

งานวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบเทียบผลของฟ้าทะลายโจร กับฟาวิพิราเวียร์ ในการรักษาโควิด-19 ที่มีอาการน้อยหรือไม่มีอาการ

ศิรดา ภูริวัฒนพงศ์^{*§}, สันต์ ใจยอดศิลป์[†], ธรรมรัตน์ บุญสูง[‡], พอ ใจยอดศิลป์[†], ญาธิป ทิพระชะอาหาร^{*},
คมกิต กุลมโนชญา^{*}, เมธี ศรีเจริญ^{*}, วศินี เมฆวิฑูร^{*}, ชมภูนุช เศรษฐผล^{*}, วิราวัลย์ ผลจันทร์^{*}, จริญญา ทรงรัก^{*},
กอบแก้ว บุรพา^{*}, เจตน์ วันแต่ง[‡], ชลภัสสรณ์ เอื้อธนิยกานนท์[†]

^{*}โรงพยาบาลมวกเหล็ก ตำบลมิตรภาพ อำเภอมวกเหล็ก จังหวัดสระบุรี 18180

[†]ศูนย์สุขภาพเวลเนสสวีแคร์ ตำบลมิตรภาพ อำเภอมวกเหล็ก จังหวัดสระบุรี 18180

[‡]ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 4 กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข 18180

[§]ผู้รับผิดชอบบทความ: sirada.pur@gmail.com

บทคัดย่อ

บทนำและวัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของฟ้าทะลายโจรกับยาฟาวิพิราเวียร์ซึ่งจะทำการวิจัยได้กำหนดเป็นยามาตรฐานที่ใช้รักษาโควิด-19 ในประเทศไทย แตกต่างกันหรือไม่อย่างไรในผู้ป่วยที่มีอาการน้อยหรือไม่มีอาการ

วิธีการศึกษา: เป็นการวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบ โดยคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีอายุช่วง 18 ปี ถึงต่ำกว่า 60 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโควิด-19 ด้วยการตรวจ real time PCR test ในหอผู้ป่วยเฉพาะกิจโรงพยาบาลมวกเหล็ก ช่วงเดือนพฤศจิกายน 2564 ถึง เมษายน 2565 กับผู้ป่วยที่มีอาการน้อยหรือไม่มีอาการ โดยภาพเอกซเรย์ปอดแรกเริ่มไม่มีปอดอักเสบ จากนั้นนำผู้ป่วยทั้งหมดมาสุ่มตัวอย่างแบบจับสลากเพื่อรับการรักษาดังกล่าวสามกลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ได้ผงบดจากส่วนเหนือดินของฟ้าทะลายโจร (400 มก. ของผงบดในหนึ่งแคปซูล มีแอนโดรกราโฟไลด์ 11.35 มก.) 180 มก.ต่อวัน ติดต่อกัน 5 วัน กลุ่มที่ 2 ได้ผงบดจากเฉพาะส่วนใบของฟ้าทะลายโจร (400 มก. ของผงบดในหนึ่งแคปซูล มีแอนโดรกราโฟไลด์ 24 มก.) 180 มก.ต่อวัน ติดต่อกัน 5 วัน กลุ่มที่ 3 ได้กินยาฟาวิพิราเวียร์ 3,600 มก. ในวันแรก และ 1,600 มก.ต่อวัน ในวันที่ 2-5 ติดตามผู้ป่วยนาน 10 วัน โดยใช้การเปลี่ยนสีบ่งชี้ระดับความรุนแรงของโรค การเกิดปอดอักเสบขึ้นใหม่ และการลดลงของปริมาณไวรัส ในวันที่ 0, 5 และ 10 เป็นผลลัพธ์หลัก

ผลการศึกษา: พบว่าจากผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 231 คนแบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 77 คน เป็นชายร้อยละ 47.2 หญิงร้อยละ 52.8 อายุ 18-58 ปี พบเกิดภาวะปอดอักเสบระหว่างการวิจัยทุกกลุ่มไม่แตกต่างกัน ($p = 0.07$) เช่นเดียวกับไม่พบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ AST และ ALT ($p = 0.7$) การลดลงของปริมาณไวรัสไม่แตกต่างกัน กล่าวคือ ในวันที่ 10 กลุ่มที่ 1 ไวรัสลดลงเฉลี่ย 3.960 ± 1.354 กลุ่มที่ 2 ลดลงเฉลี่ย 3.943 ± 1.414 กลุ่มที่ 3 ลดลงเฉลี่ย 3.994 ± 1.284 ซึ่งไม่แตกต่างกัน ($p = 0.966$) และไม่มี การเปลี่ยนแปลงสีระดับความรุนแรงทางคลินิก

อภิปรายผล: ประสิทธิภาพของการใช้ฟ้าทะลายโจรและยาฟาวิพิราเวียร์ ในการรักษาโรคโควิด-19 ที่มีอาการน้อยไม่แตกต่างกัน พิจารณาทั้งในแง่ผลการเกิดปอดอักเสบใหม่ และการลดของปริมาณไวรัส จากวันที่ 1, 5 และ 10

ที่ 10 ไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบทั้ง 3 กลุ่ม และไม่มีการเปลี่ยนระดับความรุนแรงทางคลินิก

ข้อสรุปและข้อเสนอแนะ: ผงคสมุนไพรรักษาโควิด-19 ที่ได้จากส่วนเหนือดินและจากเฉพาะส่วนของใบ ให้ผลในการรักษาโควิด-19 ไม่แตกต่างจากยาฟาวิพิราเวียร์ แต่ฟ้าทะลายโจรหาง่ายและมีราคาถูกกว่า งานวิจัยนี้ จึงเสนอแนะในการรักษาโควิด-19 ที่มีอาการน้อยควรเลือกใช้ฟ้าทะลายโจรเป็นยาลำดับแรกเมื่อเทียบกับ ฟาวิพิราเวียร์

คำสำคัญ: ฟ้าทะลายโจร, ฟาวิพิราเวียร์, โควิด-19, แอนโดรกราโฟไลด์

Randomized-Controlled Trial to Compare the Efficacy of *Andrographis paniculata* Powder and Favipiravir for the Treatment of Mild COVID-19

Sirada Puriwatthanapong^{*,§}, Sant Chaiyodsilp[†], Thammarat Bunsoong[‡], Paul Chaiyodsilp[†], Yathip Tipasaharn^{*}, Kamik Kulmanote^{*}, Methi Sicharoen^{*}, Wasini Mekvitoon^{*}, Chompunuch Settapol^{*}, Jariya Songrak^{*}, Kobkaew Burapha^{*}, Wirawan Polchan^{*}, Cholpatsorn Euathanikkanon[†], Jate Wantang[‡]

^{*}Muaklek Hospital, Mitrapap Sub-District, Muak Lek District, Saraburi 18180 Thailand

[†]Wellness We Care Center, Mitrapap Sub-District, Muak Lek District, Saraburi 18180 Thailand

[‡]Regional Medical Service Center 4, Department of Medical Service, Ministry of Public Health, Mitrapap Sub-District, Muak Lek District, Saraburi 18180 Thailand

[§]Corresponding author: sirada.pur@gmail.com

Abstract

Introduction and Objective: This study sought to determine the effectiveness of the *Andrographis paniculata* (*fa thalai chon* in Thai) herb, in ground-powder form, in the treatment of COVID-19 compared to favipiravir, which is the current standard treatment regimen in Thailand.

Methods: The study was a randomized controlled trial in subjects aged 18 to under 60 years, who were diagnosed with COVID-19 by a positive RT-PCR test and were recruited from Muaklek Hospital from October 2021 to April 2022 classified as having mild disease. Patients were block randomized into three treatment groups. The first group was treated with ground powder of the aerial parts of *A. paniculata* (400 mg per capsule containing 11.35 mg of andrographolide) 180 mg/day for 5 days. The second group was treated with ground *A. paniculata* leaves (400 mg per capsule containing 24 mg of andrographolide) 180 mg/day for 5 days. The third group was treated with favipiravir at a dose of 3,600 mg on day 1 and 1,600 mg/day on days 2 to 5. Patients were followed up for 10 days, with worsening of clinical severity indicated by change in color category, new pulmonary infiltrations on x-ray, and viral load reduction on days 0, 5 and 10 as the primary outcomes.

