

ชื่อพืช	บัวบก
ชื่ออื่นๆ	ปะหนะ ผักแว่น ผักหนอก เอชาเต๊ะ Hydrocotyle, Asiatic pennywort, Gotu-kola
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urb.
ชื่อพ้อง	-
ชื่อวงศ์	Apiaceae (Umbelliferae)

### ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้ล้มลุกอายุหลายปี เลื้อยยาวไปตามพื้นดิน แตกรากและใบตามข้อ ใบเดี่ยวออกเป็นกระจุกที่ข้อ ข้อละ 2-10 ใบ รูปไข่ ขอบใบจักมนๆ ดอกช่อคล้ายร่มเดี่ยวๆ หรือมี 2-5 ช่อ ช่อหนึ่งมักมี 3-4 ดอก ก้านช่อดอกเมื่อแรกตั้งตรง ต่อไปจะโค้ง ริวประดับมี 2-3 ใบ ก้านดอกย่อยสั้นมาก กลีบดอกสีม่วงอมแดง โคนจาง เกสรตัวผู้สั้น ผลแบน (1, 2)

### อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

#### 1. ผลของบัวบกต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

##### 1.1 ผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450

สารสกัดเมทานอลจากทั้งต้นมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ได้ 56% เมื่อทดสอบในเซลล์ human liver microsomes ด้วยวิธี enzyme-selective model substrates (3) สารสกัด 70% เมทานอลจากทั้งต้น มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 และ CYP1A2 ได้ โดยมีค่าความเข้มข้นที่ยับยั้งเอนไซม์ได้ครึ่งหนึ่ง ( $IC_{50}$ ) เท่ากับ  $225.71 \pm 2.26$ ,  $139.99 \pm 1.73$ ,  $184.68 \pm 3.7$  และ  $288.83 \pm 1.61$  มก./มล. ตามลำดับ เมื่อทดสอบในหลอดทดลอง (4) สารสกัดเอทานอล, สารสกัดไดคลอโรมีเทนจากทั้งต้น มีฤทธิ์ปานกลางในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 ( $IC_{50}$  28.3 และ 17.2 มก./มล. ตามลำดับ) (5) และเอนไซม์ CYP2C19 ( $IC_{50}$  61.2 และ 30.2 มก./มล. ตามลำดับ) (6) และมีฤทธิ์อ่อนในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 และ CYP3A4 ( $IC_{50} > 100$  มก./มล.) เมื่อทดสอบในหลอดทดลอง ขณะที่สารสกัดเฮกเซน และสารสกัดน้ำจากทั้งต้น มีฤทธิ์อ่อนในการยับยั้งเอนไซม์ทั้ง 4 ชนิด ( $IC_{50} > 100$  มก./มล.) (5, 6)

การทดสอบฤทธิ์ต่อเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6 ของสารสกัดเมทานอล, 50% เมทานอล, เอทานอล และน้ำจากใบ ในเซลล์ human liver microsomes พบว่าสารสกัดเมทานอลมีฤทธิ์ดีที่สุดในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 โดยมีค่า  $IC_{50}$   $59.6 \pm 1.86$  มก./มล. ขณะที่สารสกัดอื่นๆ ไม่มีผล ( $IC_{50} > 200$  มก./มล.) สารสกัดเอทานอลมีฤทธิ์ดีที่สุดในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 ( $IC_{50}$   $43.9 \pm 4.06$  มก./มล.) รองลงมาคือ สารสกัดเมทานอล ( $IC_{50}$   $107.5 \pm 7.82$  มก./มล.) ส่วนสารสกัด 50% เมทานอล และสารสกัดน้ำไม่มีผล (7) ในรายงานวิจัยของบัวบกต้นขาวและบัวบกต้นแดง พบว่าสารสกัดเอทานอลจากใบบัวบกต้นขาว มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6 ได้ เมื่อทดสอบใน human liver microsomes ( $IC_{50}$   $88 \pm 23.1$  และ  $213.3 \pm 205.0$  มก./มล. ตามลำดับ) ส่วนสารสกัดเอทานอลจากใบบัวบกต้นแดง มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 ( $IC_{50}$   $83.3 \pm 20.8$  มก./มล.) แต่ไม่มีผลต่อเอนไซม์ CYP3A4 ขณะที่สารสกัดน้ำจากใบบัวบกต้นขาวและต้นแดง ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ทั้ง 2 ชนิด ( $IC_{50} > 1,000$  มก./มล.) (8) นอกจากนี้สารสกัดเอทานอลจากใบ ยังมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2 และ CYP2A9 เมื่อทดสอบในเซลล์ human liver microsomes ( $IC_{50}$   $42.23 \pm 3.65$  และ  $48.41 \pm 4.64$  มก./มล. ตามลำดับ) (9)

