

## ฟ้าทะลายโจรและสารสกัดฟ้าทะลายโจร

### ข้อมูลทั่วไป

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ของฟ้าทะลายโจรหรือฟ้าทะลายเป็นพืชที่มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. ex Nees ชื่อสามัญคือ andrographis, kalmegh อยู่ในวงศ์ Acanthaceae เป็นพืชล้มลุก สูงประมาณ 30-70 ซม. กิ่งก้านเป็นสันสี่เหลี่ยม ใบเดี่ยวสีเขียวเข้ม รูปหอก ออกเรียงตรงข้าม ดอกออกเป็นช่อที่ซอกใบหรือปลายกิ่ง ดอกย่อยมีสีขาว ทุกส่วนมีรสขม ฟ้าทะลายโจรถูกนำมาใช้ในการแพทย์แผนจีนมานานโดยใช้ส่วนที่อยู่เหนือดิน (aerial parts) รักษาไข้หวัดใหญ่ เจ็บคอ แผลในปากหรือบนลิ้น อาการไอเฉียบพลันหรือเรื้อรัง ลำไส้อักเสบ โรคบิด ติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ และอาการปวดเวลาปัสสาวะ

ตัวยาของยาเม็ดและยาแคปซูลฟ้าทะลายโจรใช้ผงของส่วนเหนือดินของฟ้าทะลายโจรตำรามาตรฐานยาสมุนไพรของประเทศไทย (Thai Herbal Pharmacopoeia) กำหนดให้วัตถุบริสุทธิ์ฟ้าทะลายโจรมีสารสำคัญคือแลกโตนรวม (total lactone) โดยคำนวณเป็น andrographolide ไม่น้อยกว่าร้อยละ 6 โดยน้ำหนัก (w/w) และปริมาณ andrographolide ไม่น้อยกว่าร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก (w/w)

ข้อบ่งใช้ในบัญชียาหลักแห่งชาติสำหรับโรคของระบบทางเดินหายใจคือใช้บรรเทาอาการเจ็บคอ บรรเทาอาการของโรคหวัด (common cold) เช่น เจ็บคอปวดเมื่อยกล้ามเนื้อโดยมีขนาดและวิธีใช้ดังนี้ บรรเทาอาการหวัดเจ็บคอรับประทานครั้งละ 1.5 กรัม วันละ 4 ครั้ง หลังอาหารและก่อนนอน ฟ้าทะลายโจรมีข้อห้ามใช้ในผู้ที่มีอาการแพ้ฟ้าทะลายโจรหญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร ในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บคอเนื่องจากติดเชื้อ *Streptococcus* group A ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคไตอักเสบเนื่องจากเคยติดเชื้อ *Streptococcus* group A ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจรูมาติก และผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บคอเนื่องจากมีการติดเชื้อแบคทีเรียและมีอาการรุนแรง เช่น มีตุ่มหนองในคอ มีไข้สูงและหนาวสั่น

การศึกษาวินิจฉัยฟ้าทะลายโจรอย่างครบวงจรโดยนักวิจัยทั้งในและนอกประเทศไทยมาแล้ว ซึ่งการวิจัยประกอบไปด้วยการศึกษาที่เกี่ยวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาทั้งในหลอดทดลอง สัตว์ทดลองและการวิจัยทางคลินิก โดยผลการศึกษาในระดับในหลอดทดลอง สัตว์ทดลอง พบว่า สารสกัดจากฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่หลากหลาย อาทิ ฤทธิ์ต้านการอักเสบ โดยสารสำคัญที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ คือ andrographolide, deoxyandrographolide, didehydrodeoxyandrographolide, neoandrographolide และ andrograpanin ฤทธิ์ลดปวด ฤทธิ์ลดไข้ แก้ไอ และนอกจากนี้พบว่าสาร andrographolide มีฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกัน โดยมีผลเพิ่มการแบ่งตัวของ lymphocyte, เพิ่มการสร้าง cytokine, เพิ่มระดับ immunoglobulin G และ เพิ่มระดับของ interferon- $\gamma$  อย่างไรก็ตาม ไม่พบว่าสารสกัดจากฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่ก่อโรคในทางเดินหายใจและทางเดินอาหาร ได้แก่ *Salmonella typhi*, *Shigella* group B, *Escherichia coli*, group A streptococci และ *Staphylococcus aureus* แต่อย่างไรก็ตาม และนอกจากนี้ มีการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกโดยนักวิจัยทั้งในและต่างประเทศศึกษาประสิทธิผลของยาสารสกัดฟ้าทะลายโจรทั้งที่เป็นยาเดี่ยวและยาผสมในโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน เช่น โรคหวัด

