากส่วนเหนือดินของลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูเม้าส์)	-	ยับยั้ง CYP1A1 (IC_{50} = 4.6 มคก./มล.) (4)
	สารสกัดเมทานอลจากส่วนเหนือดิน ขนาด 250 และ 750	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	15 วัน	- สารสกัดทั้ง 2 ขนาด ยับยั้งการเพิ่มขึ้นของ CYP1 A1 จากการเหนี่ยวนำของ phenobarbitone ให้กลับสู่ค่าปกติ (4)

เอนไซม์	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
	มก./กก. วันละ 1 ครั้ง + phenobarbitone			
CYP1A2	สารสกัดเมทานอลจากส่วนเหนือดินของลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูเม้าส์)	-	ยับยั้ง CYP1A2 (IC_{50} = 7.725 มคก./มล.) (4)
	สารสกัด 95% เอทานอลจากส่วนเหนือดินของต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP1A2 (IC_{50} = 25.0±14.0 มคก./มล.) (6)
	สารสกัดน้ำจากส่วนเหนือดินของต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP1A2 (IC_{50} = 33.3±16.4 มคก./มล.) (6)
	สารสกัดน้ำจากส่วนเหนือดินของต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP1A2 (IC_{50} = 74.30±1.21 มคก./มล.) (7)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนใบลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP1A2 (IC_{50} = 92.2±12.85 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนลำต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP1A2 (IC_{50} = 38.1±3.14 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนรากลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP1A2 (IC_{50} = 134.3±17.25 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากทั้งต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP1A2 (IC_{50} = 47.5±1.27 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดเมทานอลจากส่วนเหนือดิน ขนาด 250 และ 750 มก./กก. วันละ 1 ครั้ง + phenobarbitone	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	15 วัน	- สารสกัดทั้ง 2 ขนาด ยับยั้งการเพิ่มขึ้นของ CYP1 A2 จากการเหนี่ยวนำของ phenobarbitone ให้กลับสู่ค่าปกติ (4)
CYP2B1/2	สารสกัดเมทานอลจากส่วนเหนือดินของลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูเม้าส์)	-	ยับยั้ง CYP2B1/2 (IC_{50} = 4.18 มคก./มล.) (4)
	สารสกัดเมทานอลจากส่วนเหนือดิน ขนาด 250 และ 750 มก./กก. วันละ 1 ครั้ง + phenobarbitone	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	15 วัน	- สารสกัดทั้ง 2 ขนาด ยับยั้งการเพิ่มขึ้นของ CYP2 B1/2 จากการเหนี่ยวนำของ phenobarbitone ให้กลับสู่ค่าปกติ (4)
	สารสกัด 95% เอทานอลจากส่วนเหนือดินของลูกใต้ใบ ขนาด 200 และ 800 มก./กก.	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	15 วัน	- สารสกัดที่ขนาดสูง (800 มก./กก.) มีผลเพิ่มการทำงานของ CYP2B1/2 ขึ้น 2 เท่า (9)
CYP2C6	สารสกัด 95% เอทานอลจากส่วนเหนือดินของลูกใต้ใบ ขนาด 200 และ 800 มก./กก.	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	15 วัน	- สารสกัดทั้งสองขนาดไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP1A, CYP2C6 และ CYP2E1 (9)
CYP2C9	สารสกัดน้ำจากส่วนเหนือดินของต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP2C9 (IC_{50} = 34.80±0.34 มคก./มล.) (7)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนใบลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP2C9 (IC_{50} = 127.5±3.96 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนลำต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP2C9 (IC_{50} = 63.4±4.53 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนรากลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP2C9 (IC_{50} = 74.1±0.10 มคก./มล.) (8)

