

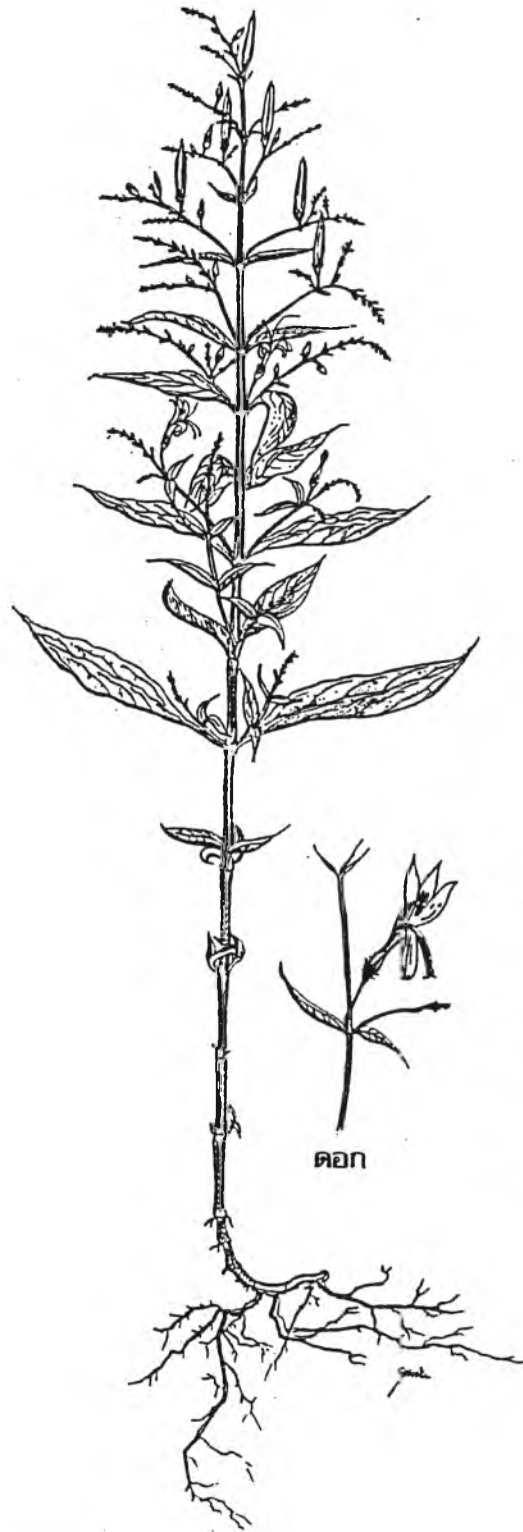
บทที่ 1



บทนำ

พืชสมุนไพรจักเป็นทรัพยากรทางชีวภาพสามารถหมุนเวียนได้ไม่หมดสิ้นไปจากโลก ปัจจุบันมีการค้นคว้าที่จะนำเอาทรัพยากรธรรมชาติมาใช้ในการรักษาโรคและใช้เป็นวัตถุเคมีของอุตสาหกรรมยา การนำสมุนไพรมาประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคนั้นจะต้องมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ยืนยันถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา อิมมูโนวิทยา และความปลอดภัยในการใช้ จึงมีนโยบายสนับสนุนให้มีการค้นคว้าวิจัยเกี่ยวกับการใช้สมุนไพรในเรื่อง พิษของสมุนไพรทั้งระยะสั้นและระยะยาว ศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและศึกษาส่วนประกอบทางเคมี ข้อมูลเหล่านี้จะช่วยปรับปรุงผลในการรักษาโดยใช้สมุนไพร ถึงแม้จะไม่ได้นำสารสำคัญออกมาใช้ แต่การควบคุมปริมาณของสารสำคัญจะทำให้การรักษาได้ผลแน่นอนขึ้น การศึกษาในครั้งนี้จึงมุ่งสนใจสมุนไพรชนิดหนึ่งคือ ฟาทะลายโจร ซึ่งเป็นสมุนไพรที่ใช้แพร่หลายในภาคพื้นเอเชีย และมีหลักฐานยืนยันว่ามีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงในการรักษาโรคต่าง ๆ ดังจะกล่าวต่อไป

ฟาทะลายโจรมีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Andrographis paniculata* (Burm.) Wall. ex Nees วงศ์ Acanthaceae ชื่อพื้นเมืองอื่น ๆ คือ ฟาทะลาย น้ำลายพังพอน (กลาง) หญ้าก้านงู (สงขลา) ทัพั้งฮี ชวงซิมนอย แจ็กเคียงฮี โขวเซา ซั้งกัก (จีน) (เพียว เหมื่อนวงษฎาติ, 2529) ลักษณะทางพฤกษศาสตร์เป็นพืชล้มลุก สูงประมาณ 40-70 ซม. ลำต้นตรงส่วนปลายกิ่งเป็นสี่เหลี่ยม กิ่งใบสีเขียวแก่ แตกกิ่งก้านออกด้านข้าง ใบเดี่ยวทั่วหยาบแหลม ผิวใบมัน ขอบเรียบหรือมีรอยหยักนอย ๆ ยาว 5-6 ซม. กว้าง 1.5-2 ซม. ดอกออกเป็นช่อที่ยอดและตามง่ามใบ ยาวประมาณ 1.2 ซม. ดอกสีขาวระดมวงแดง กลีบรองดอกมี 5 กลีบ กลีบดอก 5 กลีบ แฉงออกเป็น 2 ปาก ปากบนแยก 3 แฉก ปากกลางเล็กกว่าแยก 2 แฉก โคนติดกันเป็นหลอดสั้น ๆ เกสรผู้มี 2 อัน อับเรณูสีม่วงแดงและมีขนยาว ๆ ดังแสดงในรูปที่ 1 ผลเป็นฝักคล้ายฝักค้อยติง แคพอมและมีขนาคเล็กกว่า ยาวประมาณ 1.5 ซม. กว้างประมาณ 0.3 ซม. เมื่อฝักแก่จะแตกออกเป็น 2 ซีก



รูปที่ 1

ฟ้าทะลายโจร *Andrographis paniculata* (Burm.)

Wall. ex Nees

ภายในมีเมล็ดสีน้ำตาลแบน ๆ หลายเมล็ด พืชหลายใจพบขึ้นตามป่าดงดิบ ป่าสน ป่าก่อ และป่าเต็งรัง ทางภาคใต้นิยมปลูกตามบ้าน (บุศบรรณ ณ สงขลา, 2525; พเยาว์ เหมือนวงษญาติ, 2529)

A. paniculata เป็นพืชที่ขึ้นในเขตร้อน ถิ่นกำเนิดไม่ทราบแน่นอน แต่คาดว่าเป็น ดาบสมุทรอินเดีย (Bremekamp, 1961) พบทั่วไปในทวีปอินเดีย ชาวอินเดียและชาวบังคลาเทศ ใช้ในการรักษาไข้มาลาเรีย โรคบิดและท้องร่วง ตับผิดปกติ และแก้มพิษงู (Shamsuzzoha, Rahman, Ahmed & Islam, 1978) มีการทดสอบฤทธิ์ของ *A. paniculata* โดยใช้พืชแห้งต้นสกัดด้วยน้ำ พบว่ามีฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยลดอาการบวมที่เกิดจาก carrageenin ในหนูขาว (Tajuddin, Shahid & Tariq, 1983) ยังมีรายงานว่าสารสกัดด้วยน้ำมีฤทธิ์ขับน้ำดีและเพิ่มน้ำหนักตับในหนูขาว รวมทั้งยังลดระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของ hexabarbitone ได้ ผลการทดลองนี้ชี้ให้เห็นว่า *A. paniculata* อาจจะมีฤทธิ์กระตุ้น hepatic drug metabolising enzyme (Chaudhuri, 1978) สารสกัดด้วยน้ำสามารถลดการบีบตัวของลำไส้ที่แยกจากตัวหนูตะเภา และสามารถต้านฤทธิ์ของ acetylcholine, BaCl₂, histamine และ nicotine (โสภิต ธรรมอารี, จันทิมา ปโชติการ และ มณฑิรา ตันต์เกตุร, 2527) ได้มีการศึกษาโดยใช้ใบของ *A. paniculata* สกัดด้วยน้ำ พบว่าสามารถลด microfilariae ในสุนัขได้ถึง 85% ยังทำการทดลองใน *in vitro* ปรากฏว่า microfilariae ตาย 100% ภายใน 40 นาที (Dutta & Sukul, 1982) ต่อมาได้ทดลองโดยใช้ใบแห้งบดให้หนูกินพร้อม ๆ กับให้กิน ethyl alcohol รวมด้วย พบว่า *A. paniculata* สามารถป้องกันเนื้อเยื่อของตับให้ปลอดภัยจากพิษของแอลกอฮอล์ได้ (Choudhury, Roy & Poddar, 1984) นอกจากนี้ส่วนของลำต้นยังมี contraceptive properties ทดลองโดยใช้ลำต้นแห้งบดเป็นผงผสมอาหารให้หนูถีบจักรกิน มีผลทำให้หนูถีบจักรเพศผู้เป็นหมันได้ (Shamsuzzoha et.al., 1978, 1980)

