ชื่อพืช ฟ้าทะลายโจร
ชื่ออื่นๆ คีปังฮี ฟ้าทะลาย หญ้ากันงู
ชื่อวิทยาศาสตร์ *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees
ชื่อพ้อง *Andrographis paniculata* var. *glandulosa* Trimen
ชื่อวงศ์ ACANTHACEAE (1)

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้ล้มลุกฤดูเดียว สูง 30-60 ซม. ลำต้นตั้งตรง กิ่งก้านเป็นสันสี่เหลี่ยม ใบเดี่ยว เรียงตรงข้าม รูปใบหอก กว้าง 1-2.5 ซม. ยาว 4-10 ซม. โคนใบและปลายใบแหลม ขอบใบเรียบหรือเป็นคลื่นเล็กน้อย เนื้อใบสีเขียวเข้ม ก้านใบยาว 2-8 มม. ดอกช่อแยกแขนงออกที่ซอกใบและปลายกิ่ง ดอกย่อยสีขาวเชื่อมติดกัน ปลายแยกเป็น 2 ปาก ปากบน 2 กลีบ ปากล่าง 3 กลีบ ซึ่งสองกลีบข้างมีแถบสีม่วงแดง และกลีบกลางมีแต้มสีม่วงตรงกลางกลีบ ผลเป็นฝักรูปทรงกระบอก ยาวได้ถึง 2 ซม. เมล็ดประมาณ 6 เมล็ดต่อช่อง รูปไข่สีน้ำตาล (2)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1. ผลของฟ้าทะลายโจรต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

1.1 ผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450

<u>การศึกษาในหลอดทดลอง</u>

การทดสอบในเซลล์ตับของหนูแรทและมนุษย์ ด้วยสารสกัดเอทานอลฟ้าทะลายโจร และสาร andrographolide จากฟ้าทะลายโจรขนาด 0-200 ไมโครโมลาร์ พบว่าสารสกัดฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ในการยับยั้ง CYP1A2 ในเซลล์ตับของหนูแรทและมนุษย์ ด้วยค่าคงที่ในการยับยั้ง (K_i) เท่ากับ 8.85 และ 24.46 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ สารสกัดฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ในการยับยั้ง CYP2C ในเซลล์ตับของหนูแรทและมนุษย์ ด้วยค่า K_i เท่ากับ 8.21 และ 7.51 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ สารสกัดฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ในการยับยั้ง CYP3A4 ในเซลล์ตับของมนุษย์ ด้วยค่า K_i เท่ากับ 25.43 ไมโครโมลาร์ และสาร andrographolide มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2E1 อย่างอ่อน ในเซลล์ตับของหนูแรท ด้วยค่า K_i เท่ากับ 61.1 ไมโครโมลาร์ แต่ไม่มีผลในเซลล์ตับของมนุษย์ (3-4)

การทดสอบในเซลล์ตับของหนูแรทและมนุษย์ ด้วยสารสกัดเอทานอลฟ้าทะลายโจร (ประกอบด้วยสาร andrographolide ขนาด 50 ไมโครโมลาร์) และสาร andrographolide ขนาด 50 ไมโครโมลาร์ พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการแสดงออกของ CYP2C และการศึกษาในเซลล์ตับของมนุษย์ พบว่าสารสกัดฟ้าทะลายโจรและสาร andrographolide ขนาด 50 ไมโครโมลาร์ มีฤทธิ์ยับยั้งการแสดงออกของ CYP3A (5)

การทดสอบในเซลล์ตับของหนูเมาส์ พบว่าสารกลุ่ม diterpenoids จากฟ้าทะลายโจร ได้แก่ andrographolide และ 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide มีฤทธิ์กระตุ้นการแสดงออกของ

CYP1A1 (6-8)

การทดสอบในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ Caco-2 พบว่าการใช้สาร andrographolide ขนาด 1, 10 และ 100 ไมโครโมลาร์ เป็นระยะเวลา 72 ชั่วโมง พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการแสดงออกของ CYP3A4 ได้ (9)

การทดสอบในเซลล์มะเร็งตับ HepG2 โดยใช้สารกลุ่ม diterpenoids จากฟ้าทะลายโจร ได้แก่ andrographolide ขนาด 0.3-60 ไมโครโมลาร์ และ 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide ขนาด 0.3-15 ไมโครโมลาร์ พบว่ามีฤทธิ์ในการยับยั้งการแสดงออกของ CYP1A2, CYP2D6 และ CYP3A4 ได้ (10)

สารสกัดเอทานอลฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ในการยับยั้ง CYP2C19 ด้วยค่า K_i เท่ากับ 67.1 มคก./มล. และค่า IC_{50} เท่ากับ 91.7 มคก./มล. (11)

สารสกัดเอทานอลฟ้าทะลายโจร ขนาด 0.01-1,000 มคก./มล. พบว่ามีฤทธิ์ในการยับยั้ง CYP2D6 และ CYP3A4 มีค่า IC_{50} เท่ากับ 44.2±4.5 และ 27.6±3.7 มคก./มล. ตามลำดับ (12)

การทดสอบด้วยเทคนิค CYP enzymatic activity โดยใช้สารสกัดเอทานอลขนาด 0-100 มคก./มล. พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2C9 ด้วยค่า K_i เท่ากับ 17.2±2.7 มคก./มล.
สารสกัดเอทานอลขนาด 0-150 มคก./มล. มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2D6 ด้วยค่า K_i เท่ากับ 96.5±7.0 มคก./มล.
สารสกัดเอทานอลขนาด 0-60 มคก./มล. มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 ด้วยค่า K_i เท่ากับ 9.4±3.3 มคก./มล.
สารสกัดเมทานอลขนาด 0-150 มคก./มล. มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2C9 ด้วยค่า K_i เท่ากับ 68.5±12.8 มคก./มล.
สารสกัดเมทานอลขนาด 0-150 มคก./มล. มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2D6 ด้วยค่า K_i เท่ากับ 59.0±10.6 มคก./มล.
สารสกัดเมทานอลขนาด 0-60 มคก./มล. มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 ด้วยค่า K_i เท่ากับ 17.8±2.1 มคก./มล.
สาร andrographolide ขนาด 0-150 มคก./มล. มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 ด้วยค่า K_i เท่ากับ 39.8±5.5 มคก./มล. (3,13)

สารสกัดเมทานอลฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ในการยับยั้ง CYP3A4 และ CYP2D6 โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 63.06±1.35 และ 88.80±3.32 มคก./มล. ตามลำดับ (14)

