

# สมุนไพรที่มีฤทธิ์คลายกังวล: ผลการวิจัยในสัตว์ทดลองและโอกาสที่จะนำมาใช้ในคน

อรพรรณ วนจรไกร\*

อารี วนสุนทรวงศ์†‡

## บทคัดย่อ

ความวิตกกังวลเป็นความรู้สึกที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติของมนุษย์ ส่งผลต่อสุขภาพทั้งทางร่างกายและจิตใจ โดยเฉพาะเมื่อความวิตกกังวลนั้นยังคงอยู่อย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน บทความนี้นำเสนอภาพรวมของโรควิตกกังวลทางคลินิก การรักษาด้วยยาคลายกังวลที่ใช้ในปัจจุบัน และหลักฐานการศึกษาฤทธิ์คลายกังวลของพืชสมุนไพรที่เฉพาะเจาะจง นอกจากนี้ยังกล่าวถึงรูปแบบการจำลองเพื่อทดสอบทางพฤติกรรมในสัตว์ทดลองของการศึกษาฤทธิ์คลายกังวลอีกด้วย การทบทวนวรรณกรรมนี้จะมุ่งเน้นที่สมุนไพร 4 ชนิดที่มีฤทธิ์คลายกังวลอย่างชัดเจนทั้งในการศึกษาทางพรีคลินิกและทางคลินิก ซึ่งประกอบด้วย *Piper methysticum* (Kava), *Passiflora incarnata* (Passionflower), *Hypericum perforatum* (St. John's wort) และ *Centella asiatica* (บัวบก) แม้ว่าจะมีหลักฐานการศึกษาวิจัยทั้งจากห้องปฏิบัติการและทางคลินิกมากมายที่แสดงผลของสมุนไพรเหล่านี้ในการบรรเทาอาการวิตกกังวล แต่ก็พบว่ามีข้อจำกัดที่สำคัญที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพ ยังคงมีความแปรปรวน การทำให้สารออกฤทธิ์เหล่านี้มีค่าคงที่หรือการทำมาตรฐานของแต่ละสมุนไพรจึงมีความจำเป็น ดังนั้นการพัฒนาสมุนไพรเพื่อใช้ในการรักษาทางเลือก จะต้องมีการควบคุมมาตรฐาน เพื่อให้เป็นที่ยอมรับและสามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้จริงในอนาคต

คำสำคัญ : ฤทธิ์คลายกังวล, โรควิตกกังวล, *Piper methysticum* (Kava), *Passiflora incarnata* (Passionflower), *Hypericum perforatum* (St. John's wort), *Centella asiatica* (Buabok)

\*หมวดวิชาสรีรวิทยา ภาควิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต ปทุมธานี 12000

†ภาควิชาชีววิทยาช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10400

‡ผู้รับผิดชอบบทความ: aree.wan@mahidol.ac.th

Received date 18/01/16 ■ Accepted date 28/10/16

## บทนำ

ปัญหาในการดำรงชีวิต ภัยธรรมชาติ และรอยโรคชนิดต่าง ๆ ที่ไม่สามารถรักษาได้ ทำให้การเกิดโรคของความวิตกกังวลเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว จากการสำรวจประชากรโลกในช่วง 20 ปีที่ผ่านมาพบว่า ค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับทางจิตเวชเพิ่มขึ้นกว่าร้อยละ 3.6<sup>[1]</sup> จากผลการสำรวจพบว่าประชากรไทยเข้ารับการรักษาโรคทางจิตเวชเพิ่มขึ้นจากเดิม 3 เท่า ภายใน 20 ปี และมีจำนวนประชากรในกลุ่มดังกล่าวจำนวนร้อยละ 33 ที่ประสบปัญหากับโรควิตกกังวล<sup>[2]</sup> โดยความวิตกกังวลเป็นปัญหาที่พบมากที่สุดในกลุ่มของโรคทางจิตเวช การรักษาโรควิตกกังวลโดยใช้ยาแผนปัจจุบันยังมีข้อจำกัด เช่น ผลข้างเคียงของยาคลายกังวล การบริหารยาเมื่อต้องใช้อย่างต่อเนื่องเป็นประจำ การใช้ยาเกินขนาด ดังนั้น นักวิจัยจึงพยายามค้นหาวิธีการใหม่ ๆ เช่น การออกกำลังกาย การฝึกสมาธิ รวมไปถึงอาหารเสริมหรือสมุนไพรเพื่อทดแทนยาแผนปัจจุบัน การค้นหาสมุนไพรชนิดต่าง ๆ เพื่อนำมาใช้ในการรักษาโรควิตกกังวลนั้น จะต้องเริ่มต้นจากการศึกษาในห้องทดลองและสัตว์ทดลองจนแน่ใจว่ามีความปลอดภัยเพียงพอ และเห็นประสิทธิผลในการรักษาโรค จึงเริ่มนำมาใช้ทางคลินิกต่อไป การทบทวนวรรณกรรมนี้มุ่งเน้นที่สมุนไพรที่ได้รับการยอมรับ มีประวัติการใช้ยาวนาน และทำการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและคนมาแล้ว

## วิธีการสืบค้นและแหล่งข้อมูล

สืบค้นจากฐานข้อมูล MEDLINE/PubMed<sup>[3]</sup>, Scopus<sup>[4]</sup> และ Google Scholar<sup>[5]</sup> คำสำคัญที่ใช้คือ herbal medicine, anxiolytic activity คัดเลือกเฉพาะบทความหรืองานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์

คลายกังวลและโรควิตกกังวล กลไกการออกฤทธิ์ อาการข้างเคียง ความเป็นพิษและการนำไปใช้ การสืบค้นสมุนไพรที่มีฤทธิ์ดังกล่าวแสดงอยู่ในตารางที่ 1 เกณฑ์การคัดเลือกมีดังนี้ 1) สมุนไพรต้องออกฤทธิ์คลายกังวล 2) มีการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในคน 3) การศึกษาแบบจำลองในคนและสัตว์ทดลองต้องมีความหลากหลาย

จากตารางที่ 1 พบว่า สมุนไพรที่มีฤทธิ์คลายกังวลอย่างชัดเจนและมีการศึกษาอย่างต่อเนื่องและหลากหลายทั้งทางพรีคลินิกและคลินิก คือ *Piper methysticum* (Kava), *Passiflora incarnata* (Passionflower), *Hypericum perforatum* (St. John's wort) และ *Centella asiatica* (Buabok) จึงได้นำสมุนไพรดังกล่าวมาใช้ในการทบทวนวรรณกรรม

## เนื้อหาที่ทบทวน

### 1. ความวิตกกังวลและโรควิตกกังวล

ความวิตกกังวลเป็นอารมณ์การแสดงออกทางธรรมชาติของมนุษย์ เกิดขึ้นเมื่อมีสิ่งเร้ามากระตุ้นและหายไปได้เองภายในระยะเวลาสั้น ๆ ในทางตรงกันข้ามความวิตกกังวลที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องและคงอยู่เป็นระยะเวลานาน มีผลกระทบต่อร่างกายและจิตใจ จะถูกจัดให้อยู่ในกลุ่มของโรควิตกกังวลตามเอกสารของ DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)<sup>[6]</sup> สามารถแบ่งลักษณะโรควิตกกังวลได้ ดังนี้

1.1 โรควิตกกังวลทั่วไป (Generalized anxiety disorders; GAD) มีความกังวลในเรื่องทั่ว ๆ ไปแทบทุกเรื่อง ที่ไม่ได้จำเพาะกับเรื่องใดเรื่องหนึ่ง

1.2 โรคกลัว (Phobia) มีความกลัวอย่างมากเกินเหตุและจำเพาะต่อสิ่งใดสิ่งหนึ่ง โดยแบ่งออกเป็น

ตารางที่ 1 ข้อมูลสมุนไพรที่ออกฤทธิ์คลายกังวลทั้งพรีคลินิกและคลินิก (1991–2015)

