

## นิพนธ์ต้นฉบับ

## การศึกษาความปลอดภัยของยาเม็ดจากสารสกัดตำรับเบญจกูล ในอาสาสมัครปกติ

ปยุตฺต นุช อมรดลใจ\*, สมบูรณ์ เกียรตินันท์\*\*, นันทิยา สมภาร\*\*\*

### บทคัดย่อ

เบญจกูลเป็นยาปรับธาตุในยาไทยประกอบด้วย สมุนไพร ๕ ชนิด คือ ผลดีปลี รากข้าวพุด เถาะค้ำน รากเจตมูลเพลิง และเหง้าขิง ในทฤษฎีแพทย์แผนไทยจะใช้ตำรับนี้ในการปรับสมดุลของร่างกายให้เป็นปกติ การศึกษาครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองวัตถุประสงคเพื่อศึกษาความปลอดภัยของยาเม็ดจากสารสกัดตำรับเบญจกูลที่มีผลต่ออาสาสมัครปกติซึ่งผ่านการคัดกรองตามเกณฑ์คัดอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria) จำนวน ๒๐ คน แบ่งเป็น ๒ กลุ่ม กลุ่มละ ๑๐ คน กลุ่มที่ ๑ ขนาด ๑๐๐ มิลลิกรัม กลุ่มที่ ๒ ขนาด ๒๐๐ มิลลิกรัม รับประทานยาเม็ดจากสารสกัดตำรับเบญจกูลหลังอาหาร ๓ เวลา ติดต่อกัน ๑๔ วัน พิจารณาความปลอดภัยของยาโดยการซักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การทำงานของตับ การทำงานของไต ระดับไขมัน ระดับน้ำตาลในเลือดก่อนรับประทานยาและหลังรับประทานยาในวันที่ ๑, ๗, ๑๔ และ ๑ เดือน พบว่าอาสาสมัครทั้ง ๒ กลุ่ม ไม่มีอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง มีอาสาสมัครบางรายมีอาการปวดแสบท้อง ซึ่งไม่สัมพันธ์กับขนาดของยา ผลตรวจทางห้องปฏิบัติพบการเปลี่ยนแปลงอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผลเคมีในเลือดระดับโปรตีนรวมลดลงอย่างมีนัยสำคัญ การลดลงยังอยู่ในระดับปกติ นอกจากนี้พบระดับเอนไซม์ ALT และ ALP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ ๑ การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่ายาเม็ดจากสารสกัดตำรับเบญจกูลขนาด ๑๐๐ มิลลิกรัมและ ๒๐๐ มิลลิกรัม รับประทานวันละ ๓ ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา ๑๔ วัน มีความปลอดภัย ไม่พบอาการทางคลินิกผิดปกติและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอยู่ในเกณฑ์ปกติ

**คำสำคัญ:** เบญจกูล, การวิจัยคลินิกสมุนไพร

\* นักศึกษาปริญญาโท หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาการแพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

\*\* สาขาวิชาการแพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

\*\*\* สาขาเภสัชวิทยา สถาบันวิทยาศาสตร์พระคิริน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

## บทนำ

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายเป็นอันดับ ๑ ของคนไทย และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในประเทศกลุ่มเอเชีย<sup>๑</sup> โดยในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ของโรคนี้อยู่ที่ ๔๐/๑๐๐,๐๐๐ คนในจังหวัดเชียงใหม่ และ ๒/๑๐๐,๐๐๐ คนในจังหวัดขอนแก่น หากจัดอันดับการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งจะพบว่า มะเร็งปอดมากที่สุด จำนวน ๑.๑๘ ล้านคน ส่วนมะเร็งที่มีอุบัติการณ์สูงที่สุดในโลกคือ มะเร็งเต้านม จากสถิติแยกตามเพศ พบว่าผู้ชายไทยเป็นมะเร็งตับมากที่สุด รองลงมาคือมะเร็งปอดและมะเร็งลำไส้ใหญ่ ส่วนผู้หญิงไทยเป็นมะเร็งเต้านม มากที่สุด รองลงมาคือ มะเร็งคอมดลูกและมะเร็งปอด ตามลำดับ<sup>๒</sup>

การรักษาโรคมะเร็งมีหลายวิธี ได้แก่ การผ่าตัด การให้เคมีบำบัด และการใช้รังสีรักษา เป็นต้น หลักการรักษา คือพยายามกำจัดเซลล์มะเร็งไม่ให้ลุกลาม แต่ในขณะเดียวกันต้องไม่ทำอันตรายต่อเซลล์ปกติ ที่ผ่านมามีข้อจำกัด ในปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งจะใช้วิธีการรักษาแบบ Chemotherapy เป็นส่วนใหญ่ แต่หลักการรักษาด้วยวิธีนี้จะต้องพยายามหาวิธีที่สามารถฆ่าเซลล์มะเร็งได้แต่มีผลน้อยต่อเซลล์ปกติ<sup>๓</sup> ดังนั้นวิธีการรักษาโดยใช้ยาพื้นบ้านจึงเป็นแนวทางหนึ่งที่เข้ามามีบทบาทสำคัญในการค้นหาตัวยาที่สามารถนำมารักษาโรคมะเร็งได้ ยาด้านมะเร็งถึงร้อยละ ๘๐ ที่มีรากฐานการค้นพบจากพืชสมุนไพรหรือจากการใช้ใบตำรับยาพื้นบ้านและการศึกษาภูมิปัญญาการใช้สมุนไพรในการรักษาโรคมะเร็งของหมอพื้นบ้านภาคใต้ พบว่ามีการใช้สมุนไพรหลายชนิดในการรักษาโรคมะเร็งโดยเฉพาะตำรับเบญจกูลใช้เป็นยาปรับธาตุในผู้ป่วยมะเร็งก่อนการรักษาด้วยยาชนิดอื่น<sup>๔</sup>