<u>การศึกษาในสัตว์ทดลอง</u>

การศึกษาในหนูแรท โดยให้สารสกัดเอทานอลฟ้าทะลายโจรขนาด 0.5 ก./กก./วัน (ประกอบด้วยสาร andrographolide ขนาด 5 มก./กก./วัน) สารสกัดฟ้าทะลายโจรขนาด 2.5 ก./กก./วัน (ประกอบด้วยสาร andrographolide ขนาด 25 มก./กก./วัน) สาร andrographolide ขนาด 5 และ 25 มก./กก./วัน ทางปาก เป็นเวลา 28 วัน พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP2C11 (5)

การทดสอบในหนูเมาส์ โดยให้สารสกัดน้ำหรือสารสกัดเอทานอลฟ้าทะลายโจร ซึ่งประกอบด้วยสาร andrographolide ขนาด 5 มก./กก./วัน ทางปาก เป็นระยะเวลา 7-30 วัน แล้วแยกเซลล์ตับออกมาศึกษา ผลการทดสอบพบว่าสารสกัดน้ำหรือสารสกัดเอทานอลฟ้าทะลายโจร มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ CYP1A1 และ CYP2B (15)

1.2 ผลต่อ UDP-glucuronosyltransferase (UGT)

<u>การศึกษาในหลอดทดลอง</u>

การทดสอบสารสกัดเอทานอลฟ้าทะลายโจรขนาด 0.025–50 มคก./มล. พบว่ามีฤทธิ์ในการยับยั้ง UGT isoforms ได้แก่ UGT1A3, UGT1A8, UGT2B7, UGT1A1, UGT1A6, UGT1A7 และ UGT1A10 โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 1.70, 2.57, 2.82, 5.00, 5.66, 9.88 และ 15.66 มคก./มล. ตามลำดับ และยับยั้ง UGT2B15 น้อยกว่าร้อยละ 70 โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ >50 มคก./มล. (16) สาร andrographolide และอนุพันธ์ ได้แก่ deoxyandrographolide, dehydroandrographolide, 3-oxo-deoxyandrographolide และ 3-oxo-dehydroandrographolide มีในการฤทธิ์ยับยั้ง UGT2B7 (17) การทดสอบในเซลล์ตับของมนุษย์ โดยใช้ morphine ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของเอนไซม์ UGT2B7 ผลการทดสอบพบว่าสาร andrographolide มีฤทธิ์ในการยับยั้งกระบวนการ glucuronidation ของ morphine ถูกแปรสภาพที่ตับเป็น morphine 3 และ 6-glucuronide (18)

2. ผลของฟ้าทะลายโจรต่อยาแผนปัจจุบัน

ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

วาร์ฟาริน (warfarin)

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในหนูแรท โดยแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ได้รับยา warfarin ขนาด 0.5 มก./กก./วัน เพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ได้รับยา warfarin ร่วมกับสาร andrographolide ขนาด 30 มก./กก./วัน ทางปาก เป็นเวลา 7 วัน วัดค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาของยา warfarin ในซีรั่มของหนูแรทด้วยเทคนิค LC-MS/MS ผลการทดลองพบว่าสาร andrographolide มีผลต่อการเพิ่มการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายจากการสัมผัส (systemic exposure) ของยา warfarin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ของกลุ่มที่ใช้ยา warfarin ร่วมกับสาร andrographolide เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา warfarin เพียงอย่างเดียว ได้แก่ ค่า AUC (118.92 ± 18.08 และ 60.58 ± 9.46 มคก. x ชม./มล.), C_{max} (3.32 ± 0.41 และ 2.35 ± 0.25 มคก./มล.) และ $t_{1/2}$ (22.73 ± 3.28 และ 14.27 ± 2.67 ชม.) ตามลำดับ นอกจากนี้การคงสภาพของยาในกระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolic stability) ของยา warfarin เพิ่มขึ้นจาก 23.5 ± 4.7 เป็น 38.7 ± 6.1 นาที ในกลุ่มที่ใช้ยา warfarin ร่วมกับสาร andrographolide จากผลการทดสอบในครั้งนี้ นักวิจัยสรุปว่าการใช้ยา warfarin ร่วมกับสาร andrographolide มีผลเพิ่ม systemic exposure ของยา warfarin ในหนูแรท และอาจมีผลทำให้กระบวนการเมทาบอลิซึมของยา warfarin ในตับของหนูแรท ช้าลง นักวิจัยระบุว่ากลไกที่อาจเป็นไปได้ อาจเกิดจากกระบวนการยับยั้ง CYP3A4 หรือ CYP2C9 อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป (19)

ยาต้านมะเร็ง

5-ฟลูออโรยูราซิล (5-fluorouracil)

การทดสอบในหลอดทดลอง ของการเกิดอันตรกิริยาของสาร andrographolide จากฟ้าทะลายโจร กับยาต้านมะเร็ง 5-fluorouracil (5-FU) ต่อเซลล์มะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma; SMMC-7721) พบว่าการใช้สาร andrographolide ขนาด 5-200 มคก./มล. ร่วมกับยา 5-FU ขนาด 100 มคก./มล. เป็นระยะเวลา 24 และ 48 ชั่วโมง มีผลในการเพิ่มการตายของเซลล์มะเร็งแบบอะพอพโตซิส (apoptosis) เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้สาร andrographolide หรือยา 5-FU เพียงอย่างเดียว ผ่านกลไกการกระตุ้นการทำงานของ caspase-8, p53, Bax และผ่านทางวิถีไมโทคอนเดรียโดยการลดลงของค่าความต่างศักย์เมมเบรนไมโทคอนเดรีย (mitochondrial membrane potential) ซึ่งทำให้มีการปลดปล่อยของ cytochrome c จากไมโทคอนเดรีย และไปกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ caspase-9 และ caspase-3 (20)

