

ชื่อไทย	หญ้าหวาน (Stevia, สตีเวีย) (1)
ชื่ออื่นๆ	-
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni (1-2)
ชื่อพ้อง	<i>Eupatorium rebaudianum</i> Bertoni <i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Hemsl. (2)
ชื่อวงศ์	ASTERACEAE (1-2)

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้ล้มลุกอายุหลายปี สูง 30-90 ซม. ใบเดี่ยวเรียงตรงข้าม รูปใบหอกกลับหรือรูปใบหอกกลับแกมขอบขนาน กว้าง 1-1.5 ซม. ยาว 3-4 ซม. ขอบใบจักฟันเลื่อยมีรสหวาน ดอกช่อกระจุกแน่น ออกที่ปลายยอด กลีบดอกสีขาว ผลแห้งไม่แตก มีเมล็ดเดี่ยว (3-4)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1. ผลของหญ้าหวานต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

1.1 ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ UGT2B7

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) ชนิด 2B7 ของสาร steviol ใน human liver microsomes (UGT2B7 เป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการกำจัดยาหลายชนิด เช่น diclofenac, haloperidol, lamotrigine และ zidovudine) โดยใช้ยา diclofenac เป็น substrate พบว่าสาร steviol ขนาด 2 ไมโครโมลาร์ ไม่มีผลในการยับยั้งเอนไซม์ UGT2B7 แต่ที่ขนาด 20 ไมโครโมลาร์ มีผลยับยั้งในระดับปานกลาง โดยการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์จะลดลงเมื่อระยะเวลาในการทดสอบ (incubation time) เพิ่มขึ้น (5)

1.2 ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ชนิด 1A, 2A19, 2B, 2E1 และ 3A ของสาร rebaudioside A, stevioside, และ steviol โดยทำการทดสอบกับ porcine hepatic microsomes พบว่า สารทั้ง 3 ชนิด ที่ขนาด 0.0005-50 ไมโครโมลาร์ ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ CYP2A19, CYP2B, CYP2E1, และ CYP3A ยกเว้นสาร steviol ที่ขนาด 50 ไมโครโมลาร์ ซึ่งมีผลทำให้การทำงานของ CYP1A ลดลงเล็กน้อย (6)

1.3 ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C8

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C8 ของสาร steviol acyl glucuronide (SVAG) ซึ่งเป็น metabolite ของสาร rebaudioside A ใน human liver microsomes โดยใช้ยา paclitaxel เป็น substrate พบว่า SVAG ขนาด 10 ไมโครโมลาร์ สามารถยับยั้ง CYP2C8 ได้ 40% โดยมีค่าความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งได้ครึ่งหนึ่ง (IC₅₀) เท่ากับ 18.71 ± 1.09 ไมโครโมลาร์ เมื่อมีการ preincubation ร่วมกับ NADPH และเท่ากับ 21.04 ± 1.11 ไมโครโมลาร์ เมื่อไม่มีการ preincubation ร่วมกับ NADPH และมีค่า Ki (inhibition constant) เท่ากับ 13.9 ไมโครโมลาร์ การทดสอบเพิ่มเติมโดยใช้ยา repaglinide เป็น substrate โดยทำการทดสอบกับ human liver microsomes และ recombinant human CYP2C8 พบว่า SVAG

ยับยั้ง CYP2C8 ด้วยค่า K_i เท่ากับ 15.8 และ 11.6 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ ในขณะที่เดียวกันทดสอบกับ rat liver microsomes กลับพบว่า SVAG มีผลยับยั้ง CYP2C8 เพียงเล็กน้อย แต่ถ้าให้ SVAG ในขนาด 100 ไมโครโมลาร์ จะทำให้ค่า intrinsic clearance (CL_{int}) ของยา repaglinide ลดลงจาก 0.0715 เป็น 0.0365 มล./นาที่/มก. เช่นเดียวกับการทดลองในหนูแรท โดยหนูจะได้รับการทดสอบ 2 แบบ แบบที่ 1 หนูจะกินยา repaglinide พร้อมกับสาร rebaudioside A และแบบที่ 2 หนูจะกินยา repaglinide หลังจากกินสาร rebaudioside A นาน 6 ชม. โดยในแต่ละแบบ หนูจะถูกแบ่งเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับยา repaglinide 0.5 มก./กก. กลุ่มที่ 2-4 ได้รับยา repaglinide ร่วมกับ rebaudioside A ขนาด 15, 100, และ 500 มก./กก. ตามลำดับ ซึ่งพบว่า การให้สาร rebaudioside A ร่วมกับยา repaglinide ทั้ง 2 แบบ ไม่มีผลต่อค่า C_{max} และ AUC ของยา repaglinide จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า SVAG มีผลยับยั้งการทำงานของ CYP2C8 ในหลอดทดลองได้ในระดับปานกลาง แต่ไม่มีผลในสัตว์ทดลอง อย่างไรก็ตาม อาจต้องระมัดระวังการใช้ยาที่ถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ CYP2C8 ในการกำจัดยาออกจากร่างกายหากมีการใช้ร่วมกับสาร rebaudioside A หรือผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวาน (7)