ตำรับเบญจกูล แพทย์แผนไทยใช้ในการปรับสมดุลของร่างกายให้เป็นปกติและจากการสัมภาษณ์หมอพื้นบ้านภาคใต้ พบว่าหมอพื้นบ้านใช้เป็นยาปรับธาตุก่อนการรักษามะเร็ง<sup>๕</sup> จากการวิจัยเชิงคุณภาพของตำรับยาเบญจกูลเรื่อง ภูมิปัญญาการใช้เบญจกูลของหมอแผนไทย ๔ ภาค ได้ศึกษาองค์ความรู้ดั้งเดิมจากตำราแพทย์ศาสตร์พระราชและคัมภีร์แพทย์แผนไทยเล่ม ๑ ขุนโสภิตบรรณลักษณ์จากการวิเคราะห์ข้อมูลตามเนื้อหา (content analysis) พบว่าคัมภีร์ที่ใช้ตำรับเบญจกูลในการรักษาธาตุพิการร่วมกับสมุนไพรอื่นๆ จำนวน ๒๘ ตำรับ และจากการสัมภาษณ์หมอแผนไทย ๔ ภาค โดยการสนทนากลุ่ม การสัมภาษณ์แบบเจาะลึก และแบบสอบถามแบบมีโครงสร้าง พบว่าส่วนใหญ่ใช้ตำรับยาเบญจกูลร่วมกับสมุนไพรชนิดอื่น กลุ่มโรคและอาการที่รักษา

มากที่สุดคือ อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และอัมพฤกษ์/อัมพาตมากที่สุด ขนาดที่ใช้หากเป็นยาผงจะรับประทานครั้งละ ๑ ช้อนชา ยาต้มครั้งละ ครั้งแก้วและถ้าเป็นแคปซูลรับประทานครั้งละ ๓ แคปซูล (แคปซูลละ ๒๕๐ มิลลิกรัม) วันละ ๓ เวลา ติดต่อกัน ๗-๑๐ วัน ข้อห้ามหรือข้อควรระวังในการใช้ คือ ห้ามใช้กับสตรีมีครรภ์ใช้สูง มีการอักเสบ บวมแดงร้อน และมีแผลเปิดที่เป็นแผลพุพอง คนที่มีความดันโลหิตสูง และจากแบบสอบถามถึงทัศนคติต่อการใช้เบญจกูลของหมอแผนไทยที่มีความรู้ความชำนาญในการใช้ตำรับยาเบญจกูล โดยส่วนใหญ่เห็นว่า เบญจกูลเป็นยาเปิดท้องทางเดินโลหิตและลมก่อนที่จะใช้ยาตัวอื่น หรือเรียกว่า ยาส่ง ๕ การศึกษาฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง ๔ ชนิดคือ มะเร็งปอด (CORL23) เต้านม (MCF7) คอมดลูก (Hela) และตับ (HepG7) และทดสอบกับเซลล์ปกติของปอดชนิดไฟโบรบลาสต์ (MRC5) โดยใช้วิธีการ SRB assay พบว่า สารสกัดด้วยเอทานอลของตำรับเบญจกูลออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งได้ดีโดยเฉพาะมะเร็งปอด และมะเร็งเต้านม ( $IC_{50} = ๑๕.๘, ๓๓.๒ \mu\text{g/ml}$ ) ให้ผลน้อยต่อมะเร็งตับและมะเร็งคอมดลูก ( $IC_{50} = ๗๕.๖, ๔๗.๗ \mu\text{g/ml}$ ) และมีผลต่อเซลล์ปกติของปอดน้อย ( $IC_{50} = ๔๘.๘ \mu\text{g/ml}$ ) พิษที่เป็นส่วนประกอบที่มีฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็งปอดมากที่สุดคือ เจตมูลเพลิงแดง และจิง ( $IC_{50} = ๓.๔, ๗.๕ \mu\text{g/ml}$ ) ส่วนสารสกัดชันน้ำไม่แสดงผลต่อเซลล์มะเร็ง ( $IC_{50} > ๕๐ \mu\text{g/ml}$ )<sup>๖</sup> การศึกษาพิษกึ่งเฉียบพลันของตำรับเบญจกูลในหนูขาวพันธุ์วีสตาร์ ขนาด ๐.๓๕, ๔.๕๐, ๒๗.๐๐ กรัม/น้ำหนักตัว<sup>๗</sup> กิโลกรัม/วัน ไม่พบความเป็นพิษแต่อย่างใด<sup>๘</sup> และการศึกษาความเป็นพิษเรื้อรังในหนูแรทสายพันธุ์วีสตาร์เป็นเวลา ๖ เดือนขนาด ๕๐.๗๕, ๒๗๒.๒๕ และ ๕๔๔.๕๐ มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ไม่พบอาการผิดปกติทางระบบ (systemic clinical signs) ที่เกิดจากการได้รับสารสกัดเบญจกูล<sup>๙</sup> แต่ยังไม่พบการศึกษาในคน ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาความปลอดภัยของยาเม็ดจากสารสกัดตำรับเบญจกูลตลอดทั้งผลข้างเคียงที่มีผลต่ออาสาสมัครปกติ

