

ไถ่ตัว

กณ.อาสาฬ่า เชาวน์เจริญ
ดร.กณ.พกากรอง ขวัญข้าว
ศูนย์หลักฐานเชิงประจักษ์ด้านการแพทย์แผนไทยและสมุนไพร
โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร

บทบาทของเภสัชกรต่อการใช้ฟ้าทะลายโจร ในผู้ป่วยโควิด 19



การระบาดของโควิด 19 อย่างกว้างขวางในเดือนมิถุนายนถึงสิงหาคม 2564 นั้น มีผู้ป่วยจำนวนมากที่ไม่สามารถเข้าถึงระบบบริการสุขภาพได้ ประชาชนมีความตื่นตระหนก ส่งผลให้มีการกักตุนฟ้าทะลายโจร ผู้ป่วยหลายรายหาซื้อฟ้าทะลายโจรไม่ได้ ในบางชุมชนมีการแสวงหาต้นกล้าฟ้าทะลายโจรมาแจกจ่ายกัน ร่วมกันผลิตยาแคปซูลฟ้าทะลายโจรให้แก่ผู้ป่วย ปรากฏการณ์เหล่านี้เป็นสิ่งที่เภสัชกรในฐานะที่มีบทบาทในการจัดหา กระจายและดูแลการใช้ยาให้มีความปลอดภัยต้องเข้าใจสถานการณ์เพื่อให้สามารถจัดการให้ผู้ป่วยเข้าถึงฟ้าทะลายโจรอย่างปลอดภัยและทันเวลา เพราะสถานการณ์การระบาดที่ยังคงไม่ทราบว่า จะควบคุมได้เมื่อใด

ฟ้าทะลายโจร มีชื่อทางพฤกษศาสตร์ว่า *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees ได้รับการบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติปีพ.ศ. 2542 ด้วยข้อบ่งใช้คือ บรรเทาอาการเจ็บคอ บรรเทาอาการของโรคหวัด¹ เมื่อวันที่ 27 พฤษภาคม 2564 ยาสารสกัดจากฟ้าทะลายโจร และยาจากผงฟ้าทะลายโจรได้รับการบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยโควิด 19 ที่มีอาการน้อย เพื่อลดการเกิดโรคที่รุนแรง โดยรับประทานในขนาดยาที่มีปริมาณแอนโดรกราโฟไลด์ 180 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ 3 ครั้ง และต้องจัดให้มีการติดตามประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยหลังการใช้ให้เป็น

ระบบเนื่องจากยังมีข้อมูลจำกัด² แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด 19)” ในวันที่ 4 สิงหาคม 2564 ได้แนะนำในการพิจารณาให้ยาฟ้าทะลายโจรในกลุ่มที่ไม่มีอาการหรือมีอาการน้อย ไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด COVID-19 ที่รุนแรง และ ไม่มีข้อห้ามต่อการใช้ฟ้าทะลายโจร และไม่ให้ยาฟ้าทะลายโจรและยาต้านไวรัสร่วมกัน เพราะอาจมีผลข้างเคียงจากยา³

สารสำคัญในฟ้าทะลายโจรเป็นสารกลุ่มแล็กโทน (lactone) เช่น แอนโดรกราโฟไลด์ (andrographolide) ไดออกซีแอนโดรกราโฟไลด์ (deoxyandrographolide) นีโอแอนโดรกราโฟไลด์ (neoandrographolide) แอนโดรกราฟีไซด์ (andrographiside) ซึ่งสารสำคัญเหล่านี้เป็นตัวชี้วัดในการควบคุมคุณภาพของยาและสารสกัดฟ้าทะลายโจร ในตำรามาตรฐานยาสมุนไพรไทย (Thai Herbal Pharmacopoeia) ซึ่งกำหนดให้วัตถุดิบสมุนไพร (ส่วนเหนือดินแห้ง) มีสารสำคัญ คือ แล็กโทนรวม (total lactone) โดยคำนวณเป็นแอนโดรกราโฟไลด์ไม่น้อยกว่าร้อยละ 6 โดยน้ำหนัก (W/W) และปริมาณแอนโดรกราโฟไลด์ไม่น้อยกว่าร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก (W/W)⁴ ดังนั้น การเลือกซื้อผลิตภัณฑ์ฟ้าทะลายโจรจึงต้องพิจารณาสารสำคัญที่มีในผลิตภัณฑ์ด้วย ในปัจจุบัน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ขอความร่วมมือให้ผู้ประกอบการระบุปริมาณแอนโดรกราโฟไลด์บนฉลากยา แต่ในระหว่างการแก้ไขนั้น ผู้บริโภคสามารถตรวจสอบปริมาณสารแอนโดรกราโฟไลด์ในยาฟ้าทะลายโจรสำเร็จรูปได้ที่เว็บไซต์ของกองผลิตภัณฑ์สมุนไพร สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

