ชื่อพืช **กระชายดำ**

ชื่ออื่นๆ -

ชื่อวิทยาศาสตร์ *Kaempferia parviflora* Wall. ex Baker

ชื่อพ้อง **-**

ชื่อวงศ์ ZINGIBERACEAE

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

พืชล้มลุก สูงประมาณ 30-90 ซม. ลำต้นเป็นลำต้นใต้ดินหรือเหง้า เนื้อในเหง้ามีสีม่วงจนถึงม่วงดำ เปลือกเหง้ามีสีน้ำตาลเข้ม ใบแตกจากลำต้นขึ้นไป แผ่นใบกว้าง รูปไข่หรือรูปรี แผ่นใบทั้งสองข้างไม่เท่ากัน ปลายใบแหลมหรือมีติ่งหนาม ฐานใบคล้ายรูปหัวใจ ผิวใบด้านบนเกลี้ยง ผิวใบด้านล่างมีขน ก้านใบยาว โคนก้านใบแผ่เป็นกาบ ขอบใบสีแดงจางๆ ปลายก้านใบเป็นเยื่อรูปสามเหลี่ยม สีเขียวอ่อนหรือม่วงจางๆ ดอกเป็นช่อขนาดเล็กอยู่ระหว่างก้านใบ หรือระหว่างก้านใบกับเยื่อก้านใบ มีสีชมพูอ่อนหรือสีม่วง ก้านช่อดอกยาว กลีบดอกเชื่อมติดกับกลีบเลี้ยง กลีบประดับรูปขอบขนานผิวเกลี้ยง ปลายมน กลีบประดับย่อยแคบ เป็นเส้น ผิวเกลี้ยง ปลายมน กลีบเลี้ยงมีขนปกคลุมมาก ปลายแยกเป็นสองแฉก เกสรเพศผู้มีอับเรณูรูปขอบขนาน เป็นสันเล็กน้อยหรือเรียบ ก้านเกสรสั้น เกสรที่เป็นหมันมีสองแบบ คือ แบบที่เป็นสีขาว และแบบที่มีลักษณะแผ่แบน รูปไข่กลับ มีสีม่วงตรงกลางสีเข้ม เกสรเพศเมียรังไข่มีขน ก้านเกสรเป็นหลอดยาว (1, 2)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1. ผลของกระชายดำต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

1.1 ผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450

การศึกษาฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6 ของสารสกัดน้ำและสารสกัดเอทานอลจากกระชายดำ โดยทดสอบใน human liver microsomes พบว่าสารสกัดทั้งสองมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP 3A4 และ CYP2D6 ได้ โดยสารสกัดเอทานอลจะมีฤทธิ์ดีกว่าสารสกัดน้ำ ค่าความเข้มข้นในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ได้ร้อยละ 50 (IC_{50}) ของสารสกัดเอทานอลและสารสกัดน้ำ เท่ากับ 28±19.5 และ 120±20.0 มคก./มล. ตามลำดับ ส่วนเอนไซม์ CYP2D6 ค่า IC_{50} ของสารสกัดเอทานอลและสารสกัดน้ำ เท่ากับ 77±9.54 และ 726.67±40.4 มคก./มล. ตามลำดับ (3)

การทดสอบในไมโครโซมที่เตรียมจากตับ (hepatic microsome) ของหนูเม้าส์ พบว่าสารสกัด 95% เอทานอลจากเหง้ากระชายดำ มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A1, CYP1A2, CYP2B และ CYP2E1 ได้ ด้วยกลไกแบบ non-competitive, mixed-competitive, competitive และ uncompetitive ตามลำดับ แต่ไม่มีผลต่อ CYP3A และเมื่อป้อนหนูเม้าส์ด้วยสารสกัดเดียวกันนี้ ขนาด 250 มก./กก. เป็นเวลา 7, 14 และ 21 วัน ตามลำดับ พบว่าที่เวลา 7 และ 14 วัน สารสกัดมีผลชักนำ (induce) CYP1A1 และ CYP1A2 ได้ ซึ่งการชักนำ CYP เหล่านี้จะกลับคืนสู่ค่าปกติ เมื่อให้สารสกัดต่อเนื่องจนถึง 21 วัน สารสกัดสามารถชักนำ CYP2B ได้ทุก