## วิธีการดำเนินการวิจัย

เป็นการวิจัยทางคลินิก ระยะที่ ๑ (phase 1 clinical trial) ในอาสาสมัครปกติ มีขั้นตอนดังนี้

### ๑. การคัดกรองอาสาสมัคร (Screening)

คัดเลือกอาสาสมัครที่อยู่ในเกณฑ์คัดเลือก (Eligible criteria screening) โดยอธิบายโครงการวิจัยให้อาสาสมัครเข้าใจจากแบบฟอร์มการให้ข้อมูลเพื่อ

การตัดสินใจ (Information sheet) พร้อมให้อาสาสมัครอ่านรายละเอียดโครงการในเอกสาร และตัดสินใจเข้าหรือไม่เข้าโครงการวิจัย อาสาสมัครที่ตัดสินใจเข้าร่วมโครงการลงนามในใบยินยอม (Consent form) เป็นลายลักษณ์อักษร จากนั้น ทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของตับ(Liver function test : LFT) การทำงานของไต(Renal function test : RFT) การตรวจไขมัน(Total Cholesterol, HDL, LDL : Lipid Profile) การตรวจทางโลหิตวิทยา บันทึกข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูลอาสาสมัคร(Case Report Form : CRF) อาสาสมัครที่ผ่านการคัดกรองพิจารณาจากผลการซักประวัติ มีสุขภาพแข็งแรง ไม่มีประวัติการเจ็บป่วยร้ายแรง ผลการตรวจร่างกายทั่วไปและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของตับ(Liver function test : LFT) การทำงานของไต (Renal function test : RFT) การตรวจทางโลหิตวิทยาทั้งหมดอยู่ในระดับปกติตามเกณฑ์มาตรฐาน

## ๒. การจัดกลุ่มอาสาสมัคร

อาสาสมัครจำนวน ๒๐ คน จัดทำรหัสโดยแยกเป็น เพศชาย จำนวน ๑๐ คน เพศหญิง ๑๐ คน จับฉลากแบ่งเป็น ๒ กลุ่ม ดังนี้

- กลุ่มที่ ๑ อาสาสมัครจำนวน ๑๐ คน เป็นหญิง ๕ คน ชาย ๕ คน ให้รับประทานยาเม็ดจากสารสกัดตำรับเบญจกูลขนาด ๑๐๐ มิลลิกรัม รับประทานหลังอาหารวันละ ๓ ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา ๑๔ วัน

- กลุ่มที่ ๒ อาสาสมัครจำนวน ๑๐ คน เป็นหญิง ๕ คน ชาย ๕ คน ให้รับประทานยาเม็ดจากสารสกัดตำรับเบญจกูลขนาด ๒๐๐ มิลลิกรัม รับประทานหลังอาหาร วันละ ๓ ครั้ง ติดต่อกัน ๑๔ วัน

## ๓. การติดตามอาสาสมัคร

การติดตาม “หลัง” ได้รับยา โดยการติดตามในวันที่ D<sub>๐</sub> (ครบ ๒๔ ชั่วโมง) D<sub>๓</sub> (ครบ ๓ วัน) D<sub>๑๔</sub>

(ครบ ๑๔ วัน) หลังจากนั้นหยุดรับประทานยาและนัดติดตามอาสาสมัครเมื่อครบ ๑ เดือน จากวันที่เริ่มรับประทานยา

## ๔. การเตรียมยาเม็ดจากสารสกัดเบญจกูล

สารสกัดตำรับยาเบญจกูลซึ่งได้เคยทดสอบแล้วว่า มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง โดยทดสอบฤทธิ์ต้านมะเร็งชนิดต่างๆ ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ การเตรียมตำรับยาเบญจกูลโดยการสกัดตำรับยาเบญจกูล ด้วยเอทานอลร้อยละ ๕๕ นำมาวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญ คือ piperine ตามวิธีการของอินทัช สักดิ์ภักดีเจริญ โดยควบคุมคุณภาพทั้งทางเคมี คือ การควบคุมคุณภาพของสารสกัดที่นำมาดกเม็ดโดยควบคุมปริมาณสารสำคัญคือ piperine ให้มีปริมาณไม่ต่ำกว่า ๒๗ มก./ก. และสามารถต้านมะเร็งปอดได้ IC<sub>50</sub> ไม่ต่ำกว่า ๓๐ ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม ทำเป็นยาเม็ดสำเร็จรูป ซึ่งใช้ตามหลักการดกยาเม็ดและการทดสอบการแตกตัว น้ำหนักความกร่อน ตามหลักของ USP และยาเม็ดก็ต้องควบคุมปริมาณสารสำคัญ

## การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณด้วย ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบความแตกต่างลักษณะประชากรของอาสาสมัคร กลุ่มที่ ๑ และ กลุ่มที่ ๒ โดยใช้สถิติ 2-Independent simple t-test และเปรียบเทียบความแตกต่างของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ก่อนและหลังโดยใช้สถิติ Repeated ANOVA