การนำฟ้าทะลายโจรมาใช้และศึกษาวิจัยในประเทศไทย เกิดขึ้นหลังจากมีการตีพิมพ์การวิจัยเบื้องต้นโดยการสร้างแบบจำลองโครงสร้างสามมิติของสารสำคัญในสมุนไพรที่ประเทศจีนใช้กันอย่างกว้างขวางกับเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 พบว่า สารแอนโดรกราโฟไลด์ ซึ่งเป็นสารสำคัญในฟ้าทะลายโจรมีศักยภาพในการป้องกันไวรัสเข้าเซลล์และป้องกันการแบ่งตัวของไวรัส⁵ การวิจัยโดยกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกร่วมกับกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์และองค์การเภสัชกรรม ได้รายงานผลการวิจัยสู่สาธารณะเมื่อวันที่ 25 มีนาคม 2563 ระบุว่า สารสกัดหยาบของฟ้าทะลายโจรและสารแอนโดรกราโฟไลด์ มีฤทธิ์ทั้งยับยั้งเชื้อและต้านการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในหลอดทดลอง⁶ ต่อมาคณะนักวิจัยจากมหาวิทยาลัยมหิดล พบศักยภาพของฟ้าทะลายโจรต่อเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่สอดคล้องกับกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกและคณะ โดยพบว่า สารสกัดหยาบของฟ้าทะลายโจร และสารแอนโดรกราโฟไลด์ มีความสามารถในการยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อไวรัส โคโรนา 2019 ในช่วงระยะหลังของวงจรชีวิตไวรัส late phase of viral life cycle ส่งผลให้จำนวนเซลล์ปอดที่ติดเชื้อไวรัสลดลง และยังพบว่ามีความปลอดภัยต่อเซลล์สมอง ปอด ตับ ไต ลำไส้เล็ก⁷

การศึกษาในคนจีนแรกของประเทศไทย ในการใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจรขนาดสูง คือ แอนโดรกราโฟไลด์ 180 มิลลิกรัม/วัน (โดยปกติการใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจรในหัตถ์จะใช้ขนาดแอนโดรกราโฟไลด์ อยู่ที่ 60-120 มิลลิกรัม/วัน²) ในผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่มีอาการน้อย 6 ราย นาน 5 วัน พบว่า ความรุนแรงของอาการไอ ความถี่ของการไอ ความรุนแรงของอาการเจ็บคอ ปริมาณเสมหะ และความรุนแรงของความปวดศีรษะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ผู้ป่วย 3 รายตรวจไม่พบเชื้อไวรัสในวันที่ 5 ของการรักษา แต่พบว่ามีอาสาสมัคร 1 รายที่มีค่า Alanine aminotransferase (ALT) เพิ่มขึ้นเป็น 1.7 เท่าของค่าปกติ ในวันที่ 5 ของการใช้ยา และอาสาสมัคร 1 รายที่มีแนวโน้มของค่า Aspartate aminotransferase (AST) และ ALT สูงขึ้นแต่ไม่เกินค่าปกติ และกลับลงสู่ค่าปกติหลังจากสิ้นสุดการรักษา จากนั้นคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลมหาวิทยาลัยมหิดล นำตัวอย่างสิ่งส่งตรวจมาศึกษาระดับของ cytokines ที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อโควิด-19 พบว่า ระดับของกลุ่ม adaptive และ pro-inflammatory cytokines, growth factor and chemokine ลดลง จึงเริ่มมีการนำมาใช้ในผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีความรุนแรงน้อย⁶ ต่อมา มีการนำมาวิจัยในผู้ป่วยโควิด 19 ที่มีอาการน้อย ด้วยการวิจัยแบบสุ่มตัวอย่างแบ่งกลุ่มเปรียบเทียบ พบว่า กลุ่มผู้ใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจรแอนโดรกราโฟไลด์ 180 มิลลิกรัม/วัน จำนวน 29 คน ไม่มีรายใดเป็นปอดอักเสบเลย ในขณะที่กลุ่มที่ใช้ยาหลอก 28 ราย เป็นปอดอักเสบ 3 คน ปัจจุบันนักวิจัยได้ถอนงานวิจัยดังกล่าว ด้วยเหตุผลการคำนวณสถิติผิดพลาด⁸ แต่หากพิจารณาผลการใช้ก็อาจจะเห็นแนวโน้มของการใช้ฟ้าทะลายโจรว่าน่าจะมีประโยชน์ ซึ่งสอดคล้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของฟ้าทะลายโจรต่อเชื้อโคโรนาไวรัส 2019 ดังกล่าวไปแล้ว ปัจจุบันมีหลายหน่วยงานกำลังศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของฟ้าทะลายโจร ซึ่งหากดำเนินการแล้วเสร็จก็คงจะมีคำตอบให้กับสังคม