เอนไซม์	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP2C9	สารสกัดน้ำต้มจากทั้งต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP2C9 (IC_{50} = 86.0±5.26 มคก./มล.) (8)
CYP2D6	สารสกัดเอทานอลจากต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP2D6 (IC_{50} = 23±26.9 มคก./มล.) (5)
	สารสกัดน้ำจากต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP2D6 (IC_{50} = 133.33±66.66 มคก./มล.) (5)
	สารสกัด 95% เอทานอลจากส่วนเหนือดินของต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP2D6 (IC_{50} = 23.0±26.9 มคก./มล.) (6)
	สารสกัดน้ำจากส่วนเหนือดินของต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP2D6 (IC_{50} = 133.3±66.6 มคก./มล.) (6)
	สารสกัดน้ำจากส่วนเหนือดินของต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP2D6 (IC_{50} = 180.40±2.53มคก./มล.) (7)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนใบลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP2C9 (IC_{50} = 182.0±4.81 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนลำต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP2D6 (IC_{50} = 164.0±5.37 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนรากลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP2D6 (IC_{50} = 45.8±2.40 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากทั้งต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP2D6 (IC_{50} = 48.5±0.95มคก./มล.) (8)
CYP2E1	สารสกัดเมทานอลจากส่วนเหนือดินของลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูเม้าส์)	-	ยับยั้ง CYP2E1 (IC_{50} = 62.38 มคก./มล.) (4)
	สารสกัด 95% เอทานอลจากส่วนเหนือดินของต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP2E1 (IC_{50} = 66.3±15.0 มคก./มล.) (6)
	สารสกัดน้ำจากส่วนเหนือดินของต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP2E1 (IC_{50} = 125.0±74.0 มคก./มล.) (6)
	สารสกัดน้ำจากส่วนเหนือดินของต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP2E1 (IC_{50} = 49.41±0.52 มคก./มล.) (7)
	สารสกัด 95% เอทานอลจากส่วนเหนือดินของลูกใต้ใบ ขนาด 200 และ 800 มก./กก.	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	15 วัน	- สารสกัดทั้งสองขนาดไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP1A, CYP2C6 และ CYP2E1 (9)
CYP3A	สารสกัด 95% เอทานอลจากส่วนเหนือดินของลูกใต้ใบ ขนาด 200 และ 800 มก./กก.	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	15 วัน	- เพิ่มการทำงานของ CYP3A ขึ้น 43% และ 55% ตามลำดับ และเพิ่มการแสดงออกของโปรตีน CYP3A ขึ้น 2.4 เท่า (9)
CYP3A4	สารสกัดเอทานอลจากต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP3A4 (IC_{50} = 0.77± 0.1 มคก./มล.) (5)
	สารสกัดน้ำจากต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP3A4 (IC_{50} = 25.33±4.6 มคก./มล.) (5)
	สารสกัด 95% เอทานอลจากส่วนเหนือดินของต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP3A4 (IC_{50} = 0.8±0.1มคก./มล.) (6)
	สารสกัดน้ำจากส่วนเหนือดินของต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP3A4 (IC_{50} = 25.3±4.6 มคก./มล. (6)

เอนไซม์	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP3A4	สารสกัดน้ำจากส่วนเหนือดินของต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP3A4 (IC_{50} = 2.07±0.03 มคก./มล.) (7)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนใบลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP3A4 (IC_{50} = 79.2±0.41 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนลำต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP3A4 (IC_{50} = 146.8±17.54มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนรากลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP3A4 (IC_{50} = 80.4±5.29 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากทั้งต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP3A4 (IC_{50} = 97.0±18.74 มคก./มล.) (8)
	phyllanthin	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับมนุษย์)	-	- ยับยั้ง CYP3A4 (IC_{50} = 2.18±0.0 มคก./มล.) - เมื่อให้สาร phyllanthin ก่อนการทดสอบ 10 นาที จะมีผลยับยั้งมากขึ้น โดยลดค่า IC_{50} เหลือเพียง 0.59±0.07 มคก./มล. (6)
	hypophyllanthin	หลอดทดลอง (เซลล์โครโมโซมตับมนุษย์)	-	- ยับยั้ง CYP3A4 (IC_{50} = 2.90±0.68 มคก./มล.) - เมื่อให้สาร hypophyllanthin ก่อนการทดสอบ 10 นาที จะมีผลยับยั้งมากขึ้น โดยลดค่า IC_{50} เหลือเพียง 0.95±0.40 มคก./มล. (6)
GSTs	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนใบลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์ตับหนูแรท)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 50.0±4.74 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนรากลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์ตับหนูแรท)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 8.5±0.98 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนลำต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์ตับหนูแรท)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 28.9±0.24 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากทั้งต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์ตับหนูแรท)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 21.6±1.70 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนใบลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์ตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 58.8±7.79 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนรากลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์ตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 47.0±4.54 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนลำต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์ตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 25.5±4.67 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากทั้งต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (เซลล์ตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 46.6±1.14 มคก./มล.) (8)
GSTA1-1	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนใบลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (human recombinant GSTs)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 36.6±7.92 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนรากลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (human recombinant GSTs)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 8.9±0.50 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนลำต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (human recombinant GSTs)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 42.0±6.65 มคก./มล.) (8)