1.4 ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 ของสาร steviol และ stevioside โดยทำการทดสอบกับ human recombinant CYP2C9 ด้วยวิธี CYP enzymatic activity assay พบว่า มีเพียงสาร steviol ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง CYP2C9 โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 49.05 ไมโครโมลาร์ ในขณะที่ยามาตรฐาน fluconazole มีค่า IC_{50} เท่ากับ 13.16 ไมโครโมลาร์ จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า ควรระมัดระวังการใช้ยาในกลุ่มที่ต้องอาศัย CYP2C9 ในการกำจัดยาออกจากร่างกายหากมีการใช้ร่วมกับสาร steviol หรือผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวาน (8)

1.5 ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ของสาร steviol และ stevioside โดยทำการทดสอบกับ human recombinant CYP3A4 ด้วยวิธี CYP enzymatic activity assay พบว่า สาร steviol และ stevioside ออกฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 63.74 และ 93.05 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ ในขณะที่ยามาตรฐาน ketoconazole มีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.1 ไมโครโมลาร์ จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า ควรระมัดระวังการใช้ยาในกลุ่มที่ต้องอาศัย CYP3A4 ในการกำจัดยาออกจากร่างกายหากมีการใช้ร่วมกับสาร steviol, สาร stevioside หรือผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวาน (8) แต่การทดสอบกับ human recombinant CYP2B6, CYP1A2 และ CYP2D6 ด้วยวิธีเดียวกัน พบว่าสารทั้ง 2 ชนิดไม่มีผลในการยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าว (8)

2. ผลของหญ้าหวานต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

2.1 ผลต่อ organic anion transporter (OAT)

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ human drug transporters ชนิด OATP1B1, OATP1B3, และ OAT3 ของสาร steviol glucuronide (SVG) ซึ่งเป็น metabolite สำคัญของสาร stevioside และ rebaudioside A ในเซลล์ไตของตัวอ่อนของมนุษย์ (human embryonic kidney 293; HEK293) โดยใช้ยา rosuvastatin เป็น substrate พบว่า SVG มีค่า IC_{50} ต่อ OATP1B3, และ OAT3 เท่ากับ 26.4, 39.8, และ

511.0 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าสารสำคัญจากหญ้าหวาน เช่น สาร stevioside และ rebaudioside อาจทำให้การออกฤทธิ์ของยาที่ต้องอาศัย transporter ชนิด OATP1B1 และ OATP1B3 พาเข้าสู่เซลล์ มีประสิทธิภาพลดลงได้ (9)

การทดสอบผลของการใช้ยา probenecid และ glimepiride ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง OATP3 ร่วมกับสาร rebaudioside A ในหนูแรท โดยป้อนหนูด้วยสาร rebaudioside A ขนาด 15 มก./กก. แล้วทิ้งไว้ 6 ชม. เพื่อให้สาร rebaudioside A ถูกเปลี่ยนเป็นสาร steviol acyl glucuronide (SVAG) ซึ่งเป็น substrate ของ OATP3 จากนั้นจึงให้ยา probenecid ขนาด 20 มก./กก. หรือ glimepiride ขนาด 5 มก./กก. เข้าทางหลอดเลือดดำบริเวณหาง (tail vein) ทำการวิเคราะห์ผลเลือดที่เวลา 0.5, 1, 3, 6, 6.25, 6.5, 7, 8, 10, และ 24 ชม. หลังจากหนูได้รับสาร rebaudioside A พบว่า ยา probenecid ทำให้ค่า C_{max} และ AUC_{6-8} ของ SVAG เพิ่มขึ้น 10.8 และ 2.9 เท่า ตามลำดับ ส่วนยา glimepiride ทำให้ค่า C_{max} และ AUC_{6-8} ของ SVAG เพิ่มขึ้น 9.7 และ 2.5 เท่า ตามลำดับ การทดสอบเพิ่มเติมในเนื้อเยื่อไตของหนูแรท (rat kidney slices) พบว่ายา probenecid มีผลยับยั้งการดึง (uptake) สาร SVAG เข้าสู่ไตเพื่อกำจัดออกนอกร่างกาย ส่งผลให้สาร SVAG อยู่ในร่างกายนานขึ้น จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่ายา probenecid และ glimepiride ทำให้สาร rebaudioside A อยู่ในร่างกายนานขึ้นและยาวนานขึ้นซึ่งอาจเป็นผลเสียต่อร่างกาย เนื่องจากสาร rebaudioside A ในปริมาณที่มากเกินไปอาจทำให้เกิดความผิดปกติต่อไตได้ ดังนั้นผู้ที่จำเป็นต้องใช้ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง OATP3 ควรระมัดระวังการใช้สาร rebaudioside A หรือผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวาน (10)

3. ผลของหญ้าหวานต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ผลต่อยาลดไขมันในเลือด