Results: All 231 subjects were recruited to the study, with 77 assigned to each group. None of the groups had worsening of clinical severity indicated by change in color category. The difference in new pulmonary infiltrations between the groups was not statistically significant ($p = 0.07$), nor was the elevation in liver enzymes ($p = 0.7$). Viral loaded reduction did not differ significantly between each group. Log reduction on day 10 was 3.943 ± 1.354 in the first group, 3.943 ± 1.414 in the second group, and 3.994 ± 1.284 in the third group, which also showed no significant difference ($p = 0.996$).

Discussion: The efficacy of ground powder of both aerial parts and leaves of *A. paniculata* was not sig-

nificantly different from favipiravir in the treatment of COVID-19, whether measured by pulmonary infiltrations on x-ray, change in clinical severity, or viral load reduction, throughout the follow-up period of on days 0, 5 and 10.

Conclusion and Recommendation: Comparison of effectiveness between powders of both aerial parts and leaves of *A. paniculata* shows no significant differences from favipiravir in the treatment of mild COVID-19 apart from the cost, where *A. paniculata* is more accessible and affordable. The conclusion of the study supports the decision to use *A. paniculata* powder as first treatment for mild COVID-19.

Key words: *Andrographis paniculata*, favipiravir, COVID-19, andrographolide

บทนำและวัตถุประสงค์

เมื่อเกิดการระบาดของโควิด-19 ในประเทศไทย ได้มีการใช้ยาฟาวิพิราเวียร์เป็นยามาตรฐานในการรักษาโควิด-19 ในประเทศไทย ในขณะที่เดียวกันก็มีการใช้สมุนไพรฟ้าทะลายโจรรักษาโรคนี้อย่างกว้างขวางด้วย โดยที่ยังไม่มีหลักฐานการวิจัยแบบสุ่มเปรียบเทียบ (Randomized-Controlled Trial: RCT) ที่ได้ตีพิมพ์ยืนยันว่ายาทั้งสองมีประสิทธิผลในการรักษาโรคนี้หรือไม่อย่างไร ในส่วนของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรนั้นยังไม่เคยมีงานวิจัยแบบสุ่มเปรียบเทียบที่ใช้ยารักษาโควิด-19 ตีพิมพ์ไว้ ทั้งนี้การใช้ผงบดสมุนไพรฟ้าทะลายโจรรักษาโรคใน 2 รูปแบบ คือ (1) ผงบดจากส่วนเหนือดิน (aerial part) ของฟ้าทะลายโจร (2) ผงบดจากส่วนของใบของฟ้าทะลายโจร ก็ยังไม่มีการศึกษาว่า การใช้ทั้งสองวิธีนี้มีประสิทธิผลในการรักษาโรคแตกต่างกันหรือไม่

ฟาวิพิราเวียร์เป็นยาต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์ยังยั้งการแบ่งตัวของไวรัสผ่านการยับยั้งเอนไซม์ RNA polymerase ผลิตที่ประเทศญี่ปุ่นเพื่อใช้รักษาไข้หวัดใหญ่ในปี พ.ศ. 2557 ต่อมาเมื่อมีการระบาดของโควิด-19 ยานี้ถูกนำมาใช้รักษาโรคนี้ โดยมีผลวิจัยทั้งที่บ่งชี้ว่ามีประสิทธิผลและไม่มีประสิทธิผล ได้มี

งานวิเคราะห์อภิมานผลการวิจัยแบบสุ่มเปรียบเทียบ (meta-analysis of RCT) เพื่อประเมินผลของการใช้ฟาวิพิราเวียร์รักษาโควิด-19 เทียบกับกลุ่มควบคุม ด้วยยาต้านไวรัสอื่นรวมทั้งสิ้น 9 งานวิจัย พบว่า ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในช่วงเวลาการติดตาม 7 วันดีกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่แตกต่างกันในการใช้ออกซิเจน อัตราการเข้ารักษาไอซียูและอัตราการตายรวม^[1]

ยาฟาวิพิราเวียร์เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย ยังไม่มีรายงานว่าทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง จากการศึกษานในประเทศตุรกีพบผลข้างเคียงการเกิดเอ็นไซม์ของตับและ total bilirubin สูงผิดปกติร้อยละ 13 ขณะใช้รักษาโควิด-19 แต่หายเองโดยไม่ต้องทำการรักษาใด ๆ^[2] และมีรายงานความสัมพันธ์ระหว่างระดับของการเกิดพิษต่อตับกับขนาดของฟาวิพิราเวียร์ที่ใช้ (dose-liver toxicity relation)^[3], มีรายงานผู้ป่วยที่กินฟาวิพิราเวียร์ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงที่น่ากังวล พบการเกิดกรดยูริกสูง ไม่มีหลักฐานเพียงพอที่ยาทำให้เกิดภาวะทารกพิการในครรภ์ (teratogenicity)^[4] การศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยที่ได้รับฟาวิพิราเวียร์รักษาโควิด-19 เพื่อดูผลของยาต่อระบบเม็ดเลือด พบว่ายานี้กดการทำงานของเม็ด

เลือดแดง โดยไม่มีความผิดปกติของเม็ดเลือดอื่น^[5] และมีรายงานผู้ป่วยสองรายที่มีไข้สูงหลังได้รับยาฟาวิพิราเวียร์โดยที่อาการทางคลินิกทุกอย่างสงบแล้ว^[6]

ฟ้าทะลายโจร เป็นพืชสมุนไพรที่มีแอนโดรกราโฟไลด์เป็นสารออกฤทธิ์หลัก ซึ่งงานวิจัยที่ได้หวั่นพบว่าแอนโดรกราโฟไลด์สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ main protease ซึ่งเกี่ยวข้องกับการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสซาร์ส-โคโรนา-2 ต้นเหตุของโควิด-19^[7] กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือกร่วมกับกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์และองค์การเภสัชกรรม ทำการศึกษาระดับ Pre-clinic ทดสอบฤทธิ์ของสารสกัดฟ้าทะลายโจร และ andrographolide ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 ด้วยวิธี Plaque reduction assay พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อไวรัส (viral inactivation test) และฤทธิ์ต้านการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส (antiviral test) ในหลอดทดลอง^[8] ต่อมาคณะนักวิจัยจากมหาวิทยาลัยมหิดล ได้ตีพิมพ์ผลการวิจัยในห้องทดลองซึ่งยืนยันว่าสารสกัดหยาบของฟ้าทะลายโจรและสารแอนโดรกราโฟไลด์สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสในเซลล์เยื่อบุปอดมนุษย์ได้และยังพบว่ามีความปลอดภัยต่อเซลล์สมอง ปอด ตับ ไต ลำไส้เล็ก^[9]

ผลของการใช้ฟ้าทะลายโจรรักษาโควิด-19 ในคนเริ่มปรากฏในลักษณะของข้อมูลเชิงระบาดวิทยาเมื่อมีสถานการณ์ระบาดเป็นกลุ่มก้อนของโรคโควิด-19 ในเรือนจำทั่วประเทศไทยเดือนพฤษภาคม 2564 ถึงมิถุนายน 2564 รายงานพบว่าสารสกัดฟ้าทะลายโจรช่วยรักษาอาการรุนแรงได้ ผลการรักษาโดยรวมเมื่อเทียบกับการติดเชื้อทั้งประเทศจำนวนผู้ป่วย 345,027 คน ตายสะสม 2,791 คน (ร้อยละ 0.8) ในขณะที่ในเรือนจำมีผู้ป่วยติดเชื้อจำนวน 37,656 คน เสียชีวิต 47 คน คิดเป็นร้อยละ 0.1 โดย

พบว่าผู้ติดเชื้อในเรือนจำที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจรมีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่าถึง 8 เท่า^[10] ได้มีการทำวิจัยในรูปแบบตามรุ่นย้อนหลัง (retrospective cohort study) ในโรงพยาบาล 9 แห่งที่รับผู้ป่วยโดยการให้ฟ้าทะลายโจรที่มีแอนโดรกราโฟไลด์ 180 มก.ต่อวันนาน 5 วันร่วมกับการรักษาทางการแพทย์แผนปัจจุบัน จำนวน 309 ราย พบภาวะปอดอักเสบ 3 ราย ร้อยละ 0.9 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาฟ้าทะลายโจร จำนวน 526 ราย พบภาวะปอดอักเสบ 77 ราย ร้อยละ 14.6 พบว่ากลุ่มที่ได้รับฟ้าทะลายโจรเกิดปอดอักเสบน้อยกว่า (0.97% vs 14.64%, $p < 0.001$)^[8] อีกหนึ่งงานวิจัยที่ทำกับคนไข้ในด่านกักกันโรคในรูปแบบการวิจัยแบบสุ่มเปรียบเทียบ ใช้ผู้ป่วย 57 คน สุ่มตัวอย่างแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มหนึ่ง 29 คน ให้กินฟ้าทะลายโจร ซึ่งมีแอนโดรกราโฟไลด์ 180 มก.ต่อวันนาน 5 วัน อีกกลุ่มหนึ่ง 28 คน ให้ยาหลอก พบว่ากลุ่มกินฟ้าทะลายโจรเกิดปอดอักเสบน้อยกว่า (0% vs 10.7%) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.112$)^[11]