เอนไซม์	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
GSTA1-1	สารสกัดน้ำต้มจากทั้งต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (human recombinant GSTs)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 47.5±0.99 มคก./มล.) (8)
GSTM1-1	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนใบลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (human recombinant GSTs)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 16.5±1.19 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนรากลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (human recombinant GSTs)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 3.6±0.21 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนลำต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (human recombinant GSTs)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 8.8±0.42 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากทั้งต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (human recombinant GSTs)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 9.7±0.99 มคก./มล.) (8)
GSTP1-1	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนใบลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (human recombinant GSTs)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 157.0±21.10 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนรากลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (human recombinant GSTs)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 98.2±6.02 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากส่วนลำต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (human recombinant GSTs)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 133.8±22.00 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดน้ำต้มจากทั้งต้นลูกใต้ใบ	หลอดทดลอง (human recombinant GSTs)	-	ยับยั้ง (IC_{50} = 96.2±16.33 มคก./มล.) (8)

<u>ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของลูกใต้ใบต่อการนำส่งยา</u>

ชนิดของโปรตีน	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
MRP	phyllanthin	การจำลองโปรแกรมคอมพิวเตอร์ (molecular docking)	-	ยับยั้งการทำงานของ NorA efflux pump (10)

<u>ตารางที่ 3 สรุปรายงานผลการศึกษาของลูกใต้ใบการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน</u>