Simvastatin

มีรายงาน case report ผู้ป่วยเพศชาย อายุ 69 ปี มาถึงโรงพยาบาลด้วยอาการปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) อ่อนเพลีย และเข้าสู่ภาวะของกล้ามเนื้อสลายตัวในระดับรุนแรง (severe rhabdomyolysis) โดยผู้ป่วยมีการรับประทานยา simvastatin ขนาด 40 มก./วัน มานาน 10 ปี และก่อนเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลผู้ป่วยมีการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารจากหญ้าหวานมานาน 2-3 เดือน และใช้ยา linagliptin มานาน 11 เดือน ซึ่งมีรายงานการวิจัยระบุว่าหญ้าหวานและยา linagliptin ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ซึ่งมียา simvastatin เป็น substrate ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างหญ้าหวานและยา linagliptin กับยา simvastatin ส่งผลให้ความเป็นพิษของยา simvastatin เพิ่มขึ้น โดยสังเกตได้จากอาการของผู้ป่วยซึ่งเป็นลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยา simvastatin ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการใช้ผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวานร่วมกับยาที่ต้องอาศัย CYP3A4 ในการกำจัดยาออกจากร่างกาย เช่น ยาลดไขมันในกลุ่ม statins (11)

3.2 ผลต่อยาลดน้ำตาลในเลือด

Saxagliptin

การทดสอบผลของสารสกัดน้ำจากหญ้าหวานต่อการออกฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดของยา saxagliptin ในหนูแรท โดยแบ่งหนูเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มละ 8 ตัว กลุ่มที่ 1 เป็นหนูปกติ กลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มที่ถูกเหนี่ยวนำให้

เป็นเบาหวานด้วยการฉีด streptozotocin เข้าทางช่องท้องในขนาด 60 มก./กก. ตามด้วยการฉีด nicotinamide ขนาด 120 มก./กก. และได้รับน้ำเกลือ (normal saline) กลุ่มที่ 3 เป็นกลุ่มที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานและได้รับสารสกัดน้ำจากหญ้าหวานขนาด 400 มก./กก. กลุ่มที่ 4 เป็นกลุ่มที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานและได้รับยา saxagliptin ขนาด 10 มก./กก. (ยา saxagliptin ออกฤทธิ์เป็น dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor) กลุ่มที่ 5 เป็นกลุ่มที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานและได้รับสารสกัดน้ำจากหญ้าหวานขนาด 400 มก./กก. ร่วมกับยา saxagliptin ขนาด 10 มก./กก. ทำการทดสอบนาน 3 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มที่ 3 และ 5 มีน้ำหนักตัวลดลง, กลุ่มที่ 3-5 มีการกินน้ำและอาหารลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่เป็นเบาหวาน และหนูที่เป็นเบาหวานมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น ระดับอินซูลินลดลง ระดับ DPP-4 เพิ่มขึ้น ค่า Homeostasis Model Assessment Of Insulin Resistance (HOMA-IR) เพิ่มขึ้น ค่า Homeostasis Model Assessment of Beta-cell function (HOMA-B) ลดลง มีค่าผลรวมคอเลสเตอรอล ไตรกลีเซอไรด์ และ LDL เพิ่มขึ้น ค่า HDL ลดลง ค่า reduced glutathione (GSH) ในเนื้อเยื่อตับและไตลดลง และมีค่า malondialdehyde (MDA) ในเนื้อเยื่อตับและไตเพิ่มขึ้น ซึ่งการให้สารทดสอบในกลุ่มที่ 3-5 สามารถลดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวได้ โดยกลุ่มที่ 5 มีการออกฤทธิ์ได้ดีที่สุด จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า นอกจากสารสกัดน้ำจากหญ้าหวานจะมีฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดแล้ว ยังเสริมการออกฤทธิ์ของยา saxagliptin ด้วย (12)

3.3 ผลต่อยารักษาโรคหัวใจ

Verapamil

การทดสอบในหนูแรทพบว่าการฉีดยา verapamil เข้าทางหลอดเลือดดำในขนาด 0.015 มก./นาที่ ร่วมกับการฉีดสาร stevioside เข้าทางหลอดเลือดดำในขนาด 16 มก./กก./ชม. ออกฤทธิ์เสริมกัน โดยทำให้ค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย (mean arterial pressure; MAP) ลดลง (ค่า MAP ของกลุ่มควบคุม, กลุ่มที่ได้รับสาร stevioside และกลุ่มที่ได้รับยา verapamil ร่วมกับสาร stevioside เท่ากับ 124 ± 0.77 , 96 ± 1.50 , และ 67 ± 0.70 มม.ปรอท ตามลำดับ) รวมทั้งทำให้การขับโซเดียมออกจากร่างกาย (fractional sodium excretion) เพิ่มขึ้น (กลุ่มควบคุม, กลุ่มที่ได้รับสาร stevioside และกลุ่มที่ได้รับยา verapamil ร่วมกับสาร stevioside มีค่าการขับออกเท่ากับ 0.76 ± 0.05 , 1.56 ± 0.10 , และ $2.72 \pm 0.25\%$ ตามลำดับ) คาดว่าสาร stevioside ออกฤทธิ์ต้านแคลเซียม (calcium antagonist) เช่นเดียวกับยา verapamil (13-14)

