

อันตรกิริยา

ระหว่างยาและพืชกระท่อม ตอนที่ ๑

| พศ. ดร.สมชาย ศรีวิริยะจันทร์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

พืชกระท่อม หรือ *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil. เป็นพืชเฉพาะถิ่นในประเทศมาเลเซียและประเทศไทย โดยคนมาเลเซียและคนไทยมีการนำใบกระท่อมมาใช้ เนื่องจากมีฤทธิ์ในการกระตุ้นคล้ายคลึงกับฝิ่นและโคคา (Takayama 2004) ช่วยในการบรรเทาความเหนื่อยล้าและเพิ่มความอดทนต่อการทำงานหนักกลางแดด (Hassan et al. 2013) สารออกฤทธิ์หลักของพืชกระท่อมเป็นสารประเภทอินโดลอัลคาลอยด์ (indole alkaloids) คือ มิตรากัยนีน พบประมาณ ๖๐% ขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ของพืชกระท่อม (Maurer, 2010) นอกจากนี้ยังมีการใช้พืชกระท่อมเป็นยาพื้นบ้าน ในการรักษาโรคทั่วไป ได้แก่ อาการไอ ท้องร่วง ปวดกล้ามเนื้อ ความดันโลหิตสูง และเพื่อบำบัดรักษาผู้ติดเฮโรอีน จากอาการถอนยา (Maurer, 2010) อย่างไรก็ตาม การใช้พืชกระท่อมอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่ตามมา เช่น เบื่ออาหาร ปากแห้ง ปัสสาวะมาก และท้องผูก สำหรับอาการถอนจะพบในผู้ที่ใช้ใบกระท่อมเป็นเวลานาน เช่น มีท่าที่ไม่เป็นมิตร อาการก้าวร้าว ปวดกล้ามเนื้อและกระดูก แขนขากระตุก เบื่ออาหาร น้ำหนักลด และนอนไม่หลับ (Suwanlert, 1975)

พืชกระท่อมเป็นหนึ่งในพืชเสพติดให้โทษ ประเภทที่ ๕ ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ ของประเทศไทย พ.ศ. ๒๕๒๒ สำนักงานคณะกรรมการ ป้องกันและปราบปรามยาเสพติด (สำนักงาน ป.ป.ส.) ได้ทำการสำรวจขนาดของประชากรผู้ใช้สารเสพติด ในภาคใต้ของประเทศไทยในปี พ.ศ. ๒๕๕๙ พบว่า พืชกระท่อมเป็นสารเสพติดที่ได้รับความนิยมมากที่สุด รองลงมา คือ ใบกระท่อมต้ม และกัญชาตามลำดับ (Assanangkornchai et al., 2016) สำหรับทางภาคใต้ พืชกระท่อมถูกมองว่าไม่ใช่พืชที่ผิดกฎหมายและถูกใช้ในวิถีประจำวันของคนภาคใต้มาเป็นเวลานาน วิธีการใช้ มักเกี่ยวใบกระท่อมสดที่รูดเอาแก่นใบออก ต้มหรือชง ด้วยน้ำร้อนและดื่มเป็นชาอย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันวัยรุ่น นิยมดื่ม $\times ๓๐๐$ ซึ่งถือว่าเป็นสารเสพติด โดยเครื่องดื่มนี้เป็น ส่วนผสมของน้ำต้มใบกระท่อมกับโค้ก ยาแก้ไอ น้ำเชื่อม กาแฟหรือโคเคอีน เป็นต้น

อันตรกิริยาระหว่างยา เป็นปฏิกิริยาที่สามารถ เกิดขึ้นเมื่อใช้ยาชนิดหนึ่งร่วมกับยาชนิดอื่น สมุนไพร หรืออาหารบางชนิด ผลการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นได้ ทั้งการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์หรือเภสัชพลศาสตร์ ของยา ส่งผลทำให้เกิดผลข้างเคียงจากยาหรือผล