ในด้านความปลอดภัยของยาฟ้าทะลายโจรมีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ผลิตภัณฑ์จากสมุนไพร/ยาแผนไทยเก็บข้อมูล 10 ปี ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ฟ้าทะลายโจรโดยการตอบแบบสอบถามจำนวน 248 ราย พบมีการแพ้ที่รุนแรงต้องรักษาในโรงพยาบาล 16 ราย เป็น anaphylactic shock 5 ราย, anaphylactic reaction 4 ราย และ angioedema 4 ราย^[12] มีการศึกษาผู้ป่วยโควิด-19 อาการรุนแรงน้อย จำนวน 6 รายที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจร (มีแอนโดรกราโฟไลด์ 180 มก.ต่อวัน) ติดต่อกัน 5 วัน พบว่าความรุนแรงของอาการไอ เจ็บคอ ปริมาณเสมหะ และความรุนแรงของอาการปวดศีรษะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P -value < 0.05) ทั้ง

ในวันที่ 3 และ 5 นอกจากนี้พบว่า ผู้ป่วย 3 ราย ตรวจไม่พบเชื้อไวรัสในวันที่ 5 ของการรักษา ในด้านความปลอดภัย ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ใดในผู้ป่วยทุกราย แต่พบว่ามี 1 รายที่มีค่า Alanine Aminotransferase (ALT) เพิ่มขึ้นเป็น 1.7 เท่า ของค่าปกติในวันที่ 5 และ 1 รายที่มีแนวโน้มของค่า Aspartate aminotransferase (AST) และ ALT สูงขึ้นแต่ไม่เกินค่าปกติและกลับสู่ค่าปกติหลังจากสิ้นสุดการรักษา^[9] และมีงานวิจัยแบบ RCT ในผู้ป่วย 862 คน เพื่อเปรียบเทียบการใช้ผงบดฟ้าทะลายโจร ขนาดแอนโดรกราโฟไลด์ 20 มก.ต่อแคปซูล วันละ 3 ครั้ง นาน 4 วัน เปรียบเทียบกับยาหลอกในการรักษาการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนพบว่าไม่ผลไม่พึงประสงค์ของฟ้าทะลายโจรเกิดขึ้นร้อยละ 4.3 โดยทั้งหมดเป็นภาวะแทรกซ้อนระดับไม่รุนแรงและไม่แตกต่างจากกลุ่มกินยาหลอก^[13]

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาว่ายาฟ้าทะลายโจรมีประสิทธิผลในการรักษาโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงน้อย ระยะเริ่มติดเชื้อแตกต่างจากฟ้าทะลายโจรหรือไม่ และผงบดจากส่วนเหนือดินของฟ้าทะลายโจรมีประสิทธิผลในการรักษาโรคโควิด-19 ระยะเริ่มติดเชื้อแตกต่างจากผงบดส่วนของใบ ในขนาดแอนโดรกราโฟไลด์ที่เท่ากันหรือไม่

ระเบียบวิธีศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ที่ผ่านการรับรองด้านจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดสระบุรี หมายเลขรับรอง EC 010/2564 ลงวันที่ 14 กันยายน 2564 ทำการศึกษา ระหว่างเดือนตุลาคม 2564 ถึง เมษายน 2565 ซึ่งเป็นระยะการระบาดระลอกที่ 4 ต่อระลอกที่ 5

1. วัตถุประสงค์

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง คัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีอายุระหว่าง 18 ปี ถึงต่ำกว่า 60 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโควิด-19 ด้วยการตรวจ RT-PCR test ได้ผลบวก เป็นผู้ป่วยสีเขียว และถูกปรับไว้ในหอผู้ป่วยเฉพาะกิจโรงพยาบาลมวกเหล็ก (Muaklek hospital) ภายในเวลาไม่เกิน 72 ชั่วโมง นับตั้งแต่วันที่วินิจฉัยโรคได้ โดยภาพเอกซเรย์ปอดแรกจับไม่มีการแสดงของปอดอักเสบ ไม่อยู่ในภาวะตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ไม่เป็นโรคเรื้อรัง ได้แก่ โรคอ้วน โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไตเรื้อรัง โรคปอดเรื้อรัง โรคตับแข็ง โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง และไม่อยู่ในระหว่างกินยารักษา

ขนาดกลุ่มตัวอย่าง คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างด้วยการวิเคราะห์ power analysis โดยกำหนดค่า effect size = 0.3, alpha = 0.05, power of test = 0.90, DF = 9 ประเมินค่าขนาดตัวอย่างแบบทดสอบสมมติฐานสองทางคำนวณด้วยโปรแกรม G*Power version 3.1.9.7 ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างขั้นต่ำ 221 คน เพื่อลดความเสี่ยงต่อการถอนตัวออกจากการวิจัย (คาดว่าจะมีสัปดาห์อยู่ที่ ร้อยละ 5) จึงใช้ขนาดตัวอย่างรวมในการศึกษาครั้งนี้ 231 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มตามเงื่อนไขการทดลอง 3 เงื่อนไข ได้จำนวนกลุ่มละ 77 คน

2. วิธีการศึกษา

2.1 การสุ่มตัวอย่างผู้ป่วย กลุ่มตัวอย่างได้ถูกแบ่งเข้าสู่เงื่อนไขการศึกษา 3 กลุ่มแบบจัดบล็อก (block randomization) เพื่อป้องกันไม่ให้อาการทำนายลำดับที่และอคติที่เกิดจากการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างได้

ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการสุ่มตัวอย่างแบบจัด

บล็อก (block randomization) ออกเป็น 3 กลุ่ม เพื่อ
รับการรักษาที่ต่างกัน 3 แบบ คือ

กลุ่มที่ 1 ให้กินผงบดจากส่วนเหนือดินของ
ฟ้าทะลายโจร (400 มก. ของผงบดต่อหนึ่งแคปซูล มี
แอนโดรกราโฟไลด์ 11.35 มก.) ครั้งละ 4 แคปซูล
วันละ 4 ครั้ง ติดต่อกัน 5 วัน (ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์
181.6 มก. ต่อวัน นาน 5 วัน)

กลุ่มที่ 2 ให้กินผงบดจากเฉพาะส่วนใบของ
ฟ้าทะลายโจร (400 มก. ผงบดต่อหนึ่งแคปซูล
มีแอนโดรกราโฟไลด์ 24 มก.) ครั้งละ 2 แคปซูล วัน
ละ 4 ครั้ง ติดต่อกัน 5 วัน (ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์
192 มก. ต่อวัน นาน 5 วัน)

กลุ่มที่ 3 ให้กินยาฟาวิพิราเวียร์ (200 มก. ต่อ
เม็ด) 3,600 มก. ในวันแรก และ 1,600 มก. ต่อวัน ใน
วันที่ 2-5 (รวม 10,000 มก. ต่อคน)

ติดตามผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มนาน 10 วัน โดยให้การ
เกิดปอดอักเสบขึ้นใหม่ ปริมาณไวรัส และการเปลี่ยน
สีปัสสาวะความรุนแรงของโรค ในวันที่ 0, 5, 10 เป็นตัวชี้
วัดหลัก

2.2 การวิเคราะห์ทางสถิติ การวิเคราะห์ข้อมูล
ทั้งหมดใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูปทางสถิติ
SPSS (Statistical Package for the Social
Sciences) ในการประมวลผลข้อมูล แบ่งการนำเสนอ
ออกเป็น 2 ส่วน คือ

การวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นเพื่อให้ทราบ
ลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง : การวิเคราะห์และนำเสนอ
ข้อมูลทางสถิตินั้น หากตัวแปรที่นำมาวิเคราะห์เป็น
ตัวแปรแบบนามมาตราบจะนำเสนอข้อมูลด้วยตาราง
การแจกแจงความถี่และการกระจายร้อยละ ส่วนใน
กรณีที่ตัวแปรเป็นตัวแปรระดับช่วงจะนำเสนอข้อมูล
เพิ่มเติมด้วยโดยใช้ค่าเฉลี่ย (Mean, \bar{x}) และส่วนเบี่ยง

เบนมาตรฐาน (S.D.)