การทดสอบในหนูแรทโดยฉีดสารละลายน้ำ stevioside ขนาด 200 มก./กก./วัน เข้าทางช่องท้องเป็นเวลา 5 วัน ทำการวัดอัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate) ด้วยการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiography; ECG) จากนั้นจึงให้ยา verapamil ขนาด 2.5 มก./มล. เข้าทางหลอดเลือดดำบริเวณคอ (jugular vein) ด้วยเครื่อง infusion pump โดยกลุ่มควบคุมได้รับน้ำเกลือ (saline) พบว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือและยา verapamil จะมีอัตราการเต้นของหัวใจลดลงเมื่อความเข้มข้นของยา verapamil มีขนาด 1.84 ± 0.38 มก./กก. ส่วนกลุ่มที่ได้รับสาร stevioside ร่วมกับยา verapamil มีอัตราการเต้นของหัวใจลดลงเมื่อความเข้มข้นของยา verapamil มีขนาด 0.89 ± 0.17 มก./กก. แต่ในขณะเดียวกัน การให้สาร stevioside ร่วมกับยา verapamil ก็ทำให้ความเป็นพิษต่อหัวใจของยา verapamil เพิ่มขึ้นด้วย โดยกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือและยา verapamil จะพบความเป็นพิษต่อหัวใจเมื่อความเข้มข้นของยา verapamil มีขนาด 7.53 ± 1.45

มก./กก. ส่วนกลุ่มที่ได้รับสาร stevioside ร่วมกับยา verapamil จะพบความเป็นพิษต่อหัวใจเมื่อความเข้มข้นของยา verapamil มีขนาด 3.14 ± 0.92 มก./กก. โดยทำให้เกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest) จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าสาร stevioside ทำให้ความไวต่อยา verapamil ของหัวใจเพิ่มขึ้น แต่ก็ทำให้ความเป็นพิษต่อหัวใจของยา verapamil เพิ่มขึ้นเช่นกัน ดังนั้นหากมีความจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน ควรพิจารณาถึงการปรับลดขนาดยา verapamil เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์และลดความเป็นพิษของยา (15)

Adrenaline

การทดสอบในหนูแรทโดยฉีดสารละลายน้ำ stevioside ขนาด 200 มก./กก./วัน เข้าทางช่องท้องเป็นเวลานาน 5 วัน ทำการวัดอัตราการเต้นของหัวใจด้วยการตรวจ ECG จากนั้นจึงให้ยา adrenaline ขนาด 0.1 มก./มล. เข้าทางหลอดเลือดดำบริเวณคอด้วยเครื่อง infusion pump โดยกลุ่มควบคุมจะได้รับน้ำเกลือ พบว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือและยา adrenaline จะมีอัตราการเต้นของหัวใจลดลงเมื่อความเข้มข้นของยา adrenaline มีขนาด 0.07 ± 0.02 มก./กก. ส่วนกลุ่มที่ได้รับสาร stevioside ร่วมกับยา adrenaline มีอัตราการเต้นของหัวใจลดลงเมื่อความเข้มข้นของยา adrenaline มีขนาด 0.13 ± 0.03 มก./กก. รวมทั้งพบความเป็นพิษต่อสัตว์ทดลองเมื่อความเข้มข้นของยา adrenaline มีขนาด 0.81 ± 0.08 มก./กก. โดยทำให้เกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น นอกจากนี้ยังพบว่าสัตว์ทดลองตายเมื่อความเข้มข้นของยา adrenaline มีขนาด 0.82 และ 0.92 มก./กก. จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าสาร stevioside ทำให้ความไวต่อยา adrenaline ของหัวใจลดลง และทำให้ความเป็นพิษต่อหัวใจของยา adrenaline เพิ่มขึ้น (15)

Metoprolol

การทดสอบในหนูแรทโดยฉีดสารละลายน้ำ stevioside ขนาด 200 มก./กก./วัน เข้าทางช่องท้องเป็นเวลานาน 5 วัน ทำการวัดอัตราการเต้นของหัวใจด้วยการตรวจ ECG จากนั้นจึงให้ยา metoprolol ขนาด 1 มก./มล. เข้าทางหลอดเลือดดำบริเวณคอด้วยเครื่อง infusion pump โดยกลุ่มควบคุมได้รับน้ำเกลือ พบว่าสาร stevioside ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์หรือความเป็นพิษต่อหัวใจของยา metoprolol เมื่อให้ร่วมกัน (15)

3.4 ผลต่อยาด้านจุลชีพ

Amoxicillin (trihydrate)

สารสกัด 96% เอทานอลจากใบหญ้าหวานสามารถเสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของยา trihydrate amoxicillin เมื่อทำการทดสอบกับเชื้อ *Staphylococcus aureus* และ *Streptococcus mutans* โดยทำการวิเคราะห์ผลด้วย Fractional inhibitory concentration index (FICI) ซึ่งพบว่ามีค่า fractional inhibitory concentration of combination (FICC) เท่ากับ 0.75 สำหรับเชื้อ *S.aureus* และเท่ากับ 1 สำหรับเชื้อ *S. Mutans* (16)

Vancomycin

สารสกัด 96% เอทานอลจากใบหญ้าหวานสามารถเสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของยา vancomycin เมื่อทำการทดสอบกับเชื้อ *S. aureus* และ *S. mutans* โดยทำการวิเคราะห์ผลด้วย FICI ซึ่งพบว่ามีค่า FICC เท่ากับ 0.625 สำหรับเชื้อ *S.aureus* และเท่ากับ 0.062 สำหรับเชื้อ *S. Mutans* (16)

Ketoconazol

สารสกัด 96% เอทานอลจากใบหญ้าหวานสามารถเสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อราของยา ketoconazol เมื่อทำการทดสอบกับเชื้อ *Candida albicans* โดยทำการวิเคราะห์ผลด้วย FICI ซึ่งพบว่าค่า FICC เท่ากับ 0.197 (16)

