



เลขที่ ๕๒๖/๒๕๖๒

สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดจันทบุรี

เลขรับ 09684

วันที่ ๑๖ ก.ย. ๒๕๕๙

เวลา

ที่.สธ ๐๕๒๑/๑ ๗๖๓

กระทรวงสาธารณสุข  
ถนนติวานนท์ จังหวัดนนทบุรี ๑๑๐๐๐

๑๓ กันยายน ๒๕๕๙

กลุ่มงานแพทย์แผนไทยและ  
การแพทย์ทางเลือก

เลขรับ 590419

วันที่ 20 ก.ย. 2559

เวลา

เรื่อง ขอความร่วมมือสั่งใช้ยาพัฒนาจากสมุนไพรเป็นลำดับแรก (First Line Drug)

เรียน นายแพทย์สาธารณสุขจังหวัด และผู้อำนวยการโรงพยาบาลศูนย์/ทั่วไปทุกแห่ง

- สิ่งที่ส่งมาด้วย ๑. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๕๘  
ลงวันที่ ๒๘ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๕๘ จำนวน ๑ ฉบับ
๒. ข้อมูลข้อบ่งใช้และข้อมูลการวิจัยฯ จำนวน ๑ ฉบับ

ตามที่ประเทศไทยกำลังประสบปัญหาการใช้ยาอย่างไม่สมเหตุสมผล และปัญหาเชื้อดื้อยา ซึ่งกระทรวงสาธารณสุข มีนโยบายในการส่งเสริมการใช้สมุนไพรไทยในการดูแลสุขภาพของประชาชนทั้งด้านการรักษาพยาบาล การส่งเสริมสุขภาพ และการฟื้นฟูสุขภาพ เป็นการกระตุ้นปริมาณการใช้ยาสมุนไพรให้มีปริมาณที่มากขึ้นส่งผลให้ราคายาสมุนไพรลดลง ช่วยลดปัญหาเชื้อดื้อยาซึ่งเป็นปัญหาจากกรใช้ยาปฏิชีวนะของประเทศในปัจจุบัน รวมถึงการส่งเสริมให้มีการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล โดยไม่จำเป็นต้องจ่ายยาแผนปัจจุบันหลาย ๆ ตัว เช่น ในการรักษาโรคหวัดด้วยการจ่ายยาสมุนไพรฟ้าทะลายโจร แทนการจ่ายยาแก้แพ้และยาปฏิชีวนะ เป็นต้น อันจะเป็นการเพิ่มรายได้ให้กับเกษตรกรผู้ปลูกพืชสมุนไพร ลดการนำเข้าสารเคมี และยาแผนปัจจุบันจากต่างประเทศ ส่งเสริมให้เกิดการพึ่งพาตนเองและสร้างความมั่นคงของระบบยาของประเทศในอนาคต นั้น

ในการนี้ กระทรวงสาธารณสุข พิจารณาแล้วขอความร่วมมือให้หน่วยบริการในสังกัดทุกระดับ มีการสั่งใช้ยาสมุนไพรตามประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๕๘ ประกาศ ณ วันที่ ๒๘ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๕๘ เป็นยาลำดับแรก (First Line Drug) จำนวน ๒ รายการ ดังนี้

๑. ยาหมื่นชั้น สำหรับบรรเทาอาการแน่น จุกเสียด ท้องอืด ท้องเฟ้อ หรือผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็นโรคกระเพาะอาหาร
๒. ยาฟ้าทะลายโจร สำหรับบรรเทาอาการเจ็บคอ และบรรเทาอาการของโรคหวัด (Common Cold) เช่น เจ็บคอ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณาดำเนินการในส่วนที่เกี่ยวข้อง จะเป็นพระคุณ

ขอแสดงความนับถือ

(นายโสภณ เมษธน)

ปลัดกระทรวงสาธารณสุข

## ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ

เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ

พ.ศ. ๒๕๕๘

อาศัยอำนาจตามความในข้อ ๘ (๔) แห่งระเบียบสำนักนายกรัฐมนตรีว่าด้วยคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๕๑ ได้กำหนดให้คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ มีอำนาจหน้าที่ในการจัดทำบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อให้บัญชียาหลักแห่งชาติมีการปรับปรุงแก้ไขตามสภาพของปัญหาสุขภาพวิชาการ และข้อมูลเกี่ยวกับยาที่เปลี่ยนแปลงไปอย่างต่อเนื่องทันสถานการณ์

คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติจึงออกประกาศไว้ ดังต่อไปนี้

ข้อ ๑ ให้ยกเลิกประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๕๖ ลงวันที่ ๗ สิงหาคม ๒๕๕๖

ข้อ ๒ ให้ใช้รายการยาในบัญชีแนบท้ายประกาศฉบับนี้เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ทั้งนี้ ให้มีผลบังคับใช้นับตั้งแต่วันที่ถัดจากวันประกาศในราชกิจจานุเบกษาเป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ ๒๘ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๕๘

ยงยุทธ ยุทธวงศ์

รองนายกรัฐมนตรี

ประธานกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ

## กลุ่มที่ 2 ยาพัฒนาจากสมุนไพร 24 รายการ

### 2.1 ยารักษาอาการของระบบทางเดินอาหาร

#### 2.1.1 กลุ่มยาขับลม บรรเทาอาการท้องอืด ท้องเฟ้อ

##### (1) ยาวงินชัน ยาแคปซูล ยาเม็ด ยอแคปซูล (รพ.) ยาเม็ด (รพ.)

**ตัวยาสำคัญ** ผงเหง้าขมิ้นชัน (*Curcuma longa* L.) มีสารสำคัญ curcuminoids ไม่น้อยกว่าร้อยละ 5 โดยน้ำหนัก (w/w) และน้ำมันระเหยง่ายไม่น้อยกว่าร้อยละ 6 โดยปริมาตรต่อน้ำหนัก (v/w)

**ข้อบ่งใช้** บรรเทาอาการแน่นจุกเสียด ท้องอืด ท้องเฟ้อ

**ขนาดและวิธีใช้** รับประทานครั้งละ 500 มิลลิกรัม - 1 กรัม วันละ 4 ครั้ง หลังอาหารและก่อนนอน

**ข้อห้ามใช้** ห้ามใช้กับผู้ที่มีน้ำดีอุดตัน หรือผู้ที่ไวต่อยานี้

**ข้อควรระวัง**

- ควรระวังการใช้กับผู้ป่วยโรคหัวใจในหญิงน้ำดี ยกเว้นภายใต้การดูแลของแพทย์
- ควรระวังการใช้กับหญิงตั้งครรภ์ ยกเว้นภายใต้การดูแลของแพทย์
- ควรระวังการใช้กับเด็ก เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย
- ควรระวังการใช้ยานี้ร่วมกับสารกันเลือดเป็นลิ่ม (anticoagulants) และยาต้านการจับตัวของเกล็ดเลือด (antiplatelets)
- ควรระวังการใช้ยานี้ร่วมกับยาที่กระบวนกรเมแทบอลิซึม ผ่านเอนไซม์ Cytochrome P450 (CYP 450) เนื่องจากสาร curcumin ยับยั้ง CYP 3A4, CYP 1A2 แต่กระตุ้นเอนไซม์ CYP 2A6
- ควรระวังการใช้ร่วมกับยารักษาโรคมะเร็งบางชนิด เช่น doxorubicin, chlormethine, cyclophosphamide และ camptothecin เนื่องจาก curcumin อาจมีผลต้านฤทธิ์ยาดังกล่าว

**อาการไม่พึงประสงค์** ผิวหนังอักเสบจากการแพ้

**ข้อมูลเพิ่มเติม** -

##### (2) ยาล้าง ยอแคปซูล ยาขิง ยอแคปซูล (รพ.) ยาผง (รพ.) ยาล้าง (รพ.)

**ตัวยาสำคัญ** ผงเหง้าขิง (*Zingiber officinale* Rosc.) ที่มีน้ำมันหอมระเหย ไม่น้อยกว่าร้อยละ 2 โดยปริมาตรต่อน้ำหนัก (v/w)

**ข้อบ่งใช้**

1. บรรเทาอาการท้องอืด ขับลม แน่นจุกเสียด
2. ป้องกันและบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียน ที่มีสาเหตุจากการเมาเรือ
3. ป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียน หลังการผ่าตัด

**ขนาดและวิธีใช้**

- บรรเทาอาการท้องอืด ขับลม แน่นจุกเสียด รับประทานวันละ 2 - 4 กรัม
- ป้องกันและบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากการเมาเรือ รับประทานวันละ 1 - 2 กรัม ก่อนเดินทาง 30 นาที - 1 ชั่วโมง หรือเมื่อมีอาการ
- ป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียน หลังการผ่าตัด รับประทานครั้งละ 1 กรัม ก่อนการผ่าตัด 1 ชั่วโมง

**ข้อห้ามใช้** -

## 2.2 ยารักษากลุ่มอาการของระบบทางเดินหายใจ

(1) ยาฟ้าทะลายโจร - ยาแคปซูล ยาน้ำ ยาเม็ด ยาสุกกลอน ยาน้ำแคปซูล (รพ.) ยาลูกกลอน (รพ.)