# 1 ยา รูปแบบ ขนาดยาและข้อบ่งใช้ที่มีใช้

## 2 1. ผงสมุนไพรฟ้าทะลายโจร

3 ผงสมุนไพรฟ้าทะลายโจร ในท้องตลาดส่วนใหญ่อยู่ในรูปแบบผงสมุนไพรบรรจุแคปซูลเปลือกแข็ง  
4 (hard capsule) ขนาดการใช้มีความหลากหลายตั้งแต่ 0.2-18 มิลลิกรัมต่อวัน (Pharmacovigilance and  
5 Special Access Branch, 2015) ทั้งนี้ในบัญชียาหลักแห่งชาติแนะนำให้รับประทานครั้งละ 1.5-3 กรัม วันละ  
6 4 ครั้ง หลังอาหารและก่อนนอน เท่ากับใช้วันละ 6-12 กรัมต่อวัน เพื่อบรรเทาอาการเจ็บคอ บรรเทาอาการ  
7 ของโรคหวัด (common cold) เช่น เจ็บคอ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ นอกจากนี้ยังแนะนำให้ใช้ในขนาด 500  
8 มิลลิกรัม – 2 กรัม วันละ 4 ครั้ง หลังอาหารและก่อนนอน เท่ากับใช้วันละ 1-8 กรัมต่อวัน เพื่อบรรเทาอาการ  
9 ท้องเสียชนิดที่ไม่เกิดจากการติดเชื้อ เช่น อุจจาระไม่เป็นมูกหรือมีเลือดปน

10 ฟ้าทะลายโจร การแพทย์ดั้งเดิมใช้เป็นยาลดไข้ บรรเทาอาการจากไข้หวัดชนิด common cold  
11 บรรเทาอาการไม่สบายท้อง เช่น จุกเสียดแน่น ไม่เจริญอาหาร ท้องเสีย เป็นต้น ใช้เพิ่มกำลังในการฟื้นตัวใน  
12 ผู้ป่วยที่พักรักษาจากอาการไข้และการติดเชื้อทางเดินหายใจที่ไม่รุนแรง นอกจากนี้ยังถูกใช้ในการรักษาไข้หวัด  
13 ใหญ่ ไอ เจ็บคอ (Pharmacovigilance and Special Access Branch, 2015)

## 14 2. สารสกัดหยาบฟ้าทะลายโจร การเตรียมยาในรูปแบบแคปซูล ข้อกำหนด และปริมาณ andrographolide

15 สารสกัดฟ้าทะลายโจร อยู่ในรูปแบบยาเตรียมสำหรับรับประทานหลายรูปแบบ ส่วนใหญ่อยู่ในรูปผง  
16 สารสกัดฟ้าทะลายโจรบรรจุแคปซูลเปลือกแข็ง (hard capsule) รูปแบบอื่นๆ ได้แก่ แคปซูลเปลือกนิ่ม (soft  
17 capsule) ยาน้ำ ยาเม็ดชนิดเคลือบ และผงแกรนูล

18 ทั้งนี้การเตรียมสารสกัดฟ้าทะลายโจร เตรียมจากการสกัดผงฟ้าทะลายโจรแห้งด้วยสารละลายเอทา  
19 นอล หรือเมทานอล ในอัตราส่วนของการสกัดผงสมุนไพรต่อตัวทำละลายที่แตกต่างกันตั้งแต่ 1:2, 1:1, 14:1  
20 และ 19:1 พบว่าสารสกัดฟ้าทะลายโจรที่เตรียมโดยใช้อัตราส่วนการสกัด 14:1 จะมีปริมาณ  
21 andrographolide ร้อยละ 30-40 ซึ่งเป็นอัตราส่วนที่นิยมใช้มากที่สุด และอัตราส่วนการสกัด 19:1 จะมี  
22 ปริมาณ andrographolide ร้อยละ 20-22 โดยน้ำหนักของสารสกัด ขนาดการใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจรโดย  
23 ส่วนใหญ่แนะนำให้รับประทานครั้งละ 400 มิลลิกรัม 3 ครั้งต่อวัน เทียบเท่ากับการได้รับ andrographolide  
24 ประมาณ 67.2 มิลลิกรัมต่อวัน (Pharmacovigilance and Special Access Branch, 2015) ถึงอย่างไรก็ตาม  
25 พบว่ามีผลิตภัณฑ์ที่แนะนำให้รับประทานสารสกัดฟ้าทะลายโจรที่มีปริมาณ andrographolide เท่ากับ 856.8  
26 มิลลิกรัมต่อวัน และเทียบเท่ากับการรับประทานฟ้าทะลายโจร 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน (Blackmores, 2019)

## 27 3. ยาฉีดอนุพันธ์ andrographolide

28 ตำรับยาแผนจีน Xiyanning เป็นตำรับยาในรูปแบบยาฉีด เป็นตำรับจากสารสกัดฟ้าทะลายโจร ซึ่งมี  
29 ส่วนประกอบหลัก คือ Andrographolide sulphonate ซึ่งเป็นอนุพันธ์ andrographolide ชนิดที่ละลายน้ำได้  
30 ดี (Yang, 2019) ใน Xiyanning 1 มิลลิลิตร มี andrographolide sulfonate อย่างน้อย 0.5 มิลลิกรัม ใน  
31 ผู้ใหญ่ใช้หยดเข้าหลอดเลือดดำวันละไม่เกิน 500 มิลลิกรัมต่อวัน หรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 50-100 มิลลิกรัม ส่วน  
32 เด็กใช้หยดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 5-10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ปรับตามความรุนแรงของอาการ  
33 และโรค ในขนาดไม่เกิน 250 มิลลิกรัมต่อวัน ใช้ต่อเนื่อง 3-7 วัน ขึ้นกับความรุนแรงของโรคและการตอบสนอง