การวิเคราะห์การแปรผัน 2 ทาง (bivariate
Analysis) : โดยใช้การวิเคราะห์แบบตารางไขว้
(cross-tabulation) และการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ค่า
เฉลี่ย เพื่อแสดงลักษณะทั่วไปและแสดงความสัมพันธ์
ของตัวแปรที่ศึกษาและตรวจสอบความสัมพันธ์
ระหว่างตัวแปรตามและตัวแปรอิสระว่ามีนัยสำคัญ
ทางสถิติหรือไม่ด้วยค่าไคสแควร์ (χ^2) และการเปรียบเทียบ
คุณลักษณะ (characteristic) ของผู้ป่วยด้วย
สถิติวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบวัดซ้ำ (repeated
measures ANOVA) กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่
 $p < 0.05$

โดยกำหนดผลลัพธ์การศึกษาดังนี้

ผลลัพธ์หลัก (primary outcome) คือ

(1) การเกิดปอดอักเสบขึ้นใหม่ (new pulmo-
nary infiltration) วินิจฉัยจากการอ่านฟิล์มเอกซเรย์
ปอด แบบ double blind โดยแพทย์ผู้รักษาหรือ
รังสีแพทย์ที่ได้รับการปรึกษา

(2) ปริมาณไวรัส (viral load) ในวันที่ 0, 5, 10
ของการวิจัย

(3) การเปลี่ยนสีปัสสาวะระดับความรุนแรงของโรค
จากสีหนึ่งไปเป็นอีกสีหนึ่ง

สีเขียว คือ ไม่มีอาการหรือ มีอาการน้อย
อุณหภูมิไม่เกิน 37.6°C . ชีพจรไม่
เกิน 90 ครั้ง/นาที อัตราการหายใจไม่
เกิน 25 ครั้ง/นาที, $\text{O}_2\text{ Sat}$ 96% ขึ้นไป
โดยไม่ใช้ออกซิเจน

สีเหลือง คือ (1) มีอาการมาก หรือ (2) ชีพจรเกิน
90 ครั้ง/นาที (3) หอบเหนื่อยหายใจ
เร็วเกิน 25 ครั้ง/นาที

หรือ (4) O2 Sat 93-95% โดยไม่ใช้ออกซิเจน (5) ภาพเอกซเรย์มี new infiltration

สีแดง คือ มีภาวะหายใจล้มเหลว

ผลลัพธ์รอง (secondary outcomes) คือ

(1) ตัวชี้วัดการอักเสบ (CRP) เมื่อวันที่ 1 และ

10

(2) การต้องเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล (hospital admission) ใน 30 วัน นับจากวันได้รับการวินิจฉัย

(3) การต้องเข้ารับรักษาในไอซียู. (ICU admission) ใน 30 วัน นับจากวันได้รับการวินิจฉัย

(4) การเสียชีวิตใน 30 วัน (30 day mortality) นับจากวันได้รับการวินิจฉัย

(5) ภาวะแทรกซ้อนของการรักษา (การทำงานของตับ, การทำงานของไต, การเปลี่ยนแปลงอาการทางร่างกายจากยา)

ผลการศึกษา

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

ผู้เข้าร่วมวิจัยในการศึกษาคั้งนี้ มีจำนวนทั้งสิ้น 231 ราย แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับผงบดจากส่วนเหนือดินของฟ้าทลายโจร 77 ราย กลุ่มที่ได้ผงบดจากเฉพาะส่วนใบของฟ้าทลายโจร 77 ราย และกลุ่มที่ได้รับฟาวิพิราเวียร์ 77 ราย จากการเปรียบเทียบโดยใช้สถิติไคร์สแควร์ เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของกลุ่มตัวอย่าง พบว่าเป็นเพศชาย คิดเป็นร้อยละ 52.8 ในขณะที่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 47.2 ตามลำดับ มีอายุน้อยที่สุด 18 ปี อายุมากที่สุด 58 ปี และมีอายุเฉลี่ย 34.2 ± 10.83 ปี กลุ่มตัวอย่างมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในค่าดัชนีมวลกาย

โดยมีค่าดัชนีมวลกายน้อยที่สุด 13.8 มากที่สุด 31.2 และมีค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22.9 ± 3.5 ลักษณะทางประชากรของกลุ่มตัวอย่าง และเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ Covid-19 สายพันธุ์เดลต้า (Delta) เกือบเดียวกับสายพันธุ์โอไมครอน (Omicron) (Table 1)

ส่วนที่ 2 ข้อมูลทางคลินิก

จากผู้เข้าร่วมวิจัยในการศึกษานี้ จำนวน 231 ราย พบว่า มี 2 ราย ที่ออกจากการศึกษาวิจัย (discontinuation) ในวันที่ 6 ของแผนการรักษา ซึ่งเป็นกลุ่มตัวอย่างที่เป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 จำนวน 1 ราย และกลุ่มที่ 3 จำนวน 1 ราย เนื่องจากปฏิเสธการตรวจติดตามจนครบ 10 วัน ผลการศึกษา พบดังนี้

2.1 ผลเอกซเรย์ปอด (CXR) ในวันที่ 1, 5 และ 10

พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดมีผลเอกซเรย์ปอดปกติในวันที่ 1 ส่วนในวันที่ 5 พบว่ามีผลผิดปกติจำนวน 5 ราย เป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 จำนวน 1 ราย และกลุ่มที่ 2 จำนวน 4 ราย ในขณะที่ในวันที่ 10 พบว่า กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดมีผลเอกซเรย์ปอดปกติร้อยละ 100 (Table 2) เมื่อพิจารณาผู้ป่วยที่ทำการทดลองกับการเกิดภาวะปอดอักเสบในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ที่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ($\chi^2 = 5.315, P\text{-value} = 0.070$)

2.2 ผลการตรวจ RT-PCR ในวันที่ 1, 5 และ 10

ผลการตรวจ RT-PCR ผู้เข้าร่วมวิจัยมีผลการตรวจ detected ลดลงจากการติดตามในวันที่ 1, 5 และ 10 จากการเปรียบเทียบโดยใช้สถิติไคสแควร์ เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของกลุ่มตัวอย่าง พบว่า กลุ่มตัวอย่างไม่มีความแตกต่างของผลการตรวจ

Table 1 Percentage of patients participated in each research group. Classified according to general information.

General Information	Percentage of patients in the group (number of patients)			P-value
	Group 1 ground powder of the aerial parts of <i>A. paniculata</i> n = 77	Group 2 ground powder of the leave of <i>A. paniculata</i> n = 77	Group 3 Favipiravir n = 77	
Sex				0.110
Male	61.0 (47)	44.2 (34)	53.2 (41)	
Female	39.0 (30)	55.8 (43)	46.8 (36)	
Age (Years)				0.910
Below or equals to 30	40.3 (31)	46.8 (36)	49.4 (38)	
31-40	27.3 (21)	20.8 (16)	23.4 (18)	
41-50	19.5 (15)	20.8 (16)	18.2 (14)	
51 and above	13.0 (10)	11.7 (9)	9.1 (7)	
Marital Status				0.689
Single	89.6 (69)	85.7 (66)	89.6 (69)	
Married	10.4 (8)	14.3 (11)	10.4 (8)	
Body Mass Index (BMI)				0.037*
Underweight (< 18.5)	9.1 (7)	11.7 (9)	7.8 (6)	
Normal (18.5-22.9)	37.7 (29)	53.2 (41)	42.9 (33)	
Overweight (23.0-24.9)	18.2 (14)	6.5 (5)	26.0 (20)	
Obese (≥ 25.0)	35.1 (27)	28.6 (22)	23.4 (18)	
SARS-CoV-2 Strain				0.636
Delta Strain	55.3 (42)	49.3 (36)	48.0 (36)	
Omicron Strain	44.7 (34)	50.7 (37)	52.0 (39)	

*Statistically significant at level < 0.05

**Statistically significant at level < 0.01

RT-PCR ในวันที่ 1, 5 และ 10 โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้
รับฟาวิพิราเวียร์ มีสัดส่วนของผล detected ลด
ลงสูงสุด รองลงมาคือ ผงบดจากส่วนเหนือดินของ
ฟ้าทะลายโจร และผงบดจากเฉพาะส่วนใบของ
ฟ้าทะลายโจร ตามลำดับ (Table 3) เมื่อพิจารณาตาม
กลุ่มผู้ป่วยพบว่าผลเป็นไปในทิศทางเดียวกัน กลุ่มที่
1 ผล detected ลดลง เป็นร้อยละ 76.6 ในวันที่ 5 และ

