

Invited article

ฟ้าทะลายโจร: งานวิจัยบูรณาการสู่การใช้รักษาโรคติดเชื้อโควิด-19 Andrographis Paniculate : From Integrated Research to Clinical Use as Anti COVID-19

รองศาสตราจารย์ ดร.จุฑามาศ ลัตยวิวัฒน์

ผู้อำนวยการ ห้องปฏิบัติการเภสัชวิทยา

สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ และ

ประธานสาขาพิษวิทยาลี้กเวดล้อม

สถาบันบัณฑิตศึกษาจุฬาภรณ์

บทคัดย่อ

ฟ้าทะลายโจรเป็นสมุนไพรที่มีการใช้อย่างแพร่หลายทั้งในและต่างประเทศ นักวิทยาศาสตร์ได้มีการศึกษาสมุนไพรชนิดนี้อย่างรอบด้านทั้งด้านการปลูก พฤกษเคมี เคมีคอมพิวเตอร์ อินทรีย์เคมีสังเคราะห์ เภสัชวิทยา พิษวิทยา และด้านคลินิก ฟ้าทะลายโจรทั้งชนิดผง และสารสกัดด้วยน้ำ หรือแอลกอฮอล์ มีสารสำคัญคือ Andrographolide (AP_1), 14-Deoxy-11,12-didehydroandrographolide (AP_3), Neoandrographolide (AP_4) และ 14-Deoxyandrographolide (AP_6) และสารอื่นๆ ซึ่งมีปริมาณน้อยกว่าอีกประมาณ 20 กว่าชนิด สารบริสุทธิ์และสารสกัดฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลากหลาย ที่มีการศึกษามากคือ ฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ยับยั้งจุลชีพ และเชื้อไวรัส ลดน้ำตาล และลดความดันเลือด เป็นต้น ในช่วงที่มีการระบาดของเชื้อไวรัสโควิด-19 นักวิทยาศาสตร์ให้ความสนใจในการนำฟ้าทะลายโจร ซึ่งมีสารสำคัญคือ Andrographolide และอนุพันธ์ มาทำการศึกษาอย่างเป็นระบบเป็นการบูรณาการศาสตร์ต่างๆ เช่น คอมพิวเตอร์เคมี ชีววิทยาระดับโมเลกุล เภสัชวิทยา และพิษวิทยา มีการศึกษาในหลอดทดลองและการศึกษาในคนจนทราบว่ากลไกการออกฤทธิ์ คือ ยับยั้งการเพิ่มจำนวนไวรัสโควิด-19 ในหลอดทดลองและผู้ป่วยในโครงการนำร่องทางคลินิกได้ผลดี มีอาการข้างเคียงในระดับที่ยอมรับได้ ซึ่งต่อมามีการใช้อย่างกว้างขวางในประเทศไทยเพื่อการรักษาโรคติดเชื้อโควิด-19 ชนิดไม่รุนแรงในโรงพยาบาลสนามและเรือนจำในจังหวัดต่างๆ ทำให้ช่วยลดภาระของระบบสาธารณสุขของประเทศได้ระดับหนึ่ง

1. บทนำ (Introduction)

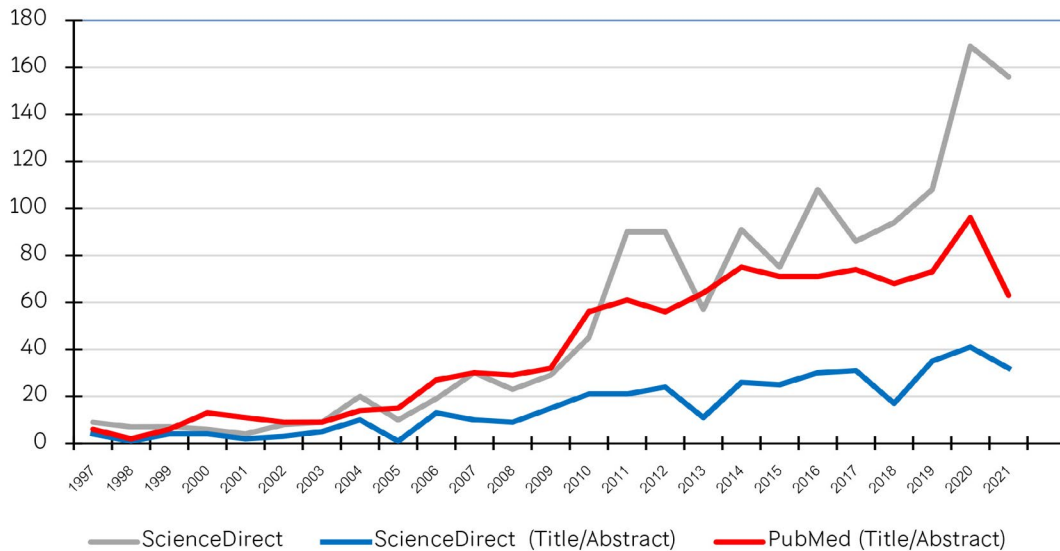
ในปี พ.ศ. 2542 สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ โดยสำนักวิจัยได้คัดเลือกสมุนไพร 3 ชนิด คือ ขมิ้น ไพล และฟ้าทะลายโจร เพื่อให้ราษฎรในหมู่บ้านทับทิมสยาม 05 ซึ่งอยู่ในการกำกับดูแลของสำนักกิจกรรมพิเศษมีอาชีพเสริมเป็นการสร้างรายได้และในขณะเดียวกันก็มีการนำเทคโนโลยีการปลูกพืชสมุนไพรตามหลักการเกษตรที่ดีให้ราษฎรนำไปปฏิบัติ เพื่อเป็นการสนองพระนโยบายของ ศาสตราจารย์ ดร. สมเด็จพระเจ้าน้องนางเธอ เจ้าฟ้าจุฬาภรณวลัยลักษณ์ อัครราชกุมารี กรมพระศรีสวางควัฒน วรขัตติยราชนารี องค์ประธานสถาบันวิจัยจุฬาภรณ์

ในการปลูกสมุนไพรทั้ง 3 ชนิด ขมิ้นชัน และไพล มีตลาดรองรับ แต่พบว่าฟ้าทะลายโจรมีปัญหาามากที่สุดในการจำหน่าย เพราะกำหนดราคาสูงกว่าท้องตลาด

แม้จะมีคุณภาพสูงกว่าเนื่องจากต้นทุนการเก็บเกี่ยวสูง เพราะเลือกใช้เฉพาะใบ ดังนั้น ผลผลิตจึงต้องนำเข้าสู่การวิจัยในห้องปฏิบัติการเพื่อให้ราษฎรที่ปลูกมีรายได้อย่างต่อเนื่อง เหตุผลหลักที่เลือกปลูก ฟ้าทะลายโจร คือ เป็นสมุนไพรที่อยู่ในบัญชียาจากสมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2542 และเป็นสมุนไพรที่มีอายุการเก็บเกี่ยวสั้น ปลูกได้หลายครั้งต่อปี

การใช้ยาสมุนไพรตามแบบดั้งเดิมจะมีความไม่สะดวกในการใช้ ดังนั้น จึงมีการพัฒนารูปแบบให้ใช้งานง่ายขึ้น เช่น ทำเป็นผงตอกเม็ด และบรรจุแคปซูล แต่อย่างไรก็ตามก็จะมีคำถามตามมาว่าสารสำคัญออกฤทธิ์คืออะไร มีปริมาณเท่าไร กลไกการออกฤทธิ์เป็นอย่างไร โดยยึดหลักการของยาแผนปัจจุบัน ซึ่งเป็นความเคยชินของแพทย์แผนปัจจุบัน

Number of Publications



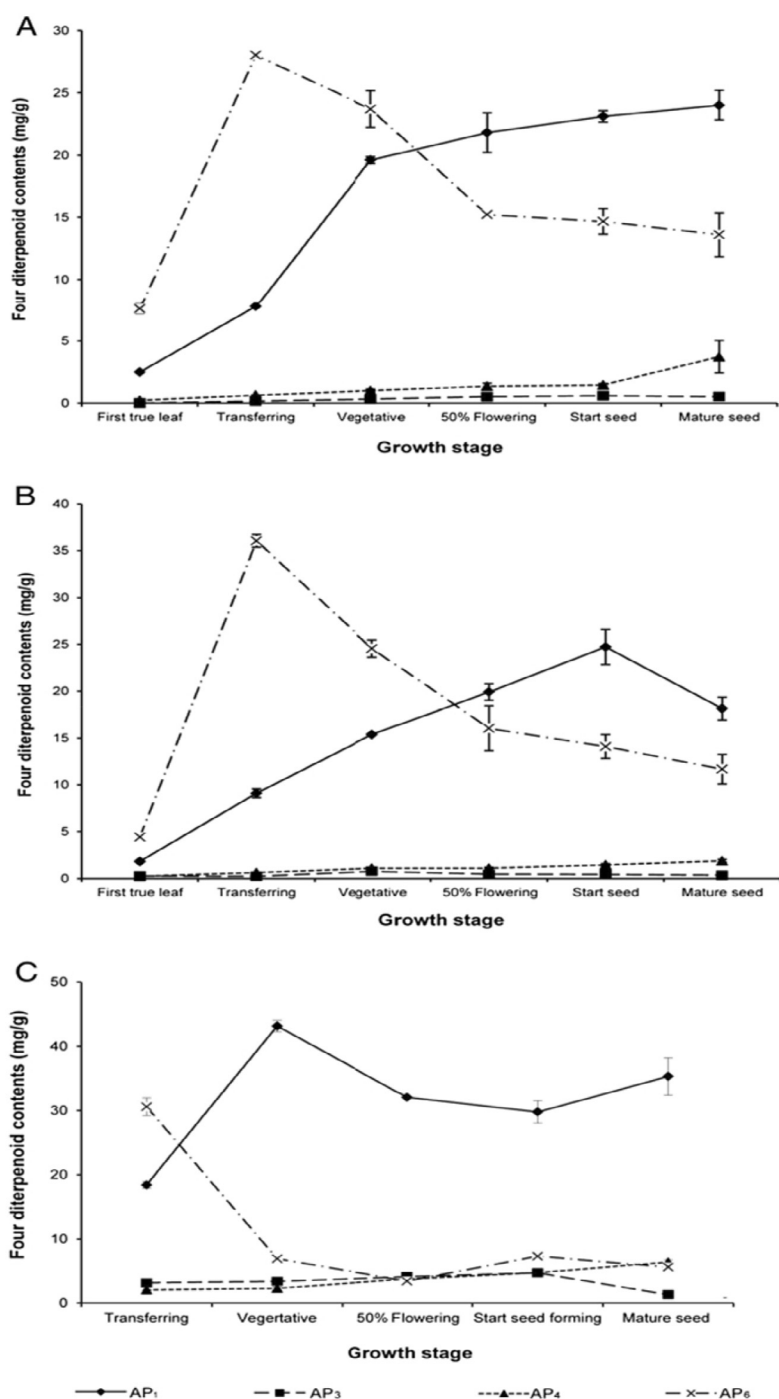
รูปที่ 1 จำนวนผลงานวิจัยตีพิมพ์ฟ้าทะลายโจรระหว่างปี ค.ศ. 1997-2021

