ตำรับตรีผลา

ตำรับตรีผลา ประกอบด้วยผลของสมุนไพร 3 ชนิด คือ มะขามป้อม (*Phyllanthus emblica* Linn.) สมอไทย (*Terminalia chebula* Retz. และสมอพิเภก (*Terminalia belerica* (Gaertn.) Roxb. โดยนำผลแห้งมาบดเป็นผงละเอียด ผสมกันในอัตราส่วน 1:1:1 ตำรับตรีผลาถูกบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติด้านสมุนไพร ใช้เป็นยารักษากลุ่มอาการระบบทางเดินหายใจ มีข้อบ่งใช้คือ บรรเทาอาการไอ ขับเสมหะ (1) และสรรพคุณแผนโบราณใช้เป็นยาแก้ปิตตะ วาตะ เสมหะตามฤดูกาล อายุวัฒนะ ช่วยระบาย และทำให้เจริญอาหาร (2)

ชื่อพืช มะขามป้อม

ชื่ออื่นๆ กันโตด กำทวด มังลู่ สันยาส่า Indian gooseberry (3)

ชื่อวิทยาศาสตร์ *Phyllanthus emblica* Linn. (4)

ชื่อพ้อง *Cicca emblica* (L.) Kurz
Cicca macrocarpa Kurz
Diasperus emblica (L.) Kuntze
Diasperus pomiferus (Hook.f.) Kuntze
Dichelactina nodicaulis Hance
Emblica arborea Raf.
Emblica officinalis Gaertn.
Phyllanthus glomeratus Roxb. ex Wall.
Phyllanthus mairei H.Lév.
Phyllanthus mimosifolius Salisb.
Phyllanthus pomifer Hook.f.
Phyllanthus pomiferus Hook.f.
Phyllanthus taxifolius D.Don

ชื่อวงศ์ PHYLLANTHACEAE

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้ต้น สูง 4-12 เมตร ใบเดี่ยว เรียงชิดกันเป็นระนาบดูคล้ายใบประกอบ รูปขอบขนานกว้าง 2.5-5 มม. ยาว 8-12 มม. ดอกสีขาวหรือสีครีม ขนาดเล็กแยกเพศอยู่ร่วมต้น ออกตามง่ามใบ 3-5 ดอก กลีบเลี้ยง 6 กลีบ ไม่มีกลีบดอก ผลกลม ขนาด 1.2-2 ซม. เมล็ด 6 เมล็ด (5)

ชื่อพืช สมอไทย

ชื่ออื่นๆ มะนะ ม่าแน่ สมออัพยา (3)

ชื่อวิทยาศาสตร์ *Terminalia chebula* Retz. (6)

ชื่อพ้อง *Buceras chebula* (Retz.) A.Lyons

Bucida comintana Blanco

Myrobalanifera citrina Houtt.

Myrobalanus chebula Gaertn.

Myrobalanus gangetica Kostel.

Terminalia acuta Herb.Madr. ex Wall.

Terminalia aruta Buch.-Ham. ex G.Don

Terminalia chebula var. *chebula*

Terminalia comintana Merr.

Terminalia gangetica Roxb.

Terminalia glandulipetiolata De Wild.

Terminalia parviflora Thwaites

Terminalia reticulata Roth

ชื่อวงศ์ COMBRETACEAE

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้ยืนต้นสูง 10-20 ม. กิ่งอ่อนและยอดมักปกคลุมด้วยขนสีน้ำตาล ใบเดี่ยวเรียงตรงข้าม หรือเกือบตรงข้าม แผ่นใบค่อนข้างหนา รูปรีแกมรูปไข่กว้าง ขนาดกว้าง 6-10 ซม. ยาว 8-15 ซม. ก้านใบยาว 1-3 ซม. มักมีต่อมบวม 1 คู่บนก้านเห็นชัดเจน ดอกออกเป็นช่อตามปลายกิ่งหรือซอกใบ ยาว 3-6 ซม. มี 3-5 ช่อดอก ดอกเป็นดอกสมบูรณ์เพศ ขนาดเล็ก 0.3-0.4 ซม. สีเหลืองนวล ส่วนบนเป็นรูปถ้วยตื้นมีขนปกคลุมด้านนอก ผลเป็นผลสด รูปวงรีค่อนข้างกลม ขนาดกว้าง 1.5-2.5 ซม. ยาว 2.5-4 ซม. ผิวเกลี้ยง ผลแก่ย่นและเปลี่ยนเป็นสีดำ เมล็ดเดี่ยว แข็ง ผิวขรุขระ รูปยาวรี (7)

