



ตำรับยาห้าราก จากบัญชียาหลักแห่งชาติ

(Ya-Ha-Rak Remedy from the Drug List in Herbal Medicinal Products)

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง 1010-1-000-003-05-2560

จำนวน 3.5 หน่วยกิต

วันที่รับรอง 29 พฤษภาคม 2560

วันที่หมดอายุ 28 พฤษภาคม 2561

โดย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภญ.สูตรรัตน์ หอมหวล

อาจารย์ กลุ่มวิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรมคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

*ติดต่อผู้พิมพ์: สูตรรัตน์ หอมหวล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

85 ถ.สกลมารค์ ต.เมืองศรีโค อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190 E-mail: pharmacom888@gmail.com

วัตถุประสงค์

เพื่อให้เภสัชกรมีความรู้ และมีข้อมูลประกอบในการตัดสินใจแนะนำ ส่งจ่ายยาจากสมุนไพรแก้ไข ตำรับยาห้าราก เป็นทางเลือกนอกเหนือจากการใช้ยาแผนปัจจุบัน

บทคัดย่อ

ตำรับยาห้าราก เป็นหนึ่งในตำรับยาแผนโบราณของไทยที่ใช้ในการแก้ไข ถูกบรรจุอยู่ในบัญชียาจากสมุนไพร ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ปี พ.ศ.2559 ของประเทศไทย ตำรับประกอบด้วยรากของสมุนไพร 5 ชนิด ได้แก่ ขิง ขมิ้น ยานาง คนทา เท้ายายม่อม และมะเดื่อชุมพร บทความนี้ได้รวบรวม และเผยแพร่ รายงานฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา เช่น ฤทธิ์แก้ไข แก้ปวด แก้ไข้มาลาเรีย ด้านการอักเสบ ฤทธิ์ต้านเชื้อจุลินทรีย์ ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ การศึกษาทางคลินิก การศึกษาทางพิษวิทยา เป็นต้น ของตำรับยา ผลที่ได้จากการศึกษายืนยันถึงประสิทธิภาพ และความปลอดภัย ของตำรับยาสมุนไพรตามองค์ความรู้ดั้งเดิม ดังนั้นจึงสามารถใช้เป็นวิธีการรักษาทางเลือกนอกเหนือจากการใช้ยาแผนปัจจุบัน และสามารถส่งเสริมการผลิตออกจำหน่ายสู่ท้องตลาดได้

คำสำคัญ: บัญชียาจากสมุนไพร บัญชียาหลักแห่งชาติ ยาห้าราก

Abstract

Ya-Ha-Rak remedy is one of Thai traditional formula used as an antipyretic drug. It has been registered as National List of Herbal Medicines Product A.D.2016. The remedy consists of five herbal roots from *Capparis micracantha* DC., *Tiliacora triandra* (Colebr.) Diels, *Harrisonia perforata* (Blanco) Merr., *Clerodendrum indicum* (L.) Kuntze and *Ficus racemosa* L. Their pharmacological effects such as antipyretic, analgesic, antimalarial, anti-inflammatory, antimicrobial, anti-free radical, clinical study and toxicity study of remedy have been collected and publicized. The results from this study have confirmed the usage and safety of the remedy which supported the folkloric used of the herbal remedy. So, it should be used as alternative medicine, and manufactured commonly in the market.

Keywords : Thailand National List of Essential Medicines (Herbal) Product, Ya-Ha-rak



บทนำ

ตำรับยาหาราก เป็นยารักษาอาการไข้ ที่บรรจุอยู่ในบัญชียาจากสมุนไพร ในบัญชียาหลักแห่งชาติ กลุ่มยาแผนไทยแก้ไข้ ซึ่งมีทั้งสิ้น 6 ตำรับ ได้แก่ ยาเขียวหอม ยาจันทร์ลีลา ยาประสะจันทร์แดง ยาประสะเปราะใหญ่ ยามหานิลแห้งทอง และยาหาราก (คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ, 2559) ยาหารากเป็นตำรับยาแผนโบราณของไทย ที่มีการนำมาใช้รักษาอาการไข้ มาเป็นระยะเวลานานแล้ว โดยมีชื่อเรียกตำรับยานี้หลายชื่อ ได้แก่ ยาเบญจโลกวิเชียร ยาแก้วห้าดวง และยาเพชรสว่าง (กองการประกอบโรคศิลปะ, 2542a) ในหนังสือแพทย์ศาสตร์สงเคราะห์ ซึ่งเป็นตำรายาแผนไทยที่ได้รับการยอมรับเป็นมาตรฐาน ได้กล่าวถึงสรรพคุณของยาหาราก ในการรักษาอาการไข้ ไว้ในคัมภีร์ตักศิลา โดยให้ใช้ตำรับยานี้เพื่อกระตุ้นไข้ (การทำให้ไข้ถูกขับออกมาภายนอก) ให้ออกมาก่อนเป็นลำดับแรก แล้วจึงใช้ยาตำรับอื่น ๆ ต่อไป โดยใช้กับไข้ได้แก่ ไข้รากสาด ไข้ตำอี่แดง ไข้มาลาเรีย ไข้หมาเมฆ ไข้ม่านิล เป็นต้น อาการทั่วไปของไข้ คือปวดศีรษะ ตัวร้อนจัด ประดุจเปลวไฟ ปากแห้ง ฟันแห้ง น้ำลายเหนียว ตาแดง คล้ายสายเลือดร้อนใน กระหายน้ำ มือเท้าเย็น มีเม็ดขึ้นตามร่างกาย เม็ดนั้นเล็กบ้าง ใหญ่บ้าง สีต่าง ๆ กัน ตำกัมี แดงกัมี เขียวกัมี เป็นต้น (กองการประกอบโรคศิลปะ, 2542b และ บุษบา, 2542) ในตำราแพทย์แผนโบราณทั่วไป สาขาเภสัชกรรม กองการประกอบโรคศิลปะ กล่าวถึง พิกัดยาเบญจโลกวิเชียร (ยาหาราก) ว่า คือการจำกัดจำนวนตัวยาเสมอด้วยแก้ววิเชียร 5 อย่าง ได้แก่ รากชิงชี รากย่านาง รากเพ้ายายม่อม รากคนทา และรากมะเดื่อชุมพร สรรพคุณ ใช้กระตุ้นไข้ต่าง ๆ หรือถอนพิษต่าง ๆ แก้ไข้ต้นมือ แก้ไข้พิษไข้กาฬ ไข้หัว ไข้เพื่อดี และโลหิต (กองการประกอบโรคศิลปะ, 2542a)