1 ของผู้ป่วย ทั้งนี้ Xiyanning ใช้ในโรคติดเชื้อแบบเฉียบพลันในทางเดินหายใจและทางเดินอาหารทั้งในเด็กและ  
 2 ผู้ใหญ่ (Ding,2020)

3  
 4 **ข้อมูลการศึกษาด้านความเป็นพิษและความปลอดภัย**

5 1. พิษวิทยาในสัตว์ทดลอง

6 ฟ้าทะลายโจรเป็นสมุนไพรที่มีการศึกษามากมาย พบรายงานการศึกษาถึงความเป็นพิษใน  
 7 สัตว์ทดลองเฉียบพลันและกึ่งเฉียบพลันในสัตว์ทดลองของฟ้าทะลายโจรทั้งในรูปแบบผงสมุนไพรและสารสกัด  
 8 ฟ้าทะลายโจรดังแสดงในตาราง ดังนี้

9 **ตารางที่ 1 ข้อมูลการศึกษาพิษวิทยาของสารสกัดฟ้าทะลายโจรและ andrographolide**

สารทดสอบ	การศึกษา	ชนิด สัตว์ทดลอง	Dose/route of administration	ผลการทดสอบ
สารสกัดฟ้าทะลายโจร ด้วยสารละลาย 50% แอลกอฮอล์ (นาถฤดี, 2532)	Acute toxicity	หนูถีบจักร (Swiss albino)	1, 5, 10 g/kg BW oral	LD <sub>50</sub> >15 g/kg BW
			Intraperitoneal	LD <sub>50</sub> เท่ากับ 14.98 g/kg BW
	Subchronic toxicity	หนูขาว (wistar)	0.12 g/kg BW oral (1 เท่าของขนาด รับประทานในคน)	ไม่พบความเป็น พิษหรืออาการ ข้างเคียงใดๆ
			1.2 g/kg BW oral (10 เท่าของขนาด รับประทานในคน)	ไม่พบความเป็น พิษหรืออาการ ข้างเคียงใดๆ
Andrographolide (95.9% purity) (Bothiraja, 2013)	Acute toxicity	Mice	2.4 g/kg BW oral (20 เท่าของขนาด รับประทานในคน)	ไม่พบความเป็น พิษหรืออาการ ข้างเคียงใดๆ
			1, 2, 3, 4,5 g/kg BW oral	LD <sub>50</sub> >5 g/kg BW

สารทดสอบ	การศึกษา	ชนิดสัตว์ทดลอง	Dose/route of administration	ผลการทดสอบ
	Subchronic toxicity	Wistar rat	250, 500 mg/kg BW oral (21 วัน)	ไม่พบความเป็นพิษหรืออาการข้างเคียงใดๆ
<b>สารสกัดฟ้าทะลายโจรด้วยสารละลายแอลกอฮอล์ (6.97% andrographolide)</b> (Worasuttayangkurn, 2019)	Acute toxicity	Swiss albino	0, 0.3, 2, 5 mg/kg BW oral	LD <sub>50</sub> >5 g/kg BW

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20

2. ข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์

ข้อมูล WHO Vigibase ในช่วงปี 2551-2556 พบอาการไม่พึงประสงค์ชนิด anaphylactic จำนวน 16 เหตุการณ์ โดยพบในออสเตรเลีย ไทยและแคนาดาจำนวน 8, 7 และ 1 เหตุการณ์ ตามลำดับ

จากการรวบรวมและวิเคราะห์เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดย Therapeutic Goods Administration (TGA) กระทรวงสาธารณสุขประเทศออสเตรเลีย ในระหว่างปี 2545-2557 พบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีฟ้าทะลายโจรเป็นส่วนประกอบชนิด anaphylactic จำนวน 43 เหตุการณ์ และ allergic-type reaction จำนวน 78 เหตุการณ์ โดยพบว่า จำนวนรายงานอาการไม่พึงประสงค์ทั้งชนิด anaphylactic และ allergic-type reaction จากการใช้ผลิตภัณฑ์สารสกัดฟ้าทะลายโจรด้วยเมททานอล มากกว่าผลิตภัณฑ์ที่สกัดด้วยเอทานอลหรือน้ำ นอกจากนั้นยังพบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ อาจสัมพันธ์กับอัตราส่วนความเข้มข้นของการสกัดที่สูงกว่า 10:1 และสูงกว่าปริมาณเทียบเท่ากับการใช้ฟ้าทะลายโจรขนาดปกติ

3. ข้อมูลการเกิดอันตรกิริยาของฟ้าทะลายโจร andrographolide และอนุพันธ์ กับยาและอาหาร