ตัวยาลำคัญ	ผงจากส่วนเหนือดินของฟ้าทะลายโจร [ <i>Andrographis paniculata</i> (Burm. f.) Wall. ex Nees] ที่มีสารสำคัญ total lactone โดยคำนวณเป็น andrographolide ไม่น้อยกว่าร้อยละ 6 โดยน้ำหนัก (w/w)
ข้อบ่งใช้	1. บรรเทาอาการเจ็บคอ 2. บรรเทาอาการของโรคหวัด (common cold) เช่น เจ็บคอ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ
ขนาดและวิธีใช้	บรรเทาอาการหวัด เจ็บคอ รับประทานครั้งละ 1.5 – 3 กรัม วันละ 4 ครั้ง หลังอาหาร และก่อนนอน
ข้อห้ามใช้	- ห้ามใช้กับผู้มีอาการแพ้ฟ้าทะลายโจร - ห้ามใช้กับหญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร เนื่องจากอาจทำให้เกิดทารกวิรูปได้ - ห้ามใช้ฟ้าทะลายโจรสำหรับแก้เจ็บคอในกรณีต่าง ๆ ต่อไปนี้ - ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บคอเนื่องจากติดเชื้อ <i>Streptococcus</i> group A - ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคไตอักเสบ เนื่องจากเคยติดเชื้อ <i>Streptococcus</i> group A - ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจรูมาติก - ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บคอเนื่องจากการติดเชื้อแบคทีเรีย และมีอาการรุนแรง เช่น มีตุ่มหนองในคอ มีไข้สูง และหนาวสั่น
ข้อควรระวัง	- หากใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน อาจทำให้แขนขามีอาการชาหรืออ่อนแรง - หากใช้ฟ้าทะลายโจรติดต่อกัน 3 วัน แล้วไม่หาย หรือ มีอาการรุนแรงขึ้นระหว่างใช้ยา ควรหยุดใช้และพบแพทย์ - ควรระวังการใช้ร่วมกับสารกันเลือดเป็นลิ่ม (anticoagulants) และยาต้านการจับตัวของเกล็ดเลือด (antiplatelets) - ควรระวังการใช้ร่วมกับยาลดความดันเลือดเพราะอาจเสริมฤทธิ์กันได้ - ควรระวังการใช้ร่วมกับยาที่กระบวนการเมแทบอลิซึม ผ่านเอนไซม์ Cytochrome P450 (CYP 450) เนื่องจากฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP 1A2, CYP 2C9 และ CYP 3A4
อาการไม่พึงประสงค์	อาจทำให้เกิดอาการผิดปกติของทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง ท้องเดิน คลื่นไส้ เบื่ออาหาร วิงเวียนศีรษะ ใจสั่น และอาจเกิดลมพิษได้
ข้อมูลเพิ่มเติม	-

## 2.3 ยารักษากลุ่มอาการทางระบบผิวหนัง

(1) ยาทิงเจอร์มองพั้ง - ยาทิงเจอร์ (รพ.)

ตัวยาลำคัญ	สารสกัดเอทิลแอลกอฮอล์ (70 เปอร์เซ็นต์) ของใบทองพันชั่งสด ( <i>Rhinacanthus nasutus</i> (L.) Kurz) ร้อยละ 10 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร (w/v)
ข้อบ่งใช้	ทาแก้กลากเกลื้อน โรคผิวหนังที่เกิดจากเชื้อรา น้ำกัดเท้า

รายการยาสมุนไพร First Line Drug ข้อบ่งใช้และข้อมูลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องของขมิ้นชัน  
กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก

รายการ	ข้อบ่งใช้ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ	ขนาดและวิธีใช้	ข้อห้ามใช้	ข้อควรระวัง	คำเตือน
1. ขมิ้นชัน (ยาเม็ด ยาแคปซูล)	บรรเทาอาการแน่นจุกเสียด ท้องอืด ท้องเฟ้อ <sup>3</sup>	รับประทานครั้งละ 500 มิลลิกรัม - 1 กรัม วันละ 4 ครั้ง หลังอาหารและก่อนนอน <sup>4</sup>	ห้ามใช้ในผู้ที่ท่อน้ำดีอุดตัน เนื่องจากขมิ้นชันกระตุ้นทั้งการสร้างน้ำดีและการบีบตัวของถุงน้ำดีและห้ามใช้ในผู้ที่ไวต่อยานี้ <sup>2,3</sup>	1. ควรระวังการใช้ในหญิงตั้งครรภ์ยกเว้นภายใต้การดูแลของแพทย์ <sup>2,4</sup> 2. ควรระวังการใช้ในเด็ก เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย <sup>2,4</sup> 3. ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคนิวในถุงน้ำดียกเว้นภายใต้การดูแลของแพทย์ <sup>2,4</sup> 4. อาจทำให้เกิดอาการผิวหนังอักเสบจากการแพ้ <sup>2,4</sup>	ผู้ป่วยโรคนิวในถุงน้ำดี ควรปรึกษาแพทย์ก่อนใช้ยา <sup>3</sup>

## งานวิจัยที่เกี่ยวข้องของขมิ้นชัน

ขมิ้นชันหรือขมิ้น เป็นพืชที่มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Curcuma longa* L. หรือชื่อพ้องว่า *Curcuma domestica* Valetton ในวงศ์ Zingiberaceae<sup>1</sup> ส่วนที่ใช้เป็นยาคือเหง้าหรือลำต้นใต้ดิน (rhizome)<sup>2,3</sup>

### ตัวยาของยาเม็ดและยาแคปซูลขมิ้นชัน

ผงเหง้าขมิ้นชัน (turmeric) ที่เตรียมโดยนำเหง้าขมิ้นชันที่ล้างสะอาดแล้วมาหั่นเป็นแว่น อบให้แห้ง แล้วบดเป็นผง แร้ง ก่อนนำมาผลิตเป็นยาเม็ดหรือยาแคปซูล<sup>3</sup>

### มาตรฐานของขมิ้นชัน

ตำรามาตรฐานยาสมุนไพรของประเทศ (Thai Herbal Pharmacopoeia) กำหนดให้ผงเหง้าขมิ้นชัน มีสารสำคัญกลุ่มเคอร์คูมินอยด์ (curcuminoids) ไม่น้อยกว่าร้อยละ 5 โดยน้ำหนัก (w/w) และน้ำมันระเหยง่าย (volatile oil) หรือ turmeric essential oil ไม่น้อยกว่าร้อยละ 6 โดยปริมาตรต่อน้ำหนัก (v/w)<sup>4</sup>

### องค์ประกอบเคมีของสารกลุ่มเคอร์คูมินอยด์และน้ำมันขมิ้นชัน

- สารกลุ่มเคอร์คูมินอยด์ทำให้เหง้าขมิ้นชันมีสีส้ม ร้อยละ 50-60 ของสารกลุ่มนี้ประกอบด้วยสารผสมของ curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin<sup>2</sup>
- น้ำมันระเหยง่ายเรียกว่า น้ำมันขมิ้นชัน (turmeric oil) สีเหลืองส้มแยกสกัดได้ด้วยการกลั่นส่วนใหญ่ประกอบด้วยสารกลุ่ม monoterpenes และ sesquiterpenes เช่น  $\alpha$ -turmerone &  $\beta$ -turmerone, ar-turmerone, zingiberene, curcumene<sup>2</sup>

รูปแบบและความแรง ยาแคปซูลและยาเม็ด ทั้งที่เป็นยาชั้นทะเบียนและยาที่ผลิตโดยโรงพยาบาลขนาดบรรจุแตกต่างกันกันแหล่งผลิต

### อันตรกิริยา

- ควรระวังการใช้ร่วมกับสารกันเลือดเป็นลิ่ม (anticoagulants) และยาต้านการจับตัวของเกล็ดเลือด (antiplatelets) เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเลือดออก<sup>5,6</sup>
- ควรระวังการใช้ร่วมกับยาที่กระบวนการเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) เนื่องจากสาร curcumin ยับยั้ง CYP3A4, CYP1A2 แต่กระตุ้นเอนไซม์ CYP2A6<sup>7,8</sup>

- ควรระวังการใช้ร่วมกับยารักษาโรคมะเร็งบางชนิด ได้แก่ camptothecin, mechlorethamine, doxorubicin เนื่องจาก curcumin ยับยั้งฤทธิ์ของยาเหล่านี้ในการเหนี่ยวนำให้เกิด apoptosis ของ breast cancer cell line *in vitro* และระวังการใช้ร่วมกับ cyclophosphamide เนื่องจาก curcumin ยับยั้งฤทธิ์ของ tumor regression ของ cyclophosphamide ในสัตว์ทดลอง<sup>9</sup>

### ผลการวิจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ

#### การศึกษาประสิทธิผลในการรักษาอาการแน่นจุกเสียด ท้องอืดท้องเฟ้อ อาหารไม่ย่อย

การศึกษาในผู้ป่วยโรคท้องอืดท้องเฟ้อ อาหารไม่ย่อย (acid dyspepsia, flatulent dyspepsia, หรือ atonic dyspepsia) ในโรงพยาบาลชุมชน 6 แห่งจำนวน 116 รายแบ่งผู้ป่วยโดยวิธีสุ่มเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก กลุ่มที่ได้รับยา flatulence และกลุ่มที่ได้รับขมิ้นชัน (250 มิลลิกรัม/แคปซูล) ทุกกลุ่มรับประทานครั้งละ 2 แคปซูลวันละ 4 ครั้งก่อนอาหารและก่อนนอนนาน 7 วันพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอาการดีขึ้นหรือหายไป 53% ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา flatulence หรือขมิ้นชันอาการดีขึ้นหรือหายไป 83% หรือ 87% ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญอัตราการเกิดผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นไม่แตกต่างกันระหว่าง 3 กลุ่มเป็นอาการที่ไม่รุนแรงและหายเองได้<sup>10</sup>

ประสิทธิผลในการบรรเทาอาการท้องอืดท้องเฟ้อ อาหารไม่ย่อย ส่วนหนึ่งน่าจะเกิดจากฤทธิ์กระตุ้นการบีบตัวของถุงน้ำดี จึงเพิ่มการขับน้ำดี ช่วยย่อยไขมัน โดยจากการศึกษาผลของ curcumin ต่อปริมาตรของถุงน้ำดีในคนปกติด้วยการทำอัลตราซาวด์พบว่า curcumin 20 มิลลิกรัม กระตุ้นการบีบตัวของถุงน้ำดี ทำให้ถุงน้ำดีมีปริมาตรเล็กลงร้อยละ 29 ใน 2 ชั่วโมง<sup>11</sup> อีกการทดลองหนึ่ง เมื่อให้อาสาสมัครกิน curcumin ขนาด 20, 40 และ 80 มิลลิกรัม มีผลให้ถุงน้ำดีมีปริมาตรลดลงร้อยละ  $34.10 \pm 10.16$ ,  $51.15 \pm 8.08$  และ  $72.25 \pm 8.22$  ตามลำดับ ที่เวลา 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา ดังนั้น ขนาดของ curcumin ที่ทำให้ปริมาตรของถุงน้ำดีลดลงร้อยละ 50 คือประมาณ 40 มิลลิกรัม<sup>12</sup>

นอกจากขมิ้นชันจะกระตุ้นการบีบตัวของถุงน้ำดีแล้ว การศึกษาในหนูแรดพบว่าขมิ้นชันยังกระตุ้นการหลั่งน้ำดี (bile flow) จากตับและ total bile acid excretion ด้วย โดยสารกลุ่ม sesquiterpenes มีฤทธิ์แรงกว่าสารกลุ่ม curcuminoids ในการกระตุ้นการสร้างน้ำดี (bisacurone B > ar-turmerone > bisdemethoxycurcumin > demethoxycurcumin > curcumin)<sup>13</sup>

## ผลการวิจัยทางคลินิกอื่นที่น่าสนใจ

### การศึกษาประสิทธิผลของขมิ้นชันในการรักษาโรคแผลในทางเดินอาหาร

จากการศึกษาประสิทธิผลในการรักษาโรคแผลในทางเดินอาหารในผู้ป่วย 25 รายที่ได้รับการส่องกล้องเพื่อดูตำแหน่งและขนาดของแผล (เส้นผ่าศูนย์กลาง 0.5-1.5 เซนติเมตร) โดยให้ผู้ป่วยรับประทานขมิ้นชัน (300 มิลลิกรัมต่อแคปซูล) ครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 5 ครั้ง ½-1 ชั่วโมงก่อนรับประทานอาหารเป็นเวลา 16.00 น. และก่อนนอนพบว่า 4 สัปดาห์หลังการรักษาแผลหายในผู้ป่วย 12 ราย (ร้อยละ 48) 8 สัปดาห์หลังการรักษาแผลหายในผู้ป่วย 18 ราย (ร้อยละ 72) 12 สัปดาห์หลังการรักษาแผลหายในผู้ป่วย 19 ราย (ร้อยละ 76)<sup>14</sup>

ต่อมา มีรายงานการวิจัยทางคลินิก 2 รายงานโดย Di Mario และคณะ<sup>15</sup> และของ นพ. พิสิษฐ์ เวชกามา และคณะ<sup>16</sup> ที่ชี้ให้เห็นว่า แม้ขมิ้นชัน<sup>16</sup> หรือ curcumin<sup>15</sup> จะไม่มีประสิทธิผลหรือมีประสิทธิผลน้อยมากในการกำจัดเชื้อ *Helicobacter pylori* แต่ขมิ้นชันหรือเคอร์คูมินที่ให้ร่วมกับ proton pump inhibitor สามารถลดการอักเสบของแผลกระเพาะอาหาร และลดอาการปวดแสบท้องได้ดี ซึ่งการที่แผลกระเพาะอาหารอักเสบน้อยลงน่าจะเนื่องจาก curcumin มีฤทธิ์ต้านอักเสบ และยับยั้งการกระตุ้น NF-kappaB โดยเชื้อ *H. pylori*<sup>16</sup> งานวิจัยคลินิกทั้งสองรายงานมีรายละเอียด ดังนี้

Di Mario ศึกษาในผู้ป่วย 25 คนที่ติดเชื้อ *H. pylori* (ชาย 12 คน อายุเฉลี่ย 50 ± 12 ปี อายุระหว่าง 31-76 ปี) ซึ่งมีอาการอาหารไม่ย่อยโดยให้ผู้ป่วยได้รับ curcumin ขนาด 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง, ยา bovine lactoferrin ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง, ยา N-acetylcysteine ขนาด 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และยา pantoprazole ขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน พบว่าผู้ป่วย 3 ใน 25 คน (12%) หายจากการติดเชื้อ *H. pylori* นอกจากนี้ยังพบว่าความรุนแรงของอาการติดเชื้อและระดับ serum pepsinogen (sPGII) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญแม้ว่าการรักษาวิธีนี้ยังไม่สามารถฆ่าเชื้อ *H. pylori* ได้ แต่ก็ช่วยรักษาอาการอาหารไม่ย่อยและลดการอักเสบของแผลในกระเพาะอาหารได้<sup>15</sup>

พิสิษฐ์ เวชกามา และคณะ ศึกษาประสิทธิผลของขมิ้นชันร่วมกับ omeprazole เทียบกับ triple therapy ในผู้ป่วย 50 คนที่มี peptic ulcer และมี diffuse erosive, hemorrhagic gastritis ร่วมกับการติดเชื้อ *H. pylori* จากการตรวจด้วย endoscope และการตรวจชิ้นเนื้อด้วย urease test แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรก 24 รายได้รับ omeprazole 20 มิลลิกรัม, amoxicillin 1000 มิลลิกรัม และ metronidazole 400 มิลลิกรัม เข้า-เย็นเป็นเวลา 1 สัปดาห์ และตามด้วย omeprazole 20 มิลลิกรัม วันละครั้งต่ออีก 3 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 จำนวน 26 คนได้รับขมิ้นชันแคปซูล 1000 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง นาน 4 สัปดาห์ ร่วมกับ omeprazole 20 มิลลิกรัม เข้า-เย็นเป็นเวลา 1 สัปดาห์ และต่อด้วยวันละครั้งอีก 3 สัปดาห์ ประเมินอาการก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วย symptom rating scale และส่องกล้องตรวจและทำ biopsy urease test อีกครั้งในเดือนที่สอง (1 เดือนหลังหยุดยา) พบว่ากลุ่มที่ได้ขมิ้นชัน



ร่วมกับ omeprazole มีอัตราการหายของแผลเป็บติกไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ triple therapy (73% VS 58%,  $p = 0.373$ ) แม้ว่าอัตราการหายจากการติดเชื้อ *H. pylori* ในกลุ่มที่ได้ขมิ้นชันร่วมกับomeprazole จะน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ triple therapy อย่างมีนัยสำคัญ (8% VS 63%,  $p < 0.001$ ) แต่ยาทั้งสองสูตรสามารถลดอาการปวดแสบท้องได้ไม่แตกต่างกันและทำให้เกิดผลข้างเคียงได้ไม่แตกต่างกัน<sup>16</sup>