## ผลการวิจัย

ผลการศึกษา พบว่าอาสาสมัครทั้ง ๒ กลุ่ม มีลักษณะประชากร ประกอบด้วย อายุ น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย ความดันโลหิต และอัตราชีพจร พบว่าลักษณะประชากรทั้ง ๒ กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ ๑ ลักษณะประชากรทั้งสองกลุ่ม แสดงค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

| ลักษณะประชากร                      | อาสาสมัคร      |                |
|------------------------------------|----------------|----------------|
|                                    | กลุ่ม ๑ (n=๑๐) | กลุ่ม ๒ (n=๑๐) |
| อายุ (ปี)                          | ๒๓.๘ ± ๒.๒๐    | ๒๓.๘ ± ๓.๕๓    |
| น้ำหนัก (กก.)                      | ๕๖.๘ ± ๑๕.๕๕   | ๖๒.๕ ± ๕.๗๕    |
| ดัชนีมวลกาย (กก./ม. <sup>๒</sup> ) | ๒๐.๖ ± ๔.๒๓    | ๒๓.๒ ± ๓.๖๔    |
| ความดันโลหิต (บน) (มม./ปรอท)       | ๑๑๓ ± ๘.๒๓     | ๑๑๓ ± ๗.๕๑     |
| ความดันโลหิต (ล่าง) (มม./ปรอท)     | ๗๕ ± ๕.๕๔      | ๗๓ ± ๗.๖๓      |
| อัตราชีพจร (ครั้ง/นาที)            | ๗๒ ± ๑๐.๑๘     | ๖๗ ± ๒๒.๖๓     |

\*สถิติ ๒-Independent simple t-test, ระดับนัยสำคัญ ค่าที่ < ๐.๐๕

ผลการซักประวัติ พบว่าอาสาสมัครไม่มีอาการไม่พึงประสงค์จากยา มีอาสาสมัครบางรายมีอาการปวดแสบท้อง ซึ่งไม่สัมพันธ์กับขนาดของยา ส่วนการประเมินความปลอดภัยการใช้ยาจากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การทำงานของตับ การทำงานของไต ผลตรวจไขมัน และผลตรวจทางโลหิตวิทยาในอาสาสมัครทั้ง ๒ กลุ่ม พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติ ดังปรากฏในตารางที่ ๒ และ ๓

### สรุปผลการศึกษาวิจัย

ผลการทดลองพบว่า อาสาสมัครทั้ง ๒ กลุ่ม มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือ ผลเอนไซม์การทำงานของตับ AST, ALT และ ALP บ่งชี้ว่าตับมีสมรรถภาพในการทำงานปกติ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่เพิ่มขึ้นซึ่งบ่งชี้ถึงเซลล์ตับที่ได้รับบาดเจ็บ หากยาที่รับประทานเป็นพิษต่อดับเมื่อระยะเวลาผ่านไปประมาณ ๘ ชั่วโมง ค่า AST จะเริ่มสูงขึ้น และภายในระยะเวลาประมาณ ๒๔-๓๖ ชั่วโมง อาจขึ้นสูงที่สุด<sup>๕</sup> ซึ่งจะพิจารณาควบคู่กับเอนไซม์ ALT ในการวัดสมรรถภาพการทำงานของตับ เนื่องจากเอนไซม์ ALT มีความจำเพาะในการบ่งบอกถึงภาวะอันตรายต่อดับมากกว่า AST เพราะ ALT มีตับเป็นแหล่งสร้างใหญ่ที่สุดในร่างกาย ในขณะที่ AST สร้างจากกล้ามเนื้อหัวใจมากที่สุด ในกรณีที่ตับถูกทำลายอย่างเฉียบพลันจะมีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ ALT และ AST โดยพบว่า AST จะกลับเข้าสู่ปกติเร็วกว่า<sup>๑๐</sup>

ในส่วนเอนไซม์ ALP จะเพิ่มเป็นผลจากความผิดปกติของตับและน้ำดี ค่านี้จะไม่เพิ่มมากขณะเซลล์ตับอักเสบ จนกว่าจะเกิดการยับยั้งการไหลของน้ำดี จึงจะเพิ่ม ALP อย่างรวดเร็ว<sup>๑๑</sup> ซึ่งจะเห็นว่าเอนไซม์ ALT และ ALP หลังรับประทานยาเม็ดจากสารสกัดเบญจกูล ขนาด ๑๐๐ มิลลิกรัม พบว่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญ จากการทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้องไม่พบมีการศึกษาสารสกัดเบญจกูลในคน มีการศึกษาพิษกึ่งเฉียบพลันของสารสกัดเบญจกูลในหนูขาว พบว่าหนูขาวเพศผู้ ที่ได้รับสารสกัดเบญจกูลด้วยน้ำขนาด ๐.๗๕ กรัม/กิโลกรัม/วัน ติดต่อกันเป็นเวลา ๑๐ วัน มีค่า AST และ ALT สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนหนูขาวเพศเมียที่ได้รับสารสกัดขนาด ๒๗ กรัม/กิโลกรัม/วัน ติดต่อกันเป็นเวลา ๑๐ วัน มีค่า AST สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ในส่วนการผ่าซากชันสูตรของหนูขาวที่มีชีวิตรอดจนสิ้นสุดการทดลอง พบว่าไม่ปรากฏความผิดปกติที่มองเห็นด้วยตาเปล่า<sup>๗</sup> สำหรับผลของโปรตีนในเลือด คือ Total protein, Globulin, Direct bilirubin และ Total bilirubin พบการเปลี่ยนแปลงของ Total protein และ Globulin เฉพาะในกลุ่มที่ ๑ เป็นการเปลี่ยนแปลงที่ไม่เป็นไปตาม dose response คือไม่ลดลงตามขนาดของยาที่ได้รับและการลดลงของ Total protein และ Globulin ยังอยู่ในระดับปกติ ส่วน Direct bilirubin และ Total bilirubin ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในอาสาสมัครทั้ง ๒ กลุ่ม