| Scientific name                | Animal model                                        | Clinical study                                                        |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <i>Abies pindrow</i>           | EPM; OFT; EZM                                       |                                                                       |
| <i>Azadirachta indica</i>      | EPM; OFT                                            |                                                                       |
| <i>Bacopa monnieri</i>         |                                                     | General anxiety                                                       |
| <i>Cannabis sativa/indica</i>  |                                                     | Social phobia                                                         |
| <i>Cassia siamea</i>           | EPM                                                 |                                                                       |
| <i>Cecropia glaiouri</i>       | EPM                                                 |                                                                       |
| <i>Centella asiatica</i>       | EPM; Dark/Light; OFT; SI; Vogel test                | General anxiety; GAD                                                  |
| <i>Citrus aurantium</i>        |                                                     | General anxiety                                                       |
| <i>Clitoria ternatea</i>       | EPM                                                 |                                                                       |
| <i>Davilla rugosa</i>          | EPM; OFT                                            |                                                                       |
| <i>Echinacea spp</i>           |                                                     | General anxiety                                                       |
| <i>Echium amoenum</i>          |                                                     | OCD                                                                   |
| <i>Euphoria longana</i>        | Vogel test                                          |                                                                       |
| <i>Eurycoma longifolia</i>     | EPM; OFT; footshock fighting                        |                                                                       |
| <i>Galphimia glauca</i>        |                                                     | GAD                                                                   |
| <i>Ginkgo biloba</i>           | EPM; OFT; SI; novelty feeding                       | GAD                                                                   |
| <i>Hypericum perforatum</i>    | EPM; OFT; SI; Dark/Light; ETM; EZM; force swim test | OCD; social phobia; depression involves anxiety                       |
| <i>Kielmeyera coriacea</i>     | EPM                                                 |                                                                       |
| <i>Magnolia officinalis</i>    | EPM                                                 |                                                                       |
| <i>Matricaria recutita</i>     | EPM                                                 | GAD                                                                   |
| <i>Melissa officinalis</i>     | EPM; OFT                                            | GAD                                                                   |
| <i>Passiflora incarnate</i>    | EPM; staircase test                                 | GAD; pre-surgery anxiety                                              |
| <i>Piper methysticum</i>       | EPM; SI                                             | General anxiety; GAD (many studies involve multiple anxiety disorder) |
| <i>Psilocybe spp</i>           |                                                     | OCD; anxiety in terminally ill                                        |
| <i>Psychotria viridis</i>      |                                                     | Impulse control; Panic                                                |
| <i>Rhodiola rosea</i>          |                                                     | GAD; depression involves anxiety                                      |
| <i>Rubus brasiliensis</i>      | EPM                                                 |                                                                       |
| <i>Salvia spp</i>              |                                                     | General anxiety                                                       |
| <i>Scutellaria baicalensis</i> | EPM; Vogel test                                     |                                                                       |
| <i>Scutellaria lateriflora</i> |                                                     | General anxiety                                                       |
| <i>Silybum marianum</i>        |                                                     | OCD                                                                   |
| <i>Tilia tomentosa</i>         | EPM                                                 |                                                                       |
| <i>Valerian spp</i>            |                                                     | General anxiety                                                       |
| <i>Withania somnifera</i>      | EPM; SI; novelty feeding                            | GAD                                                                   |
| <i>Ziziphus jujube</i>         | EPM; Dark/Light box                                 |                                                                       |

ที่มา: สรุปจากรายงานการวิจัยทั้งหมดที่มีตั้งแต่ปี 1991–2015 โดยหาข้อมูลจาก MEDLINE/PubMed<sup>[3]</sup>, Scopus<sup>[4]</sup> และ Google Scholar<sup>[5]</sup>

อักษรย่อ: GAD = general anxiety disorder; OCD = obsessive compulsive disorder; EPM = elevated plus maze; SI = social interaction; OFT = open field test; ETM = elevated T maze; EZM = elevated zero maze.

## 2. ประเภท

1.2.1 โรคกลัวอย่างจำเพาะเจาะจง (Specific Phobia) เป็นความกลัวอย่างไม่สามารถหาเหตุผลได้

1.2.2 โรคกลัวสังคม (Social Phobia) มีความกลัวอย่างมากในกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับสังคม

1.3 โรคแพนิค (Panic Disorder; PD) จิตใจตื่นตระหนกอย่างรุนแรง เกิดเป็นพัก ๆ หลังเป็นจะมีความตระหนกว่าอาการต่าง ๆ จะกลับมาเป็นอีก จนไม่อาจใช้ชีวิตได้ตามปกติ

1.4 โรคย้ำคิดย้ำทำ (Obsessive-Compulsive Disorder; OCD) มีความย้ำคิดถึงภาพหรือความคิดเดิมซ้ำ ๆ โดยรู้ว่ามันเป็นสิ่งที่ไม่มีเหตุผล ไร้สาระ แต่ก็ไม่สามารถหยุดคิดได้ และอาจต้องทำพฤติกรรมบางอย่างเพื่อลดความไม่สบายใจจากการย้ำคิดนั้น เช่น ล้างมือบ่อย ๆ ตรวจสอบซ้ำ ๆ

1.5 โรคเครียดหลังเผชิญเหตุร้าย (Post-Traumatic Stress Disorder; PTSD) มีอาการหวาดระแวงถึงเหตุร้ายซ้ำ ๆ ร่วมกับมีจิตตื่นตระหนก และคอยหลีกเลี่ยงจากสิ่งเกี่ยวข้อง โรคชนิดนี้จะเกิดขึ้นหลังประสบเหตุการณ์ร้ายแรงในชีวิต เช่น ภัยธรรมชาติ อุบัติเหตุร้ายแรง โดนปล้น/ข่มขืน ฯลฯ

## 2. ยากลากังวล

กลไกการออกฤทธิ์เน้นไปที่สารสื่อประสาทตามวิธีประสาทในสมองที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรควิตกกังวล โดยควบคุมการสังเคราะห์ การหลั่ง และการกำจัดสารสื่อประสาทกลุ่มโมโนเอมีน รวมถึงการเปลี่ยนแปลงตัวรับสารสื่อประสาทดังกล่าว ทั้งในบริเวณปลายประสาทก่อนและหลังจุดประสานประสาท ยากลากังวลออกฤทธิ์ต่อสารสื่อประสาทเซโรโตนิน (Serotonin, 5-HT), นอร์อะดรีนาลีน

(Noradrenaline, NE) และกรดแกมมาอะมิโนบิวทิริก ( $\gamma$ -aminobutyric Acid, GABA)<sup>[7]</sup> ยาที่นำมาใช้รักษาโรควิตกกังวลโดยได้รับการรับรองจากสำนักงานอาหารและยาจากสหรัฐอเมริกาแสดงในตารางที่ 2<sup>[7]</sup>

## 3. การทดสอบฤทธิ์คลายกังวลของสมุนไพรจากการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมในสัตว์ทดลอง

การเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมของสัตว์ทดลองจะเป็นตัวบ่งชี้เบื้องต้นว่าสมุนไพรที่กำลังศึกษามีฤทธิ์คลายกังวลหรือไม่ ซึ่งจะเริ่มต้นด้วยการให้สมุนไพรที่ต้องการทดสอบก่อนเป็นเวลา 30-60 นาที จากนั้นสังเกตพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงไปของสัตว์ทดลองโดยเปรียบเทียบกับยามาตรฐานที่ใช้รักษาโรควิตกกังวล<sup>[8]</sup> เกณฑ์มาตรฐานในการใช้แบบจำลองเพื่อศึกษาฤทธิ์คลายกังวลในสัตว์ทดลองนั้นจะต้องขึ้นอยู่กับ 3 ปัจจัยสำคัญ<sup>[9]</sup> คือ

3.1 Face validity แบบจำลองชนิดที่เลือกใช้จะต้องสะท้อนผลลัพธ์ที่เหมือนกับโรคที่เกิดในคน

3.2 Predictive validity ยามาตรฐานที่ใช้รักษาโรควิตกกังวลจะต้องแสดงผลคลายกังวลในพฤติกรรมของสัตว์ทดลอง และในทางตรงกันข้ามยาที่กระตุ้นให้เกิดความวิตกกังวลก็ต้องแสดงผลพฤติกรรมในลักษณะการเพิ่มความวิตกกังวลในสัตว์ทดลอง

3.3 Construct validity ทฤษฎีการเกิดโรคเบื้องต้นที่แสดงออกทางพฤติกรรมความวิตกกังวลที่พบในแบบจำลองของสัตว์ทดลองจะต้องตรงกับทฤษฎีเบื้องต้นของการแสดงออกทางพฤติกรรมในคนที่เป็นโรคชนิดเดียวกัน

นอกจากนี้ ผลทางพันธุกรรม (Genetic validity)

**ตารางที่ 2** ยารักษาโรคทางจิตเวชที่ผ่านการรับรองจากสำนักงานอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration: FDA)

| ชื่อสามัญทางยา<br>(ชื่อทางการค้า) | GAD | PD | PTSD | PB | OCD | AD | MDD | PMDD | STA | ETOHw |
|-----------------------------------|-----|----|------|----|-----|----|-----|------|-----|-------|
| <b>กลุ่ม SSRIs</b>                |     |    |      |    |     |    |     |      |     |       |
| Escitalopram (Lexapro)            | ✓   | -  | -    | -  | -   | -  | ✓   | -    | -   | -     |
| Fluoxetine (Prozac)               | -   | ✓  | -    | -  | ✓   | -  | ✓   | ✓    | -   | -     |
| Paroxetine CR (Paxil CR)          | -   | ✓  | -    | ✓  | -   | -  | ✓   | ✓    | -   | -     |
| Sertraline (Zoloft)               | -   | ✓  | ✓    | ✓  | ✓   | -  | ✓   | ✓    | -   | -     |
| <b>กลุ่ม SNRIs</b>                |     |    |      |    |     |    |     |      |     |       |
| Duloxetine (Cymbalta)             | ✓   | -  | -    | -  | -   | -  | ✓   | -    | -   | -     |
| Venlafaxine XR (Effexor XR)       | ✓   | ✓  | -    | ✓  | -   | -  | ✓   | -    | -   | -     |
| Buspirone (Buspar)                | ✓   | -  | -    | -  | -   | -  | -   | -    | ✓   | -     |
| <b>กลุ่ม Benzodiazepines</b>      |     |    |      |    |     |    |     |      |     |       |
| Alprazolam (Xanax)                | ✓   | ✓  | -    | -  | -   | ✓  | -   | -    | ✓   | -     |
| Chlordiazepoxide (Librium)        | ✓   | ✓  | ✓    | ✓  | ✓   | -  | -   | -    | ✓   | ✓     |
| Clonazepam (Klonopin)             | -   | ✓  | -    | -  | -   | -  | -   | -    | -   | -     |
| Clorazepate (Tranxene)            | ✓   | ✓  | ✓    | ✓  | ✓   | -  | -   | -    | ✓   | ✓     |
| Diazepam (Valium)                 | ✓   | ✓  | ✓    | ✓  | ✓   | -  | -   | -    | ✓   | ✓     |
| Lorazepam (Ativan)                | ✓   | ✓  | ✓    | ✓  | ✓   | ✓  | -   | -    | ✓   | -     |
| Oxazepam (Serax)                  | ✓   | ✓  | ✓    | ✓  | ✓   | ✓  | -   | -    | ✓   | ✓     |
| Temazepam (Restoril)              | -   | -  | -    | -  | -   | -  | -   | -    | ✓   | -     |
| Triazolam (Halcion)               | -   | -  | -    | -  | -   | -  | -   | -    | ✓   | -     |