หมายเหตุ: ค่า FICC < 1 หมายถึง เป็นการเสริมฤทธิ์กันแบบ synergistic

ค่า FICC = 1 หมายถึง เป็นการเสริมฤทธิ์กันแบบ additive

ค่า FICC > 1 หมายถึง เป็นการต้านฤทธิ์กัน

โดยค่า FICC = FIC A + FIC B, เมื่อ FIC A คือค่า minimum inhibitory concentration (MIC) ของ drug A เมื่อให้ร่วมกับ drug B /ค่า MIC ของ drug A เพียงอย่างเดียว, และ FIC B คือค่า MIC ของ drug B เมื่อให้ร่วมกับ drug A/ ค่า MIC ของ drug B เพียงอย่างเดียว

บทสรุป

หญ้าหวานมีสารให้ความหวานที่ไม่ให้พลังงานจึงนิยมนำมาใช้แต่งรสหวานให้กับผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการควบคุมน้ำหนัก หรือผลิตภัณฑ์เพื่อสุขภาพต่าง ๆ แม้ขณะนี้จะยังไม่มีรายงานความเป็นพิษจากการใช้หญ้าหวานหรือสาร steviol glycosides ในรูปแบบของสารให้ความหวานแทนน้ำตาล แต่การใช้ในเด็ก สตรีมีครรภ์ หรือสตรีให้นมบุตร ยังไม่มีหลักฐานความปลอดภัย จึงควรระมัดระวังการใช้ในกลุ่มดังกล่าว และการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าสาร stevioside มีความเป็นพิษต่อไต ดังนั้นผู้ที่มีความผิดปกติของไตจึงควรระมัดระวังการใช้เช่นกัน สำหรับขนาดของสาร steviol glycosides ที่แนะนำให้ใช้ในการบริโภค (Acceptable Daily Intake; ADI) เป็นสารให้ความหวานแทนน้ำตาลตามข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลก (WHO) ในคนปกติคือ 0-4 มก./กก. ซึ่งเป็นขนาดที่ไม่ทำให้เกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์ และไม่ทำให้เกิดมะเร็ง อย่างไรก็ตามไม่ควรใช้หญ้าหวานและสาร steviol glycosides ในขนาดสูงหรือใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน การศึกษาเกี่ยวกับการเกิดอันตรกิริยากับยาแผนปัจจุบันพบว่า สารสำคัญจากหญ้าหวานมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ UGT2B7, CYP2C8, CYP2C9, และ CYP3A4 จึงควรระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาที่ถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ดังกล่าวรวมทั้งระมัดระวังการใช้หญ้าหวานหรือสารสำคัญจากหญ้าหวานร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง organic anion transporter (OAT) เพราะอาจทำให้ความเป็นพิษต่อไตของหญ้าหวานเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่า หญ้าหวานเสริมการออกฤทธิ์ของยาลดน้ำตาลในเลือด saxagliptin, ยาต้านจุลชีพ trihydrate amoxicillin, vancomycin, ketoconazol และยารักษาโรคหัวใจ verapamil แต่ก็ทำให้ความเป็นพิษต่อหัวใจของยา verapamil เพิ่มขึ้นเช่นกัน หญ้าหวานต้านการออกฤทธิ์ของยารักษาโรคหัวใจ adrenaline รวมทั้งให้ความเป็นพิษต่อหัวใจเพิ่มขึ้น แต่ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ต่อหัวใจของยารักษาโรคหัวใจ metoprolol