ตารางที่ ๒ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ได้รับยาเม็ดจากสารสกัดเบญจกูล ขนาด ๑๐๐ มิลลิกรัม นาน ๑๔ วัน

| รายการ            | ค่าปกติ        | ก่อนกิน        |                | ระหว่างกิน     |                 | หยุดกิน         |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
|                   |                | D <sub>0</sub> | D <sub>๑</sub> | D <sub>๗</sub> | D <sub>๑๔</sub> | D <sub>๑๗</sub> |
| AST               | ๐-๕๐ u/l       | ๒๑.๓ ± ๕.๐     | ๒๒.๒ ± ๕.๒     | ๒๐.๕ ± ๓.๓     | ๑๕.๕ ± ๔.๘      | ๒๑.๖ ± ๓.๗      |
| ALT               | ๐-๔๕ u/l       | ๑๖.๕ ± ๘.๑     | ๑๘.๒ ± ๑๑.๒    | ๑๗.๗ ± ๗.๖     | ๑๔.๕ ± ๖.๑*     | ๑๘ ± ๖.๖        |
| ALP               | ๓๐-๑๒๐ u/l     | ๖๔.๒ ± ๘.๑     | ๕๘.๖ ± ๑๓.๘    | ๕๖.๑ ± ๑๗.๒    | ๕๓.๑ ± ๑๖.๓     | ๖๐.๑ ± ๑๔.๕     |
| Total protein     | ๖.๔-๘.๓ gm/dl  | ๘.๐ ± ๐.๓      | ๗.๘ ± ๐.๓      | ๗.๔ ± ๐.๔*     | ๗.๔ ± ๐.๒*      | ๗.๖ ± ๐.๓       |
| Globulin          | ๑.๕-๓.๕ gm/dl  | ๓.๒ ± ๐.๒      | ๓.๓ ± ๐.๒      | ๒.๕ ± ๐.๒*     | ๓.๐ ± ๐.๒*      | ๓.๒ ± ๐.๑       |
| Total bilirubin   | ๐.๓-๑.๒ mg/dl  | ๐.๕ ± ๐.๓      | ๑.๓ ± ๐.๗      | ๑.๐ ± ๐.๓      | ๐.๕ ± ๐.๓       | ๐.๗ ± ๐.๓       |
| Direct bilirubin  | ๐-๐.๒ mg/dl    | ๐.๒ ± ๐.๐๕     | ๐.๒๗ ± ๐.๑๕    | ๐.๒ ± ๐.๐๘     | ๐.๒๑ ± ๐.๐๗     | ๐.๑๗ ± ๐.๐๘     |
| BUN               | ๗.๕-๒๐.๑ mg/dL | ๑๑.๔ ± ๒.๐     | ๑๐.๓ ± ๓.๑     | ๑๑.๕ ± ๓.๓     | ๕.๗ ± ๔.๗       | ๑๐.๖ ± ๒.๖      |
| Creatinine        | ๐.๕-๑.๓ mg/dL  | ๑.๐ ± ๐.๑      | ๑.๐ ± ๐.๒      | ๑.๐ ± ๐.๒      | ๐.๕ ± ๐.๓       | ๑.๐ ± ๐.๒       |
| WBC.              | ๔.๐-๑๑.๐ K/3mm | ๕.๒ ± ๑.๐      | ๕.๓ ± ๐.๘      | ๕.๓ ± ๐.๗      | ๑๔.๒ ± ๒๗.๓     | ๑๑.๑ ± ๑๕.๕     |
| Neutrophil        | ๔๕-๗๕%         | ๕๗.๘ ± ๗.๕     | ๕๗.๕ ± ๘.๔     | ๕๕.๓ ± ๕.๕     | ๕๕.๕ ± ๘.๔      | ๕๘.๐ ± ๑๑.๐     |
| Lymphocyte        | ๒๐-๔๕%         | ๓๔.๗ ± ๗.๔     | ๓๕.๑ ± ๘.๐     | ๓๗.๐ ± ๕.๗     | ๓๖.๗ ± ๗.๕      | ๓๕.๐ ± ๑๐.๑     |
| Monocyte          | ๒-๑๐%          | ๓.๕ ± ๑.๔      | ๔.๐ ± ๑.๔      | ๓.๗ ± ๐.๗      | ๓.๕ ± ๐.๕       | ๓.๔ ± ๐.๗       |
| Red blood cell    | ๔.๕-๖.๐        | ๔.๘ ± ๐.๔๘     | ๔.๘ ± ๐.๔      | ๔.๗ ± ๐.๕      | ๔.๖๘ ± ๐.๕      | ๔.๕ ± ๐.๕       |
| Platelets count   | ๑๕๐-๔๐๐ K/3mm  | ๒๗๗ ± ๗๘.๑     | ๒๖๕ ± ๗๘.๘     | ๒๖๗.๗ ± ๗๘     | ๒๖๘.๑ ± ๗๔.๒    | ๒๗๕.๒ ± ๗๗.๗    |
| Total Cholesterol | ๐-๒๐๐ mg/dl    | ๒๓๗ ± ๖๐.๒     | ๒๒๕ ± ๖๓.๖     | ๒๑๗ ± ๕๓.๖     | ๒๑๕ ± ๕๔.๒      | ๒๑๗ ± ๕๖.๕      |
| Triglyceride      | ๐-๑๕๐ mg/dl    | ๘๒ ± ๖๕.๒      | ๘๒ ± ๔๑.๘      | ๘๐.๕ ± ๖๒.๘    | ๘๑ ± ๖๖.๘       | ๑๐๘ ± ๖๔.๓      |
| HDL-Chol.         | ๓๕-๖๐ mg/dl    | ๖๒.๕ ± ๕.๐     | ๖๓.๒ ± ๑๐.๑    | ๕๕.๘ ± ๗.๗     | ๕๖.๗ ± ๗.๓      | ๕๔.๔ ± ๗.๘*     |
| LDL-Chol.         | ๐-๑๐๐ mg/dl    | ๑๓๕.๗ ± ๔๗.๖   | ๑๔๖.๐ ± ๕๐.๖   | ๑๓๕.๒ ± ๔๗.๓   | ๑๓๕.๘ ± ๔๘.๓    | ๑๓๓.๘ ± ๔๖.๒    |