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา
1. ยาต้านอาการวิตกกังวล				
- midazolam	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัด 95% เอทานอลจากส่วนเหนือดินของลูกใต้ใบ ขนาด 800 มก./กก. ที่เวลา 1 ชม. ก่อนป้อนยา midazolam ขนาด 20 มก./กก.	1 ชั่วโมง	มีผลเพิ่มฤทธิ์ยา midazolam โดยเพิ่มค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด C_{max}, ค่าพื้นที่ใต้กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา $AUC_{0-\alpha}$ ขึ้น 3.9 และ 9.6 เท่า ตามลำดับ และลดค่าการกำจัดยาออกจากร่างกายลง 12% (9)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัด 95% เอทานอลจากส่วนเหนือดินของลูกใต้ใบ ขนาด 800 มก./กก. ที่เวลา 1 ชม. ก่อนให้ยา midazolam ขนาด 5 มก./กก. ด้วยการฉีดเข้าทางช่องท้อง	1 ชั่วโมง	ไม่มีผลต่อฤทธิ์ยา (9)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา
2. ยาต้านภาวะตับอักเสบ				
- silymarin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดน้ำจากผลลูกใต้ใบ ขนาด 50 มก./กก.+ silymarin 50 มก./กก. (ป้อนทางปาก)	6 วัน	เพิ่มฤทธิ์ยาในการปกป้องตับ ช่วยลดระดับเอนไซม์ในตับ ได้แก่ SGOT, SGPT, ALP และบิริรูบิน รวมถึงลดระดับไตรกลีเซอร์ไรด์ในตับ และเพิ่มปริมาณไกลโคเจนในตับอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับการใช้ยาเพียงอย่างเดียว (12)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดเอทานอลจากผลลูกใต้ใบ ขนาด 50 มก./กก.+ silymarin 50 มก./กก. (ป้อนทางปาก)	6 วัน	เพิ่มฤทธิ์ยาในการปกป้องตับ ช่วยลดระดับเอนไซม์ในตับ ได้แก่ SGOT, SGPT, ALP และบิริรูบิน รวมถึงลดระดับไตรกลีเซอร์ไรด์ในตับ และเพิ่มปริมาณไกลโคเจนในตับอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับการใช้ยาเพียงอย่างเดียว (12)
3. ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย				
- norfloxacin	หลอดทดลอง	สารสกัดจากใบลูกใต้ใบ ความเข้มข้น 1/8 MIC และ 1/4 MIC + norfloxacin	-	เพิ่มประสิทธิภาพของยา โดยลดค่า MIC ของยาลง 4 เท่า (จาก 64 มคก./มล. เหลือ 16 มคก./มล.) (10)
	หลอดทดลอง	Phyllanthin ความเข้มข้น 1/8 MIC และ 1/4 MIC + norfloxacin	-	เพิ่มประสิทธิภาพของยา โดยลดค่า MIC ของยาลง 5 เท่า (จาก 64 มคก./มล. เหลือ 12.7 มคก./มล.) (10)
- doxycycline	หลอดทดลอง	สารสกัดเมทานอลจากลูกใต้ใบ ขนาด 200 มคก./มล. + doxycycline 0.39 มคก./มล.	-	ลดฤทธิ์ยา doxycycline ในการยับยั้งเชื้อ *L. interrogans* serovars Bataviae โดยมี FICI เท่ากับ 4.22 (13)
	หลอดทดลอง	สารสกัดน้ำจากลูกใต้ใบ ขนาด 100-400 มคก./มล. + doxycycline 0.39-1.56 มคก./มล.	-	ไม่มีผลต่อฤทธิ์ยา (13)
- penicillin G	หลอดทดลอง	สารสกัดเมทานอลจากลูกใต้ใบ ขนาด 400 มคก./มล. + penicillin G 0.05 มคก./มล.	-	ลดฤทธิ์ยา penicillin G ในการยับยั้งเชื้อ *L. interrogans* serovars Canicola โดยมี FICI เท่ากับ 4.87 (13)
	หลอดทดลอง	สารสกัดน้ำจากลูกใต้ใบขนาด 100-400 มคก./มล. + penicillin G 0.01-0.78 มคก./มล.	-	ไม่มีผลต่อฤทธิ์ยา (13)
- ceftriaxone	หลอดทดลอง	สารสกัดเมทานอลจากลูกใต้ใบขนาด 100-800 มคก./มล. + ceftriaxone 0.02-1.56 มคก./มล.	-	ไม่มีผลต่อฤทธิ์ยา (13)
		สารสกัดน้ำจากลูกใต้ใบ ขนาด 100-400 มคก./มล.	-	ไม่มีผลต่อฤทธิ์ยา (13)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา
		+ ceftriaxone 0.02-1.56 มคก./มล.		
4. ยาต้านมะเร็ง				
- 5-fluorouracil	หลอดทดลอง (HepG2 cell)	สารสกัดเอทานอลจากลูกใต้ใบ ขนาด 50 มคก. + 5-fluorouracil ขนาด 50 ไมโครโมลาร์	48 ชม.	เพิ่มฤทธิ์ยา โดยลดความมีชีวิตของเซลล์จาก 71.26± 3.93% เหลือ 54.66 ± 2.56% และพบค่า combination index (CI) เท่ากับ 0.66 (14)

บทสรุป

จากรายงานการวิจัยพบว่าสารสกัดจากลูกใต้ใบมีผลยับยั้งการทำงานของ CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1/2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 รวมถึงยับยั้งการทำงานของ GSTs หลายชนิด และสารสกัดแอลกอฮอล์จากลูกใต้ใบจะมีผลยับยั้งแรงกว่าสารสกัดน้ำ และยังพบรายงานว่าสารสกัดเอทานอลจากลูกใต้ใบมีผลเพิ่มฤทธิ์ยาต้านอาการวิตกกังวล midazolam, ยาต้านภาวะตับอักเสบ silymarin, ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย norfloxacin และยาต้านมะเร็ง 5-fluorouracil แต่มีผลลดฤทธิ์ยา doxycycline และ penicillin G ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย *L. interrogans* ดังนั้นการรับประทานลูกใต้ใบร่วมกับยาดังกล่าวหรือยาที่ถูกเมทาบอลิซึมด้วยเอนไซม์ CYP ที่กล่าวข้างต้น อาจมีผลทำให้ระดับยาในเลือดเพิ่มสูงขึ้นหรือลดลง จนรบกวนประสิทธิภาพการรักษาของยาหรือทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงได้