ที่มา: ดัดแปลงตารางมาจาก Hoffman and Mathew (2008)<sup>[4]</sup>

**อักษรย่อ:** GAD, โรควิตกกังวลทั่วไป; PD, โรคแพนิค; PTSD, โรคเครียดหลังเผชิญเหตุร้าย; PB, โรคกลัว; OCD, โรคย้ำคิดย้ำทำ; AD, โรคซึมเศร้าที่เป็นร่วมกับโรควิตกกังวล; MDD, โรคซึมเศร้าอย่างรุนแรง; PMDD, โรคเครียดก่อนมีประจำเดือน; STA, โรควิตกกังวลในระยะสั้น ๆ; ETOHw, โรคขาดสุรา; Insomnia, โรคนอนไม่หลับ

ยังสามารถนับอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานของการสร้างแบบจำลองในสัตว์ทดลองได้<sup>[6]</sup>

การจำแนกแบบจำลองในการศึกษาโรควิตกกังวลในสัตว์ทดลองสามารถแบ่งออกเป็น 1) Conditioned response เช่น Vogel conflict, Four-plate test, Geller-Seifter conflict และ 2) Unconditioned response เช่น Elevated Plus Maze (EPM), Dark/Light Box (DLB) และ Open Field Test (OFT) สัตว์ทดลองจะแสดงปฏิกิริยาการหลบ

ซ่อน หลีกหนี และหยุดนิ่งกับที่เพื่อประเมินสถานการณ์ ซึ่งเป็นพฤติกรรมที่มีความใกล้เคียงต่อทฤษฎีการเกิดโรคในคน<sup>[10]</sup>

EPM เป็นแบบจำลองทางพฤติกรรมของโรควิตกกังวลที่นักวิจัยนิยมใช้กันมากที่สุด เริ่มนำมาทดสอบในหนูแรทเป็นครั้งแรกในปี 1985<sup>[11]</sup> แบบจำลองนี้มีลักษณะเป็นเครื่องหมายบวก ซึ่งประกอบไปด้วยแขนปิดที่หันหน้าเข้าหากัน 2 ด้าน และแขนเปิดอีก 2 ด้าน (รูปที่ 1A) ตัวของแบบจำลองจะยก

สูงขึ้นจากพื้นดิน ซึ่งเมื่อรวมกันระหว่างทางเดินที่แคบ เปิดโล่งและยกสูงขึ้นจากพื้น จึงเป็นพื้นที่ที่สัตว์ทดลองมักจะหลีกเลี่ยง<sup>[10,12]</sup>

DLB เป็นแบบจำลองรูปแบบการกระตุ้นปฏิกิริยาของสัตว์ทดลองด้วยความสว่าง<sup>[12,13]</sup> แบบจำลองนี้มีลักษณะเป็นพื้นที่โล่งให้สัตว์ทดลองสำรวจได้ ซึ่งประกอบไปด้วย 2 ส่วน ส่วนที่สว่างและส่วนที่มีด อัตราสว่าง 2:1 และมีช่องที่ติดต่อกันระหว่าง 2 พื้นที่ ดังแสดงในรูปที่ 1B สัตว์ทดลองมักจะหลีกเลี่ยงพื้นที่โล่งและสว่าง

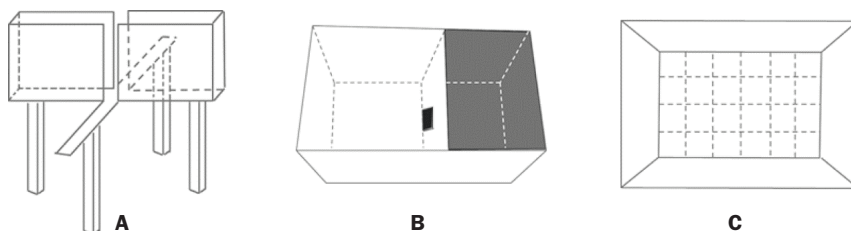
OFT (รูปที่ 1C) เป็นแบบจำลองรูปแบบการกระตุ้นปฏิกิริยาของสัตว์ทดลองด้วยความกว้างของพื้นที่ สัตว์ทดลองจะหลีกเลี่ยงบริเวณตรงกลางของแบบจำลองชนิดนี้<sup>[9,12,14]</sup>

#### 4. สมุนไพรที่นำมาใช้รักษาโรควิตกกังวล

##### 4.1 *Piper methysticum* (Kava)

Kava ชื่อทางวิทยาศาสตร์คือ *Piper methysticum* จัดอยู่ในตระกูลพริกไทย มีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อและสงบอารมณ์ Kava lactones เป็นกลุ่มของสารสำคัญที่ออกฤทธิ์คลายกังวล พบได้ในส่วนของรากและแง่งที่อยู่ใต้พื้นดิน<sup>[15]</sup> ถูกเมตาบอไลซ์ด้วยระบบไซโตโครมพี 450 (CYP450) ในตับ<sup>[16]</sup> kava lactones ประกอบด้วย methysticin,

dihydromethysticin, kavain, dihydrokavain, demethoxyyangonin และ yangonin<sup>[15]</sup> จากการศึกษพบว่า Kavain และ methysticin ยับยั้งการทำงานของ voltage-dependent sodium channel ของเซลล์ประสาทที่แยกออกมาจากส่วนฮิปโปแคมปัส CA1 ในสมอง (*in vitro*)<sup>[17]</sup> และปกป้องเซลล์ประสาทจากการถูกทำลายด้วย lactate ที่ได้จาก anaerobic synthesis<sup>[18]</sup> การศึกษา aortic ring ที่ตัดออกมาจากตัวหนูแรท พบว่า Kavain ยับยั้งการหดตัวของ aortic ring ที่ถูกกระตุ้นด้วยสาร phenylephrine โดยออกฤทธิ์ผ่านทาง L-type calcium channels<sup>[19]</sup> Kavain และ desmethoxyyangonin เพิ่มการหลั่งของสารสื่อประสาท dopamine (DA) ใน nucleus accumbens<sup>[20]</sup> และ norepinephrine ใน hippocampus และ cerebral cortex ของหนูแรท<sup>[21]</sup> การศึกษา *in vitro* ด้วยวิธี radioreceptor assay (RRA) โดยใช้ [H3] bicuculline methochloride ใน membrane suspension พบว่า Yangonin, kavain, dihydrokavain และ dihydromethysticin เพิ่มจำนวนการจับที่บริเวณ GABA- $\alpha$ <sup>[22]</sup> การศึกษา *in vivo* ที่บริเวณ hippocampus, amygdala และ medulla oblongata พบว่า kava lactones เพิ่มจำนวนการจับของสาร [H3] muscimol กับตัวรับที่บริเวณของสมองส่วน



รูปที่ 1 แบบจำลองที่ใช้ในการทดสอบฤทธิ์คลายกังวลในสัตว์ทดลอง A) elevated plus maze, B) Dark/Light box และ C) Open field test.



ดังกล่าวของหนูแรทอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>[23]</sup> และการศึกษา *in vitro* โดยใช้สมองส่วน brain stem บริเวณ nucleus tractus solitarius ของหนูแรทอายุ 2-5 วัน พบว่าเมื่อให้สาร kavalactones หรือ dihydrokavain ก่อนให้สาร muscimol สามารถลด gastric vagus response ได้<sup>[24]</sup>

4.1.1 การศึกษาฤทธิ์คลายกังวลในพฤติกรรมของสัตว์ทดลองด้วย EPM พบว่า สารสกัด kava ด้วย 96% ethanol (LI 150) สามารถเพิ่มเวลาที่หนูแรทอยู่ในส่วนเปิด และเพิ่มจำนวนร้อยละของการเข้าไปในส่วนเปิดมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม<sup>[25]</sup>