การทดสอบในหลอดทดลอง ของการเกิดอันตรกิริยาของสาร andrographolide จากฟ้าทะลายโจร กับยาต้านมะเร็ง 5-FU ต่อเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งชนิดที่ไม่ดื้อยา (HCT116) และชนิดที่ดื้อยา FU (HCT116/5-FU resistant) โดยใช้สาร andrographolide ขนาด 10 ไมโครโมลาร์ เป็นระยะเวลา 12 ชั่วโมง หลังจากนั้นใช้ยา 5-FU ต่อไปอีก เป็นระยะเวลา 36 ชั่วโมง พบว่าสาร andrographolide มีผลต่อยา 5-FU ในการเพิ่มความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง เพิ่มการตอบสนองของเซลล์มะเร็งต่อยา 5-FU เพิ่มการตายของเซลล์มะเร็งแบบอะพอพโตซิส ผ่านกลไกการกระตุ้นการแสดงออกของโปรตีน Bax (21) การทดสอบในหนูเมาส์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิดดื้อยา HCT116/5-FU resistant แล้วแบ่งออกเป็น กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 2 ให้สาร andrographolide ขนาด 25 มก./กก.นน.ตัว/วัน โดยฉีดเข้าช่องท้อง กลุ่มที่ 3 ให้ยา 5-FU ขนาด 25 มก./กก.นน.ตัว ทุก 3 วัน โดยฉีดเข้าช่องท้องเช่นเดียวกัน และกลุ่มที่ 4 ให้สาร andrographolide ร่วมกับยา 5-FU โดยทำการทดสอบเป็นเวลา 24 วัน ผลการทดสอบพบว่าการใช้สาร andrographolide ร่วมกับยาต้านมะเร็ง 5-FU วัน มีผลทำให้ขนาดของเซลล์มะเร็งลดลง 53% และน้ำหนักของเซลล์มะเร็งลดลง 56% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (21)

แพคคลิแทกเซล (paclitaxel)

การทดสอบในหลอดทดลอง ของการเกิดอันตรกิริยาของยาเคมีบำบัด paclitaxel ขนาด 0.48-60.75 นาโนโมลาร์ ร่วมกับสาร andrographolide ขนาด 5.10-328.0 ไมโครโมลาร์ เป็นระยะเวลา 24-48 ชั่วโมง ต่อการยับยั้งเซลล์มะเร็งปอด A549 โดยการวัดการแบ่งตัวของเซลล์ การตายของเซลล์แบบอะพอพโตซิส วัฏจักรของเซลล์ (cell cycle) และการเกิดอนุมูลอิสระออกซิเจน (reactive oxygen species หรือ ROS) ภายในเซลล์มะเร็งปอด A549 ผลการทดสอบพบว่าการใช้ยา paclitaxel ร่วมกับสาร andrographolide มีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งปอด A549 มีค่า IC_{50} 0.5-7.4 นาโนโมลาร์ ในขณะที่การใช้ยา paclitaxel เพียงอย่างเดียว มีค่า IC_{50} เท่ากับ 15.9 นาโนโมลาร์ และการใช้ยา paclitaxel ร่วมกับสาร andrographolide ขนาด 10 ไมโครโมลาร์ มีผลทำให้เกิดการตายแบบอะพอพโตซิส 1.22-1.27 เท่า และเกิดการสะสมของ ROS 1.7 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยา paclitaxel เพียงอย่างเดียว และทดสอบเพิ่มเติมพบว่า *N*-Acetylcysteine สามารถ

ยับยั้งการเสริมฤทธิ์นี้ได้ในหลอดทดลอง ในทางตรงกันข้าม สาร andrographolide ไม่มีผลต่อยา paclitaxel ต่อการยับยั้ง cell cycle ระยะ G2/M (22) และการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งในหนูเมาส์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดมะเร็งด้วยการฉีดเซลล์ A549 เข้าทางใต้ผิวหนัง แล้วใช้ยา paclitaxel ขนาด 20 มก./กก. ร่วมกับสาร andrographolide ขนาด 100 มก./กก. โดยให้สารในวันที่ 1, 3 และ 5 ด้วยการฉีดเข้าช่องท้อง แล้วผ่าซากตรวจก้อนมะเร็งในวันที่ 15 ผลการทดสอบพบว่าการใช้ยา paclitaxel ร่วมกับสาร andrographolide มีฤทธิ์ลดขนาดและน้ำหนักของมะเร็งได้ 97.9 และ 98.1% ตามลำดับ (22) จากผลการทดสอบในครั้งนี้ นักวิจัยระบุว่าการใช้ยา paclitaxel ร่วมกับสาร andrographolide มีผลในการเสริมฤทธิ์ต่อการยับยั้งเซลล์มะเร็ง A549 ทั้งในหลอดทดลอง (*in vitro*) และในสัตว์ทดลอง (*in vivo*) ซึ่งคาดว่าเป็นผลจากกลไกการเกิด ROS

ซิสพลาติน (cisplatin)

การทดสอบในหลอดทดลอง ของการเกิดอันตรกิริยาของยารักษามะเร็ง cisplatin ร่วมกับสาร andrograpgolide ต่อเซลล์มะเร็งรังไข่ ทั้งชนิดที่ไม่ดื้อยา (A2780) และชนิดที่ดื้อยา cisplatin ($A2780^{cisR}$) โดยวิธีการให้ยา cisplatin ก่อน หลังจากนั้นอีก 4 ชั่วโมง จึงให้สาร andrographolide (0/4) และให้สาร andrographolide ก่อน หลังจากนั้นอีก 4 ชั่วโมง จึงให้ยา cisplatin (4/0) ผลการทดสอบพบว่าการใช้ยา cisplatin ร่วมกับสาร andrograpgolide มีผลในการเสริมฤทธิ์ต่อการยับยั้งเซลล์มะเร็ง ร้อยละการตายของเซลล์แบบอะพอพโตซิสเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยารักษาเพียงอย่างเดียว โดยการใช้ในรูปแบบ 0/4 มีฤทธิ์ที่ดีกว่า (23)

ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช้สเตียรอยด์

เอทอริคอกซิบ (etoricoxib)

<u>การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์</u>ของฟ้าทะลายโจรกับยา etoricoxib ในหนูแรท โดยแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจรขนาด 200 มก./กก. และกลุ่มที่ได้รับสาร andrographolide ขนาด 60 มก./กก. ร่วมกับยา etoricoxib ขนาด 10 มก./กก. ทางปาก แล้วเจาะเลือด วัดค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ภายใน 24 ชั่วโมง ผลการทดสอบพบว่าการใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจรและสาร andrographolide ร่วมกับยา etoricoxib มีผลทำให้ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ C_{max}, AUC และ $t_{1/2}$ ลดลง ในขณะที่ค่า Vd และ clearance ของยา etoricoxib เพิ่มขึ้น <u>การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์</u>ในหนูแรทที่ถูกกระตุ้นให้เกิดการอักเสบด้วย Freund's Complete Adjuvant (FCA) พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา etoricoxib ขนาด 10 มก./กก. เพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ใช้ยา etoricoxib ขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับสารสกัดฟ้าทะลายโจรขนาด 200 มก./กก. โดยให้สารในแต่ละกลุ่มวันละครั้ง ทางปาก ตั้งแต่วันที่ 12 ถึงวันที่ 28 ของการทดสอบ พบว่ามีผลในการเสริมฤทธิ์ต่อการยับยั้งอาการข้ออักเสบ (antiarthritic) ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยา etoricoxib ร่วมกับสาร andrographolide และกลุ่มที่ใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจรหรือสาร andrographolide เพียงอย่างเดียว (24)