ค่าในตารางแสดง mean ± SD \*สถิติ Repeated ANOVA จากก่อนกินยา (D<sub>0</sub>) อย่างมีนัยสำคัญ (ค่าพี < ๐.๐๕ )

ตารางที่ ๓ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ได้รับยาเม็ดจากสารสกัดเบญจกูล ขนาด ๒๐๐ มิลลิกรัม นาน ๑๔ วัน

| รายการ            | ค่าปกติ         | ก่อนกิน        |                | ระหว่างกิน     |                 | หยุดกิน         |
|-------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
|                   |                 | D <sub>0</sub> | D <sub>๑</sub> | D <sub>๗</sub> | D <sub>๑๔</sub> | D <sub>๑๕</sub> |
| AST               | ๐-๕๐ u/l        | ๒๒.๔ ± ๘.๐     | ๒๓.๓ ± ๑๒.๐    | ๒๑.๖ ± ๕.๕     | ๒๓.๕ ± ๑๐.๕     | ๒๒.๔ ± ๘.๐      |
| ALT               | ๐-๔๕ u/l        | ๒๐.๗ ± ๑๒.๗    | ๒๒.๒ ± ๑๔.๓    | ๒๑.๔ ± ๑๒.๑    | ๒๐.๓ ± ๑๒.๗     | ๒๐.๗ ± ๑๒.๗     |
| ALP               | ๓๐-๑๒๐ u/l      | ๗๑.๓ ± ๒๕.๐    | ๖๖.๗ ± ๒๑.๗    | ๖๖.๔ ± ๒๓.๕    | ๖๗.๕ ± ๒๒.๘     | ๗๑.๓ ± ๒๕.๐     |
| Total protein     | ๖.๔-๘.๓ gm/dl   | ๗.๘ ± ๐.๒      | ๗.๗ ± ๐.๓      | ๗.๗ ± ๐.๓      | ๘.๐ ± ๐.๓       | ๗.๘ ± ๐.๒       |
| Globulin          | ๑.๕-๓.๕ gm/dl   | ๓.๕ ± ๐.๓      | ๓.๒ ± ๐.๕      | ๓.๔ ± ๐.๓      | ๓.๖ ± ๐.๓       | ๓.๕ ± ๐.๓       |
| Total bilirubin   | ๐.๓-๑.๒ mg/dl   | ๐.๘ ± ๐.๖      | ๐.๘ ± ๐.๖      | ๑.๑ ± ๐.๔      | ๐.๘ ± ๐.๕       | ๐.๘ ± ๐.๖       |
| Direct bilirubin  | ๐-๐.๒ mg/dl     | ๐.๑ ± ๐.๑      | ๐.๑ ± ๐.๑      | ๐.๑ ± ๐.๑      | ๐.๑ ± ๐.๑       | ๐.๑ ± ๐.๑       |
| BUN               | ๗.๕-๒๐.๑ mg/dL  | ๕.๕ ± ๒.๓      | ๑๑.๐ ± ๒.๑     | ๑๑.๒ ± ๓.๒     | ๑๑.๐ ± ๒.๕      | ๕.๕ ± ๒.๓       |
| Creatinine        | ๐.๕-๑.๓ mg/dL   | ๐.๕ ± ๐.๑      | ๐.๘ ± ๐.๓      | ๐.๕ ± ๐.๑      | ๐.๕ ± ๐.๑       | ๐.๕ ± ๐.๑       |
| WBC.              | ๔.๐-๑๑.๐ K/cumm | ๖.๗ ± ๑.๔      | ๗.๒ ± ๑.๔      | ๖.๘ ± ๑.๕      | ๗.๐ ± ๐.๘       | ๖.๗ ± ๑.๔       |
| Neutrophil        | ๔๕-๗๕%          | ๕๖.๗ ± ๕.๕     | ๕๗.๒ ± ๑๑.๑    | ๕๕.๗ ± ๗.๖     | ๕๔.๕ ± ๖.๕      | ๕๖.๗ ± ๕.๕      |
| Lymphocyte        | ๒๐-๔๕%          | ๓๔.๓ ± ๘.๑     | ๓๔.๔ ± ๑๒.๗    | ๓๕.๘ ± ๗.๕     | ๓๖.๖ ± ๗.๑      | ๓๔.๓ ± ๘.๑      |
| Monocyte          | ๒-๑๐%           | ๔.๕ ± ๑.๕      | ๔.๘ ± ๒.๖      | ๔.๐ ± ๑.๓      | ๔.๕ ± ๑.๔       | ๔.๕ ± ๑.๕       |
| Red blood cell    | ๔.๕๐-๖.๐        | ๕.๑ ± ๐.๗      | ๕.๐ ± ๐.๗      | ๕.๑ ± ๐.๗      | ๕.๑ ± ๐.๗       | ๕.๑ ± ๐.๗       |
| Platelets count   | ๑๕๐-๔๐๐ K/cumm  | ๒๗๑.๐ ± ๔๑.๐   | ๒๖๗.๐ ± ๓๕.๒   | ๒๘๕.๓ ± ๔๑.๓   | ๒๘๕.๗ ± ๓๗.๓    | ๒๗๑.๐ ± ๔๑.๐    |
| Total Cholesterol | ๐-๒๐๐ mg/dl     | ๒๐๕ ± ๒๘.๕     | ๒๐๗ ± ๓๘.๔     | ๒๐๗ ± ๓๘.๘     | ๒๐๖ ± ๓๕.๗      | ๒๐๕ ± ๒๘.๕      |
| Triglyceride      | ๐-๑๕๐ mg/dl     | ๕๑ ± ๔๐.๘      | ๕๑ ± ๔๒.๑      | ๘๘ ± ๕๐.๑      | ๘๘ ± ๔๕.๔       | ๕๑ ± ๔๐.๘       |
| HDL-Chol.         | ๓๕-๖๐ mg/dl     | ๕๑ ± ๑๒.๑      | ๕๐ ± ๑๑.๑      | ๕๒ ± ๑๓.๕      | ๕๓ ± ๑๔.๕       | ๕๑ ± ๑๒.๑       |
| LDL-Chol.         | ๐-๑๐๐ mg/dl     | ๑๒๕.๑ ± ๒๕.๒   | ๑๓๘.๘ ± ๔๓.๘   | ๑๔๑ ± ๔๐.๖     | ๑๔๐.๐ ± ๓๓.๒    | ๑๒๕.๑ ± ๒๕.๒    |