ที่มา: PubMed, ScienceDirect คำค้นหา “*Andrographis paniculata*”

ผู้ที่มีประสบการณ์ในการใช้ยาแผนไทยในปัจจุบันมีจำนวนไม่มากซึ่งส่วนใหญ่เป็นคนต่างจังหวัดและมีความเชื่อมั่นว่าหากมีแพทย์แผนไทยที่มีประสบการณ์สูงการรักษาโรคสามารถทำได้ดีจึงเป็นที่พึ่งของประชาชนได้ซึ่งปัจจุบันมีการส่งเสริมการใช้ยาสมุนไพรอย่างแพร่หลายทั้งนี้การพัฒนายาสมุนไพรทั้งในและต่างประเทศจะต้องมีการนำเทคโนโลยีหลายชนิดเข้ามาใช้และต้องการบุคลากรที่มีความเชี่ยวชาญจากหลากหลายสาขา เช่น นักพฤกษศาสตร์ นักพฤกษเคมี นักวิทยาศาสตร์ นักพิษวิทยา นักเภสัชวิทยา เภสัชกร และแพทย์ มาร่วมทำการวิจัยในการพัฒนาสมุนไพรให้อยู่ในรูปแบบที่สะดวกต่อการใช้ มีการควบคุมปริมาณสารสำคัญออกฤทธิ์และความคงตัวในผลิตภัณฑ์ ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ และความเป็นพิษ ปัจจุบันประเทศจีนได้มีการพัฒนาการใช้สมุนไพรสอดประสานกับการใช้การแพทย์แผนปัจจุบันอย่างได้ผลดี ในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมาประเทศตะวันตกให้ความสนใจกับสมุนไพรเป็นอย่างมาก จะเห็นได้ว่าการนำฟ้าทะลายโจรไปใช้ในการรักษาโรคหัดในประเทศแถบสแกนดิเนเวีย สำหรับการศึกษาแง่มุมต่างๆ พบว่ามีการตีพิมพ์ผลงานวิจัยเกี่ยวกับฟ้าทะลายโจรเพิ่มมากขึ้นเป็นลำดับ โดยเฉพาะในปี 2020-2021 มี 96 และ 63 เรื่องตามลำดับหากนับตั้งแต่ปี ค.ศ. 1997-2021 จะมีการตีพิมพ์ที่สืบค้นได้จากฐานข้อมูล PubMed ถึง 1,031 เรื่อง โดยตั้งแต่ปี ค.ศ. 2010 เป็นต้นมา มีผลงานวิจัยตีพิมพ์ปีละประมาณ 56-96 เรื่อง จากการสืบค้นข้อมูลงานวิจัยจะพบว่าฟ้าทะลายโจรมีการศึกษาอย่างกว้างขวางในทุกแง่มุม โดยเฉพาะในช่วง 15 ปีที่ผ่านมา ดังแสดงในรูปที่ 1

2. การเพาะปลูกและสารสำคัญ

สมุนไพรฟ้าทะลายโจรเป็นสมุนไพรที่ปลูกง่าย ในการปลูกสมุนไพรจะต้องทราบระยะเวลาที่เก็บเกี่ยวว่าระยะเวลาใดที่เหมาะสมเพราะปริมาณของสารออกฤทธิ์หลักจะผันแปรไปตามอายุของสมุนไพร (รูปที่ 2) อุณหภูมิ และการปรับปรุงดิน การให้น้ำอินทรีย์จากมูลสุกรและไก่จะต้องระมัดระวังการปนเปื้อนของสารแคดเมียมและสารหนู ควรมีการตรวจหาปริมาณของโลหะด้วย เพราะตามมาตรฐานสมุนไพรของคณะกรรมการอาหารและยามีการกำหนดปริมาณของโลหะหนักที่จะอนุญาตให้ปนเปื้อนได้ สามารถปลูกได้จากเมล็ดและปักชำ Andrographolide เป็นสารสำคัญในการออกฤทธิ์ กรมวิชาการเกษตรได้มีการพัฒนาสายพันธุ์เพื่อให้ได้สายพันธุ์ที่มีสารแอนโดรกราโฟไลด์สูงเพื่อแจกจ่ายให้เกษตรกร ได้แก่ สายพันธุ์พิจิตร 4-4 มีปริมาณสารแอนโดรกราโฟไลด์ 12.20% และสายพันธุ์พิษณุโลก 5-4 มี 8.89% มีอายุการเก็บเกี่ยว 80 วัน (สยามรัฐออนไลน์ วันที่ 18 กรกฎาคม 2564) ผู้สนใจสามารถหาอ่านเพิ่มเติมความรู้เกี่ยวกับการปลูกฟ้าทะลายโจรของกรมวิชาการเกษตร (<https://www.doa.go.th/research>) นอกจากสายพันธุ์แล้ว สารสำคัญในฟ้าทะลายโจรจะมีปริมาณแปรปรวนไปตามฤดูกาลเพาะปลูก และระยะการเจริญเติบโตโดยส่วนของฟ้าทะลายโจรที่นำมาใช้นั้นพบว่าในใบจะมีสารสำคัญมากกว่าส่วนอื่นๆ ส่งผลให้ปริมาณของสารสำคัญในผลิตภัณฑ์ต่างๆ จะแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับว่านำส่วนใดของฟ้าทะลายโจรมาใช้



รูปที่ 2 Contents of four diterpenoids in *Andrographis paniculata* leaves at different growth stages. **A.** Greenhouse experiment (September 2006); **B.** Greenhouse experiment (January 2007; **C.** Field experiment.

AP₁: Andrographolide; AP₃: 14-Deoxy-11,12-didehydroandrographolide; AP₄: Neoandrographolide; AP₆: 14-Deoxyandrographolide

ที่มา: Pholphana et al., 2013.

3. การพัฒนาจากสมุนไพร

3.1 บทนำ

ในการพัฒนาจากสมุนไพรเพื่อให้เป็นที่ยอมรับในระดับสากล จะต้องมียุทธศาสตร์ต่างๆ คล้ายการพัฒนา

ยาจากการสังเคราะห์สารเคมีออกฤทธิ์ ทั้งนี้เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์หลักของการวิจัยว่ายาสมุนไพรที่ต้องการวิจัยมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคที่ต้องการ และมีความปลอดภัยเพียงพอสำหรับผู้บริโภคหรือไม่

ทำไมจึงต้องมีการพัฒนายาสมุนไพร เนื่องจากตำรับยาหรือสมุนไพรเชิงเดี่ยวส่วนใหญ่มีขนาดยาใช้ค่อนข้างมาก การพัฒนารูปแบบสมุนไพรให้ใช้ได้สะดวกจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง เช่น ยาที่ต้องต้มก่อนรับประทานเป็นหม้อๆ ติดต่อกันหลายวัน ก็มีการพัฒนาทำให้ตัวยามีง่ายขึ้นแล้วนำไปทำให้แห้งด้วยความร้อน แล้วบรรจุแคปซูล หรือยาผงก็ต้องมีการบรรจุแคปซูล หรือตอกเป็นเม็ดเพื่อสะดวกแก่การใช้ ยาแผนปัจจุบันส่วนใหญ่สารออกฤทธิ์ (Active Pharmaceutical Ingredient - API) เป็นสารเคมีบริสุทธิ์และมีการเตรียมยาให้อยู่ในรูปแบบต่างๆ เช่น ยาเม็ดบรรจุแคปซูลหรือยาฉีด ทั้งนี้ก่อนที่ยาจะออกมาสู่ท้องตลาดจะต้องมีการศึกษาทั้งในหลอดทดลอง สัตว์ทดลอง ในคนปกติ และในผู้ป่วย เพื่อตอบโจทย์ว่ายานั้นมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพตามต้องการ

การผลิตยาแผนปัจจุบันจะมีการควบคุมทุกขั้นตอนตั้งแต่สารสำคัญออกฤทธิ์ ขบวนการผลิตถูกต้องตามหลักการผลิตที่ดี ยาแต่ละเม็ดหรือแคปซูลจะต้องมีการแตกตัวได้ดี สารออกฤทธิ์มีปริมาณเบี่ยงเบนจากค่าจริงได้ $\pm 10\%$ เพื่อให้เกิดความมั่นใจว่ามีปริมาณในเลือดที่เหมาะสม แพทย์แผนปัจจุบันจึงมีความมั่นใจในการใช้ผลิตภัณฑ์ยาแผนปัจจุบัน และส่วนใหญ่มักนิยมใช้ยาจากบริษัทที่มีการผลิตยาที่ได้มาตรฐานสูง

การจะทำให้ยาสมุนไพรเป็นที่ยอมรับในระดับสากลได้ จำเป็นต้องอาศัยเทคโนโลยีต่างๆ เข้ามาช่วย และสามารถตอบโจทย์บางอย่างได้ เช่น ยาออกฤทธิ์ได้อย่างไร อาการข้างเคียงมีอะไรบ้าง สารสำคัญออกฤทธิ์คืออะไร และจะควบคุมมาตรฐานได้อย่างไร จะมีวิธีการใช้ยาที่พัฒนาจากสมุนไพรอย่างไร เป็นต้น