ชื่อพืช สมอภิเพก

ชื่ออื่นๆ ซิบะดู่ ลัน สมอแหน สะคู้ แหน แหนขาว แหนต้น (3)

ชื่อวิทยาศาสตร์ *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb. (8)

ชื่อพ้อง -

ชื่อวงศ์ COMBRETACEAE

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้ยืนต้นสูง 25-30 ม. เปลือกผิวขรุขระ แตกตามยาว สีเทาดำ มักมีพูพอนแคบ ๆ ใบ เป็นใบเดี่ยว เรียงสลับ ค่อนข้างแน่นตามปลายกิ่ง รูปไข่กลับแกมวงรี กว้าง 5-16 ซม. ยาว 2-10 ซม. ก้านใบยาว 3-9 ซม. มักมีต่อมขนาดเล็ก 1 คู่อยู่ตรงกลางด้านหน้าของก้านใบ ดอกออกเป็นช่อที่ซอกใบ ลักษณะเป็นแท่งแกน ยาวประมาณ 3-15 ซม. ดอกมีขนาดเล็ก ดอกสมบูรณ์เพศและดอกเพศผู้อยู่บนช่อดอกเดียวกัน ดอกเพศผู้จะอยู่ด้านบน ลักษณะเป็นถ้วย สีนวล ภายในมีขนนุ่มแน่น มีกลิ่นหอมเอียน ผล เป็นผลสดค่อนข้างกลม สีน้ำตาลเข้ม ขนาด กว้าง 2-3 ซม. ยาว 1.5-2 ซม. มีสันพอสังเกตได้ เมล็ดค่อนข้างรี แข็ง ผิวขรุขระ ขนาดยาว 1.2 ซม. กว้าง 0.5 ซม. (9)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1.ผลของตำรับตรีผลาต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

1.1 ผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450

<u>การทดสอบในหลอดทดลอง</u>

การทดสอบในเซลล์ไมโครโซมตับหนูแรทด้วยวิธี cytochrome P450–CO complex พบว่าสารละลายผงแห้งแบบเยือกแข็งของสารสกัด 70%เอทานอลตรีผลาในตัวทำละลายเอทานอล (ET-TL), สารละลายผงแห้งแบบเยือกแข็งของสารสกัด 70%เอทานอลตรีผลาในตัวทำละลายไดเมฐิลซัลโฟไซด์ (DMSO) (DMSO-TL), สารละลาย gallic acid ในตัวทำละลายเอทานอล และสารละลาย gallic acid ในตัวทำละลาย DMSO ยับยั้งการทำงานของ cytochrome P450 ได้ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับ และการทดสอบฤทธิ์ต่อการทำงานของ CYP3A4 และ 2D6 ด้วยวิธี Fluorometric screening assays พบว่า ET-TL, DMSO-TL, สารละลาย gallic acid ในตัวทำละลาย 70%เอทานอล และสารละลาย gallic acid ในตัวทำละลาย DMSO ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 119.65 ± 1.91, 109.30 ± 1.27, 87.24 ± 1.11 และ 82.04 ± 3.05 มคก./มล. ตามลำดับ และสารละลายทั้ง 4 ชนิดยับยั้งการทำงานของ CYP2D6 ด้วยค่า IC_{50} 105.03 ± 0.98, 98.32 ± 1.70, 92.03 ± 0.38 และ 88.61 ± 1.70 มคก./มล. ตามลำดับ ซึ่งมีความแรงน้อยกว่าสารมาตรฐาน quinidine (CYP3A4 inhibitor) และ ketoconazole (CYP2D6 inhibitor) (10)

การศึกษาผลของสารสกัดน้ำต้มตรีผลาต่อการทำงานของ cytochrome P450 ในเซลล์ไมโครโซมตับของมนุษย์ (pooled human liver microsomes) พบว่าสารสกัดน้ำต้มตรีผลายับยั้งการทำงานของ CYP1A2 > 3A4 > 2C9 > 2D6 ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 23.6±9.2, 28.1±9.8, 30.41±16.7 และ 93.9±27.5 มคก./มล. ตามลำดับ โดยสารสกัดน้ำจากตรีผลายับยั้ง CYP1A2 และ CYP2C9 แบบไม่แข่งขัน ด้วยค่าคงที่การยับยั้ง (Ki values) เท่ากับ 23.6 และ 30.4 มคก./มล. ตามลำดับ และให้ผลยับยั้งแบบแข่งขันต่อ CYP3A4 ด้วยค่าคงที่การยับยั้ง 64.9 มคก./มล. และการยับยั้งของสารสกัดน้ำต้มจากตรีผลาต่อ CYP1A2 และ CYP3A4 ไม่แปรผันกับเวลา (11)