ช่วงเวลาที่ศึกษา และมีผลยับยั้ง CYP2E1 ได้เล็กน้อยที่เวลา 7 และ 14 วัน แต่ยับยั้งได้มากสุดที่เวลา 21 วัน แต่สารสกัดไม่มีผลต่อ CYP3A เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (4)

2. ผลของกระชายดำต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

2.1 ผลต่อ P-glycoprotein (P-gp)

การศึกษาผลของสารสกัดเอทานอล สารสกัดน้ำ และสารกลุ่มฟลาโวน (flavone) จากเหง้ากระชายดำต่อ P-glycoprotein ในเซลล์ LLC-GA5-COL150 (เป็นเซลล์เยื่อบุไตของหมูชนิด LLC-PK1 ที่ถูก transfected ด้วย human MDR1 cDNA) พบว่าสารสกัดเอทานอล และสารสกัดน้ำ มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ P-glycoprotein โดยดูจากการเพิ่มการสะสมของสาร rhodamine 123 และยา daunorubicin ที่เป็น substrate ของ P-glycoprotein ซึ่งสารสกัดเอทานอลจะให้ผลดีกว่าสารสกัดน้ำ และในสารกลุ่มฟลาโวนจะพบว่าสาร 3,5,7,3′,4′-pentamethoxyflavone มีฤทธิ์ดีที่สุดในการเพิ่มการสะสมของสาร rhodamine 123 และยา daunorubicin ส่วนสาร 5,7-dimethoxyflavone จะมีฤทธิ์รองลงมา จะเห็นว่าสารสกัดและสารกลุ่มฟลาโวนในเหง้ากระชายดำมีฤทธิ์ยับยั้ง P-glycoprotein ซึ่งอาจจะเป็นประโยชน์ในการแก้ปัญหาเซลล์มะเร็งดื้อยาที่มีกลไกผ่าน P-glycoprotein และเพิ่ม bioavailability ของยาต้านมะเร็งได้ (5)

2.2 ผลต่อ multidrug resistance associated proteins (MRP)

การศึกษาผลของสารสกัดเอทานอล สารสกัดน้ำ และสารกลุ่มฟลาโวน (flavone) จากเหง้ากระชายดำต่อ multidrug resistance associated proteins (MRP) ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีหน้าที่ในการขับยาออกจากเซลล์ และเป็นหนึ่งในปัจจัยที่สำคัญของการดื้อยารักษามะเร็ง พบว่าสารสกัดเอทานอลมีผลยับยั้ง MRP ในเซลล์มะเร็งปอด A549 ได้ดีกว่าสารสกัดน้ำ สาร 5,7-dimethoxyflavone มีฤทธิ์กระตุ้นการสะสมของยา doxorubicin ในเซลล์ได้ดีที่สุด นอกจากนี้สาร 5,7-dimethoxyflavone และ 3,5,7,3′,4′-pentamethoxy-flavone ยังมีฤทธิ์ลดการดื้อยา doxorubicin ในเซลล์ A549 แสดงว่าสารสกัดและสารกลุ่มฟลาโวนในเหง้ากระชายดำมีผลกดการทำงานของ MRP ซึ่งอาจมีประโยชน์ในการลดการดื้อยามะเร็งได้ (6)

3. ผลของกระชายดำต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ผลต่อยารักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ

sildenafil

การศึกษาผลของการใช้สารสกัด 95% เอทานอลจากเหง้ากระชายดำร่วมกับยา sildenafil (Viagra®) ในหนูแรท โดยแบ่งออก เป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ให้ยา sildenafil ขนาด 20 มก./กก. เป็นเวลา 9 วัน กลุ่มที่ 2 และ 3 ให้ยา sildenafil (20 มก./กก.) เป็นเวลา 3 วัน จากนั้นวันที่ 4-9 ให้สารสกัดกระชายดำขนาด 250 มก./กก. และสารละลาย vehicle (propylene glycol, polyethylene glycol 400, ethanol, และ water) ตามลำดับ และกลุ่มที่ 4 ให้สารสกัดกระชายดำ ขนาด 250 มก./กก. อย่างเดียว เป็นเวลา 9 วัน พบว่าสารสกัดกระชายดำมีผลลดระดับของยา sildenafil ในเลือดในวันแรกที่ให้ร่วมกัน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาอย่างเดียว และกลุ่มควบคุมที่ได้รับ vehicle แต่หลังจากนั้นให้ผลไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม การให้สารสกัดกระชายดำร่วมกับยา sildenafil มีผลทำให้ค่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างระดับยาในเลือดกับเวลา (AUC), ความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด (C_{max}), และค่าครึ่งชีวิต ($T_{1/2}$) ของยาลดลง ขณะที่ค่าคงที่ในการกำจัดยา

(elimination rate constant; K_e) เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีผลต่อระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดมีค่าสูงสุด (T_{max}) ขณะเดียวกันยาก็มีผลลดค่า AUC, C_{max} และเพิ่ม K_e ของสารกลุ่ม methoxyflavone ของสารสกัดกระชายดำด้วย แสดงว่าการให้สารสกัดกระชายดำร่วมกับยา sildenafil จะมีผลต่อระดับยาในเลือดและเภสัชจลนศาสตร์ของยา ดังนั้นจึงควรระมัดระวังในการใช้ยาร่วมกัน (7)

3.2 ผลต่อยาต้านการแข็งตัวของเลือด

warfarin

การศึกษาแบบย้อนกลับ (retrospective observational study) เพื่อศึกษาผลของสมุนไพรหรืออาหารเสริมต่อค่า International normalized ratio (INR) ในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin จำนวน 101 ราย พบว่ามีผู้ป่วย 30 รายที่มีการใช้ยา warfarin ร่วมกับสมุนไพรหรืออาหารเสริม ซึ่งในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 1 ราย ที่ระดับของ INR ลดลง เมื่อใช้ยาร่วมกับกระชายดำ แสดงว่ากระชายดำอาจมีผลต้านฤทธิ์ของยา warfarin จึงควรระมัดระวังในการใช้ยาร่วมกัน (8)

บทสรุป

ควรระมัดระวังในการใช้กระชายดำร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่ต้องใช้เอนไซม์เหล่านี้ในการ metabolized ยา ได้แก่ CYP3A4, CYP2D6, CYP1A1, CYP1A2, CYP2B, CYP2E1 และ CYP3A ควรระมัดระวังในการใช้กระชายดำร่วมกับยา sildenafil เพราะมีผลต่อระดับยาในเลือด และการใช้ร่วมกับยา warfarin อาจมีผลต้านฤทธิ์ของยา warfarin ได้

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของกระชายดำต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP3A4	สารสกัดน้ำ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	30 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50}=28 ± 19.5 มคก./มล.) (3)
	สารสกัดเอทานอล	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	30 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50}=120±20.0 มคก./มล.) (3)
CYP2D6	สารสกัดน้ำ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	45 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50}=77±9.54 มคก./มล.) (3)
	สารสกัดเอทานอล	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	45 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50}=726.67±40.4 มคก./มล.) (3)
CYP1A1	สารสกัด 95% เอทานอล	หลอดทดลอง (hepatic microsome)	10 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50}=0.439±0.009 มคก./มล.) (4)
CYP1A2	สารสกัด 95% เอทานอล	หลอดทดลอง (hepatic microsome)	10 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (% maximum inhibition=6.42±0.14%) (4)
CYP2B	สารสกัด 95% เอทานอล	หลอดทดลอง (hepatic microsome)	10 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (% maximum inhibition=10.33±0.36%) (4)
CYP2E1	สารสกัด 95% เอทานอล	หลอดทดลอง (hepatic microsome)	10 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (IC_{50}=0.613±0.032 มคก./มล.) (4)
CYP3A	สารสกัด 95% เอทานอล	หลอดทดลอง (hepatic microsome)	30 นาที	ยับยั้งเอนไซม์ (% maximum inhibition= 7.62±0.82%) (4)
CYP1A1	สารสกัด 95% เอทานอล ขนาด 250 มก./กก.	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	21 วัน	ชักนำเอนไซม์ (4)
CYP1A2	สารสกัด 95% เอทานอล ขนาด 250 มก./กก.	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	21 วัน	ชักนำเอนไซม์ (4)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของกระชายดำต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP2B	สารสกัด 95% เอทานอล ขนาด 250 มก./กก.	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	21 วัน	ชักนำเอนไซม์ (4)
CYP2E1	สารสกัด 95% เอทานอล ขนาด 250 มก./กก.	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	21 วัน	ชักนำเอนไซม์ (4)
CYP3A	สารสกัด 95% เอทานอล ขนาด 250 มก./กก.	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	21 วัน	ไม่มีผลต่อเอนไซม์ (4)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของกระชายดำต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

