

ชื่อโครงการ การศึกษาผลของการให้ยาฟ้าทะลายโจรต่อการทำลายยาโดยตับของหนู

## Studies on the Effect of *Andrographis paniculata* on Hepatic Drug Metabolism in Rats

ชื่อผู้วิจัย นางสาว สินีนาฏ ลิขิตรัตน์เจริญ

สถาบันอุดมศึกษาที่สังกัด ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

หมายเลขโทรศัพท์ 2461378

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยประเภทนักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา ประจำปี 2538

จำนวนเงิน 30,000 บาท ระยะเวลาทำการวิจัย 1 ปี 6 เดือน

ตั้งแต่ พฤศจิกายน 2537 ถึง เมษายน 2539

ฟ้าทะลายโจร เป็นพืชสมุนไพรที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในประเทศแถบเอเชีย ได้แก่ ประเทศจีน ประเทศอินเดีย และประเทศไทย ใช้ในการแก้ไข้ คออักเสบ ทอนซิลอักเสบ หลอดลมอักเสบ และ โรคติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ ฟ้าทะลายโจรได้รับการพิจารณาจากกระทรวงสาธารณสุขให้เป็นสมุนไพรที่ส่งเสริมให้ประชาชนใช้ในการสาธารณสุขมูลฐาน เนื่องจากว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับพืชสมุนไพรนี้ มักจะได้รับยาแผนปัจจุบันในการรักษาโรคหรืออาการผิดปกติอื่นร่วมด้วยซึ่งอาจทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาในด้านเภสัชจลนศาสตร์ได้ และอาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในประสิทธิภาพของยาชนิดอื่น ดังนั้นวัตถุประสงค์ในงานวิจัยนี้ คือ การศึกษาผลของการให้ยาฟ้าทะลายโจร ที่ประกอบด้วยสารออกฤทธิ์แลคโตน 11.89 % ต่อการเปลี่ยนแปลงยาในตับหนูขาวพันธุ์ Wistar รวมทั้งศึกษาผลของยานี้ต่อการทำงานของตับ และลักษณะโครงสร้างของเซลล์ตับ โดยใช้ยาฝังบดแห้งใบและกิ่งของฟ้าทะลายโจรเตรียมในรูปของสารแขวนตะกอนในน้ำที่มีความเข้มข้น 100 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร หลังจากการให้ยาฟ้าทะลายโจรทางปากเพียงครั้งเดียว ในขนาดเทียบเท่าสารแลคโตน 38, 120 หรือ 240 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมเป็นเวลา 12 ชั่วโมงไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระยะเวลาการนอนหลับของหนูจากการให้ยานอนหลับ hexobarbital ขนาด 120 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยการฉีดเข้าช่องท้องหนู (CYP2B & 2C probe) การให้ยาฟ้าทะลายโจรในขนาดดังกล่าวทางปาก วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 หรือ 7 วัน ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการตอบสนองยานอนหลับ นอกจากนี้ไม่พบการให้ยาครั้งเดียวหรือให้วันละ 2 ครั้งติดต่อกัน 5 และ 7 วัน ที่ขนาดยาใดๆ ไม่พบความแตกต่างทางสถิติในน้ำหนักของตับ ปริมาณของโปรตีนในไมโครโซมในตับ และระดับการทำงานของเอ็นไซม์ aniline hydroxylase (CYP2E probe), aminopyrine N-demethylase (CYP2B, 2C11 & 3A probe) และเอ็นไซม์ erythromycin demethylase (CYP3A probe) การให้ยาฟ้าทะลายโจรไม่น่าจะมีผลด้านฤทธิ์ของฮอร์โมน androgen หรือมีผลต่อฮอร์โมนเพศในหนูเพศผู้ เพราะไม่มีการเปลี่ยนแปลงของปฏิกิริยาของเอ็นไซม์ที่ถูกควบคุมโดยฮอร์โมนเพศผู้ (CYP2C11) การให้ยาฟ้าทะลายโจรขนาดเทียบเท่าสารแลคโตนขนาด 240 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนูขาว 1 กิโลกรัม หรือ 20 เท่าของขนาดที่ให้คน เป็นเวลา 7 วัน ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในหน้าที่ของตับ ซึ่งวัดจากระดับ alanine aminotransferase, blood urea nitrogen, albumin และ bilirubin และไม่พบการเปลี่ยนแปลงลักษณะในระดับเซลล์โดยจุลทรรศน์อิเล็กตรอน หากยาฟ้าทะลายโจรมีผลต่อเอ็นไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาในตับได้บ้าง ส่วนหนึ่งอาจเกิดจากผลในการต้านการอักเสบซึ่งออกฤทธิ์ผ่านต่อมหมวกไต หรือฤทธิ์ในการกดการอักเสบ ดังนั้นจากการศึกษาทั้งหมดสามารถ

