ชื่อพืช	**มะขามแขก**
ชื่ออื่นๆ	-
ชื่อวิทยาศาสตร์	*Senna alexandrina* Mill. (1)
ชื่อพ้อง	*Cassia acutifolia* Delile
	Cassia angustifolia Vahl
	Cassia obovata Collad.
	Cassia senna L.
ชื่อวงศ์	FABACEAE (1)

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้พุ่ม สูง 0.5-1.5 เมตร ใบประกอบแบบขนนกชั้นเดียวปลายใบคู่ เรียงสลับ ใบย่อยมี 3-7 คู่ รูปวงรีหรือรูปใบหอกสีเขียวอ่อนหรือสีเขียวอมเหลืองกว้าง 1-1.5 ซม. ยาว 2.5-3.5 ซม. ดอกช่อออกที่ซอกใบใกล้ปลายกิ่ง กลีบดอกสีเหลืองจำนวน 5 กลีบ ผลเป็นฝักแบน รูปขอบขนานยาว 4-7 ซม. กว้าง 2 ซม. และมีเมล็ด 6-10 เมล็ด (1-2)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1. ผลของมะขามแขกต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

1.1 ผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450

CYP1A1 และ CYP1B1

การศึกษาผลของสาร emodin ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์เป็นยาระบาย สามารถพบได้ในพืชหลายชนิด รวมทั้งมะขามแขกต่อเอนไซม์ cytochrome P450 ชนิด CYP1A1 และ CYP1B1 บนเซลล์มะเร็งปอด human lung adenocarcinoma cell line CL5 โดยการทดลองเลี้ยงเซลล์ดังกล่าวในอาหารเพาะเลี้ยงที่มีสาร emodin เข้มข้น 5, 10, 20, 50 และ 100 ไมโครโมลาร์ นาน 24 ชั่วโมง พบว่า สาร emodin เข้มข้น 50 และ 100 ไมโครโมลาร์ มีผลเพิ่มการแสดงออกของ CYP1A1 และ CYP1B1 โดยที่ขนาดความเข้มข้น 100 ไมโครโมลาร์มีผลเพิ่มการแสดงออกของ CYP1A1 และ CYP1B1 ในชั่วโมงที่ 12 และ 24 ของการทดลอง สอดคล้องกับผลการแสดงออกของ mRNA โดย emodin เข้มข้น 50 และ 100 ไมโครโมลาร์ มีผลเพิ่มการแสดงออกของ CYP1A1 mRNA และ CYP1B1 mRNA และที่ความเข้มข้น 100 ไมโครโมลาร์มีผลเพิ่มการแสดงออกของ CYP1A1 mRNA และ CYP1B1 mRNA ในชั่วโมงที่ 3 ของการทดลอง (3)

CYP1A2

ศึกษาผลของการรับประทานสารสกัด anthraquinones 5 ชนิดได้แก่ 9,10-anthraquinones, 1-hydroxy-anthraquinones, 1,4-dihydroxy- anthraquinones, 1,2-dihydroxy-anthraquinones และ 2-carboxy-anthraquinones ต่อ cytochrome P450 ชนิด CYP1A2 ในหนูแรท โดยป้อนสารดังกล่าวผ่านสายสวนกระเพาะขนาดวันละ 100 มก./กก. นานติดต่อกัน 3 วัน พบว่า 9,10-anthraquinones, 1-hydroxy-

anthraquinones และ 1,4-dihydroxy-anthraquinones มีผลเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2 ในตับของหนูแรท (ประมาณ 2-3 เท่า) โดยวัดจาก 1A-linked thoxycoumarin-*O*-deethylase (ECOD), ethoxyresorufin-*O*-deethylase (EROD) และ methoxyresorufin-*O*-demethoxylase (MEROD) ซึ่งบ่งชี้ถึงการทำงานของ CYP1A2 และการตรวจสอบปริมาณ mRNA ด้วยวิธี northern blot analysis โดยใช้ตัวตรวจวัด cDNA (cDNA probe) สำหรับ CYP1A1 และ CYP1A2 ยืนยันผลที่ได้ว่า anthraquinones มีผลเพิ่มการแสดงออกของ CYP1A2 mRNA แต่ไม่มีผลต่อ CYP1A1 mRNA (4)