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาย่อยของหัวข้อความต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ชนิด	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
UGT2B7	สาร steviol	human liver microsomes	-	สาร steviol ขนาด 2 ไมโครโมลาร์ ไม่มีผลในการยับยั้งเอนไซม์ UGT2B7 แต่ที่ขนาด 20 ไมโครโมลาร์ มีผลยับยั้งในระดับปานกลาง โดยการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์จะลดลงเมื่อระยะเวลาในการทดสอบเพิ่มขึ้น	(5)
CYP1A	สาร rebaudioside A, stevioside, และ steviol	porcine hepatic microsomes	-	สาร steviol ที่ขนาด 50 ไมโครโมลาร์ ทำให้การทำงานของ CYP1A ลดลงเล็กน้อย	(6)
CYP2C8	สาร steviol acyl glucuronide ซึ่งเป็น metabolite ของสาร rebaudioside A	human liver microsomes	-	สาร steviol acyl glucuronide ขนาด 10 ไมโครโมลาร์ สามารถยับยั้ง CYP2C8 ได้ 40% โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 18.71 ± 1.09 ไมโครโมลาร์ เมื่อมีการ preincubation ร่วมกับ NADPH และเท่ากับ 21.04 ± 1.11 ไมโครโมลาร์ เมื่อไม่มีการ preincubation ร่วมกับ NADPH และมีค่า K_i เท่ากับ 13.9 ไมโครโมลาร์	(7)
	สาร steviol acyl glucuronide ซึ่งเป็น metabolite ของสาร rebaudioside A	human liver microsomes และ recombinant human CYP2C8	-	สาร steviol acyl glucuronide ยับยั้ง CYP2C8 ด้วยค่า K_i เท่ากับ 15.8 และ 11.6 ไมโครโมลาร์ เมื่อทำการทดสอบกับ human liver microsomes และ recombinant human CYP2C8 ตามลำดับ	(7)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษานอกห้องปฏิบัติการของเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิด	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
CYP2C8 (ต่อ)	สาร steviol acyl glucuronide ซึ่งเป็น metabolite ของสาร rebaudioside A	rat liver microsome	-	สาร steviol acyl glucuronide ยับยั้ง CYP2C8 เพียงเล็กน้อย แต่ทำให้ขนาด 100 ไมโครโมลาร์ จะทำให้ค่า intrinsic clearance ของยา repaglinide ซึ่งเป็น substrate ของ CYP2C8 ลดลงจาก 0.0715 เป็น 0.0365 มล./นาที/มก.	(7)
CYP2C9	สาร rebaudioside A	หนูแรทจะได้รับการทดสอบ 2 แบบ แบบที่ 1 หนูจะกินยา repaglinide พร้อมกับสาร rebaudioside A และแบบที่ 2 หนูจะกินยา repaglinide หลังจากรับสาร rebaudioside A นาน 6 ชม. โดยในแต่ละแบบ หนูจะถูกแบ่งเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับยา repaglinide 0.5 มก./กก. กลุ่มที่ 2-4 ได้รับยา repaglinide ร่วมกับ rebaudioside A ขนาด 15, 100, และ 500 มก./กก. ตามลำดับ	-	การให้สาร rebaudioside A ร่วมกับยา repaglinide ทั้ง 2 แบบ ไม่มีผลต่อค่า C _{max} และ AUC ของยา repaglinide	(7)
CYP3A4	สาร steviol และ stevioside	human recombinant CYP2C9 ด้วยวิธี CYP enzymatic activity assay	-	มีเพียงสาร steviol ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง CYP2C9 โดยมีค่า IC ₅₀ เท่ากับ 49.05 ไมโครโมลาร์ ในขณะที่ยามาตรฐาน fluconazole มีค่า IC ₅₀ เท่ากับ 13.16 ไมโครโมลาร์	(8)
CYP3A4	สาร steviol และ stevioside	human recombinant CYP3A4 ด้วยวิธี CYP enzymatic activity assay	-	สาร steviol และ stevioside ออกฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 โดยมีค่า IC ₅₀ เท่ากับ 63.74 และ 93.05 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ ในขณะที่ยามาตรฐาน ketoconazole มีค่า IC ₅₀ เท่ากับ 0.1 ไมโครโมลาร์	(8)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษายาของหญ้าหวานต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

ชนิด	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
OATP1B1	สาร steviol glucuronide ซึ่งเป็น metabolite สำคัญของสาร stevioside และ rebaudioside A	human embryonic kidney 293 (HEK293)	-	สาร steviol glucuronide มีค่า IC ₅₀ เท่ากับ 26.4 ไมโครโมลาร์	(9)
OATP1B3	สาร steviol glucuronide ซึ่งเป็น metabolite สำคัญของสาร stevioside และ rebaudioside A	human embryonic kidney 293 (HEK293)	-	สาร steviol glucuronide มีค่า IC ₅₀ เท่ากับ 39.8 ไมโครโมลาร์	(9)
OAT3	สาร steviol glucuronide ซึ่งเป็น metabolite สำคัญของสาร stevioside และ rebaudioside A	human embryonic kidney 293 (HEK293)	-	สาร steviol glucuronide มีค่า IC ₅₀ เท่ากับ 511.0 ไมโครโมลาร์	(9)
	สาร rebaudioside A	ข้อนหนูแรทด้วยสาร rebaudioside A ขนาด 15 มก./กก. ทิ้งไว้ 6 ชม. เพื่อให้สาร rebaudioside A ถูกเปลี่ยนเป็นสาร steviol acyl glucuronide ซึ่งเป็น substrate ของ OATP3 จากนั้นจึงให้ยา probenecid ขนาด 20 มก./กก. หรือ glimepiride ขนาด 5 มก./กก. เข้าทางหลอดเลือดดำบริเวณหาง (ยา probenecid และ glimepiride ซึ่งออกฤทธิ์ยัง OATP3)	-	ยา probenecid ทำให้ค่า C _{max} และ AUC ₀₋₈ ของ steviol acyl glucuronide เพิ่มขึ้น 10.8 และ 2.9 เท่า ตามลำดับ ส่วนยา glimepiride ทำให้ค่า C _{max} และ AUC ₀₋₈ ของสาร steviol acyl glucuronide เพิ่มขึ้น 9.7 และ 2.5 เท่า ตามลำดับ และการทดสอบในเนื้อเยื่อไตของหนูแรทพบว่ายา probenecid มีผลยับยั้งการดีสสาร steviol acyl glucuronide เข้าสู่ไตเพื่อกำจัดออกจากร่างกาย ส่งผลให้สาร steviol acyl glucuronide อยู่ในร่างกายนานขึ้น	(10)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษายาของหน่วยงานสาธารณสุขปัจจุบัน