จากการทำนาย ADME ของ Andrographolide โดยใช้ SWISSADME database พบว่า Andrographolide ไม่ยับยั้งการทำงานของ CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 และ CYP3A4 จะเห็นได้ว่า Andrographolide อาจไม่เกิดอันตรกิริยากับยาหรือสารอื่นๆที่เกิดการ metabolism ผ่าน CYP เหล่านี้ (Enmozhi,2020) แต่ฟ้าทะลายโจร ยับยั้งการทำงานของ CYP1A2, CYP2C9 และ CYP3A4 ซึ่งสามารถเกิดอันตรกิริยากับยาหรือสารอื่นๆที่เกิดการ metabolism ผ่าน CYP เหล่านี้ ดังนั้นควรระมัดระวังการใช้ฟ้าทะลายโจรร่วมกับยาที่ metabolism ผ่าน CYP1A2, CYP2C9 และ CYP3A4 (Pan, 2011)

## 1

## ตัวอย่างยาหรือสารที่เมตาบอลิซึมผ่าน CYP1A2, CYP2C9 และ CYP3A4

CYP1A2	<b>Antipsychotics/ Antidepressants</b> -Clozapine -Fluvoxamine -Imipramine -Olanzapine	<b>Antibiotics</b> -Ciprofloxacin	<b>Miscellaneous</b> -Caffeine -Theophylline -Warfarin	
CYP2C9	<b>NSAIDs</b> -Diclofenac -Ibuprofen -Meloxicam -S-naproxen -Celecoxib	<b>Sulfonylureas</b> -Glyburide -Glibenclamide -Glipizide -Glimepiride	<b>Angiotensin II blockers</b> -Losartan -Irbesartan	<b>Miscellaneous</b> -Phenytoin -Rosiglitazone -Tamoxifen -S-warfarin -Amitriptyline -Fluoxetine
CYP3A4,5,7	<b>Macrolide antibiotics</b> -Clarithromycin -Erythromycin	<b>HMG CoA reductase inhibitors</b> -Atorvastatin -Simvastatin -Lovastatin	<b>Steroid 6 beta- OH</b> -Estradiol -Hydrocortisone -Progesterone -Testosterone	<b>Miscellaneous</b> -Cafergot -Caffeine -Dapsone - Dextromethorphan -Ondansetron -Propranolol

## 2

## 3 งานวิจัยก่อนคลินิกที่เกี่ยวข้อง

4 การศึกษา metabolite profiling ของฟ้าทะลายโจรในใบอ่อน (young leave) และใบแก่ (mature  
5 leaves) โดยวิธีเมแทบอลอไมกส์ใช้  $1^H$  NMR พบว่าใบอ่อน มีสารเมตาบอไลต์ที่สำคัญ ได้แก่  
6 andrographolide, neoandrographolide และ 14-deoxyandrographolide มากกว่าใบแก่ ดังนั้นใบอ่อน  
7 ของฟ้าทะลายโจรที่ควรเก็บเกี่ยวคือเก็บก่อนที่ดอกจะออกดีที่สุด (Tajidin, 2019)

8 รายงานการให้ andrographolide ในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวของหนูทดลอง พบว่า มี  
9 ฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง antibody และการตอบสนองของ delayed-type hypersensitivity นอกจากนี้ยัง  
10 สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immune response) ของหนูทดลองโดยวัดจากการทำงานของ  
11 macrophage (macrophage migration index) กระบวนการเกิด phagocytosis ต่อเชื้อ Escherichia coli  
12 ของหนูทดลอง และการกระตุ้นการเกิด proliferation ของเม็ดเลือดขาวในม้าม

1 จากข้อมูลการจดสิทธิบัตรการใช้ andrographolide และอนุพันธ์เพื่อรักษาโรคซาร์ส (Severe Acute  
2 Respiratory Syndrome: SARS) ซึ่งมีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสในตระกูลโคโรนาไวรัส (Coronavirus)  
3 เช่นเดียวกับโรค Coronavirus disease 2019 (COVID-19) (CN1454592A) และรายงานการศึกษาโมเลคิว  
4 ลาร์ ดอกกิง (Molecular Docking) ของสารสำคัญออกฤทธิ์ของสมุนไพรมานาที่ใช้ในโรคทางเดินหายใจ  
5 จำนวน 93 ชนิด จากตำรับยาจีน โดยพิจารณาจากคุณสมบัติที่ จับได้ดีและมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของตัวรับ  
6 เป้าหมาย และปริมาณมากเพียงพอจากการสกัดสมุนไพรมานา พบว่า andrographolide เป็นสารสำคัญตัวหนึ่งใน  
7 สารสำคัญ 13 ชนิด ที่มีศักยภาพในการนำมาศึกษาพัฒนาเป็นยารักษาโรค COVID- 19 จากคุณสมบัติที่  
8 สามารถจับได้ดีและมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของตัวรับเป้าหมาย คือ 1) Angiotensin converting enzyme 2  
9 (ACE2) receptor ซึ่งเป็นตัวรับบนเซลล์เจ้าบ้าน (host cell) มีบทบาทในขั้นตอนการนำเชื้อไวรัสเข้าสู่เซลล์เจ้า  
10 บ้าน 2) viral main protease (M protease) ซึ่งมีบทบาทในขั้นตอนการสังเคราะห์โปรตีนและการจำลอง  
11 ลักษณะทางพันธุกรรมเพื่อเพิ่มจำนวนไวรัส (viral replication)

