

ผลของยาเคอราในการป้องกันการติดเชื้อและการรักษาผู้ป่วยโรคโควิด-19 ตลอดจนการยับยั้งผลข้างเคียงหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 และความปลอดภัย

ผศ.ดร.สุสดี สระทอง

1. ที่มาและประวัติของยาเคอรา

ยาเคอรา (KERRA) เป็นยาสมุนไพรชนิดแคปซูลที่ผลิตโดย เวชกร โอสถ โรงงานผลิตยาที่ผ่านการรับรองมาตรฐาน GMP และ HALAL โดยยาเคอราได้ผ่านการขึ้นทะเบียนตำรับยาแผนโบราณเมื่อวันที่ 12 กุมภาพันธ์ 2557 ตามเลขทะเบียนที่ G40/57 โดยใช้ชื่อว่า “ยาแคปซูลเคอรา”

ยาเคอรามีลักษณะเป็นผงบรรจุแคปซูล ซึ่งตัวยาประกอบด้วยสมุนไพรหลายชนิด ได้แก่ แก่นจันทน์แดง แก่นจันทน์ขาว หัวคล้า รากผักข่า รากมะนาว รากสะแก รากกระทงหมาบ้า เถาย่านาง และบอระเพ็ด

สูตรยาเคอรานั้นมีที่มาจากตำรับยาครอบไข้ตักศิลา ตามคัมภีร์ตักศิลาซึ่งเป็นหนึ่งในตำราแพทย์หลวงในสมัยรัชกาลที่ 5 โดยตำรับยาดังกล่าวใช้สำหรับบรรเทาโรคไข้พิษไข้กาฬ หรืออาการเจ็บป่วยที่ประกอบด้วยอาการไข้สูง ตัวร้อนจัด ปวดศีรษะ ปากแห้ง ร้อนใน กระจายน้ำ บ้างมีเม็ดขึ้นตามร่างกาย และมีการอักเสบของอวัยวะภายใน เช่น ปอด ไต ตับ ซึ่งมีความใกล้เคียงกับอาการของโรคติดเชื้อที่นำไปสู่การอักเสบต่างๆ ตามหลักการแพทย์แผนปัจจุบัน

ตามคัมภีร์ตักศิลา การรักษาโรคไข้พิษไข้กาฬนั้นจะต้องห้ามวางยารสร้อน รสเผ็ด รสเปรี้ยว และให้ใช้ยาที่มีฤทธิ์เย็น กับมีรสขม เม่า ซึ่งมีอยู่ด้วยกัน 7 ชนิด ยาครอบไข้ตักศิลานั้นเป็นที่มาของสูตรยาเคอรานั้นเป็นยาขนานที่ 7 ที่เดิมนั้นประกอบด้วยสมุนไพรมากถึง 14 ชนิด ได้แก่ จันทน์แดง จันทน์ขาว ใบผักหวานบ้าน กระลำพัก หัวคล้า รากผักข่า กฤษณา ใบสวาด รากจิงจ้อ ใบมะนาว จันทน์ขาว รากสะแก เถา

ย่านาง และขอนดอก นำมาบดแทรกพิมเสนและใช้น้ำข้าวข้าวเป็น
กระสาย ใ้รับประทานเพื่อรักษาไข้

ทางผู้ผลิต คือเวชกรโอสถ ได้พัฒนาสูตรยาเคอราโดยอ้างอิงจาก
ยาครอบไข้ดักศิลาตั้งกล่าว และมีการปรับปรุงตำรับยาเพื่อให้มีฤทธิ์
ครอบคลุมและสอดคล้องกับหลักการแพทย์แผนปัจจุบันมากขึ้น โดยใช้
สมุนไพรอย่างน้อย 9 ชนิด ได้แก่ แก่นจันทน์แดง แก่นจันทน์ขาว หัวคัลลา
รากผักข้าว รากมะนาว รากสะแก รากกระทงหมาบ้า รากย่านาง และ
บอระเพ็ด มาผ่านกระบวนการผลิตและสกัดด้วยเทคนิคและเทคโนโลยี
เฉพาะ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของตัวยาแต่ละชนิด โดยใช้เทคโนโลยี
ไบโอแอคทีฟคริสตัลไลเซชัน (Bioactivecrystallization) เป็นเทคโนโลยี
ที่ได้รับการจดสิทธิบัตรกระบวนการผลิต ส่งผลให้ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพ
ของตัวยา ทำให้สารสำคัญอยู่ในรูปของโมเลกุลเล็กและว่องไวต่อ
การดูดซึมและออกฤทธิ์ในร่างกาย ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่เอื้อต่อการ
ออกฤทธิ์ของตัวยาในร่างกาย

สรรพคุณของยาเคอรา จะเน้นไปที่การลดไข้ คลายพิษร้อน
เช่นเดียวกับยาครอบไข้ดักศิลาตามตำราแพทย์โบราณ รวมถึงยังมีฤทธิ์
ในการยับยั้งการขยายตัวของไวรัสในร่างกาย เสริมสร้างภูมิคุ้มกันและ
ยับยั้งการอักเสบ ซึ่งมีส่วนช่วยป้องกันและบรรเทาอาการที่เกิดจากโรค
ติดเชื้อไวรัสต่างๆ อย่างเช่นอาการไข้ ตัวร้อน ไอ มีน้ำมูก อ่อนเพลีย ปวด
เมื่อยตามตัว และผิวหนังอักเสบได้อีกด้วย

ก่อนหน้านี้ ได้มีประวัติการใช้ยาเคอราในการรักษาผู้ป่วยโรค
ไข้หวัดใหญ่มาแล้วหลายปี ซึ่งพบว่ายาเคอราได้ผลดีในการบรรเทา
อาการของโรคไข้หวัดใหญ่ ซึ่งได้แก่ อาการไข้ ไอ ปวดศีรษะ เจ็บคอ มี
น้ำมูก ปวดเมื่อย และอ่อนเพลีย โดยคนไข้ส่วนใหญ่จะมีอาการดีขึ้น
ภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา รวมถึงยังมีการใช้ยาเคอรารักษาโรคเริ่ม
และงูสวัดในคนไข้มากกว่า 100 ราย ซึ่งพบว่าคนไข้หลายรายมีอาการดี
ขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง และแผลหายสนิทภายใน 3 วัน ดังนั้น ยาเคอราจึง
น่าจะมีสรรพคุณที่ช่วยบรรเทาอาการของโรคโควิด 19 ซึ่งมีสาเหตุมา
จากเชื้อโคโรนาไวรัส (SARS-CoV-2) และมีอาการคล้ายคลึงกับโรค
ไข้หวัดใหญ่ได้