นาพรอกเซน (naproxen)

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของฟ้าทะลายโจรกับยา naproxen ในหนูแรท โดยแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจรขนาด 200 มก./กก. และกลุ่มที่ได้รับสาร andrographolide ขนาด 60 มก./กก. ร่วมกับยา naproxen ขนาด 7.5 มก./กก. ทางปาก เป็นเวลา 7 วัน แล้ววัดค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ผลการทดสอบพบว่าการใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจรหรือสาร andrographolide ร่วมกับยา naproxen มีผลทำให้ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ C_{max}, t_{max} และ AUC_{0-t} ลดลง การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดอาการข้ออักเสบ พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา naproxen ขนาด 10 มก./กก. เพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ใช้ยา naproxen ขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับสาร andrographolide ขนาด 60 มก./กก. โดยให้สารในแต่ละกลุ่ม วันละครั้ง ทางปาก ตั้งแต่วันที่ 12 ถึงวันที่ 28 ของการทดสอบ พบว่ามีผลในการเสริมฤทธิ์ต่อการยับยั้งอาการข้ออักเสบได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยา naproxen ร่วมกับสารสกัดฟ้าทะลายโจร และกลุ่มที่ใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจรหรือสาร andrographolide เพียงอย่างเดียว (25)

นาบูมีโทน (nabumetone)

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของฟ้าทะลายโจรกับยา nabumetone ในหนูแรท โดยแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจรขนาด 200 มก./กก. และกลุ่มที่ได้รับสาร andrographolide ขนาด 60 มก./กก. ร่วมกับยา nabumetone ขนาด 7.5 มก./กก. ทางปาก แล้วเจาะเลือด วัดค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ภายใน 24 ชั่วโมง ผลการทดสอบพบว่าการใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจรและสาร andrographolide ร่วมกับยา nabumetone มีผลทำให้ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ C_{max}, AUC_{0-t} และ $AUC_{0-\infty}$ ของ 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA) ซึ่งเป็นเมแทบอไลต์ของยา nabumetone ในรูปแบบที่มีฤทธิ์ (active metabolite) ลดลง กลุ่มที่ได้รับสาร andrographolide ร่วมกับยา nabumetone มีค่า T_{max} ของ 6-MNA เพิ่มขึ้นจาก 1.5 ชั่วโมง เป็น 2 ชั่วโมง การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดอาการข้ออักเสบ พบว่าการใช้ยา nabumetone ขนาด 7.5 มก./กก. ร่วมกับการใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจรขนาด 200 มก./กก. หรือสาร andrographolide ขนาด 60 มก./กก. โดยให้สารในแต่ละกลุ่ม วันละครั้ง ทางปาก ตั้งแต่วันที่ 12 ถึงวันที่ 28 ของการทดสอบ พบว่ามีผลในการลดฤทธิ์ของยา nabumetone ต่อการยับยั้งอาการข้ออักเสบในหนูแรท (26)

ยารักษาโรคเบาหวาน

ไกลบูไรด์ (glyburide)

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของสาร andrographolide จากฟ้าทะลายโจร กับยารักษาโรคเบาหวาน glyburide ในหนูแรท โดยให้สาร andrographolide ขนาด 4.5 มก./กก.นน.ตัว ทางปาก เป็นระยะเวลา 7 วัน แล้ววันที่ 8 ให้ยา glyburide ขนาด 10 มก./กก. ทั้งในหนูปกติและหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วย streptozotocin ผลการทดสอบพบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ต่างๆ ได้แก่ C_{max}, AUC_{0-n},

AUC_{total}, $t_{1/2}$ และ mean residence time เพิ่มขึ้น ในขณะที่ค่า clearance และ Vd ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และพบการยับยั้ง CYP3A4 ในเซลล์ตับของหนูแรท การศึกษาเภสัชพลศาสตร์ พบว่าการใช้สาร andrographolide จากฟ้าทะลายโจร ร่วมกับยา glyburide มีผลลดระดับน้ำตาลในเลือดของหนูที่เป็นเบาหวาน ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา glyburide เพียงอย่างเดียว และกลุ่มควบคุม จากผลการทดสอบครั้งนี้ นักวิจัยสรุปว่าการใช้สาร andrographolide จากฟ้าทะลายโจร มีผลเพิ่มชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยา glyburide ซึ่งคาดว่าน่าจะเกิดจากกลไกการยับยั้ง CYP3A4 (27)

ยารักษาโรคหอบหืด (antiasthmatic)

ทีโอฟิลลีน (theophylline)

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในหนูแรท โดยแบ่งออกเป็น กลุ่มที่ 1 ให้สารสกัดเอทานอลของใบและต้นฟ้าทะลายโจรขนาด 1 ก./กก. (มีสาร andrographolide เท่ากับ 77 มก./กก.) กลุ่มที่ 2 ให้สาร andrographolide ขนาด 77 มก./กก. กลุ่มที่ 3 ให้สารสกัดฟ้าทะลายโจรขนาด 2 ก./กก. (มีสาร andrographolide เท่ากับ 154 มก./กก.) กลุ่มที่ 4 ให้สาร andrographolide ขนาด 154 มก./กก. ผ่านทางปาก วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน แล้วในวันที่ 4 ให้ยา theophylline ซึ่งเป็น substrate ของเอนไซม์ CYP1A2 ในขนาดต่ำ คือ 1 มก./กก. ผ่านทางหลอดเลือดดำ แก่ทุกกลุ่ม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ให้สาร theophylline เพียงอย่างเดียว ผลการทดสอบพบว่าค่า clearance ของยา theophylline เพิ่มขึ้น และค่า AUC ลดลง ทั้งในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจรและสาร andrographolide (28) และการทดสอบโดยแบ่งหนูแรทออกเป็น กลุ่มที่ 1 ให้สารสกัดฟ้าทะลายโจรขนาด 1 ก./กก. (มีสาร andrographolide เท่ากับ 77 มก./กก.) กลุ่มที่ 2 ให้สาร andrographolide ขนาด 77 มก./กก. ผ่านทางปาก วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน แล้วในวันที่ 4 ให้ยา theophylline ในขนาดสูง คือ 5 มก./กก. ผ่านทางหลอดเลือดดำ แก่ทุกกลุ่ม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ให้สาร theophylline เพียงอย่างเดียว ผลการทดสอบพบว่าค่า $t_{1/2}\beta$ และค่า mean residence time (MRT) ของยา theophylline ลดลง 14% และ 17% ตามลำดับ ในหนูแรทกลุ่มที่ได้รับสาร andrographolide อย่างไรก็ตาม พบการสะสมของยา theophylline ในหนูแรทกลุ่มที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจร จากผลการทดสอบครั้งนี้นักวิจัยระบุว่าสารสกัดฟ้าทะลายโจรอาจเกิดอันตรกิริยากับยา theophylline และการกำจัดยาจะช้าลงเมื่อใช้ยา theophylline ในขนาดสูง ผู้ป่วยที่ใช้สารหรือยาที่ถูกเมแทบอไลซ์ด้วย CYP1A2 เช่น caffeine และ theophylline ควรได้รับคำแนะนำ เพราะอาจเกิดอันตรกิริยาต่อกัน และส่งผลต่อการรักษา หรือเพิ่มโอกาสการเกิดความเป็นพิษ ในขณะที่ได้รับการรักษาได้ อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป (28)