สารสกัดมาตรฐาน (standardized extract) ของบัวบก (มีปริมาณของ triterpenoid glycosides ประกอบด้วย madecassoside 43% และ asiaticoside 39%) มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP 3A4, CYP2C19

และ CYP2B6 ( $IC_{50}$  เท่ากับ  $210.98 \pm 24.24$ ,  $365.18 \pm 29.56$  และ  $871.14 \pm 41.30$  มคก./มล. ตามลำดับ) เมื่อทดลองในหลอดทดลอง แต่ไม่มีผลต่อเอนไซม์ CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 และ CYP 2E1 (10) เมื่อป้อนหนูแรทเพศผู้และเพศเมียด้วยสารสกัดมาตรฐานบัวบก ขนาด 10, 100 และ 1,000 มก./กก. เป็นเวลา 90 วัน พบว่าสารสกัดไม่มีผลต่อปริมาณของ CYP450 รวม และไม่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1/2B2, CYP2E1 และ CYP3A ในหนูทั้ง 2 เพศ สำหรับการทดสอบในหลอดทดลองโดยใช้ rat liver microsomes พบว่าสารสกัดความเข้มข้น 100, 250, 500, 1,000 และ 2,000 มคก./มล. มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2B1/2B2 โดยฤทธิ์จะแปรผันตามความเข้มข้นของสารสกัด มีค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ 523 มคก./มล. เมื่อทดสอบด้วยวิธี benzyloxyresorufin O-dealkylation (BROD) reaction และเท่ากับ 563 มคก./มล. เมื่อทดสอบด้วยวิธี pentoxyresorufin O-dealkylation (PROD) reaction และมีผลเล็กน้อยในการยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2 ( $IC_{50} > 1$  มก./มล.) แต่ไม่มีผลต่อเอนไซม์ CYP1A1, CYP2E1 และ CYP3A (11)

การศึกษาฤทธิ์ของสารสำคัญต่างๆ ที่พบในบัวบกต่อเอนไซม์ cytochrome P450 พบว่าสาร quercetin และ kaempferol มีฤทธิ์ดีในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 เมื่อทดสอบในเซลล์ human liver microsomes ( $IC_{50}$   $3.2 \pm 1.6$  และ  $4.6 \pm 2.8$  ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ) แต่มีฤทธิ์อ่อนในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 ( $IC_{50}$   $48.41 \pm 3.5$  และ  $> 50$  ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ) (7)

สาร asiaticoside มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 และ CYP1A2 เมื่อทดลองในหลอดทดลอง มีค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $457.62 \pm 5.14$ ,  $235.35 \pm 2.63$ ,  $292.43 \pm 1.67$  และ  $504.02 \pm 4.45$  มคก./มล. ตามลำดับ (4) อีกรายงานวิจัยพบว่าสาร asiaticoside มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2C19 ได้ เมื่อทดลองในหลอดทดลอง ( $IC_{50}$   $343.35 \pm 29.35$  และ  $412.68 \pm 15.44$  ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ) (12) และมีฤทธิ์อ่อนในการยับยั้ง CYP2C9 (5) และ CYP2C19 (6) ( $IC_{50}$  1070.2 และ 408.3 มคก./มล. ตามลำดับ) แต่มีบางงานวิจัยที่มีรายงานผลต่างกันว่า asiaticoside ไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 (7), CYP2D6 (5, 7, 12), CYP1A2 (12, 13), CYP2C9 และ CYP2E1 (12)

สาร madecassoside มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 และ CYP3A4 ( $IC_{50}$   $539.04 \pm 14.18$  และ  $453.32 \pm 39.33$  ไมโครโมลาร์) เมื่อทดลองในหลอดทดลอง แต่ไม่มีผลต่อเอนไซม์ CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 และ CYP2E1 (12)