2. สรรพคุณและงานวิจัยของสมุนไพรส่วนประกอบ ยาเคอรา

2.1. แก่นจันทน์แดง

เป็นส่วนเนื้อไม้หรือแก่นของต้นจันทน์แดง (*Dracaena loureiroi* Gagnep.) ซึ่งปรากฏเป็นสีแดงเนื่องจากมีเข็มราลง แก่นจันทน์แดงเป็นสมุนไพรที่มีรสขมเย็นออกฝาดเล็กน้อย มีสรรพคุณในการแก้พิษร้อน ลดพิษไข้ ลดอาการไอ กระสับกระส่าย และการอักเสบปวดบวม รวมถึงช่วยบำรุงหัวใจและการไหลเวียนเลือด

จากการศึกษาต่างๆ พบว่าพืชในตระกูล *Dracaena* หลายชนิด รวมถึงจันทน์แดง ประกอบด้วยสารกลุ่มฟีนอล ฟลาโวนอยด์ และโกลิโกเมอร์ ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่ช่วยยับยั้งการอักเสบ ด้านการติดเชื้อจุลชีพ อีกทั้งช่วยป้องกันความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมองที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบในภาวะต่างๆ ด้วย ⁽¹⁾

2.2. แก่นจันทน์ขาว

เป็นแก่นหรือเนื้อไม้ของต้นจันทน์ขาว (*Tarenna hoagensis* Pit.) ซึ่งโดยทั่วไปจะมีสีออกนวล และมีรสขมเย็นอมหวาน แก่นจันทน์ขาวเป็นสมุนไพรที่มีสรรพคุณช่วยแก้ร้อนใน กระหายน้ำ ช่วยบำรุงธาตุไฟ แก้อาการอ่อนเพลีย หน้ามืด วิงเวียน ปวดศีรษะ คลื่นไส้ ทำให้รู้สึกสดชื่นมีพลังกำลัง รวมถึงยังมีส่วนช่วยบำรุงระบบประสาท

สารสกัดที่ได้จากส่วนประกอบของต้นจันทน์ขาวและพืชในสกุลเดียวกัน มักอุดมด้วยสารกลุ่มกลูโคไซด์ ไกลโคไซด์ และซาโปนิน ซึ่งมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ และช่วยยับยั้งอาการอักเสบต่างๆ ได้ ⁽²⁾

2.3. หัวคัลล่า

ต้นคัลล่า หรือ ต้นแหียง (*Schumannianthus dichotomus* (Roxb.) Gagnep.) เป็นไม้พุ่มล้มลุกที่ส่วนหัวหรือเหง้ามีรสเย็นและเบื่อ ซึ่งมีสรรพคุณช่วยลดอาการไข้ ตัวร้อน แก้กระหายน้ำ รวมถึงช่วยยับยั้งการอักเสบภายในร่างกาย ในสมัยโบราณจึงมักใช้หัวคัลล่าเป็นยาในการรักษาพิษไข้ เช่น โรคไข้หวัด ไข้หัด ไข้จับสั่น ไข้รากสาด ฝีดาษ และอีสุกอีใส

2.4. รากผักขำ

ต้นผักขำ (*Momordica cochinchinensis* (Lour.) Spreng.) เป็นหนึ่งในพืชวงศ์แตง ที่ส่วนรากมีสรรพคุณโดดเด่นในการลดไข้ แก้อาการร้อน คลายอาการปวดเมื่อย ขับเสมหะ และยังช่วยเสริมภูมิคุ้มกันในร่างกายได้ เนื่องจากในรากผักขำอุดมด้วยสารออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมมากกว่า 60 ชนิด เช่น momordins, calenduloside สารกลุ่ม saponins และ สารกลุ่ม triterpene glycosides อย่าง mocochoinosides A และ B ที่มีคุณสมบัติช่วยลดการอักเสบผ่านการยับยั้งการสร้างไนตริกออกไซด์ (NO) ของเซลล์แมคโครฟาจ⁽⁶⁾ ซึ่งจะช่วยลดอาการไข้และลดโอกาสเกิดพยาธิไซโตไคน์ที่มักเป็นผลตามมาเมื่อร่างกายมีการติดเชื้อ

มีอีกงานวิจัยที่พบว่า สาร chymotrypsin-specific inhibitor (MCoCI) ชนิดหนึ่งที่อยู่ในรากผักขำ มีฤทธิ์กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ตัวอ่อนเม็ดเลือดขาวในไขสันหลังและม้าม อีกทั้งช่วยลดการสร้างอนุมูลอิสระจากเม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ ซึ่งเป็นสาเหตุให้เซลล์เกิดการบาดเจ็บ⁽⁷⁾ จึงกล่าวได้ว่า สารสกัดที่ได้จากรากผักขำนั้นมีฤทธิ์ช่วยควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ให้สามารถตอบสนองต่อเชื้อโรคได้อย่างรวดเร็ว แม่นยำ และเป็นปกติ โดยก่อความเสียหายต่อร่างกายน้อยที่สุด

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบว่าสารกลุ่มไกลโคไซด์และซาโปนิน ในรากผักขำ อาจมีฤทธิ์ช่วยยับยั้งการเกิดลิ่มเลือดอุดตันได้ โดยสารดังกล่าวจะป้องกันไม่ให้เกิดการจับกันของไฟบริโนเจนและการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด อย่างไรก็ตาม กลไกดังกล่าวยังคงอยู่ในระหว่างการศึกษา⁽⁸⁾

2.5. รากมะนาว

รากของต้นมะนาว (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle.) เป็นสมุนไพรที่มีรสขื่นจืด และมักใช้เป็นยาในการรักษาอาการไข้ แก้อาการในกระหายน้ำ ลดการอักเสบ ขับเสมหะ แก้อาการไอ บรรเทาฝีพองต่างๆ รวมถึงยังมีสรรพคุณช่วยขับปัสสาวะและรักษานิ่วในไตได้

สารสกัดที่ได้จากพืชกลุ่ม Citrus รวมถึงรากมะนาว มักอุดมด้วยสารต้านอนุมูลอิสระหลายชนิด เช่น สารกลุ่ม terpenoid, flavonoids, polysaccharides และ polyphenol ซึ่งจะช่วยป้องกันการอักเสบและ

ความเสียหายของเซลล์ในภาวะต่างๆ นอกจากนี้ ในรากมะนาวยังประกอบด้วยสาร naringin และ hesperidin ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง COX-2, IL-1 β และ IL-6 ที่เป็นไซโตไคน์กระตุ้นการอักเสบซึ่งหลังจากเซลล์แมคโครฟาจ⁽⁹⁾ จึงอาจบ่งบอกได้ว่า การใช้รากมะนาวรักษาโรคติดเชื้อ จะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดพยาธิไซโตไคน์ซึ่งนำไปสู่การอักเสบรุนแรงทั่วร่างกายได้