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
1. ผลต่อยาลดไขมันในเลือด					
simvastatin	case report	ผู้ป่วยรับประทานยา simvastatin ขนาด 40 มก./วัน ร่วมกับผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร จากหญ้าหวานและยา linagliptin (หญ้าหวานและยา linagliptin ออกฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์ CYP3A4 ซึ่งมียา simvastatin เป็น substrate	ผู้ป่วยมีการรับประทานยา simvastatin มานาน 10 ปี มีการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร จากหญ้าหวานมานาน 2-3 เดือน และใช้ยา linagliptin มานาน 11 เดือน	ผู้ป่วยมายังโรงพยาบาลด้วยอาการปวดกล้ามเนื้อ อ่อนเพลีย และเข้าสู่ภาวะของกล้ามเนื้อสลายตัวในระดับรุนแรง ซึ่งเป็นลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยา simvastatin	(11)
2. ผลต่อยาลดน้ำตาลในเลือด					
saxagliptin	หนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วยการฉีด streptozotocin เข้าทางช่องท้องในขนาด 60 มก./กก. ตามด้วยการฉีด nicotinamide ขนาด 120 มก./กก.	เปรียบเทียบการได้รับสารสกัดน้ำจากหญ้าหวานขนาด 400 มก./กก., การได้รับยา saxagliptin ขนาด 10 มก./กก., และการได้รับสารสกัดน้ำจากหญ้าหวานร่วมกับยา saxagliptin	3 สัปดาห์	สารสกัดน้ำจากหญ้าหวานและยา saxagliptin สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดของสัตว์ทดลองได้ แต่การได้รับสารสกัดน้ำจากหญ้าหวานร่วมกับยา saxagliptin จะมีประสิทธิภาพในการลดน้ำตาลในเลือดได้ดีกว่าการได้รับสารทดสอบเพียงชนิดเดียว	(2)
3. ผลต่อยารักษาโรคหัวใจ					
verapamil	หนูแรท	ฉีดยา verapamil เข้าทางหลอดเลือดดำในขนาด 0.015 มก./นาที่ ร่วมกับการฉีดสาร stevioside เข้าทางหลอดเลือดดำในขนาด 16 มก./กก./ชม.	-	สาร stevioside เสริมการออกฤทธิ์ของยา verapamil โดยทำให้ค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ยลดลง รวมทั้งทำให้การขับโซเดียมออกจากร่างกายเพิ่มขึ้น	(13-14)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษายาหวานต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
3. ผลต่อยารักษาโรคหัวใจ (ต่อ)					
verapamil (ต่อ)	หนูแรท	ฉีดสารละลายน้ำ stevioside ขนาด 200 มก./กก./วัน เข้าทางช่องท้อง เป็นเวลานาน 5 วัน จากนั้นจึงให้ยา verapamil ขนาด 2.5 มก./มล. เข้าทางหลอดเลือดดำบริเวณคอด้วย infusion pump	5 วัน	สาร stevioside ทำให้ความไวต่อยา verapamil ของหัวใจเพิ่มขึ้น แต่ทำให้ความไวเพิ่มขึ้นต่อหัวใจของยา verapamil เพิ่มขึ้นเช่นกัน	(15)
adrenaline	หนูแรท	ฉีดสารละลายน้ำ stevioside ขนาด 200 มก./กก./วัน เข้าทางช่องท้อง เป็นเวลานาน 5 วัน จากนั้นจึงให้ยา adrenaline ขนาด 0.1 มก./มล. เข้าทางหลอดเลือดดำบริเวณคอด้วย infusion pump	5 วัน	สาร stevioside ทำให้ความไวต่อยา adrenaline ของหัวใจลดลง และทำให้ความไวเพิ่มขึ้นต่อหัวใจของยา adrenaline เพิ่มขึ้น	(15)
metoprolol	หนูแรท	ฉีดสารละลายน้ำ stevioside ขนาด 200 มก./กก./วัน เข้าทางช่องท้อง เป็นเวลานาน 5 วัน จากนั้นจึงให้ยา metoprolol ขนาด 1 มก./มล. เข้าทางหลอดเลือดดำบริเวณคอด้วย infusion pump	5 วัน	สาร stevioside ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์หรือความเป็นพิษต่อหัวใจของยา metoprolol เมื่อให้ร่วมกัน	(15)
4. ผลต่อยาด้านจุลชีพ					
amoxicillin	checkerboard method	สารสกัด 96% เอทานอลจากใบหญ้าหวาน	-	สารสกัด 96% เอทานอลจากใบหญ้าหวานเสริมการออกฤทธิ์ของยา trihydrate amoxicillin เมื่อทำการทดสอบกับเชื้อ <i>S. aureus</i> และ <i>S. mutans</i> โดยมีค่า FICC เท่ากับ 0.75 และ 1 ตามลำดับ	(16)
vancomycin	checkerboard method	สารสกัด 96% เอทานอลจากใบหญ้าหวาน	-	สารสกัด 96% เอทานอลจากใบหญ้าหวานเสริมการออกฤทธิ์ของยา vancomycin เมื่อทำการทดสอบกับเชื้อ <i>S. aureus</i> และ <i>S. mutans</i> โดยมีค่า FICC เท่ากับ 0.625 และ 0.062 ตามลำดับ	(16)
ketoconazol	checkerboard method	สารสกัด 96% เอทานอลจากใบหญ้าหวาน	-	สารสกัด 96% เอทานอลจากใบหญ้าหวานเสริมการออกฤทธิ์ของยา ketoconazol เมื่อทำการทดสอบกับเชื้อ <i>Candida albicans</i> โดยมีค่า FICC เท่ากับ 0.197	(16)