ถ้านำ *A. paniculata* หึ่งต้นสกัดด้วยแอลกอฮอล์ จะมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดในหนูขาว (Feng, Haynes, Magnus, Plimmer & Sherratt, 1962) ยังมีฤทธิ์ต้านจุลชีพ คือ สามารถทำลายเชื้อ *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* และ

Proteus vulgaris เมื่อทดสอบความเป็นพิษในหนูถีบจักรได้ $LD_{50} > 1,000$ mg/kg (Nakanishi, Sasaki, Kiang, Goh, Kakisawa, Ohashi, Goto, Watanake, Yokotani, Matsumura & Togashi, 1965) นอกจากนี้สารสกัดควยแอลกอฮอล์ฤทธิ์ทำลายพยาธิคือ *Ascaris lumbricoides* โดยทำให้พยาธิลดการเคลื่อนไหวใน 18 ชม. และตายภายใน 24 ชม. (Raj, 1975) มีรายงานการศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดควยแอลกอฮอล์ พบว่าสามารถยักเวลาที่ทำให้หนูตายเนื่องจากพิษงูเห่าได้นานถึง 30 นาที ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ไม่ผ่าน nicotinic receptor สารสกัดนี้ยังมีผลต่อหัวใจบทำให้เต้นช้าลง ลดความดันโลหิตในสุนัข และเพิ่มการบีบตัวของลำไส้ที่แยกจากตัวหนูตะเภา ซึ่งจะถูกเสริมฤทธิ์โดย eserine และถูกต้านฤทธิ์โดย atropine sulphate (Nazimudeen, Ramaswamy & Kameswaran, 1978)

เมื่อใช้ส่วนใบของ *A. paniculata* สกัดควย ethyl ether จะได้สารสกัดเป็นผลึกสีน้ำตาล ได้ทดลองฉีดสารสกัดนี้เข้าหลอดเลือดดำในหนูขาว มีผลลดความดันโลหิตได้ (Garcia, Kintanar, Fojas, Sison, Chua & Villanueva, 1981) ในระยะต่อมาได้มีการสกัด Flavone จากรากของ *A. paniculata* คือ 7,4'-di-O-methyl ether สารนี้สามารถป้องกันการเกิด gastric ulcer ที่เกิดจาก histamine และ aspirin ในหนูตะเภาและหนูขาวตามลำดับ จากผลการทดลองนี้ได้เสนอแนะว่า Flavone อาจจะมี antisecretory activity และมี protective effect ต่อ gastric mucosa (Viswanathan, Kulanthaivel, Nazimudeen & Vinayakam, 1981)

ผลการทดลองทางคลินิกโดยใช้ *A. paniculata* ทั้งต้นบดบรรจุแคปซูลให้ผู้ป่วยโรคอุจจาระร่วงรับประทาน โดยศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษากับ tetracycline ปรากฏว่า *A. paniculata* สามารถลดปริมาณอุจจาระร่วงและปริมาณน้ำเกลือที่ทดแทนได้ผลดีกว่า tetracycline จากการตรวจเชื้อพบว่าสามารถลดเชื้อแบคทีเรีย (*Shigella* species) ได้ดีกว่า tetracycline ควย (ปัญจางค์ ธนังกุล และ ชัยโย ชัยชาตพิพยุทธิ์, 2528)

จีนเป็นประเทศที่นำ *A. paniculata* มาใช้รักษาโรคและทดสอบสรรพคุณอย่างกว้างขวาง รวมทั้งยังพัฒนาการใช้สมุนไพรตัวนี้ไต่ก้าวไกลกว่าประเทศอื่นเป็นอย่างมาก