2.6. รากสะแก

สะแก หรือ สะแกนา (*Combretum quadrangulare* Kurz.) เป็นไม้ยืนต้นที่ส่วนรากมักใช้เป็นยาแก้พิษไข้ โดยรากสะแกเป็นสมุนไพรสมานไฟรรสเมามีสรรพคุณช่วยลดไข้ ลดอาการเชื่องซึม ขับเสมหะ บำรุงน้ำเหลือง และกระตุ้นภูมิคุ้มกันร่างกาย ในสารสกัดจากรากสะแกอุดมด้วยสารกลุ่มฟลาโวนอยด์และสารกลุ่มไตรเทอร์ปีน (triterpene) หลายชนิด เช่น combretic acid, combretanones และ quadranosides ซึ่งมีคุณสมบัติโดดเด่นในการปกป้องเซลล์ตับ โดยยับยั้งการอักเสบเสียหายและการตายของเซลล์⁽¹⁰⁾ นอกจากนี้ สารสกัดจากรากสะแกยังลดการสร้าง IgE ไซโตไคน์ และเคโมไคน์ชนิดต่างๆ ของเม็ดเลือดขาว เช่น (IL)-6, IL-13, TARC ในระดับ mRNA ผ่านการควบคุม MAPK signaling pathways ซึ่งคุณสมบัติดังกล่าวจะช่วยยับยั้งอาการอักเสบ โดยเฉพาะที่แสดงออกบนผิวหนังได้⁽¹¹⁾

2.7. รากกระทงหมาบ้า

กระทงหมาบ้า หรือ ผักฮวนหมู (*Dregea volubilis* Benth. ex Hook.f.) เป็นไม้เลื้อยเถากลม ที่ส่วนรากมีสรรพคุณช่วยรักษาไข้หวัด ลดอาการไอจาม มีน้ำมูก ช่วยขับเสมหะ ลดอาการไข้ตัวร้อน อักเสบ ปวดเมื่อย แก้ฝี แก้พิษน้ำดีกำเริบ รวมถึงช่วยกระตุ้นการนอนหลับ

จากการศึกษาด้านการแพทย์และเภสัชศาสตร์ พบว่าสารสกัดจากรากกระทงหมาบ้ามีสารสำคัญหลายชนิด เช่น pregnane glycosides และ polyoxypregnane glycosides ซึ่งมีฤทธิ์ต่อต้านสารอนุมูลอิสระในเซลล์ โดยผ่านการยับยั้งกระบวนการ lipid oxidation นอกจากนี้ สารสกัดดังกล่าวยังช่วยกำจัดและลดความว่องไวของสารอนุมูลอิสระชนิดต่างๆ เช่น Nitric oxide และ Superoxide anion จึงช่วยลดอาการบาดเจ็บของเนื้อเยื่ออวัยวะต่างๆ ได้อีกด้วย⁽¹²⁾

2.8. เกาย่านาง

ย่านาง (*Tiliacora triandra* Diels) เป็นสมุนไพรไม้เลื้อยที่สวนเถาเมื่อนำมาต้มจะมีรสขมจัด ใช้เป็นยาสำหรับแก้เมา ถอนพิษผิดสำแดง ลดอาการปวด และแก้อาการไข้ต่างๆ เช่น ไข้ป่า ไข้รากสาด ไข้ทับระดู และไข่ออกตุ่มที่เกิดจากการติดเชื้อ นอกจากนี้ งานวิจัยในปัจจุบันยังเผยว่าสารสกัดจากย่านางมีสรรพคุณที่เกี่ยวข้องกับการลดน้ำตาลและไขมันในเลือด รวมถึงช่วยกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทและสมอง

ในส่วนใบและเถาย่านางอุดมด้วยสารต้านอนุมูลอิสระในกลุ่มฟีนอล ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบในร่างกาย ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน และยังมีควมคงตัวสูงแม้บรรจุอยู่ในรูปแคปซูล⁽¹³⁾ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับสมุนไพรหลากหลายชนิดในประเทศไทย ที่พบว่าเถาย่านางมีสรรพคุณในการป้องกันเชื้อโรคต่างๆ ได้ดี ไม่ว่าจะเป็นเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา *Candida* รวมไปถึงเชื้อไวรัส PRRSV ซึ่งก่อโรคในระบบทางเดินหายใจ⁽¹⁴⁾ อย่างไรก็ตาม สรรพคุณของเถาย่านางที่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งเชื้อไวรัสที่ก่อโรคในคน ยังคงต้องศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

2.9. บอระเพ็ด

ทั้งส่วนใบ ราก ลำต้น และเถาของต้นบอระเพ็ด (*Tinospora crispa* (L.) Hook. f. & Thomson) เป็นสมุนไพรที่มีสรรพคุณหลากหลาย เช่น ช่วยลดอาการไข้ ตัวร้อน ขับเสมหะ ป้องกันและรักษาการติดเชื้อ ลดการอักเสบ เสริมภูมิคุ้มกัน บำรุงกำลัง และชะลอวัย เนื่องจากส่วนต่างๆ ของบอระเพ็ดนั้นมีสารต้านอนุมูลอิสระ เช่น สารกลุ่มอัลคาลอยด์ ฟลาโวนอยด์ และไกลโคไซด์อยู่สูงมาก⁽¹⁵⁾

ในส่วนของคุณสมบัติการป้องกันและบรรเทาโรคติดเชื้อนั้น มีงานวิจัยที่พบว่า สารสกัดจากบอระเพ็ดจะช่วยกระตุ้นการทำงานของเซลล์แมคโครฟาจ ในการตอบสนอง (chemotaxis) และจับกิน (phagocytosis) สิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกาย ทำให้เชื้อโรคถูกกำจัดออกไปอย่างทันท่วงที⁽¹⁶⁾ นอกจากนี้ การศึกษาล่าสุดที่ตีพิมพ์ในวารสาร *VirusDis.* เมื่อเดือนมีนาคม ปี 2021 ยังพบว่า สารสกัด *Tinospora cordifolia* ซึ่งประกอบด้วยสารสำคัญคือ alkaloid, steroids, terpenoids และ lignans มีคุณสมบัติเป็นยาต่อต้านเชื้อโคโรนาไวรัสที่ก่อโรคโควิด 19 (SARS-CoV-2) โดยสารเหล่านี้จะยับยั้งการจับกันระหว่างโปรตีน S ของ