เอกสารอ้างอิง

1. ราชนันท์ ภูมา, สมราน สุดดี, บรรณาธิการ. ชื่อพรรณไม้แห่งประเทศไทย เต็ม สมิตินันท์ ฉบับแก้ไขเพิ่มเติม พ.ศ. 2557. กรุงเทพฯ: สำนักงานหอพรรณไม้ สำนักวิจัยการอนุรักษ์ป่าไม้และพันธุ์พืช กรมอุทยานแห่งชาติ สัตว์ป่า และพันธุ์พืช; 2557.
2. *Stevia rebaudiana* Bertoni. World Flora Online. [Internet]. 2012 [cited 2023 Sep 12]. Available from: <https://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000003546>
3. พร้อมจิต ศรีลัมภ์ รุ่งระวี เต็มศิริฤกษ์กุล วงศ์สถิตย์ ฉั่วกุล และคณะ. สมุนไพรสวนสิริรุกขชาติ. กรุงเทพฯ: บริษัท อมรินทร์พริ้นติ้งกรุ๊ป จำกัด, 2535:257 หน้า.
4. นันทวัน บุญยะประภัศร และอรนุช โชคชัยเจริญพร, บรรณาธิการ. สมุนไพร..ไม้พื้นบ้าน (5). กรุงเทพฯ: บริษัทประชาชนจำกัด; 2543.
5. Wang M, Lu J, Li J, Qi H, Wang Y, Zhang H. Steviol glucuronidation and its potential interaction with UDP-glucuronosyltransferase 2B7 substrates. Food Chem Toxicol. 2014;64:135-43. doi: 10.1016/j.fct.2013.11.028.
6. Thøgersen R, Petrat-Melin B, Zamaratskaia G, Grevsen K, Young JF, Rasmussen MK. *In vitro* effects of rebaudioside A, stevioside and steviol on porcine cytochrome p450 expression and activity. Food Chem. 2018;258:245-53. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.03.055.
7. Xu Y, Zhou D, Wang Y, Li J, Wang M, Lu J, et al. CYP2C8-mediated interaction between repaglinide and steviol acyl glucuronide: In vitro investigations using rat and human matrices and in vivo pharmacokinetic evaluation in rats. Food Chem Toxicol. 2016;94:138-47. doi: 10.1016/j.fct.2016.05.024.
8. Dusek J, Carazo A, Trejtnar F, Hyrsova L, Holas O, Smutny T, et al. Steviol, an aglycone of steviol glycoside sweeteners, interacts with the pregnane X (PXR) and aryl hydrocarbon (AHR) receptors in detoxification regulation. Food Chem Toxicol. 2017;109(Pt1):130-42. doi: 10.1016/j.fct.2017.09.007.
9. Wang M, Qi H, Li J, Xu Y, Zhang H. Transmembrane transport of steviol glucuronide and its potential interaction with selected drugs and natural compounds. Food Chem Toxicol. 2015;86:217-24. doi: 10.1016/j.fct.2015.10.011.
10. Zhou D, Xu Y, Wang Y, Li J, Gui C, Zhang H. Interaction of organic anion transporter 3-mediated uptake of steviol acyl glucuronide, a major metabolite of rebaudioside A, with selected drugs. J Agric Food Chem. 2020;68(6):1579-1587. doi: 10.1021/acs.jafc.9b05808.

11. Chan JCM, Ng MH, Wong RSM, Tomlinson B. A case of simvastatin-induced myopathy with SLCO1B1 genetic predisposition and co-ingestion of linagliptin and *Stevia rebaudiana*. J Clin Pharm Ther. 2019;44(3):381-383. doi: 10.1111/jcpt.12805.
12. Abdel-Aal RA, Abdel-Rahman MS, Al Bayoumi S, Ali LA. Effect of stevia aqueous extract on the antidiabetic activity of saxagliptin in diabetic rats. J Ethnopharmacol. 2021;265:113188. doi: 10.1016/j.jep.2020.113188.
13. Melis MS, Sainati AR. Effect of calcium and verapamil on renal function of rats during treatment with stevioside. J Ethnopharmacol. 1991;33(3):257-62. doi: 10.1016/0378-8741(91)90086-s.
14. Mélis MS. Influence of calcium on the blood pressure and renal effects of stevioside. Braz J Med Biol Res. 1992;25(9):943-9.
15. Vasović V, Rasković A, Mikov M, Mikov I, Milijasević B, Vukmirović S, et al. Effect of aqueous solution of stevioside on pharmacological properties of some cardioactive drugs. Vojnosanit Pregl. 2014;71(7):667-72. doi: 10.2298/vsp120524014v.
16. Sukandar EY, Kurniati NF, Wikaningtyas P, Agprikani D. Antibacterial interaction of combination of ethanolic extract of *Zingiber officinale* var *rubrum* rhizome, *Boesenbergia pandurata* rhizome, and *Stevia rebaudiana* leaves with certain antibiotics against infectious mouth microbial. Asian J Pharm Clin Res.2016;9(1):332-5.