ไข้ (fever) คืออาการตัวร้อน อุณหภูมิของร่างกายสูงกว่า 37.2°C (วัดทางปาก) 36.7°C (วัดทางรักแร้) หรือ 37.7°C (วัดทางทวารหนัก) สาเหตุที่พบบ่อยได้แก่ ไข้หวัด ไข้หวัดใหญ่ ทอนซิลอักเสบ ไข้มีฝีหรือตุ่มขึ้น ไข้เลือดออก มาลาเรีย ไทฟอยด์ เป็นต้น การรักษา ไข้ลดไข้ แก้อาการตัวร้อน ได้แก่ ยาในกลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ แต่มีผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ การระคายเคืองต่อกระเพาะอาหาร และยับยั้งการจับตัวของเกล็ดเลือด ทำให้เลือดออกง่าย ควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่สงสัยมีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก เช่น ไข้เลือดออก โรคเลือดต่าง ๆ บาดแผล และยาพาราเซตามอล ที่มีสรรพคุณลดไข้ แก้อาการปวด แต่ยานี้เป็นพิษต่อตับถ้าใช้เกินขนาด (มากกว่า 140 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) (มก./กก.) อาจทำให้เซลล์ตับถูกทำลาย กลายเป็นโรคตับวายเฉียบพลัน ในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ไม่ควรให้เกินวันละ 1,200 มก. ผู้ใหญ่ไม่ควรเกินวันละ 4 กรัม และอาจทำให้เกิดตับอักเสบ ถ้าใช้ในขนาด 5-8 กรัม/วัน ติดต่อกันหลายสัปดาห์ หรือ 3-4 กรัม/วัน ติดต่อกันนาน 1 ปี (สุรเกียรติ, 2553) ดังนั้นการใช้ยารักษาไข้ ด้วยยาจากพืชสมุนไพรจึงเป็นทางเลือกหนึ่ง เพื่อลดอาการข้างเคียงต่าง ๆ ที่เกิดจากยาแผนปัจจุบัน อีกทั้งสมุนไพรแต่ละชนิด มีองค์ประกอบทางเคมีที่หลากหลาย จึงสามารถใช้รักษาอาการอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิดไข้ได้ด้วย เช่น ลดการอักเสบ ลดอาการปวดศีรษะ และอาการทางผิวหนังร่วมในไข้มาลาเรีย ต้านจุลชีพ ที่ทำให้เกิดไข้ เป็นต้น (Nutmakul et al., 2016) ในบัญชียาหลักแห่งชาติ มีรายละเอียดของยาหาราก ดังนี้



สูตรตำรับ ในผงยา 100 กรัม ประกอบด้วย

รากย่านาง รากคนทา รากมะเดื่อชุมพร รากชิงชี รากไม้เท้ายายม่อม หนักสิ่งละ 20 กรัม

ข้อบ่งใช้ บรรเทาอาการไข้

ขนาดและวิธีใช้ ชนิดผง

ผู้ใหญ่

รับประทานครั้งละ 1 – 1.5 กรัม ละลายน้ำสุก วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร เมื่อมีอาการ

เด็ก อายุ 6 - 12 ปี

รับประทานครั้งละ 500 มิลลิกรัม – 1 กรัม ละลายน้ำสุก วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร

เมื่อมีอาการ

ชนิดแคปซูลและชนิดเม็ด

ผู้ใหญ่

รับประทานครั้งละ 1 – 1.5 กรัม วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร เมื่อมีอาการ

เด็ก อายุ 6 - 12 ปี

รับประทานครั้งละ 500 มิลลิกรัม – 1 กรัม วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร เมื่อมีอาการ

ข้อควรระวัง

- ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ที่สงสัยว่าเป็นไข้เลือดออก เนื่องจากอาจบดบังอาการของไข้เลือดออก
 - หากใช้ยาเป็นเวลานานเกิน 3 วัน แล้วอาการไม่ดีขึ้น ควรปรึกษาแพทย์
 - ไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงที่มีไข้ประจำตัว หรือใช้ระหว่างมีประจำเดือน
- (คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ, 2559)

ตารางแสดงข้อมูลของสมุนไพรในตำรับยาห้าราก

ลำดับ	ชื่อสมุนไพร	ชื่อวิทยาศาสตร์	ชื่อวงศ์	ส่วนที่ใช้
1	คนทา	<i>Harrisonia perforata</i> (Blanco) Merr.	Simaroubaceae	ราก
2	ชิงชี	<i>Capparis micracantha</i> DC.	Capparaceae	ราก
3	มะเดื่อชุมพร	<i>Ficus racemosa</i> L.	Moraceae	ราก
4	เท้ายายม่อม	<i>Clerodendrum indicum</i> (L.) Kuntze	Labiatae	ราก
5	ย่านาง	<i>Tiliacora triandra</i> (Colebr.) Diels	Menispermaceae	ราก



รูปรากเครื่องยา 5 ชนิด ที่ใช้ในตำรับยาห้าราก



งานวิจัยทางวิทยาศาสตร์ของตำรับยาหาราก

ฤทธิ์ทางชีวภาพที่สัมพันธ์กับการรักษาไข้ของตำรับยาหาราก อาทิเช่น ไข้หวัด ไข้หวัดใหญ่ รวมถึงไข้มาลาเรีย ซึ่งไข้มาลาเรียในมนุษย์ เกิดจากการติดเชื้อ 5 ชนิด ได้แก่ *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* และ *P. knowlesi* โดยเชื้อที่มีความรุนแรงมากที่สุดคือ *P. falciparum* ทำให้มีอาการไข้ และอาการอื่น ๆ ที่อาจทำให้รุนแรงถึงขั้นโคม่า และเสียชีวิตได้ อีกทั้งปัญหาสำคัญคือการดื้อยาทำให้การพัฒนาตำรับยาหารากยังคงมีอยู่ (Lin et al., 2010)