2. ผลของมะขามแขกต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

ยังไม่มีข้อมูล

3. ผลของมะขามแขกต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ยาต้านโรคหัวใจ

Digoxin

การศึกษาผลกระทบของการรับประทานสาร sennosides ร่วมกับยาต้านโรคหัวใจ digoxin ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) จำนวน 516 คน ทั้งเพศชายและหญิง (อายุเฉลี่ย 76.7±11.9 ปี) ซึ่งได้รับการรักษาด้วยการใช้ยา digoxin อย่างต่อเนื่องในช่วงระยะเวลาตั้งแต่ 1 มกราคม คศ. 2001 ถึง 31 ธันวาคม คศ. 2004 พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ sennosides ในช่วง 14 วัน ก่อนเข้ารับการรักษาอาการเป็นพิษจากยา digoxin (index date) มีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดความเป็นพิษของยา 1.6 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มควบคุมซึ่งไม่ได้ใช้ sennosides เลย และการได้รับ sennosides ขนาดเฉลี่ยวันละ 24 มก. ขึ้นไป มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการเป็นพิษจากยา digoxin ได้ โดยสันนิษฐานว่าการใช้ sennosides เพื่อเป็นยาระบายมีผลทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalaemia) ซึ่งทำให้หัวใจมีความไวต่อฤทธิ์ยา digogxin มากขึ้นจนเกิดภาวะเป็นพิษ (5)

การศึกษาผลกระทบของสารสำคัญชนิดต่างๆ ที่พบในมะขามแขกได้แก่ rhein, danthron, sennidins A/B, sennosides A/B และสารสกัดน้ำใบมะขามแขก ต่อสภาพการซึมผ่าน (permeability) ของยา digoxin ผ่านชั้น monolayers ของเซลล์มะเร็งเยื่อบุลำไส้ใหญ่ของมนุษย์ (human colorectal adenocarcinoma หรือ Caco-2 cells) ในหลอดทดลอง (*in vitro*) พบว่า สาร sennidins A/B และ sennosides A/B ไม่มีผลต่อสภาพการซึมผ่านของยา digoxin ทั้งในทิศทางที่ผนังลำไส้ด้านที่ติดกับหลอดเลือดไปสู่ผนังด้านโพรงลำไส้ (basolateral-to-apical หรือ BL-AP) และผนังด้านโพรงลำไส้ไปสู่ผนังลำไส้ด้านที่ติดกับหลอดเลือด (apical-to-basolateral หรือ AP-BL) สาร rhein และ danthron มีผลยับยั้งการซึมผ่านของยา digoxin ในทิศทาง AP-BL แต่ไม่มีผลต่อการซึมผ่านในทิศทาง BL-AP ส่วนสารสกัดน้ำใบมะขามแขกไม่สามารถวิเคราะห์ได้เนื่องจากมีสารสำคัญประกอบอยู่หลายชนิดเช่น flavonoids, kaempferol, glycosides kaempferin และ isorhamnetin เป็นต้น ซึ่งสารเหล่านี้สามารถเกิดปฏิกิริยากับโปรตีนขนส่งที่อยู่บน cell membrane ของเซลล์ได้ (6)

3.2 ยาขับปัสสาวะ

Furosemide

การศึกษาผลกระทบของสารสำคัญชนิดต่างๆ ที่พบในมะขามแขกได้แก่ rhein, danthron, sennidins A/B และ sennosides A/B ต่อสภาพการซึมผ่าน (permeability) ของยา furosemide ผ่านชั้น monolayers ของเซลล์มะเร็งเยื่อบุลำไส้ใหญ่ของมนุษย์ (human colorectal adenocarcinoma หรือ Caco-2 cells) ในหลอดทดลอง พบว่าสาร rhein และ danthron มีผลเพิ่มสภาพการซึมผ่านของยา furosemide ผ่านชั้น monolayers ของเซลล์ ขึ้น 3.6 และ 3.0 เท่า ตามลำดับ ในขณะที่ sennidins A/B และ sennosides A/B มีผลยับยั้งสภาพการซึมผ่านของยาลง 60% และ 70% ตามลำดับ (6)