3.2 ขั้นตอนการพัฒนา

3.2.1 การค้นหาโมเลกุลเป้าหมาย

นักเคมีจะต้องสังเคราะห์สารเคมีที่ต้องการจะออกฤทธิ์ เช่น การพัฒนารักษาโรคมะเร็ง อาจทำได้โดยปรับสูตรโครงสร้างของยาเดิมที่มีใช้ในทางเคมีเพื่อให้ได้สารเคมีที่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดีขึ้น หรือมีอาการข้างเคียงน้อยลง หรือปรับปรุงสูตรจากสารเคมีที่ผ่านการคัดกรองว่ามีความเป็นพิษต่อเซลล์ (Cytotoxic effects) สารออกฤทธิ์จากสมุนไพรมีจำนวนน้อยมาก จึงอาจจำเป็นต้องสังเคราะห์ขึ้น เมื่อได้สารเคมีเบื้องต้นแล้วต้องมีการเพิ่มปริมาณ (Scale up) ให้มากพอที่จะศึกษาในขั้นตอนต่อไป

3.2.2 การศึกษากลไกการออกฤทธิ์ในหลอดทดลอง

การศึกษาวิจัยในทางเภสัชวิทยาจะนิยามที่สำคัญ คือ เกล็ดจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ซึ่งจะศึกษาในเรื่องร่างกายจัดการกับยาอย่างไร เช่น

การดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (Absorption) การกระจายตัวของยาในร่างกาย (Distribution) การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism) และการขับยาออกจากร่างกาย (Excretion) แต่ละขั้นตอนเหล่านี้จะมีปัจจัยทำให้ปริมาณของยาในร่างกายของแต่ละคนอาจจะต่างกันได้ ส่วนเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic) เป็นการศึกษาว่ายาออกฤทธิ์ในการรักษาอย่างไร และทำให้เกิดอาการข้างเคียงและพิษได้อย่างไร

การศึกษากลไกการออกฤทธิ์เบื้องต้น เช่น การรักษา มะเร็งจะใช้การศึกษาในหลอดทดลองในเซลล์ที่แยกมาจากเซลล์มะเร็งเพื่อดูความเข้มข้นที่ฆ่าเซลล์มะเร็งได้ 50% (IC 50 = Median inhibitory concentration) ซึ่งนักวิจัยบางคนเข้าใจผิดคิดว่าสารเคมีที่ฆ่าเซลล์ได้ โดยใช้ปริมาณสารน้อยๆ ในหลอดทดลองสามารถสรุปได้ว่าเป็นยารักษามะเร็ง (Anticancer) ซึ่งจะคลาดเคลื่อนจากความจริงเพราะ Cytotoxic effects เป็นเพียงขั้นต้นขั้นแรกของการพัฒนารักษามะเร็ง ซึ่งส่วนใหญ่แล้วมักจะไม่สามารถสรุปเป้าหมาย จะเรียกได้เพียงว่ามี Cytotoxic effects การจะเป็นยารักษามะเร็งได้จะต้องผ่านขั้นตอนอีกมาก บางคนถึงกับนำรูปแบบการทดลองในเซลล์ปกติหรือเซลล์มะเร็งไปใช้ในการเปรียบเทียบความเป็นพิษของสารสองชนิดว่าชนิดใดมีความเป็นพิษมากกว่ากัน แม้กระทั่งมีการเปรียบเทียบประสิทธิภาพซึ่งเป็นจริงเฉพาะในการวิจัยในหลอดทดลองเท่านั้น แต่ไม่สามารถนำไปใช้จริงในคนได้เพราะขึ้นอยู่กับเภสัชจลนศาสตร์ด้วย เช่น สารเคมีนั้นถูกดูดซึมได้น้อยมาก หรือถูกเปลี่ยนแปลงสภาพได้เร็วมาก ปริมาณสารเคมี ณ ตำแหน่งออกฤทธิ์ก็จะมีไม่เพียงพอ

วัตถุประสงค์ของการศึกษาในระดับเซลล์ในหลอดทดลอง เพื่อศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของสารเคมีที่ต้องการ เช่น เป็นยารักษามะเร็งก็ใช้เซลล์มะเร็งและดู Cytotoxic effect ในขั้นตอนแรก แต่ยังมีอีกขั้นขึ้นไปอีกว่ากลไกการทำให้เซลล์มะเร็งตายเป็นอย่างไร ซึ่งจะมีวิธีทดสอบต่อเนื่องในขั้นตอนต่างๆ การศึกษาระยะนี้จำเป็นต้องทำในหลอดทดลองเพราะไม่มีการเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อม เช่น ไม่มีระบบประสาท ระบบไหลเวียนเลือดเข้ามาเกี่ยวข้อง เป็นต้น ทำให้ผลการวิจัยเกิดขึ้นในหลอดทดลองโดยมีปัจจัยภายนอกน้อยมากมารบกวนการแปลผล

จุดแข็งของการศึกษาในหลอดทดลองคือ จะใช้ปริมาณสารน้อยมากในขนาดไมโครกรัม แต่หากจะใช้ในสัตว์ทดลองต้องใช้มากกว่าเป็นร้อยเท่าหรือพันเท่า ขึ้นอยู่กับขนาดของสัตว์ทดลอง ดังนั้น ในการศึกษากลไกการออกฤทธิ์เบื้องต้นโดยไม่มีปัจจัยภายนอกมารบกวนจึงทำการ

ศึกษาในเซลล์ จุดอ่อนของการศึกษานี้คือ ไม่สามารถนำไปใช้ในการพยากรณ์ความเป็นพิษของสารเคมีในร่างกายได้ เนื่องจากไม่ได้จำลองแบบของเภสัชจลนศาสตร์มาด้วย ปริมาณของสารเคมีส่วนใหญ่จะคงที่ ซึ่งไม่ใช่สภาพแท้จริงที่เกิดขึ้นในสัตว์หรือมนุษย์

3.2.3 การทดลองในสัตว์

การทดลองในสัตว์จะมีความยุ่งยากมากขึ้น เพราะการศึกษานอกจากในสัตว์ปกติแล้ว ยังต้องศึกษาในโมเดลที่ทำให้สัตว์เป็นโรคที่ต้องการทดสอบยา ซึ่งโมเดลของโรคก็ไม่ได้มีสำหรับทุกโรค ผลจากการทดลอง Cytotoxic effect จะต้องมาคำนวณถึงปริมาณขนาดยาที่จะใช้เท่าไร ในโมเดลสัตว์ทดลองที่ทำให้เกิดมะเร็ง จึงจะมีระดับยาในเลือดที่มากพอ รวมถึงวิธีการให้ยา กิน หรือฉีด การทดลองในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะมีข้อดีคือสภาพใกล้เคียงกับสภาพการใช้ยาจริงมากกว่าการศึกษาในหลอดทดลอง ส่วนใหญ่จะเริ่มใช้หนูทดลองก่อน เพราะขนาดตัวเล็ก ก่อนที่จะศึกษาในสัตว์ใหญ่ เช่น สุนัข แมว หรือลิง ซึ่งใกล้เคียงมนุษย์มากที่สุด นอกจากนั้น จุดประสงค์ของการวิจัยในสัตว์ที่สำคัญคือเพื่อศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลัน ระยะกึ่งเรื้อรัง และระยะเรื้อรัง ตลอดจนการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ (การดูดซึม การแพร่กระจาย การเปลี่ยนแปลง และการขับออก) เบื้องต้น รวมทั้งการศึกษาฤทธิ์ที่ต้องการ แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ก็ยังไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้โดยตรงกับคน เพียงแต่เป็นแนวทางเพื่อศึกษาในคนต่อไป

การพัฒนาจากเคมีสังเคราะห์จะมีความเข้มข้นมากในการศึกษาความเป็นพิษต่อระบบอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย ส่วนยาที่พัฒนาจากสมุนไพรจะมีความได้เปรียบกว่าหากมีการใช้มานานและไม่ได้เปลี่ยนแปลงสภาพจากการใช้แบบดั้งเดิมมาก ในบางกรณีการศึกษาในสัตว์ทดลองอาจไม่จำเป็น

3.2.4 การศึกษาในอาสาสมัครปกติ

จากข้อมูลในหลอดทดลอง สัตว์ทดลองจะนำไปสู่การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในคนปกติ เพื่อให้สามารถกำหนดว่าขนาดยาที่รับประทานต่อวันเป็นเท่าไร เมื่อได้รับแล้วใช้เวลานานเท่าไร จึงจะถึงระดับในเลือดสูงสุด และจะอยู่ในระดับเหนือระดับออกฤทธิ์ได้นานเท่าไร (Minimum effective concentration) ถูกขับออกจากร่างกายอย่างไร กระจ่ายไปอยู่ที่อวัยวะใด เป็นต้น เพื่อสามารถกำหนดปริมาณยาที่จะให้ในแต่ละครั้ง และควรห่างกันเท่าไร การศึกษาผลข้างเคียงต่างๆ ที่จะเกิด

กับการทำงานของระบบไหลเวียนเลือด การทำงานของตับและไต การทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ระบบสืบพันธุ์ เป็นต้น เมื่อผลออกมาปลอดภัย จึงจะสามารถนำไปศึกษาในผู้ป่วยจำนวนน้อยต่อไป

