

ไคร้เครือและพืชสกุล *Aristolochia* กับฤทธิ์ก่อมะเร็ง

อัญชลี จุฑะพุทธิ*

ไคร้เครือคือพืชใด?

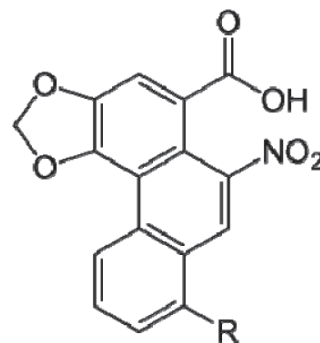
จากรายงานการวิจัยของคณะนักวิจัยจากภาค
วิชาพฤกษศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัย
เกษตรศาสตร์, ภาควิชาเภสัชพฤกษศาสตร์และ
เภสัชเวท คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ร่วมกับภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัย-
มหิดล รวมทั้งผลการพิจารณาของคณะอนุกรรมการ
จัดทำตำรายาสมุนไพรหรือ Thai Herbal Pharma-
copoeia (THP) สรุปว่า **ไคร้เครือเป็นรากแห้งของ
พืชที่มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Aristolochia pierrei* Lec.
ในวงศ์ *Aristolochiaceae*¹**

ไคร้เครือเป็นไม้เถาอายุหลายปี รากยาว เลื้อย
อวบ รูปทรงกระบอก ขดไปมาเล็กน้อย เส้นผ่าน
ศูนย์กลาง 0.3-2.2 เซนติเมตรมีเขตการกระจาย
พันธุ์ในประเทศลาวและพม่า ในประเทศไทยพบได้
ตามป่าดิบที่สูงจากระดับน้ำทะเล 150-900 เมตร
พบทางภาคเหนือที่จังหวัดเชียงใหม่ เชียงราย แพร่
พิษณุโลก และสุโขทัย ภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่
จังหวัดเลยและสกลนคร และภาคตะวันตกเฉียงใต้
ที่จังหวัดอุทัยธานีและกาญจนบุรี¹

สรรพคุณของไคร้เครือในตำรายาไทย

ส่วนที่ใช้เป็นยาของไคร้เครือเป็นส่วนของราก
ตำราสรรพคุณยาไทยว่าไคร้เครือมีรสขมขึ้นปร่า มี
สรรพคุณแก้พิษไข้ พิษกาฬ เจริญอาหาร ชูกำลัง
แพทย์ตามชนบทใช้รากปรุงเป็นยาแก้ไข้จับสั่น ใช้
คั้นเพื่อ ใช้เชื่อมซิม^{2,3}

จากการสำรวจสมุนไพรทั้งพืชวัตถุ สัตว์วัตถุ
และธาตุวัตถุในตำรับที่มีการขึ้นทะเบียนเป็นยาแผน
โบราณของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
พบว่าไคร้เครือมีความถี่ของการใช้ในตำรับยามาก
เป็นลำดับที่ 64 จากจำนวนตัวยาสมุนไพรทั้งหมด 413
ชนิด



Aristolochic acid I: R = OCH₃

Aristolochic acid II: R = H

รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของ aristolochic acids

*สถาบันการแพทย์แผนไทย กรมพัฒนาการแพทย์แผน
ไทยและการแพทย์ทางเลือก

ไคร้เครือกับสาร aristolochic acid

จากการที่พืชสกุล *Aristolochia* ส่วนมากมีสารสำคัญเป็นกรด aristolochic acids (รูปที่ 1) ซึ่งถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายเป็นสารที่สามารถจับกับดีเอ็นเอได้ จึงเป็นพิษต่อยีนและอาจนำไปสู่การเกิดมะเร็งได้ และไคร้เครือเป็นพืชในสกุลนี้เช่นกัน ศูนย์พัฒนายาไทยและสมุนไพร กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกจึงได้วิเคราะห์หา aristolochic acids ในตัวอย่างไคร้เครือจาก 3 แหล่ง ได้แก่ เชียงใหม่ อุดรดิตถ์ และจากร้านขายยาแผนโบราณร้านหนึ่งในกรุงเทพฯ พบ aristolochic acid 1 ร้อยละ 0.31, 0.34 และ 0.31 โดยน้ำหนัก (%w/w) ส่วนในตำรับยาริสมพยาใหญ่ซึ่งมีไคร้เครือเป็นตัวยา 1 ใน 20 ตัวยานิสสูตรตำรับนี้ พบ aristolochic acid 1 ประมาณร้อยละ 0.01⁴ และมีรายงานการตรวจพบ aristolochic acids ในตัวอย่างรากไคร้เครือที่เก็บจากป่าและที่ซื้อจากร้านขายสมุนไพรเมื่อตรวจสอบด้วยวิธี Thin Layer Chromatography¹