การรักษาทางคลินิกล้มเหลว จากหลายกรณีของ อันตรกิริยาระหว่างยา เกิดจากปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับ เภสัชจลนศาสตร์ ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้หลายขั้นตอน เช่น การดูดซึม การแพร่กระจายตัวของยา เมแทบอลิซึม และ/ หรือการขับถ่ายยา โดยมีผลทำให้ความเข้มข้นของยา ในเลือดเพิ่มหรือลดลง ซึ่งอาจทำให้เกิดความเป็นพิษ จากยาหรือบางครั้งทำให้ระดับยาไม่เพียงพอต่อการรักษา ส่งผลทำให้การรักษาไม่ประสบความสำเร็จ อันตรกิริยา ทางเภสัชจลนศาสตร์ สามารถตรวจพบได้ จาก การเปลี่ยนแปลงของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด (C_{max}) เวลาที่ ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (T_{max}) ค่าพื้นที่ใต้กราฟ ของความเข้มข้นของยากับเวลา (AUC) ค่าการกระจายตัว ของยา (V_d) ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) และค่าคงที่การกำจัดยา (k_{el}) เป็นต้น

จากการศึกษาทางเภสัชวิทยาคลินิกพบว่า อันตรกิริยาระหว่างยาส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้นทางเภสัชจลนศาสตร์ จะเกิดในกระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolism) โดยเฉพาะการเมแทบอลิซึมของยาผ่านเอนไซม์ CYP450 (cytochrome P450 enzymes) ก่อนหน้านี้มีรายงาน การศึกษาวิจัยจำนวนมากพบว่า สารสกัดเมทานอล

และสารสกัดอัลคาลอยด์จากพืชกระท่อมสามารถยับยั้งเอนไซม์ CYP450 ได้ดีหลายชนิด ซึ่งความแรงของการยับยั้งถูกแสดงในค่าความเข้มข้นของสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง (antagonist) การทำงานของเอนไซม์ได้ ๕๐% (IC_{50}) โดยสารสกัดเมทานอล อัลคาลอยด์ และสารสำคัญมิตรากัยนีน สามารถแสดงศักยภาพของฤทธิ์ยับยั้งที่มีต่อเอนไซม์ชนิด CYP2D6 ที่มีค่า IC_{50} เท่ากับ $3.6 \pm 0.1 \mu\text{g/mL}$, $0.636 \mu\text{g/mL}$ และ $0.45 \pm 0.33 \mu\text{M}$ ตามลำดับ สำหรับกลไกการยับยั้งเอนไซม์ของสารดังกล่าวพบว่าสารสกัดอัลคาลอยด์แสดงฤทธิ์การยับยั้งแบบแข่งขันในการจับกับเอนไซม์ ในขณะที่มิตรากัยนีนแสดงฤทธิ์

การยับยั้งเอนไซม์แบบไม่แข่งขันต่อเอนไซม์ชนิด CYP2D6 นอกจากนี้สารสกัดจากพืชกระท่อมยังยับยั้งเอนไซม์ CYP450 ชนิดอื่น ๆ ที่นอกเหนือจาก CYP2D6 ได้อีกดังแสดงในตารางที่ ๑ (Hanapi et al., 2010; Kong et al., 2011; Ismail et al., 2013) ดังนั้นเมื่อมีการกินหรือใช้พืชกระท่อมกับยาบางชนิดอาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่กินร่วมกัน และถูกเร่งปฏิกิริยาโดยผ่านเอนไซม์ CYP450 ชนิดที่กล่าวมา เช่น ยาที่เกิดเมทาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP2D6 CYP3A4 และ CYP2C9 เป็นต้น โดยเมื่อบริหารร่วมกันอาจก่อให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาขึ้นได้