เอกสารอ้างอิง

1. ราชันย์ ภู่มา, สมราน สุดดี, บรรณาธิการ. ชื่อพรรณไม้แห่งประเทศไทย เต็ม สมิตินันทน์ ฉบับแก้ไขเพิ่มเติม พ.ศ. 2557. กรุงเทพฯ : สำนักงานหอพรรณไม้ สำนักวิจัยการอนุรักษ์ป่าไม้และพันธุ์พืช กรมอุทยานแห่งชาติ สัตว์ป่า และพันธุ์พืช; 2557.
2. *Phyllanthus amarus* Schum & Thonn. World Flora Online. [Internet]. 2022. [cited 2022 June 1]. Available from: http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000270441.
3. นันทวัน บุณยะประภัศร, อรนุช โชคชัยเจริญพร (บรรณาธิการ). สมุนไพร...ไม้พื้นบ้าน เล่ม 4. กรุงเทพฯ: บริษัท ประชาชน จำกัด, 2543.
4. Hari Kumar KB, Kuttan R. Inhibition of drug metabolizing enzymes (cytochrome P450) *in vitro* as well as *in vivo* by *Phyllanthus amarus* Schumach. & Thonn. Biol Pharm Bull. 2006;29(7):1310-3. doi: 10.1248/bpb.29.1310.
5. Damrongsakunchai W, Attakprnvattana V, Somanabundhu A, Vannaprasaht, Tassaneeyakul W. Inhibitory effect and mechanism-based inhibition of Thai herbal plants on CYP3A4 and CYP2D6 activities. Thai J Pharmacol. 2007;29(1):35-9.

6. Taesotikul T, Dumrongsakulchai W, Wattanachai N, Navinpipat V, Somanabandhu A, Tassaneeyakul W, et al. Inhibitory effects of *Phyllanthus amarus* and its major lignans on human microsomal cytochrome P450 activities: evidence for CYP3A4 mechanism-based inhibition. Drug Metab Pharmacokinet. 2011;26(2):154-61. doi: 10.2133/dmpk.dmpk-10-rg-107.
7. Anannarukan N, Niwattisaiwong N, Warisnoicharoen W, Winitthana T, Pramyothin P, Chaichantipyuth C, et al. Inhibition of human cytochrome P450 *in vitro* by *Phyllanthus amarus* and *Phyllanthus emblica* aqueous extracts. Thai J Pharm Sci. 2012;36:135-43.
8. Appiah-Opong R, Commandeur JN, Axson C, Vermeulen NP. Interactions between cytochromes P450, glutathione *S*-transferases and Ghanaian medicinal plants. Food Chem Toxicol. 2008;46(12):3598-603. ทoi: 10.1016/j.fct.2008.09.002.
9. Taesotikul T, Nakajima M, Tassaneeyakul W, Yokoi T. Effects of *Phyllanthus amarus* on the pharmacokinetics of midazolam and cytochrome P450 activities in rats. Xenobiotica. 2012;42(7):641-8. doi: 10.3109/00498254.2012.655703.
10. Braga Ribeiro AM, Sousa JN, Costa LM, Oliveira FAA, Dos Santos RC, Silva Nunes AS, et al. Antimicrobial activity of *Phyllanthus amarus* Schumach. & Thonn. and inhibition of the NorA efflux pump of *Staphylococcus aureus* by phyllanthin. Microb Pathog. 2019;130:242-6. doi: 10.1016/j.micpath.2019.03.012.
11. Wongnawa M, Kaewmeesri P, Sriwiriyajan S, Mahatthanatrakul W, Ridtitid W. Effect of *Phyllanthus amarus* extract on the pharmacokinetics of midazolam in rabbits. Songklanakarin J Sci Technol. 2014;36(5):547-53.
12. Yadav NP, Pal A, Shanker K, Bawankule DU, Gupta AK, Darokar MP, S Khanuja SP. Synergistic effect of silymarin and standardized extract of *Phyllanthus amarus* against CCl_4-induced hepatotoxicity in *Rattus norvegicus*. Phytomedicine. 2008;15(12):1053-61. doi: 10.1016/j.phymed.2008.08.002.
13. Ismail CAM, Deris ZZ, Bakar RA, Ismail N. *In vitro* anti-leptospiral activity of *Phyllanthus amarus* extracts and their combinations with antibiotics. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(6):2834. doi: 10.3390/ijerph18062834.
14. Guo JR, Chen QQ, Lam CW, Wang CY, Xu FG, Liu BM, Zhang W. Effect of *Phyllanthus amarus* extract on 5 - fluorouracil-induced perturbations in ribonucleotide and deoxyribonucleotide pools in HepG2 cell line. Molecules. 2016;21(9):1254. doi: 10.3390/molecules21091254.