สาร asiatic acid และ madecassic acid มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 ( $IC_{50}$  67.9 และ 30.7 มคก./มล. ตามลำดับ) และ CYP2C9 ( $IC_{50}$  33.1 และ 40.8 มคก./มล. ตามลำดับ) เมื่อทดลองในหลอดทดลอง (5) และมีฤทธิ์อ่อนในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 ( $IC_{50}$  117.5 และ 92.5 มคก./มล. ตามลำดับ) (6) แต่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2 (13) และสาร asiatic acid ไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6 เมื่อทดสอบในเซลล์ human liver microsomes ( $IC_{50} > 50$  ไมโครโมลาร์) (7)

## 1.2 ผลกระตุ้นตัวรับ Pregnane X (Pregnane X receptor)

สารสกัด 80% เอทานอลจากบัวบกทั้งต้น ความเข้มข้น 100 มคก./มล. มีฤทธิ์อ่อนในการกระตุ้นตัวรับ Pregnane X เปรียบเทียบกับยามาตรฐาน rifampicin (PXR agonist) ความเข้มข้น 10 ไมโครโมลาร์ เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งตับ HepG2 (14)

## 2. ผลของบัวบกต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา (drug transporters)

### 2.1 ผลต่อ P-glycoprotein

การทดสอบในเซลล์มะเร็งปอดชนิดที่ดื้อยา (A549/DDP) เมื่อให้สาร asiatic acid ความเข้มข้น 20 ไมโครโมลาร์ เพียงอย่างเดียวหรือให้ร่วมกับยา cisplatin ความเข้มข้น 1 มคก./มล. พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการ

ทำงานและการแสดงออกของยีนของ P-glycoprotein ที่ทำหน้าที่ขนส่งยาออกนอกเซลล์ และเป็นปัจจัยหนึ่งของการดื้อยาของเซลล์มะเร็ง แสดงว่า asiatic acid มีผลต้านการดื้อยาของเซลล์มะเร็งได้ (15)

### 3. ผลของบัวบกต่อยาแผนปัจจุบัน

#### 3.1 ผลต่อยาต้านมะเร็ง

##### Vincristine

สาร asiaticoside ไม่ระบุความเข้มข้น มีผลเพิ่มฤทธิ์ต้านมะเร็งของยา vincristine เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งช่องปากชนิด KB และชนิดที่ดื้อยา KBv200, มะเร็งเต้านมชนิด MCF-7 และชนิดที่ดื้อยา doxorubicin MCF-7/ADM โดยจะเพิ่มการหยุดวัฏจักรเซลล์ในระยะ S-G(2)/M, เพิ่มการแสดงออกของโปรตีน Cyclin B1 และลดการแสดงออกของ P34(cdc2) ในเซลล์มะเร็ง (16)

##### Bleomycin

สารสกัดน้ำจากใบบัวบกความเข้มข้น 20% (ปริมาตร/ปริมาตร) มีฤทธิ์เพิ่มความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งของยา bleomycin เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งปอดชนิด A549 โดยลดค่า IC<sub>50</sub> ของยาจาก 100 มคก./มล. เป็น 80 มคก./มล. (17)

##### Cisplatin

การให้สาร asiatic acid ความเข้มข้น 5-20 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับยา cisplatin ความเข้มข้น 1 มคก./มล. พบว่าสามารถเพิ่มฤทธิ์ต้านมะเร็งของยาได้ เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งปอดชนิดที่ดื้อยา A549/DDP โดยลดการเจริญเติบโตและเพิ่มการตายแบบ apoptosis ของเซลล์มะเร็ง (15)

#### 3.2 ยากันชัก

##### Phenytoin

การให้สารสกัดเอทิลอะซีเตทจากบัวบกร่วมกับยา phenytoin ในอัตราส่วน 1:1 พบว่ามีผลเสริมฤทธิ์ของยา เมื่อทดสอบในหนูเม้าส์ที่ถูกเหนี่ยวนำการชักด้วย pentylenetetrazole โดยทำให้ค่าขนาดของยาที่สามารถต้านการชักในหนูได้จำนวนครึ่งหนึ่ง (median effective dose; ED<sub>50</sub>) ลดลง เมื่อเทียบกับหนูที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว (ED<sub>50</sub> 5 และ 13 มก./กก. ตามลำดับ) (18, 19)

การศึกษาในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำการชักด้วยไฟฟ้า (maximal electroshock seizure) เมื่อป้อนผงบัวบกทั้งต้น ขนาด 500 มก./กก. ร่วมกับยา phenytoin ขนาด 30 มก./กก. พบว่าบัวบกไม่มีผลเสริมฤทธิ์หรือเพิ่มฤทธิ์ต้านการชักของยา (20)

##### Phenobarbitone

การป้อนหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำการชักด้วยไฟฟ้าด้วยผงบัวบกทั้งต้น ขนาด 500 มก./กก. ร่วมกับยา phenobarbitone ขนาด 13.5 มก./กก. พบว่าฤทธิ์ต้านการชักของยาลดลงจาก 50% เป็น 0% ที่เวลา 3 ชม. หลังให้ยา เมื่อเทียบกับหนูที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว (20)

##### Carbamazepine

เมื่อป้อนผงบัวบกทั้งต้น ขนาด 500 มก./กก. ร่วมกับยา carbamazepine ขนาด 30 มก./กก. พบว่าไม่มีผลเสริมฤทธิ์หรือเพิ่มฤทธิ์ต้านการชักของยาในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำการชักด้วยไฟฟ้า (20)

##### Valproate

การให้สารสกัดเอทิลอะซีเตทจากบัวบกร่วมกับยา valproate ในอัตราส่วน 1:1 พบว่ามีผลเสริมฤทธิ์ของยา เมื่อทดสอบในหนูเม้าส์ที่ถูกเหนี่ยวนำการชักด้วย pentylenetetrazole โดยทำให้ค่า ED<sub>50</sub> ของยาลดลง เมื่อเทียบกับหนูที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว (ED<sub>50</sub> เท่ากับ 29 และ 104 มก./กก. ตามลำดับ) (18, 19)

##### Gabapentin

การให้สารสกัดเอทิลอะซีเตทจากบัวบกร่วมกับยา gabapentin ในอัตราส่วน 1:1 พบว่ามีผลเสริมฤทธิ์ของยา เมื่อทดสอบในหนูเม้าส์ที่ถูกเหนี่ยวนำการชักด้วย pentylenetetrazole โดยทำให้ค่า ED<sub>50</sub> ของยาลดลง เมื่อเทียบกับหนูที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว (ED<sub>50</sub> เท่ากับ 79 และ 310 มก./กก. ตามลำดับ) (18, 19)

### 3.3 ยาต้านอาการซึมเศร้า

#### Amitriptyline

การศึกษาผลของสารสกัดจากผลิตภัณฑ์บัวบกที่วางจำหน่ายในตลาด (*Centella asiatica* commercial formulation) ต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา amitriptyline ในหนูแรท โดยป้อนสารสกัดขนาด 62.5 มก./กก. เพียงอย่างเดียว เป็นเวลา 7 วัน จากนั้นในวันที่ 8 ป้อนร่วมกับยา amitriptyline ขนาด 25 มก./กก. พบว่ามีผลเพิ่มค่าความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (C<sub>max</sub>), ค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากับเวลา (AUC<sub>0-24</sub>) และค่าครึ่งชีวิตของยา (t<sub>1/2</sub>) ของยาได้ 14.34, 23.00 และ 13.81% ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว (21)

#### Venlafaxine

มีรายงานผู้ป่วยหญิง อายุ 35 ปี ที่มีอาการปวดอึดเสบและหัวใจล้มเหลวเนื่องจากกล้ามเนื้อหัวใจขยายตัวใหญ่ผิดปกติจากการรับประทานยา venlafaxine เพื่อรักษาอาการซึมเศร้า โดยเริ่มมีอาการหลังจากใช้ยา 3 เดือน หลังจากหยุดใช้ยาและได้รับการรักษา ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นเป็นปกติ จากการสืบประวัติพบว่าผู้ป่วยมีการใช้บัวบกร่วมกับยา venlafaxine ในการรักษาอาการซึมเศร้า เนื่องจากยา venlafaxine ถูกเมแทบอลิต์ (metabolite) ด้วยเอนไซม์ CYP2D6 และบัวบกมีรายงานวิจัยว่า มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 ดังนั้นผู้ป่วยซึ่งสันนิษฐานว่ามีพันธุกรรมที่มีเมแทบอลิซึมของสารที่ผ่านเอนไซม์ CYP2D6 ได้ช้า (CYP2D6 slow metabolizers) และใช้ยานี้ร่วมกับบัวบกที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2D6 จึงส่งผลให้มีเมแทบอลิซึมของยาในร่างกายน้อยลงและเกิดการสะสมของยาในเลือดมากกว่าปกติจนทำให้เกิดพิษและอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยาได้ (22)