สารสำคัญที่พบในสารสกัดน้ำต้มตรีผลา ได้แก่ gallic acid และ ellagic acid มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP จากการทดสอบด้วยวิธี P450-Glo™ screening systems พบว่าสาร gallic acid มีฤทธิ์ปานกลางต่อการยับยั้ง CYP1A2, 2C9 และ 2C19 และมีฤทธิ์อย่างอ่อนในการยับยั้ง CYP3A4 และ 2D6 ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 8.0, 12.88, 10.64, 100.85 และ 131.49 มคก./มล. ตามลำดับ ส่วน ellagic acid มีฤทธิ์อย่างอ่อนต่อการยับยั้ง CYP1A2, 2C9, 2C19, 3A4 และ 2D6 ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 56.0, 85.34, 54.24, 209.98 และ 42.24 มคก./มล. ตามลำดับ (12)

การศึกษาด้วยวิธีจำลองการจับเชิงโมเลกุลด้วยคอมพิวเตอร์ (molecular docking) พบว่าสารสำคัญในตรีผลา ได้แก่ gallic acid, chebulic acid, ellagic acid, epicatechin, syringic acid และ ascorbic acid ยับยั้ง CYP2E1 ด้วยค่าพลังงานการจับเท่ากับ -6.1, -7.1, -9.1, -8.3, -6.3, และ -5.7 กิโลแคลอรี/โมล ตามลำดับ และสาร ellagic acid มีความแรงมากที่สุดต่อการจับกับ CYP2E1 โดยสร้างพันธะไฮโดรเจนจับกับกรดอะมิโน Thr-303 และ Thr-304 ด้วยความยาวพันธะ 1.98 และ 2.26 อังสตรอม ตามลำดับ (13)

การทดสอบในสัตว์ทดลอง

การทดสอบผลของสารสกัดน้ำต้มตรีผลาต่อการแสดงของ CYP1A2 และ CYP3A1 ในหนูแรท ด้วยการป้อนสารสกัดน้ำต้มตรีผลา วันละ 1, 3, และ 5 ก./กก. ให้แก่หนูแรท ติดต่อกันนาน 28 วัน จากนั้นแยกเซลล์ตับมาวิเคราะห์การแสดงออก mRNA ของ CYP1A2 และ CYP3A1 ด้วยเทคนิค RT-PCR ผลพบว่าสารสกัดที่ขนาด 1 และ 3 ก./กก. กระตุ้นการแสดงออกของ CYP1A2 ในสัตว์ทดลองขึ้น 2-3 เท่า แต่เมื่อป้อนในขนาดสูง 5 ก./กก. กลับให้ผลลดการแสดงออกของ CYP1A2 อย่างไรก็ตามการป้อนสารสกัดน้ำต้มตรีผลาทั้ง 3 ขนาด ไม่ส่งผลต่อการการแสดงออกของ CYP3A1 ในสัตว์ทดลอง (12)

2. ผลของตำรับตรีผลาต่อโปรตีนทำหน้าที่ขนส่งยา

P-glycoprotein

การศึกษาผลของสารสกัดน้ำต้มจากตรีผลาต่อการทำงานของ P-glycoprotein ในเซลล์ Caco-2 ด้วยการตรวจสอบการขนส่ง Rho-123 ไม่พบผลของสารสกัดน้ำตรีผลาต่อการทำงานของ P-glycoprotein (11)

3. ผลของตำรับตรีผลาต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ยาบรรเทาปวด

phenacetin

การทดสอบผลของสารสกัดน้ำต้มตรีผลาต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา phenacetin (CYP1A2 probe) ด้วยการป้อนสารสกัดน้ำต้มจากตรีผลา ขนาด 500 มก./กก. ร่วมกับการป้อนยา phenacetin ขนาด 30 มก./กก. ให้แก่หนูแรท พบว่ามีผลเพิ่มระดับยาในเลือดสูงสุด (C_{max}) และค่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นและเวลา