12 จากการศึกษาในคอมพิวเตอร์ (*in silico*) ของ andrographolide โดยการศึกษาโมเลคิวลาร์ ดอกกิง  
13 (Molecular Docking) พบว่า andrographolide มีการจับได้ดีและมีฤทธิ์ยับยั้งการจับ protease ของไวรัส  
14 SARS-CoV-2 ( $M^{pro}$ ) โดยมีค่าอยู่ที่  $-3.094357$  กิโลแคลลอรีต่อโมล ซึ่งถือได้ว่าการจับที่ดีเมื่อเทียบกับสาร  
15 อื่นๆหรือยาที่จับกับเอนไซม์  $M^{pro}$  นี้ เช่น disulfiram, tideglusib, lopinavir, oseltamivir และ ritonavir  
16 เป็นต้น (Enmozhi, 2020)

### 17 งานวิจัยเชิงคลินิกที่เกี่ยวข้อง

18 รายงานการศึกษาใช้สารสกัดตำรับยาสมุนไพรมานาของประเทศสวีเดนชื่อ Kan Jang® ในขนาดที่มี  
19 andrographolide มากกว่า 11 มิลลิกรัมต่อวัน รับประทาน 5 ครั้งต่อสัปดาห์ ระยะเวลา 3 เดือน ใน  
20 อาสาสมัครเด็กชายหญิงสุขภาพดี อายุเฉลี่ย  $18.4 \pm 0.2$  ปี พบว่าสารสกัด Kan Jang ช่วยลดความเสี่ยงของการ  
21 ป่วยด้วยโรคหวัด (common cold) 2.1 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่ง  
22 รับประทาน

23 Hancke และคณะ<sup>27</sup> ศึกษาประสิทธิผลของยาเม็ด Kan Jang® ต่ออาการของโรคติดเชื้อระบบทางเดิน  
24 หายใจส่วนบนของ Swedish Herbal Institute โดย Kan Jang เตรียมจากสารสกัดฟ้าทะลายโจรที่ควบคุมให้  
25 มีปริมาณ andrographolide ร้อยละ 4 ในขนาด 1200 มิลลิกรัม/วัน (เทียบเท่า andrographolide 48  
26 มิลลิกรัม/วัน) ศึกษาแบบ non-randomized, double-blind, placebo-controlled trial โดยให้ในผู้ป่วยที่  
27 มีอาการหวัด 61 ราย อายุ 18-60 ปี แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 33 ราย รับประทานยาเม็ด Kan Jang 1,200  
28 มิลลิกรัม/วัน (เทียบเท่า andrographolide 48 มิลลิกรัม/วัน) และกลุ่มควบคุม 28 ราย รับประทานยาหลอก  
29 ประเมินผลจากอาการแสดง เช่น เจ็บคอ น้ำมูก คัดจมูก ปวดหู ไอ ตัวร้อน ปวดศีรษะ รู้สึกไม่สบายตัว ด้วย  
30 Visual Analog Scale (VAS) เพื่อดูคะแนนรวม และประเมินผลจากอาการทางคลินิก ได้แก่ เยื่อเมือกในช่อง  
31 จมูกอักเสบ ไซนัสและปวดศีรษะ ต่อม้ำเหลืองอักเสบ พบว่า ในวันที่ 4 ของการทดลองกลุ่มทดลองมีอาการ  
32 ทางคลินิกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม แสดงว่าฟ้าทะลายโจรสามารถลด  
33 อาการของโรค และระยะเวลาของการเป็นหวัดสั้นลงได้

1 การทดลองทางคลินิกแบบ randomized, double-blind, placebo controlled trial เพื่อทดสอบ  
2 ประสิทธิภาพของยา KalmColdTM ซึ่งเป็นสารสกัดเมทานอลจากใบฟ้าทะลายโจรเทียบกับยาหลอก ในการ  
3 รักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนต้น (Uncomplicated upper respiratory tract infection  
4 (URTI)) จำนวน 223 ราย แบ่งเป็นชาย 143 ราย และเป็นหญิง 80 ราย อายุระหว่าง 18-60 ปี โดยให้ได้รับ  
5 KalmColdTM ขนาด 200 มิลลิกรัม/วัน (รับประทานครั้งละ 100 มิลลิกรัม หลังอาหารเช้าและเย็น) เป็นเวลา  
6 5 วัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ KalmColdTM มีอาการโดยรวมดีขึ้นกว่ายาหลอก รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับ  
7 KalmColdTM มีอาการข้างเคียง ได้แก่ อาเจียน เลือดกำเดาไหล ลมพิษ และท้องเสีย ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่  
8 ได้รับยาหลอก และอาการทั้งหมดสามารถหายไปได้เองโดยไม่ต้องได้รับการรักษา