การศึกษาวิจัยในต่างประเทศพบว่า สารแอนโดรกราโฟไลด์และสารสำคัญอื่นๆในฟ้าทะลายโจรมีศักยภาพในการนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโควิด 19 ดังนี้ สารแอนโดรกราโฟไลด์สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ main protease ซึ่งเกี่ยวข้องกับการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนของไวรัสโคโรนา 2019^{9,10,11} ยังมีรายงานว่าสารแอนโดรกราโฟไลด์ สามารถยับยั้งที่ spike protein, เอนไซม์ angiotensin Converting 2 (ACE2), papain like protease และ 3C-like protease¹² การใช้ฟ้าทะลายโจรมีประโยชน์ในการบรรเทาอาการ ได้แก่ อาการไอและเจ็บคอ ด้วยงานวิจัยในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง พบว่ามีฤทธิ์ด้านการอักเสบและลดไข้ เนื่องจากมีผลลดระดับ inflammatory cytokines ได้แก่ tumour necrosis factor α (TNF- α), IL-12, IL-1 β , IL-6, IL18¹³

ฟ้าทะลายโจรยังมีฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันและด้านการอักเสบ จากการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่า สารสกัดจากฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของ T lymphocyte¹⁴ และในสัตว์ทดลอง พบว่าสารสกัดจากฟ้าทะลายโจรและสารแอนโดรกราโฟไลด์ มีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของ natural killer cell (NK-cell) และสามารถลดสารสื่ออักเสบ ได้แก่ IL-6, IL-1b, TNF-a สารแอนโดรกราโฟไลด์ ยังสามารถจับกับตำแหน่งออกฤทธิ์บน IL-6 (ที่เป็นไซโตไคน์หลักที่หลั่งออกมาในช่วงที่ร่างกายเกิดพยาธิไซโตไคม์) ด้วยพันธะไฮโดรเจนในการศึกษา in-silico¹⁵ ในประเทศจีนมีการวิจัยยาชนิด Xiyanping ที่มีส่วนประกอบของ andrographolide sulphonate เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (มี pneumonia ร่วมด้วย) พบว่า ยาสามารถกำจัดเชื้อไวรัสได้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐานอย่างเดียว การศึกษาในหนูพบว่ายานี้สามารถลดการหลั่ง TNF-a, IL-1b, IL-6, NO รวมทั้งลดการทำลายปอดและตับผ่าน MAPK และNF-KB pathway¹⁷

ในด้านความปลอดภัยนั้น จากรายงานเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ พบว่า อาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากฟ้าทะลายโจรนั้น เป็นอาการในระบบผิวหนังมากที่สุด¹⁸ อาการอันไม่พึงประสงค์อื่นๆที่พบได้ เช่น ปวดท้อง ท้องเดิน คลื่นไส้ เบื่ออาหาร วิงเวียนศีรษะ ใจสั่น และลมพิษ¹⁹