ไวรัส SARS-CoV-2 กับตัวรับ ACE2 บนเซลล์ของมนุษย์ จึงสามารถป้องกันไม่ให้ไวรัสเข้าสู่เซลล์ได้⁽¹⁷⁾ อีกการศึกษาที่ดีพิมพ์ใน Journal of Biomolecular Structure and Dynamics ก็ได้ผลที่สอดคล้องกัน คือพบว่าสาร tinocordiside ที่อยู่ในบอระเพ็ด สามารถจับกับเอนไซม์ Main protease ของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ด้วยแรงที่มากกว่า 8 kcal/mol ซึ่งส่งผลให้โมเลกุลของเอนไซม์เกิดการเปลี่ยนแปลง จนไวรัสไม่สามารถใช้ในการเพิ่มจำนวนได้อีกต่อไป⁽¹⁸⁾

มีงานวิจัยอื่นๆ ที่ค้นพบเช่นกันว่า สารออกฤทธิ์ใน *Tinospora cordifolia* เช่น glycosides, triterpenoids และ lactones มีฤทธิ์ช่วยปรับสมดุลเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันในตอบสนองต่อเชื้อโรคได้อย่างแม่นยำ โดยไม่เหนียวน่าให้เกิดการอักเสบรุนแรงหรือพายุไซโตไคน์ สมุนไพรบอระเพ็ดจึงอาจมีส่วนช่วยลดความรุนแรงของโรคโควิด 19 ในผู้ป่วยบางรายได้⁽¹⁹⁾ รวมถึงอาจช่วยป้องกันการติดเชื้อและการแพร่เชื้อ SARS-CoV-2 ที่ก่อโรคโควิด 19 ได้เช่นเดียวกัน

2.10. แร่ธาตุในยาเคอรา

เนื่องจากยาแคปซูล เคอรา มีส่วนประกอบเป็นสมุนไพรหลายชนิด ซึ่งบางชนิดอยู่ในรูปรากไม้ หรือแก่นไม้ยืนต้น เช่น รากมะนาว รากผักข่า แก่นจันทน์แดง และแก่นจันทน์ขาว ทำให้มีการสะสมของแร่ธาตุสำคัญต่างๆ อยู่ในส่วนประกอบเหล่านี้ อีกทั้งกระบวนการสกัดและผลิตยาเคอราด้วยเทคนิคพิเศษ ยังช่วยรักษาความคงตัวของแร่ธาตุ และทำให้แร่ธาตุสามารถละลายน้ำและดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดีอีกด้วย

จากผลการตรวจวิเคราะห์โดยห้องปฏิบัติการกลาง (ประเทศไทย) จำกัด พบว่าในยาแคปซูล เคอรา มีองค์ประกอบของแร่ธาตุหลากหลายชนิดในปริมาณที่แตกต่างกันไป ดังนี้

ตารางแสดงชนิดและปริมาณแร่ธาตุที่วิเคราะห์ได้ในยาแคปซูล เคอรา

ชนิดแร่ธาตุ	ปริมาณ	หน่วย
แคลเซียม (Ca)	61439.710	มก./กก.
เหล็ก (Fe)	299.577	มก./กก.
แมกนีเซียม (Mg)	1384.427	มก./กก.

ฟอสฟอรัส (P)	125	กรัม/100 กรัม
โพแทสเซียม (K)	7085.495	มก./กก.
ซิลิกา (SiO ₂)	1.00	กรัม/100 กรัม
โซเดียม (Na)	954.830	มก./กก.
สังกะสี (Zn)	35.074	มก./กก.

ด้วยความหลากหลายของแร่ธาตุในตัวยาค ทำให้ยาแคปซูลเคอรามีสรรพคุณต่อร่างกายที่นอกเหนือไปจากการต่อต้านเชื้อไวรัส เช่น แคลเซียมและฟอสฟอรัสจะช่วยเสริมการทำงานของกระดูกและฟัน รวมถึงลดความเสี่ยงต่อภาวะกระดูกหักและโรคกระดูกพรุนในผู้สูงอายุได้ ส่วนแมกนีเซียมจะช่วยบำรุงระบบหัวใจและหลอดเลือด และส่งเสริมการทำงานของเอนไซม์ชนิดต่างๆ เป็นต้น

3. รายงานผลการใช้ยาเคอราในการป้องกันและรักษาโรคโควิด 19 และการป้องกันผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีน

จากการสังเกตผลของยาเคอราซึ่งสามารถใช้บรรเทาอาการของโรคติดเชื้อไวรัสได้อย่างกว้างขวาง ไม่ว่าจะเป็นโรคไข้หวัดใหญ่ ไข้หวัด และงูสวัด พท.ว.ภัทร์ หนังสือ จึงคาดว่ายาเคอราน่าจะมีสรรพคุณในการป้องกันและบรรเทาอาการของโรคโควิด 19 ซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ได้เช่นกัน ด้วยเหตุนี้จึงได้ทำการแจกจ่ายยาเคอราให้กับบุคคลต่างๆ ผู้ป่วยโรคโควิด 19 และในชุมชน โดยผลการใช้ยาเคอราในการป้องกันและบรรเทาอาการที่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด 19 มีดังนี้

3.1. ผลการใช้ยาเคอราเพื่อป้องกันการติดเชื้อโควิด 19

การใช้ยาเคอราเพื่อป้องกันการติดเชื้อโควิด 19 จะแบ่งออกเป็น การทดสอบในกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก และการทดสอบในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ ซึ่งอยู่ต่างสถานที่กัน และแยกเป็นอิสระจากกัน

3.1.1. การทดสอบในกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก

จากการรวบรวมข้อมูลส่วนหนึ่งของผู้ที่ได้รับยาเคอราเพื่อป้องกันการติดเชื้อโควิด 19 พบว่าในกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็กนี้ มีผู้เข้าร่วมและได้

รับการบันทึกข้อมูลจำนวน 42 คน เป็นเพศชาย 24 คน และเพศหญิง 18 คน มีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 50.2 ปี กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดเป็นผู้มีความเสี่ยงสูงที่มีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยโรคโควิด 19 โดยตรง เช่น มีคนในครอบครัวที่อาศัยอยู่ภายในบ้านเดียวกันติดเชื้อ หรือทำงานอยู่ในสถานที่ที่พบการแพร่ระบาดของเชื้อ การทดสอบดำเนินการโดยให้ผู้เข้าร่วมรับประทานยาเคอราเป็นประจำทุกวัน โดยระยะเวลาการรับยาของแต่ละคนจนถึงวันที่มีการเก็บข้อมูลนั้นแตกต่างกัน จากน้อยที่สุดคือ 7 วัน จนถึงมากที่สุดคือ 2 เดือน เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างไม่ได้เริ่มรับประทานยาพร้อมกัน