นอกจากนี้การมีไข้ยังเกี่ยวข้องกับการอักเสบ ที่อาจมีอาการอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ตัวร้อน ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ ซึ่งการรักษาด้วยยาแผนปัจจุบัน คือให้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งสารพรอสตาแกลนดิน ที่ทำให้เกิดการอักเสบ และมีไข้ตามมา หรือยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ นอกจากนี้ผื่นแพ้ที่ผิวหนัง ที่อาจเกิดร่วมกับการมีไข้ ซึ่งเกิดจากการหลั่งฮิสตามีน ทำให้เกิดอาการแพ้ต่าง ๆ หลายประการ เช่น น้ำมูกไหล จาม คัน อักเสบ และเพิ่มการหลั่งไซโตไคน์ชนิดต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดการอักเสบ (Juckmeta, et al., 2014) อาการภูมิแพ้จึงสัมพันธ์กับการอักเสบ และอาการไข้ด้วย นอกจากนี้อนุมูลอิสระที่มีในเนื้อเยื่อร่างกายมากเกินไป สามารถเกิดเป็นอนุมูลที่ว่องไว โดยจับกับไนตริกออกไซด์ ที่หลังจากขบวนการอักเสบ และทำลายเซลล์ปกติของร่างกายได้ (Juckmeta and Itharat, 2012) การศึกษาวิจัยผลของยาหารากจึงมีงานวิจัยที่เกี่ยวข้องหลายด้าน ได้แก่

ฤทธิ์ลดไข้

การทดสอบฤทธิ์ลดไข้ของตำรับยาหาราก และสมุนไพรวัดอุณหภูมิของตำรับ ด้วยวิธีการเหนี่ยวนำให้หนูแรทเป็นไข้ ด้วย lipopolysaccharide (LPS) ขนาด 50 ไมโครกรัม/กิโลกรัม (มก./กก.) เข้าทางกล้ามเนื้อ หลังจากป้อน 2% Tween 80, แอสไพรินขนาด 300 มก./กก. หรือสารสกัดเอทานอลตำรับยา และสมุนไพรวัดอุณหภูมิ ขนาด 25, 50, 100, 200 และ 400 มก./กก. ไปแล้ว 1 ชั่วโมง โดยจะวัดอุณหภูมิของหนูทางทวารหนักก่อนให้สารและหลังฉีด LPS ทุกชั่วโมง เป็นเวลา 7 ชั่วโมง พบว่า สารสกัดจากตำรับยา และสมุนไพรวัดอุณหภูมิ ทุกขนาดที่ใช้สามารถลดอุณหภูมิของหนูที่เพิ่มขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 1 หรือ 2 หลังจากฉีด LPS และ สารสกัดจากตำรับยาหาราก ขนาด 400 มก./กก. มีประสิทธิภาพในการลดไข้สูงสุด (Jongchanapong et al., 2010)

การศึกษาฤทธิ์ลดไข้โดยใช้หนูขาวเพศผู้วัดอุณหภูมิทางทวารหนักจนได้ค่าคงที่ เป็นอุณหภูมิภายในชั่วโมงที่ 0 (To) ซึ่งเป็นเวลาเริ่มต้นของการทดลอง จากนั้นฉีด Baker's yeast เข้าในช่องท้องขนาด 0.135 มิลลิกรัม/กิโลกรัม จากนั้นแบ่งเป็น 5 กลุ่ม ๆ ละ 5-8 ตัว ดังนี้ กลุ่มที่ 1 ป้อนน้ำเกลือ กลุ่มที่ 2 ป้อนยาแอสไพริน กลุ่มที่ 3 ป้อนยาหาราก ขนาด 100 มก./กก. กลุ่มที่ 4 ป้อนยาหาราก ขนาด 200 มก./กก. และกลุ่มที่ 5 ป้อนยาหาราก ขนาด 400 มก./กก. วัดอุณหภูมิภายในชั่วโมงที่ 1 ชั่วโมง จนถึงชั่วโมงที่ 8 หลังให้ยาหาราก จากนั้นเปรียบเทียบอุณหภูมิภายใน ชั่วโมงต่าง ๆ กับอุณหภูมิภายใน ชั่วโมงที่ 0 เพื่อประเมินฤทธิ์ลดไข้ จากนั้นศึกษาฤทธิ์ลดไข้ของยาสมุนไพรวัดแต่ละชนิดในขนาดที่ประกอบเป็นขนาดของยาหารากที่ลดไข้ได้อย่างชัดเจน เพื่อเปรียบเทียบฤทธิ์ของยาสมุนไพรวัดแต่ละชนิด ผลการศึกษาพบว่า หนูกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือร่วมกับ Baker's yeast (กลุ่มควบคุม) มีระดับอุณหภูมิสูงตลอดการทดลอง ส่วนหนูที่ได้รับยาหาราก ขนาด 100, 200 และ 400 มก./กก. ร่วมกับ Baker's yeast มีอุณหภูมิลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม



โดยเฉพาะยาหาราก ขนาด 200 มก./กก. สามารถลดอุณหภูมิกายของหนูขาวได้ดีที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหารากในขนาดอื่นๆ การศึกษาฤทธิ์ลดไข้ของยาสมุนไพรแต่ละชนิดในขนาด 40 มก./กก. (ขนาดของสมุนไพรแต่ละชนิดที่ประกอบเป็นยาหาราก 200 มก./กก.) พบว่า รากย่านาง รากมะเดื่อชุมพร รากคนทา และรากชิงชี่ สามารถลดอุณหภูมิกายของหนูขาวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสามารถลดอุณหภูมิกายของหนูขาวได้ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 1 หลังจากได้รับยา และยังคงแสดงผลต่อเนื่องไปอีก 7 ชั่วโมง ส่วนรากไม้เท้ายายม่อมนั้นลดอุณหภูมิกายของหนูขาวได้ในชั่วโมงที่ 7 และ 8 หลังจากได้รับยา หรือชั่วโมงที่ 5 และ 6 หลังการฉีดยีสต์