ที่มาของข้อมูล

คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาจากสมุนไพร

สังกัดคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

### เอกสารอ้างอิง

1. ส่วนพฤกษศาสตร์ป่าไม้สำนักวิชาการป่าไม้กรมป่าไม้. ชื่อพรรณไม้แห่งประเทศไทย เต็มสมิตินันท์. ฉบับแก้ไขเพิ่มเติม. กรุงเทพฯ : บริษัทประชาชนจำกัด. 2544. หน้า 160.
2. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva: World Health Organization, 1999. p. 115-24.
3. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2559. ภาคผนวก 4 บัญชียาจากสมุนไพร. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 133 ตอน 86 ง 12 เมษายน 2559. หน้า 237.
4. Department of Medical Sciences. Thai Herbal Pharmacopoeia. Bangkok: Prachachon, 1995. p. 38-44.
5. Prakash P, Misra A, Surin WR, et al. Anti-platelet effects of curcuma oil in experimental models of myocardial ischemia-reperfusion and thrombosis. *Thromb Res* 2011;127(2):111-8.
6. Jantan I, Raweh SM, Sirat HM, et al. Inhibitory effect of compounds from Zingiberaceae species on human platelet aggregation. *Phytomedicine* 2008;15(4):306-9.
7. Chen Y, Liu WH, Chen BL, et al. Plant polyphenol curcumin significantly affects CYP1A2 and CYP2A6 activity in healthy, male Chinese volunteers. *Ann Pharmacother* 2010;44(6):1038-45.
8. Appiah-Opong R, Commandeur JN, van Vugt-Lussenburg B, et al. Inhibition of human recombinant cytochrome P450s by curcumin and curcumin decomposition products. *Toxicology* 2007;235(1-2):83-91.
9. Somasundaram S, Edmund NA, Moore DT, et al. Dietary curcumin inhibits chemotherapy-induced apoptosis in models of human breast cancer. *Cancer Res.* 2002;62(13):3868-75.
10. Thamlikitkul V, Dechatiwongse T, Chantrakul C, et al. Randomized double blind study of *Curcuma domestica* Val. for dyspepsia. *J Med Assoc Thai* 1989;72(11):613-20.

11. Rasyid A, Leo A. The effect of curcumin and placebo on human gall-bladder function an ultrasound study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(2):245-9.
12. Rasyid A, Rahman AR, Jaalam K, et al. Effect of different curcumin dosages on human gall bladder. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002;11(4):314-8.
13. Wang Y, Wang L, Zhu X, Wang D, Li X. Choloretic activity of turmeric and its active ingredients. *J Food Sci*. 2016 May 26. doi: 10.1111/1750-3841.13348.
14. Prucksunand C, Indrasukhsri B, Leethocahwalit M, et al. Phase II clinical trial on effect of the long turmeric (*Curcuma longa* Linn.) on the healing of peptic ulcer. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001;32(1):208-15.
15. Di Mario F, Cavallaro LG, Nouvenne A, et al. A curcumin-based 1-week triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection: something to learn from failure?. *Helicobacter* 2007;12(3):238-43.
16. พิสิษฐ์ เวชกามา, ปิยะจิตตา ทองรอง, ชุติกร ลาวงศ์เกิด, และคณะ. ประสิทธิภาพของขมิ้นชันร่วมกับยา Omeprazole เปรียบเทียบกับสูตรยามาตรฐาน (Triple Therapy) ในการรักษาโรคแผลเป็บติกและการกำจัดเชื้อ *Helicobacter pylori*. *ศรียนครินทร์เวชสาร* 2551;23:(1):100-6.

รายการยาสมุนไพร First Line Drug ข้อบ่งใช้และข้อมูลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องของฟ้าทะลายโจร  
กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก

รายการ	ข้อบ่งใช้ตามบัญชียาหลัก แห่งชาติ	ขนาดและวิธีใช้	ข้อห้ามใช้	ข้อควรระวัง	คำเตือน
2. ฟ้าทะลายโจร (ยาเม็ด, ยาแคปซูล และยาเม็ดลูกกลอน)	1. บรรเทาอาการเจ็บคอ <sup>6</sup> 2. บรรเทาอาการของโรค หวัด (common cold) เช่น เจ็บคอ ปวดเมื่อย กล้ามเนื้อ <sup>6</sup> 3. บรรเทาอาการท้องเสีย ชนิดที่ไม่เกิดจากการติด เชื้อ เช่น อุจจาระไม่เป็น มูก หรือมีเลือดปน <sup>6</sup>	1. บรรเทาอาการหวัด เจ็บคอ รับประทานครั้งละ 1.5 กรัม วันละ 4 ครั้งหลัง อาหารและก่อนนอน <sup>6</sup> 2. บรรเทาอาการท้องเสีย ไม่ติดเชื้อ รับประทานครั้ง ละ 500 มิลลิกรัม- 2 กรัม วันละ 4 ครั้ง หลังอาหาร และก่อนนอน <sup>6</sup>	1. ห้ามใช้ในผู้ที่มีอาการแพ้ฟ้าทะลายโจร <sup>6, 7</sup> 2. ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นม บุตรเนื่องจากอาจทำให้เกิดทารกวิรูปได้ <sup>6</sup> 3. ห้ามใช้ฟ้าทะลายโจรสำหรับแก้เจ็บคอใน กรณีต่าง ๆ ต่อไปนี้ <sup>6</sup> 4. ในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บคอเนื่องจากติด เชื้อ <i>Streptococcus</i> group A 5. ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคไตอักเสบ เนื่องจากเคยติดเชื้อ <i>Streptococcus</i> group A 6. ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจรั่วมาติก 7. ในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บคอเนื่องจากมีการ ติดเชื้อแบคทีเรียและมีอาการรุนแรงเช่นมีตุ่ม หนองในคอมีไข้สูงและหนาวสั่น	1. หากใช้ฟ้าทะลายโจรแล้ว มีอาการแพ้ เช่น เกิดผื่น หรือลมพิษ หน้าบวม ให้หยุด ใช้ทันที <sup>7</sup>	1. ฟ้าทะลายโจรอาจทำ ให้เกิดอาการผิดปกติของ ทางเดินอาหารในผู้ป่วย บางราย เช่น ปวดท้อง ท้องเดิน คลื่นไส้ เบื่อ อาหาร วิงเวียนศีรษะ ใจสั่น <sup>6</sup>

## ข้อมูลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องของฟ้าทะลายโจร

ฟ้าทะลายโจรหรือฟ้าทะลาย เป็นพืชที่มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall.exNees ในวงศ์ Acanthaceae<sup>1</sup> ส่วนที่ใช้เป็นยาคือส่วนเหนือดิน (aerial parts)<sup>2,3</sup>

### ตัวยาของยาเม็ดและยาแคปซูลฟ้าทะลายโจร

ผงของส่วนเหนือดินของฟ้าทะลายโจรที่เตรียมโดยนำฟ้าทะลายโจรมาสับเป็นชิ้น ล้างให้สะอาด ผึ่งให้ สะเด็ดน้ำ นำไปอบในตู้อบ hot air oven ให้แห้ง แล้วบดเป็นผง แร่ง ก่อนนำมาผลิตเป็นยาเม็ดหรือยาแคปซูล

### มาตรฐานของฟ้าทะลายโจร

ตำรามาตรฐานยาสมุนไพรของประเทศ (Thai Herbal Pharmacopoeia) กำหนดให้วัดฤทธิ์สมุนไพร ฟ้าทะลายโจร (ส่วนเหนือดินแห้ง) มีสารสำคัญคือแลกโตนรวม (total lactone) โดยคำนวณเป็น andrographolide ไม่น้อยกว่าร้อยละ 6 โดยน้ำหนัก (w/w)<sup>2</sup>

### องค์ประกอบเคมีของฟ้าทะลายโจร

ฟ้าทะลายโจรมีสารออกฤทธิ์เป็นสารกลุ่ม diterpene lactones ในรูปอิสระหรือรูป glycosides ประกอบด้วย andrographolide, deoxyandrographolide, 11,12-didehydro-14-deoxyandrographolide, neoandrographolide, andrographiside, deoxyandrographiside และ andropanoside เป็นต้น<sup>2,3</sup>

**รูปแบบและความแรง** ยาแคปซูลและยาเม็ด ทั้งที่เป็นยาชั้นทะเบียนและยาที่ผลิตโดยโรงพยาบาลขนาดบรรจุ แตกต่างกันกันแหล่งผลิต

### อันตรกิริยา

1. ควรระวังการใช้ร่วมกับสารกันเลือดเป็นลิ่ม (anticoagulants) และยาต้านการจับตัวของเกล็ดเลือด (antiplatelets)<sup>6</sup> เพราะอาจเสริมฤทธิ์การต้านการจับตัวของเกล็ดเลือด
2. ควรระวังการใช้ร่วมกับยาลดความดันเลือด เพราะฟ้าทะลายโจรอาจเสริมฤทธิ์ของยาลดความดันเลือด<sup>6</sup>
3. ควรระวังการใช้ร่วมกับยาที่กระบวนการเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) เนื่องจากฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2<sup>8</sup>, CYP3A4<sup>9</sup> และ CYP2C9<sup>10</sup>