ร้อยละ 28.6 ในวันที่ 10 กลุ่มที่ 2 มีผล detected ลด
ลง เป็นร้อยละ 70.1 ในวันที่ 5 และร้อยละ 20.8 ในวัน
ที่ 10 และกลุ่มที่ 3 มีผล detected เป็นร้อยละ 79.2
ในวันที่ 5 และร้อยละ 35.1 ในวันที่ 10 ตามลำดับ
(Table 3) ผลตรวจที่รายงานเป็น inconclusive
หมายถึงตรวจพบที่ให้ผลกำกวม

Table 2 Chest X-ray result (CXR) at Day 1, 5, and 10 of each patient group

Day Examined	Percentage of patients in group (number of patients)						P-value
	Group 1 Grounded powder from parts of <i>A. paniculate</i> above ground n = 77		Group 2 Grounded powder from leaves of <i>A. paniculata</i> n = 77		Group 3 Favipiravir n=77		
	Normal	Abnormal	Normal	Abnormal	Normal	Abnormal	
Day1	100.0 (77)		100.0 (77)		100.0 (77)		N/A
Day 5	98.7 (75)	1.3 (1)	94.8 (73)	5.2 (4)	100.0 (76)		0.310
Day 10	100.0 (76)		100.0 (77)		100.0 (76)		N/A

*Statistically significant at level < 0.05

**Statistically significant at level < 0.01

Table 3 RT-PCR result at Day 1, 5, and 10 of each patient group

Date Examined	Percentage of patients in group (number of patients)									P-value
	Group 1 Ground powder of the aerial parts of <i>A. paniculata</i> n = 77			Group 2 Ground powder from leaves of <i>A. paniculata</i> n = 77			Group 3 Favipiravir n = 77			
	Not detected	Detected	Inconclusive	Not detected	Detected	Inconclusive	Not detected	Detected	Inconclusive	
Day 1	0	100.0 (77)	0	0	100.0 (77)	0	0	100.0 (77)	0	N/A
Day 5	11.7 (9)	76.6 (59)	10.4 (8)	14.3 (11)	70.1 (54)	13.0 (10)	9.1 (7)	79.2 (61)	9.1 (7)	0.755
Day 10	54.5 (42)	28.6 (22)	15.6 (12)	58.4 (45)	20.8 (16)	18.2 (14)	54.5 (42)	35.1 (27)	9.1 (7)	0.258

*Statistically significant at level < 0.05

**Statistically significant at level < 0.01

2.3 ปริมาณไวรัส (viral load) ในวันที่ 1, 5 และ 10 (หน่วยวัด log 10 copies/ml)

เมื่อเปรียบเทียบปริมาณไวรัส (viral load) โดยรวมของกลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่ม ในวันที่ 1, 5 และ 10 โดยใช้สถิติความแปรปรวนทางเดียวแบบวัดซ้ำ (one-way repeated-measures ANOVA) พบว่า ปริมาณไวรัส (viral load) ของผงบดจากส่วนเหนือดินของฟ้าทะลายโจร ผงบดจากเฉพาะส่วนใบของฟ้าทะลายโจร และยาฟาวิพิราเวียร์ ในวันที่ 1, 5 และ 10 มีปริมาณไวรัสแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($F(2,228) = 220.031, p < 0.001$) (Table 4)

เมื่อพิจารณาปริมาณไวรัส ในวันที่ 1, 5 และ 10 ของกลุ่มผู้ป่วย พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 มีปริมาณไวรัสเฉลี่ยในวันที่ 1 เท่ากับ 3.917 ± 1.361 วันที่ 5 เท่ากับ 2.456 ± 1.091 และวันที่ 10 เท่ากับ 1.519 ± 0.450 กลุ่มที่ 2 มีปริมาณไวรัสเฉลี่ยในวันที่ 1 เท่ากับ 3.914 ± 1.432 วันที่ 5 เท่ากับ 2.548 ± 1.141 และวันที่ 10 เท่ากับ 1.451 ± 0.467 และกลุ่มที่ 3 โดยเฉลี่ยในวันที่ 1 เท่ากับ 3.970 ± 1.297 วันที่ 5 เท่ากับ 2.510 ± 1.002 และวันที่ 10 เท่ากับ 1.548 ± 0.658 (Table 5)

Table 4 ANOVA table shows the effect of viral load on ground powder of the aerial parts of *A. paniculata*, ground powder of *A. paniculata* leaves and Favipiravir on Day 1, 5 and 10 (log 10 copies/ml)

	SS	df	MS	F
Between groups	376.33	2	188.16	220.031**
Within group	194.98	228	0.855	
Total	571.31	231		

** $p < 0.001$, SS = Sum of Square, MS = Mean Square

Table 5 Viral load test result at Day 1, 5, and 10 of each patient group (log 10 copies/ml)

Patient group	Date examined	Mean	S.D.	F-test
Group 1 Ground powder of the aerial parts of <i>A. paniculata</i>	Day 1	3.917	1.361	0.040
	Day 5	2.456	1.090	
	Day 10	1.519	0.450	
Group 2 Ground powder of <i>A. paniculata</i> leaves	Day 1	3.914	1.432	0.120
	Day 5	2.548	1.141	
	Day 10	1.451	0.467	
Group 3 Favipiravir	Day 1	3.970	1.297	0.363
	Day 5	2.510	1.003	
	Day 10	1.548	0.658	

2.4 ค่า WBC

ผลการตรวจค่า WBC ในวันที่ 1 และ 10 พบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดมีค่า WBC อยู่ในเกณฑ์ปกติ เมื่อทำการทดสอบความแตกต่างทางสถิติของค่า WBC จากผลการตรวจในวันที่ 1 และวันที่ 10 ของกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม พบว่า ผลการตรวจ WBC ในวันที่ 1 และวันที่ 10 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (ผลการตรวจในวันที่ 1 มีค่า $F\text{-test} = 3.477$, $P\text{-Value} = 0.033$ และผลการตรวจในวันที่ 10 มีค่า $F\text{-test} = 4.330$, $P\text{-Value} = 0.014$) (Table 6) เมื่อเปรียบเทียบค่า WBC ของวันที่ 1 และวันที่ 10 ระหว่าง 3 กลุ่ม โดยใช้สถิติความแปรปรวน

ทางเดียวแบบวัดซ้ำ (one-way repeated-measures ANOVA) พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Table 6)

2.5 ค่า BUN

ผลการตรวจค่า BUN ในวันที่ 1 และ 10 พบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดมีค่า BUN อยู่ในเกณฑ์ปกติ เมื่อทำการทดสอบความแตกต่างทางสถิติของค่า BUN จากผลการตรวจในวันที่ 1 และวันที่ 10 ของกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม โดยใช้สถิติความแปรปรวนทางเดียวแบบวัดซ้ำ (one-way repeated-measures ANOVA) ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ ($p > 0.05$) (Table 6)

Table 6 Blood test result at Day 1 and 10 of patient group

	Blood test result (mean \pm SD)							
	Group 1		Group 2		Group 3		P-value	
	Day 1	Day 10	Day 1	Day 10	Day 1	Day 10	Day 1	Day 10
WBC (cell/mm ³)	6,438.8 \pm 1,628.5	8,146.6 \pm 1,746.9	5,769.2 \pm 1,414.4	7,339.7 \pm 1,684.1	6,119.4 \pm 1,672.9	7,715.9 \pm 1,625.3	0.033*	0.014*
BUN (mg/dL)	11.2 \pm 2.8	10.9 \pm 2.6	10.2 \pm 2.7	10.3 \pm 2.1	11.0 \pm 2.9	10.8 \pm 2.9	0.079	0.228
Creatinine (mg/dL)	0.8 \pm 0.17	0.79 \pm 0.18	0.76 \pm 0.16	0.70 \pm 0.14	0.79 \pm 0.18	0.76 \pm 0.17	0.280	0.005*
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	110 \pm 14.4	110.7 \pm 15.9	111.6 \pm 14.5	117.1 \pm 13.0	111.4 \pm 14.8	114.6 \pm 14.5	0.762	0.028*
AST (Units/L)	34.5 \pm 21.0	32.5 \pm 16.9	31.8 \pm 20.6	34.6 \pm 19.0	32.5 \pm 16.9	34.6 \pm 19.2	0.678	0.748
ALT (Units/L)	36.3 \pm 37.0	44.3 \pm 34.4	29.5 \pm 22.3	48.7 \pm 44.4	32.1 \pm 27.3	48.4 \pm 34.6	0.362	0.726
Total bilirubin (mg/dL)	0.47 \pm 0.23	0.53 \pm 0.23	0.69 \pm 1.79	0.58 \pm 0.27	0.78 \pm 2.92	0.55 \pm 0.23	0.611	0.412
Direct bilirubin (mg/dL)	0.19 \pm 0.09	0.19 \pm 0.10	0.18 \pm 0.08	0.19 \pm 0.09	0.17 \pm 0.07	0.18 \pm 0.07	0.411	0.720
CRP (mg/L)	10.7 \pm 12.3	4.7 \pm 7.6	8.7 \pm 9.1	5.1 \pm 13.6	9.1 \pm 11.2	3.3 \pm 2.6	0.478	0.436
HbA1c (%)	5.0 \pm 0.6	5.0 \pm 0.6	4.9 \pm 0.4	4.9 \pm 0.4	5.1 \pm 1.1	5.0 \pm 0.6	0.513	0.540