จากการศึกษาสรุปได้ว่า ยาหารากสามารถลดอุณหภูมิกายของหนูขาวที่เหนียวน้ำให้เกิดไข้โดย Baker's yeast ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเครื่องยา 5 ชนิดในตำรับยาหาราก ยกเว้นรากเท้ายายม่อม มีผลลดอุณหภูมิกายของหนูขาวตั้งแต่ชั่วโมงที่ 1 หลังได้รับยา (อำภา และคณะ, 2551)

ฤทธิ์ต้านเชื้อไขมาลาเรีย

การทดสอบในหลอดทดลอง ต่อเชื้อ *P. falciparum* โดยตรวจวัดด้วยเครื่อง flow cytometer ทดสอบความเป็นพิษใช้ peripheral blood mononuclear cells ด้วยวิธีทดสอบ Water soluble tetrazolium salts assay (WST-assay) โดยการหาค่า safety index หรือ SI ($SI = TC_{50} \text{ cytotoxicity} / IC_{50} \text{ antiparasmodial activity}$) พบว่าตำรับยาหารากที่สกัดด้วยไดคลอโรมีเทน ออกฤทธิ์ในระดับดี โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 2.58 ± 0.39 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (มก./มล.) ($SI = 5.60$) สารสกัดเมทานอลออกฤทธิ์ในระดับปานกลาง IC_{50} เท่ากับ 8.84 ± 1.03 มก./มล. ส่วนผลการทดสอบต่อเชื้อ *P. falciparum* ชนิดที่ดื้อต่อยา chloroquine (ยาป้องกันและรักษามาลาเรีย) พบว่าสารสกัดไดคลอโรมีเทนออกฤทธิ์ยับยั้งได้ในระดับปานกลาง IC_{50} เท่ากับ 6.72 ± 1.46 มก./มล. (Nutmakul et al., 2016)

ตำรับยาหาราก ที่ใช้ส่วนผสมเป็นลำต้นทั้งหมดแทนราก พบว่าสารสกัดด้วยไดคลอโรมีเทน ออกฤทธิ์ในระดับดี ต่อเชื้อ *P. falciparum* โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 4.02 ± 1.57 มก./มล. ($SI = 6.32$) สารสกัดเมทานอลออกฤทธิ์ปานกลาง IC_{50} เท่ากับ 8.30 ± 3.26 มก./มล. ส่วนผลการทดสอบต่อเชื้อ *P. falciparum* ชนิดที่ดื้อต่อยา chloroquine พบว่าสารสกัดไดคลอโรมีเทนออกฤทธิ์ยับยั้งได้ในระดับปานกลาง IC_{50} เท่ากับ 6.58 ± 1.92 มก./มล. ทั้งการทดสอบตำรับที่ใช้ราก และตำรับที่ใช้ลำต้น ในตัวทำละลายทั้งหมดข้างต้น มีค่า SI อยู่ระหว่าง 3.55–19.74 (Nutmakul et al., 2016)

จากผลการทดสอบตำรับยาที่ใช้ราก กับตำรับที่ใช้ลำต้นเป็นส่วนประกอบในตำรับ พบว่าออกฤทธิ์ได้ใกล้เคียงกัน จึงสามารถใช้ส่วนลำต้นทดแทนรากได้ เพื่อลดความเสี่ยงต่อการสูญพันธุ์ของพืช

ฤทธิ์ลดปวด

ฤทธิ์ระงับปวดของสารสกัดเอทานอลของตำรับยาหาราก และสมุนไพรเดี่ยวของตำรับ ในขนาดต่าง ๆ ด้วยวิธี hot-plate โดยจับเวลาที่หนูเม้าส์เพศผู้สายพันธุ์ ICR สามารถทนอยู่บนแผ่นความร้อน (hot-plate latencies) ได้ก่อนให้น้ำเกลือทางช่องท้อง หรือมอร์ฟีนขนาด 10 มก./กก. ทางช่องท้อง 2% Tween 80 โดยการป้อนสารทดสอบ ในขนาด 25, 50, 100, 200 และ 400 มก./กก. และจับเวลาที่หนูสามารถทนอยู่บนแผ่นความร้อนได้ที่เวลา 15, 30, 45, 60, 90, 120 และ 240 นาที หลังได้รับสารทดสอบ พบว่าเกือบทุกขนาดของสารสกัดรากชิงชี่ คนทา ย่านาง และมะเดื่อชุมพร มีฤทธิ์ระงับปวด



อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน สารสกัดตำรายาหาราก และรากเห้ายายม่อม ในขนาด 400 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เท่านั้นที่จะมีฤทธิ์ระงับปวดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าฤทธิ์ระงับปวดของชิงชี ขนาด 200 มก./กก. และ คนทา, ย่านาง, เห้ายายม่อม และมะเดื่อชุมพร ขนาด 400 มก./กก. ถูกยับยั้งได้ด้วยนาลอกโซน (opioid antagonist) แสดงว่ากลไกการออกฤทธิ์ระงับปวดของสมุนไพรในตำรับ น่าจะเกี่ยวข้องกับตัวรับ opioid (Jongchanapong et al., 2010)

การทดสอบด้วยวิธี tail-flick ทำการจับเวลาที่หนูเม้าส์ทนต่อรังสีความร้อนได้โดยไม่กระดกหางหนี (tail-flick latencies) ก่อนให้น้ำเกลือทางช่องท้อง มอร์ฟีนขนาด 10 มก./กก. ทางช่องท้อง หรือ 2% ทวิน 80 โดยการป้อน สารสกัดตำรายาหาราก และสมุนไพรเดี่ยว ในขนาด 25-400 มก./กก.โดยการป้อน และทำการทดสอบหลังได้รับสารทดสอบอีก 7 ครั้งในช่วงเวลา 4 ชั่วโมง พบว่า สารสกัดตำรับยา และสมุนไพรเดี่ยว ได้แก่ เห้ายายม่อม คนทา ย่านาง และมะเดื่อชุมพร มีฤทธิ์ระงับปวดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ชิงชี ทุกขนาดที่ไม่ให้ฤทธิ์ระงับปวดในการทดสอบนี้ (Jongchanapong et al., 2010)