พืชสกุล *Aristolochia* และสาร aristolochic acid กับการเกิดโรคมะเร็งของระบบทางเดินปัสสาวะในคน

รายงานขององค์กรระหว่างประเทศด้านการวิจัยโรคมะเร็ง (International Agency for Research on Cancer, IARC) ซึ่งเป็นองค์กรหนึ่งภายใต้ องค์การอนามัยโลก ระบุว่า**หลักฐานเพียงพอ** (sufficient evidence) ว่าพืชในสกุล *Aristolochia* ทำให้เกิดมะเร็งของกรวยไต (renal pelvis) และท่อไต (ureter) ในคนได้ และจัดให้ทั้ง**ตำรับยาจากสมุนไพรที่มีพืชสกุล *Aristolochia*⁵, พืชที่มีสาร aristolochic acid⁶ และตัวสาร aristolochic acid อยู่ในกลุ่มที่** **ก่อให้เกิดมะเร็งในคนได้** คือ อยู่ใน Group 1 - car-

cinogenic to humans⁷ ทำให้ปัจจุบันหน่วยงานที่รับผิดชอบเรื่องความปลอดภัยของอาหารและยาในหลายประเทศไม่อนุญาตให้ใส่สมุนไพรสกุลนี้ในตำรับยาและคณะกรรมการ TMHS PWG (Traditional Medicines - Health Supplements Product Working Group) ของอาเซียนภายใต้ ACCSO (ASEAN Consultative Committee on Standards and Quality) ได้จัดให้พืชสกุล *Aristolochia* เป็นสมุนไพรใน negative list คือไม่ให้ใช้ประกอบในตำรับยาแผนดั้งเดิมเช่นเดียวกัน ทั้งนี้เนื่องจากคนที่กินพืชที่มี aristolochic acid ในขนาดสูงหรือได้รับต่อเนื่องเป็นเวลานาน มีโอกาสสูงที่จะเกิดโรคไต (nephropathy) และมะเร็งของเยื่อผิวของทางเดินปัสสาวะส่วนบน [urothelial carcinoma¹ of upper urinary tract (UUC)] ได้แก่ กระเพาะปัสสาวะ ท่อไต กรวยไต พบว่าขนาดสะสม (cumulative dose) ของพืชสกุล *Aristolochia* ที่กินเป็นประจำเสี่ยงที่สำคัญ โดยพบว่าหากกินพืชพวกนี้ 200 กรัม (average herbal intake) จะมีความเสี่ยง 50% ที่จะเกิดมะเร็ง⁸

หลักฐานที่ยืนยันฤทธิ์ก่อมะเร็งของสมุนไพรสกุล *Aristolochia* เริ่มมาเมื่อประมาณช่วงต้นคริสต์ทศวรรษที่ 1990 จากการพบผู้ป่วยโรคไตวายจำนวนมากกว่า 100 คน ในประเทศเบลเยียม ส่วนมากเป็นผู้หญิง เมื่อมีการสอบสวนโรคจึงพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับยาลดความอ้วนซึ่งเป็นตำรับยาจีนจากสมุนไพรจากคลินิกเดียวกันในกรุงบรัสเซล ยาตำรับนี้จริงต้องมีตัวยาสสมุนไพรร *Stephania tetrandra* (Han Fang Ji) ซึ่งมีฤทธิ์ขับปัสสาวะ แต่