ค่าในตารางแสดง mean  $\pm$  SD \*สถิติ Repeated ANOVA จากก่อนกินยา (D<sub>0</sub>) อย่างมีนัยสำคัญ (ค่าที่ < ๐.๐๕ )

ผลตรวจการทำงานของไต คือ ค่า BUN, creatinine ไม่พบการเปลี่ยนแปลง ในขณะที่ผลการตรวจทางโลหิตวิทยา พบว่า WBC เพิ่มขึ้นเล็กน้อยหลังรับประทานยาทั้ง ๒กลุ่ม และผล Platelets count ที่ลดลงเล็กน้อยในอาสาสมัครที่รับประทานยาขนาด ๑๐๐ มิลลิกรัม ไม่สัมพันธ์ขนาดยาเนื่องจากไม่พบลักษณะดังกล่าวในขนาดยา ๒๐๐ มิลลิกรัม ส่วนผล Red Cell Index ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยาเม็ดจากสารสกัดดำรับเบญจกูลยังไม่ทำให้ระดับไขมันในเลือด อันได้แก่ Total Cholesterol, Triglycerides, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ พบ Total Cholesterol ลดลงเล็กน้อยในกลุ่มที่ ๑ ซึ่งไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ

สรุปผลการชั่งประวัติและตรวจร่างกาย อาสาสมัครทั้ง ๒ กลุ่ม ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง (Severe Adverse Event) พบมีอาการปวดแสบท้องหลังรับ

ประทานยา ในขนาดยา ๑๐๐ มิลลิกรัมในวันแรก และเมื่อรับประทานติดต่อกัน ๗ วันและ ๑๔ วัน พบอาการดังกล่าวน้อยลง และอาการปวดแสบท้อง พบในอาสาสมัครที่รับประทานยาขนาด ๒๐๐ มิลลิกรัมเพียงรายเดียวในวันแรก ดังนั้นอาการดังกล่าวจึงไม่สัมพันธ์กับยา นอกจากนี้ดำรับเบญจกูลยังมีบันทึกการใช้ในตำราแพทย์ตำบลด ซึ่งใช้เป็นตัวยาหลักในการทำยาธาตุหม้อกลาง สรรพคุณรักษาอาการปวดแสบท้อง ท้องอืด ท้องเฟ้อ<sup>๑๒</sup>