(AUC_{0-6hr}) ส่งผลให้ค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยา phenacetin เพิ่มขึ้น 61.2% อย่างไรก็ตามในการทดสอบนี้ไม่พบผลของสารสกัดน้ำต้มจากตรีผลาต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา phenacetin เมื่อให้ยาด้วยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการรับประทานตรีผลาร่วมกับยา อาจมีผลทำให้ยาออกฤทธิ์มากขึ้น เนื่องจากตรีผลายับยั้งเอนไซม์ CYP1A2 ซึ่งใช้ในการเมแทบอลิซึมของยา เป็นผลให้ยาคงอยู่ในร่างกายได้นานขึ้น และอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกาย จึงควรระมัดระวังการใช้ตรีผลาร่วมกับยาในกลุ่มนี้ (11)

3.2 ยาต้านอาการวิตกกังวล

midazolam

การทดสอบผลของสารสกัดน้ำต้มตรีผลาต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา midazolam (CYP3A4 probe) ในหนูแรท ด้วยการป้อนสารสกัดน้ำต้มจากตรีผลา ขนาด 500 มก./กก. ร่วมกับการป้อนยา midazolam ขนาด 20 มก./กก. มีผลเพิ่มค่า C_{max} และ $AUC_{0-2.5hr}$ และส่งผลให้ค่าชีวประสิทธิผลของยา midazolam เพิ่มขึ้น 40.7% ในขณะที่ปริมาตรการกระจายตัวของยาและค่าการกำจัดยาออกจากร่างกายลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามในการทดสอบนี้ไม่พบผลของสารสกัดน้ำต้มจากตรีผลาต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา midazolam เมื่อให้ยาด้วยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการรับประทานตรีผลาร่วมกับ midazolam จะมีผลเสริมฤทธิ์ยา เนื่องจากตรีผลายับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ซึ่งใช้ในการเมแทบอลิซึมของยา เป็นผลให้ยาคงอยู่ในร่างกายได้นานขึ้น และอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกาย จึงควรระมัดระวังการใช้ตรีผลาร่วมกับยาในกลุ่มนี้ (11)

3.3 ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย

gentamicin

การศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดน้ำต้มตรีผลาและยา gentamicin ต่อการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย *Serratia liquefaciens*, *S. odorifera* biogroup 1, *S. marcescens*, *Proteus* spp., *Klebsiella pneumonia* 1, *K. pneumonia* 2, *K. pneumonia* 3, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter* spp. 1, *Acinetobacter* spp. 2, *Pseudomonas aeruginosa* 1, และ *P. aeruginosa* 2 พบว่าสารสกัดน้ำต้มตรีผลายับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้ทุกชนิด โดยยับยั้งเชื้อ *S. Liquefaciens*, *Proteus* spp., *K. pneumonia* 2, *K. pneumonia* 3 ได้ดีที่สุด ด้วยค่า MIC เท่ากับ 1 มคก./มล. ส่วนยา gentamicin ในการยับยั้งเชื้อด้วยค่า MIC เท่ากับ 8 - >64 มคก./มล. และการศึกษาประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ร่วมกันของสารสกัดน้ำต้มตรีผลากับยา gentamicin ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียด้วยวิธี 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) assay พบว่าสารสกัดน้ำตรีผลาเสริมประสิทธิภาพของยา gentamicin ในการยับยั้งเชื้อ *Serratia liquefaciens*, *S. odorifera* biogroup 1, *S. marcescens*, *Proteus* spp., *K. pneumonia* 1, *K. pneumonia* 2, *K. pneumonia* 3, *E. cloacae*, *Acinetobacter* spp. 1, *Acinetobacter* spp. 2, และ *P. aeruginosa* 2 โดยค่า fractional inhibitory concentration index (FICI) อยู่ระหว่าง >0.186 - 0.75 แต่ไม่มีผลต่อยา gentamicin ในการยับยั้งเชื้อ *P. aeruginosa* 1 (FICI = 1) (14)

oxacillin

การศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดน้ำต้มตรีผลาและยา oxacillin ต่อการยับยั้งเชื้อ Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) พบว่าสารสกัดน้ำต้มตรีผลาต้านเชื้อ MRSA ทั้ง 5 ไอโซเลต ด้วยค่า MIC เท่ากับ 0.25-4 มคก./มล. ส่วนยา oxacillin ในการยับยั้งเชื้อด้วยค่า MIC เท่ากับ 4 - >16 มคก./มล. และการศึกษาประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ร่วมกันของสารสกัดน้ำต้มตรีผลากับยา oxacillin ในการยับยั้งเชื้อ MRSA ด้วยวิธี 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) assay พบว่าสารสกัดน้ำต้มตรีผลาเสริมประสิทธิภาพกับยา oxacillin โดยมีค่า fractional inhibitory concentration index (FICI) อยู่ระหว่าง >0.31 – 0.625 (14)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของตำรับตรีผลาต่อเอนไซม์ในกระบวนการเผาผลาญยา