ฟ้าทะลายโจรมีข้อห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์ หญิงที่กำลังให้นมบุตร เพราะอาจทำให้เกิดการบีบตัวของมดลูก เป็นผลให้แท้งหรือคลอดก่อนกำหนด และมีผลต่อการเติบโตของทารกในครรภ์²⁰ การใช้ฟ้าทะลายโจรในเด็กมีหลักฐานการใช้ในเด็กอายุ 4 ขวบขึ้นไป²¹ อย่างไรก็ตาม ต้องพิจารณาถึงความเหมาะสมของรูปแบบยาต่อการใช้ในเด็กด้วย การใช้ฟ้าทะลายโจรขนาดสูงในผู้สูงอายุที่ป่วยด้วยเบาหวานและความดันโลหิตสูง อาจมีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือด²² หรือความดันโลหิตลดลง²³ และอาจส่งผลให้เกิดอาการหน้ามืดและล้มได้ เพราะฟ้าทะลายโจรมีผลลดระดับน้ำตาลในเลือดและความดันโลหิตได้

ฟ้าทะลายโจรถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ Cytochrome P450 (CYP 450) เนื่องจากฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP 1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ดังนั้นอาจต้องระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ดังกล่าว โดยยาที่ต้องเฝ้าระวังเป็นพิเศษ ได้แก่ warfarin, simvastatin, atorvastatin, losartan, metoprolol และ propranolol เพราะเป็นยาที่ใช้บ่อยในผู้ป่วยด้วยโรคเรื้อรัง

กล่าวโดยสรุปคือ ฟ้าทะลายโจรเป็นสมุนไพรที่มีงานวิจัยสนับสนุนในการใช้ในผู้ป่วยโควิด 19 และเป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง แต่การใช้ในขนาดสูงก็ต้องระวังในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ และในผู้ป่วยด้วยโรคเรื้อรังที่อาจมีผลเสียจากยาติดกันได้

เอกสารอ้างอิง

1. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2542 (บัญชียาจากสมุนไพร). กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2543.
2. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติด้านสมุนไพร (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2564. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 138 ตอนพิเศษ 120 ง (ลงวันที่ 4 มิถุนายน 2564)
3. กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ฉบับปรับปรุง วันที่ 4 สิงหาคม พ.ศ. 2564 [อินเทอร์เน็ต] [เข้าถึงเมื่อ 8 สิงหาคม 2564 2564]. เข้าถึงได้จาก : https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content_File/Covid_Health/Attach/25640804171629PM_CPG_COVID_v.17_n_20210804.pdf
4. สถาบันวิจัยสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. มาตรฐานสมุนไพรไทยเล่ม 1: ฟ้าทะลายโจร *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. ex Nees. กรุงเทพฯ:องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก. 2542.
5. Yan Y, Shen X, Cao Y, Zhang J, Wang, Y, Cheng Y. Discovery of Anti-2019-nCoV Agents from 38 Chinese Patent Drugs toward Respiratory Diseases via Docking Screening. Preprints 2020, 2020020254 (doi: 10.20944/preprints202002.0254.v2).
6. อัมพร เบญจพลพิทักษ์, ขวัญชัย วิศิษฐานนท์, ธิติ แสวงธรรม, เทวัญ ธาณิรัตน์, กุลชนิด วนรัตน์. รายงานสังเขปผลการใช้ยาฟ้าทะลายโจรในการรักษาผู้ป่วย COVID-19. วารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก. 2564. 19(1): 229-233.
7. Sa-Ngiamsumton K, Suksatu A, Pewkliang Y, Thongsri P, Kanjanasirirat P, Manopwisedjaroen S, et al. Anti-SARS-CoV-2 Activity of *Andrographis paniculata* Extract and Its Major Component Andrographolide in Human Lung Epithelial Cells and Cytotoxicity Evaluation in Major Organ Cell Representatives. *J Nat Prod.* 2021; 84(4), 1261–1270
8. Wanaratna K, Leethong P, Chueawiang W, Sriraksa P, Tabmee A, Sirinavin S. Efficacy and safety of *Andrographis paniculata* extract in patients with mild COVID-19: A randomized controlled trial. <https://doi.org/10.1101/2021.07.08.21259912>
9. Bhuiyan FR, Howlader S, Raihan T, Hasan M. Plants Metabolites: Possibility of Natural Therapeutics Against the COVID-19 Pandemic. *Front. Med.* 2020;7:444. doi: 10.3389/fmed.2020.00444
10. Enmozhi SK, Raja K, Sebastine I, Joseph J. Andrographolide as a potential inhibitor of SARS-CoV-2 main protease: an in silico approach. *J Biomol Struct Dyn.* 2021 Jun;39(9):3092-3098. doi: 10.1080/07391102.2020.1760136. Epub 2020 May 5. PMID: 32329419; PMCID: PMC7212536.
11. Shi TH, Huang YL, Chen CC, Pi WC, Hsu YL, Lo LC, et al. Andrographolide and its fluorescent derivative inhibit the main proteases of 2019-nCoV and SARS-CoV through covalent linkage. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Dec 10; 533(3): 467–473.
12. Maurya VK, Kumar S, Prasad AK, Bhatt MLB, Saxena SK. Structure-based drug designing for potential antiviral activity of selected natural products from Ayurveda against SARS-CoV-2 spike glycoprotein and its cellular receptor. *VirusDisease.* 2020;31:179-93.