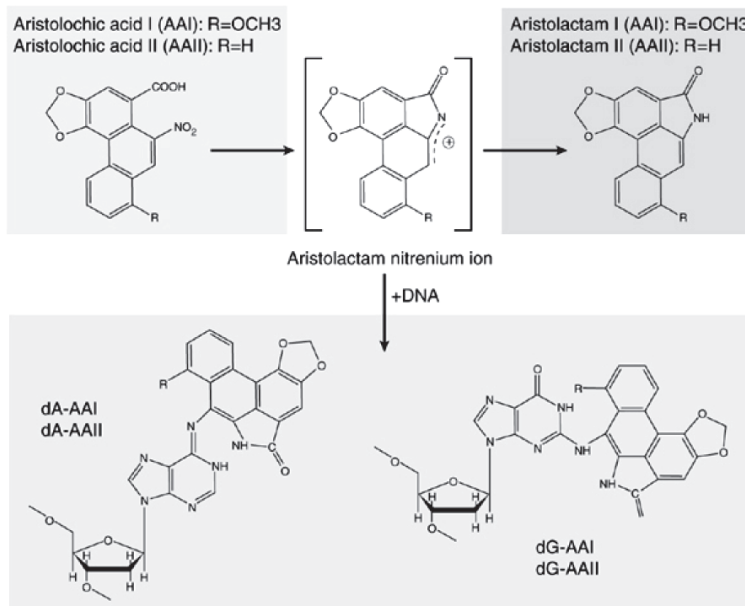
⁵A malignant neoplasm derived from transitional epithelium, occurring chiefly in the urinary bladder, ureter, or renal pelvis

ความลับสนจากการเรียกชื่อสมุนไพรที่คล้ายคลึงกัน ทำให้สมุนไพรผิดชนิดคือ *Aristolochia fangchi* (Guang Fang Ji) ไปใส่แทน ผลคือผู้ที่ได้รับยาตำรับนี้ป่วยเป็นโรคไตจากพิษของ aristolochic acid ผู้ป่วยหลายรายอาการโรคยังคงดำเนินต่อไปแม้จะหยุดใช้ยาแล้ว จนถึงขั้นไตวายระยะสุดท้าย ต้องล้างไต และบางรายต้องรับการผ่าตัดเปลี่ยนไต ต่อมาภายในเวลาอีกไม่กี่ปีในจำนวนผู้ป่วย 39 รายที่เป็นโรคไตวายระยะสุดท้ายจากยาตำรับนี้ มี 18 รายหรือคิดเป็น 46% ตรวจพบมะเร็งเยื่อปิวของทางเดินปัสสาวะส่วนบน ผู้ป่วยทั้ง 39 รายนี้ได้รับการผ่าตัดเอาไตและท่อไตออกเพื่อป้องกันการเกิดมะเร็ง ต่อมานอกจากที่เบลเยียมแล้ว ยังมีรายงานผู้ป่วยโรคไตเนื่องจากได้รับสาร aristolochic acid จากการกินยาจากสมุนไพรที่มีพืชสกุล *Aristolochia* ในอีกหลายประเทศ เช่น สเปน อังกฤษ ฝรั่งเศส สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น ไต้หวัน เกาหลี โดยมีระยะเวลาตั้งแต่เริ่มกินยาจนถึงมีอาการของโรคไตตั้งแต่

ไม่กี่เดือนจนถึง 5-7 ปี^{8,9}

ในร่างกาย aristolochic acid จะผ่านกระบวนการ nitroreduction ได้สารที่สามารถจับกับ purine base ของ DNA เกิดเป็น aristolactam-DNA adducts ใน urothelial tissue และจะคงอยู่ได้เป็นเวลานานหลายสิบปี¹⁰ และอาจนำไปสู่การเกิด mutation ของ *TP53* tumor-suppressor gene ซึ่งมีการเปลี่ยนของเบสจาก A เป็น T (A to T transversions) บนสายที่ไม่มีการถอดรหัสซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของผลของ aristolochic acid ต่อยีนนี้ และนำไปสู่การเกิดมะเร็งของเยื่อปิวของทางเดินปัสสาวะส่วนบน (UUC) ในที่สุด^{9,10}

ในประเทศไต้หวันมีอุบัติการณ์ของ UUC สูงมากกว่าประเทศอื่น และมีการใช้ยาจากสมุนไพรที่มีพืชสกุล *Aristolochia* เป็นส่วนประกอบกันอย่างแพร่หลาย มีการศึกษาพบว่าร้อยละ 83 ของผู้ป่วย UUC สามารถตรวจพบ aristolactam-DNA adducts ที่ renal cortex โดยไม่เพียงพบ A:T to T: A mutation