3.3 การพัฒนายาสมุนไพร

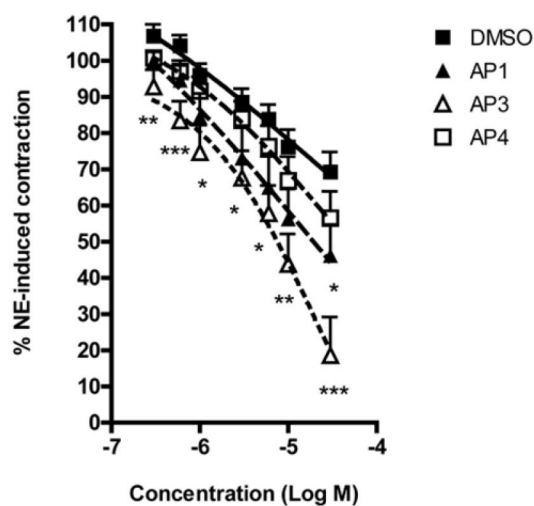
สมุนไพรที่มีทั้งที่ใช้เดี่ยวและเป็นตำรับ ซึ่งมีสมุนไพรหลายชนิดมารวมกัน คำถามที่ท้าทายนักวิจัยอย่างมากคือ ในตำรับยาแผนไทย ซึ่งมีตัวยาหลักและตัวยารองมีสารเคมีตัวไหนเป็นตัวออกฤทธิ์ และจะควบคุมคุณภาพอย่างไร ว่าสารสำคัญที่ว่ามี จะมีปริมาณเท่ากันหรือใกล้เคียงกันทุกครั้งที่เก็บเกี่ยววัตถุดิบหรือไม่? ดังนั้น การวิเคราะห์ทางพิษวิทยาเคมีโดยอาศัยเครื่องมือวิทยาศาสตร์ที่ทันสมัยจึงเป็นสิ่งจำเป็น

3.3.1 Phytochemical analysis

คำถามแรกที่นักวิจัยจะต้องตอบคือ ในสมุนไพรมีสารเคมีอะไร มากน้อยเท่าไร และมีฤทธิ์อะไรบ้าง และพยายามแยกสารสำคัญแล้วนั้นออกมาให้บริสุทธิ์ให้มากที่สุด ทั้งปริมาณและชนิด และศึกษาสูตรโครงสร้างทางเคมี ซึ่งข้อมูลต่างๆ เหล่านี้จะเป็นข้อมูลสำคัญในการนำไปใช้กำหนดมาตรฐานของสมุนไพรที่นิยมใช้คือ การใช้เครื่อง High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ในการทำ Chemical fingerprint แต่หากต้องการลงไปในรายละเอียดมากๆ ยิ่งขึ้น อาจจำเป็นต้องใช้เครื่องมือที่มีสมรรถนะสูงขึ้น คือ Liquid Chromatography/Time-of-flight Mass Spectrometry, LC/MS/MS (QTOF)

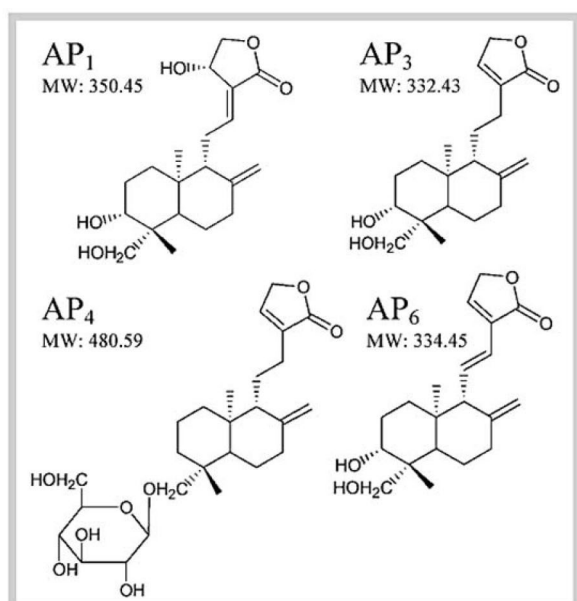
3.3.2 Biological activity

หลังจากนั้นนำสารบริสุทธิ์และสารสกัดที่ต้องการศึกษาที่ทราบปริมาณสารสำคัญที่แน่นอน แต่ก็ไม่สามารถทราบสารเคมีได้ทั้งหมด มาศึกษาฤทธิ์ที่ต้องการเพื่อเปรียบเทียบระหว่างสารบริสุทธิ์ และสารสกัดเพื่อให้เกิดความเข้าใจดีขึ้น ขอยกตัวอย่างการศึกษาฟ้าทะลายโจร ซึ่งจากการศึกษาทางพิษวิทยาเคมี (Phytochemistry) พบว่ามีกลุ่มสาร Diterpenoids เช่น Andrographolide (AP₁), 14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide (AP₂), Neoandrographolide (AP₃), 14-deoxyandrographolide (AP₄) ซึ่งสารเคมีกลุ่มนี้มีการศึกษาฤทธิ์ในการรักษามะเร็ง และฤทธิ์ต่อระบบไหลเวียนเลือด และยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ซึ่งจะมีการเปรียบเทียบสารบริสุทธิ์ว่าชนิดใดมีฤทธิ์มากกว่ากัน ดังแสดงในรูปที่ 3 ถึงรูปที่ 6

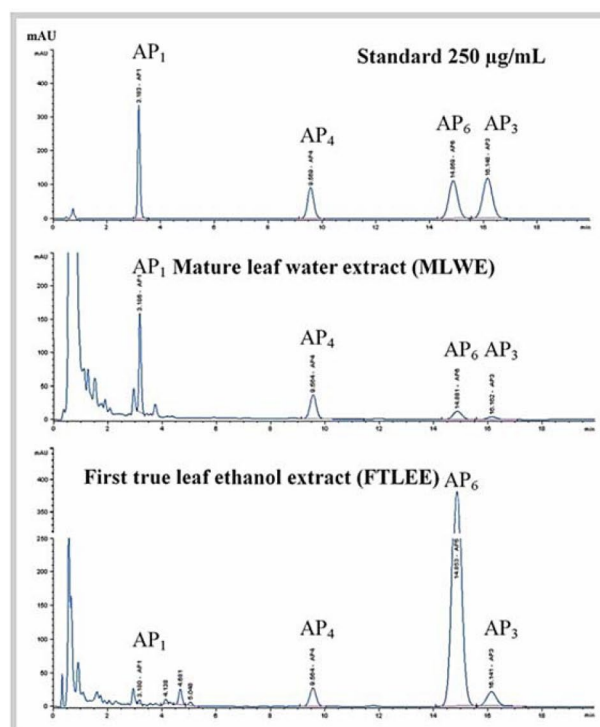


รูปที่ 3 The effect of *A. paniculata* pure compounds (AP₁, AP₃ and AP₄) on vascular response. Thoracic aortas were isolated from male Wistar rats. Isolated aortic rings precontracted with NE (10⁻⁵ M) were added with DMSO, AP₁, AP₃, and AP₄ in cumulative concentrations (3 × 10⁻⁷ to 3 × 10⁻⁵ M). Data were expressed as mean ± S.E.M. [DMSO and AP₁ (n = 6) or AP₃ and AP₄ (n = 7)]. *, **, *** represent *P* values < 0.05, < 0.01, and < 0.001, respectively.

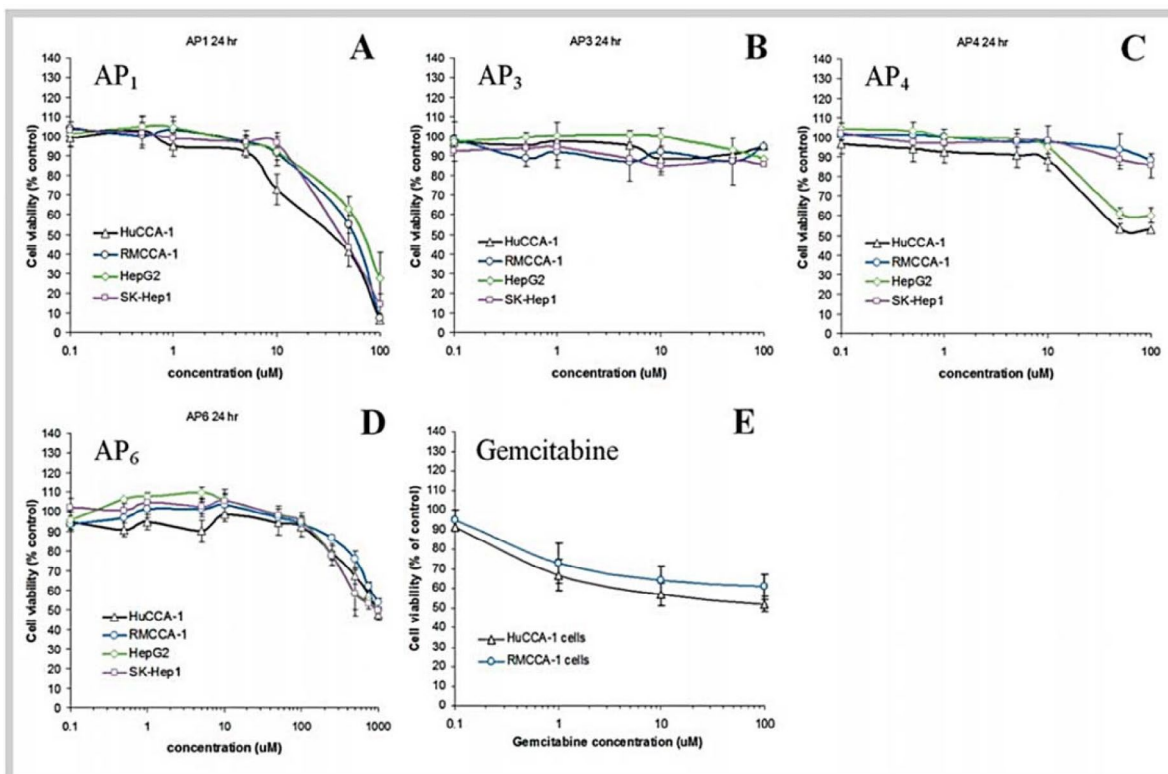
ที่มา: Yoopan et al., 2005.



รูปที่ 4 Chemical structures of major constituent diterpenoids of *Andrographis paniculata*. AP₁: andrographolide; AP₃: 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide; AP₄: neoandrographolide; AP₆: 14-deoxyandrographolide; MW: molecular weight.



รูปที่ 5 Representative chromatograms of the major constituent diterpenoids of *Andrographis paniculata* extracts. AP₁: andrographolide; AP₃: 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide; AP₄: neoandrographolide; AP₆: 14-deoxyandrographolide. (Color figure available online only.)