## ผลการวิจัยทางคลินิก

### 1. ผลการวิจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ

#### 1.1 ประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการไข้เจ็บคอ (pharyngotonsillitis)

วิชญ์ ธรรมลิขิตกุล และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพของยาแคปซูลฟ้าทะลายโจร (เตรียมโดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ และควบคุมคุณภาพให้มีปริมาณ total lactone คำนวณเป็น andrographolide ไม่น้อยกว่า 6%) ในการบรรเทาอาการไข้เจ็บคอ (pharyngotonsillitis) แบบ double-blind, randomized trial ในผู้ป่วยจำนวน 152 คน ที่เป็นไข้และเจ็บคอ มารับการรักษาที่โรงพยาบาลชุมชน 6 แห่ง แบ่งเป็นกลุ่มรับประทานยาพาราเซตามอล กลุ่มรับประทานฟ้าทะลายโจร ขนาด 3 กรัม/วัน และ 6 กรัม/วัน (ครั้งละ 1.5 กรัม วันละ 4 ครั้ง) นาน 7 วัน พบว่า ในวันที่ 3 ของการรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับพาราเซตามอลหรือแคปซูลฟ้าทะลายโจร ขนาด 6 กรัม/วัน อาการไข้และอาการเจ็บคอหายไปมากกว่ากลุ่มที่ได้รับฟ้าทะลายโจรขนาด 3 กรัม/วัน แต่ผลการรักษาไม่แตกต่างกันในวันที่ 7 ของการรักษา ผลข้างเคียงทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน พบประมาณ 20% ของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม อาการที่พบคือ คลื่นไส้ อาเจียน รู้สึกไม่สบายท้องและไม่สบายตัว เวียนศีรษะ ง่วงนอน อ่อนเพลีย<sup>11</sup>

#### 1.2 ประสิทธิภาพต่อการบรรเทาอาการของโรคหวัด (common cold)

Hancke และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพของยาเม็ด Kan Jang<sup>®</sup> ของ Swedish Herbal Institute ที่เตรียมจากสารสกัดฟ้าทะลายโจรที่ควบคุมให้มีปริมาณ andrographolide 4% ในขนาด 1200 มิลลิกรัม/วัน (เทียบเท่า andrographolide 48 มิลลิกรัม/วัน) ต่ออาการของโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน แบบ non-randomized, double-blind, placebo-controlled trial โดยให้ผู้ป่วยที่มีอาการหวัด 61 คน อายุ 18-60 ปี แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 33 คน รับประทานยาเม็ด Kan Jang 1,200 มิลลิกรัม/วัน (เทียบเท่า andrographolide 48 มิลลิกรัม/วัน) และกลุ่มควบคุม 28 คน รับประทานยาหลอก ประเมินผลจากอาการแสดง เช่น เจ็บคอ น้ำมูก คัดจมูก ปวดหู ไอ ตัวร้อน ปวดศีรษะ รู้สึกไม่สบายตัว ด้วย Visual Analog Scale (VAS) เพื่อคะแนนรวม และประเมินผลจากอาการทางคลินิก ได้แก่ เยื่อเมือกในช่องจมูกอักเสบ ไซนัสและปวดศีรษะ ต่อม้ำเหลืองอักเสบ พบว่า ในวันที่ 4 ของการทดลองกลุ่มทดลองมีอาการทางคลินิกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม แสดงว่าฟ้าทะลายโจรสามารถลดอาการของโรค และระยะเวลาของการเป็นหวัดสั้นลง<sup>12</sup>

Melchior และคณะ วิจัยนำร่องเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาฟ้าทะลายโจรเดี่ยว Kan Jang<sup>®</sup> ในโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้นในผู้ใหญ่ที่มีอาการมาแล้วไม่เกิน 72 ชั่วโมง พบว่ากลุ่มที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลาย

โจรมีอาการต่าง ๆ บรรเทาและหายได้เร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (67.5% "totally recovered" ในวันที่ 5 ในกลุ่มฟ้าทะลายโจร VS 36% ในกลุ่มควบคุม,  $p < 0.046$ )<sup>13</sup>

Caceres และคณะ รายงานการศึกษาแบบ double-blind, randomized placebo-controlled ในผู้ป่วยที่มีอาการหวัด 158 รายที่ร่วมการศึกษาจนจบ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มทดลอง รับประทานยาเม็ดฟ้าทะลายโจร SHA-10 1,200 มิลลิกรัม/วัน (มี andrographolide และ deoxyandrographolide อย่างน้อย 60 มิลลิกรัม/วัน) แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง และกลุ่มควบคุม รับประทานยาหลอก นาน 5 วัน วัดผลในวันที่ 0, 2 และ 4 ของการรักษาโดยใช้ Visual Analog Scale (VAS) ให้ผู้ป่วยประเมินอาการตนเอง ได้แก่ อาการปวดศีรษะ เหนื่อย ปวดหู นอนไม่หลับ เจ็บคอ มีน้ำมูก ความถี่และความแรงของการไอ ผลการทดลองพบว่าวันที่ 2 ของการทดลอง กลุ่มทดลองมีอาการเหนื่อย นอนไม่หลับ เจ็บคอ และน้ำมูกลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และในวันที่ 4 ความรุนแรงของทุกอาการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ( $p < 0.0001$ ) และไม่พบผลข้างเคียงใดๆ<sup>14</sup>

### 1.3 ประสิทธิภาพในการรักษาโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันและบิดแบคทีเรีย

การศึกษาในผู้ป่วยโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลันและบิดแบคทีเรีย จำนวน 200 คน เป็นชาย 98 คน หญิง 102 คน อายุ 16-55 ปี ให้รับประทานผงใบและกิ่งฟ้าทะลายโจร แคปซูลละ 250 มิลลิกรัมแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่รับประทานขนาด 500 มิลลิกรัมทุก 6 ชั่วโมง 3 วัน และขนาด 1 กรัมทุก 12 ชั่วโมง 2 วัน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่รับประทานเตตราไซคลินพบว่าฟ้าทะลายโจรทั้ง 2 ขนาด ให้ผลการรักษาเช่นเดียวกับเตตราไซคลิน ลดระยะเวลาต้องนอนพักในโรงพยาบาล ลดปริมาณน้ำเกลือที่ให้ทดแทน และปริมาณอุจจาระเหลว ทั้งจำนวนครั้งและระยะเวลาที่ถ่าย ซึ่งขนาด 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมงได้ผลดีกว่าขนาด 500 มิลลิกรัมทุก 6 ชั่วโมง ฟ้าทะลายโจรลดจำนวนเชื้อบิดซิกเกลล่าในอุจจาระได้ดีกว่าเตตราไซคลิน แต่ฟ้าทะลายโจรลดจำนวนเชื้ออหิวาตกโรคได้ไม่ดีเท่ากับเตตราไซคลินแต่ฟ้าทะลายโจรช่วยให้ผู้ป่วยอหิวาตกโรคถ่ายเหลวน้อยกว่ากลุ่มที่ได้เตตราไซคลินอย่างมีนัยสำคัญ<sup>15</sup>

## 2. ผลการวิจัยทางคลินิกอื่น ๆ ที่น่าสนใจ

### 2.1 ประสิทธิภาพในการป้องกันโรคหวัด

ในการศึกษาประสิทธิภาพของฟ้าทะลายโจรเพื่อป้องกันโรคหวัด Caceres และคณะ ทำ double-blind, randomized controlled trial โดยให้นักเรียนประจำรับประทานยาเม็ดฟ้าทะลายโจร ขนาด 200 มิลลิกรัม/วัน 5 วัน/สัปดาห์ นาน 3 เดือน ในช่วงฤดูหนาว พบว่าในช่วง 1 หรือ 2 เดือนแรกของการทดลอง ยังไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่รับประทานยาและกลุ่มควบคุม แต่หลังจาก 3 เดือน พบว่าอุบัติการณ์ของการ

เป็นหวัดในกลุ่มที่ใช้ฟ้าทะลายโจรลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (20% VS 62%) ความสามารถในการป้องกันหวัดของฟ้าทะลายโจรเท่ากับร้อยละ 33<sup>16</sup>