*Statistically significant at level < 0.05

**Statistically significant at level < 0.01

2.6 ค่า Creatinine

ผลการตรวจค่า Creatinine ในวันที่ 1 และ 10 พบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยมีค่า Creatinine อยู่ในเกณฑ์ปกติ เมื่อทำการทดสอบความแตกต่างทางสถิติของค่า Creatinine จากผลการตรวจในวันที่ 1 และวันที่ 10 ของกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ในวันที่ 1 (มีค่า $F\text{-test} = 1.357$, $P\text{-Value} = 0.259$) แต่พบว่ามีค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ในผลการตรวจในวันที่ 10 (มีค่า $F\text{-test} = 1.077$, $P\text{-Value} = 0.342$) (Table 6)

2.7 ค่า eGFR

ผลการตรวจค่า eGFR ในวันที่ 1 และ 10 พบว่า ทั้งหมดมีค่า eGFR อยู่ในเกณฑ์ปกติ เมื่อทำการทดสอบความแตกต่างทางสถิติของค่า eGFR จากผลการตรวจในวันที่ 1 และวันที่ 10 ของกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ในผลการตรวจในวันที่ 1 (มีค่า $F\text{-test} = 0.272$, $P\text{-Value} = 0.762$) แต่พบว่ามีค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ในผลการตรวจในวันที่ 10 (มีค่า $F\text{-test} = 3.651$, $P\text{-Value} = 0.028$) (Table 6)

2.8 ค่า AST, ALT, Total bilirubin และ Direct bilirubin

ผลการตรวจค่า AST, ALT ในวันที่ 1 และ 10 พบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดมีค่า AST, ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติ เมื่อทำการทดสอบความแตกต่างทางสถิติของค่า AST, ALT จากผลการตรวจในวันที่ 1 และวันที่ 10 ของกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (ผลการตรวจ AST ในวันที่ 1 มีค่า $F\text{-test} = 0.390$, $P\text{-Value}$

$= 0.678$ และผลการตรวจในวันที่ 10 มีค่า $F\text{-test} = 0.291$, $P\text{-Value} = 0.748$ ผลการตรวจ ALT ในวันที่ 1 มีค่า $F\text{-test} = 1.021$, $P\text{-Value} = 0.362$ และผลการตรวจในวันที่ 10 มีค่า $F\text{-test} = 0.321$, $P\text{-Value} = 0.726$) (Table 6)

ผลการตรวจค่า Total bilirubin ในวันที่ 1 และ 10 พบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดมีค่า Total bilirubin อยู่ในเกณฑ์ปกติ (ค่าปกติ < 2 mg/dL) เมื่อทำการทดสอบความแตกต่างทางสถิติของค่า Total bilirubin จากผลการตรวจในวันที่ 1 และวันที่ 10 ของกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (ผลการตรวจในวันที่ 1 มีค่า $F\text{-test} = 0.493$, $P\text{-Value} = 0.611$ และผลการตรวจในวันที่ 10 มีค่า $F\text{-test} = 0.890$, $P\text{-Value} = 0.412$) (Table 6)

2.9 ค่า CRP

ผลการตรวจค่า CRP ในวันที่ 1 และ 10 พบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดมีค่า CRP ในวันที่ 1 และ 10 อยู่ในเกณฑ์ปกติ [ค่าปกติ น้อยกว่า 1.0 milligram per deciliter (mg/dL) หรือน้อยกว่า 10 milligrams per liter (mg/L)] โดยที่มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่พบว่ามีอาการอักเสบหรือการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อของร่างกายลดลงจากค่าที่วัดได้ในวันที่ 1 อย่างเห็นได้ชัดในทุกกลุ่ม และเมื่อทำการทดสอบความแตกต่างทางสถิติของค่า CRP จากผลการตรวจในวันที่ 1 และวันที่ 10 ของกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (ผลการตรวจในวันที่ 1 มีค่า $F\text{-test} = 0.740$, $P\text{-Value} = 0.478$ และผลการตรวจในวันที่ 10 มีค่า $F\text{-test} = 0.833$, $P\text{-Value} = 0.436$) (Table 6)

2.10 ค่า HbA1c

ผลการตรวจค่า HbA1c ในวันที่ 1 และ 10 พบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดมีค่า HbA1c อยู่ในเกณฑ์ปกติ (ค่าปกติ 4.8-6.4%) เมื่อทำการทดสอบความแตกต่างทางสถิติของค่า HbA1c จากผลการตรวจในวันที่ 1 และวันที่ 10 ของกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ ($p > 0.05$) (Table 6)

ส่วนที่ 3 ผลการวิเคราะห์ความแตกต่างของการเกิดภาวะตับอักเสบในกลุ่มผู้ป่วยที่ร่วมวิจัย เมื่อพิจารณาผู้ป่วยที่ทำการทดลองกับการเกิด

ภาวะตับอักเสบโดยพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ($\chi^2 = 0.703$, $P\text{-Value} = 0.704$) และเมื่อพิจารณาผู้ป่วยตามสายพันธุ์ SARS-CoV-2 กับการเกิดภาวะตับอักเสบในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม การทดสอบทางสถิติให้ผลสอดคล้องกัน กล่าวคือ ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ($\chi^2 = 0.034$, $P\text{-Value} = 0.983$ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อสายพันธุ์เดลต้า และ ($\chi^2 = 0.874$, $P\text{-Value} = 0.646$ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อสายพันธุ์โอไมครอน) (Table 7)

Table 7 Percentage on occurrence of hepatitis of each patient group

Patient group	Occurrence of hepatitis		χ^2	P-Value
	Negative	Positive		
Group 1 Ground powder of the aerial parts of <i>A. paniculata</i>	92.2% (71)	7.8% (6)	0.703	0.704
Group 2 Ground powder of <i>A. paniculata</i> leaves	88.3% (68)	11.7% (9)		
Group 3 Favipiravir	90.9% (70)	9.1% (7)		

*Statistically significant at level < 0.05

**Statistically significant at level < 0.01

ส่วนที่ 4 ผลการวิเคราะห์ความแตกต่างของปริมาณไวรัส (viral load) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ร่วมวิจัย การศึกษาในส่วนนี้ เป็นการคำนวณปริมาณไวรัส ที่ลดลงจากวันที่ 1 ตามผลการติดตามในวันที่ 5 และ 10 เมื่อพิจารณาตามกลุ่มผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม พบว่า กลุ่มที่ 1 พบลดจากส่วนเหนือดินของฟ้าทะลายโจร มีค่าเฉลี่ยของปริมาณไวรัส (viral load) ที่ลดลงจากผลการติดตามในวันที่ 5 เท่ากับ 4.068 (Mean = 4.068, S.D. = 1.392) และมีค่าเฉลี่ยที่ลดลงจากผล

การติดตามในวันที่ 10 เท่ากับ 3.943 (Mean = 3.943, S.D. = 1.382) กลุ่มที่ 2 พบลดจากเฉพาะส่วนใบของฟ้าทะลายโจร มีค่าเฉลี่ยของปริมาณไวรัส (viral load) ที่ลดลงจากผลการติดตามในวันที่ 5 เท่ากับ 4.068 (Mean = 4.068, S.D. = 1.392) และมีค่าเฉลี่ยที่ลดลงจากผลการติดตามในวันที่ 10 เท่ากับ 3.943 (Mean = 3.943, S.D. = 1.414) และกลุ่มที่ 3 ฟาวิพิราเวียร์ มีค่าเฉลี่ยของปริมาณไวรัส (viral load) ที่ลดลงจากผลการติดตามในวันที่ 5 เท่ากับ 4.050 (Mean =