3.3 ยาลดความดันโลหิต

Verapamil

การศึกษาผลกระทบของสารสำคัญชนิดต่างๆ ที่พบในมะขามแขกได้แก่ rhein, danthron, sennidins A/B, sennosides A/B และสารสกัดน้ำใบมะขามแขกต่อสภาพการซึมผ่าน (permeability) ของยา verapamil ผ่านชั้น monolayers ของเซลล์มะเร็งเยื่อบุลำไส้ใหญ่ของมนุษย์ (human colorectal adenocarcinoma หรือ Caco-2 cells) ในหลอดทดลอง พบว่าสารสกัดน้ำใบมะขามแขกมีผลยับยั้งสภาพการซึมผ่านของยา ส่วนสาร rhein และ danthron ไม่มีผลต่อสภาพการซึมผ่านของยาแต่อย่างใด (6)

Propranolol

การศึกษาผลกระทบของสารสำคัญต่างๆ ที่พบในมะขามแขก ได้แก่ rhein, danthron, sennidins A/B, sennosides A/B และสารสกัดน้ำใบมะขามแขกต่อสภาพการซึมผ่าน (permeability) ของยา propranolol ผ่านชั้น monolayers ของเซลล์มะเร็งเยื่อบุลำไส้ใหญ่ของมนุษย์ (human colorectal adenocarcinoma หรือ Caco-2 cells) ในหลอดทดลอง พบว่าสารสกัดน้ำใบมะขามแขกมีผลยับยั้งสภาพการซึมผ่านของยา ส่วนสาร rhein และ danthron ไม่มีผลต่อสภาพการซึมผ่านของยา (6)

บทสรุป

- สารกลุ่ม anthraquinones (9,10-anthraquinones, 1-hydroxy- anthraquinones, 1,4-dihydroxy- anthraquinones และ emodin) ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์เป็นยาระบาย สามารถพบได้ในพืชหลายชนิดรวมถึงมะขามแขก มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP450 บางชนิด ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในปฏิกิริยาการเผาผลาญยาใน phase I ได้แก่ CYP1A1, CYP1A2 และ CYP1B1 ดังนั้น การใช้มะขามแขกร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่ต้องอาศัยเอนไซม์เหล่านี้ในกระบวนการเผาผลาญยาจึงควรต้องระมัดระวัง และศึกษาข้อมูลเพื่อนำไปปรับใช้ให้ถูกต้อง

- มะขามแขกมีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการเป็นพิษจากยา digoxin ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน

- สารสำคัญชนิดต่างๆ ที่พบในมะขามแขกได้แก่ rhein, danthron, sennidins A/B, sennosides A/B มีผลต่อการสภาพการซึมผ่านของยาขับปัสสาวะ furosemide ยาลดความดันโลหิต verapamil และ propranolol ดังนั้นเภสัชกรและผู้ที่สนใจการใช้สมุนไพรจึงควรศึกษาข้อมูลดังกล่าวและนำไปปรับใช้ให้ถูกวิธี เพื่อให้ได้รับประโยชน์จากการใช้ยาและสมุนไพรมะขามแขกให้มีประสิทธิผลสูงสุด

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของมะขามแขกต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