## 2.2 ประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการของโรคไข้หวัดใหญ่

Kulichenkou และคณะ ทำ randomized parallel group trials 2 งานวิจัย เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของสารสกัดมาตรฐาน SHA-10 ของฟ้าทะลายโจร (Kan Jang<sup>®</sup>) ในผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ที่เป็นผู้ใหญ่ ซึ่งป่วยมาไม่เกิน 36-48 ชั่วโมง ในการศึกษาสำรวจซึ่งการสุ่มไม่มีการอธิบายชัดเจน ทำในผู้ป่วย 540 คน ผู้ป่วย 71 คน รับประทาน Kan Jang<sup>®</sup> อีก 469 คนได้รับการรักษามาตรฐาน ส่วนการวิจัยที่ 2 ซึ่งกระบวนการสุ่มชัดเจนกว่า ผู้ป่วย 35 ราย รับประทาน Kan Jang<sup>®</sup> และ 31 รายได้รับการรักษามาตรฐาน ประสิทธิภาพของการรักษาได้จากการให้ผู้ป่วยประเมินอาการของตนเองและการตรวจโดยแพทย์ ในวันที่ 1 และวันที่ 5 ของการศึกษา .ในการศึกษานำร่อง ผู้วิจัยพบว่าในกลุ่มที่ได้รับฟ้าทะลายโจรเพียงร้อยละ 30 เท่านั้นที่โรคไข้หวัดใหญ่พัฒนามีอาการแทรกซ้อน ส่วนในการวิจัยที่ 2 พบว่าอาการต่าง ๆ ของกลุ่มที่ได้ยาฟ้าทะลายโจรหายเร็วกว่ากลุ่มควบคุม 1-2.5 วันขึ้นกับอาการ ( $p < 0.01$  สำหรับทุกอาการ) และระยะเวลาที่ลาป่วยในกลุ่มที่ได้ยาฟ้าทะลายโจรสั้นกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (7.2 วัน VS 9.8 วัน,  $p < 0.01$ ) งานวิจัยนี้เป็นหลักฐานเบื้องต้นที่แสดงว่าสารสกัดฟ้าทะลายโจรน่าจะมีประสิทธิภาพไม่เฉพาะใน URI มาตรฐานเท่านั้น แต่ในโรคไข้หวัดใหญ่โดยเฉพาะด้วย<sup>17</sup>

Chuthaputti และคณะ ทำการศึกษาควบคุมแบบสุ่มเปิดฉลากในผู้ป่วยที่มีไข้ 38 องศาเซลเซียส หรือสูงกว่า และมีอาการของโรคไข้หวัดใหญ่น้อย 1 อาการ มาไม่เกิน 36 ชั่วโมงและผลการตรวจน้ำมูกยืนยันว่าเป็นติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่.แบ่งผู้ป่วยแบบสุ่มเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 รับประทานพาราเซตามอลขนาด 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง หากมีอาการไข้ ปวดศีรษะ หรือปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ขณะที่กลุ่มที่ 2 รับประทานพาราเซตามอลขนาดเท่ากันร่วมกับแคปซูลผงสมุนไพรจากส่วนเหนือดินของฟ้าทะลายโจร (มีปริมาณ total lactone คำนวณเป็น andrographolide 9%) ในขนาด 1.6 กรัมวันละ 4 ครั้ง บันทึกอุณหภูมิร่างกาย ความรุนแรงของอาการของโรคไข้หวัดใหญ่ โดยใช้ visual analog scale ในวันแรกที่เข้าร่วมโครงการ วันที่ 2, 4 และ 6 ของการรักษา. เมื่อจบการศึกษา มีผู้ป่วยที่ร่วมโครงการวิจัยในกลุ่มที่ 1 จำนวน 10 คน กลุ่มที่ 2 จำนวน 15 คน. ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 มีอุณหภูมิของร่างกาย ความรุนแรงของอาการโดยรวม และความรุนแรงของอาการเกือบทุกอาการยกเว้นอาการไอ น้อยลงกว่าเมื่อวันแรกอย่างมีนัยสำคัญ ตั้งแต่วันที่ 2 ของการรักษาขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ในวันที่ 2 ของการรักษา เฉพาะอุณหภูมิร่างกาย อาการโดยรวม และความรู้สึกไม่สบายเท่านั้นที่น้อยกว่าวันแรกอย่างมีนัยสำคัญ. เมื่อเปรียบเทียบระหว่างทั้งสองกลุ่ม พบว่าความรุนแรงของอาการไอ อ่อนเพลีย และอาการโดยรวมของกลุ่มที่ได้รับทั้งพาราเซตามอลและฟ้าทะลายโจรน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับพาราเซตามอลอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่วันที่ 4

ของการรักษาแสดงว่าเมื่อให้ฟ้าทะลายโจรร่วมกับยาพาราเซตามอลสามารถลดความรุนแรงของอาการโดยรวมของไข้หวัดใหญ่และช่วยให้อาการหลายอาการของไข้หวัดใหญ่ทุเลาลงได้เร็วกว่าเมื่อได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเดียว ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จะเลือกใช้ยาเดิมหากป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่อีก ขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 เพียงร้อยละ 20 จะใช้ยาเดิมซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ<sup>18</sup>

### 2.3 ประสิทธิภาพในการป้องกันโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน

การทดลองทางคลินิกแบบ randomized, double blind, placebo controlled เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของยา KalmCold<sup>TM</sup> ซึ่งเป็นสารสกัดเมทานอลจากใบฟ้าทะลายโจร ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนต้น (Uncomplicated upper respiratory tract infection (URTI)) จำนวน 223 ราย เป็นชาย 143 ราย และเป็นหญิง 80 ราย อายุระหว่าง 18-60 ปี โดยให้ได้รับ KalmCold<sup>TM</sup> ขนาด 200 มิลลิกรัม/วัน (รับประทานครั้งละ 100 มิลลิกรัม หลังอาหารเช้า และ เย็น) เป็นเวลา 5 วัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ KalmCold<sup>TM</sup> มีอาการโดยรวมดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกผู้ป่วยที่ได้รับ KalmCold<sup>TM</sup> มีอาการข้างเคียงเล็กน้อย โดยมีอาการอาเจียน เลือดกำเดาไหล เป็นลมพิษ และท้องเสีย ซึ่งอาการข้างเคียงดังกล่าวไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และอาการทั้งหมดสามารถหายไปเอง โดยไม่ต้องได้รับการรักษา<sup>19</sup>

**Systematic reviews** ของงานวิจัยทางคลินิกเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของฟ้าทะลายโจรในการบรรเทาอาการของโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้น (URI) มี 3 รายงาน ดังนี้

มีการทำ systematic review จากรายงานการวิจัยข้างต้น จำนวน 3 รายงาน<sup>20-22</sup> และจากการรวบรวมและการวิเคราะห์รายงานวิจัยและ systematic review และ meta-analysis ทั้งหมดโดยฐานข้อมูล Natural Standard Database จัดว่าฟ้าทะลายโจรมีผลการศึกษาวิจัยที่สนับสนุนสรรพคุณในการบรรเทาอาการของโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้นอยู่ในเกรด A (strong positive scientific evidence)<sup>23</sup>

Coon และคณะ ทำ systematic review ของรายงานการวิจัยทางคลินิกที่เป็น double-blind controlled trial ของฟ้าทะลายโจรในการรักษา URI 7 รายงานในอาสาสมัครจำนวนรวม 896 ราย<sup>13, 14, 19, 24, 25</sup> สรุปว่าฟ้าทะลายโจรมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการรักษาอาการของ URI และมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์เพียงเล็กน้อย<sup>20</sup>

Poolsup และคณะ ทำ systematic review ของงานวิจัยเพื่อประเมินประสิทธิภาพของฟ้าทะลายโจรในการลดอาการของ uncomplicated URI ที่เป็น double-blind, randomized trial 4 รายงาน<sup>13, 24-26</sup> และทำ meta-analysis ของ 3 รายงาน (N=433 คน) ได้ข้อสรุปว่ายาฟ้าทะลายโจรเดี่ยว ( $p < 0.0001$ ) และยาฟ้าทะลาย



โจรที่ผสมสารสกัด *Acanthopanaxsenticosus* ( $p=0.0002$ ) มีประสิทธิผลเหนือกว่ายาหลอกในการลดความรุนแรงของอาการของโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบนที่ไม่มีอาการแทรกซ้อน<sup>21</sup>

Kligler และคณะได้ทำ systematic review ของ systematic review 2 รายงานข้างต้น<sup>20, 21</sup> และรายงานการวิจัยคลินิก 8 รายงาน<sup>11-14, 16, 24-26</sup> รวบรวมงานวิจัยที่ใช้ฟ้าทะลายโจรทั้งแบบผงของส่วนเหนือดินของพืช และยา Kan Jang ซึ่งเป็นสารสกัดผสมระหว่างฟ้าทะลายโจรและสารสกัด *Acanthopanaxsenticosus* โดยมีขนาดใช้ของยาที่แตกต่างกันและมีทั้งการศึกษาประสิทธิผลในการการรักษาและการป้องกันโรคติดเชื้อทางเดินหายใจ โดยเลือกเฉพาะงานวิจัยที่มี JADAD score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 อย่างไรก็ตาม systematic review นี้เป็นการวิพากษ์การศึกษาแต่ละรายงานโดยไม่มี summary statement<sup>22</sup>