รูปที่ 2 แสดงการเกิด Aristolactam - DNA adduct⁹

ของ TP53 tumor-suppressor gene เท่านั้น แต่ยังพบ mutation ที่ตำแหน่งกระตุ้น (activating positions) ของ FGFR3 และ HRAS oncogenes อีกด้วยแสดงว่ามะเร็งชนิด UUC ในคนได้วันส่วนมากเกิดจากการได้รับยาจากสมุนไพรที่เป็นพืชสกุล *Aristolochia*¹¹

สำหรับประเทศไทยมะเร็งกรวยไตและท่อไตไม่ใช่มะเร็งชนิดที่พบบ่อยในคนไทย และมีอุบัติการณ์น้อยกว่ามะเร็งชนิดอื่น ๆ แสดงว่าปัญหาการเกิดมะเร็งกรวยไตและท่อไตจากยาที่มีไคร์เคอโรเป็นองค์ประกอบคงจะมีโอกาสพบได้น้อยในคนไทยส่วนหนึ่งเนื่องจากมีคนไทยจำนวนน้อยที่ใช้ยาแผนไทย และปริมาณไคร์เคอโรในแต่ละตำรับยามีน้อยขนาดรับประทานไม่มาก และยาเหล่านี้ใช้รักษาอาการผิดปกติของร่างกายที่เกิดขึ้นเป็นครั้งคราวเช่น วิงเวียน เป็นลม เป็นไข้ ท้องอืด ท้องเฟ้อ จึงไม่ได้มีการใช้ยาต่อเนื่องเป็นเวลานาน ที่จะเกิดการสะสมของยาหรือสาร aristolochic acid ในปริมาณสูง

เป็นที่น่าสังเกตว่ารายงานการเกิดพิษจากการกินยาที่มีส่วนประกอบเป็นสมุนไพรในสกุล *Aristolochia* ในยุโรปและในประเทศจีนเป็น *Aristolochia* ชนิดอื่นที่ไม่ใช่ไคร์เคอโร (*Aristolochia pierrei* Lec.) ที่ผ่านมา ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยหรือความเป็นพิษของไคร์เคอโร มีเพียงรายงานการวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลที่ได้ศึกษาความเป็นพิษต่อไตในหนูแรดที่ได้รับสมุนไพรที่คล้ายคลึงกับไคร์เคอโรคือ *Aristolochia tagala* Cham. (ซึ่งพบ aristolochic acid 1 ร้อยละ 0.24 โดยน้ำหนัก) ในขนาด 10 หรือ 30 มก./กก. เทียบกับกลุ่มที่ได้รับตำรับยาหอมนวโกฐ ซึ่งเป็นตำรับยาที่มีไคร์เคอโร และกลุ่มที่ได้รับตำรับยาหอมนวโกฐใหม่ที่เอาไคร์เคอโรออกเมื่อกรอกสมุนไพรหรือยาดัง

กล่าวให้หนูในขนาดเทียบเท่ากับที่ใช้ในคน นาน 21 วันพบว่าไม่ทำให้เกิดพิษเฉียบพลันต่อไต (วัดจาก serum creatinine & urea ในวันที่ 7, 14 และ 21) และไม่ทำให้เกิดพิษจาก lipopolysaccharide ต่ออวัยวะภายในเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการวิจัยนี้ทำในช่วงเวลาสั้น ๆ และไม่ได้ศึกษาการเกิด aristolactam-DNA adduct ที่เยื่อบุผิวของทางเดินปัสสาวะของหนู จึงไม่สามารถบอกพิษระยะยาวของไคร์เคอโรชนิด *A. tagala* หรือยาหอมนวโกฐที่มีไคร์เคอโรเป็นองค์ประกอบได้ โดยเฉพาะในประเด็นความเสี่ยงของไคร์เคอโรหรือตำรับยาที่มีไคร์เคอโรในการก่อมะเร็งที่เยื่อบุผิวของทางเดินปัสสาวะส่วนบน¹²