ตารางที่ ๑ พลัยบั้งของสารสกัดจากพืชกระท่อมต่อ CYP450

สารสกัดจากพืชกระท่อม	CYP450 isoenzymes	ค่า IC_{50}	ค่า K_i	อ้างอิง
สารสกัดเมทานอล	CYP2D6	$3.6 \pm 0.1 \mu\text{g/mL}$	NA	Hanapi et al., 2010
	CYP3A4	$142.8 \pm 13.8 \mu\text{g/mL}$		
	CYP2C9	NA		
สารสกัดอัลคาลอยด์	CYP2D6	$0.636 \mu\text{g/mL}$	$2.6 \mu\text{g/mL}$	Kong et al., 2011
	CYP3A4	$0.78 \mu\text{g/mL}$	$1.526 \mu\text{g/mL}$	
	CYP1A2	$39 \mu\text{g/mL}$	$18.57 \mu\text{g/mL}$	
	CYP2C19	NA	$84.88 \mu\text{g/mL}$	
มิตรากัยนีน	CYP2D6	$0.45 \pm 0.33 \mu\text{M}$	$12.86 \mu\text{M}$	Ismail et al., 2013
	CYP3A4	$41.32 \pm 6.74 \mu\text{M}$	$379.18 \mu\text{M}$	
	CYP2C9	$9.70 \pm 4.80 \mu\text{M}$	$155.80 \mu\text{M}$	

แหล่งข้อมูล : ไม่สามารถระบุได้

จากการรายงานและกรณีศึกษาทางการแพทย์ในผู้ป่วยจำนวนมาก รายงานถึงอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างสารสกัดจากพืชกระท่อมและยาอื่น ๆ กรณีศึกษาในชายอายุ ๒๗ ปี ซึ่งมีประวัติการรักษาทางการแพทย์เกี่ยวกับโรคแอสเพอร์เกอร์ซินโดรม (Asperger's Syndrome) เป็นความบกพร่องของพัฒนาการรูปแบบหนึ่งที่มีลักษณะเฉพาะตัวอยู่ในกลุ่มเดียวกับโรคออทิสติก (Autistic Disorder) แต่มีความแตกต่างกันในรายละเอียด โรคไบโพลาร์ (Bipolar Disorder) และมีประวัติการใช้สารเสพติด พบว่าเสียชีวิตภายในบ้านของตนเอง จากนั้นถูกนำร่างส่งโรงพยาบาลเพื่อสอบสวนหาสาเหตุการเสียชีวิต และมีการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อการทดสอบทางพิษวิทยา จากผลการวิเคราะห์ที่พบระดับยา valproic acid และ quetiapine ซึ่งเป็นยาที่แพทย์สั่งจ่ายให้ผู้ตายใช้ในการรักษาโรคดังที่กล่าวมาในเลือดมีค่าเท่ากับ 8.8 µg/mL และ 12 µg/mL ตามลำดับนอกจากนี้ยังพบสารมิตราภัยนินในเลือดที่ผลการวิเคราะห์ยังให้ผลบวกเช่นกัน ผลการชันสูตรพบว่าสาเหตุการตายมาจากผู้ตายชักจนเสียชีวิตเป็นที่ทราบกันดีว่ายา quetiapine ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงดังกล่าวได้ นอกจากนี้ quetiapine เกิดเมแทบอลิซึมส่วนใหญ่ในตับโดยเอนไซม์ CYP3A4 และอาจเป็นได้ว่ามิตราภัยนินอาจส่งผลต่อระดับ quetiapine จากการยับยั้งผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา และการกำจัดยา ทำให้เกิดอันตรกิริยา เมื่อกินยา quetiapine ร่วมกับพืชกระท่อมซึ่งมีสารมิตราภัยนินร่วมกัน (Hughes, 2019) นอกจากนี้มิตราภัยนินและสารสกัดอัลคาลอยด์ยังแสดงถึงความเป็นพิษต่อ permethrin ซึ่งเป็นยาฆ่าแมลงในกลุ่ม pyrethroid ปกติยาฆ่าแมลงในกลุ่มนี้จะมีความเป็นพิษต่ำในคนโดย permethrin ถูกลดความเป็นพิษและถูกกำจัดโดยกระบวนการ hydrolysis ผ่านเอนไซม์ชนิด carboxylesterase เพื่อให้ได้เมทาบอลิต์ในรูปของยาที่ไม่มีฤทธิ์ (Inactive form) เช่น phenoxybenzylalcohol (PBALc) โดยผ่านเอนไซม์ชนิด CYP2D6, CYP3A4 และ CYP2C9 (Kaneko, 2011) ผลการศึกษาพบว่าสารสกัดจากอัลคาลอยด์และสารมิตราภัยนินที่สกัดจากพืชกระท่อมสามารถชะลอการกำจัดออกของ permethrin โดยการลดค่าคงที่ของอัตราการกำจัด และทำให้ครึ่งชีวิต