จากการทดสอบดังกล่าว พบว่าในบรรดากลุ่มตัวอย่างทั้ง 42 คนที่ได้รับยาเคอรานั้น ไม่มีผู้ใดตรวจพบการติดเชื้อโควิด 19 โดยมีผู้เข้าร่วมทดสอบอย่างน้อย 10 คน ที่มีรายงานว่าได้รับการตรวจคัดกรองซ้ำด้วยวิธี RT-PCR ตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป นอกจากนี้ ยังมีผู้เข้าร่วมจำนวน 6 คน ที่ระบุว่าตนเองมีอาการคล้ายโรคโควิด 19 หลังสัมผัสกับผู้ติดเชื้อ เช่น มีไข้ขึ้น เจ็บคอ แสบคอ ไอ รู้สึกปวดเมื่อยตามตัว อ่อนเพลีย และหนึ่งในนั้นเป็นเพศชายอายุ 54 ปี ที่มีโรคประจำตัว ได้แก่ โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และโรคไตระยะที่ 4 ซึ่งระบุว่าตนเองมีอาการคล้ายโรคโควิด 19 อยู่หลายวัน แม้รับประทานยาพาราเซตามอลแล้วอาการก็ยังไม่ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม หลังจากรับประทานยาเคอราต่อเนื่องกันมาตั้งแต่วันที่สัมผัสผู้ติดเชื้อ ผลการตรวจหาเชื้อโควิด 19 ในผู้มีความเสี่ยงเหล่านี้ล้วนมีผลเป็นลบ และอาการแสดงที่พบก็ดีขึ้นหลังได้รับยาเคอราด้วย เนื่องจากค่าเบาหวานลดลง ค่าการทำงานของไตดีขึ้น รู้สึกสดชื่นขึ้นไม่อ่อนเพลีย ผิดคำกล่าวซึ่งเป็นอาการของโรคไตดีขึ้น นอนหลับสนิทขึ้น

อีกรายเป็นเพศหญิง อายุ 75 ปี มีโรคประจำตัวโรคไต (ผ่าตัดไตเหลือ 1 ข้าง) ความดันโลหิตสูง เบาหวานสูง เคยผ่าตัดกระจกตา 2 ข้าง โรคหัวใจ โรคกระดูกและกล้ามเนื้อ เคลื่อนไหวร่างกายไม่สะดวกเนื่องจากเคยได้รับอุบัติเหตุ ทานยาเคอราเพื่อป้องกันโควิด19 เนื่องจากพักอาศัยในบ้านเป็นร้านค้าของขำกับบุตรสาวที่เป็นเจ้าของร้าน ต้องพบปะลูกค้ามากทุกวัน อยู่ในพื้นที่แพร่ระบาด ตรวจไม่พบเชื้อ และไม่มีอาการข้างเคียงจากการรับประทานยาเคอราต่อเนื่องแบบ เข้า 1 แคปซูล ก่อนนอน 1 แคปซูล นอกจากนั้นทำให้รู้สึกสดชื่น มีเรี่ยวแรงมากขึ้น ค่าเบาหวานดีขึ้น รู้สึกร่างกายปลอดโปร่งและแข็งแรงดีขึ้น การทำงานของไตคงที่

รายหนึ่งเป็นเพศหญิง อายุ 48 ปี ทำงานเป็นบุคลากรทางการแพทย์ ในโรงพยาบาลรัฐแห่งหนึ่ง ทำหน้าที่ตรวจคัดกรองผู้ป่วยโควิด19 ที่เข้ารับการรักษาตัวใน รพ. ซึ่งแต่ละวันพบผู้ป่วยติดเชื้อหลายสิบคน จึงรู้สึก ว่าตนเองมีความเสี่ยง และมีความวิตกกังวล จึงได้เริ่มรับประทานยา เคอร์ราต่อเนื่อง และตรวจคัดกรองตนเองเป็นระยะ ๆ ไม่พบเชื้อ ต่อมา สามีซึ่งพักอาศัยอยู่บ้านเดียวกัน พบว่าติดเชื้อโควิด19 จากเพื่อนที่ทำงาน จึงได้แยกไปรักษาตัวใน รพ.สนาม และรับประทานยาเคอร์ราจนหาย ส่วนตนเองก็รับประทานยาเคอร์ราต่อเนื่อง ตรวจไม่พบเชื้อ

กลุ่มตัวอย่างอีกกลุ่มหนึ่ง เป็นผู้สัมผัสผู้ติดเชื้อในหมู่บ้านพุทธศรั อ่าเภอแก่งกระจาน จังหวัดเพชรบุรี จำนวน 65 คน โดยโรงงานเขาอ้อยที่ตั้งอยู่ในชุมชนดังกล่าวตรวจพบผู้ติดเชื้อโควิด 19 จำนวน 11 ราย ผู้ใกล้ชิดผู้ป่วยที่นับเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงจึงต้องกักตัวและรอเข้ารับการรักษา

กลุ่มตัวอย่างทั้ง 65 คน รับประทานยาเคอร์ราตั้งแต่วันที่ 20 มิถุนายน 2564 ถึงวันที่ 6 กรกฎาคม 2564 โดยในระหว่างนั้นมีการตรวจ คัดกรองการติดเชื้อซ้ำ 2 รอบ ซึ่งพบว่าในกลุ่มตัวอย่างดังกล่าวไม่มีผู้ติดเชื้อเพิ่มเติมอีก รวมถึงไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ใดๆ หลังได้รับ ยาเคอร์รา

3.1.2. การทดสอบในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่

กลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ในการทดสอบมีทั้งหมด 3 กลุ่ม โดยอยู่ ต่างสถานที่และแยกเป็นอิสระต่อกัน ข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างแต่ละกลุ่ม และผลการทดสอบที่ได้ มีดังนี้

- 1) กลุ่มที่ 1 เป็นเจ้าหน้าที่ในองค์การบริหารส่วนจังหวัดปทุมธานี จำนวน 400 ราย ซึ่งเป็นผู้มีความเสี่ยงต่ำ-สูง เนื่องจากในแต่ละวัน มีประชาชนมาเข้ารับการรักษาตรวจคัดกรองโควิด 19 กว่า 1,000 คน และพบผู้ติดเชื้อถึงวันละ 20 – 30 คน เจ้าหน้าที่ซึ่งคอยอำนวยความสะดวกในการลงทะเบียน จัดคิว และดูแลสถานที่ จึงมีโอกาส สัมผัสกับผู้ติดเชื้อด้วย รวมทั้งเป็นเจ้าหน้าที่ที่ทำหน้าที่ในการฉีด พ่นยาฆ่าเชื้อในอาคาร บ้านพัก ห้องพัก ตลาดสด ถนน และสถานที่