4.1.2 การศึกษาฤทธิ์คลายกังวลทางคลินิก

การทดสอบในกลุ่มของอาสาสมัครปกติที่ไม่เป็นโรควิตกกังวลที่ได้รับสารสกัด kava 70 mg เป็นเวลา 24 สัปดาห์ สามารถลดอาการวิตกกังวลโดยวัดจาก Hamilton Anxiety Scale (HAMA), Clinical Global Impression (CGI), Self-Report Symptom Inventory-90 items revised Anxiety (SCL-90-R-ANX) และ Adjective Mood Scale (AMS)<sup>[26]</sup> และอาสาสมัครปกติที่ได้รับ benzodiazepines ก่อนเป็นเวลา 2 สัปดาห์ และตามด้วยสารสกัดชนิดดังกล่าว 35 mg อีก 3 สัปดาห์ สามารถลดอาการแสดงออกทางความวิตกกังวลได้โดยดูจากผล HAMA, CGI, Subjective well-being score (Bf-s) และ Erlanger Anxiety, Tension and Aggression Scale (EAAS)<sup>[27]</sup> ผู้ป่วยกลุ่ม GAD ได้รับ 30% standardized kavalactones 280 mg/day เป็นเวลา 4 สัปดาห์ สามารถลดจังหวะการเต้นของหัวใจในผู้ป่วย panic ที่ถูกทำให้เกิดความตื่นตระหนกได้<sup>[28]</sup> ขณะที่สารสกัดมาตรฐาน kava lac-

tones 30% (LI 150) 400 mg/day เมื่อผู้ป่วยได้รับเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ไม่ส่งผลให้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Buspiron 10 mg/day และ Opipramol 100 mg/day<sup>[29]</sup> การทดสอบในผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น GAD ไม่เกิน 1 เดือน หรือเพิ่งเริ่มมีรอยโรคพบว่า การได้รับ 250 mg/day aqueous extract ภายใน 3 สัปดาห์ สามารถลดอาการวิตกกังวลได้จากการประเมินด้วย HAMA, Bech Anxiety Inventory (BAI) และ Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)<sup>[30]</sup> ในขณะที่การเพิ่มปริมาณสารสกัด kava lactones จาก 149 mg/day ไปเป็น 280 mg/day ในเวลา 4 สัปดาห์ ไม่มีผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ<sup>[31]</sup> การศึกษาในกลุ่มของผู้ป่วย neurotic anxiety พบว่า 150 mg/day ของ kava special extract WS 1490 เป็นเวลา 4 สัปดาห์ มีผลลดความวิตกกังวลเมื่อใช้การประเมินด้วย Anxiety Sensitivity Index (ASI) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม<sup>[32]</sup> ในขณะที่การใช้ 100 mg/day (30% kava lactones) ร่วมกับ 6.4 mg/day valerian เป็นเวลา 28 วัน มีผลลดความวิตกกังวลจากการประเมินด้วย State-Trait Anxiety Inventory (STAI) แต่ยังคงไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยโรคนอนไม่หลับร่วมกับเกิดความวิตกกังวล<sup>[33]</sup> การศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคซึมเศร้าอย่างรุนแรงร่วมกับการเกิดความวิตกกังวล พบว่าสารสกัดหยาดด้วยน้ำของ kava ปริมาณ 1.8-2.66 g/day เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ไม่สามารถลดความวิตกกังวลได้ เมื่อประเมินด้วย Beck Depression Inventory II (BDI-II)<sup>[30]</sup>

4.1.3 อาการข้างเคียง ความเป็นพิษ และ

ความปลอดภัยในการใช้

จากการศึกษาทางคลินิกของผู้ป่วยและอาสาสมัครจำนวน 1,054 ราย พบผลข้างเคียงต่อระบบย่อยอาหาร และมีอาการอ่อนเพลีย แต่ไม่พบความเป็นพิษต่อดับในผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการศึกษา<sup>[26-33]</sup> ผลลัพธ์ที่มีส่วนผสมของ Kava ถูกถอดออกจากตลาดยุโรปและอเมริกาตั้งแต่ปี 2002 เนื่องจากตรวจพบความเป็นพิษต่อดับในผู้บริโภค<sup>[16]</sup> อย่างไรก็ตาม ปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดความเป็นพิษต่อดับนั้น เกิดขึ้นได้จากเอนไซม์ตับในกระบวนการของ CYP450 ไม่สามารถเมตาบอไลซ์ kavalactones ที่ได้จากส่วนของใบอ่อนและลำต้นที่โผล่พ้นดินได้ นอกจากนี้การสกัดด้วยตัวทำละลายอะซิโตนและเอทานอลนั้นไม่เป็นที่ยอมรับในกระบวนการผลิตสิ่งบริโภค ประมาณ 79% ของประชากรผิวขาวพบความผิดปกติของเอนไซม์ CYP2D6 ซึ่งส่งผลให้การเมตาบอไลซ์ยาบางชนิดช้าลงมาก<sup>[34]</sup> ในคนเอเชียพบเพียง 1%<sup>[35]</sup> จึงอาจเป็นเหตุที่ไม่พบความเป็นพิษต่อดับของผู้บริโภคที่เป็นคนเอเชียแปซิฟิก การลดการทำงานของ CYP450s ของ kava ส่งผลให้ therapeutic window อยู่ในช่วงแคบ การนำเอายาชนิดอื่นมาใช้ร่วมกับ kava ในการรักษาโรควิตกกังวลนั้น ยังไม่พบรายงานอันตรกิริยา (drug interaction)<sup>[36]</sup> WHO แนะนำให้ใช้สารสกัด kava ด้วยตัวทำละลายน้ำเพื่อความปลอดภัย<sup>[36]</sup>

#### 4.2 *Passiflora incarnate* (passion flower)

เป็นสมุนไพรที่ได้รับการจดบันทึกตั้งแต่ปี 1938 โดยมีฤทธิ์คลายกังวล ลดความกระวนกระวาย ลดอาการท้องผูก-ท้องอืด ลดการติดเชื้อ รักษาโรคนอนไม่หลับ รักษาโรคฮีสทีเรีย และโรคประสาทชนิดอ่อนเพลียง่าย (neurasthenia)<sup>[37]</sup> Flavonoids เป็นกลุ่มสารสำคัญออกฤทธิ์ในการคลายกังวล

ประกอบไปด้วย chrysin, vitexin, isovitexin, orientin และ isoorientin<sup>[38]</sup> การศึกษา *in vitro* ในสมองหนูแรท โดยใช้ RRA ของ GABAA receptor antagonist พบว่า passion flower ออกฤทธิ์ไปแย่งจับกับตัวรับดังกล่าว โดยมีค่า IC<sub>50</sub> เท่ากับ 101 µg/ml และเมื่อใช้ Flumazenil ซึ่งมีความจำเพาะเจาะจงสูงที่บริเวณ benzodiazepine site ของ GABAA receptor พบค่า IC<sub>50</sub> เท่ากับ 944 µg/ml และเมื่อใช้ specific antagonist ของตัวรับ GABAB พบ IC<sub>50</sub> เท่ากับ 31 mg/ml ขณะที่ EC<sub>50</sub> ของ GABA uptake เท่ากับ 95.7 µg/ml<sup>[39]</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า สารสกัด passion flower ด้วยวิธี Oregon's Wild Harvest (OWH) เพิ่ม GABA current ในสมองส่วน hippocampus ของหนูแรท ในการศึกษาทางสรีรวิทยาไฟฟ้า<sup>[40]</sup>

4.2.1 การศึกษาฤทธิ์คลายกังวลบน EPM หนูเมาส์ที่ได้รับสารสกัด passion flower ด้วยเอทานอลใช้เวลาอยู่ในด้านเปิดเพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>[41]</sup> ในขณะที่ยังคงอยู่ในแบบของ OWH ที่หนูเมาส์ได้รับ 100 mg ในน้ำดื่มเป็นเวลา 1 สัปดาห์ พบว่า หนูเมาส์แสดงอาการวิตกกังวลเพิ่มขึ้นโดยใช้เวลาอยู่ในด้านเปิดลดลง<sup>[42]</sup> นอกจากนี้การทดลองในหนูเมาส์ โดยฉีดสาร flumazenil ให้สัตว์ทดลองก่อนได้รับสารสกัด passion flower (PI) และทำการทดสอบพฤติกรรมด้วย EPM พบว่า PI ไม่สามารถออกฤทธิ์คลายกังวลในสัตว์ทดลองดังกล่าวได้<sup>[42]</sup> สารสกัด passion flower ด้วยน้ำและน้ำผสมแอลกอฮอล์ 400 mg/kg แสดงฤทธิ์คลายกังวลใน DLB ด้วยการเพิ่มเวลาที่หนูเมาส์อยู่ในด้านสว่างเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม<sup>[43]</sup>

4.2.2 การศึกษาฤทธิ์คลายกังวลทางคลินิก ในกลุ่มอาสาสมัครปกติก่อนการให้ยาชาที่



บริเวณกระดูกสันหลัง พบว่าสารสกัด passion flower ด้วยน้ำ 140 mg/ml ลดความวิตกกังวลได้จากการประเมิน State Anxiety Inventory (SAI)<sup>[44]</sup> ในผู้ป่วย GAD ที่ได้รับสารสกัด 5 หยดต่อวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ แสดงการลดลงของความวิตกกังวลด้วยการประเมิน HAMA<sup>[45]</sup>

4.2.3 อาการข้างเคียง ความเป็นพิษ และความปลอดภัยในการใช้

ไม่พบความเป็นพิษเฉียบพลันของสารสกัด 900 mg/kg เมื่อให้ทางปากในหนูเมาส์<sup>[46]</sup> สารสกัดด้วยเมทานอลที่ปริมาณ 50-1,600 mg/kg เวลา 7 วัน ไม่ทำให้หนูเมาส์ตาย<sup>[47]</sup> ไม่มีรายงานการใช้สารสกัดชนิดนี้เกินขนาดในคน นอกจากนี้ passion flower อาจจะมีการหดตัวของมดลูก จึงเป็นข้อห้ามสำหรับสตรีมีครรภ์<sup>[46]</sup>

4.3 *Hypericum perforatum* (St John's wort)

