

การประชุมเสนอผลงานวิจัยระดับบัณฑิตศึกษา มสธ. ครั้งที่ 3
The 3rd STOU Graduate Research Conference

ผลของสารสกัดลูกใต้ใบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยามิดาโซแลมในกระต่าย
**Effect of *Phyllanthus Amarus* Schum and Thonn Extract on the
Pharmacokinetics of Midazolam in Rabbits**

พุทธพร แก้วมีศรี (Putthaporn Kaewmeesri) *, มาลินี วงศ์นาวา (Malinee Wongnawa) **

วีรวัดน์ มหัทธนะกุล (Werawath Mahatthanatrakul) ***, วิบูลย์ ฤทธิทิศ (Wibool Rittitid) ****

สมชาย ศรีวิริยะจันทร์ (Somchai Sriwiriyanjan) *****

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อประเมินผลของสารสกัดลูกใต้ใบที่ใช้รักษาโรคตับ ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยามิดาโซแลมในกระต่าย การศึกษาแบ่งเป็น 2 ช่วงห่างกัน 7 วัน ใช้กระต่ายจำนวน 4 ตัว โดยในช่วงที่ 1 กระต่ายได้รับยามิดาโซแลม ขนาด 10 มก./กก.ทางปาก เพียงครั้งเดียว และในช่วงที่ 2 ให้สารสกัดลูกใต้ใบขนาด 500 มก./กก. วันละ 1 ครั้ง ทางปากเป็นเวลา 7 วัน และครั้งสุดท้าย 1 ชั่วโมงก่อนได้รับยามิดาโซแลม

จากการทดลองพบว่ากระต่ายที่ได้รับสารสกัดสมุนไพรลูกใต้ใบ มีค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด เวลาที่ระดับยาในพลาสมาสูงสุด พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาที่ให้ยา ของยามิดาโซแลม เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ส่วน ค่าครึ่งชีวิตเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ในขณะที่อัตราการกำจัดยา มีค่าลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกระต่ายที่ได้รับยามิดาโซแลมเพียงอย่างเดียว แสดงว่าสารสกัดลูกใต้ใบอาจมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเมตาบอลิซึมของยามิดาโซแลมในกระต่ายได้ ดังนั้นการรับประทานลูกใต้ใบร่วมกับยามิดาโซแลมหรือยาแผนปัจจุบันบางชนิดที่เกิดเมตาบอลิซึมโดย CYP3A4 อาจทำให้ระดับยาในเลือดเพิ่มสูงขึ้นจนเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงได้ จึงควรระวังการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับสมุนไพรในผู้ป่วย

คำสำคัญ: ลูกใต้ใบ ปฏิกริยาระหว่างสมุนไพรกับยา ไซโตโครมพี 450 กระต่าย

* นักศึกษาหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ putthaporn.k@gmail.com

** รองศาสตราจารย์ ประจำภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ malinee.w@psu.ac.th

*** รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประจำสำนักวิชาแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์ werawath.ma@wu.ac.th

**** รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประจำสำนักวิชาแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์ wibool.ri@wu.ac.th

***** อาจารย์ประจำภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ somchai.sr@psu.ac.th

การประชุมเสนอผลงานวิจัยระดับบัณฑิตศึกษา มสธ. ครั้งที่ 3
The 3rd STOU Graduate Research Conference

Abstract

The objective of this study was to evaluate the effect of *P. amarus* ethanolic extract on the pharmacokinetics of midazolam, a CYP3A4 probe drug, in rabbits. The study was an open-label, randomized, two-phase crossover design with one week washout period. Four male rabbits received multiple-dose of *P. amarus* extract 500 mg/kg once a day orally for 7 days and the last dose at 1 h before midazolam administration. Midazolam plasma concentration time-profiles were characterized after a single oral dose of 10 mg/kg midazolam on the day before and after *P. amarus* medication.

The results showed that pretreatment with *P. amarus* increased the mean maximum plasma concentration (C_{max}), time to reach C_{max} (T_{max}), time required to reduce the plasma concentration to one half its initial value (half-life; $T_{1/2}$), area under the drug concentration-time curves (AUC), whereas the total clearance (CL/F) was decreased compared with control group receiving a single oral dose of midazolam. It is suggested that *P. amarus* extract might inhibit CYP3A4 which is the enzyme responsible for midazolam metabolism in rabbits. Thus, coadministration of *P. amarus* and midazolam or other drugs which are CYP3A4 substrates may increase plasma drug concentration leading to serious side effects. Clinical relevance of herb-drug interaction between *P. amarus* and CYP3A4 substrates should be warranted.

Keywords: *P. amarus* Herb-drug interaction Cytochromes P450 rabbits

* นักศึกษาหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ putthaporn.k@gmail.com

** รองศาสตราจารย์ ประจำภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ malinee.w@psu.ac.th

*** รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประจำสำนักวิชาแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์ werawath.ma@wu.ac.th

**** รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประจำสำนักวิชาแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์ wibool.ri@wu.ac.th

***** อาจารย์ประจำภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ somchai.sr@psu.ac.th