ที่ต่าง ๆ ทั้งที่เป็นสถานที่ส่วนบุคคล และที่สาธารณะ ที่พบมีผู้ติดเชื้อ

จากการทดสอบโดยให้ยาเคอราแอกกลุ่มตัวอย่างนี้เมื่อวันที่ 1 พฤษภาคม 2564 และทำการเก็บข้อมูลหลังจากนั้น 1 เดือน คือวันที่ 31 พฤษภาคม 2564 พบว่าในบรรดาผู้เข้าร่วมทั้ง 400 คนนั้น ไม่มีผู้ใดตรวจพบเชื้อโควิด 19

- 2) กลุ่มที่ 2 เป็นเจ้าหน้าที่ของตลาดสดแห่งหนึ่งกรุงเทพฯ จำนวน 280 คน ซึ่งได้แก่ แรงงานในตลาด รปภ. พนักงานเดินเก็บเงิน ฝ่ายธุรการ ฝ่ายการเงิน ฝ่ายอาคารสถานที่ ฯลฯ โดยผลจากการตรวจคัดกรองตั้งแต่วันที่ 1 – 20 พฤษภาคม 2564 พบว่าในตลาดสดแห่งนั้นมีพ่อค้า แม่ค้า และแรงงานทั้งไทยและต่างชาติติดเชื้อโควิด 19 แล้วเกือบ 200 คน อีกทั้งตลาดสดยังอยู่ในชุมชนขนาดใหญ่ที่มีผู้อาศัยกว่า 4,000 คน เจ้าหน้าที่ในกลุ่มดังกล่าวจึงเป็นผู้มีความเสี่ยงต่ำ-สูง เพราะอาจสัมผัสกับผู้ติดเชื้อโควิด 19 ได้ตลอดเวลา จากการทดสอบโดยให้ยาเคอราแอกกลุ่มตัวอย่างตั้งแต่วันที่ 10 พฤษภาคม 2564 และทำการเก็บข้อมูลอีกครั้งหลังการตรวจคัดกรองเชื้อโควิด 19 ในวันที่ 27 พฤษภาคม 2564 พบว่าไม่มีกลุ่มตัวอย่างคนใดตรวจพบเชื้อ

- 3) กลุ่มที่ 3 เป็นพนักงานโรงงานแห่งหนึ่งในจังหวัดสมุทรสาคร จำนวน 300 คน ซึ่งจังหวัดสมุทรสาครในขณะนั้นพบการแพร่ระบาดของเชื้อมาก และในโรงงานดังกล่าวก็มีผู้ป่วยเป็นโรคโควิด 19 ประมาณ 20 คน พนักงานโรงงานที่อยู่ในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจึงถือเป็นกลุ่มเสี่ยงต่ำ-สูง

จากการทดสอบให้ยาเคอราแอกกลุ่มตัวอย่างเป็นเวลา 1 เดือน พบว่าในกลุ่มตัวอย่างทั้ง 300 คน ไม่มีการตรวจพบเชื้อโควิด 19 เพิ่มเติมอีก

- 4) กลุ่มที่ 4 เป็นผู้ที่อาศัยอยู่ในพื้นที่องค์การบริหารส่วนตำบลแห่งหนึ่งในอำเภอหนองเสือ จังหวัดปทุมธานี โดยใน อบต. ดังกล่าวมีผู้ที่ติดเชื้อโควิด 19 จำนวน 35 ราย ทำให้ครอบครัวและผู้ใกล้ชิดกลายเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูง ในกลุ่มตัวอย่างนี้มีผู้ได้รับยาเคอราประมาณ 500 คน ซึ่งมีทั้งผู้ที่สัมผัสกับผู้ติดเชื้อโดยตรง และประชาชนที่อาศัยในพื้นที่ที่แพร่ระบาด หลังจากมีการฉีดพ่นยาฆ่าเชื้อในพื้นที่และตรวจคัดกรองเพื่อหาการติดเชื้อในกลุ่มเสี่ยง พบ

ว่าในกลุ่มผู้ที่ได้รับยาเคอราฯไม่มีผู้ติดเชื้อเพิ่มเติม รวมถึงไม่มีผู้แสดงอาการข้างเคียงหลังได้รับยาด้วย

จากการเก็บข้อมูลทั้งในกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็กและกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ มีข้อสังเกตว่า ผู้ที่ได้รับประทานยาเคอราฯอย่างต่อเนื่องก่อนเข้ารับการตรวจคัดกรองโรคโควิด 19 ด้วยวิธี RT-PCR มักจะตรวจไม่พบเชื้อ แม้จะมีอาการบ่งชี้ถึงการติดเชื้อ เช่น มีไข้ ไอแห้ง ปวดเมื่อยร่างกาย แสบคอ เป็นต้น และหากมีการตรวจพบเชื้อจะพบว่าค่า CT (Cycle threshold) มีค่าสูงเกินกว่า 30 ขึ้นไปในทุกราย ซึ่งบ่งบอกถึงการมีปริมาณเชื้อไวรัสในร่างกายน้อย

3.2. ผลการใช้ยาเคอราฯเพื่อรักษาอาการในผู้ป่วยโรคโควิด 19

มีผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่ได้รับประทานยาเคอราฯอย่างต่อเนื่อง และการบันทึกข้อมูลไว้จำนวน 38 คน เป็นเพศชาย 22 คน และเพศหญิง 16 คน กลุ่มตัวอย่างมีอายุเฉลี่ย 45.7 ปี โดยผู้เข้าร่วมที่อายุน้อยที่สุดคือ 25 ปี และอายุมากที่สุดคือ 84 ปี มีผู้ที่ให้ข้อมูลว่ามีโรคประจำตัว อันได้แก่ โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคความดันโลหิตสูง จำนวน 4 คน

ในที่นี้ได้แบ่งกลุ่มตัวอย่างตามความรุนแรงของอาการออกเป็น 3 กลุ่มย่อย ได้แก่ กลุ่มที่ไม่มีอาการหรือมีอาการเพียงเล็กน้อย กลุ่มที่มีอาการปานกลาง และกลุ่มที่มีอาการรุนแรง โดยผลการทดสอบการใช้ยาเคอราฯเพื่อรักษาโรคโควิด 19 ในแต่ละกลุ่มย่อย เป็นดังนี้