ชนิดของโปรตีน	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
P-glycoprotein	สารสกัดเอทานอล	หลอดทดลอง (เซลล์ LLC-GA5-COL 150)	-	ยับยั้ง P-glycoprotein (5)
	สารสกัดน้ำ	หลอดทดลอง (เซลล์ LLC-GA5-COL 150)	-	ยับยั้ง P-glycoprotein (5)
	3,5,7,3′,4′-penta-methoxyflavone	หลอดทดลอง (เซลล์ LLC-GA5-COL 150)	-	ยับยั้ง P-glycoprotein (5)
Multidrug resistance associated proteins (MRP)	สารสกัดเอทานอล	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็ง A549)	-	ยับยั้ง MRP (6)
	สารสกัดน้ำ	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็ง A549)	-	ยับยั้ง MRP (6)
	5,7-dimethoxy-flavone	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็ง A549)	-	ยับยั้ง MRP (6)
	3,5,7,3′,4′-penta-methoxyflavone	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็ง A549)	-	ยับยั้ง MRP (6)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของกระชายดำต่อยาแผนปัจจุบัน

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา
1. ยารักษาโรคเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ - sildenafil	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- สารสกัด 95% เอทานอล ขนาด 250 มก./กก. - ยา sildenafil ขนาด 20 มก./กก.	9 วัน	ทำให้ระดับของยาในเลือดลดลง (7)
2. ยาต้านการแข็งตัวของเลือด - warfarin	การศึกษาทางคลินิก (การศึกษาแบบย้อนกลับ)	-	-	ผู้ป่วยมีระดับของ INR ลดลงเมื่อใช้ยาร่วมกับกระชายดำ แสดงว่ากระชายดำมีผลต้านฤทธิ์ของยา warfarin (8)

เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันวิจัยสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. สมุนไพรน่ารู้ (4) กระชายดำ *Kaempferia parviflora* Wall. ex Baker. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ; 2552.
2. บังอร ศรีพานิชกุลชัย, บรรณาธิการ. กระชายดำ: การวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์. ขอนแก่น: โรงพิมพ์คลังนานาวิทยา; 2553.
3. 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):35-9.
4. Mekjaruskul C, Jay M, Sripanidkulchai B. Modulatory effects of *Kaempferia parviflora* extract on mouse hepatic cytochrome P450 enzymes. J Ethnopharmacol. 2012;141:831-9.
5. Patanasethanont D, Nagai, J, Yumoto R, et al. Effects of *Kaempferia parviflora* extracts and their flavone constituents on P-glycoprotein function. J Pharm Sci. 2007;96(1):223-33.
6. Patanasethanont D, Nagai J, Matsuura C, et al. Modulation of function of multidrug resistance associated-proteins by *Kaempferia parviflora* extracts and their components. European J Pharmacol. 2007;566(1-3):67-74.
7. Mekjaruskul C, Sripanidkulchai B. Pharmacokinetic interaction between *Kaempferia parviflora* extract and sildenafil in rats. J Nat Med. 2015;69:224-31.
8. Temeesak N, Kheokasem N, Phatcharawongsagorn N, 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.