เอนไซม์	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP1A2	สารสกัดน้ำต้มตรีผลา	หลอดทดลอง (เซลล์ไมโครโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP1A2 แบบไม่แข่งขันด้วยค่า Ki 23.6 มคก./มล. และมีค่า IC_{50} = 23.6±9.2 มคก./มล. (11)
	gallic acid	หลอดทดลอง (P450-Glo™ screening systems)		ยับยั้ง CYP1A2 ด้วยค่า IC_{50} = 8.0 มคก./มล. (12)
	ellagic acid	หลอดทดลอง (P450-Glo™ screening systems)		ยับยั้ง CYP1A2 ด้วยค่า IC_{50} = 56.0 มคก./มล. (12)
	สารสกัดน้ำต้มตรีผลา	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	28 วัน	สารสกัดขนาด 1 และ 3 ก./กก. กระตุ้นการแสดงออกของ CYP1A2 ขึ้น 2-3 เท่า แต่ขนาดสูง 5 ก./กก. ให้ผลลดการแสดงออกของ CYP1A2 (12)
CYP2C9	สารสกัดน้ำต้มตรีผลา	หลอดทดลอง (เซลล์ไมโครโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP2C9 แบบไม่แข่งขันด้วยค่า Ki 30.4 มคก./มล. และมีค่า IC_{50} = 30.41±16.7 มคก./มล. (11)
	gallic acid	หลอดทดลอง (P450-Glo™ screening systems)		ยับยั้ง CYP2C9 ด้วยค่า IC_{50} = 12.88 มคก./มล. (12)
	ellagic acid	หลอดทดลอง (P450-Glo™ screening systems)		มีฤทธิ์อย่างอ่อนต่อการยับยั้ง CYP2C9 ด้วยค่า IC_{50} = 85.34 มคก./มล. (12)
CYP2C19	gallic acid	หลอดทดลอง (P450-Glo™ screening systems)		ยับยั้ง CYP2C19 ด้วยค่า IC_{50} = 85.34 มคก./มล. (12)
	ellagic acid	หลอดทดลอง (P450-Glo™ screening systems)		มีฤทธิ์อย่างอ่อนต่อการยับยั้ง CYP2C19 ด้วยค่า IC_{50} = 54.24 มคก./มล. (12)