จากผลการทดสอบฤทธิ์ระงับเชื้อใน *in vitro* พบว่าสารสกัดด้วยน้ำและสกัดด้วย แอลกอฮอล์มีฤทธิ์ระงับเชื้อแรงมากต่อ *Staphylococcus aureus* และ *Proteus vulgaris* ส่วนผลต่อเชื้อ *E. coli* และ *Shigella dysenteriae* มีความไวอ่อน นอกจากนี้สารสกัดด้วยน้ำและสกัดด้วยแอลกอฮอล์ยังมีฤทธิ์ลดความคันโลหิตในแมว ได้มีการ ทดสอบความเป็นพิษของสารสกัดด้วยน้ำในหนูขาวเล็กได้ $LD_{50} > 5,000$ mg/kg จึงได้ ผลิต *A. paniculata* ในรูปยาเม็ด ผลการใช้ยานี้ในทางคลินิกพบว่า รักษา acute bacillary dysentery ได้ผล 93.54% ยังสามารถรักษาอาการอักเสบเฉียบพลันต่าง ๆ โรคกระเพาะและลำไส้อักเสบเฉียบพลัน มีรายงานว่า crude preparation ของ *A. paniculata* รักษา acute bacillary dysentery ได้ผลดีกว่า chloramphenicol และ furazolidone ถ้าใช้ *A. paniculata* ร่วมกับสมุนไพรอื่น ๆ สามารถรักษา วัณโรคปอด และไซโทพอยด์ จึงยังได้ผลิตสมุนไพรตัวนี้ออกมาในรูปยาฉีด ใช้รักษาโรค ทอลซิลอักเสบเฉียบพลัน คออักเสบเฉียบพลัน ทางเดินหายใจส่วนต้นติดเชื้อ leptospirosis และ หลอดเลือดอักเสบ ถ้าใช้ยาฉีดร่วมกับยาอื่นจะสามารถรักษา leprosy ได้ผล ดี (สำนักงานคณะกรรมการสาธารณสุขมูลฐาน, 2529)