- 1) กลุ่มที่ไม่มีอาการหรือมีอาการเพียงเล็กน้อย คือผู้ที่ตรวจพบเชื้อโควิด 19 ด้วยวิธี RT-PCR แต่ไม่แสดงอาการที่เกี่ยวข้องกับโรค หรือมีอาการเพียงเล็กน้อย เช่น มีไข้ต่ำ ไอ มีน้ำมูก เมื่อได้ยาลดไข้แล้วอาการดีขึ้น และไม่ต้องให้ยา favipiravir เพื่อรักษา ผู้เข้าร่วมที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้มีจำนวน 24 คน โดยแต่ละคนเริ่มรับประทานยาเคอราฯหลังทราบว่าการติดเชื้อ และมีอาการดีขึ้นภายใน 1 – 3 วัน รวมทั้งไม่มีอาการใดๆ ที่รุนแรงขึ้นจนครบการกักตัว 14 วัน และตรวจไม่พบเชื้ออีก
- 2) กลุ่มที่มีอาการปานกลาง คือผู้ที่แสดงอาการซึ่งเกี่ยวข้องกับโรคโควิด 19 อย่างชัดเจน เช่น มีไข้สูง เจ็บคอ แสบคอ ไอแห้ง มีน้ำมูก

ตาแดง ท้องเสีย อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยร่างกาย จมูกไม่ได้กลิ่น ลิ้นไม่รับรส แต่ยังไม่พบการติดเชื้อและอักเสบที่ปอด ผู้เข้าร่วมที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้มีจำนวน 9 คน โดยแต่ละคนเริ่มรับยาเคอราหลังพบว่าการติดเชื้อ และรับประทานอย่างต่อเนื่องในระหว่างกักตัวหรือเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ผลพบว่าผู้ป่วยทั้ง 5 คนมีอาการดีขึ้น และพบว่าผู้ป่วยหลังจากได้รับยาเคอรามีอาการดีขึ้นหลังจาก 1-3 วันของการได้รับยาเคอรา อาการไข้ ไอ เจ็บคอ มีน้ำมูกลดลง จนหายเป็นปกติในที่สุด และไม่มีอาการรุนแรงใดๆ เพิ่มเติมอีกจนกระทั่งครบกักตัวหรือสิ้นสุดการรักษา รวมถึงตรวจไม่พบเชื้อโควิด 19 อีก

- 3) กลุ่มที่มีอาการรุนแรง คือผู้ที่ตรวจพบการติดเชื้อไวรัสในปอดหรือตรวจพบความอักเสบของปอดอย่างรุนแรงจากการเอกซเรย์ รวมไปถึงพบค่าออกซิเจนต่ำกว่าปกติ หรือมีอาการที่บ่งชี้ถึงความเสียหายของปอดอย่างชัดเจน เช่น หายใจติดขัด หอบเหนื่อย ร่วมกับมีอาการอื่นๆ ของโรคโควิด 19 เช่น มีไข้สูง ท้องเสีย อ่อนเพลีย และปวดเมื่อยตามตัว โดยผู้เข้าร่วมที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้มีทั้งหมด 6 คน ในจำนวนนั้นมี 5 คน ที่ได้รับยา favipiravir และมี 1 คนที่พบปอดติดเชื้อรุนแรงมีอาการหอบเหนื่อยมาก ร่วมกับการให้ยา favipiravir

ข้อมูลที่รวบรวมมาระบุว่าผู้ป่วยแต่ละคนได้รับยาเคอราหลังจากตรวจพบเชื้อไปแล้ว 1 – 7 วัน โดยทั้ง 6 คนได้รับประทานยาเคอราอย่างต่อเนื่องในระหว่างที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือรับประทานร่วมกับยา favipiravir ผลที่ได้พบว่าผู้ป่วยหลังจากได้รับยาเคอรามีอาการดีขึ้นหลังจาก 1-3 วันของการได้รับยาเคอรา ไม่มีอาการรุนแรงใดๆ เพิ่มเติม ไม่พบการติดเชื้อลุกลามในปอด อาการของโรคดีขึ้นตามลำดับ จนออกจากโรงพยาบาลได้ในที่สุด และเมื่อครบกำหนดกักตัวก็ตรวจไม่พบเชื้ออีก

นอกจากนี้ ยังมีรายงานผลการใช้ยาเคอราในกลุ่มผู้ติดเชื้อโควิด 19 ในชุมชนครัวเรือน เขตราชเทวี กรุงเทพฯ โดยในชุมชนดังกล่าวมีผู้ที่ตรวจพบว่าติดเชื้อโควิด 19 สายพันธุ์เดลต้าจำนวน 35 ราย และยังมีผู้ที่แสดงอาการป่วยแต่ยังไม่ได้รับการตรวจอีกจำนวนหนึ่ง จากข้อมูลพบว่าในชุมชนแห่งนี้มีผู้ที่ได้รับยาเคอราประมาณ 200 คน ซึ่งในจำนวนนี้มี

ทั้งผู้ตรวจพบการติดเชื้อแล้ว ผู้ที่ยังไม่ได้รับการตรวจแต่แสดงอาการ และผู้ที่สัมผัสกับผู้ติดเชื้อและกลายเป็นกลุ่มเสี่ยง หลังจากรับประทาน เคอราไปแล้วประมาณ 2 สัปดาห์ รายงานผลระบุว่าผู้ป่วยทั้งหมดมี อาการดีขึ้นและหายเป็นปกติโดยไม่ต้องรักษาตัวที่โรงพยาบาล ส่วนผู้ที่มีอาการและกลุ่มเสี่ยงสูงทั้งหมดก็ตรวจไม่พบเชื้อเพิ่มเติมอีก จึงหยุด การแพร่ระบาดในชุมชนได้

3.3. ประสิทธิภาพการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COVID-19 main protease ของยาเคอรา