รูปที่ 6 The effects of pure diterpenoids including andrographolide (AP₁), 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide (AP₃), neoandrographolide (AP₄), and 14-deoxyandrographolide (AP₆) on hepatocellular carcinoma (HepG2 and SK-Hep1) and intrahepatic cholangiocarcinoma (HuCCA-1 and RMCCA-1) cell viability. Cells were treated with (A) 0.1–100 μM of AP₁, (B)

0.1–100 μM of AP₃, (C) 0.1–100 μM of AP₄, (D) 0.1–1000 μM of AP₆, or (E) 0.1–100 μM of gemcitabine (positive control) for 24 h. Cell viability was assessed by the MTT assay. Each data point represents the mean ± standard error of three independent experiments and is expressed as a relative value to control. (Color figure available online only.)

3.3.3 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์

เนื่องจากฟ้าทะลายโจรเป็นสมุนไพรเดี่ยวที่มีการใช้อย่างกว้างขวางในคนมาแล้ว การศึกษาความเป็นพิษในสัตว์ทดลองจึงไม่จำเป็น แต่การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในคนมีความจำเป็นในการกำหนดปริมาณที่เหมาะสมที่จะใช้ในผู้ป่วย จึงได้ศึกษาสาร Diterpenoids สารบริสุทธิ์ และสารสกัดที่ทราบปริมาณสารออกฤทธิ์ที่แน่นอนพบว่า ในหลอดทดลองสารเหล่านี้มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี และพบว่าออกฤทธิ์ผ่านกลไกการยับยั้งวงจรชีวิตของเซลล์

จึงมีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์เพื่อคำนวณปริมาณขนาดยาและระยะเวลาที่จะให้ยาในแต่ละวันในผู้ป่วยมะเร็ง พบว่าผงฟ้าทะลายโจรที่ได้รับในปริมาณ AP₁ ≈ 98 มก./วัน มีปริมาณอยู่ในเลือด 24 นาโนกรัม/มล. ซึ่งน้อยมากเมื่อเทียบกับปริมาณที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งในหลอดทดลองได้ 50% ซึ่งอยู่ในช่วงไมโครกรัมและผงสารสกัดที่มี AP₁, AP₃, AP₄ และ AP₆ เมื่อเริ่มรับประทานยาไปประมาณครึ่งชั่วโมงจะตรวจพบเฉพาะ AP₁ และ AP₃, ดังนั้นจะเห็นว่าการที่พบปริมาณน้อยในเลือดอาจเกิดจากการถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วหลังผ่านตับ หรือจากการดูดซึมได้น้อย หรือถูกขับออกได้เร็ว หรือเปลี่ยนเป็นสารที่มีฤทธิ์เพิ่มขึ้น หรือกระจายตัวไปอยู่ที่อวัยวะต่างๆ ซึ่งคำถามเหล่านี้อยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม

4. การศึกษาทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาของฟ้าทะลายโจร

4.1 การศึกษาในต่างประเทศ

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา จะพบว่ามีการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชวิทยาและพิษวิทยาของฟ้าทะลายโจรในแง่มุมต่างๆ เป็นจำนวนมาก ซึ่งเป็นการศึกษาทางด้านพิษเคมี โดยพบว่าในสารสกัดด้วยแอลกอฮอล์และน้ำของฟ้าทะลายโจรมีเป็นจำนวนมากกว่า 20 ชนิด แต่ที่มีปริมาณมากคือ AP₁, AP₃, AP₄ และ AP₆ ส่วนการศึกษาด้านเภสัชวิทยา มีการศึกษาทั้งสารบริสุทธิ์และสารสกัดเพื่อศึกษาฤทธิ์ต่างๆ ได้แก่ Anticancer, Hepatoprotective, Neuroprotective, Antibacterial, Immunomodulatory, Antidiabetic และ Antiviral activities เป็นต้น

4.2 การศึกษาในประเทศไทย

การศึกษาในประเทศไทย โดยสถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ ได้ทำการศึกษาด้านเภสัชพลศาสตร์ในหลอดทดลอง ได้แก่ ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี ยับยั้งการเจริญโตของเชื้อมาเลเรีย ยับยั้งการจับตัวของเกล็ดเลือด ฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ฤทธิ์ต้านการกลายพันธุ์ และการเปลี่ยนแปลงระดับของการแสดงออกของโปรตีนของเอนไซม์ Cytochrome P-450 และพบว่า AP₃ มีฤทธิ์ลดความดันเลือดทั้งในสัตว์ทดลอง และอาสาสมัครปกติในระยะเวลาด้านนี้

5. การใช้ในทางคลินิก

ฟ้าทะลายโจรมีชื่อในบัญชีจากสมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2542 เป็นยาที่ใช้ในการรักษาอาการท้องเสีย ไข้หวัด และเจ็บคอ ในประเทศจีนใช้รักษาไข้หวัดและเจ็บคอ แผลในปากและลิ้น เป็นต้นในกลุ่มประเทศสแกนดิเนเวียและประเทศชิลีใช้รักษาไข้หวัด ประเทศอินเดียใช้รักษาโรกระบบทางเดินหายใจส่วนบนที่ไม่ซับซ้อน และในประเทศไทยมีการศึกษาวิจัยในผู้ป่วย Pharyngotonsillitis พบว่าได้ผลดีมีอาการข้างเคียงน้อย ยกเว้นในผู้ป่วยที่แพ้ฟ้าทะลายโจรมีอาการผิวหนังบวมแดง และบางรายแน่นหน้าอกได้ มีการศึกษาวิจัยเพื่อนำไปใช้ในโรคติดเชื้อไวรัสอื่นๆ เช่น โรคเอดส์และโรคไขเลือดออก เป็นต้น ซึ่งอยู่ในขั้นศึกษาวิจัยทางคลินิก ยังไม่มีการนำมาใช้จริง

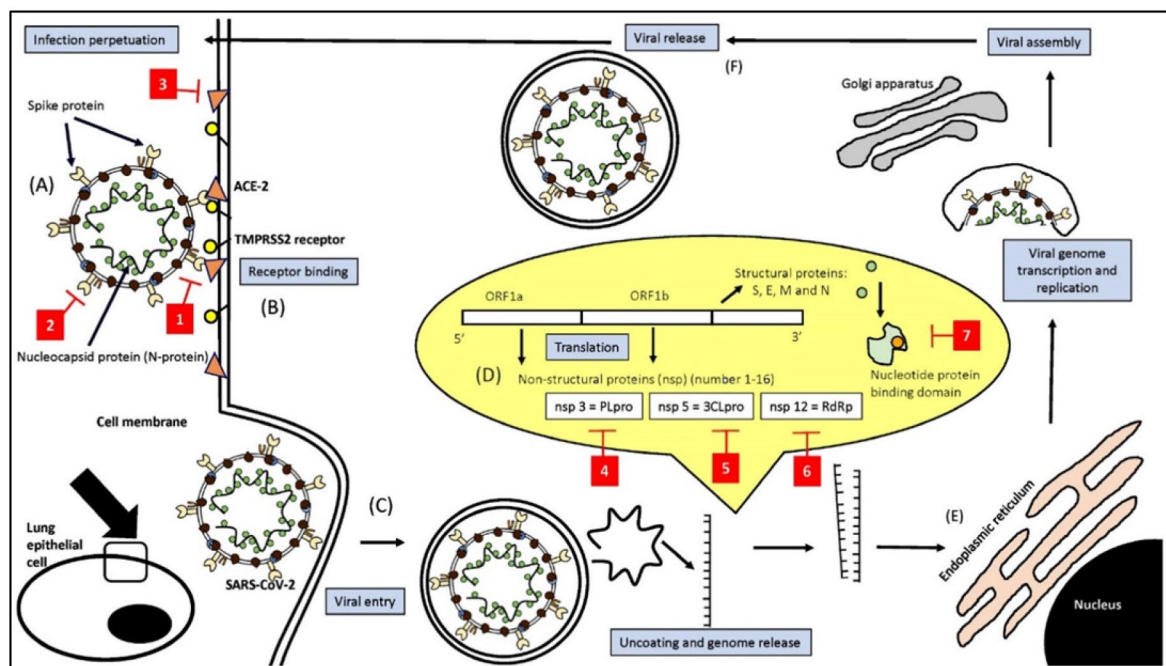
6. การใช้ฟ้าทะลายโจรในผู้ป่วยติดเชื้อ SARS-CoV-2 (COVID-19)

6.1 ฟ้าทะลายโจรออกฤทธิ์ได้อย่างไร

ในช่วงที่มีการระบาดของโรคไวรัสโคโรนา-19 ครั้งแรกที่เมืองอู่ฮั่น ประเทศจีน ในปลายปี พ.ศ. 2562 ทั่วโลกได้มีการเร่งวิจัยยาและวัคซีนอย่างเร่งด่วนและ

นำมาใช้แบบฉุกเฉิน ซึ่งเป็นการวิจัยเพื่อผลิตวัคซีนที่ใช้เวลาน้อยที่สุดในประวัติศาสตร์ ขณะเดียวกันก็มีการศึกษาวิจัยยาต้านเชื้อไวรัสที่เคยดำเนินการมาแล้วมาศึกษาวิจัยใหม่ ตัวอย่างยาเหล่านี้ ได้แก่ Remdesivir และ Favipiravir ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง Viral RNA-dependence RNA polymerase (RdRp) สำหรับสมุนไพรก็เช่นกัน มีการศึกษาสมุนไพรเป็นจำนวนมาก แต่สมุนไพรที่มีการศึกษาอย่างเป็นระบบมากที่สุด คือ ฟ้าทะลายโจร

ในช่วงปี พ.ศ. 2563 มีนักวิจัยเป็นจำนวนมากให้ความสนใจฟ้าทะลายโจร การศึกษาวิจัยมีหลายรูปแบบโดยอาศัยแนวความคิดด้าน Computational chemistry การสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลต่างๆ รวมทั้งกลไกการออกฤทธิ์ของสารสำคัญในฟ้าทะลายโจรและการทดสอบความเป็นจริงในหลอดทดลอง หลังจากการศึกษาโดยการสร้างแบบจำลองโมเลกุลทางเคมี (Molecular modeling) โดยนักวิจัยหลายคนได้มีการสรุปรายงานการศึกษาต่างๆ โดยการสร้างไดอะแกรมเพื่อเสนอว่าตำแหน่งซึ่งสารสำคัญของฟ้าทะลายโจรจะออกฤทธิ์ได้ ดังแสดงในรูปที่ 7



รูปที่ 7 Potential SARS- CoV-2 antiviral target sites and mechanisms of actions predicted for andrographolide and its derivatives as indicated by the red boxes: (1) spike protein-ACE-2 complex, (2) spike protein, (3) host cell ACE-2 receptor, (4) PLpro , (5) 3CLpro, (6) RdRp, and (7) nucleotide protein binding domain. 3CLpro = main protease
ที่มา: Lim XY, et al. Nat. Prod. Commun. 2021; 16(5):1-15.