อย่างไรก็ตาม จากหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่ชัดเจนของความเป็นพิษต่อไตและฤทธิ์ก่อมะเร็งในมนุษย์ของ aristolochic acid ที่ทำให้ IARC จัดให้ตำรับยาจากสมุนไพรที่มีพืชสกุล *Aristolochia*, พืชที่มี aristolochic acid และสาร aristolochic acid เป็นสารก่อมะเร็งในมนุษย์ เพื่อความปลอดภัยและเป็นการคุ้มครองผู้บริโภค ทางคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาจากสมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติจึงได้ตัดตัวยาคไคร์เคอโรออกจากตำรับยาแผนไทยในบัญชียาหลักแห่งชาติ 10 ตำรับ (ได้แก่ ยาหอมนวโกฐ ยาหอมแก้ลมวิงเวียน ยาหอมอินทจักร์ ยาธาตุนครจวบ ยาประสะกานพลู ยาประสะเจตพังคี ยามันหธาตุ ยาวิสัมพยาใหญ่ ยาเขียวหอม และยาอำมฤควาที) ตั้งแต่ปี 2554¹³ นอกจากนี้ ในประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาสามัญประจำบ้านแผนโบราณ พ.ศ. 2556¹⁴ ก็ได้ตัดรากไคร์เคอโรออกจากตัวยาน(1) ยาสามัญประจำบ้านแผนโบราณตามสรรพคุณยา ในกลุ่มสรรพคุณ “ยาแก้ไข้” และ “ยาบรรเทาหัด อีสุกอีใส” และออกจาก(2) ยาสามัญประจำบ้านแผนโบราณ

ตามตำรับยาแผนโบราณ 10 ตำรับ ได้แก่ ยาหอม นวโกฏ ยาหอมอินทจักร์ ยาธาตุนครจวบ ยาประสะ กานพลู ยาประสะเจตพังคี ยาตรีหอม ยามันทธาตุ ยาวิลัมพยาใหญ่ ยาเขียวหอม และยาอำมฤควาที และขณะนี้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ออกประกาศสำนักงาน เรื่อง แก้ไขทะเบียนตำรับยาที่มีไคร์เครือเป็นส่วนประกอบโดยให้ผู้รับอนุญาตที่มีทะเบียนตำรับยาที่มีไคร์เครือและพืชในกลุ่ม *Aristolochia* spp. เป็นส่วนประกอบ ดำเนินการแก้ไขทะเบียนตำรับยาของตนโดยให้ตัดส่วนประกอบที่เป็นพืชดังกล่าวข้างต้นออกจากทะเบียนตำรับยาภายใน 365 วัน นับจากวันประกาศในราชกิจจานุเบกษา ซึ่งประกาศฯ ฉบับนี้อยู่ระหว่างรอลงประกาศในราชกิจจานุเบกษา

ในส่วนของการบริการของรัฐ ซึ่งมีการผลิตและใช้ยาแผนไทย กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกได้มีหนังสือขอความร่วมมือจากหน่วยบริการสาธารณสุขของรัฐทุกแห่งที่ผลิตและ/หรือ ปรุงยาแผนไทยให้ตัดตัวยาไคร์เครือออกจากตำรับยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ และในเภสัชตำรับโรงพยาบาล รวมทั้งตัดออกจากรายการวัตถุดิบสมุนไพรที่ใช้ในการผลิตยาแผนไทย คือขอความร่วมมือให้งดเว้นการใช้ไคร์เครือในทุกตำรับยาแผนไทยที่ผลิตในโรงพยาบาล¹⁵ เพื่อเป็นการคุ้มครองผู้บริโภค

นอกจากนี้ ในปี 2558 เป็นต้นไป ประเทศไทย ในฐานะประเทศสมาชิกของประชาคมอาเซียน จะต้องปฏิบัติตามกฎระเบียบของอาเซียนที่ใช้ในการขึ้นทะเบียนยาแผนดั้งเดิม (traditional medicines) (ยาแผนโบราณตาม พ.ร.บ. ยาของไทย) และมาตรฐานการผลิตและควบคุมคุณภาพของอาเซียน ที่ตกลงร่วมกันตามมติของคณะทำงานผลิตภัณฑ์ยาแผน

โบราณและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (Traditional Medicines-Health Supplements Product Working Group-TMHS PWG) ของอาเซียนภายใต้คณะกรรมการที่ปรึกษาอาเซียนด้านมาตรฐานและคุณภาพ (ASEAN Consultative Committee on Standards and Quality-ACCSQ) ซึ่งได้จัดให้พืชสกุล *Aristolochia* ที่มี aristolochic acid เป็นสมุนไพรใน Negative list คือ เป็นหนึ่งใน “สารห้ามใช้” เป็นตัวยาในตำรับยาแผนโบราณและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ซึ่งหมายความว่ายาแผนโบราณและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารในประเทศไทย และประเทศอื่นในอาเซียนจะไม่มีตัวยาที่เป็นสมุนไพรจากพืชสกุล *Aristolochia* ที่มี aristolochic acid อีกต่อไปภายหลังข้อตกลงนี้มีผลบังคับใช้ ทั้งนี้เพื่อความปลอดภัยของผู้บริโภคในอาเซียน