บทสรุป

จากข้อมูลงานวิจัย พบว่ามีรายงานการเกิดอันตรกิริยาระหว่างฟ้าทะลายโจรและยาแผนปัจจุบันต่างๆ ได้แก่ ยาต้านการแข็งตัวของเลือด warfarin ยาต้านมะเร็ง ได้แก่ 5-FU, paclitaxel และ cisplatin ยาต้านอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ได้แก่ etoricoxib, naproxen และ nabumetone ยารักษาเบาหวาน glyburide และยารักษาโรคหอบหืด theophylline โดยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังการใช้ฟ้าทะลายโจรร่วมกับยาแผนปัจจุบันดังกล่าว หรือใช้ภายใต้คำแนะนำและการดูแลของแพทย์

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของฟ้าทะลายโจรต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP1A1	andrographolide และ 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide	หลอดทดลอง (เซลล์ตับของหนูเมาส์)	-	กระตุ้น CYP1A1 (6-8)
	สารสกัดน้ำหรือเอทานอล (andrographolide ขนาด 5 มก./กก./วัน)	สัตว์ทดลอง (หนูเมาส์) ให้สารทางปาก	7-30 วัน	กระตุ้น CYP1A1 (15)
CYP1A2	สารสกัดเอทานอลขนาด 0-200 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (เซลล์ตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP1A2 ด้วย K_i เท่ากับ 8.85 ไมโครโมลาร์ (3-4)
	andrographolide 0-200 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (เซลล์ตับของมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP1A2 ด้วย K_i เท่ากับ 24.46 ไมโครโมลาร์ (3-4)
	andrographolide ขนาด 0.3-60 ไมโครโมลาร์ และ 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide ขนาด 0.3-15 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งตับ HepG2)	-	ยับยั้ง CYP1A2 (10)
CYP2B	สารสกัดน้ำหรือเอทานอล (andrographolide ขนาด 5 มก./กก./วัน)	สัตว์ทดลอง (หนูเมาส์)	7-30 วัน	กระตุ้น CYP2B (15)
CYP2C	สารสกัดเอทานอล	หลอดทดลอง (เซลล์ตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP2C ด้วย K_i เท่ากับ 8.21 ไมโครโมลาร์ (3-4)
	สารสกัดเอทานอล	หลอดทดลอง (เซลล์ตับของมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP2C ด้วย K_i เท่ากับ 7.51 ไมโครโมลาร์ (3-4)
	สารสกัดเอทานอล (andrographolide ขนาด 50 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (เซลล์ตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP2C (5)
	สารสกัดเอทานอล (andrographolide ขนาด 50 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (เซลล์ตับของมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP2C (5)
	andrographolide ขนาด 50 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (เซลล์ตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP2C (5)
	andrographolide ขนาด 50 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (เซลล์ตับของมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP2C (5)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของฟ้าทะลายโจรต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP2C9	สารสกัดเอทานอล ขนาด 0-100 มคก./มล.	หลอดทดลอง (CYP enzymatic activity)	-	ยับยั้ง CYP2C9 ด้วยค่า K_i เท่ากับ 17.2±2.7 มคก./มล. (3,13)
	สารสกัดเมทานอล ขนาด 0-150 มคก./มล.	หลอดทดลอง (CYP enzymatic activity)	-	ยับยั้ง CYP2C9 ด้วยค่า K_i เท่ากับ 68.5±12.8 มคก./มล. (3,13)
CYP2C11	- สารสกัดขนาด 0.5 ก./กก./วัน (andrographolide ขนาด 5 มก./กก./วัน) - สารสกัดขนาด 2.5 ก./กก./วัน (andrographolide ขนาด 25 มก./กก./วัน) - สาร andrographolide ขนาด 5 และ 25 มก./กก./วัน	สัตว์ทดลอง (หนูแรท) ให้สารทางปาก	28 วัน	ยับยั้ง CYP2C11 (5)
CYP2C19	สารสกัดเอทานอล	หลอดทดลอง	-	ยับยั้ง CYP2C19 ด้วยค่า K_i เท่ากับ 67.1 มคก./มล. และค่า IC_{50} เท่ากับ 91.7 มคก./มล. (11)
CYP2D6	andrographolide ขนาด 0.3-60 ไมโครโมลาร์ และ 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide ขนาด 0.3-15 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งตับ HepG2)	-	ยับยั้ง CYP2D6 (10)
	สารสกัดเอทานอล ขนาด 0.01-1,000 มคก./มล.	หลอดทดลอง	-	ยับยั้ง CYP2D6 มีค่า IC_{50} เท่ากับ 44.2±4.5 มคก./มล. (12)
	สารสกัดเอทานอล ขนาด 0-150 มคก./มล.	หลอดทดลอง (CYP enzymatic activity)	-	ยับยั้ง CYP2D6 ด้วยค่า K_i เท่ากับ 96.5±7.0 มคก./มล. (3,13)
	สารสกัดเมทานอล ขนาด 0-150 มคก./มล.	หลอดทดลอง (CYP enzymatic activity)	-	ยับยั้ง CYP2D6 ด้วยค่า K_i เท่ากับ 59.0±10.6 มคก./มล. (3,13)
	สารสกัดเมทานอล	หลอดทดลอง	-	ยับยั้ง CYP2D6 มีค่า IC_{50} เท่ากับ 88.80±3.32 มคก./มล. (14)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของฟ้าทะลายโจรต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP3A	สารสกัดเอทานอล (andrographolide ขนาด 50 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (เซลล์ตับของมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP3A (5)
	andrographolide ขนาด 50 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (เซลล์ตับของมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP3A (5)
CYP3A4	สารสกัดเอทานอล	หลอดทดลอง (เซลล์ตับของมนุษย์)	-	ยับยั้ง CYP3A4 ด้วย K_i เท่ากับ 25.43 ไมโครโมลาร์ (3-4)
	andrographolide ขนาด 1, 10 และ 100 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ Caco-2)	72 ชั่วโมง	ยับยั้ง CYP3A4 (9)
	andrographolide ขนาด 0.3-60 ไมโครโมลาร์ และ 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide ขนาด 0.3-15 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งตับ HepG2)	-	ยับยั้ง CYP3A4 (10)
	สารสกัดเอทานอล ขนาด 0.01-1,000 มคก./มล.	หลอดทดลอง	-	ยับยั้ง CYP3A มีค่า IC_{50} เท่ากับ 27.6±3.7 มคก./มล. (12)
	สารสกัดเอทานอล ขนาด 0-60 มคก./มล.	หลอดทดลอง (CYP enzymatic activity)	-	ยับยั้ง CYP3A4 ด้วยค่า K_i เท่ากับ 9.4±3.3 มคก./มล. (3,13)
	สารสกัดเมทานอล ขนาด 0-60 มคก./มล.	หลอดทดลอง (CYP enzymatic activity)	-	ยับยั้ง CYP3A4 ด้วยค่า K_i เท่ากับ 17.8±2.1 มคก./มล. (3,13)
	andrographolide ขนาด 0-150 มคก./มล.	หลอดทดลอง (CYP enzymatic activity)	-	ยับยั้ง CYP3A4 ด้วยค่า K_i เท่ากับ 39.8±5.5 มคก./มล. (3,13)
	สารสกัดเมทานอล	หลอดทดลอง	-	ยับยั้ง CYP3A4 มีค่า IC_{50} เท่ากับ 63.06±1.35 มคก./มล. (14)
CYP2E1	andrographolide	หลอดทดลอง (เซลล์ตับของหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP2E1 อย่างอ่อน ด้วย K_i เท่ากับ 61.1 ไมโครโมลาร์ (3-4)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของฟ้าทะลายโจรต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิดของโปรตีน	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
UGT	สารสกัดเอทานอลขนาด 0.025–50 มคก./มล.	หลอดทดลอง	-	ยับยั้ง UGT isoforms ได้แก่ UGT1A3, UGT1A8, UGT2B7, UGT1A1, UGT1A6, UGT1A7 และ UGT1A10 โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 1.70, 2.57, 2.82, 5.00, 5.66, 9.88 และ 15.66 มคก./มล. ตามลำดับ และยับยั้ง UGT2B15 น้อยกว่าร้อยละ 70 โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ >50 มคก./มล. (16)
	andrographolide และอนุพันธ์	หลอดทดลอง	-	ยับยั้ง UGT2B7 (17)
	andrographolide	หลอดทดลอง (เซลล์ตับของมนุษย์ โดยใช้ morphine ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของเอนไซม์ UGT2B7)	-	ยับยั้งกระบวนการ glucuronidation เปลี่ยน morphine เป็น morphine 3 และ 6-glucuronide ที่ตับ (18)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของฟ้าทะลายโจรต่อยาแผนปัจจุบัน