4.050, S.D. = 1.313) และมีค่าเฉลี่ยที่ลดลงจากผลการติดตามในวันที่ 10 เท่ากับ 3.994 (Mean = 3.994, S.D. = 1.284)

เมื่อทำการทดสอบความแตกต่างทางสถิติของปริมาณไวรัส (viral load) ที่ลดลงจากผลการติดตาม

ในวันที่ 5 และวันที่ 10 ของกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (ผลการติดตามในวันที่ 5 มีค่า F-test = 0.004, P-Value = 0.996 และผลการติดตามในวันที่ 10 มีค่า F-test = 0.034, P-Value = 0.966) (Table 8)

Table 8 Analysis of differences in viral load reduction from follow-up on day 5 and day 10

Treatment	viral load reduction (log 10 copies/ml)			95% CI	F-test	P-Value
	Mean	S.D.	Range			
Day 5						
Group 1 Ground powder of the aerial parts of <i>A. paniculata</i>	4.068	1.392	1.000 + 6.358	3.720-4.415	0.004	0.996
Group 2 Ground powder of <i>A. paniculata</i> leaves	4.068	1.392	0.903 + 6.310	3.731-4.411		
Group 3 Favipiravir	4.050	1.313	1.000 + 6.362	3.735-4.366		
Total	4.063	1.352	0.903 + 6.362	3.873-4.252		
Day 10						
Group 1 Grounded powder from parts of the aerial parts of <i>A. paniculata</i>	3.943	1.382	1.000 + 6.358	3.620-4.265	0.034	0.966
Group 2 Grounded powder from leaves of <i>A. paniculata</i>	3.943	1.414	1.000 + 6.310	3.611-4.275		
Group 3 Favipiravir	3.994	1.284	1.079 + 6.362	3.696-4.291		
Total	3.960	1.354	1.000 + 6.362	3.780-4.140		

*Statistically significant at level < 0.05

**Statistically significant at level < 0.01

อภิปรายผล

ขออภิปรายผลการวิจัย ตามวัตถุประสงค์ดังต่อไปนี้

1. ประสิทธิภาพของการใช้ฟ้าทะลายโจรและยาฟาวิพิราเวียร์ ในการรักษาโรคโควิด-19 ที่มีอาการน้อย ไม่แตกต่างกัน จากผลการศึกษาผลเอกซเรย์ปอดผู้เข้า

ร่วมวิจัยทั้งหมดพบปกติในวันที่ 1 ส่วนในวันที่ 5 พบว่ามีผลผิดปกติจำนวน 5 ราย เป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 จำนวน 1 ราย และกลุ่มที่ 2 จำนวน 4 ราย ในขณะที่วันที่ 10 พบว่า กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดมีผลเอกซเรย์ปอดปกติ ร้อยละ 100 และเมื่อพิจารณาการเกิดภาวะปอดอักเสบในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ($\chi^2 = 5.315$,

P -Value = 0.070) อีกทั้งผลการศึกษาปริมาณไวรัส (viral load) ปริมาณไวรัส โดยรวมของกลุ่มตัวอย่าง ทั้ง 3 กลุ่ม ในวันที่ 1, 5 และ 10 มีปริมาณไวรัสแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อทำการทดสอบความแตกต่างทางสถิติของปริมาณไวรัส (viral load) ที่ลดลงจากผลการติดตามในวันที่ 5 และวันที่ 10 ของกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ทั้งนี้แตกต่างจากการศึกษาประสิทธิภาพของสมุนไพรในผู้ต้องขังเรือนจำคลองเปรมที่ติดเชื้อโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงน้อย ในกลุ่มที่ได้ฟ้าทะลายโจรและกระชายขาวและยาฟาวิพิราเวียร์โดยศึกษาผลลัพธ์ระยะมัธยฐานของเวลาการตรวจไม่พบเชื้อ ผลปรากฏว่าฟ้าทะลายโจร กระชายขาวใช้เวลา 8 และ 9 วัน ตามลำดับ สั้นกว่า ยาฟาวิพิราเวียร์ ใช้เวลาถึง 13 วันในการตรวจไม่พบเชื้อ โดยไม่พบผู้ติดเชื้อปอดอักเสบ และไม่มีผลแทรกซ้อนใด ๆ^[10] และยังต่างจากงานวิจัยสุ่มตัวอย่างแบ่งกลุ่มเปรียบเทียบ ใช้ผู้ป่วย 57 คน สุ่มตัวอย่างแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มหนึ่งให้กินฟ้าทะลายโจร ซึ่งมีแอนโดรกราโฟไลด์ 180 มก.ต่อวันนาน 5 วัน อีกกลุ่มหนึ่ง 28 คน ให้ยาหลอก พบว่ากลุ่มกินฟ้าทะลายโจร เกิดปอดอักเสบน้อยกว่า^[11] แต่ทั้งนี้เนื่องจากยังมีการรายงานวิจัยแบบ RCT ระหว่างฟ้าทะลายโจรและยาฟาวิพิราเวียร์ไม่มากนัก และงานวิจัยครั้งนี้ไม่ได้รับอนุญาตให้ใช้ยาหลอก

2. ในส่วนการเปรียบเทียบผลของบดจากส่วนเหนือดินของฟ้าทะลายโจรมีประสิทธิภาพในการรักษาโควิด-19 ระยะเริ่มติดเชื้อแตกต่างจากบดจากส่วนของใบ ในขนาดแอนโดรกราโฟไลด์ที่เท่ากันก็ไม่พบความแตกต่างเช่นกัน

3. จากการศึกษาที่ความปลอดภัยการใช้ฟ้า

ทะลายโจรและยาฟาวิพิราเวียร์พบว่าไม่มีความแตกต่างกันต่อการทำงานของไตและภาวะตับอักเสบ สอดคล้องกับการศึกษา การใช้ฟ้าทะลายโจรในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงน้อยและไม่มีภาวะปอดอักเสบ ร่วมด้วย 57 ราย ประเมินผลวันที่ 5 หลังรับการรักษา พบว่าการใช้ฟ้าทะลายโจรร่วมด้วยช่วยลดระยะเวลาและความรุนแรงของอาการแสดงโควิด-19 ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว^[14] และมีการศึกษาพบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงของฟ้าทะลายโจรเกิดขึ้นน้อยมาก (< 1/10000) โดยทั่วไปจะเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร และระบบผิวหนัง^[15] แตกต่างจากการศึกษาที่พบรายงานทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับฟ้าทะลายโจร มีค่ามัธยฐานของอะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรส (ALT) เปลี่ยนไปเมื่อเทียบกับครั้งก่อนรับประทานยา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.029$) และผู้ป่วยร้อยละ 44.5 มี ALT เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่า ซึ่งผู้ป่วยที่มีโรคไขมันพอกตับจากแอลกอฮอล์และผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายเพิ่มขึ้นมีความเสี่ยงการทำงานของตับ เพิ่มจากการรับประทานยาฟ้าทะลายโจร 2.32 เท่า (aOR 2.37, 95%CI 1.01, 5.54, $p = 0.046$)^[16] แตกต่างจากการศึกษาที่ทำการศึกษาย้อนหลังการใช้ฟ้าทะลายโจร ในผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงน้อยและไม่มีภาวะปอดอักเสบ 605 ราย พบว่าเมื่อรักษาครบ 5 วัน ผู้ป่วยที่ได้รับฟ้าทะลายโจร ไม่มีความสัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงการเกิดภาวะปอดอักเสบในผู้ป่วยติดเชื้อ โควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงน้อย^[17]

เนื่องด้วยช่วงเวลาที่ทำการศึกษานี้เป็นช่วงเดือนพฤศจิกายน 2564 เชื้อซาร์ส-โควิ-2 ได้เปลี่ยนสายพันธุ์จากสายพันธุ์เดลต้าซึ่งก่อให้เกิดปอดอักเสบสูง

และรุนแรงมาเป็นสายพันธุ์โอไมครอนซึ่งก่อให้เกิดปอดอักเสบต่ำและไม่รุนแรง และทำให้ไม่เห็นความแตกต่างดังกล่าวได้