การทดสอบฤทธิ์ระงับปวดโดยเหนี่ยวนำให้หนูเม้าส์เกิดความเจ็บปวดจนเกิดอาการบิดงอลำตัว (writhing) ด้วยกรดแอสซิดิก จะทำการฉีดกรดแอสซิดิก 0.6% ในขนาด 10 มก./กก. เข้าทางช่องท้องของสัตว์ทดลองที่เวลา 30 นาที หลังจากป้อน 2% Tween 80, อินโดเมทาซิน หรือสารสกัดตำรายาหาราก และสมุนไพรเดี่ยวของตำรับ ขนาด 25-400 มก./กก. แล้วนับจำนวนครั้งที่หนูเกิดการบิดงอลำตัวเป็นเวลา 30 นาที พบว่าเกือบทุกขนาดของสารสกัดพืชเดี่ยว และตำรับยาสามารถลดจำนวนครั้งของการบิดงอลำตัวของหนูได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (Jongchanapong et al., 2010)

ฤทธิ์ต้านการอักเสบ

การทดสอบในหลอดทดลอง พบว่าสารสกัดเอทานอลของตำรายาหาราก ยับยั้งการสร้างไนตริกออกไซด์ (NO) ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิดการอักเสบ ซึ่งหลังจาก macrophage ของหนูที่ถูกกระตุ้นด้วย LPS พบว่าสารสกัดจากตำรับยา ยับยั้งการสร้าง NO โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 40.36 ± 1.99 มก./มล. (ยามาตราฐาน Indomethacin IC_{50} เท่ากับ 20.32 ± 3.23 มก./มล.) (Juckmeta and Itharat, 2012)

การทดสอบยาจากสมุนไพรตำรับอายุเวทศิริราชหาราก ในหลอดทดลองในเซลล์ พบว่าที่ความเข้มข้น 1 และ 10 มก./มล. มีผลต้านการอักเสบของเซลล์ที่ถูกกระตุ้นด้วย $IL-1\beta$ ผ่านการยับยั้ง cox-2 ในขั้นตอนก่อนการแปลรหัสโปรตีน (pretranslation level) (พินภัทร, 2553)

ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ

การทดสอบในหลอดทดลอง สารสกัดเอทานอลของตำรายาหาราก สามารถยับยั้งอนุมูลอิสระ DPPH (2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) ซึ่งเป็น chemical free radical ได้ในระดับปานกลาง โดยมีค่า EC_{50} เท่ากับ 40.93 ± 1.25 มก./มล. (สารมาตรฐาน BHT ค่า EC_{50} เท่ากับ 12.75 ± 0.46 มก./มล.) (Juckmeta and Itharat, 2012)

การทดสอบสารสกัดเอทานอลของตำรายาหาราก และสมุนไพรเดี่ยวในตำรับ ในการยับยั้งอนุมูลอิสระ DPPH พบว่า สารสกัดเอทานอลของตำรายาหาราก, สารสกัดเอทานอลคนทา, สารสกัดเอทานอลย่านาง, สารสกัดน้ำมะเดื่อชุมพร,



สารสกัดเอทานอลมะเดื่อชุมพร, สารสกัดเอทานอลเห้ายายม่อม และสารสกัดน้ำคันทา มีค่า EC_{50} เท่ากับ 83.53, 71.46, 83.64, 93.15, 111.87, 249.10 และ 404.64 มก./มล. (สารมาตรฐาน quercetin และ BHT ค่า EC_{50} เท่ากับ 0.45 และ 3.47 มก./มล. ตามลำดับ) (Singharachai, et al., 2011)

การศึกษาผลของสารสกัดจากตำรับยาอายุรเวทศิริราชหาราก ซึ่งมีการนำมาใช้เพื่อลดการเข้มข้นของสีผิว โดยศึกษาบทบาทต่อการต้านอนุมูลอิสระ และความสามารถในการยับยั้งการเข้มข้นของเม็ดสี

ศึกษาฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระ และปริมาณของสารประกอบphenolic ในสารสกัดของตำรับยาอายุรเวทศิริราชหาราก และองค์ประกอบทั้ง 5 โดยวิธี DPPH และ Folin- Ciocalteu ตามลำดับ จากผลการศึกษาพบว่าสารสกัดจากตำรับยาหาราก และองค์ประกอบ มีความสามารถกำจัด DPPH radical และประกอบไปด้วย phenolic compound การศึกษาผลของสมุนไพรต่อภาวะ oxidative stress ของเซลล์ และผลต่อการทำงานของเอนไซม์ที่มีผลต่อการต้านอนุมูลอิสระ คือ catalase และ glutathione, peroxidase รวมทั้งศึกษาปริมาณของ glutathione ภายในเซลล์ โดยใช้ caffeic acid เป็นสารมาตรฐาน พบว่าสารสกัดจากตำรับยา และ caffeic acid สามารถป้องกันการลดลงของปริมาณของ glutathione และการทำงานของเอนไซม์ catalase และ glutathione peroxidase

ศึกษาฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์ไทโรซิเนสในหลอดทดลองโดยใช้ mushroom tyrosinase พบว่ามีเพียงสารสกัดจากตำรับยาหาราก, มะเดื่อชุมพร, ย่านาง และ caffeic acid ที่สามารถยับยั้ง mushroom tyrosinase ได้ นอกจากนี้ได้ทำการศึกษากลไกของการยับยั้งการเพิ่มขึ้นของเม็ดสีที่เหนียวดำโดยรังสีอัลตราไวโอเลตชนิดเอ โดยใช้เซลล์ melanoma และทำการประเมินพิษของสารสกัดต่อเซลล์โดยวิธี 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5 diphenyl tetrazolium bromide (MTT), เมื่อทำการศึกษาความสามารถในการยับยั้งผลของรังสีอัลตราไวโอเลตชนิดเอ ต่อการเพิ่มขึ้นของเม็ดสีพบว่า ทั้งสารสกัดจากตำรับยาหาราก และ caffeic acid ไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ไทโรซิเนส และปริมาณของเมลานินภายในเซลล์ แต่สามารถลดภาวะ oxidative stress ในเซลล์ melanoma ที่ถูกเหนียวดำด้วยรังสีอัลตราไวโอเลตชนิดเอ จากการศึกษาสามารถสรุปได้ว่า สารสกัดจากตำรับยาหาราก และ caffeic acid มีความสามารถในการปรับปรุงระบบการต้านอนุมูลอิสระภายในเซลล์ อันเนื่องมาจากองค์ประกอบของสารต้านอนุมูลอิสระในตำรับยา ทำให้สามารถป้องกันการเกิดภาวะ oxidatives stress ที่ถูกเหนียวดำด้วยรังสีอัลตราไวโอเลตชนิดเอได้ (กมลรัตน์, 2553)

ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย และความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง

จากการสัมภาษณ์แพทย์แผนไทยพบว่า ยาหารากนิยมนำไปใช้เป็นยาลดไข้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งวัฏประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของสารสกัดเอทานอลของตำรับยาหาราก ต่อเชื้อแบคทีเรีย 4 ชนิด ได้แก่ *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* และ *C. albicans* โดยใช้วิธี disc diffusion และศึกษาฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งปอด (COR-L23), มะเร็งเต้านม (MCF-7) และเซลล์ปอดปกติ (MRC-5) โดยใช้วิธีทดสอบ SRB assay จากการศึกษาพบว่า รากย่านางออกฤทธิ์สูงสุดในการยับยั้ง *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* และ *C. albicans* (โดยมี clear zone เท่ากับ 11.12, 13.80, 9.50 และ 20.50 มิลลิเมตร ตามลำดับ) รากคันทา และรากชิงซี่ มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียเฉพาะแบคทีเรียแกรมบวก ซึ่งรากย่านาง และรากคันทานั้นมีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7) สูง โดยมีค่า IC_{50} = 7.90 และ 27.70 มก./มล. ตามลำดับ มีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งปอด (CORL-23) ที่ค่า IC_{50} = 5.50 และ 32.07 มก./มล. ตามลำดับ แต่ไม่พบฤทธิ์ทำลายเซลล์ปอดปกติ (MRC-5) โดยพบว่าค่า IC_{50} > 50.00 มก./มล. จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า รากย่านางมี



ฤทธิ์ต้านจุลชีพ และมีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง ซึ่งจากผลการศึกษานั้นเป็นข้อมูลสนับสนุนในแพทย์แผนไทยซึ่งนำพืชไปใช้เป็นยาแก้ไข้ (Itharat et al., 2010)

การศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของสารสกัดเอทานอล และน้ำของตำรับยาหำราก และสมุนไพรรำรับ โดยใช้วิธี disc diffusion พบว่าสารสกัดเอทานอลของตำรับ, สารสกัดเอทานอลของย่านาง และสารสกัดน้ำของชิงช้า และยามาตรฐาน gentamicin มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก *Streptococcus pyogenes* โดยมี clear zone เท่ากับ 13.0 ± 1.4 , 16.3 ± 0.6 , 14.7 ± 0.6 และ 16.0 ± 1.2 มิลลิเมตร ตามลำดับ (Nuaeissara et al., 2011)

ฤทธิ์ต้านภูมิแพ้

การทดสอบในหลอดทดลอง สารสกัดเอทานอลของตำรับยาหำราก เมื่อศึกษาฤทธิ์ต้านภูมิแพ้ โดยวัดการยับยั้งการหลั่งเอนไซม์ที่วัดการเกิดภูมิแพ้ คือเอนไซม์ β -hexosaminidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่หลั่งมาจาก RBL-2H3 basophilic leukemia cell line ของหนู พบว่าสามารถยับยั้งโดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 39.8 ± 1.3 มก./มล. เมื่อทำการแยกสารบริสุทธิ์จากตำรับยา พบสารต้านภูมิแพ้ 2 ชนิด ที่ออกฤทธิ์ต้านการแพ้ได้ดีกว่าสารสกัดรวมของตำรับ ได้แก่ Pectolinarigenin และ O-methylaloptaeroxylin สารทั้งสองมีค่า IC_{50} เท่ากับ 6.3 ± 0.7 มก./มล. และ 14.2 ± 0.9 มก./มล. ตามลำดับ ซึ่งออกฤทธิ์ได้ดีกว่ายามาตรฐานคลอเฟนิรามีน (IC_{50} เท่ากับ 16.2 ± 2.5 มก./มล.) จึงมีความน่าสนใจเนื่องจากตำรับยาจากสมุนไพรรำรับไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงเหมือนยาแผนปัจจุบัน (Juckmeta et al., 2014)

ผลต่อการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด

การทดสอบยาจากสมุนไพรรำรับอายุรเวทศิริราชหำราก ในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่า 32 ชั่วโมง หลังการกินยาในขนาด 1,500 มก. สามครั้ง ทุก 8 ชั่วโมง พบว่าไม่มีผลต่อการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นด้วย ADP หรือ adrenaline ภายใน 1 สัปดาห์หลังกินยา และมีผลลดการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นด้วยคอลลาเจนเพียงเล็กน้อย (พินภัทร, 2553)

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาตำรับยาหำรากพบว่ามีให้นำมาใช้แก้แพ้ ในกรณีมีผื่นคัน ตามผิวหนังโดยการนำผงยามาละลายกับน้ำต้มสุกทาบริเวณที่มีอาการคัน จึงได้มีการศึกษาฤทธิ์ก่อการแพ้แบบปฏิกิริยาภูมิแพ้โดยดูผลการยับยั้งการหลั่งเอนไซม์ β -hexosaminidase (คือเอนไซม์ที่ปลดปล่อยออกมาจาก mast cell เมื่อเกิดการแพ้แบบทันทีทันใดภายหลังได้รับแอนติเจน) และทดสอบการก่อการระคายเคืองต่อผิวหนังด้วยการปิดสารทดสอบบนผิวหนัง ผลการทดสอบความปลอดภัยต่อผิวหนังในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 10 คน เป็นเพศชาย 4 คน เพศหญิง 6 คน อายุระหว่าง 21-28 ปี อายุเฉลี่ย (mean $\pm$ SDI) = 24.9 ± 2.024 ปี ทดสอบความปลอดภัยต่อผิวหนังด้วยวิธีการปิดสารทดสอบ พบว่าสารสกัดเอทานอลของตำรับยา ที่ความเข้มข้นร้อยละ 10 และ 20 ไม่พบปฏิกิริยาการระคายเคืองของสารสกัดตำรับยาและสมุนไพรรำรับทุกชนิด ผลการทดสอบการก่อการแพ้แบบปฏิกิริยาภูมิแพ้ สารสกัดตำรับยาหำราก ให้ผลเป็นลบในอาสาสมัครทุกคน พบผลการทดสอบเป็นบวกในรากคนทา (ความถี่ 3/10) และรากชิงช้า (ความถี่ 1/10) ให้ผลบวกไม่ชัดเจนในรากมะเดื่อชุมพร (ความถี่ 2/10) รากเท้าย่ายม่อมและรากย่านาง (ความถี่ชนิดละ 1/10) ผลการทดสอบของชุดสารทดสอบมาตรฐานสำเร็จรูป (TRUE test®) ไม่