### Systematic review & Meta-analysis ของยาจากสมุนไพรบรรเทาอาการไอ

Wagner และคณะได้ทำ systematic review (34 RCT) และ meta-analysis (16 RCT) ของงานวิจัยทางคลินิกเพื่อประเมินประสิทธิผลของยาจากสมุนไพรต่าง ๆ ในการรักษาอาการไอ ซึ่งเป็นอาการหนึ่งของโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้นและโรคหวัด ได้แก่ ยาจากสารสกัดสมุนไพร *Pelargonium sidoides* ในประเทศแอฟริกาใต้ที่ใช้แก้ไอ (11 RCTs), ยาจากสารสกัดสมุนไพร *Echinacea* (8 RCTs), ยาจากสารสกัดฟ้าทะลายโจร (6 RCTs), ยาผสม ivy/primrose/thyme (4 RCTs), ยาที่ประกอบด้วยน้ำมันระเหยง่าย (essential oils) (4 RCTs) และตำรับยา Kampo medicine ของญี่ปุ่นชื่อ Bakumondoto (1 RCT) ผลวิเคราะห์ Meta-analysis ของงานวิจัยทางคลินิกพบว่าฟ้าทะลายโจรเท่านั้นที่มีหลักฐานการวิจัย<sup>13, 14, 19, 28</sup> ระดับ strong evidence ในการรักษาอาการไอ โดยมีประสิทธิผลดีกว่ายาหลอกในการบรรเทาความถี่ (standardized mean differences (SMD) = -1.00, 95% CI, -1.85 to -0.15;  $P = 0.02$ ) และความรุนแรงของอาการไอของผู้ป่วย (SMD = -0.57, 95% CI, -0.70 to -0.03;  $P = 0.03$ )<sup>27</sup>

### รายงานการวิจัยคลินิกของยาฟ้าทะลายโจรสูตรผสมมีหลายรายงาน ได้แก่

การศึกษาของ Melchior และคณะแบ่งการทดลองเป็น 2 การทดลอง คือ การทดลองที่ 1 เป็นการศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นหวัดและไม่มีอาการแทรกซ้อนของโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน จำนวน 47 คน แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 23 คน และกลุ่มควบคุม 24 คน การทดลองที่ 2 เป็นการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นหวัดและไม่มีอาการแทรกซ้อนของโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน จำนวน 180 คน แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 90 คน และกลุ่มควบคุม 90 คน ทั้งสองการทดลองกลุ่มทดลองกินยา Kan Jang<sup>®</sup> ครั้งละ 4 เม็ด 3 ครั้ง/วัน (1 เม็ด ประกอบด้วยสารสกัดฟ้าทะลายโจร 85 มิลลิกรัม (andrographolide และ deoxyandrographolide 5.25 มิลลิกรัม) และสารสกัดสมุนไพรต่างประเทศ *Acanthopanaxsenticosus* 9.7 มิลลิกรัม (มี

eleutheroside B และ E 2%) ระยะเวลากินยาในการศึกษานำร่องอย่างน้อย 3 วัน ไม่เกิน 8 วัน และการทดลองระยะที่ 3 รับประทาน 3 วัน ประเมินผลโดยใช้ Clinical Report Form (CRF) แบ่งเป็นแบบประเมินตนเองของผู้ป่วย (symptom score) และ CRF ที่ประเมินโดยแพทย์ (diagnosis score) ผลการศึกษาในการทดลองนำร่อง คือ ผู้ป่วยยอมทำตามแผนการรักษาและทนการใช้ยา (compliance and tolerability) ได้มากกว่า 80% ผลการประเมินตนเองพบว่าคะแนนของอาการที่ดีขึ้นระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกัน และกลุ่มทดลองมีความแตกต่างของคะแนนรวมมากกว่ากลุ่มควบคุม 30% แต่เมื่อพิจารณาแยกตามกลุ่มอาการพบว่า กลุ่มทดลองมีอาการเจ็บคอลดลงแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ไม่พบผลข้างเคียง ผลการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 พบว่า คะแนนรวมของแบบประเมิน diagnosis score และ symptom score ในกลุ่มทดลองแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยคะแนน symptom score และ diagnosis score ของกลุ่มทดลองดีขึ้นกว่ากลุ่มควบคุม 55 และ 50% ตามลำดับ เมื่อแยกตามอาการกลุ่มทดลองมีอาการปวดกล้ามเนื้อ ไอ คอแห้ง ลดลงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังจากการทดลอง 3 วัน กลุ่มทดลอง 14 ใน 89 คน ต้องการการรักษาเพิ่มเติม ในขณะที่กลุ่มควบคุมต้องการการรักษาเพิ่มเติม 44 คน ใน 90 คน พบผลข้างเคียงในกลุ่มทดลอง 1 ราย คือ รู้สึกไม่สบายในอก และปวดศีรษะมาก<sup>24</sup>

การศึกษาของ Gabrielian และคณะ ในผู้ที่มีอาการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนบนอย่างเฉียบพลัน รวมทั้งกลุ่มอาการไซนัสอักเสบ จำนวน 200 คน อายุ 15-64 ปี แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 100 คน ให้กินยา Kan Jang<sup>®</sup> ประกอบด้วยสารสกัดมาตรฐานของฟ้าทะลายโจร SHA-10 85 มิลลิกรัม (มี andrographolide 5 มิลลิกรัม) และสารสกัด *Acanthopanaxsenticosus* 10 มิลลิกรัม (เทียบเท่าสกัดจากสมุนไพรแห้ง 120 มิลลิกรัม) ครั้งละ 4 เม็ด 3 ครั้ง/วัน และกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอก 100 คน ทั้งสองกลุ่มกินยานาน 5 วัน วัดผลโดยให้คะแนนจากการประเมินอุณหภูมิ อาการปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ อาการแสดงทางคอ ไอ อาการแสดงทางจมูก ความรู้สึกไม่สบายตัว และอาการทางตา ผลการศึกษาพบว่า มีผู้เข้าร่วมจนจบการทดลอง 185 คน โดยกลุ่มทดลองมีอาการดีขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะอาการปวดศีรษะ อาการทางจมูก อาการทางคอ และความรู้สึกไม่สบายตัวลดลง สำหรับอาการไอและอาการทางตา ยังมีอยู่ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ส่วนอุณหภูมิร่างกายในกลุ่มทดลองลดลงปานกลาง<sup>26</sup>

การศึกษาแบบ randomized, controlled trial ของ Spasov และคณะ ในเด็กจำนวน 133 คน อายุ 4-11 ปี ที่ป่วยเป็นหวัดโดยไม่มีอาการแทรกซ้อน แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มที่ 1 จำนวน 53 คน รับประทาน Kan Jang<sup>®</sup> (ประกอบด้วยสารสกัดมาตรฐาน SHA-10 85 มิลลิกรัม มี andrographolide และ deoxyandrographolide 5.25 มิลลิกรัม และสารสกัด *Acanthopanaxsenticosus* 9.7 มิลลิกรัม) ครั้งละ 2 เม็ด 3 ครั้ง/วัน

นาน 10 วัน ร่วมกับการรักษามาตรฐาน (กลุ่มที่ 2 จำนวน 41 คน รับประทานยาหอยด Immunol<sup>®</sup> (ประกอบด้วยน้ำคั้นจากดอก *Echinacea purpurea*) ขนาด 10 หยด 3 ครั้ง/วัน นาน 10 วัน ร่วมกับการรักษามาตรฐาน และกลุ่มควบคุม จำนวน 31 คน ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว (น้ำยาบ้วนปากและพาราเซตามอลเมื่อต้องการ) นาน 10 วัน พบว่ากลุ่ม Kan Jang<sup>®</sup> ให้ผลการรักษาดีกว่า Immunol<sup>®</sup> และกลุ่มควบคุม โดยเฉพาะในคนที่เริ่มมีอาการระยะแรก อาการที่เห็นได้ชัดว่าดีขึ้น คือ น้ำมูก และอาการคัดจมูกลดลง Kan Jang<sup>®</sup> ยังทำให้ผู้ป่วยฟื้นฟุร่างกายได้เร็วขึ้น ขณะที่ Immunol<sup>®</sup> ไม่มีผล นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับ Kan Jang<sup>®</sup> ใช้การรักษามาตรฐานร่วมน้อยกว่าอีก 2 กลุ่ม ผู้ป่วยทนยาได้ดีและไม่มีผลข้างเคียง<sup>25</sup>