เอนไซม์	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP2E1	gallic acid	วิธีจำลองการจับเชิงโมเลกุลด้วยคอมพิวเตอร์ (molecular docking)		ยับยั้ง CYP2E1 ด้วยค่าพลังงานการจับเท่ากับ -6.1 กิโลแคลอรี/โมล (13)
	chebulic acid	วิธีจำลองการจับเชิงโมเลกุลด้วยคอมพิวเตอร์ (molecular docking)		ยับยั้ง CYP2E1 ด้วยค่าพลังงานการจับเท่ากับ -7.1 กิโลแคลอรี/โมล (13)
	ellagic acid	วิธีจำลองการจับเชิงโมเลกุลด้วยคอมพิวเตอร์ (molecular docking)		ยับยั้ง CYP2E1 ด้วยค่าพลังงานการจับเท่ากับ -9.1 กิโลแคลอรี/โมล (13)
	epicatechin	วิธีจำลองการจับเชิงโมเลกุลด้วยคอมพิวเตอร์ (molecular docking)		ยับยั้ง CYP2E1 ด้วยค่าพลังงานการจับเท่ากับ -8.3 กิโลแคลอรี/โมล (13)
	syringic acid	วิธีจำลองการจับเชิงโมเลกุลด้วยคอมพิวเตอร์ (molecular docking)		ยับยั้ง CYP2E1 ด้วยค่าพลังงานการจับเท่ากับ -6.3 กิโลแคลอรี/โมล (13)
	ascorbic acid	วิธีจำลองการจับเชิงโมเลกุลด้วยคอมพิวเตอร์ (molecular docking)		ยับยั้ง CYP2E1 ด้วยค่าพลังงานการจับเท่ากับ -5.7 กิโลแคลอรี/โมล (13)
CYP2D6	สารละลายเอทานอลผงแห้งแบบเยือกแข็งของสารสกัด 70%เอทานอลตรีผลา	หลอดทดลอง (Fluorometric screening assays)		ยับยั้ง CYP2D6 ด้วยค่า IC_{50} = 105.03 ± 0.98 มคก./มล. (10)
	สารละลายไดเมทิลซัลโฟไซด์ (DMSO) ผงแห้งแบบเยือกแข็งของสารสกัด 70%เอทานอลตรีผลา	หลอดทดลอง (Fluorometric screening assays)		ยับยั้ง CYP2D6 ด้วยค่า IC_{50} = 98.32 ± 1.70 มคก./มล. มคก./มล. (10)
	สารละลาย gallic acid ในตัวทำละลายเอทานอล	หลอดทดลอง (Fluorometric screening assays)		ยับยั้ง CYP2D6 ด้วยค่า IC_{50} = 92.03 ± 0.38 มคก./มล. (10)
	สารละลาย gallic acid ในตัวทำละลาย DMSO	หลอดทดลอง (Fluorometric screening assays)		ยับยั้ง CYP2D6 ด้วยค่า IC_{50} = 88.61 ± 1.70 มคก./มล. (10)
	สารสกัดน้ำต้มตรีผลา	หลอดทดลอง (เซลล์ไมโครโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP2D6 ด้วยค่า IC_{50} = 93.9±27.5 มคก./มล. (11)
	gallic acid	หลอดทดลอง (P450-Glo™ screening systems)		ยับยั้ง CYP2D6 ด้วยค่า IC_{50} = 131.49 มคก./มล. (12)
	ellagic acid	หลอดทดลอง (P450-Glo™ screening systems)		ยับยั้ง CYP2D6 ด้วยค่า IC_{50} = 42.24 มคก./มล. (12)
CYP3A1	สารสกัดน้ำต้มตรีผลา	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	28 วัน	สารสกัดขนาด 1, 3 และ 5 ก./กก. ไม่มีผลต่อการแสดงออกของ CYP3A1 (12)

เอนไซม์	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP3A4	สารละลายเอทานอลผงแห้งแบบเยือกแข็งของสารสกัด 70%เอทานอลตรีผลา	หลอดทดลอง (Fluorometric screening assays)		ยับยั้ง CYP3A4 ด้วยค่า IC_{50} =119.65 ± 1.91 มคก./มล. (10)
	สารละลายไดเมทิลซัลโฟไซด์ (DMSO) ผงแห้งแบบเยือกแข็งของสารสกัด 70%เอทานอลตรีผลา	หลอดทดลอง (Fluorometric screening assays)		ยับยั้ง CYP3A4 ด้วยค่า IC_{50} = 109.30 ± 1.27 มคก./มล. (10)
	สารละลาย gallic acid ในตัวทำละลายเอทานอล	หลอดทดลอง (Fluorometric screening assays)		ยับยั้ง CYP3A4 ด้วยค่า IC_{50} = 87.24 ± 1.11 มคก./มล. (10)
	สารละลาย gallic acid ในตัวทำละลาย DMSO	หลอดทดลอง (Fluorometric screening assays)		ยับยั้ง CYP3A4 ด้วยค่า IC_{50} = 82.04 ± 3.05 มคก./มล. (10)
	สารสกัดน้ำต้มตรีผลา	หลอดทดลอง (เซลล์ไมโครโซมตับมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP3A4 แบบแข่งขันด้วยค่า Ki 64.9 มคก./มล. และมีค่า IC_{50} = 28.1±9.8มคก./มล. (11)
	gallic acid	หลอดทดลอง (P450-Glo™ screening systems)		ยับยั้ง CYP3A4 ด้วยค่า IC_{50} = 100.85 มคก./มล. (12)
	ellagic acid	หลอดทดลอง (P450-Glo™ screening systems)		ยับยั้ง CYP2D6 ด้วยค่า IC_{50} = 209.98 มคก./มล. (12)
	สารสกัดน้ำต้มตรีผลา	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	28 วัน	สารสกัดขนาด 1, 3 และ 5 ก./กก. ไม่มีผลต่อ CYP3A4 (12)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของตำรับตรีผลาต่อการนำส่งยา