พบการระคายเคือง แต่พบการแพ้แบบปฏิกิริยาภูมิแพ้ สารที่ให้ผลการทดสอบเป็นบวกคือ thiomersal (ความถี่ 5/10), nickel sulphate (ความถี่ 3/10) และ colophony, cobalt chloride, mercaptobenzothiazole และ thiuram mix (ความถี่ชนิดละ 1/10) สารที่ให้ผลบวกไม่ชัดเจน คือ quaternium-15 (ความถี่ 2/10) neomycin sulphate, wool alcohol, carba mix, fragrance mix, thiomersal, ethylenediamine dihydrochloride (ความถี่ชนิดละ 1/10)

โดยสรุปสารสกัดตำรับยาหาราก และสารสกัดสมุนไพรเดี่ยว ที่เป็นส่วนประกอบของตำรับ มีฤทธิ์ด้านการแพ้แบบปฏิกิริยาภูมิแพ้ ไม่พบปฏิกิริยาการก่อการระคายเคืองต่อผิวหนังคน จึงมีความปลอดภัยในการใช้เตรียมยาใช้ภายนอกกับผิวหนัง ยกเว้นรากคนทามีโอกาสก่อการแพ้แบบปฏิกิริยาภูมิแพ้สูง เพราะให้ผลบวกโดยมีความถี่กับโลหะนิกเกิล (3/10) ซึ่งเป็นสารที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของโรคผิวหนังอักเสบชนิดผื่นแพ้สัมผัส จึงไม่เหมาะสมในการใช้เฉพาะที่กับผิวหนัง (Suwannarat et al., 2012)

การศึกษาความเป็นพิษ

การทดสอบยาจากสมุนไพรตำรับอายุเวศศิริราชหาราก (300, 1000, 3000 มก./กก.) เป็นเวลา 14 วันในหนูขาววิสตาร์ ไม่พบความเป็นพิษของอวัยวะ (พินภัทร, 2553)

การศึกษาความปลอดภัยของตำรับยาหาราก และสมุนไพรแต่ละชนิดในตำรับ โดยการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ ด้วยวิธีทดสอบการตายของไรทะเล (*Artemia salina* L.) ทดสอบการก่อกลายพันธุ์ด้วยการทดสอบเอมส์ (Ames mutagenicity assay) โดยใช้ *Salmonella typhimurium* และการก่อให้เกิดความเสียหายต่อดีเอ็นเอด้วยวิธีโคเมต ตามลำดับ สารตัวอย่างโดยส่วนใหญ่ไม่มีความเป็นพิษต่อไรทะเล ยกเว้นสารสกัดเอทานอลจากรากย่านาง และคนทา ซึ่งมีค่า LC_{50} เท่ากับ 44, 600 มก./มล. ตามลำดับ ($LC_{50} > 1000$ มก./มล., ไม่เป็นพิษ และไม่มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์โดยตรง แต่มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ทางอ้อมหลังจากการเกิดปฏิกิริยาในโตรเซชัน ดังนั้นผู้บริโภคควรพิจารณาถึงผลข้างเคียงจากการใช้ยาตำรับนี้ร่วมกับ nitrite ซึ่งเจือปนอยู่ในอาหาร แต่อย่างไรก็ตาม สารสกัดจากตำรับยาหาราก และสารสกัดจากรากสมุนไพรแต่ละชนิด แสดงฤทธิ์ยับยั้งการก่อกลายพันธุ์ต่อผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากปฏิกิริยา ของมิโนพิรีนทำปฏิกิริยากับไนโตรท และมีเพียงสารสกัดด้วยน้ำ และเอทานอลจากรากชิงช้า และสารสกัดด้วยน้ำจากรากย่านางที่แสดงฤทธิ์ที่ทำให้เกิดความเสียหายต่อดีเอ็นเอในระดับสูง เทียบเท่ากับไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ซึ่งถูกใช้เป็นตัวควบคุมบวก ในกรณีของการทดสอบฤทธิ์ต่อการแบ่งตัวของเซลล์ พบว่าสารสกัดตัวอย่างเกือบทั้งหมดมีค่าความเข้มข้นที่ทำให้เกิดเซลล์ตายร้อยละ 50 (LD_{50}) มากกว่า 2,000 มก./มล ในขณะที่ สารสกัดจากตำรับเบญจโลกวิเชียร แสดงค่า LD_{50} มากกว่า 20,000 มก./มล จึงเป็นหลักฐานที่สนับสนุนข้อมูลทางด้านความปลอดภัย (Singharachai et al., 2011)

โดยสรุปจากการรายงานฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ได้แก่ ฤทธิ์แก้ไอ แก้ปวด แก้ไข้มาลาเรีย ด้านการอักเสบ ฤทธิ์ด้านเชื้อจุลชีพ ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ การศึกษาทางคลินิก การศึกษาทางพิษวิทยา เป็นต้น ของตำรับยา ผลที่ได้จากการศึกษายืนยันถึงประสิทธิภาพ และความปลอดภัย ของตำรับยาสมุนไพรตามองค์ความรู้ดั้งเดิม ดังนั้นจึงสามารถใช้เป็นวิธีการรักษาทางเลือกนอกเหนือจากการใช้ยาแผนปัจจุบัน และสามารถส่งเสริมการผลิตออกจำหน่ายสู่ท้องตลาดได้ ปัจจุบันมีรูปแบบผลิตภัณฑ์ยาหารากจำหน่ายอยู่ในท้องตลาด ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ให้มีการ