St John's wort ได้มาจากดอกไม้ของพืชยืนต้นเป็นสมุนไพรแผนโบราณที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ได้รับการรับรองในประเทศเยอรมนีเพื่อใช้ในการรักษาโรควิตกกังวล โรคซึมเศร้า และโรคนอนไม่หลับ สารออกฤทธิ์สำคัญประกอบด้วย hyperforin, hypericin และ pseudohypericin<sup>[48]</sup> จากการศึกษาในสัตว์ พบว่า สารสกัดหยาบ และ hypericin สามารถยับยั้งการทำงานของ monoamine oxidase (MAO) ได้<sup>[49]</sup> การศึกษาโดยใช้ RRA พบว่า hydromethallic extract สามารถจับกับตัวรับ GABAA และ DA transporter ได้ ที่ IC50 5.5 µg/ml และ 24.5 µg/ml ตามลำดับ ส่วน lipophilic extract ออกฤทธิ์ผ่านทาง DA transporter โดยมีค่า IC50 เท่ากับ 12.9 µg/ml<sup>[50]</sup> นอกจากนี้การศึกษาในโรคของคน ยังพบผลฤทธิ์ยับยั้งการผลิตสาร super-

oxide<sup>[51]</sup>

4.3.1 การศึกษาฤทธิ์คลายกังวลบน EPM พบว่า Lyophilized aqueous extracts 5 mg/kg เพิ่มเวลาและการเข้าสู่ส่วนเปิดของหนูเมาส์<sup>[52]</sup> สารสกัดมาตรฐาน 50% ethanol ในปริมาณ 100 และ 200 mg/kg ที่ให้ทางปากเป็นเวลา 3 วันติดต่อกัน เพิ่มเวลาและการเข้าสู่ส่วนเปิดของหนูแรทเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม<sup>[53]</sup> ผลการศึกษาใน DLB สารสกัดหยาบขนาด 1.8 g/kg มีฤทธิ์คลายกังวลในหนูแรท โดยเพิ่มเวลาเริ่มต้นเดินเข้าสู่ส่วนมืดให้มากขึ้น<sup>[54]</sup> ผลการศึกษาใน OFT พบสารสกัดมาตรฐาน 50% ethanol ในปริมาณ 100 และ 200 mg/kg ที่ให้ทางปากเป็นเวลา 3 วันติดต่อกัน เพิ่มเวลาที่หนูแรทวิ่งเข้าสู่ส่วนกลางของ OFT<sup>[53]</sup> นอกจากนี้ สารสกัดมาตรฐานที่ให้ทางปาก 150 และ 300 mg/kg ลดเวลาในการหยุดนิ่งของการทดสอบด้วย force swim test และเมื่อให้สารสกัดดังกล่าวเป็นเวลา 7 วันติดต่อกัน หนูแรทแสดงการเข้าสู่ส่วนที่ควรหลีกเลี่ยงเพิ่มขึ้น (escape avoidance) ในการทดสอบด้วย elevated T maze<sup>[55]</sup>

4.3.2 การศึกษาฤทธิ์คลายกังวลทางคลินิก

ผู้ป่วย OCD 12 ราย ได้รับการรักษาด้วย St John's wort ปริมาณ 300-1,800 mg/day วันละ 2 ครั้งติดต่อกันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ มีอาการดีขึ้นจากการประเมินด้วย Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)<sup>[56]</sup> ในขณะที่นักวิจัยอีกกลุ่มพบว่า ผู้ป่วยที่เพิ่งถูกวินิจฉัยว่าเป็น OCD ไม่เกิน 1 ปี จำนวน 16 ราย ได้รับ St John's wort ในขนาด 600-1,800 มิลลิกรัม เป็นเวลา 12 สัปดาห์ การประเมินด้วย Y-BOCS มีค่าลดลงในกลุ่มผู้ป่วย แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ

เทียบกับกลุ่มควบคุม<sup>[57]</sup> การศึกษาในกลุ่มของผู้ป่วย GAD และ social phobia จำนวน 40 ราย ที่ได้รับสารสกัด St John's wort 1,676 mg/day เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ไม่พบฤทธิ์คล้ายกังวลเมื่อประเมินด้วย Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS)<sup>[57]</sup> ผู้ป่วย 500 รายที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคซึมเศร้าร่วมกับการเกิดความวิตกกังวล ได้รับสารสกัดมาตรฐาน St John's wort (WS 5572) 600 mg/kg ร่วมกับสารสกัด Valerian เป็นเวลา 6 สัปดาห์ สามารถลดอาการวิตกกังวลได้ เมื่อประเมินด้วย HAMA<sup>[58]</sup> ในขณะที่ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าอย่างรุนแรงร่วมกับเกิดความวิตกกังวล จำนวน 28 ราย พบว่า สารสกัดหยาบ St John's wort 1-3 g/tablet ให้รับประทาน 3 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ไม่สามารถลดความวิตกกังวลลงได้เมื่อประเมินด้วย BDI-II<sup>[59]</sup>

4.3.3 อาการข้างเคียง ความเป็นพิษและความปลอดภัยในการใช้

ผู้ป่วยที่ได้รับการทดสอบด้วยสารสกัด St John's wort เกิดความผิดปกติของการนอนหลับ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย แพ้แสงแดด และมีผลต่อระบบทางเดินอาหาร โดยไม่มีรายงานเกี่ยวกับความเป็นพิษต่อตับ<sup>[56-59]</sup> การแพ้แสงแดดในผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัด St John's wort มีรายงานเพียงแค่ 2 ราย<sup>[60]</sup> อย่างไรก็ตาม กรณีดังกล่าวอาจจะเกิดขึ้นได้จากผลของ St John's wort ที่มีลักษณะคล้ายการออกฤทธิ์ของ Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) ในการนำไปใช้กับผู้ป่วยโรคซึมเศร้าอย่างรุนแรง เมื่อผู้ป่วยได้รับสารสกัด St John's wort จึงมีความเป็นไปได้ที่จะมีผลในการเพิ่มความเสี่ยงต่อแสง ในการศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด 3,250 ราย 0.6% มีความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร 0.5% พบอาการแพ้ และ 0.4% เกิดอาการอ่อนเพลีย<sup>[61]</sup> พบ

รายงานการใช้ในกลุ่มแม่ที่ให้นมบุตร ทารกที่ได้รับน้ำนมจากแม่ที่รับประทานสารสกัดนี้ พบอาการโคลิค (colic) 2 ราย ง่วงซึม (drowsiness) 2 ราย และเชื่องซึม (lethargy) 1 ราย<sup>[62]</sup> ไม่พบความผิดปกติของการพัฒนาความจำ การเจริญเติบโต และพฤติกรรมที่ผิดปกติหลังคลอด จากการศึกษาในหนูเมาส์ที่ได้รับสารสกัดชนิดนี้ในขณะตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตาม ลูกของสัตว์ทดลองที่เกิดมาจะมีน้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่ากลุ่มควบคุม<sup>[63-65]</sup>

#### 4.4 *Centella asiatica* (Buabok)

*Centella asiatica* หรือ บัวบก เป็นพืชสมุนไพรในเขตร้อนที่พบได้ทั่วไปทางตอนใต้ของเอเชีย แอฟริกา และในมาดากัสการ์ เป็นสมุนไพรที่ใช้ในการรักษาโรควิตกกังวลเพื่อผ่อนคลายผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด<sup>[66]</sup> บัวบกมีสารสำคัญทางพฤกษศาสตร์ คือ triterpenes ซึ่งประกอบไปด้วย asiatic acid, asiaticoside, medecassic acids และ medecassoside<sup>[67]</sup> การศึกษาในหนูแรทพบว่า บัวบกมีผลเพิ่มระดับสารสื่อประสาท 5-HT, NE และ DA ในสมองใหญ่ ฮิปโปแคมปัส และ ทาลามัส พร้อมกับไปลดระดับของ cortisol ในเลือดหนูแรทที่ถูกกระตุ้นให้เกิดภาวะซึมเศร้า<sup>[68]</sup> และหนูเมาส์ที่ถูกกระตุ้นให้เกิดความเครียด<sup>[12]</sup> สารสกัดมาตรฐานของบัวบก (ECa233) เพิ่มการยืดยาวออกของแขนงเส้นประสาทโดยผ่านกลไกทาง ERK1/2 และ Akt ของเซลล์นิวโรลาสโตมาใน *in vitro*<sup>[69]</sup> ป้องกันการตายของเซลล์ที่เกิดจากสารเบต้าอะไมลอยด์ ด้วยการเพิ่มจำนวนไมโทคอนเดรียและเพิ่มจำนวนยีนที่กระตุ้นให้เกิดสาร antioxidant<sup>[70]</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า สารสกัดบัวบกเพิ่มการทำงานของ glutamic acid decarboxylase (GAD) ในสมองของหนูแรทอีกด้วย<sup>[71]</sup>

4.4.1 ผลการศึกษาใน EPM สารสกัด บัวบก (HNP) 200 mg/kg ที่ให้ทางปาก ก่อนการ ทดลอง 1 ชั่วโมง มีฤทธิ์คลายกังวลอย่างชัดเจน โดยการเพิ่มจำนวนครั้งและเวลาที่หนูแห่อยู่บน แขนด้านเปิด เช่นเดียวกับ asiaticoside ซึ่งเป็น สารสำคัญในกลุ่ม triterpenes ปริมาณ 3-10 mg/kg<sup>[72]</sup> ซึ่งตรงกับฤทธิ์คลายกังวลของสารสกัด มาตรฐานบัวบก ECa233 นอกจากนี้ ECa233 30-100 mg/kg, asiaticoside 10 mg/kg และ medicassoside 16 mg/kg ยังสามารถป้องกัน ความวิตกกังวลที่เกิดขึ้นจากความเครียดได้ เมื่อให้ สารทดสอบดังกล่าวในหนูเมาส์ที่ถูกกระตุ้นให้เกิด ความเครียดโดยการทำให้ immobilization stress เป็นเวลา 7 วัน<sup>[12]</sup> ECa233 30-100 mg/kg ให้ทาง ปากก่อนการทดลอง 1 ชั่วโมง เพิ่มเวลาที่หนูเมาส์ อยู่ในด้านสว่างของ DLB ได้อย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม<sup>[12]</sup> Asiaticoside 3-5 mg/kg และ ECa233 30-100 mg/kg เพิ่มเวลาของสัตว์ทดลองที่บริเวณตรงกลางของ OFT ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม ควบคุม<sup>[12,72]</sup> Asiaticoside 1 mg/kg ให้ทางปาก ในหนูแรทก่อนการทดลอง 1 ชั่วโมงแสดงฤทธิ์ คลายกังวลใน social interaction โดยลดเวลาใน การสำรวจสิ่งแวดล้อม<sup>[72]</sup> นอกจากนี้ Asiaticoside 5 mg/kg ให้ทางปากในหนูแรทก่อนการ ทดลอง 1 ชั่วโมง แสดงฤทธิ์คลายกังวลใน Vogel test (0.1 mA) โดยไปเพิ่มจำนวนครั้งในการเสียน้ำ<sup>[72]</sup>