ชนิดของโปรตีน	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
P-glycoprotein	สารสกัดน้ำต้มตรีผลา	หลอดทดลอง (Caco-2 cells)	-	ไม่พบผลของสารสกัดน้ำตรีผลาต่อการทำงานของ P-glycoprotein (11)

ตารางที่ 3 สรุปรายงานผลการศึกษาของตำรับตรีผลาต่อการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา
1. ยาบรรเทาปวด				
- phenacetin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท - ป้อนทางปาก)	สารสกัดน้ำตรีผลา 500 มก./กก. + phenacetin 30 มก./กก. (ป้อนทางปาก)	ครั้งเดียว	เพิ่มระดับยาในเลือดสูงสุด (C_{max}) และค่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นและเวลา (AUC_{0-6hr}) ส่งผลให้ค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยา phenacetin เพิ่มขึ้น 61.2% (11)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท-ป้อนทางปาก)	สารสกัดน้ำตรีผลา 500 มก./กก. + ฉีด phenacetin 30 มก./กก.เข้าทางหลอดเลือดดำ	ครั้งเดียว	ไม่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา (11)
2. ยาต้านอาการวิตกกังวล				
- midazolam	สัตว์ทดลอง (หนูแรท-ป้อนทางปาก)	สารสกัดน้ำตรีผลา 500 มก./กก. + midazolam 20 มก./กก. (ป้อนทางปาก)	ครั้งเดียว	เพิ่มค่า C_{max} และ $AUC_{0-2.5hr}$ และส่งผลให้ค่าชีวประสิทธิผลของยา midazolam เพิ่มขึ้น 40.7% ในขณะที่ปริมาตรการกระจายตัวของยาและค่าการกำจัดยาออกจากร่างกายลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (11)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท-ป้อนทางปาก)	สารสกัดน้ำตรีผลา 500 มก./กก. + ฉีด midazolam 30 มก./กก.เข้าทางหลอดเลือดดำ	ครั้งเดียว	ไม่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา (11)
3. ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย				
- gentamicin	หลอดทดลอง	สารสกัดน้ำตรีผลา 1-32 มคก./มล. + gentamicin 8->64 มคก./มล.		เสริมประสิทธิภาพของยา gentamicin ในการยับยั้งเชื้อ *Serratia liquefaciens*, *S. odorifera* biogroup 1, *S. marcescens*, *Proteus* spp., *K. pneumonia* 1, K. pneumonia 2, *K. pneumonia* 3, *E. cloacae*, *Acinetobacter* spp. 1, *Acinetobacter* spp. 2, และ *P. aeruginosa* 2 โดยมีค่า FICI อยู่ระหว่าง >0.186 - 0.75 แต่ไม่มีผลต่อยา gentamicin ในการยับยั้งเชื้อ *P. aeruginosa* 1 (FICI = 1) (14)
- oxacillin	หลอดทดลอง	สารสกัดน้ำตรีผลา 0.25-4 มคก./มล. + gentamicin 4->16 มคก.		เสริมฤทธิ์กับยา oxacillin โดยมีค่า fractional inhibitory concentration index (FICI) อยู่ระหว่าง >0.31 – 0.625 (14)

บทสรุป

จากรายงานการวิจัยในหลอดทดลองพบว่าสารสกัดน้ำต้มตรีผลา สารสกัด 70%เอทานอลและสารสำคัญที่พบในตรีผลา ได้แก่ gallic acid และ ellagic acid ยับยั้ง CYP1A2, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 และ 3A4 แต่ไม่มีผลต่อการทำงานของโปรตีนขนส่งยา ส่วนการทดสอบในสัตว์ทดลองพบว่าสารสกัดน้ำต้มตรีผลาที่ขนาด 1-3 ก./กก. กระตุ้นการแสดงออกของ CYP1A2 ขึ้น 2-3 เท่า แต่ขนาดสูง 5 ก./กก. ให้ผลลดการแสดงออกของ CYP1A2 และไม่มีผลต่อการแสดงออกของ CYP3A1

สารสกัดน้ำตรีผลามีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยา phenacetin (CYP1A2 probe) และ midazolam (CYP3A4 probe) ในสัตว์ทดลอง จึงควรระมัดระวังการรับประทานตรีผลาร่วมกับยาเหล่านี้หรือยาที่ถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ CYP1A2 และ 3A4 เพราะอาจส่งผลให้ค่าชีวประสิทธิผลของยาในเลือดสูงเกินไปจนเกิดอันตราย