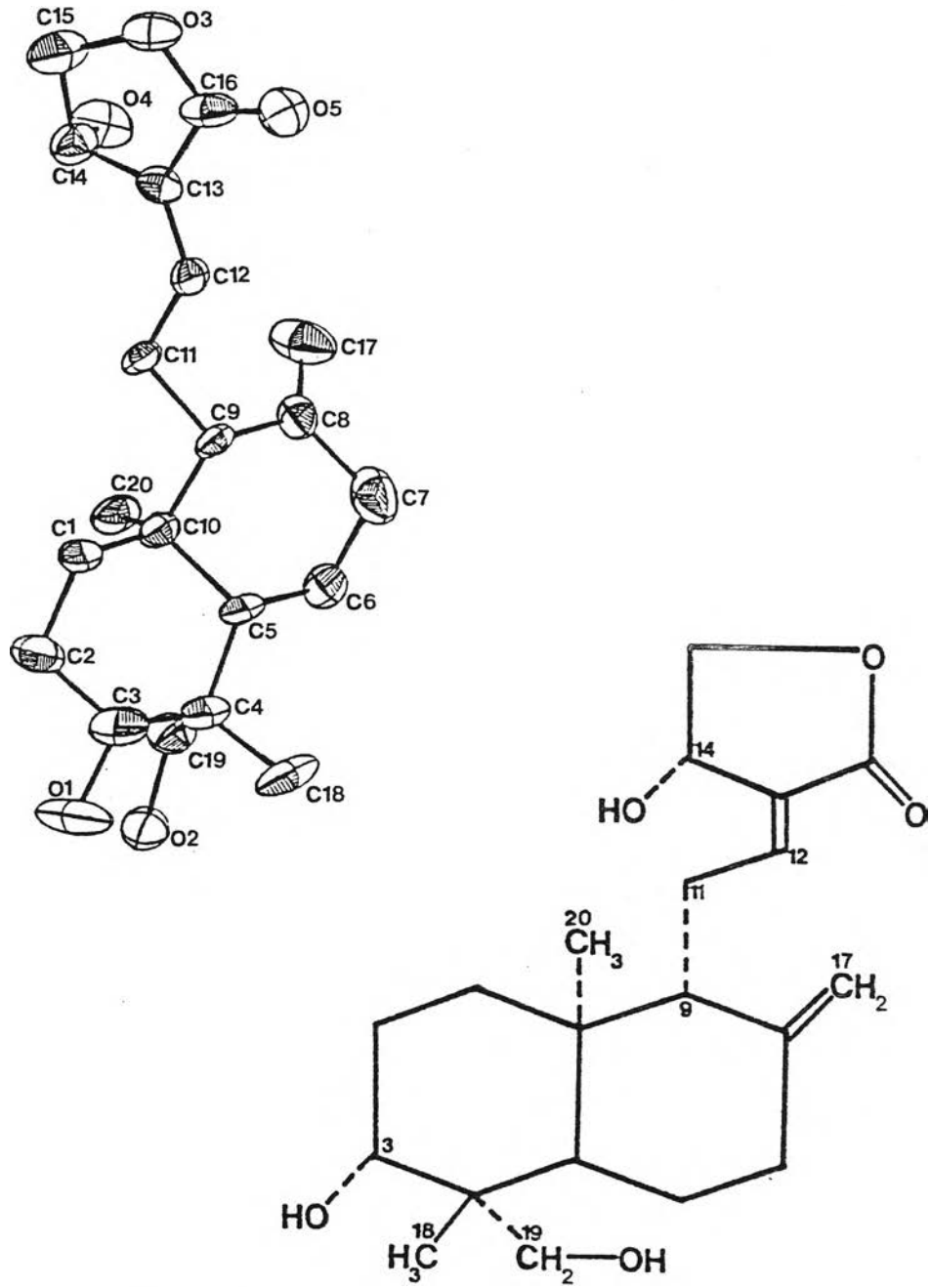
การศึกษาทางด้านส่วนประกอบทางเคมีของ *A. paniculata* ได้ดำเนินการเป็น ระยะเวลาอันยาวนานแล้ว สารสำคัญที่โครงสร้างและมีปริมาณสูงสุดในสมุนไพรตัวนี้คือ andrographolide (Moktader & Guha-Sircar, 1939; Chakravarti & Chakravarti, 1952; Asprey & Thomson, 1953) นอกจากนี้ยังสามารถแยกได้สารประเภท lactone อื่น ๆ ได้แก่ neoandrographolide (Kleipool, 1952; Chan, Taylor, Willis, Bodden & Fehlhaber, 1971), deoxyandrographolide, deoxyandrographolide-19 β -D-glucoside (Weiming & Xiaotian, 1982), 14-deoxyandrographolide, 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide, 14-deoxy-11-oxoandrographolide และสารตัวใหม่คือ andrograpanin (Fujita, Fujitani, Takeda, Takaishi, Yamada, Kido & Miura, 1984) andrographolide เป็นสารที่แยกได้จากใบในปริมาณสูง ปริมาณของ andrographolide ใน *A. paniculata* นั้นขึ้นกับฤดูกาล ถ้าเก็บใบในช่วงเดือนตุลาคม-พฤศจิกายน ซึ่งเป็นช่วงก่อนออกดอกจะแยก

andrographolide ใตมากกว่า 2% ของพืชแห้ง หลังจากเดือนมกราคมแล้วปริมาณ andrographolide จะน้อยกว่า 0.5% ส่วนของลำต้นจะมี andrographolide ไกลเคียงกับใบ แต่ในรากและเมล็ดจะไม่พบ andrographolide (Chakravarti *et.al.*, 1952)

สำหรับในประเทศไทยปัจจุบันนี้ ผศ. ชัยโย ชัยชาตพิทยุทธ ภาควิชาเภสัชเวท คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้สกัด andrographolide จากใบของ *A. paniculata* สารนี้เป็น diterpenoid lactone มีสูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 2 ลักษณะผลึกรูปเหลี่ยมหรือเหลี่ยมยาวไม่มีสี ละลายได้น้อยในน้ำ แต่ละลายได้ดีใน acetone, ethanol, methanol, chloroform และ ether มีน้ำหนักโมเลกุล 350.44 melting point 230-231°C