ในการกำจัดยาวนานขึ้น เป็นผลให้ permethrin อยู่ในรูปที่มีฤทธิ์ในร่างกายคนได้นานขึ้น ดังนั้นผลการยับยั้งของสารมิตราภัยนินและสารสกัดอัลคาลอยด์ในกระบวนการเมแทบอลิซึมและการกำจัด permethrin อาจทำให้เกิดความเป็นพิษของ permethrin ขึ้นได้ (Srichana, 2015)

เนื่องจากการใช้ใบพืชกระท่อมร่วมกับยาบางชนิด อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงจึงจำเป็นต้องเพิ่มความตระหนักถึงอันตรกิริยาระหว่างยากับสมุนไพรที่เสี่ยงต่อการทำให้เกิดความเป็นพิษหรือทำให้การรักษาไม่ได้ผล นอกจากนี้อันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ยังเป็นสิ่งสำคัญที่ต้องพิจารณาและทำความเข้าใจก่อนการใช้พืชกระท่อมร่วมกับยาบางชนิด ความรู้เกี่ยวกับการเกิดอันตรกิริยารวมถึงสาเหตุที่ทำให้เกิดต่าง ๆ อาจช่วยหลีกเลี่ยงการเกิดอันตรกิริยาในการใช้พืชกระท่อมในชีวิตประจำวันได้

เอกสารอ้างอิง

- Assanangkornchai, S., Chittrakarn, S., Tantirangsee, N., Saengow, U., Pruphetkaew, N., Sanphet, T., & Chukaew, W. (2016). Size estimation of substance user population in southern Thailand 2016. Office of the narcotics control board of Thailand.
- Hanapi, N. A., Azizi, J., Ismail, S., & Mansor, S. M. (2010). Evaluation of Selected Malaysian Medicinal Plants on Phase I Drug Metabolizing Enzymes, CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4 Activities in vitro. *International Journal of Pharmacology*, 6(4), 494-499.
- Hassan, Z., Muzaimi, M., Navaratnam, V., Yusoff, N. H. M., Suhaimi, F. W., Vadivelu, R., ... Müller, C. P. (2013). From Kratom to mitragynine and its derivatives: Physiological and behavioural effects related to use, abuse, and addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(2), 138-151.

- Hughes, R.L. (2019). Fatal combination of mitragynine and quetiapine – a case report with discussion of a potential herb-drug interaction. *Forensic Sci Med Pathol* 15, 110–113. <https://doi.org/10.1007/s12024-018-0049-9>
- Ismail, S., Mansor, S., & Hanapi, N. (2013). Inhibitory effect of mitragynine on human cytochrome P450 enzyme activities. *Pharmacognosy Research*, 5(4), 241-247.
- Kaneko H. (2011). Pyrethroids: mammalian metabolism and toxicity. *J Agric Food Chem* 59:2786-2791.
- Kong, W. M., Chik, Z., Ramachandra, M., Subramaniam, U., Aziddin, R. E. R., & Mohamed, Z. (2011). Evaluation of the Effects of *Mitragyna speciosa* Alkaloid Extract on Cytochrome P450 Enzymes Using a High Throughput Assay. *Molecules*, 16(9), 7344-7356.
- Maurer, Hans H. 2010. Chemistry, Pharmacology, and Metabolism of emerging drugs of abuse. *Ther Drug Monit.* 32:544-549.
- Srichana, K., Janchawee, B., Prutipanlai, S., Raungrut, P., & Keawpradub, N. (2015). Effects of Mitragynine and a Crude Alkaloid Extract Derived from *Mitragyna speciosa* Korth. on Permethrin Elimination in Rats. *Pharmaceutics*, 7(2), 10-26.
- Suwanlert, S. (1975). A study of kratom eaters in Thailand. *Bulletin on Narcotics*, 27(3), 21-27.
- Takayama, H. (2004). Chemistry and pharmacology of analgesic indole alkaloids from the rubiaceous plant, *Mitragyna speciosa*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 52(8), 916-928.