หน่วยการศึกษาต่อเนื่องคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

ตำรับยาหาราก จากบัญชียาหลักแห่งชาติ

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง 1010-1-000-003-05-2560

สูตรรัตน์ หอมหวล

อนุญาตผลิต และจำหน่ายผลิตภัณฑ์ เป็นยาสามัญประจำบ้านแผนโบราณ พบว่ามีข้อมูลการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ทั้งสิ้น 19 เลขทะเบียนตำรับ (งานบริการข้อมูลสุขภาพผ่านอินเทอร์เน็ต, 2559) จึงสามารถแนะนำให้ประชาชนใช้ ในสรรพคุณลดไข้ได้เช่นเดียวกับยาแผนปัจจุบัน แต่ไม่เป็นอันตรายต่อบุคคลหลังการใช้ระยะยาว และใช้เป็นข้อมูลสนับสนุน และเผยแพร่การใช้ตำรับยาแผนโบราณของไทยตำรับสู่ประชาชน และบุคลากรสาธารณสุขได้ต่อไป



เอกสารอ้างอิง

1. กมลรัตน์ กองตาพันธ์. การศึกษาฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระของสารสกัดจากตำรับยาห้ารากและคาเฟอิก แอซิด ต่อการยับยั้งผลของรังสีอัลตราไวโอเลตชนิดเอ ในการกระตุ้นการเพิ่มขึ้นของเม็ดสีผิว. วิทยานิพนธ์ วท.ม. (เภสัชวิทยา) มหาวิทยาลัยมหิดล. 2553.
2. กองการประกอบโรคศิลป์. ตำราแพทย์แผนโบราณทั่วไป สาขาเภสัชกรรม. สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข นนทบุรี; 2542a.
3. กองการประกอบโรคศิลป์. ตำราแพทย์แผนโบราณทั่วไป สาขาเวชกรรม เล่ม 1. สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข นนทบุรี; 2542b.
4. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่องบัญชียาจากสมุนไพร แนบท้ายประกาศบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2559. ประกาศในราชกิจจานุเบกษา เล่ม 133 ตอนพิเศษ 86 ง., หน้า 11 , ลงวันที่ 12 เมษายน 2559.
5. งานบริการข้อมูลสุขภาพผ่านอินเทอร์เน็ต สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. [cited 2016 May 4]. Available from: <http://fdaolap.fda.moph.go.th/logistics/drgdrug/DSerch.asp>.
6. บุษบา ประภาสพงศ์. แพทย์ศาสตร์สงเคราะห์: ภูมิปัญญาทางการแพทย์ และมรดกทางวรรณกรรมของชาติ. โรงพิมพ์คุรุสภาลาดพร้าว กรุงเทพมหานคร; 2542.
7. พินภัทร ไตรภัทร. รายงานวิจัยเรื่องการศึกษาฤทธิ์ของสมุนไพรตำรับห้ารากอายุรเวทศิริราช ในการต้านอนุมูลอิสระ ด้านการอักเสบ และต้านเกล็ดเลือด. สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย; 2553.
8. สุรเกียรติ์ อาชานานุภาพ. ตำราการตรวจรักษาโรคทั่วไป 1 แนวทางการตรวจรักษาโรค และการใช้ยา. พิมพ์ครั้งที่ 5 พิมพ์ดี กรุงเทพมหานคร; 2553.
9. อัมภา คนชื่อ, ชยันต์ พิเชียรสุนทร, จินตนา สัตยาศัย, ประภาวดี พัวไพโรจน์, ศุภชัย ดิยวรรณนท์. การศึกษาฤทธิ์ลดไข้ของยาเบญจโลกวิเชียรในสัตว์ทดลอง. วารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก (ฉบับเสริม) 2551; 6(2):41.
10. Itharat A, Reuangnoo S, Panthong S, et al. Antimicrobial and cytotoxic activities of five Thai plants used as antipyretic drug. *Planta Med.* 2010;76(12):1215-1219.
11. Jongchanapong A, Singharachai C, Palanuvej C, Ruangrunsi N, Towiwat P. Antipyretic and antinociceptive effects of Ben-cha-lo-ka-wi-chian remedy. *J Health Res.* 2010;24(1):15-22.
12. Juckmeta T, Itharat A. Anti-inflammatory and antioxidant activities of Thai traditional remedy called "Ya-ha-rak". *J Health Res.* 2012;26(4): 205-210.
13. Juckmeta T, Thongdeeying P, Itharat A. Inhibitory Effect on β -Hexosaminidase Release from RBL-2H3 Cells of Extracts and Some Pure Constituents of Benchalokawichian, a Thai Herbal Remedy, Used for Allergic Disorders. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2014;2014:1-8.
14. Lin JT, Juliano JJ, Wongsrichanalai C. Drug-resistant malaria: the era of ACT. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:165–173.



15. Nuaeissara S, Kondo S, Itharat A. Antimicrobial Activity of the Extracts from Benchalokawichian Remedy and Its Components. J Med Assoc Thai. 2011;94(Suppl.7): S172-S177.
16. Nutmakul T, Pattanapanyasat K, Soonthornchareonnon N, Shiomi K, Mori M, Prathanturarug S. Antiplasmodial activities of a Thai traditional antipyretic formulation, Bencha-Loga-Wichian: A comparative study between the roots and their substitutes, the stems. J Ethnopharmacology 2016;193: 125-132.
17. Singharachai C, Palanuvej C, Kiyohara H, Yamada H, Ruangrunsi N. Safety evaluation of Thai traditional medicine remedy: Ben-cha-lo-ka-wi-chian. J Health Res. 2011;25(2):83-90.
18. Suwannarat w, Achariyakul M, Itharat A, Somboon Kiettinun. A clinical study phase I on safety of Thai medicinal formula "Benjalokawichien (Ha-Rak)" and each plant component extract. Thammasat Medical Journal 2012;12(4): 767-776.