ซึ่งสารสำคัญในฟ้าทะลายโจรคือ Andrographolide ได้มีการศึกษา Andrographolide และอนุพันธ์พบว่ามียับยั้งการออกฤทธิ์ได้ที่ตำแหน่งต่างๆ จากการศึกษาด้าน Computational chemistry ได้แก่

1. Spike protein-ACE₂-complex
2. Spike protein
3. Host-cell ACE-2
4. PL protease
5. Main protease
6. RdRp
7. Nucleotide protein binding domain

แต่อย่างไรก็ตาม กลไกและตำแหน่งออกฤทธิ์ที่มีข้อมูลสนับสนุนโดยการศึกษาในหลอดทดลอง คือ การออกฤทธิ์ยับยั้ง Main protease ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จำเป็นจากประเทศไต้หวัน โดยทำการวิจัยทั้ง Molecular docking พบว่า Andrographolide และอนุพันธ์ มีศักยภาพในการยับยั้งเอนไซม์ Main protease และยืนยันโดยการศึกษาวิจัยการยับยั้งเอนไซม์ Main protease ในหลอดทดลอง ส่วนตำแหน่งอื่นๆ เป็นการศึกษาทางเคมีคอมพิวเตอร์ที่ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนเพิ่มเติม รวมทั้งการพบว่า AP₁ AP₃ AP₄ และ AP₆ สามารถออกฤทธิ์ได้ที่ Main protease, Papain-like protease, RdRp และ Spike protein โดยพยากรณ์ว่า AP₄ จะออกฤทธิ์ได้ดีกว่าชนิดอื่นๆ แต่ก็ยังไม่มีหลักฐานในหลอดทดลองสนับสนุนเพียงพอ

6.2 การวิจัยฟ้าทะลายโจร และการยับยั้งเชื้อโรคไวรัสโควิด-19

โครงการวิจัยนาร่องในประเทศไทย

ในช่วงต้นปี พ.ศ. 2563 กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ได้พบว่า Andrographolide บริสุทธิ์ และสารสกัดฟ้าทะลายโจรยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัสได้จริงในหลอดทดลอง ซึ่งผลการวิจัยนี้สอดคล้องและสนับสนุนการศึกษาทางเคมีคอมพิวเตอร์ และการศึกษาในหลอดทดลอง ประกอบกับเป็นที่ทราบกันดีว่าฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ด้านการอักเสบ จึงนำไปสู่โครงการวิจัยนาร่องโดยกรมการแพทย์แผนไทยและแพทย์ทางเลือก และภาคีหน่วยงานต่างๆ โดยการให้สารสกัดฟ้าทะลายโจรที่มี Andrographolide ขนาด 180 มก./วัน แบ่งให้ 3 ครั้ง ในผู้ป่วยจำนวน 6 คน ซึ่งมีอาการน้อยเป็นเวลา 5 วัน ผลการวิจัย เป็นไปตามทฤษฎี คือ ผู้ป่วยที่ได้รับฟ้าทะลายโจรเชื้อโควิด-19 จะหมดไปในวันที่ 5 สำหรับผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสต่ำ ส่วนผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสสูงพบว่ามีปริมาณไวรัสลดลง จากผลการวิจัยของโครงการนาร่องนี้ ได้นำไปใช้ในการใช้ฟ้าทะลายโจรในเรือนจำ และโรงพยาบาลภาคสนามในหลายจังหวัด พบว่าฟ้าทะลายโจรมีประโยชน์แก่ผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19

6.3 กลไกการออกฤทธิ์ของฟ้าทะลายโจร

6.3.1. การยับยั้ง การเพิ่มจำนวนของเชื้อโควิด-19

กลไกการออกฤทธิ์ที่มีการศึกษาแล้วอย่างเป็นระบบคือ การยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสโควิด-19 ซึ่งเป็นกลไกที่ได้รับการพิสูจน์ในโครงการวิจัยนาร่องแล้วว่า การยับยั้ง Main protease ทำให้ปริมาณเชื้อไวรัสลดลงแต่ไม่ได้หมายความว่าตำแหน่งอื่นๆ ที่พยากรณ์โดยวิธีเคมีคอมพิวเตอร์จะไม่จริง เพียงแต่ยังไม่มีผลงานวิจัยสนับสนุนมากพอ



ผู้ป่วยจำนวน 6 ราย ที่ได้รับการตรวจยืนยันว่าติดเชื้ออาการแสดงระดับรุนแรงน้อย อายุเฉลี่ย 31.0 ± 11.8 ปี ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจรที่มี andrographolide 20 มก./แคปซูล ครั้งละ 3 แคปซูล วันละ 3 ครั้ง รวม 180 มก./วัน ติดต่อกัน 5 วัน พบว่าความรุนแรงของอาการเจ็บคอ ปริมาณเสมหะ และความรุนแรงของความปวดศีรษะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยมีปริมาณไวรัสลดลง หรือตรวจไม่พบเชื้อไวรัส

ลำดับอาสาสมัคร	ปริมาณเชื้อไวรัส (copies)		
	ก่อนให้ยา	Day 3	Day 5
1	90	760	0
2	725	2,072	0
3	9,857,464,593	344,507,736	31,754,737
4	296,466	308	13,935
5	15,731	1,924	31
6	0	0	—*

จากผลการศึกษา

1. อาสาสมัครลำดับที่ 1 และ 2 มีการลดปริมาณไวรัสได้ เป็นไปตามทฤษฎีที่พบว่า AP₁ inhibits main protease enzyme
2. มีความเป็นไปได้ที่ขนาดยาในอาสาสมัครลำดับที่ 3 - 5 ไม่พอ

* ไม่ได้ทำการตรวจปริมาณเชื้อไวรัส

โครงการนาร่องโดย โรงพยาบาลสมุทรปราการ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล และสถาบันวิจัยจุฬาภรณ์

6.3.2. การต้านการอักเสบ

ฤทธิ์ต้านการอักเสบของฟ้าทะลายโจร เป็นที่ทราบกันมานานแล้ว แต่กลไกการเกิดอักเสบค่อนข้างซับซ้อนมาก และตำแหน่งที่ยาต้านการอักเสบจะไปออกฤทธิ์มีได้หลากหลาย แต่ล่าสุดในปีนี้ คณะนักวิจัยจากประเทศจีนได้รายงานผลการวิจัย ซึ่งใช้วิทยาการสมัยใหม่หลายศาสตร์ มาทำการวิเคราะห์เป้าหมายหรือตำแหน่งที่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดการอักเสบที่ Andrographolide น่าจะออกฤทธิ์จากเป้าหมาย 742 แห่ง คณะนักวิจัยเลือกมา 5 เป้าหมายที่โดดเด่น เพื่อมาพิสูจน์ในหลอดทดลอง เป้าหมาย 1 ใน 5 เป้าหมายคือ IL-6 (Interleukin-6) และพบว่าสารสกัดจากฟ้าทะลายโจรยับยั้งการแสดงออกของโปรตีน IL-6 จริงในหลอดทดลอง ซึ่งเมื่อย้อนดูงานวิจัยก่อนหน้านี้ก็พบว่า มีงานวิจัยหลายชิ้นที่ Andrographolide ยับยั้งปริมาณ IL-6 ได้

จากการศึกษาเกี่ยวกับ Inflammatory biomarkers ของโควิด-19 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการดำเนินโรคไปสู่ระยะรุนแรง ก็พบว่ามีความสัมพันธ์กัน แต่ที่ได้รับสนใจคือ IL-6 และ CRP (C-reactive protein) มีรายงานว่า IL-6 เป็น Cytokine สำคัญในการส่งสัญญาณให้มีการสร้างและหลั่ง CRP ในผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีภาวะระบบหายใจล้มเหลว พบว่ามีการเพิ่มของ IL-6 และจากการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยโควิด-19 ระยะรุนแรงพบว่าปริมาณของ IL-6 และ CRP เพิ่มขึ้นทั้ง 2 ชนิด มีการใช้ยาชีววัตถุชื่อ Tocilizumab ซึ่งเป็น Anti-IL-6 ในผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงพบว่าปริมาณของ CRP ก่อนการรักษาลดลงจาก 75.00 เหลือ 10.61 ไมโครกรัม/มล. ในวันที่ 3 ของการได้รับยา ข้อมูลนี้เป็นที่ยืนยันว่า IL-6 มีความสัมพันธ์กับปริมาณของ CRP ผู้ป่วยโควิด-19 ที่มี CRP เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว มักจะมีขึ้นก่อนการเกิดภาวะรุนแรงของระบบทางเดินหายใจ มีงานวิจัยจากนักวิจัยหลายคณะ ซึ่งใช้ CRP เป็น Biomarker พบว่าในคนปกติจะมีน้อยกว่า 10 ไมโครกรัม/มล. องค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้ใช้ Tocilizumab ในผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19 ระยะรุนแรงเป็นยาชนิดที่ 2 ต่อจาก Dexamethasone แต่ยานี้มีราคาแพงมาก

คณะนักวิจัยจากกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก และภาคีได้ทำการวิจัยทางคลินิกแบบ Randomized Controlled Trial (RCT) ในผู้ป่วย 57 คน กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจร ไม่พบผู้ป่วยที่มี CRP สูงกว่า 10 ไมโครกรัม/มล. ในวันที่ 5 ในขณะที่ผู้ป่วย 5 คนที่ไม่ได้รับจะมีค่า CRP สูงกว่า 10 ไมโครกรัม/มล. และมี 3 คนเกิด Pneumonia การศึกษานี้ชี้ให้เห็นถึงศักยภาพของฟ้าทะลายโจรในการต้านการอักเสบ เนื่องจากตามทฤษฎี IL-6 ซึ่งเป็น Cytokine สำคัญของการเกิดการอักเสบจะถูกยับยั้งโดย Andrographolide (AP₁) ซึ่งเป็นสารสำคัญในฟ้าทะลายโจร ส่งผลให้ไม่พบ CRP สูงกว่า 10 ไมโครกรัม/มล. ในกลุ่มที่

ได้รับฟ้าทะลายโจร แต่อย่างไรก็ตามยังต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่าง AP₁, IL-6 และ CRP กับการเกิด Pneumonia ต่อไป หากเป็นจริงก็จะชี้ให้เห็นว่าฟ้าทะลายโจรออกฤทธิ์ได้ทั้งยับยั้งการเพิ่มจำนวนไวรัส และการต้านการอักเสบ ซึ่งจะนำไปสู่ภาวะรุนแรงของการติดเชื้อโควิด-19

7. ข้อควรระวังในการใช้

ตามหลักของ Paracelsus (ปี ค.ศ. 1493-1541) บิดาแห่งพิษวิทยาได้กล่าวว่า “สรรพสิ่งล้วนเป็นพิษ ไม่มีสิ่งใดที่จะปราศจากคุณสมบัติของความเป็นพิษ ปัจจัยสำคัญที่สุดทำให้เกิดความเป็นพิษคือ ขนาดของสิ่งนั้น” หรือสรุปให้เข้าใจง่าย คือ สารเคมีจะใช้เป็นยารักษาโรคหรือเป็นยาพิษ ขึ้นอยู่กับขนาดของสารเคมีนั้นๆ ความเป็นพิษของสารเคมีขึ้นอยู่กับปริมาณที่ได้รับในแต่ละครั้ง และระยะเวลาที่ได้รับ การใช้ฟ้าทะลายโจรเพื่อเป็นการป้องกันการติดเชื้อโควิด-19 ไม่แนะนำ เพราะยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนและเป็นการเพิ่มภาระให้ตับและไตต้องทำงานมากขึ้นในการขับสารเคมีที่มีอยู่ในฟ้าทะลายโจรออกจากร่างกาย

ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพและอาการข้างเคียงของฟ้าทะลายโจร

1. ขนาดและระยะเวลาในการใช้ในโรคแต่ละชนิดที่ต้องการรักษา
2. คุณภาพของฟ้าทะลายโจร
3. การใช้ฟ้าทะลายโจรร่วมกับยาแผนปัจจุบัน และยาสมุนไพร
4. ปัจจัยเกี่ยวกับผู้ใช้ เช่น ภาวะตั้งครรภ์ มีโรคตับและไต มีการแพ้ต่อฟ้าทะลายโจร เป็นต้น

การใช้ฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิด-19 เป็นข้อบ่งชี้ใหม่ การใช้จะต้องใช้โดยเร็วที่สุด หลังการตรวจพบการติดเชื้อเพื่อลดจำนวนไวรัสโดยเร็ว และใช้ในขนาดและระยะเวลาที่เหมาะสมสูงสุดและปลอดภัยที่สุด การใช้รักษาโรคหวัด ขนาดยาที่ใช้คือ Andrographolide 60 มิลลิกรัม/วัน ส่วนใหญ่จะหายภายใน 2-3 วัน แต่ขนาดยาที่ใช้ในผู้ติดเชื้อโควิด-19 จะเพิ่มมากขึ้นเป็น 3 เท่า คือใช้ Andrographolide 180 มิลลิกรัม/วัน แบ่งให้ 3 เวลาเป็นเวลา 5 วัน และไม่ควรใช้นานกว่านี้

8. บทสรุป และข้อเสนอแนะ

ฟ้าทะลายโจรเป็นยาสมุนไพรที่บรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ (บัญชียาสมุนไพร) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2542 มีการใช้ในการรักษาโรคหวัดอย่างแพร่หลายทั้งในและต่างประเทศ โดยฟ้าทะลายโจรมีสารสำคัญอยู่เป็นจำนวนมากกว่า 20 ชนิด ซึ่งสารที่มีปริมาณสูง คือ AP₁, AP₃, AP₄

และ AP₆ เป็นต้น ในขนาดยาที่ใช้ในการรักษามีอาการข้างเคียงที่ยอมรับได้ ซึ่งมีข้อจำกัดในการใช้บ้าง เช่น ผู้ที่แพ้ฟ้าทะลายโจร ผู้ที่มีโรคประจำตัวและใช้ยาอยู่ เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันเลือดสูง เป็นต้น ในช่วงที่มีการระบาดของโควิด-19 ฟ้าทะลายโจรได้รับความสนใจอย่างมาก มีการวิจัยอย่างเป็นระบบจนนำไปสู่การใช้รักษาผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19 ที่มีอาการน้อย ในประเทศไทยได้มีการประกาศเพิ่มสรรพคุณฟ้าทะลายโจรในการรักษาการติดเชื้อโควิด-19 และมีการสนับสนุนจากภาครัฐและเอกชนให้ทำการปลูกอย่างกว้างขวาง เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ต้านเชื้อโควิด-19 มีการพิสูจน์แล้วว่าอย่างเป็นขั้นตอน แต่การจะมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยหรือไม่ขึ้นอยู่กับปริมาณเชื้อไวรัสที่มีในร่างกาย และคุณภาพของยาฟ้าทะลายโจรว่ามีปริมาณสารสำคัญเพียงพอหรือไม่ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อโควิด-19 หากใช้มากเกินไปก็ทำให้เกิดโทษได้เช่นกัน

การจะทำให้ฟ้าทะลายโจรเป็นที่ยอมรับในทางการแพทย์แผนปัจจุบันจะต้องมีการวิจัยและพัฒนาเพิ่มเติม โดยเฉพาะการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ และมีการศึกษาฟ้าทะลายโจรในทางคลินิกเพิ่มเติมในการรักษาโรคติดเชื้อโควิด-19 และในการใช้เพื่อรักษาโรคชนิดอื่นๆ ควรมีการสนับสนุนอย่างจริงจังและต่อเนื่อง เพื่อเพิ่มมูลค่าของฟ้าทะลายโจร ซึ่งจะเป็นประโยชน์แก่เกษตรกรอย่างยั่งยืน

บรรณานุกรม

1. Akaji K and Kono H. Design and evaluation of anti-SARS-Coronavirus agents based on molecular interactions with the viral protease. *Molecules*. 2020; 25: 3920.
2. Akbar S. *Andrographis paniculata*: A review of pharmacological activities and clinical effects. *Altern Med Rev*. 2011; 16(1): 66-77.
3. Alazmi M and Motwalli O. Molecular basis for drug repurposing to study the interface of the S protein in SARS-CoV-2 and human ACE2 through docking, characterization, and molecular dynamics for natural drug candidates. *J Mol Model*. 2020; 26: 338.
4. Beigel JH, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19-Final report. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1813-26.
5. Bhuiyam FR, et al. Plants metabolites: Possibility of natural therapeutics against the COVID-19 pandemic. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 444.
6. Boopathi S, et al. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn*. 2020; Published online: 30 April 2020. (DOI: 10.1080/07391102.2020.1758788)
7. Cáceres DD, et al. Prevention of common colds with *Andrographis paniculata* dried extract: A pilot double blind trial. *Phytomedicine*. 1997; 4(2): 101-4.
8. Cai W, et al. 14-Deoxy-11,12-dehydroandrographolide exerts anti-influenza A virus activity and inhibits replication of H5N1 virus by restraining nuclear export of viral ribonucleoprotein complexes. *Antiviral Res*. 2015; 118: 82-92.
9. Cai W, et al. 14-Deoxy-11,12-didehydroandrographolide attenuates excessive inflammatory responses and protects mice lethally challenged with highly pathogenic A(H5N1) influenza viruses. *Antiviral Res*. 2016; 133: 95-105.
10. Chen J-X, et al. Activity of andrographolide and its derivatives against influenza virus *in vivo* and *in vitro*. *Biol Pharm Bull*. 2009; 32(8): 1385-91.
11. Churiyah, et al. Antiviral and immunostimulant activities of *Andrographis paniculata*. *HAYATI J Biosci*. 2015; 22(2): 67-72.
12. Coon JT, Ernst E. *Andrographis paniculata* in the treatment of upper respiratory tract infections: A systematic review of safety and efficacy. *Planta Med*. 2004; 70(4): 293-8.
13. Das S, et al. An investigation into the identification of potential inhibitors of SAR-CoV-2 main protease using molecular docking study. *J Biomol Struct Dyn*. 2020; Published online: 13 May 2020. (DOI:10.1080/07391102.2020.1763201)
14. Ding Y, et al. Andrographolide inhibits influenza A virus-induced inflammation in a murine model through NF-KB and JAK-STAT signaling pathway. *Microbes Infect*. 2017; 19(12): 605-15.
15. Edwin E-S, et al. Anti-dengue efficacy of bioactive andrographolide from *Andrographis paniculata* (Lamiales: Acanthaceae) against the primary dengue vector *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Acta Trop*. 2016; 163: 167-78.