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
ยาต้านการแข็งตัวของเลือด				
warfarin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	ยา warfarin ขนาด 0.5 มก./กก./วัน ร่วมกับสาร andrographolide ขนาด 30 มก./กก./วัน	7 วัน	- ค่า AUC $_{(0-\infty)}$, C_{max}, $t_{1/2}$ และ metabolic stability ของยา warfarin เพิ่มขึ้น (19)
ยาต้านมะเร็ง				
5-FU	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งตับ SMMC-7721)	สาร andrographolide ขนาด 5-200 มคก./มล. ร่วมกับ 5-FU ขนาด 100 มคก./มล.	24 และ 28 ชั่วโมง	- เสริมฤทธิ์กับยา (synergistic) - เพิ่มการตายของเซลล์มะเร็งแบบอะพอพโตซิส (apoptosis) (20)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของฟ้าทะลายโจรต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
5-FU	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งชนิดที่ไม่ดื้อยา (HCT116) และชนิดที่ดื้อยา FU (HCT116/5-FU resistant))	ใช้สาร andrographolide ขนาด 10 ไมโครโมลาร์ เป็นเวลา 12 ชั่วโมง หลังจากนั้นใช้ยา 5-FU ต่อไปอีก เป็นเวลา 36 ชั่วโมง	48 ชั่วโมง	- เสริมฤทธิ์กับยา - เพิ่มความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง - เพิ่มการตอบสนองของเซลล์มะเร็งต่อยา 5-FU - เพิ่มการตายของเซลล์มะเร็งแบบอะพอพโตซิส (21)
	สัตว์ทดลอง (หนูเมาส์)	สาร andrographolide ขนาด 25 มก./กก.นน.ตัว/วัน ร่วมกับยา 5-FU ขนาด 25 มก./กก.นน.ตัว ทุกๆ 3 วัน	24 วัน	- เสริมฤทธิ์กับยา - ลดขนาดของเซลล์มะเร็งลง 53% และลดน้ำหนักของเซลล์มะเร็งลง 56% (21)
paclitaxel	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งปอด A549)	ยา paclitaxel ขนาด 0.48-60.75 นาโนโมลาร์ ร่วมกับสาร andrographolide ขนาด 5.10-328.0 ไมโครโมลาร์	24-48 ชั่วโมง	- เสริมฤทธิ์กับยา - ยับยั้งเซลล์มะเร็งปอด A549 มีค่า IC_{50} 0.5-7.4 นาโนโมลาร์ (22)
	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งปอด A549)	ยา paclitaxel ร่วมกับสาร andrographolide ขนาด 10 ไมโครโมลาร์	-	- เสริมฤทธิ์กับยา - เพิ่มการตายแบบอะพอพโตซิส 1.22-1.27 เท่า - เกิดการสะสมของ ROS 1.7 เท่า (22)
	สัตว์ทดลอง (หนูเมาส์)	ยา paclitaxel ขนาด 20 มก./กก. ร่วมกับสาร andrographolide ขนาด 100 มก./กก.	15 วัน	- เสริมฤทธิ์กับยา - ลดขนาดและน้ำหนักของมะเร็งได้ 97.9 และ 98.1% ตามลำดับ (22)
cisplatin	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งรังไข่ทั้งชนิดที่ไม่ดื้อยา (A2780) และชนิดที่ดื้อยา cisplatin (A2780cisR))	andrographolide	-	- เสริมฤทธิ์กับยา - การยับยั้งเซลล์มะเร็ง - ร้อยละการตายของเซลล์แบบอะพอพโตซิสเพิ่มขึ้น (23)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของฟ้าทะลายโจรต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์				
etoricoxib	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดฟ้าทะลายโจร ขนาด 200 มก./กก. และสาร andrographolide ขนาด 60 มก./กก. ร่วมกับยา etoricoxib ขนาด 10 มก./กก.	24 ชั่วโมง	- การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ ค่า C_{max}, AUC และ $t_{1/2}$ ลดลง ในขณะที่ค่า Vd และ clearance ของยา etoricoxib เพิ่มขึ้น (24)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	ยา etoricoxib ขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับสารสกัดฟ้าทะลายโจร ขนาด 200 มก./กก.	28 วัน	- การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา etoricoxib ขนาด 10 มก./กก. เพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ใช้ยา etoricoxib ขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับสารสกัดฟ้าทะลายโจร ขนาด 200 มก./กก. มีผลเสริมฤทธิ์ต่อการยับยั้งอาการข้ออักเสบ (antiarthritic) ในหนูแรทได้ (24)