### 9 10 ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์และข้อมูลอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับสารสกัดฟ้าทะลายโจร

11 การศึกษาเปรียบเทียบค่าเภสัชจลนศาสตร์ในหนูทดลองของ andrographolide และยาเตรียม  
12 andrographolide ในระบบนำส่งยาแบบ solid dispersion หลังการป้อน andrographolide ในขนาด  
13 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวของหนูทดลอง แล้วทำการเก็บตัวอย่างเลือดและตรวจวัดระดับ andrographolide  
14 ในเลือด พบว่า andrographolide ในรูปแบบ solid dispersion เพิ่มชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability)  
15 ของ andrographolide ในหนูทดลองได้ 1.17 เท่าเทียบกับการป้อน andrographolide โดยตรง นอกจากนี้  
16 ยาเตรียมรูปแบบ solid dispersion ยังเพิ่มระดับความเข้มข้นสูงสุดในเลือด (maximum concentration;  
17 Cmax) ของ andrographolide ได้ 1.29 เท่า และเพิ่มค่าครึ่งชีวิตของ andrographolide ในเลือดมากกว่า 6  
18 ชั่วโมง สอดคล้องกับการศึกษาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ Ching-Chi Yen (2020) ซึ่งทำการศึกษา  
19 andrographolide suspension (300 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) และ andrographolide ในระบบนำส่งยา  
20 รูปแบบ solid dispersion (100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) หลังจากการป้อนทางปากแก่หนูทดลอง พบว่า ระดับ  
21 ความเข้มข้นสูงสุดในเลือดต่อขนาดยา (maximum concentration; Cmax/dose) และพื้นที่ใต้กราฟของ  
22 ความเข้มข้นของยากับเวลาต่อขนาดยา (area under the plasma concentration-time; AUC/dose) ของ  
23 andrographolide ในรูปแบบ solid dispersion มีค่ามากกว่า andrographolide suspension 3.7 และ  
24 3.0 เท่าตามลำดับ และยังพบว่ามีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมพัทธ์ (relative bioavailability) ถึง 297.7%  
25 (Yen, 2020)

26 Lan Chong และคณะ (2013) ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในหนูทดลองของสาร 9-Dehydro-17-  
27 hydro-andrographolide (DHA) และ sodium 9-dehydro-17-hydro-andrographolide-19-yl sulfate  
28 (DHAS) ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ที่สำคัญของ Xiyanping injection พบว่า สารทั้ง 2 ตัวมีการกระจายตัวสูงและ  
29 สามารถกำจัดออกจากร่างกายได้อย่างรวดเร็ว เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตที่สั้น ( $t_{1/2}$ ) (Chong, 2013)

30 การศึกษาค่าเภสัชจลนศาสตร์ในหนูทดลองของ Xiyanping injection เมื่อใช้โมเดลแบบ two  
31 compartment พบว่า สารออกฤทธิ์ที่สำคัญของยาฉีด สามารถกระจายเข้าสู่เลือดและเนื้อเยื่อได้อย่างรวดเร็ว  
32 และยังกระจายตัวไปยังอวัยวะอื่นๆ เช่น ไต ลำไส้ ตับ ปอด หัวใจ เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่าระดับยาในไตสูง  
33 จากข้อมูลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของผลิตภัณฑ์ฟ้าทะลายโจรในอาสาสมัคร แสดงดังตารางต่อไปนี้





Subject	n	intervention	dose of andrographolide; mg	single/ repeat; dose(s)	model compartment	Cmax; mg/L	Tmax; hrs	half life; hrs	method of determination	reference
healthy volunteer (fast drug metabolizing subjects)	4	Kan Jang tablet (Andrographis paniculata extract )	17	1	1- compartment model	0.393 (single dose), 0.660 (stimulated C <sub>ss</sub> )	1.36	2-7	HPLC-diode array	Panossian, 2000
healthy volunteer (slow drug metabolizing subjects)	12				2- compartment model		1.5-3	6.6		
healthy Thai male volunteer	6	Andrographis paniculata tablets	29.55, 59.10, 88.65	1	n/a	ND (n=0/6), ND (n=0/6),	1	n/a	HPLC-diode array	Wangboonskul, 2006

Subject	n	intervention	dose of andrographolide; mg	single/ repeat; dose(s)	model compartment	Cmax; mg/L	Tmax; hrs	half life; hrs	method of determination	reference
r						0.336 (n=1/6)				
healthy male volunteer	15	Andrographolide capsule	50	1	n/a	0.16	2	n/a	HPLC/ESI-MS	Gu, 2007
healthy Chinese male volunteer	20	Andrographolide dispersible tablet	200	1	n/a	0.058	1.6	10.5	HPLC/ESI-MS-MS	Xu, 2009