### 3.4 ผลต่อยาต้านการแข็งตัวของเลือด

#### Warfarin

การศึกษาแบบย้อนกลับ (retrospective observational study) เพื่อศึกษาผลของสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารต่อการแข็งตัวของเลือด โดยดูจากอัตราส่วนของเวลาที่เลือดเริ่มแข็งตัว (prothrombin time) ของผู้ป่วยต่อของค่าปกติ หรือค่า International normalized ratio (INR) ในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin จำนวน 101 ราย พบว่ามีผู้ป่วย 30 รายที่มีการใช้ยา warfarin ร่วมกับสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ซึ่งในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 2 ราย ที่ใช้ยาร่วมกับบัวบก แล้วมีระดับของ INR เพิ่มขึ้น (23)

#### บทสรุป

- ควรระมัดระวังในการใช้บัวบกร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่มีเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP2A9, CYP2B6 และ CYP2B1/2B2
- ควรระมัดระวังในการใช้บัวบกร่วมกับยาบางชนิดในกลุ่มยาต้านมะเร็ง ยาต้านอาการซึมเศร้า ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เนื่องจากพบว่ามีผลเพิ่มระดับของยาในเลือด และเสริมหรือเพิ่มฤทธิ์ของยา
- ควรระมัดระวังในการใช้บัวบกร่วมกับยาต้านการชักบางชนิด เพราะมีรายงานว่า มีผลทั้งเสริมและลดฤทธิ์ของยา

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของบับกต่อเอนไซม์ CYP450 ชนิดต่างๆ