4.4.2 การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี 40 ราย พบว่าสารสกัดบัวบก 12 g ที่ให้อาสาสมัคร รับประทาน 30 และ 60 นาที ก่อนการกระตุ้นให้ เกิดความตระหนก ลดการตอบสนองต่อการกระตุ้น ดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>[73]</sup> ผู้ป่วยโรคจิต

กังวลแบบ GAD 9 ใน 33 ราย ที่ได้รับสารสกัดบัวบก ด้วยน้ำและเอทานอล 500 mg วันละ 2 ครั้งใน 8 สัปดาห์ ลดความวิตกกังวลอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติเมื่อทำการประเมินด้วย HAMA<sup>[74]</sup>

4.4.3 อาการข้างเคียง ความเป็นพิษและ ความปลอดภัยในการใช้ นอกจากผลระยะเฉียบพลันที่ ผิดหวัง<sup>[75]</sup> ยังคงไม่พบรายงานอื่นที่เกิดจากการใช้ สารสกัดบัวบกในคน การทดสอบโดยการให้สาร สกัดบัวบก 8 g/kg เป็นเวลา 1 สัปดาห์ ไม่พบการ ตายของสัตว์ทดลอง<sup>[76]</sup> และเมื่อให้สารสกัดบัวบก 20-1,200 mg/kg/day เป็นเวลา 6 เดือน ไม่มีผลต่อ น้ำหนักตัว การเปลี่ยนแปลงระดับสารเคมีในเลือด และพยาธิวิทยาของอวัยวะภายใน<sup>[77]</sup> ขณะที่อีกงาน วิจัยหนึ่งพบว่าสารสกัดบัวบก 1,000 mg/kg/day (ไม่มีรายงานวิธีการสกัด) เมื่อให้เป็นเวลา 30 วัน พบความเป็นพิษในตับของหนูแรท<sup>[78]</sup> ผลที่ขัดแย้ง กันอาจจะเนื่องมาจากวิธีการสกัดของสมุนไพรบัวบก เนื่องจากรายงานการทดลองในคนยังมีจำนวนไม่ มากและระยะเวลาที่สั้นในการทดสอบ รวมถึงสาร สกัดที่มีปริมาณน้อย จึงยังไม่มีรายงานความเป็น พิษและความปลอดภัยในการใช้สารสกัดชนิดนี้

## บทวิจารณ์

ปัจจุบันมีพืชสมุนไพรที่นำมาใช้รักษาโรคจิต กังวลอย่างมากมายหลากหลายชนิด อย่างไรก็ตาม สมุนไพรทั้ง 4 ชนิดที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น ก็ยังไม่ สามารถที่จะนำมาใช้เป็นยารักษาโรคได้อย่างถูกต้อง และมีประสิทธิภาพ เนื่องจากข้อจำกัดของสมุนไพร ทั้งจากสายพันธุ์ พื้นที่เก็บเกี่ยว โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ปริมาณสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ในแต่ละการทดสอบมี ปริมาณที่ไม่เท่ากัน และจากรายงานที่รวบรวมข้อมูล ได้ก็ยังไม่สามารถระบุปริมาณสารสำคัญของสมุนไพร

ตารางที่ 3 สรุปสารสกัดที่ใช้ ปริมาณการใช้ รูปแบบในการศึกษาของสมุนไพรทั้ง 4 ชนิด

|                             | Extract                              | Dose and Time                                                  | Animal test or Clinical studies     |
|-----------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <i>Piper methysticum</i>    | 96% Ethanol (LI150)                  | 120-240 mg/kg 1 hr (rat)                                       | ↓ anxiety on EPM                    |
|                             | Ethanol                              | 88 mg/kg 1hr (mouse)                                           | ↓ anxiety on EPM                    |
|                             | WS 1490                              | 70 mg/day 24 weeks (HV)                                        | ↓ HAMA, CGI, SCL-90-R-Anx, AMS      |
|                             | WS 1490                              | 35 mg/day 3 weeks after 2 weeks benzodiazepines treatment (HV) | ↓ HAMA, CGI, Bf-s, EAAS             |
|                             | Standardized 30% kavalactones        | 280 mg/day 4 weeks (GAD)                                       | Improve baroreflex control          |
|                             | LI 150                               | 400 mg/day 8 weeks (GAD)                                       | ↓ HAMA                              |
|                             | Aqueous                              | 250 mg/day 3 weeks (GAD)                                       | ↓ HAMA, BAI, MADRS                  |
|                             | 70 mg Kavalactones                   | 149 to 280 mg/day 4 weeks (GAD)                                | No change on HAMA, HADS, SARA       |
|                             | WS 1490                              | 35 mg/day 4 weeks (NA)                                         | No change on ASI                    |
|                             | 30% Kavalactones + 1% Valerenic acid | 100 mg/day + 6.4 mg/day 4 weeks (Anxiety with insomnia)        | No change on STAI                   |
|                             | Aqueous                              | 1.8-2.6 g/day 4 weeks (anxiety with depression)                | No change on BDI-II                 |
|                             | 55% Kavaina                          | 100-200 mg/day 12 weeks (perimenopausal with anxiety)          | ↓ STAI                              |
| <i>Passiflora incarnate</i> | Ethanol                              | 375 mg/kg 1 hr (mouse)                                         | ↓ anxiety on EPM                    |
|                             | Methanol and Aqueous                 | 100-300 mg/kg 1 hr (mouse)                                     | ↓ anxiety on EPM                    |
|                             | OWH                                  | 100 mg/day 1 week (mouse)                                      | ↑ anxiety on EPM                    |
|                             | Hydroalcoholic and Aqueous           | 400 mg/kg 1 hr (mouse)                                         | ↓ anxiety on DLB and staircase test |
|                             | Aqueous                              | 140 mg/ml 0.5-1 hr (pre-spinal block)                          | ↓ SAI                               |
|                             | No report                            | 500 mg/ml 0.5-1 hr (pre-surgery)                               | ↓ ANRS                              |
|                             | No report                            | 5 drop/day 4 weeks (GAD)                                       | ↓ HAMA                              |
| <i>Hypericum perforatum</i> | Aqueous                              | 5 mg/kg 1 hr (mouse)                                           | ↓ anxiety on EPM                    |
|                             | 50% Ethanol                          | 100-200 mg/kg 3 day (rat )                                     | ↓ anxiety on EPM                    |
|                             | Total Extract                        | 1.8 g/kg 1hr (rat)                                             | ↓ anxiety on DLB                    |
|                             | 50% Ethanol                          | 100-200 mg/kg 3 days (rat)                                     | ↓ anxiety on OFT                    |
|                             | LI 160                               | 150-300 mg/kg 7 days (rat)                                     | ↓ anxiety on FST, ETM               |
|                             | 0.3 % hypericin                      | 300-1800 mg/2 times/day 12 weeks (OCD)                         | ↓ Y-BOCS                            |
|                             | No report                            | 600-1800 mg/day 12 weeks (OCD)                                 | No change on Y-BOCS                 |
|                             | No report                            | 1676 mg/day 12 weeks (GAD)                                     | No change on LSAS                   |
|                             | No report                            | 1676 mg/day 12 weeks (SP)                                      | No change on LSAS                   |
|                             | WS 5572                              | 600 mg/day + valerian 6 weeks (anxiety with depression)        | ↓ HAMA                              |
|                             | Total extract                        | 1-3 g/tablet 3 times/day 4 weeks (MDD+anxiety)                 | No change on BDI-II                 |
| <i>Centella asiatica</i>    | HNP                                  | 200 mg/kg 1hr (rat)                                            | ↓ anxiety on EPM                    |
|                             | asiaticoside                         | 1-10 mg/kg 1 hr (rat)                                          | ↓ anxiety on EPM, SI, Vogel test    |
|                             | ECa233                               | 30-100 mg/kg 1 hr (mouse)                                      | ↓ anxiety on EPM, DLB, OFT.         |
|                             | ECa233,                              | 30-100 mg/kg 2 times/day 1 weeks (mouse)                       | ↓ anxiety on EPM                    |
|                             | Asiaticoside                         | 10 mg/kg 2 times/day 1 weeks (mouse)                           | ↓ anxiety on EPM                    |
|                             | Medicassoside                        | 10 mg/kg 2 times/day 1 weeks (mouse)                           | ↓ anxiety on EPM                    |