Subject	n	intervention	dose of andrographolide; mg	single/ repeat; dose(s)	model compartment	Cmax; mg/L	Tmax; hrs	half life; hrs	method of determination	reference
healthy Chinese volunteer	9	Dehydroandrographolide succinate injection	80,160,320	1	n/a	4.82, 12.85, 26.90	0.94-1.0	1.51-1.89	LC-MS/MS	Chen, 2012
healthy Thai volunteer	20	Andrographis paniculata capsule	32.6	9 (tid. 3 days)	n/a	0.032	0.78	2.65	LC-MS/MS	Pholphanan, 2016

## ข้อมูลด้านความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ฟ้าทะลายโจรในประเทศไทย

ข้อมูลจากวารสาร “ข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ” ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ฉบับเดือนกรกฎาคม-กันยายน พ.ศ. 2559 รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของผลิตภัณฑ์จากสมุนไพร/ยาแผนไทย จากฐานข้อมูล Thai Vigibase ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ออย. ระหว่างปี พ.ศ. 2549-2558 พบว่ามีรายงาน adverse drug reactions/adverse events (ADRs/AEs) ที่สงสัยว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้ผลิตภัณฑ์จากสมุนไพร/ยาแผนไทย ทั้งหมดจำนวน 1,216 ฉบับ 1,938 เหตุการณ์ ผลการประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ (causality assessment) พบว่า ร้อยละ 43.8 อยู่ในระดับ น่าจะใช้ (probable) และร้อยละ 3.6 อยู่ในระดับ ใช้นั้น (certain)

ในจำนวนรายงาน 1,216 ฉบับ เป็นผลิตภัณฑ์กลุ่มที่เป็นสมุนไพรเดี่ยว 784 ฉบับ โดยฟ้าทะลายโจรมีรายงานมากที่สุด จำนวน 275 ฉบับ 365 เหตุการณ์ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นความผิดปกติของระบบผิวหนัง และพบเหตุการณ์แพ้รุนแรงชนิด anaphylactic shock 13 เหตุการณ์ และ anaphylactic reaction จำนวน 15 เหตุการณ์ 40 ดังมีรายละเอียดในตารางข้างล่าง

**ตารางแสดงจำนวนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (AEs) จากผลิตภัณฑ์ฟ้าทะลายโจร (สมุนไพรเดี่ยว) ในฐาน Thai Vigibase ระหว่างปี พ.ศ. 2549-2558 จำนวน 365 เหตุการณ์ เรียงตามจำนวนเหตุการณ์จากมากไปน้อย**

จำนวนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
61	urticaria, rash maculo-papular
30	facial oedema
28	rash
25	pruritus
21	angioedema
15	anaphylactic reaction*, rash erythematous
13	anaphylactic shock*
7	chest pain, dyspnoea
6	dizziness, nausea, oedema mouth, vomiting
3	conjunctivitis, oedema, sweating increased
2	acute generalized exanthematouspustulosis, coughing, dysaesthesia, fixed eruption, flatulence, oedema peripheral, mouth dry, somnolence
1	anaesthesia local, arthritis rheumatoid aggravated, back pain, bullous eruption, constipation, dermatitis exfoliative, eczema, eosinophilia, erythema multiforme, fever, flushing, GI haemorrhage, hearing decreased, hepatic enzymes increased, hepatitis, injection site inflammation, melaena, myalgia,

จำนวนเหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
	muscle weakness, oedema generalised, oedema genital, pain, palpitation, purpura allergic, rash erythematous, Stevens-Johnson syndrome*, stomatitis, stomatitis ulcerative, stridor, tongue disorder, urticarial acute, vasculitis

\* เป็น serious adverse event

ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้รายงานผลการทำ disproportionality analysis ของ national pharmacovigilance data เพื่อตรวจจับ “สัญญาณ” (signal detection) ของคู่ยาแผนไทยหรือยาจากสมุนไพร (TTM) กับอาการข้างเคียง (adverse drug reaction, ADR) (drug-ADR pair) และประเมินความเชื่อมโยงระหว่างยาจากสมุนไพรที่ใช้บ่อยกับ serious ADR โดยคำนวณค่า reporting odds ratio (OR) และ reported population attributable risk (PAR) จาก ADR surveillance database ระหว่างปี ค.ศ. 2002-2013 โดยยาใดจะถูกจัดว่ามีศักยภาพที่จะเป็นสาเหตุของ ADR อาการหนึ่งอาการใดได้ต้องมีจำนวนรายงานมากกว่า 3 และมี significant OR โดยมี lower limit ของ 95% confident interval มากกว่า 141