naproxen	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดฟ้าทะลายโจร ขนาด 200 มก./กก. และกลุ่มที่ได้รับสาร andrographolide ขนาด 60 มก./กก. ร่วมกับยา naproxen ขนาด 7.5 มก./กก.	7 วัน	- การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าค่า C_{max}, t_{max} และ AUC_{0-t} ลดลง (25)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	ยา naproxen ขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับสาร andrographolide ขนาด 60 มก./กก.	28 วัน	- การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา naproxen ขนาด 10 มก./กก. เพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ใช้ยา naproxen ขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับสาร andrographolide ขนาด 60 มก./กก. มีผลเสริมฤทธิ์ต่อการยับยั้งอาการข้ออักเสบในหนูแรท (25)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของฟ้าทะลายโจรต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
nabumetone	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารสกัดฟ้าทะลายโจร ขนาด 200 มก./กก. และกลุ่มที่ได้รับสาร andrographolide ขนาด 60 มก./กก. ร่วมกับยา nabumetone ขนาด 7.5 มก./กก.	24 ชั่วโมง	- การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าค่า C_{max}, AUC_{0-t} และ $AUC_{0-\infty}$ ของ 6-MNA ซึ่งเป็นเมแทบอไลต์ของยา nabumetone ลดลง - กลุ่มที่ได้รับสาร andrographolide ร่วมกับยา nabumetone มีค่า T_{max} ของ 6-MNA เพิ่มขึ้นจาก 1.5 ชั่วโมง เป็น 2 ชั่วโมง (26)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	ยา nabumetone ขนาด 7.5 มก./กก. ร่วมกับสารสกัดฟ้าทะลายโจร ขนาด 200 มก./กก. หรือสาร andrographolide ขนาด 60 มก./กก.	28 วัน	- การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ พบว่าการใช้ยา nabumetone ขนาด 7.5 มก./กก. ร่วมกับการใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจรขนาด 200 มก./กก. หรือสาร andrographolide ขนาด 60 มก./กก. พบว่ามีผลลดฤทธิ์ของยา nabumetone ต่อการยับยั้งอาการข้ออักเสบในหนูแรทได้ (26)
ยารักษาเบาหวาน				
glyburide	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	ให้สาร andrographolide ขนาด 4.5 มก./กก.นน.ตัว ทางปาก เป็นระยะเวลา 7 วัน แล้ววันที่ 8 ให้ยา glyburide ขนาด 10 มก./กก.	8 วัน	- ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ต่างๆ ได้แก่ C_{max}, AUC_{0-n}, AUC_{total}, $t_{1/2}$ และ mean residence time เพิ่มขึ้น ในขณะที่ค่า clearance และ Vd ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม - พบการยับยั้ง CYP3A4 ในเซลล์ตับของหนูแรท - การศึกษาเภสัชพลศาสตร์ การใช้สาร andrographolide ร่วมกับยา glyburide มีผลลดระดับน้ำตาลในเลือดของหนูที่เป็นเบาหวานได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา glyburide เพียงอย่างเดียว และกลุ่มควบคุม (27)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของฟ้าทะลายโจรต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
ยารักษาโรคหอบหืด				
theophylline	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	**กลุ่มที่ 1** ให้สารสกัดเอทานอลฟ้าทะลายโจรขนาด 1 ก./กก. (andrographolide เท่ากับ 77 มก./กก.) **กลุ่มที่ 2** ให้ andrographolide ขนาด 77 มก./กก. **กลุ่มที่ 3** ให้สารสกัดฟ้าทะลายโจรขนาด 2 ก./กก. (andrographolide เท่ากับ 154 มก./กก.) **กลุ่มที่ 4** ให้สาร andrographolide ขนาด 154 มก./กก. วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน แล้วในวันที่ 4 **ให้ยา theophylline ขนาดต่ำ** คือ 1 มก./กก. ผ่านทางหลอดเลือดดำ แก่ทุกกลุ่ม	4 วัน	ค่า clearance ของยา theophylline เพิ่มขึ้น และค่า AUC ลดลง ทั้งในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจรและสาร andrographolide (28)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	**กลุ่มที่ 1** ให้สารสกัดฟ้าทะลายโจรขนาด 1 ก./กก. (andrographolide เท่ากับ 77 มก./กก.) **กลุ่มที่ 2** ให้สาร andrographolide ขนาด 77 มก./กก. วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน แล้วในวันที่ 4 **ให้ยา theophylline ขนาดสูง** คือ 5 มก./กก. ผ่านทางหลอดเลือดดำ	4 วัน	- ค่า $t_{1/2}\beta$ และค่า mean residence time (MRT) ของยา theophylline ลดลง 14% และ 17% ตามลำดับ ในหนูแรทกลุ่มที่ได้รับสาร andrographolide - พบการสะสมของยา theophylline ในหนูแรทกลุ่มที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจร (28)