16. Enmozhi SK, et al. Andrographolide as a potential inhibitor of SARS-CoV-2 main protease: An *in silico* approach. J. Biomol. Struct. Dyn. 2020; 39(9): 3092-8. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1760136>.
17. Fiorucci D, et al. Computational drug repurposing for the identification of SARS-CoV-2 main protease inhibitors. J Biomol Struct Dyn. 2020. (DOI: 10.1080/07391102.2020.1796805).18.
18. Fu B, et al. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? J. Transl. Med. 2020; 18: 164. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3>.
19. Goyal B and Goyal D. Targeting the dimerization of the main protease of corona viruses: A potential broad-spectrum therapeutic strategy. ACS Comb Sci. 2020; 22(6): 297-305.
20. Gupta B, et al. Broad-spectrum antiviral properties of andrographolide. Arch Virol. 2017; 162(3): 611-23.
21. Hancke J, et al. A double-blind study with a new monodrug Kan Jang: Decrease of symptoms and improvement in the recovery from common colds. Phytother Res. 1995; 9(8): 559-62.
22. Hoffmann M, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020; 181(2): 271-80.
23. Hossain MS, et al. *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. ex Nees: A review of ethnobotany, phytochemistry, and pharmacology. Sci. World J. 2014; 274905. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/274905>.
24. Jafarzadeh A, et al. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. Life Sci. 2020; 257: 118102.
25. Jalali A, et al. A pharmacology-based comprehensive review on medicinal plants and phytoactive constituents possibly effective in the management of COVID-19. Phytother. Res. 2021; 35(4): 1925-38.
26. Jørgensen MJ, et al. Increased interleukin-6 and macrophage chemoattractant protein-1 are associated with respiratory failure in COVID-19. Sci Rep. 2020; 10(1): 21697. <https://doi.org/10.1038/541598-020-78710-7>
27. Kausar S, et al. A review: Mechanism of action of antiviral drugs. Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2021; 35: 1-2. <https://doi.org/10.1177/20587384211002621>
28. Kodchakorn K, et al. Molecular modelling investigation for drugs and nutraceuticals against protease of SARS-CoV-2. J Mol Graph Model. 2020; 101: 107717.
29. Kou W, et al. Andrographolide suppresses IL-6/Stat3 signaling in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Inflammation. 2014; 37(5): 1738-43.
30. Lakshmi SA, et al. Ethnomedicines of Indian origin for combating COVID-19 infection by hampering the viral replication: using structure-based drug discovery approach. J Biomol Struct Dyn. 2020. (DOI: 10.1080/07391102.2020.1778537).
31. Lee J-C, et al. Andrographolide exerts anti-hepatitis C virus activity by up-regulating haeme oxygenase-1 via the p38 MAPK/Nrf2 pathway in human hepatoma cells. Br J Pharmacol. 2014; 171(1): 237-52.
32. Li Y, et al. Andrographolide inhibits inflammatory cytokines secretion in LPS-stimulated RAW264.7 cells through suppression of NF-kB/MARK signaling pathway. vid. Based Complementary Altern. Med. 2017: 8248142. <https://doi.org/10.1155/2017/8248142>.
33. Li Z, et al. Rapid review for the anti-coronavirus effect of remdesivir. Drug Discov Ther. 2020; 14(2): 73-6.
34. Lim XY, et al. *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. Ex Nees, andrographolide and andrographolide analogues as SARS-CoV-2 anti-virals? A rapid review. Nat. Prod. Commun. 2021; 16(5): 1-5.
35. Maurya VK, et al. Structure-based drug designing for potential antiviral activity of selected natural products from Ayurveda against SARS-CoV-2 spike glycoprotein and its cellular receptor. Virus Disease. 2020; 31: 179-93.
36. Mohammad T, et al. Identification of high-affinity inhibitors of SARS-CoV-2 main

- protease: Towards the development of effective COVID-19 therapy. *Virus Res.* 2020; 288: 198102.
37. Mueller AA, et al. Inflammatory biomarker trends predict respiratory decline in COVID-19 patients. *Cell Rep. Med.* 2020; 1(8): 100144.
 38. Murugan NA, et al. Computational investigation on *Andrographis paniculata* phytochemicals to evaluate their potency against SARS-CoV-2 in comparison to known antiviral compounds in drug trials. *J Biomol Struct Dyn.* 2020. (DOI: 10.1080/07391102.2020.1777901).
 39. Paemanee A, et al. A proteomic analysis of the anti-dengue virus activity of andrographolide. *Biomed Pharmacother.* 2019; 109: 322-32.
 40. Pholphana N, et al. Determination and variation of three active diterpenoids in *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees. *Phytochem. Anal.* 2004; 15: 365-71.
 41. Pholphana N, et al. Changes in the content of four active diterpenoids at different growth stages in *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees (*Chuanxinlian*). *Chinese Med.* 2013; 8: 2.
 42. Pholphana N, et al. A simple and sensitive LC-MS/MS method for determination of four major active diterpenoids from *Andrographis paniculata* in human plasma and its application to a pilot study. *Planta Med.* 2016; 82: 113-20.
 43. Ponti G, et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2020; 57(6): 389-99. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>.
 44. Potempa LA, et al. Insights into the use of C-reactive protein as a diagnostic index of disease severity in COVID-19 infections. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020; 103(2): 561-3.
 45. Sa-ngiamsuntorn K, et al. Anti-SARS-CoV-2 activity of *Andrographis paniculata* extract and its major component andrographolide in human lung epithelial cells and cytotoxicity evaluation in major organ cell representatives. *J. Nat. Prod.* 2021; 84(4): 1261-70. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c01324>.
 46. Saxena RC, et al. A randomized double-blind placebo controlled clinical evaluation of extract of *Andrographis paniculata* (KalmCold™) in patients with uncomplicated upper respiratory tract infection. *Phytomed.* 2010; 17(3-4): 178-85.
 47. Shi T-H, et al. Andrographolide and its fluorescent derivative inhibit the main proteases of 2019-nCoV and SARS-CoV through covalent linkage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020; 533(3): 467-73.
 48. Stoddard SV, et al. Optimization rules for SARS-CoV-2 M^{pro} antivirals: Ensemble docking and exploration of the coronavirus protease active site. *Viruses.* 2020; 12(9): 942.
 49. Suriyo T, et al. *Andrographis paniculata* extracts and major constituent diterpenoids inhibit growth of intrahepatic cholangiocarcinoma cells by inducing cell cycle arrest and apoptosis. *Planta Med.* 2014; 80(7): 533-43.
 50. Suriyo T, et al. Clinical parameters following multiple oral dose administration of a standardized *Andrographis paniculata* capsule in healthy Thai subjects. *Planta Med.* 2017; 83(9): 778-89.
 51. Suriyo T, et al. Interactive effects of *Andrographis paniculata* extracts and cancer chemotherapeutic 5-Fluorouracil on cytochrome P450s expression in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *J. Herb. Med.* 2021; 26(10): 100421.
 52. Thamlikitkul V, et al. Efficacy of *Andrographis paniculata*, Nees for pharyngotonsillitis in adults. *J. Med. Assoc. Thai.* 1991; 74(10): 437-42.
 53. Thisoda P, et al. Inhibitory effect of *Andrographis paniculata* extract and its active diterpenoids on platelet aggregation. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 553(1-3): 39-45.
 54. Wanaratna K, et al. Efficacy and safety of *Andrographis paniculata* extract in patients with mild COVID-19: A randomized controlled trial. *Int. J. Inf. Dis.* 2021; Preprint [DOI:10.1016/2021.07.08.21259912 (July 11, 2021)].
 55. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med. Mal. Infect.* 2020; 50(4): 332-4. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.007.56>.

56. Wang W, et al. Immunomodulatory activity of andrographolide on macrophage activation and specific antibody response. *Acta Pharmacol Sin.* 2010; 31(2): 191-201.
57. Wang Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020; 395: 1569-78.
58. Wu C, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm. Sin. B.* 2020; 10(5): 766-88. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>.
59. Xu X, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117(20): 10970-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>.
60. Yoonpan N, et al. Cardiovascular effects of 14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide and *Andrographis paniculata* extracts. *Planta Med.* 2007; 73(6): 503-11.
61. Zhang X-Y, et al. Efficacy and safety of Xiyan-ping injection in the treatment of COVID-19: A multicenter, prospective, open-label and randomized controlled trial. *Phytother. Res.* 2021: [DOI:10.1002/ptr.7141 (12 May 2021)].
62. Zhou Y, et al. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/ SARS-CoV-2. *Cell Discov.* 2020; 6: 14.
63. Zhu N, et al. Network pharmacology integrated with experimental validation revealed the anti-inflammatory effects of *Andrographis paniculata*. *Sci. Rep.* 2021; 11: 9752. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89257-6>.

สัญญาอนุญาตไฟล์ข้อมูลเสริม และ ลิขสิทธิ์

บทความเผยแพร่ในรูปแบบของบทความแบบเปิดและสามารถเข้าถึงได้อย่างเสรี (open-access) ภายใต้เงื่อนไขของสัญญาอนุญาตครีเอทีฟคอมมอนส์สากลในรูปแบบที่ต้องอ้างอิงแหล่งที่มา ห้ามใช้เพื่อการค้า และห้ามแก้ไขดัดแปลงเวอร์ชัน 4.0 (CC BY NC ND 4.0) ท่านสามารถแจกจ่ายและนำบทความไปใช้ประโยชน์เพื่อการศึกษาได้ แต่ต้องระบุการอ้างอิงถึงบทความนี้จากเว็บไซต์วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ โดยการระบุข้อมูลบทความและลิงก์ URL บนเอกสารอ้างอิงของท่าน ท่านไม่สามารถนำบทความไปใช้เพื่อการพาณิชย์ใด ๆ ได้เว้นแต่ได้รับอนุญาตจากบรรณาธิการวารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ และกรณีมีการนำบทความไปเรียบเรียงใหม่ เปลี่ยนแปลงเนื้อหา หรือเสริมเติมแต่งเนื้อหาของบทความนี้ ท่านไม่สามารถนำบทความที่ปรับแต่งไปเผยแพร่ได้ในทุกกรณี

หากมีวัสดุเอกสารข้อมูลวิจัยเสริมเพิ่มเติมใด ๆ ที่ใช้อ้างอิงในบทความท่านสามารถเข้าถึงได้บนหน้าเว็บไซต์ของวารสาร

บทความนี้เป็นลิขสิทธิ์ของราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ (Chulabhorn Royal Academy) พ.ศ.2565

การอ้างอิง

จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์. ฟาทะลายโจร: งานวิจัยบูรณาการสู่การใช้รักษาโรคติดเชื้อโควิด-19. *วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์* 2565;4(1):1-14.

Online Access

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/255804/>