ต่อร่างกายได้ นอกจากนี้สารสกัดน้ำตรีผลาให้ให้ผลเสริมฤทธิ์ยาต้านเชื้อแบคทีเรีย gentamicin และ oxacillin ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียก่อโรคบางชนิด ซึ่งอาจเป็นประโยชน์ต่อการนำไปประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อได้

เอกสารอ้างอิง

1. ยาตรีผลา. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2566 [อินเทอร์เนต]. [สืบค้นเมื่อ 25 พฤษภาคม 2566]. เข้าถึงจาก: https://ratchakitcha.soc.go.th/documents/140D130S0000000004500.pdf.
2. ชยันต์ พิเชียรสุทร และ วิเชียร จีรวง. คู่มือเภสัชกรรมแผนไทยเล่ม 5 คณาเภสัช. กรุงเทพฯ: อมรินทร์, 2547.
3. ราชันย์ ภู่มา, สมราน สุดดี, บรรณาธิการ. ชื่อพรรณไม้แห่งประเทศไทย เต็ม สมิตินันทน์ ฉบับแก้ไขเพิ่มเติม พ.ศ. 2557. กรุงเทพฯ : สำนักงานหอพรรณไม้ สำนักวิจัยการอนุรักษ์ป่าไม้และพันธุ์พืช กรมอุทยานแห่งชาติ สัตว์ป่า และพันธุ์พืช; 2557.
4. *Phyllanthus emblica* Linn. World Flora Online. [Internet]. 2023. [cited 2023 Jun 1]. Available from: http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000270932.
5. มะขามป้อม. ฐานข้อมูลพรรณไม้ องค์การสวนพฤกษศาสตร์. [Internet]. 2011. [cited 2023 Jun 1]. Available from: http://www.qsbg.org/database/botanic_book%20full%20option/search_detail.asp?botanic_id=1768.
6. *Terminalia chebula* Retz. World Flora Online. [Internet]. 2023. [cited 2023 Jun 1]. Available from: http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000406875.
7. สมอไทย. ฐานข้อมูลพรรณไม้ องค์การสวนพฤกษศาสตร์. [Internet]. 2011. [cited 2023 Jun 1]. Available from: http://www.qsbg.org/database/botanic_book%20full%20option/search_detail.asp?botanic_id=853
8. *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb. World Flora Online. [Internet]. 2023. [cited 2023 Jun 1]. Available from: http://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo- 0001296467.
9. สมอภิเพก. ฐานข้อมูลพรรณไม้ องค์การสวนพฤกษศาสตร์. [Internet]. 2011. [cited 2023 Jun 1]. Available from: http://www.qsbg.org/database/botanic_book%20full%20option/search_detail.asp?botanic_id=854.
10. Ponnusankar S, Pandit S, Babu R, Bandyopadhyay A, Mukherjee PK. Cytochrome P450 inhibitory potential of Triphala--a Rasayana from Ayurveda. J Ethnopharmacol. 2011;133(1):120-5. doi: 10.1016/j.jep.2010.09.022.

11. Nontakham J, Siripong P, Sato H, Chewchinda S, Arunrungvichian K, Yahuafai J, et al. Inhibitory effects of Triphala on CYP isoforms *in vitro* and its pharmacokinetic interactions with phenacetin and midazolam in rats. Heliyon. 2022;8(6):e09764. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09764.
12. Jumpa-Ngern P, Plengsuriyakarn T, Mahavorasirikul W, Na-Bangchang K. potential inhibitory and inducing effects of triphala formulation on cytochrome P450 enzymes. Trends Sci. 2022;19(18):5819. doi: 10.48048/tis.2022.5819.
13. Unnisa A, Khan SL, Sheikh FAH, Mahefooz S, Kazi AA, Siddiqui FA, Gawai N, Saboo SG. *In-silico* inhibitory potential of Triphala constituents against cytochrome P450 2E1 for the prevention of thioacetamide-induced hepatotoxicity. J Pharm Res Int. 2021;33(43A):367-75. doi: 10.9734/jpri/2021/v33i43A32499**.**
14. Manoraj A, Thevanesam V, Bandara BMR, Ekanayake A, Liyanapathirana V. Synergistic activity between Triphala and selected antibiotics against drug resistant clinical isolates. BMC Complement Altern Med. 2019;19:199 (2019). doi: 10.1186/s12906-019-2618-1.