### ตารางที่ 3 (ต่อ) สรุปสารสกัดที่ใช้ ปริมาณการใช้ รูปแบบในการศึกษาของสมุนไพรทั้ง 4 ชนิด

|  |                     |                            |                    |
|--|---------------------|----------------------------|--------------------|
|  | Total extract       | 12 g 0.5-1 hr (HV)         | ↓ startle response |
|  | Ethanol and Aqueous | 500 mg/2 times/day 8 weeks | ↓HAMA              |

ที่มา: สรุปจากรายงานการวิจัย<sup>[15-78]</sup>

**อักษรย่อ:** EPM = Elevated Plus Maze; HV = Healthy Volunteer; HAMA = Hamilton Anxiety Scale; CGI = Clinical Global Impression; SCL-90-R-ANX = Self-Report Symptom Inventory-90 items revised Anxiety; AMS = Adjective Mood Scale; Bf-s = Subjective well-being score; EAAS = Erlanger Anxiety, Tension and Aggression Scale; GAD = General Anxiety Disorder; BAI = Bech Anxiety Inventory; MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; SARA = Self-Assessment of Resilience and Anxiety; NA = Neurotic Anxiety; ASI = Anxiety Sensitivity Index; STAI = State-Trait Anxiety Inventory; BDI-II = Beck Depression Inventory II; DLB = Dark/Light Box; ANRS = Anxiety Numeric Rating Scale; OFT = Open Field Test; FST = Force Swim Test; OCD = Obsessive Compulsive Disorder; Y-BOCS = Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; OWH = Oregon's Wild Harvest; LSAS = Liebowitz Social Anxiety Scale; SP = Social Phobia; MDD = Major Depression Disorder; SI = Social Interaction

ดังกล่าวในแต่ละการศึกษาซึ่งได้แสดงไว้ในตารางที่ 3 จึงทำให้งานวิจัยที่ออกมาในแต่ละครั้งไม่สามารถนำมาเทียบเคียงประสิทธิผลในการรักษาได้ ทั้งนี้การศึกษาวิจัยสมุนไพรแต่ละชนิด มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องพัฒนาสารสกัดมาตรฐานสมุนไพรและกำหนดสารออกฤทธิ์ให้คงที่เพื่อความแม่นยำของผลงานวิจัยที่ได้รับ และสามารถนำไปอ้างอิงในการศึกษาฤทธิ์อย่างอื่นต่อไปได้

### เอกสารอ้างอิง

1. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, *et al.* The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(9):655-79.
2. Bureau of Policy and Strategy, Ministry of Public Health. Thailand Health Profile 2008-2010. Bangkok: The War Veterans Organization of Thailand. [internet]. 2013. [cited 2015 Jun 22]; Available from: [http://wops.moph.go.th/ops/thp/thp/en/index.php?id=288 &group\\_=05&page=view\\_doc](http://wops.moph.go.th/ops/thp/thp/en/index.php?id=288 &group_=05&page=view_doc)
3. PubMed. US National Library of Medicine National Institutes of Health. [Internet]. [cited 2015 Jun 15]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
4. Scopus. [Internet]. [cited 2015 Jun 20]; Available from: <https://www.scopus.com/>

5. Google Scholar. [Internet]. [cited 2015 Jun 28]; Available from: <https://scholar.google.co.th/>
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: Text Revision; 2000. p. 429-30.
7. Hoffman EJ, Mathew SJ. Anxiety disorders: a comprehensive review of pharmacotherapies. *Mt Sinai J Med.* 2008;75(3):248-62.
8. Sarris J, McIntyre E, Camfield DA. Plant-based medicines for anxiety disorders, part 1: a review of preclinical studies. *CNS Drugs.* 2013;27(3):207-19.
9. Kalueff AV, Tuohimaa P. Experimental modeling of anxiety and depression. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2004;64(4):439-48.
10. Lister RG. Ethologically-based animal models of anxiety disorders. *Pharmacol Ther.* 1990;46(3):321-40.
11. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods.* 1985;14(3):149-67.
12. Wanasuntronwong A, Tantisira MH, Tantisira B, Watanabe H. Anxiolytic effects of standardized extract of *Centella asiatica* (Eca 233) after chronic immobilization stress in mice. *J Ethnopharmacol.* 2012;143(2):579-85.
13. Bourin M, Hascoet M. The mouse light/dark box test. *Eur J Pharmacol.* 2003;463(1-3):55-65.
14. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol.* 2003;463(1-3):3-33.

15. Singh YN, Singh NN. Therapeutic potential of kava in the treatment of anxiety disorders. *CNS Drugs*. 2002;16(11): 731-43.
16. Clouatre DL. Kava kava: examining new reports of toxicity. *Toxicol Lett*. 2004;150(1):85-96.
17. Magura EI, Kopanitsa MV, Gleitz J, Peters T, Krishtal OA. Kava extract ingredients, (+)-methysticin and (+/-)-kavain inhibit voltage-operated Na(+)-channels in rat CA1 hippocampal neurons. *Neuroscience*. 1997;81(2):345-51.
18. Gleitz J, Tosch C, Beile A, Peters T. The protective action of tetrodotoxin and (+/-)-kavain on anaerobic glycolysis, ATP content and intracellular Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> of anoxic brain vesicles. *Neuropharmacology*. 1996;35(12):1743-52.
19. Martin HB, McCallum M, Stofer WD, Eichinger MR. Kavain attenuates vascular contractility through inhibition of calcium channels. *Planta Med*. 2002;68(9):784-9.
20. Baum SS, Hill R, Rommelspacher H. Effect of kava extract and individual kavapyrones on neurotransmitter levels in the nucleus accumbens of rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1998;22(7):1105-20.
21. Seitz U, Schule A, Gleitz J. [3H]-monoamine uptake inhibition properties of kava pyrones. *Planta Med*. 1997; 63(6):548-9.
22. Boonen G, Haberlein H. Influence of genuine kavapyrone enantiomers on the GABA-A binding site. *Planta Med*. 1998;64(6):504-6.
23. Jussofie A, Schmiz A, Hiemke C. Kavapyrone enriched extract from *Piper methysticum* as modulator of the GABA binding site in different regions of rat brain. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994;116(4):469-74.
24. Yuan CS, Dey L, Wang A, Mehendale S, Xie JT, Aung HH, et al. Kavalactones and dihydrokavain modulate GABAergic activity in a rat gastric-brainstem preparation. *Planta Med*. 2002;68(12):1092-6.
25. Rex A, Morgenstern E, Fink H. Anxiolytic-like effects of kava-kava in the elevated plus maze test-a comparison with diazepam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(5):855-60.
26. Volz HP, Kieser M. Kava-kava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders-a randomized placebo-controlled 25-week outpatient trial. *Pharmacopsychiatry*. 1997;30(1):1-5.
27. Malsch U, Kieser M. Efficacy of kava-kava in the treatment of non-psychotic anxiety, following pretreatment with benzodiazepines. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;157 (3):277-83.
28. Watkins LL, Connor KM, Davidson JR. Effect of kava extract on vagal cardiac control in generalized anxiety disorder: preliminary findings. *J Psychopharmacol*. 2001; 15(4):283-6.
29. Boerner RJ, Sommer H, Berger W, Kuhn U, Schmidt U, Mannel M. Kava-Kava extract LI 150 is as effective as opipramol and buspirone in generalised anxiety disorder-an 8-week randomized, double-blind multi-centre clinical trial in 129 out-patients. *Phytomedicine*. 2003;10 Suppl 4:38-49.
30. Sarris J, Kavanagh DJ, Byrne G, Bone KM, Adams J, Deed G. The Kava Anxiety Depression Spectrum Study (KADSS): a randomized, placebo-controlled crossover trial using an aqueous extract of *Piper methysticum*. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;205(3):399-407.
31. Connor KM, Davidson JR. A placebo-controlled study of Kava kava in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(4):185-8.
32. Gastpar M, Klimm HD. Treatment of anxiety, tension and restlessness states with Kava special extract WS 1490 in general practice: a randomized placebo-controlled double-blind multicenter trial. *Phytomedicine*. 2003;10(8):631-9.
33. Jacobs BP, Bent S, Tice JA, Blackwell T, Cummings SR. An internet-based randomized, placebo-controlled trial of kava and valerian for anxiety and insomnia. *Medicine*. 2005;84(4):197-207.
34. Poolsup N, Li Wan Po A, Knight TL. Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy. *J Clin Pharm Ther*. 2000; 25(3):197-220.
35. Wanwimolruk S, Bhawan S, Coville PF, Chalcroft SC. Genetic polymorphism of debrisoquine (CYP2D6) and proguanil (CYP2C19) in South Pacific Polynesian populations. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(5):431-5.
36. Sarris J, LaPorte E, Schweitzer I. Kava: a comprehensive review of efficacy, safety, and psychopharmacology. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45(1):27-35.
37. Wohlmuth H, Penman KG, Pearson T, Lehmann RP. Pharmacognosy and chemotypes of passionflower (*Passiflora incarnata* L.). *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2010;33(6):1015-8.
38. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linnaeus. *J Ethnopharmacol*. 2001;78(2-3):165-70.
39. Appel K, Rose T, Fiebich B, Kammler T, Hoffmann C, Weiss G. Modulation of the gamma-aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytother Res*.