### ข้อมูลด้านความปลอดภัย

#### การเฝ้าระวังความปลอดภัยในการใช้ผลิตภัณฑ์ฟ้าทะลายโจร

ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้รายงานผลการทำ Disproportionality analysis ของ national pharmacovigilance data เพื่อตรวจจับ “สัญญาณ” (signal detection) ของคูยาแผนไทยหรือยาจากสมุนไพร (TTM) กับอาการข้างเคียง (adverse drug reaction, ADR) (Drug-ADR pair) และประเมินความเชื่อมโยงระหว่างยาจากสมุนไพรที่จับคู่กับ serious ADR โดยคำนวณค่า *reporting odd ratio (ROR)* และ *reported population attributable risk (RPAR)* จาก ADR surveillance database ระหว่างปี ค.ศ. 2002-2013 โดยยาใดจะถูกจัดว่ามีศักยภาพที่จะเป็นสาเหตุของ ADR อาการหนึ่งอาการใดได้ต้องมีจำนวนรายงานมากกว่า 3 และมี significant ROR โดยมี lower limit ของ 95% confident interval มากกว่า 1<sup>7</sup>

ผลการศึกษาพบว่า จากจำนวนรายงาน ADR ของฟ้าทะลายโจรทั้งหมด 179 รายงาน เป็น serious ADR 44 รายงาน (24.6%) ซึ่งสูงที่สุดในจำนวนยาแผนไทยและยาจากสมุนไพรทั้งหมด (ส่วนหนึ่งอาจเนื่องจากฟ้าทะลายโจรมีปริมาณการใช้สูงในระบบบริการสาธารณสุขลำดับที่ 2-5 ใน 12 เขตบริการในปี 2556) และจากจำนวนคู่ TTM-ADR pair 4,208 คู่ที่ศึกษา มี 3 คู่ที่ค่า ROR มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ฟ้าทะลายโจรกับ anaphylactic shock, ยาเขียวกับ Steven-Johnson syndrome และเถาวัลย์เปรียงกับ angioedema โดยคู่ฟ้าทะลายโจรกับ anaphylactic shock มี 6 รายงาน ค่า crude ROR (95%CI) เท่ากับ 2.32 (1.03, 5.21) และ adjusted ROR เท่ากับ 2.68 (1.19, 6.04) อย่างไรก็ตาม ค่า RPAR ของฟ้าทะลายโจรต่ำมากเพียง 0.05% เมื่อเทียบกับยาแผนปัจจุบัน เช่น diclofenac, amoxicillin และ ceftriaxone ซึ่งมีค่า RPAR เท่ากับ 2.28, 3.90 และ 3.27 ตามลำดับ [RPAR บอกอัตราส่วนของ specific ADR ในชุดข้อมูล surveillance data ทั้งหมดที่สามารถหลีกเลี่ยงได้หากไม่มีการใช้ยาตัวที่เป็นสาเหตุนั้น หรือ contribution ของยานั้นต่อการเกิด specific ADR]<sup>7</sup>

คณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาจากสมุนไพร

สังกัดคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

### เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานหอพรรณไม้ สำนักวิจัยการอนุรักษ์ป่าไม้และพรรณพืช กรมอุทยานแห่งชาติ สัตว์ป่า และพันธุ์พืช กระทรวงทรัพยากรธรรมชาติและสิ่งแวดล้อม. ชื่อพรรณไม้แห่งประเทศไทย เต็ม สมิตินันทน์. ฉบับแก้ไขเพิ่มเติม พ.ศ. 2557. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ, 2557. หน้า 35.
2. Thai Herbal Pharmacopoeia. Vol. I. Nonthaburi: Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, 1995. p. 24-31.
3. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Vol. II. Geneva: World Health Organization, 2002. p. 12-24.
4. McGuffin M, Kartesz JT, Leung AY, et al. Herbs of commerce. 2nd ed. Silver Spring (MD): The American Herbal Products Association, 2000. p. 13.
5. สถาบันวิจัยสมุนไพรกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. มาตรฐานสมุนไพรไทยเล่มที่ 1 พืชหลายใจ. นนทบุรี: โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2542.
6. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๕๘. กรุงเทพฯ; ๒๕๕๘.
7. Wechwithan S, Suwanekesawong W, Sornsriwichai V, et al. Signal detection for Thai traditional medicine: examination of national pharmacovigilance data using reporting odds ratio and reported population attributable risk. Regul Toxicol Pharmacol 2014;70(1):407-12.
8. Chien CF, Wu YT, Lee WC, et al. Herb-drug interaction of *Andrographis paniculata* extract and andrographolide on the pharmacokinetics of theophylline in rats. Chem Biol Interact 2010;184(3):458-65.
9. Ooi JP, Kuroyanagi M, Sulaiman SF, et al. Andrographolide and 14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide inhibit cytochrome P450s in HepG2 hepatoma cells. Life Sci 2011;88(9-10):447-54.
10. Pekthong D, Blanchard N, Abadie C, et al. Effects of *Andrographis paniculata* extract and andrographolide on hepatic cytochrome P450 mRNA expression and monooxygenase activities after in vivo administration to rats and in vitro in rat and human hepatocyte cultures. Chem Biol Interact 2009;179(2-3):247-55.
11. Thamlikitkul V, Dechatiwongse T, Theerapong S, et al. Efficacy of *Andrographis paniculata* Nees for pharyngotonsillitis in adults. J Med Assoc Thai 1991;74(10):437-42.
12. Hancke J, Burgos R, Caceres D, 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;9:559-62.
13. Melchior J, Palm S, Wikman G. Controlled clinical study of standardized *Andrographis paniculata* extract in common cold—a pilot trial. Phytomedicine 1996;34:315-8.

14. Caceres DD, Hancke JL, Burgos RA, et al . Use of visual analogue scale measurements (VAS) to assess the effectiveness of standardized *Andrographispaniculata* extract SHA-10 in reducing the symptoms of common cold. A randomized double blind-placebo study. *Phytomedicine* 1999;6(4):217-23.
15. ปัญจรงค์ ธนังกุล, ชัยโย ชัญชาญทิพยุทธ. การศึกษาทางคลินิกของสมุนไพรรักษาหวัดในโรคอุจจาระร่วงและบิดแบคทีเรีย. *รามาศิบัติเวชสาร* 2528;8(2):57-62.
16. Caceres DD, Hancke JL, Burgos RA, et al. Prevention of common colds with *Andrographispaniculata* dried extract. A pilot double blind trial. *Phytomedicine* 1997;4(2):101-4.
17. Kulichenko LL, Kireyeva LV, Malyshkina EN, et al. A randomized, controlled study of Kan Jang versus amantadine in the treatment of influenza in Volgograd. *J Herb Pharmacother* 2003;3(1):77-93.
18. Chuthaputti A, Pornpatkul V, Suwankiri U. The efficacy of *Andrographispaniculata* (Burm. F.) Wall. Ex Nees for the relief of the symptoms of influenza. *J Thai Trad Altern Med* 2007;5(3):257-66.
19. Saxena RC, Singh R, Kumar P, et al. A randomized double blind placebo controlled clinical evaluation of extract of *Andrographispaniculata* (KalmCold™) in patients with uncomplicated upper respiratory tract infection. *Phytomedicine* 2010;17:178-85.
20. Coon JT, Ernst E. *Andrographispaniculata* in the treatment of upper respiratory tract infections: a systematic review of safety and efficacy. *Planta Med* 2004;70(4):293-8.
21. Poolsup N, Suthisang C, Prathanturarug S. *Andrographispaniculata* in the symptomatic treatment of uncomplicated upper respiratory tract infection: systemic review of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 2004;29:37-45.
22. Kligler B, Ulbricht C, Basch E, et al. *Andrographispaniculata* for the treatment of upper respiratory infection: a systematic review by the Natural Standard Research Collaboration. *Explore (NY)* 2006;2(1):25-9.
23. Natural Standard. Natural Standard Professional Database. Somerville (MA). [cited 2014 Dec 31]. Available from: <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/databases/food,-herbs-supplements/a/andrographis/professional.aspx>.
24. Melchior J, Spasov AA, Ostrovskij OV, et al. Double-blind, placebo-controlled pilot and phase III study of activity of standardized *Andrographispaniculata* herba Nees extract fixed combination (Kan Jang) in the treatment of complicated upper-respiratory tract infection. *Phytomedicine* 2000;7(5):341-50.
25. Spasov AA, Ostrovskij OV, Chernikov MV, et al. Comparative controlled study of *Andrographispaniculata* fixed combination, Kan Jang and *Echinacea* preparation as adjuvant, in the treatment of uncomplicated respiratory disease in children. *Phytother Res* 2004;18(1):47-53.
26. Gabrielian ES, Shukarian AK, Goukasova GI, et al. A double blind, placebo-controlled study of *Andrographispaniculata* fixed combination Kan Jang in the treatment of acute upper respiratory tract infections including sinusitis. *Phytomedicine* 2002;9:589-97.
27. Wagner L, Cramer H, Klose P, et al. Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Forsch Komplementmed*. 2015;22(6):359-68.
28. Thom E, Wollan T. A controlled clinical study of Kanjang mixture in the treatment of uncomplicated upper respiratory tract infections. *Phytother Res* 1997;11(3): 207-10.