ปัจจุบันมียารักษาโรคติดเชื้อไวรัสโควิด-19 จากต่างประเทศหลายตัวในการรักษาภาวะปอดอักเสบ แต่หากผู้ป่วยโควิด-19 ที่อาการน้อย การช่วยให้ผู้ป่วยปลอดภัยภายใต้ทรัพยากรที่จำกัดและค่าใช้จ่ายและต้นทุนในการรักษาที่ลดลง ซึ่งหากมีการศึกษาทดลองเพิ่มเติมถึงประสิทธิผลของผงบดฟ้าทะลายโจรอย่างชัดเจน ประชากรขนาดใหญ่นำไปสู่การลดการใช้ยาจากต่างประเทศได้อาจช่วยให้ประเทศสามารถลดค่าใช้จ่ายต้นทุนการรักษาได้

ข้อสรุป

การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมกับผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าป่วยเป็นโควิด-19 ด้วยการตรวจ RT-PCR test จำนวน 231 คน ที่มีอาการน้อย ไม่ตั้งครก ไม่เป็นโรคเรื้อรัง โดยแบ่งผู้ป่วยด้วยการสุ่มออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 77 คน โดยกลุ่มที่ 1 ให้กินผงบดจากส่วนเหนือดินของฟ้าทะลายโจร 400 มก.ต่อแคปซูล (มีแอนโดรกราโฟไลด์ 11.35 มก.) ครั้งละ 4 แคปซูล วันละ 4 ครั้ง ติดต่อกัน 5 วัน (ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ 181.6 มก./วัน) กลุ่มที่ 2 ให้กินผงบดจากเฉพาะส่วนใบของฟ้าทะลายโจร 400 มก.ต่อแคปซูล (มีแอนโดรกราโฟไลด์ 24 มก.) ครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 4 ครั้ง ติดต่อกัน 5 วัน (ได้รับแอนโดรกราโฟไลด์ 192 มก./วัน) และกลุ่มที่ 3 ให้กินยาฟาวิพิราเวียร์ 3,600 มก.ในวันแรก และ 1,600 มก.ต่อวันในวันที่ 2-5 (รวม 10,000 มก./คน) แล้วติดตามผู้ป่วยนาน 10 วัน ผลการศึกษาพบว่าผงบดสมุนไพรฟ้าทะลายโจรทั้งจากส่วนเหนือดินและ

จากเฉพาะส่วนของใบ ให้ผลในการรักษาโควิด-19 ไม่แตกต่างจากยาฟาวิพิราเวียร์ทั้งในแง่การเปลี่ยนสี ความรุนแรงทางคลินิก การเกิดปอดอักเสบ และการลดปริมาณไวรัสตลอดการรักษา 10 วัน โดยทั้งผงบดฟ้าทะลายโจรและยาฟาวิพิราเวียร์ต่างก็มีผลข้างเคียงน้อย ไม่รุนแรง และหายได้เอง แต่ฟ้าทะลายโจรหาง่ายกว่า มีราคาถูกกว่า คณะผู้วิจัยจึงเสนอแนะว่าในการรักษาโควิด-19 ที่มีอาการน้อยควรเลือกใช้ฟ้าทะลายโจรเป็นยาลำดับแรกแทนฟาวิพิราเวียร์

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับการสนับสนุนทางการเงินจากผู้บริจาคซึ่งเป็นบุคคลทั่วไปที่บริจาคเงินผ่านกองทุนวิจัยฟ้าทะลายโจรของโรงพยาบาลมวกเหล็ก และได้รับการสนับสนุนบุคลากรช่วยการวิจัยจากโรงพยาบาลมวกเหล็ก ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ 4 และศูนย์สุขภาพเวลเนสสวีแคร์ อำเภอมวกเหล็ก จังหวัดสระบุรี

References

1. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep.* 2021;11:11022.
2. Erdem HA, Ekren PK, Çağlayan D, Taşbakan MI, Yamazhan T, Taşbakan MS, Sayiner A, Gökengin D. Treatment of SARS-cov-2 pneumonia with favipiravir: Early results from the Ege University cohort, Turkey. *Turk J Med Sci.* 2021;51(3):912-20.
3. Kawasuji H, Tsuji Y, Ogami C, Takegoshi Y, Kaneda M, Murai Y, Kimoto K, Ueno A, Miyajima Y, Fukui Y, Nagaoka K, Sakamaki I, Morinaga Y, Yamamoto Y. Association between high serum favipiravir concentrations and drug-induced liver injury. *medRxiv.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.03.21256437>
4. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety

- of Favipiravir - A potential treatment in the COVID-19 pandemic?. *J Virus Erad.* 2020;6:45-51.
5. Yaylaci S, Dheir H, Şenocak D, Genc AB, Kocayigit H, Ekeci D, Varçem C, Aydoğan A, Koroglu M, Karabay O. The effects of favipiravir on hematological parameters of covid-19 patients. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(Suppl 2):65-70.
 6. Takoi H, Togashi Y, Fujimori D, Kaizuka H, Otsuki S, Wada T, Takeuchi Y, Abe S. Favipiravir-induced fever in coronavirus disease 2019: A report of two cases. *Int J Infect Dis.* 2020;101:188-90.
 7. Shi TH, Huang YL, Chen CC, Pi WC, Hsu YL, Lo LC, Chen WY, Fu SL, Lin CH. Andrographolide and its fluorescent derivative inhibit the main proteases of 2019-nCoV and SARS-CoV through covalent linkage. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;533(3):467-73.
 8. Benjaponpithak A, Visithanon K, Sawaengtham T, Thaneerat T, Wanaratna K. Short communication on use of andrographis herb (FA THALAI CHON) for the treatment of COVID-19 patients. *J Thai Trad Alt Med.* 2021;19(1):229-33. (in Thai)
 9. Sa-ngiamsuntorn K, Suksatu A, Pewkhiang Y, Thongsri P, Kanjanasirirat P, Manopwisedjaroen S, Charoensuthivarakul S, Wongtrakongate P, Pitiporn S, Chaoprecha J, Kongsomros S, Jearawuttanakul K, Wannalo W, Khemawoot P, Chutipongtanate S, Borwornpinyo S, Thitithanyanont A, Hongeng S. 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):1261-70.
 10. Prempre P, Mungaomklang A, Tangkiatkumjai M, Phodha T, Kwankhao P, Chewchuapun K, Charuenporn C, Monta D, Karapakdee T. SARS-CoV-2 clearance from *Andrographis paniculata*, *Boesenbergia rotunda*, and favipiravir among mild COVID-19 cases in Klong Prem Central Prison during mid-2021: a retrospective study. *OSIR.* 2022;15(4):131-7.
 11. Wanaratna K, Leethong P, Inchai N, 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. *Arch Intern Med Res.* 2022;5(3):423-7.
 12. Suwankesawong W, Saokaew S, Permsuwan U, Chaiyakunapruk N. Characterization of hypersensitivity reactions reported among *Andrographis paniculata* users in Thailand using Health Product Vigilance Center (HPVC) database. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:515.
 13. Leelarasamee A, Suankratay C, Hunnangkul S, Udompunturak S, Krittayaphong R, Poonsrisawat J, Wongsakorn N, Ittipanitphong C, Sirimai S, Prakairoongthong P, Rattanamaneeekorn S, Chaicharoenpong K. The efficacy and safety of *Andrographis paniculata* extract for the treatment of acute nonspecific upper respiratory tract infections: A randomized double blind placebo controlled trial. *J Med Assoc Thai.* 2021;104(7):1204-13.
 14. Rattanaksa D, Khempetch R, Poolwiwatchaikool U, Nimitvilai S, Loatrakul O, Srimanee P. The efficacy and safety of *Andrographis paniculata* extract for treatment of COVID-19 patients with mild symptoms, Nakhonpathom Hospital. *Region 4-5 Medical Journal.* 2021;40(2):269-82. (in Thai)
 15. Worakunphanich W, Thavorncharoensap M, Youngkong S, Thadanipon K, Thakkinstian A. Safety of *Andrographis paniculata*: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30:727-39.
 16. Kaewdech A, Nawalerspanya S, Assawasuwannakit S, Chamroonkul N, Jandee S, Sripongpun P. The use of *Andrographis paniculata* and its effects on liver biochemistry of patients with gastrointestinal problems in Thailand during the COVID-19 pandemic: a cross sectional study. *Scientific Reports.* 2022;12(1):18213.
 17. Tanwettayanont J, Piriyanachanusorn N, Sangsoi L, Boonsong B, Sunpapoa C, Tanamatayarat P, Na-Ek N, Kanchanasurakit S. Use of *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall. Ex Nees and risk of pneumonia in hospitalised patients with mild coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:947373.