ผลการศึกษาพบว่า จากจำนวนรายงาน ADR ของฟ้าทะลายโจรทั้งหมด 179 รายงาน เป็น serious ADR 44 รายงาน (ร้อยละ 24.6) ซึ่งสูงที่สุดในจำนวนยาแผนไทยและยาจากสมุนไพรทั้งหมด และจากจำนวนคู่ TTM-ADR pair 4,208 คู่ที่ศึกษา มี 3 คู่ที่ค่า OR มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ฟ้าทะลายโจรกับ anaphylactic shock, ยาเขียวกับ Steven-Johnson syndrome และเถาว์วัลย์เปรียงกับ angioedema โดยคู่ฟ้าทะลายโจรกับ anaphylactic shock มี 6 รายงาน ค่า crude OR (95%CI) เท่ากับ 2.32 (1.03, 5.21) และ adjusted OR เท่ากับ 2.68 (1.19, 6.04) อย่างไรก็ตาม ค่า reported population attributable risk (PAR) ของฟ้าทะลายโจรต่ำมากเพียงร้อยละ 0.05 เมื่อเทียบกับยาแผนปัจจุบัน เช่น diclofenac, amoxicillin และ ceftriaxone ซึ่งมีค่า PAR เท่ากับ 2.28, 3.90 และ 3.27 ตามลำดับ (PAR บอกอัตราส่วนของ specific ADR ในชุดข้อมูล surveillance data ทั้งหมดที่สามารถหลีกเลี่ยงได้หากไม่มีการใช้ยาตัวที่เป็นสาเหตุนั้น หรือ contribution ของยานั้นต่อการเกิด specific ADR)

### เอกสารอ้างอิง

Yang, Q. W., Li, Q., Zhang, J., Xu, Q., Yang, X., Li, Z. Y., & Xu, H. (2019). Crystal structure and anti-inflammatory and anaphylactic effects of andrographolide sulphonate E in Xiyanping, a traditional Chinese medicine injection. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 71(2), 251-259.

Ding, B., Fang, B., Li, J., Liu, Q., Lv, C., Yu, X., & Zhao, X. (2020). Expert consensus guidelines on clinical use of Xiyanping injection for acute infectious diseases. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 13(4), 152.

Pharmacovigilance and Special Access Branch Therapeutic goods administration, Australian Government. (2015). Safety review of *Andrographis paniculata* and anaphylactic /allergic reactions. Retrieved from <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/safety-review-andrographis.pdf>

คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ (2562) ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ: บัญชียาหลักแห่งชาติ. Retrieved from <http://dmsic.moph.go.th/index/dataservice/97/0>

นาถฤดี สิทธิสมวงศ์, เจษฎา เพ็งชะตา, ทรงพล ชิวพัฒน์และคณะ. (2532). พิษเฉียบพลันและกึ่งเรื้อรังของฟ้าทะลายโจร. *ไทยเภสัชสาร*. 14, 109-118.

Bothiraja, C., Pawar, A. P., Shende, V. S., & Joshi, P. P. (2013). Acute and subacute toxicity study of andrographolide bioactive in rodents: Evidence for the medicinal use as an alternative medicine. *Comparative Clinical Pathology*, 22(6), 1123-1128.

Worasuttayangkurn, L., Nakareangrit, W., Kwangjai, J., Sritangos, P., Pholphana, N., Watcharasit, P., ... & Satayavivad, J. (2019). Acute oral toxicity evaluation of *Andrographis paniculata*-standardized first true leaf ethanolic extract. *Toxicology reports*, 6, 426-430.

Blackmores. (2019) Cold combat. Retrieved from

<https://www.blackmores.com.my/products/cold-combat>

Enmozhi, S. K., Raja, K., Sebastine, I., & Joseph, J. (2020). Andrographolide As a Potential Inhibitor of SARS-CoV-2 Main Protease: An In Silico Approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, (just-accepted), 1-10

Pan, Y., Abd-Rashid, B. A., Ismail, Z., Ismail, R., Mak, J. W., Pook, P. C., ... & Ong, C. E. (2011). In vitro determination of the effect of *Andrographis paniculata* extracts and andrographolide on human hepatic cytochrome P450 activities. *Journal of natural medicines*, 65(3-4), 440-447.

Tajjedin, N. E., Shaari, K., Maulidiani, M., Salleh, N. S., Ketaren, B. R., & Mohamad, M. (2019). Metabolite profiling of *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees. young and mature leaves at different harvest ages using <sup>1</sup>H NMR-based metabolomics approach. *Scientific reports*, 9(1), 1-10.

- Enmozhi, S. K., Raja, K., Sebastine, I., & Joseph, J. (2020). Andrographolide As a Potential Inhibitor of SARS-CoV-2 Main Protease: An In Silico Approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, (just-accepted), 1-10.
- Yen, C. C., Liang, Y. K., Cheng, C. P., Hsu, M. C., & Wu, Y. T. (2020). Oral Bioavailability Enhancement and Anti-Fatigue Assessment of the Andrographolide Loaded Solid Dispersion. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2506.
- Chong, L., Chen, W., Luo, Y., & Jiang, Z. (2013). Simultaneous determination of 9-dehydro-17-hydro-andrographolide and sodium 9-dehydro-17-hydro-andrographolide-19-yl sulfate in rat plasma by UHPLC-ESI-MS/MS after administration of xianping injection: application to a pharmacokinetic study. *Biomedical Chromatography*, 27(7), 825-830
- Ding, B., Fang, B., Li, J., Liu, Q., Lv, C., Yu, X., & Zhao, X. (2020). Expert consensus guidelines on clinical use of Xianping injection for acute infectious diseases. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 13(4), 152.