อย่างไรก็ตามเพื่ออนุรักษ์ภูมิปัญญาการแพทย์แผนไทย และศึกษาความปลอดภัยของตำรับยาที่มีไคร์เครือเป็นองค์ประกอบกรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกมีแผนที่จะสนับสนุนทุนวิจัยแก่นักวิจัยเพื่อศึกษาวิจัยความเป็นพิษของสมุนไพรไคร์เครือและยาตำรับแผนไทยในบัญชียาหลักแห่งชาติที่มีไคร์เครือเป็นองค์ประกอบในสัตว์ทดลองในเชิงลึกต่อไปเพื่อหาหลักฐานว่าไคร์เครือในตำรับยาไทยมีปริมาณ aristolochic acid เท่าใด และถ้าให้สัตว์ทดลองกินยาตำรับนั้น ๆ จะพบพิษต่อไต เช่นเดียวกับรายงานการเกิดพิษต่อไตและมะเร็งที่ไตจากการให้ยาจากสมุนไพรที่ผสมพืชในสกุล *Aristolochia* หรือไม่¹⁶

เอกสารอ้างอิง

1. Sathornviriyapong S, Pichansoonthon C, Tiasakul R, Tiyanoranant S, Ruetrakul V. Botanical origin and identification of Krai-Krue Herbal Plant. Kasetsart J (Nat

- Sci) 2007;41:420-32.
2. วุฒิ วุฒิธรรมเวช. สารานุกรมสมุนไพร. กรุงเทพฯ: โอ.เอส. พรีนติ้งเฮาส์; 2540. หน้า 159.
 3. เสี่ยมพงษ์บุญรอด. ไม้เทศเมืองไทย: สรรพคุณยาเทศและยาไทย. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์กรุงธน; 2522. หน้า 128.
 4. ศูนย์พัฒนายาไทยและสมุนไพร กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก. เอกสารแจก
 5. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Aristolochia* species and aristolochic acids. Vol. 82. 2002. p. 69-127 & Summary of data reported and evaluation.
 6. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Plant containing aristolochic acid. Vol. 100A. 2012. p. 347-61. & Summary of data reported and evaluation.
 7. Agents classified by the IARC monographs. Vol. 1-106. p. 1. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsGroupOrder.pdf>.
 8. Arlt VM. Aristolochic acid: a potent human carcinogen found in traditional herbal remedies. ECNIS News. p. 11-4. Available from: <http://www.swan.ac.uk/cget/ejgt/ARLT.pdf>.
 9. Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: A worldwide problem. *Kidney International* 2008;74:158-69.
 10. Hollstein M, Moriya M, Grollman AP, Olivier M. Analysis of TP53 mutation spectra reveals the fingerprint of the potent environmental carcinogen, aristolochic acid. *Mutat Res.* 2013 Feb 17. [Epub ahead of print].
 11. Chen CH, Dickman KG, Moriya M, Zavdil J, Sidorenko VS, Edwards KL, et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:8241-6.
 12. Tripatara P, Onlamul W, Boonranasubkajorn S, Wattanarangsan J, Huabprasert S, Lumlerdkij N, et al. The safety of Homnawakod herbal formula containing *Aristolochiatagala* Cham. in Wistar rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2012;12:170-9.
 13. บัญชียาจากสมุนไพร แนบท้ายประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2554. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 128 ตอนพิเศษ 72 ง วันที่ 28 มิถุนายน 2554.
 14. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาสามัญประจำบ้านแผนโบราณ พ.ศ. 2556. ราชกิจจานุเบกษา ฉบับประกาศและงานทั่วไป เล่ม 130 ตอนพิเศษ 21 ง วันที่ 14 กุมภาพันธ์ 2556.
 15. หนังสือกรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก ที่ สธ 0503.04/ว162 ลงวันที่ 16 มกราคม 2556 เรื่องขอความร่วมมือตัดตัวยาคำไว้ครี้ออกจากตำรับยาที่ใช้ในสถานบริการ.