- 2011;25(6):838-43.
40. Elsas SM, Rossi DJ, Raber J, White G, Seeley CA, Gregory WL, et al. *Passiflora incarnata* L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons *in vitro*, and show anxiogenic and anticonvulsant effects *in vivo*, varying with extraction method. *Phytomedicine*. 2010;17(12):940-9.
  41. Grundmann O, Wahling C, Staiger C, Butterweck V. Anxiolytic effects of a passion flower (*Passiflora incarnata* L.) extract in the elevated plus maze in mice. *Die Pharmazie*. 2009;64(1):63-4.
  42. Grundmann O, Wang J, McGregor GP, Butterweck V. Anxiolytic activity of a phytochemically characterized *Passiflora incarnata* extract is mediated via the GABAergic system. *Planta Med*. 2008;74(15):1769-73.
  43. Soulimani R, Younos C, Jarmouni S, Bousta D, Misslin R, Mortier F. Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. *J Ethnopharmacol*. 1997;57(1):11-20.
  44. Aslanargun P, Cuvas O, Dikmen B, Aslan E, Yuksel MU. *Passiflora incarnata* Linnaeus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *J Anesth*. 2012;26(1):39-44.
  45. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(5):363-7.
  46. Fisher AA, Purcell P, Le Couteur DG. Toxicity of *Passiflora incarnata* L. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2000;38(1):63-6.
  47. Gupta RK, Kumar D, Chaudhary AK, Maithani M, Singh R. Antidiabetic activity of *Passiflora incarnata* Linn. in streptozotocin-induced diabetes in mice. *J Ethnopharmacol*. 2012;139(3):801-6.
  48. Nathan PJ. *Hypericum perforatum* (St John's Wort): a non-selective reuptake inhibitor? A review of the recent advances in its pharmacology. *J Psychopharmacol*. 2001;15(1):47-54.
  49. Thiede HM, Walper A. Inhibition of MAO and COMT by hypericum extracts and hypericin. *J Geriatric Psychiatry Neurol*. 1994;7 Suppl 1:S54-6.
  50. Gobbi M, Moia M, Pirona L, Morizzoni P, Mennini T. *In vitro* binding studies with two *Hypericum perforatum* extracts-hyperforin, hypericin and biapigenin-on 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, GABA(A)/benzodiazepine, sigma, NPY-Y1/Y2 receptors and dopamine transporters. *Pharmacopsychiatry*. 2001;34 Suppl 1:S45-8.
  51. Hunt EJ, Lester CE, Lester EA, Tackett RL. Effect of St. John's wort on free radical production. *Life Sci*. 2001;69(2):181-90.
  52. Coleta M, Campos MG, Cotrim MD, Proenca da Cunha A. Comparative evaluation of *Melissa officinalis* L., *Tilia europaea* L., *Passiflora edulis* Sims. and *Hypericum perforatum* L. in the elevated plus maze anxiety test. *Pharmacopsychiatry*. 2001;34 Suppl 1:S20-1.
  53. Kumar V, Jaiswal AK, Singh PN, Bhattacharya SK. Anxiolytic activity of Indian *Hypericum perforatum* Linn: an experimental study. *Indian J Exp Biol*. 2000;38(1):36-41.
  54. Vandenbogaerde A, Zanolli P, Puia G, Truzzi C, Kamuhabwa A, De Witte P, et al. Evidence that total extract of *Hypericum perforatum* affects exploratory behavior and exerts anxiolytic effects in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2000;65(4):627-33.
  55. Beijamini V, Andreatini R. Effects of *Hypericum perforatum* and paroxetine on rat performance in the elevated T-maze. *Pharmacological Research*. 2003;48(2):199-207.
  56. Taylor LH, Kobak KA. An open-label trial of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(8):575-8.
  57. Kobak KA, Taylor LV, Warner G, Futterer R. St. John's wort versus placebo in social phobia: results from a placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(1):51-8.
  58. Muller D, Pfeil T, von den Driesch V. Treating depression comorbid with anxiety-results of an open, practice-oriented study with St John's wort WS 5572 and valerian extract in high doses. *Phytomedicine*. 2003;10 Suppl 4:25-30.
  59. Sarris J, Kavanagh DJ, Deed G, Bone KM. St. John's wort and Kava in treating major depressive disorder with comorbid anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled pilot trial. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(1):41-8.
  60. Schulz HU, Schurer M, Bassler D, Weiser D. Investigation of the effect on photosensitivity following multiple oral dosing of two different hypericum extracts in healthy men. *Arzneimittel-Forschung*. 2006;56(3):212-21.
  61. Woelk H, Burkard G, Grunwald J. Benefits and risks of the hypericum extract LI 160: drug monitoring study with 3250 patients. *J Geriatric Psychiatry and Neurol*. 1994;7 Suppl 1:S34-8.
  62. Lee A, Minhas R, Matsuda N, Lam M, Ito S. The safety of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) during breast-feeding. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(8):966-8.

63. Rayburn WF, Gonzalez CL, Christensen HD, Harkins TL, Kupiec TC. Impact of hypericum (St.-John's-wort) given prenatally on cognition of mice offspring. *Neurotoxicol Teratol.* 2001;23(6):629-37.
64. Rayburn WF, Gonzalez CL, Christensen HD, Stewart JD. Effect of prenatally administered hypericum (St John's wort) on growth and physical maturation of mouse offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(2):191-5.
65. Rayburn WF, Christensen HD, Gonzalez CL. Effect of antenatal exposure to Saint John's wort (Hypericum) on neurobehavior of developing mice. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(5):1225-31.
66. Jamil SS, Nizami Q, Salam M. *Centella asiatica* (linn.) Urban: A review. *Natural Products Radiance.* 2007;6:158-170.
67. Somboonwong J, Kankaisre M, Tantisira B, Tantisira MH. Wound healing activities of different extracts of *Centella asiatica* in incision and burn wound models: an experimental animal study. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12:103.
68. Chen Y, Han T, Rui Y, Yin M, Qin L, Zheng H. Effects of total triterpenes of *Centella asiatica* on the corticosterone levels in serum and contents of monoamine in depression rat brain. *Zhong Yao Cai.* 2005;28(6):492-6.
69. Wijeweera P, Arnason JT, Koszycki D, Merali Z. Evaluation of anxiolytic properties of Gotukola-(*Centella asiatica*) extracts and asiaticoside in rat behavioral models. *Phytomedicine.* 2006;13(9-10):668-76.
70. Wanakhachornkrai O, Pongrakhananon V, Chunhacha P, Wanasuntronwong A, Vattanajun A, Tantisira B, et al. Neuritogenic effect of standardized extract of *Centella asiatica* ECa233 on human neuroblastoma cells. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13:204.
71. Gray NE, Sampath H, Zweig JA, Quinn JF, Soumyanath A. *Centella asiatica* Attenuates  $\beta$ -amyloid-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *J Alzheimers Dis.* 2015;45(3):933-46.
72. Awad R, Levac D, Cybulska P, Merali Z, Trudeau VL, Arnason JT. Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of the gamma-aminobutyric acid (GABA) system. *Canad J Physiol Pharmacol.* 2007;85(9):933-42.
73. Bradwejn J, Zhou Y, Koszycki D, Shlik J. A double-blind, placebo-controlled study on the effects of Gotu Kola (*Centella asiatica*) on acoustic startle response in healthy subjects. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(6):680-4.
74. Jana U, Sur TK, Maity LN, Debnath PK, Bhattacharyya D. A clinical study on the management of generalized anxiety disorder with *Centella asiatica*. *Nepal Med Coll J.* 2010;12(1):8-11.
75. Izu R, Aguirre A, Gil N, Diaz-Perez JL. Allergic contact dermatitis from a cream containing *Centella asiatica* extract. *Contact Dermatitis.* 1992;26(3):192-3.
76. Chivapat S, Chavalittumrongand P, Tantisira MH. Acute and sub-chronic toxicity studies of a standardized extract of *Centella asiatica* ECa233. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2011;35:55-64.
77. Chivapat S, Chavalittumrong P, Attawish A, Boonruad T, Bansiddhi J, Phadungpat S, et al. Toxicity study of *Centella asiatica* (L) urban. *Journal of Thai Traditional & Alternative Medicine.* 2004;2:3-17.
78. Oruganti M, Roy BK, Kumar Singh KK, Prasad R, Kumar S. Safety assessment of *Centella asiatica* in albino rats. *Pharmacognosy Journal.* 2010;2(16):5-11.

**Abstract****Anxiolytic Effects of Some Herbal Medicines: Evidence from Animal Studies and the Possibility of Clinical Use in Humans****Oraphan Wanakhachornkrai\*, Aree Wanasuntronwong<sup>†,‡</sup>***\*Physiology unit, Department of Medical Science, Faculty of Science, Rangsit University, Pathumthani 12000, Thailand.**<sup>†</sup>Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand.**<sup>‡</sup>Corresponding author: aree.wan@mahidol.ac.th*

Anxiety is a mental disorder which leads to the impairment of emotion and behavior. If the symptoms occur for a long period of time, they could alter daily routines and reduce quality of life. This article presents an overview of the clinical presentation of anxiety disorders, classical medications and anxiolytic properties of some herbal medicines. In addition, the animal models for the assessment of anxiety are also mentioned. This review focuses on four herbal medicines that have been proved to possess anxiolytic effects in both preclinical and clinical studies including *Piper methysticum* (kava), *Passiflora incarnata* (passionflower), *Hypericum perforatum* (St. John's wort) and *Centella asiatica* (buabok). Nevertheless, consistent clinical outcome is expected when those herbal medicines are to be used clinically. Thus, it is necessary to standardize all of these herbal medicines to ensure that clinical equivalence could be obtained, and to establish their acceptability as alternative medicines.

**Key words:** anxiolytic effects, anxiety disorder, *Piper methysticum* (kava), *Passiflora incarnata* (passionflower), *Hypericum perforatum* (St. John's wort), *Centella asiatica* (buabok)