จากการวิจัยสรุปว่า ยาเม็ดจากสารสกัดดำรับเบญจกูล ขนาด ๑๐๐ มิลลิกรัมและขนาด ๒๐๐ มิลลิกรัม รับประทานหลังอาหาร วันละ ๓ เวลา ติดต่อกันเป็นเวลา ๑๔ วัน ไม่ทำให้เกิดความผิดปกติของการทำงานของไต ผลทางโลหิตวิทยา และระดับไขมัน ตลอดจนทั้งอาการและอาการแสดงที่กล่าวได้ว่าเกิดจากพิษของสารสกัดดำรับเบญจกูล

## เอกสารอ้างอิง

๑. กลุ่มข้อมูลข่าวสารสุขภาพ. สถิติสาธารณสุข สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข;๒๕๕๖.
๒. Hsing, A., W., Tsao, L. and Devesa, S. S. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. Int J Cancer, 2000;85:60-67.
๓. Halliwell., B,H.Gutteridge, J.M.C,. Free radicals in biology and medicine edn. Oxford, Charendon Press. 1989;2:228-233.
๔. อรุณพร อัฐรัฐ, เพชรน้อย สิงห์ช่างชัย และปราณีรัตน์สุวรรณ. การศึกษาภูมิปัญญาหมอพื้นบ้านภาคใต้, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ; ๒๕๕๒.
๕. กุสุมา ศรียากุล และคณะ. รายงานโครงการย่อยที่ ๔ โครงการการศึกษาภูมิปัญญาการใช้เบญจกูลของหมอแผนไทยและการเก็บข้อมูลทางคลินิก;๒๕๕๓.
๖. อินทัช ศักดิ์ภักดีเจริญ และคณะ. การศึกษาฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งของสมุนไพรในพิกัดเบญจกูล. วารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข;๒๕๕๑.
๗. ปราณี ขวดีดำรง, เอมมนัส อัดตวิชัย, พัช รักษามั่น และปราณี จันทเพ็ญ. พิษกึ่งเฉียบพลันของยาแผนโบราณเบญจกูล, วารสารไทยเภสัชสาร;๒๕๓๕.
๘. อรุณพร อัฐรัตน์ และคณะ. โครงการพัฒนาสารสกัดเบญจกูลเพื่อใช้เป็นผลิตภัณฑ์เสริมสุขภาพในผู้ป่วยมะเร็ง;๒๕๕๓.
๙. ประสาร เปรมะสกุล. คู่มือแปลผลตรวจเลือด. ห.จ.ก. อรุณการพิมพ์, กรุงเทพฯ;๒๕๕๑.
๑๐. King, E. J and Armstrong, A.R.Practical Clinical Biochemistry. (volumn 1). Heinemann, London. pp.850-860. Liver Disease. 2006;10: 259-273.
๑๑. Nowrouzi, A. and Yazd,R. Alkaline phosphase retained in HepG2 hepatocarcinoma cell vs. alkaiine phosphase released to culture medium: Difference of aberrant glycosylation. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005;330:400-409.
๑๒. สุนัน สุนทรเวช. แพทย์ตำบล. ห.จ.ก.อักษรเนรมิต. กรุงเทพฯ;๒๕๖๔.

## Abstract

### Study on safety of Benjakul recipies extract tablets in normal volunteers.

Punyanut Amorndoljai\*, Somboon Kietinun\*\*, Nuntiya Somparn\*\*\*

\* Candidate for M.Sc. Degree in Applied Thai Traditional Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University

\*\* Applied Thai Traditional Medicine Centre, Faculty of Medicine, Thammasat University

\*\*\* Division of Pharmacology, Department of Preclinical Science, Faculty of Medicine, Thammasat University

Benjakul, a Thai Traditional medicine recipe, is composed of five herbs: Piper chaba fruit, Piper sarmentosum root, Peper interruptum stem, Plumbago indica root and Zingiber officinale rhizome. It is a balance body recipe in theory of Thai Traditional Medicine. From selective interviews of folk doctors in Southern Thailand, it was found that Benjakul was used as the adagen drug for cancer patients. This research design was a clinical trial open label study, which was approved by ethical review committee Faculty of Medicine, Thammasat University.

The main objectives of research were to study on safety of Benjakul recipies extract tablets in 20 normal volunteers. The volunteers were divided into 2 groups, 10 samples for each, which received 100 milligram orally and 200 milligram orally, respectively. Tablet was taken 3 times a day after meal for 14 days continually. The safety of Benjakul recipies extract tablets were determined by physical examination and laboratory tests for liver function test (LFT), renal function test (RFT), lipid profile, blood sugar, hematology and malondialdehyde, before and after administering Benjakul recipies extract tablets in day 0, day 1, day 7, day 14 and after finishing drugs 2 weeks (D1m). Twenty-three subjects took Benjakul recipies extract tablets with conventional medicine. The results found that both groups of volunteers had no severe adverse event (SAE). However, some volunteers had irritable bowel syndrome but the symptoms were not dose response. The levels of laboratory tests were changed within normal values. Even though blood chemistry evaluation showed that total protein levels after taking extract were significantly lower than that of the same group before taking extract, they still were within normal values. There was significant decrease ( $p < 0.05$ ) serum ALT and ALP levels in group 1.

In conclusion, the tablets of Benjakul recipies extract 100 milligram or 200 milligram 3 times a day for 14 days continually did not cause significant change of clinical signs. Laboratory testing results were still within normal values.

**Key words:** Benjakul, Herbal clinical trial