เอนไซม์	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP1A1	สาร emodin (10 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (human lung adenocarcinoma cell line CL5)	24 ชั่วโมง	เพิ่มการแสดงออกของ CYP1A1 mRNA (3)
CYP1A2	สาร 9,10- anthraquinones (100 มก./กก./วัน)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	3 วัน	เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2 และเพิ่มการแสดงออกของ CYP1A2 mRNA ในตับ (4)
	1-hydroxy-anthraquinones (100 มก./กก./วัน)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	3 วัน	เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2 และเพิ่มการแสดงออกของ CYP1A2 mRNA ในตับ (4)
	1,4-dihydroxy-anthraquinones (100 มก./กก./วัน)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	3 วัน	เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2 และเพิ่มการแสดงออกของ CYP1A2 mRNA ในตับ (4)
CYP1B1	สาร emodin (10 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (human lung adenocarcinoma cell line CL5)	24 ชั่วโมง	เพิ่มการแสดงออกของ CYP1B1 mRNA (3)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของมะขามแขกต่อยาแผนปัจจุบัน

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา
1. ยาต้านโรคหัวใจ				
- Digoxin	การศึกษาทางคลินิก (ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว 516 คน)	sennosides > 24 มก. /วัน	Jan 2001-Dec 2004	sennosides เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความเป็นพิษของยา digoxin 1.6 เท่า (5)
	หลอดทดลอง (Caco-2 cells)	- rhein - danthron (100 ไมโครโมลาร์)	120 นาที	ยับยั้งการซึมผ่านของยา digoxin ผ่านชั้น monolayers ของเซลล์ในทิศทาง AP-BL แต่ไม่มีผลต่อการซึมผ่านในทิศทาง BL-AP (6)
	หลอดทดลอง (Caco-2 cells)	- sennidins - sennosides (100 ไมโครโมลาร์)	120 นาที	ไม่มีผลต่อสภาพการซึมผ่านของยาผ่านชั้น monolayers ของเซลล์ (6)
2. ยาขับปัสสาวะ				
- Furosemide	หลอดทดลอง (Caco-2 cells)	- rhein - danthron (100 ไมโครโมลาร์)	120 นาที	เพิ่มสภาพการซึมผ่านของยาผ่านชั้น monolayers ของเซลล์ ขึ้น 3.6 และ 3.0 เท่า ตามลำดับ (6)
	หลอดทดลอง (Caco-2 cells)	- sennidins A/B - sennosides A/B (100 ไมโครโมลาร์)	120 นาที	ยับยั้งสภาพการซึมผ่านของยาผ่านชั้น monolayers ของเซลล์ลง 60% และ 70% ตามลำดับ (6)
3. ยาลดความดันโลหิต				
- Verapamil	หลอดทดลอง (Caco-2 cells)	- rhein - danthron (100 ไมโครโมลาร์)	120 นาที	ไม่มีผลต่อสภาพการซึมผ่านของยาชั้น monolayers ของเซลล์ (6)
- Propranolol	หลอดทดลอง (Caco-2 cells)	- rhein - danthron (100 ไมโครโมลาร์)	120 นาที	ไม่มีผลต่อสภาพการซึมผ่านของยาชั้น monolayers ของเซลล์ (6)

เอกสารอ้างอิง

1. นันทวัน บุณยะประภัศร และคณะ. สมุนไพรไม้พื้นบ้าน เล่ม 3. กรุงเทพฯ: บริษัท ประชาชน จำกัด; 2542.
2. World Health Organization. WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS). World Health Organization; 2010.
3. Wang HW, Chen TL, Yang PC, Ueng TH. Induction of cytochromes P450 1A1 and 1B1 by emodin in human lung adenocarcinoma cell line CL5. Drug Metab Dispos. 2001;29(9):1229-35.
4. Longo V, Amato G, Salvetti A, Gervasi PG. Heterogenous effects of anthraquinones on drug-metabolizing enzymes in the liver and small intestine of rat. Chem Biol Interact. 2000;126(1):63-77.
5. Wang MT, Li IH, Lee WJ, Huang TY, Leu HB, Chan AL. Exposure to sennoside-digoxin interaction and risk of digoxin toxicity: a population-based nested case-control study. Eur J Heart Fail. 2011;13(11):1238-43.
6. Laitinen L, Takala E, Vuorela H, Vuorela P, Kaukonen AM, Marvola M. Anthranoid laxatives influence the absorption of poorly permeable drugs in human intestinal cell culture model (Caco-2). Eur J Pharm Biopharm. 2007;66(1):135-45.