เนื่องจาก andrographolide เป็นสารที่สกัดได้จากสมุนไพรในปริมาณสูง และในประเทศจีนได้ตรวจวัดปริมาณ andrographolide ในยาเม็ดที่ผลิตจาก *A. paniculata* พบว่าตัวยา 1 เม็ดมีสารนี้ต่ำกว่า 25 mg จะไม่ไ้ผลในการรักษา จึงเชื่อว่า andrographolide น่าจะเป็นสารสำคัญที่ออกฤทธิ์รักษาโรคต่าง ๆ จีนยังได้ทดสอบฤทธิ์ระงับเชื้อของ andrographolide ใน *in vitro* พบว่าไม่มีฤทธิ์ระงับเชื้อแบคทีเรีย แต่มีฤทธิ์ระงับเชื้อ leptospirocheate สารละลายแอลกอฮอล์ของ andrographolide มีฤทธิ์ระงับเชื้อบิด ผลการรักษาทางคลินิกของ andrographolide ค่อนข้างดี มีรายงานวាយาเม็ด andrographolide รักษาทางเดินหายใจส่วนตนคิดเชื้อได้ผล 91.73% และยังมีผลรักษา bacillary dysentery ด้วย จากการทดลองในกระต่ายพบว่า andrographolide มีฤทธิ์ลดอุณหภูมิของกระต่ายที่สูงขึ้นจากเชื้อ pneumonia diplococcus และ haemolytic streptococcus นอกจากนี้สถาบันวิจัยยาสมุนไพรจีนมณฑลเสฉวนได้ศึกษาคานเภสัชจลศาสตร์ (Pharmacokinetic) ของ ³H-andrographolide ในหนูโดยกรอกเข้ากระเพาะ พบว่า ยาถูกซึมเร็วและกระจายตัวกว้าง ในตับและน้ำคี้มีความเข้มข้นสูงสุด ยายังสะสมใน ovary และ uterus ถูกขับออกจากร่างกายตามทางเดินอาหารและทางเดินปัสสาวะ (สำนักงานคณะกรรมการสาธารณสุขมูลฐาน, 2529)

โรคอุจจาระร่วงเป็นโรคที่พบบ่อยในเมืองไทย พบได้ทุกเพศอายุ อาจมีความรุนแรงถึงชีวิตถ้าไม่ได้รับการรักษาพยาบาลให้ทันเวลาที่ หลักในการรักษานอกจากกำจัด



รูปที่ 2 โครงสร้างโมเลกุลของ andrographolide

สาเหตุของโรค ให้การทดแทนน้ำและเกลือแร่ที่สูญเสีย อาจให้ยาที่มีฤทธิ์ลดการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร หรือ antispasmodic drug จากรายงานข้างต้นจะเห็นว่า andrographolide มีฤทธิ์รักษาโรคบิดแบคทีเรีย แต่เมื่อทดสอบฤทธิ์ระดับเซลล์ใน *in vitro* พบว่ามีความไวอ่อน ดังนั้น จึงคิดว่า andrographolide อาจจะออกฤทธิ์รักษาโรคอุจจาระร่วงอีกวิธีคือ ลดการบีบตัวของลำไส้ การศึกษาในครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาฤทธิ์ของ andrographolide ต่อการบีบตัวของลำไส้ โดยศึกษาในแง่ต่าง ๆ ดังนี้

1. ศึกษาผลของ andrographolide ต่อการหดตัวของลำไส้ใน *in vitro*

โดย

1.1 ศึกษาผลของ andrographolide ต่อการหดตัวของลำไส้เล็กกระต่าย ที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous contraction)

1.2 ศึกษาผลของ andrographolide ต่อการหดตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภา ที่ถูกกระตุ้นด้วยสารชนิดต่าง ๆ ได้แก่ acetylcholine histamine, barium chloride และ calcium chloride

1.3 ศึกษาผลของ andrographolide ต่อการหดตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภา ที่ถูกกระตุ้นด้วยไฟฟ้า

2. ศึกษาผลของ andrographolide ต่อการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กในหนูถีบจักร (intact experiment)

3. ทดสอบหาขนาดที่ทำให้เกิดพิษของ andrographolide ในหนูถีบจักร เพื่อนำมาประกอบการพิจารณาถึงความเป็นไปได้ที่จะนำ andrographolide ไปใช้ในการรักษาโรคต่อไป