13. Wang W, Wang J, Dong SF, Liu CH, Italiani P, Sun SH, Xu J, Boraschi D, Ma SP, Qu D. Immunomodulatory activity of andrographolide on macrophage activation and specific antibody response. *Acta Pharmacol Sin.* 2010 Feb;31(2):191-201. doi: 10.1038/aps.2009.205. PMID: 20139902; PMCID: PMC4002847.
14. Churiyah PO, Rofaani E. Antiviral and Immunostimulant Activities of *Andrographis paniculata*. *HAYATI J. Biosci* 2015;22(2):67–72.
16. Malik A, Naz A, Ahmad S, Hafeez M, Awan FM, Jafar TH, et al. Inhibitory Potential of Phytochemicals on Interleukin-6-Mediated T-Cell Reduction in COVID-19 Patients: A Computational Approach. *Bioinform Biol Insights.* 2021 Jun 8;15:11779322211021430. doi: 10.1177/11779322211021430. PMID: 34163151; PMCID: PMC8191067.
17. Zhang X-Y, Lv L, Zhou Y-L, Xie L-D, Xu Q, Zou X-F, et al. Efficacy and safety of Xiyanping injection in the treatment of COVID-19: A multicenter, prospective, open-label and randomized controlled trial. *Phytother Res.* 2021; 35: 4401– 4410.
18. ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประจำปี 2562 [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [เข้าถึงเมื่อ 13 สิงหาคม 2564 2564] เข้าถึงได้จาก : http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/News/uploads/hpvc_1_3_4_101019.pdf
19. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2561. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 135, ตอนพิเศษ 14 ง (ลงวันที่ 19 มกราคม 2561)
20. Chang HM and But PPH. *Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica*, vol. 2, World Scientific, Singapore, 1987, English translation by Shem Chang-Shing Yeung, Sih Cheng-Yao and Lai-Ling Wang (Chinese Medicinal Material Research Centre, the Chinese University of Hong Kong).
21. Spasov AA, Ostrovskij OV, Chemikov MV and Wikman G. Comparative controlled study of *Andrographis paniculata* fixed combination, Kan Jang® and an Echinacea preparation as adjuvant, in the treatment of uncomplicated respiratory disease in children. *Phytotherapy Research.* 2004. 18: 47-53. <https://doi.org/10.1002/ptr.1359>
22. Yaman N, Hanani E, Ruray D, Santi Purna S, et al. The effect of *andrographis paniculata* extract capsules on blood glucose level in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Current Research.* 2013. 5(3): 578-581.
23. Trilestari, Nurrochmad A, Ismiyati, Wijayanti A, Nugroho AE. Antihypertensive activity of ethanolic extract of *Andrographis paniculata* herbs in wistar rats with a non-invasive method. *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research* 2015; 7(5); 247-255.
24. Chen HW, Huang CH, Liu PF, Li CC, Chen CT, Liu CT, et al. *Andrographis paniculata* Extract and Andrographolide Modulate the Hepatic Drug Metabolism System and Plasma Tolbutamide Concentrations in Rats. *Evidence Based Complementary and Alternatibe Medicine.* 2013. 2013: 982689. doi: 10.1155/2013/982689