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP3A4	สารสกัดเมทานอลจากทั้งต้น	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (3)
	สารสกัด 70% เมทานอลจากทั้งต้น	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 225.71 ± 2.26 มก./มล.) (4)
	สารสกัดเอทานอลจากทั้งต้น	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> > 100 มก./มล.) (5)
	สารสกัดไดคลอโรมีเทนจากทั้งต้น	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> > 100 มก./มล.) (5)
	สารสกัดเมทานอลจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 59.6±1.86 มก./มล.) (7)
	สารสกัดเอทานอลจากใบบับกต้นขาว	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 88±23.1 มก./มล.) (8)
	สารสกัดมาตรฐานบับก (standardized extract; madecassoside 43%, asiaticoside 39%)	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 210.98±24.24 มก./มล.) (10)
	สาร quercetin	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 3.2±1.6 ไมโครโมลาร์) (7)
	สาร kaempferol	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 4.6±2.8 ไมโครโมลาร์) (7)
	สาร asiaticoside	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 457.62±5.14 มก./มล.) (4)
	สาร asiaticoside	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 343.35±29.35 ไมโครโมลาร์) (12)
	สาร madecassoside	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 453.32±39.33 ไมโครโมลาร์) (12)
CYP2D6	สารสกัด 70% เมทานอลจากทั้งต้น	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 139.99±1.73 มก./มล.) (4)
	สารสกัดเอทานอลจากทั้งต้น	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> > 100 มก./มล.) (5)
	สารสกัดไดคลอโรมีเทนจากทั้งต้น	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> > 100 มก./มล.) (5)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของบับกต่อเอนไซม์ CYP450 ชนิดต่างๆ (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP2D6	สารสกัดเอทานอลจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 43.9±4.06 มคก./มล.) (7)
	สารสกัดเมทานอลจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 107.5±7.82 มคก./มล.) (7)
	สารสกัดเอทานอลจากใบบับกต้นขาว	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 213.3±205.0 มคก./มล.) (8)
	สารสกัดเอทานอลจากใบบับกต้นแดง	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 83.3±20.8 มคก./มล.) (416780)
	สาร quercetin	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 48.41±3.5 ไมโครโมลาร์) (7)
	สาร kaempferol	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = > 50 ไมโครโมลาร์) (7)
	สาร asiaticoside	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 235.35±2.63 มคก./มล.) (4)
	สาร asiatic acid	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 67.9 มคก./มล.) (5)
	สาร madecassic acid	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 30.7 มคก./มล.) (5)
CYP2C9	สารสกัด 70% เมทานอลจากทั้งต้น	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 184.68±3.7 มคก./มล.) (4)
	สารสกัดเอทานอลจากทั้งต้น	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 28.3 มคก./มล.) (5)
CY2C19	สารสกัดไดคลอโรมีเทนจากทั้งต้น	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 17.2 มคก./มล.) (5)
	สาร asiaticoside	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> 1070.2 มคก./มล.) (5)
	สาร asiaticoside	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 292.43±1.67 มคก./มล.) (4)
	สาร asiatic acid	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 33.1 มคก./มล.) (5)
	สาร madecassic acid	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 40.8 มคก./มล.) (5)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของบัวบกต่อเอนไซม์ CYP450 ชนิดต่างๆ (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CY2C19	สารสกัดเอทานอลจากทั้งต้น	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 61.2 มก./มล.) (6)
	สารสกัดไดคลอโรมีเทนจากทั้งต้น	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 30.2 มก./มล.) (6)
	สารสกัดมาตรฐานบัวบก (standardized extract; madecassoside 43%, asiaticoside 39%)	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> 365.18±29.56 มก./มล.) (10)
	สาร asiaticoside	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> 408.3 มก./มล.) (6)
	สาร asiaticoside	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 412.68±15.44 ไมโครโมลาร์) (12)
	สาร madecassoside	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 539.04±14.18 ไมโครโมลาร์) (12)
	สาร asiatic acid	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 117.5 มก./มล.) (6)
	สาร madecassic acid	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 92.5 มก./มล.) (6)
CYP1A2	สารสกัด 70% เมทานอลจากทั้งต้น	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 288.83±1.61 มก./มล.) (4)
	สารสกัดเอทานอลจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 42.23±3.65 มก./มล.) (9)
	สารสกัดมาตรฐานบัวบก (standardized extract; madecassoside 43%, asiaticoside 39%)	หลอดทดลอง (rat liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> > 1,000 มก./มล.) (11)
	สาร asiaticoside	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 504.02±4.45 มก./มล.) (4)
CYP2A9	สารสกัดเอทานอลจากใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 48.41±4.64 มก./มล.) (9)
CYP2B6	สารสกัดมาตรฐานบัวบก (standardized extract; madecassoside 43%, asiaticoside 39%)	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> 871.14±41.30 มก./มล.) (10)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของบัวบกต่อเอนไซม์ CYP450 ชนิดต่างๆ (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP2B1/ 2B2	สารสกัดมาตรฐานบัวบก (standardized extract; madecassoside 43%, asiaticoside 39%)	หลอดทดลอง (rat liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC <sub>50</sub> = 523 มก./มล. เมื่อทดสอบด้วยวิธี BROD reaction IC <sub>50</sub> = 563 มก./มล. เมื่อทดสอบด้วยวิธี PROD reaction (11)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของบัวบกต่อเอนไซม์/ตัวรับที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ชนิด	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
Pregnane X receptor (PXR)	สารสกัด 80% เอทานอล	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งตับ HepG2)		กระตุ้น PXR (14)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของบัวบกต่อการนำส่งยา

ชนิดของโปรตีน	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
P-glycoprotein	asiatic acid	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งปอด A549/DDP)	-	ยับยั้ง P-glycoprotein (15)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาของบัวบกต่อการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา
<b>ยาด้านมะเร็ง</b> Vincristine	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งช่องปาก ชนิด KB และ KBv200, มะเร็งเต้านมชนิด MCF-7 และ MCF-7/ ADM)	สาร asiaticoside ไม่ระบุความเข้มข้น	-	เพิ่มฤทธิ์ของยา (16)
Bleomycin	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งปอดชนิด A549)	สารสกัดน้ำ ความเข้มข้น 20%	-	เพิ่มฤทธิ์ของยา โดยทำให้ค่า IC <sub>50</sub> ของยาลดลง (17)
Cisplatin	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งปอดชนิดที่ดื้อยา A549/ DDP)	- สาร asiatic acid ความเข้มข้น 5-20 ไมโครโมลาร์ - ยา cisplatin ความเข้มข้น 1 มก./มล.	-	เพิ่มฤทธิ์ของยา (15)



ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาของบับวกต่อการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา
<b>ยากันชัก</b> Phenytoin	สัตว์ทดลอง (หนูเมาส์)	สารสกัดเอทิลอะซีเตท:ยา phenytoin (อัตราส่วน 1:1)	-	เพิ่มฤทธิ์ของยา โดยทำให้ค่า ED <sub>50</sub> ของยาลดลง (18, 19)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- ผงบับวก ขนาด 500 มก./กก. - ยา phenytoin ขนาด 30 มก./กก.	-	ไม่มีผลเพิ่มฤทธิ์ของยา (20)
Phenobarbitone	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- ผงบับวก ขนาด 500 มก./กก. - ยา phenobarbitone ขนาด 13.5 มก./กก.		ลดฤทธิ์ของยา (20)
Carbamazepine	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- ผงบับวก ขนาด 500 มก./กก. - ยา carbamazepine ขนาด 30 มก./กก.		ไม่มีผลเพิ่มฤทธิ์ของยา (20)
Valproate	สัตว์ทดลอง (หนูเมาส์)	สารสกัดเอทิลอะซีเตท:ยา valproate (อัตราส่วน 1:1)	-	เพิ่มฤทธิ์ของยา โดยทำให้ค่า ED <sub>50</sub> ของยาลดลง (18, 19)
Gabapentin	สัตว์ทดลอง (หนูเมาส์)	สารสกัดเอทิลอะซีเตท:ยา valproate (อัตราส่วน 1:1)	-	เพิ่มฤทธิ์ของยา โดยทำให้ค่า ED <sub>50</sub> ของยาลดลง (18, 19)
<b>ยาด้านอาการซึมเศร้า</b> Amitriptyline	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- สารสกัด ขนาด 62.5 มก./กก.	8 วัน	เพิ่มค่า C <sub>max</sub> , AUC <sub>0-24</sub> และ t <sub>1/2</sub> ของยา (21)
Venlafaxine	การศึกษาทางคลินิก (ผู้ป่วยที่มีอาการปวด อักเสบและหัวใจล้มเหลวจากการใช้ยา venlafaxine)	-	-	เพิ่มความเป็นพิษของยา (22)
<b>ยาด้านการแข็งตัวของเลือด</b> Warfarin	การศึกษาทางคลินิก (ผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin)	-	-	เสริมฤทธิ์ของยา warfarin โดยทำให้ระดับของ INR เพิ่มขึ้น (23)

## เอกสารอ้างอิง

1. นันทวัน บุญยะประภัศร์ และคณะ. ก้าวไปกับสมุนไพร เล่ม 1. กรุงเทพฯ: ธรรมมลการพิมพ์, 2529:243 หน้า.
2. มาโนช วามานนท์ เพ็ญนภา ทรัพย์เจริญ. ผักพื้นบ้าน:ความหมายและภูมิปัญญาของสามัญชนไทย. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2538:256 หน้า.
3. Larson EC, Hathaway LB, Lamb JG, Pond CD, Rai PP, Matainaho TK, et al. Interactions of Papua New Guinea medicinal plant extracts with antiretroviral therapy. *J Ethnopharmacol.* 2014;155:1433-40.
4. Kar A, Pandit S, Mukherjee K, Bahadur S, Mukherjee PK. Safety assessment of selected medicinal food plants used in Ayurveda through CYP450 enzyme inhibition study. *J Sci Food Agric.* 2017;97:333-40.
5. Pan Y, Abd-Rashid BA, Ismail Z, Ismail R, Mak JW, Pook PCK, et al. *In vitro* modulatory effects on three major human cytochrome P450 enzymes by multiple active constituents and extracts of *Centella asiatica*. *J Ethnopharmacol.* 2010;130:275-83.
6. Pan Y, Abd-Rashid BA, Ismail Z, Ismail R, Mak JW, Pook PCK, et al. *In vitro* modulatory effects of *Andrographis paniculata*, *Centella asiatica* and *Orthosiphon stamineus* on cytochrome P450 2C19 (CYP2C19). *J Ethnopharmacol.* 2011;133:881-87.
7. Savai J, Varghese A, Pandita N, Chintamaneni M. Investigation of CYP3A4 and CYP2D6 interactions of *Withania somnifera* and *Centella asiatica* in human liver microsomes. *Phytother Res.* 2015;29:785-90.
8. Dumrongsakunchai W, Attakornvattana V, Somanabandhu A, Vannaprasaht S, Tassaneeyakul W, Tassaneeyakul W. Inhibitory effect and mechanism-based inhibition of Thai herbal plants on CYP3A4 and CYP2D6 activities. *Thai J Pharmacol.* 2007;29(1):35-6.
9. Savai J, Varghese A, Pandita N, Chintamaneni M. *In vitro* assessment of CYP1A2 and 2C9 inhibition potential of *Withania somnifera* and *Centella asiatica* in human liver microsomes. *Drug Metab Pers Ther.* 2015;30(2):137-41.
10. Seeka P, Niwattisaiwong N, Warisnoicharoen W, Winithana T, Tantisira MH, Lawanprasert S. Effects of the standardized extract of *Centella asiatica* ECa233 on human cytochrome P450. *Thai J Pharm Sci.* 2012;36:30-7.
11. Kulthong K, Tantisira MH, Niwattisaiwong N, Apipalakul K, Chevapat S, Lawanprasert S. Effects of the standard extract of *Centella asiatica* (ECa233) on rat hepatic cytochrome P450. *Thai J Pharm Sci.* 2009;33:91-100.
12. Winithana T, Niwattisaiwong N, Patarapanich C, Tantisira MH, Lawanprasert S. *In vitro* inhibitory effects of asiaticoside and madecassoside on human cytochrome P450. *Toxicol In Vitro.* 2011;25:890-6.
13. Pan Y, Tiong KH, Abd-Rashid BA, Ismail Z, Ismail R, Mak JW, et al. *In vitro* effect of important herbal active constituents on human cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) activity. *Phytomedicine* 2014;21:1645-50.