เอกสารอ้างอิง

1. The plant list [Internet]. [cited 2019 Nov 22]. Available from: http://www.theplantlist.org/tpl/record/kew-2637069
2. นันทวรรณ บุณยะประภัศร. สมุนไพรไม้พื้นบ้าน เล่ม 3. กรุงเทพฯ: บริษัทประชาชน จำกัด, 2542: 823 หน้า
3. Tan ML, Lim LE. The effects of *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees extract and diterpenoids on the CYP450 isoforms' activities, a review of possible herb-drug interaction risks. Drug Chem Toxicol. 2015;38(3):241-53.
4. Pekthong D, Martin H, Abadie C, Bonet A, Heyd B, Mantion G, et al. Differential inhibition of rat and human hepatic cytochrome P450 by *Andrographis paniculata* extract and andrographolide. J Ethnopharmacol. 2008;115(3):432-40.
5. Pekthong D, Blanchard N, Abadie C, Bonet A, Heyd B, Mantion G, 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.
6. Chatuphonprasert W, Remsungnen T, Nemoto N, Jarukamjorn K. Different AhR binding sites of diterpenoid ligands from *Andrographis paniculata* caused differential CYP1A1 induction in primary culture in mouse hepatocytes. Toxicol In Vitro. 2011;25(8):1757-63.
7. Jaruchotikamol A, Jarukamjorn K, Sirisangtrakul W, Sakuma T, Kawasaki Y, Nemoto N. Strong synergistic induction of CYP1A1 expression by andrographolide plus typical CYP1A inducers in mouse hepatocytes. Toxicol Appl Pharmacol. 2007;224(2):156-62.
8. Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K, Kondo S, Nemoto N. Synergistic increases of metabolism and oxidation-reduction genes on their expression after combined treatment with a CYP1A inducer and andrographolide. Chem Biol Interact. 2009;182(2-3):233-8.
9. Qiu F, Hou XL, Takahashi K, Chen LX, Azuma J, Kang N. Andrographolide inhibits the expression and metabolic activity of cytochrome P450 3A4 in the modified Caco-2 cells. J Ethnopharmacol. 2012;141(2):709-13.
10. Ooi JP, Kuroyanagi M, Sulaiman SF, Muhammad TS, Tan ML. Andrographolide and 14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide inhibit cytochrome P450s in HepG2 hepatoma cells. Life Sci. 2011;88(9-10):447-54.

11. Pan Y, Abd-Rashid BA, Ismail Z, Ismail R, Mak JW, Pook PC, et al. *In vitro* modulatory effects of *Andrographis paniculata, Centella asiatica* and *Orthosiphon stamineus* on cytochrome P450 2C19 (CYP2C19). J Ethnopharmacol. 2011;133(2):881-7.
12. Hanapi NA, Azizi J, Ismail S, Mansor SM. Evaluation of selected Malaysian medicinal plants on phase I drug metabolizing enzymes, CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4 activities *in vitro*. Int J Pharmacol. 2010;6(4):494-9.
13. Pan Y, Abd-Rashid BA, Ismail Z, Ismail R, Mak JW, Pook PC, et al. *In vitro* determination of the effect of *Andrographis paniculata* extracts and andrographolide on human hepatic cytochrome P450 activities. J Nat Med. 2011;65(3-4):440-7.
14. Kar A, Pandit S, Mukherjee K, Bahadur S, Mukherjee PK. Safety assessment of selected medicinal food plants used in Ayurveda through CYP450 enzyme inhibition study. J Sci Food Agric. 2017;97(1):333-40.
15. Jarukamjorn K, Don-in K, Makejaruskul C, Laha T, Daodee S, Pearaksa P, et al. Impact of *Andrographis paniculata* crude extract on mouse hepatic cytochrome P450 enzymes. J Ethnopharmacol. 2006;105(3):464-7.
16. Ismail S, Hanapi NA, Ab Halim MR, Uchaipichat V, Mackenzie PI. Effects of *Andrographis paniculata* and *Orthosiphon stamineus* extracts on the glucuronidation of 4-methylumbelliferone in human UGT isoforms. Molecules. 2010;15(5):3578-92.
17. Ma HY, Sun DX, Cao YF, Ai CZ, Qu YQ, Hu CM, et al. Herb-drug interaction prediction based on the high specific inhibition of andrographolide derivatives towards UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7. Toxicol Appl Pharmacol. 2014;277(1):86-94.
18. Uchaipichat V. *In vitro* inhibitory effects of major bioactive constituents of *Andrographis paniculata*, *Curcuma longa* and *Silybum marianum* on human liver microsomal morphine glucuronidation: a prediction of potential herb-drug interactions arising from andrographolide, curcumin and silybin inhibition in humans. Drug Metab Pharmacokinet. 2018;33(1):67-76.
19. Zhang X, Zhang X, Wang X, Zhao M. Influence of andrographolide on the pharmacokinetics of warfarin in rats. Pharm Biol. 2018;56(1):351-6.
20. Yang L, Wu D, Luo K, Wu S, Wu P. Andrographolide enhances 5-fluorouracil-induced apoptosis via caspase-8-dependent mitochondrial pathway involving p53 participation in hepatocellular carcinoma (SMMC-7721) cells. Cancer Lett. 2009;276(2):180-8.

21. Wang W, Guo W, Li L, Fu Z, Liu W, Gao J, et al. Andrographolide reversed 5-FU resistance in human colorectal cancer by elevating BAX expression. Biochem Pharmacol. 2016;121:8-17.
22. Yuan H, Sun B, Gao F, Lan M. Synergistic anticancer effects of andrographolide and paclitaxel against A549 NSCLC cells. Pharm Biol. 2016;54(11):2629-35.
23. Yunos NM, Mutalip SS, Jauri MH, Yu JQ, Huq F. Anti-proliferative and pro-apoptotic effects from sequenced combinations of andrographolide and cisplatin on ovarian cancer cell lines. Anticancer Res. 2013;33(10):4365-71.
24. Balap A, Atre B, Lohidasan S, Sinnathambi A, Mahadik K. Pharmacokinetic and pharmacodynamic herb-drug interaction of *Andrographis paniculata* (Nees) extract and andrographolide with etoricoxib after oral administration in rats. J Ethnopharmacol. 2016;183:9-17.
25. Balap A, Lohidasan S, Sinnathambi A, Mahadik K. Herb-drug interaction of *Andrographis paniculata* (Nees) extract and andrographolide on pharmacokinetic and pharmacodynamic of naproxen in rats. J Ethnopharmacol. 2017;195:214-21.
26. Balap A, Lohidasan S, Sinnathambi A, Mahadik K. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of andrographolide and standardized extract of *Andrographis paniculata* (Nees) with nabumetone in wistar rats. Phytother Res. 2017;31(1):75-80.
27. Samala S, Veeresham C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic Interaction of boswellic acids and andrographolide with glyburide in diabetic rats: including its PK/PD modeling. Phytother Res. 2016;30(3):496-502.
28. Chien CF, Wu YT, Lee WC, Lin LC, Tsai TH. Herb-drug interaction of *Andrographis paniculata* extract and andrographolide on the pharmacokinetics of theophylline in rats. Chem Biol Interact. 2010;184(3):458-65.