สนับสนุนว่า การให้ยาฟ้าทะลายโจรในขนาดสูงเป็นเวลานานจนถึง 1 สัปดาห์ ไม่น่าจะมีผลทางคลินิกต่อเอ็นไซม์ที่เปลี่ยนแปลงยาในตับทั้งด้านการเหนี่ยวนำและการยับยั้ง และยาชนิดนี้ไม่เป็นพิษต่อดับ การให้ยาฟ้าทะลายโจรร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่ถูกเปลี่ยนแปลงยาโดยเอ็นไซม์ Cytochrome P-450 กลุ่ม CYP2B, 2E และ 3A ไม่น่าจะก่อให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาในด้านเภสัชจลนศาสตร์ ในระดับการเปลี่ยนแปลงยาเพื่อการขับออก

*Andrographis paniculata* is a medicinal herb widely used in Asian countries such as China, India and Thailand for the treatment of fever, pharyngitis, tonsillitis and urinary tract infection. The use of this herbal drug has been promoted by the Ministry of Public Health of Thailand as one of the five plants in the primary health care program. Since patients receiving this drug may concomitantly take modern medicine for the treatment of other diseases or symptoms, pharmacokinetic drug interaction may occur and result in alterations of efficacy of other drugs. The objectives of this study were, therefore, to investigate effects of administration of *Andrographis paniculata* (AP), containing 11.89% total lactone content, on hepatic drug metabolism, liver function and liver morphology in adult male Wistar rats. The drug was prepared in the form of leaf powder suspension in agar (100 mg/ml). At 12 hours after a single oral administration of AP at the dose equivalent to lactone content of 38, 120 or 240 mg/kg, no significant change in hexobarbital sleeping time (CYP2B & 2C probe) elicited by an intraperitoneal injection of 120 mg/kg of hexobarbital was observed. Repeated oral administration of AP at the same dosages for 5 or 7 consecutive days did not cause statistically significant alterations in the response to this hypnotic drug. No statistically significant alterations in the liver weight, hepatic microsomal protein content and activities of aniline hydroxylase (CYP2E probe), aminopyrine N-demethylase (CYP2B, 2C11 & 3A probe) and erythromycin demethylase (CYP3A probe) were observed in the animals receiving either single or repeated administration of AP at any doses. AP administration did not seem to have an antiandrogenic effect or affect sex hormone in male rats since there was no change in the rate of enzymatic reaction mediated by a male specific CYP2C11. Administration of AP at the dose equivalent to lactone content of 240 mg/kg/day or 20 fold of human dose for 7 days did not cause any alterations in the liver function as determined by serum alanine aminotransferase, blood urea nitrogen, albumin and bilirubin. No change in the morphology of hepatocytes of rats treated with this dosage regimen was observed. The effect of AP on hepatic mixed-function oxidase, if there was any, was thought to partially be due to its antiinflammatory effect via an intact adrenal gland and its ability to depress vascular type acute inflammation. It was, therefore, concluded that AP administration even at high doses for up to 1 week did not cause clinically significant hepatic drug-metabolizing enzyme inhibition or induction and the drug was not hepatotoxic. Administration of AP concomitantly with modern medicines undergoing metabolism by various forms of cytochrome P-450, especially CYP2B, 2E and 3A should not result in alteration in drug response due to pharmacokinetic drug interaction at the biotransformation level.