14. Yu C, Chai X, Yu L, Chen S, Zeng S. Identification of novel pregnane X receptor activators from traditional Chinese medicines. *J Ethnopharmacol.* 2011;136:137-43.
15. Cheng Q, Liao M, Hu H, Li H, Wu L. Asiatic acid (AA) sensitizes multidrug-resistant human lung adenocarcinoma A549/DDP cells to cisplatin (DDP) via downregulation of p-glycoprotein (MDR1) and its targets. *Cell Physiol Biochem.* 2018;47:279-92.
16. Huang YH, Zhang SH, Zhen RX, Xu XD, Zhen YS. Asiaticoside inducing apoptosis of tumor cells and enhancing anti-tumor activity of vincristine. *Chin J Cancer.* 2004; 23(12):1599-604.
17. Wu Y, Gao S, Yuan T. Enhancement of bleomycin sensitivity in human lung cancer cell line using *Centella asiatica* leaf extract. *Trop J Pharm Res.* 2016;15(2): 335-9.
18. Vattanajun A, Watanabe H, Tantisira B, Tantisira MH. Isobolographically additive anticonvulsant activity between *Centella asiatica* and some antiepileptic drugs. *Thai J Pharm Sci.* 2004;28(suppl.):96.
19. Vattanajun A, Watanabe H, Tantisira MH, Tantisira B. Isobolographically additive anticonvulsant activity between *Centella asiatica*'s ethyl acetate fraction and some antiepileptic drugs. *J Med Assoc Thai.* 2005;88(suppl. 3):S131-40.
20. Sudha S, Bindu R, Joyce G, Amit A, Venkataraman BV. Pharmacological interaction of *Centella asiatica* and *Bacopa monnieri* with antiepileptic drugs-an experimental study in rats. *JNR.* 2005;5/1:63-9.
21. Khurshid F, Govindasamy J, Khalilullah H, Shivli Nomani M, Shahid M, Ain MR, et al. Effect of *Centella asiatica* formulation on the pharmacokinetics of amitriptyline in rats: a herb-drug interaction study. *Lat Am J Pharm.* 2018;37(4):663-70.
22. Ferreira PG, Costa S, Dias N, Ferreira AJ, Franco F. Simultaneous interstitial pneumonitis and cardiomyopathy induced by venlafaxine. *J Bras Pneumol.* 2014;40(3):313-8.
23. Temeesak N, Kheokasem N, Phatcharawongsagorn N, Nontakulwiwat P, Boonmuang P, Santimaleeworagun W, et al. The effects of herbs or dietary supplements on international normalized ratio in warfarin users: a retrospective study at Phramongkutklao hospital. *Thai Pharm Health Sci J.* 2015;10(4):139-46.