จากการศึกษากลไกของยาเคอราในการยับยั้งเชื้อไวรัสโควิด 19 เราพบว่ากลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญก็คือการยับยั้งการทำงานของ เอนไซม์ COVID-19 main protease โดยไวรัสหลายชนิด รวมทั้ง SARS-CoV-2 ที่ก่อโรคโควิด 19 จะอาศัยเอนไซม์ดังกล่าวในการจำลอง ตัวเองและเพิ่มจำนวนภายในเซลล์มนุษย์ เนื่องจากเอนไซม์ main protease หรือที่เรียกว่าเอนไซม์ 3CL มีบทบาทในการย่อยและแปรสภาพ โพรตีนตั้งต้นที่ถอดรหัสออกมาจากสารพันธุกรรมของไวรัส ให้กลายเป็น โพรตีนที่สมบูรณ์และพร้อมทำหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับการจำลองตัวเอง ของเชื้อต่อไป⁽²⁰⁾ และเนื่องด้วยเอนไซม์ main protease นั้นมีความ สำคัญต่อการอยู่รอดของเชื้อในร่างกาย ทั้งยังมีความจำเพาะกับโปรตีน ของไวรัสสูงมาก ทำให้การวิจัยในปัจจุบันมุ่งเน้นไปที่การพัฒนาาเพื่อย บยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าว โดยมีเป้าหมายเพื่อหยุดการเพิ่ม จำนวนไวรัสภายในเซลล์ และช่วยให้ระบบภูมิคุ้มกันสามารถกำจัดเชื้อ ไวรัสที่มีจำนวนน้อยนั้นได้ง่ายขึ้น

ยาที่ใช้รักษาอาการของโรคโควิด 19 ในปัจจุบันมีอยู่หลายชนิด เช่น ยาต้านมาลาเรีย (chloroquine และ hydroxychloroquine) ยาต้านไว รัสไข้หวัดใหญ่ (favipiravir) และยาต้านไวรัส HIV (lopinavir, ritonavir และ darunavir) ซึ่งมีกลไกยับยั้งเอนไซม์ protease ของเชื้อไว รัสได้เช่นเดียวกัน⁽²¹⁾ อย่างไรก็ตาม การใช้ยาเหล่านี้กับผู้ป่วยโรคโควิด 19 จำนวนมากยังคงมีข้อจำกัด เนื่องจากยามักมีผลข้างเคียง เช่น ทำให้ ตับอักเสบ รวมถึงการให้ยามากเกินไปโดยไม่จำเป็น ก็อาจทำให้เชื้อไว รัสดีดื้อยา ซึ่งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขในระยะยาวได้ ด้วยเหตุนี้ จึงต้อง มีการกำหนดแนวทางการให้ยาต้านไวรัสตามอาการของผู้ป่วยโรคโควิด

19 โดยหากผู้ป่วยไม่มีอาการ ก็ไม่จำเป็นต้องรักษาด้วยยา หากผู้ป่วยมีอาการเล็กน้อย และ/หรือมีปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย เช่น มีอายุ 60 ปีขึ้นไป เป็นโรคปอดเรื้อรัง หรือมีโรคประจำตัวอื่นๆ ก็อาจพิจารณาให้ยากุ่มต้านมาลาเรีย ร่วมกับยาต้านไวรัส HIV แต่หากผู้ป่วยมีอาการรุนแรง หรือมีออกซิเจนต่ำกว่า 95% หรือมีภาวะปอดอักเสบร่วมด้วย แพทย์ก็จะพิจารณาให้ยา favipiravir ร่วมกับยาต้านมาลาเรียและยาต้านไวรัส HIV อย่าง lopinavir และ ritonavir ซึ่งมีความจำเป็นในกรณีพบเชื้อไวรัสจำนวนมากในร่างกาย อย่างไรก็ตาม โรคโควิด 19 นั้นเป็นโรคอุบัติใหม่ แนวทางการรักษาจึงยังมีการวิจัยทางคลินิกรองรับค่อนข้างน้อย และอาจมีการเปลี่ยนแปลงได้ตลอดเวลาตามสถานการณ์การระบาด

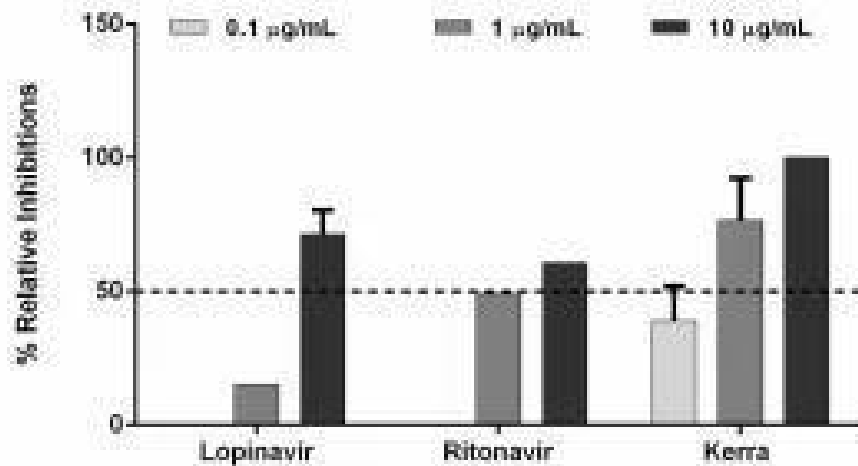
ทางผู้วิจัยและพัฒนายาเคอรา ได้พิจารณาว่า ยาแคปซูล เคอรา ซึ่งมีประวัติการใช้ยับยั้งโรคติดเชื้อไวรัสต่างๆ เช่น โรคไขหวัดใหญ่มาก่อน และยังให้ผลดีในการป้องกันและบรรเทาอาการของโรคโควิด 19 น่าจะมีกลไกในการยับยั้งเอนไซม์ main protease ของเชื้อได้เช่นเดียวกับยาต้านไวรัสหลายชนิดที่ใช้รักษาผู้ป่วยโควิด 19 ในปัจจุบัน ดังนั้น จึงได้ทำการทดสอบประสิทธิภาพของสารสกัดเคอรา (Kerra) ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COVID-19 main protease โดยเปรียบเทียบกับยา lopinavir และ ritonavir

สำหรับขั้นตอนการทดสอบ ทีมผู้วิจัย นำโดย รศ.ดร.เกียรติทวี ชูวงศ์โกมล ภาควิชาชีวเคมี มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ และทีมงาน ได้เตรียมสารสกัด Kerra กับสารยับยั้งอีก 2 ตัว คือ lopinavir และ ritonavir ที่ความเข้มข้น 0.1, 1 และ 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร เพื่อนำมาทดสอบประสิทธิภาพการยับยั้งการเกิดปฏิกิริยาระหว่างเอนไซม์ COVID-19 main protease กับสารตั้งต้นเรืองแสง คือ Dabcyl-KTSAVLQSGFRKME-Edans แล้วทำการคำนวณร้อยละการยับยั้งกิจกรรมของเอนไซม์ (% Relative inhibition) โดยเปรียบเทียบกับสถานะที่ไม่มีสารยับยั้ง กับมีสารยับยั้ง ซึ่งในที่นี้คือสารสกัด Kerra, lopinavir และ ritonavir ที่ความเข้มข้นต่างๆ

ผลการทดสอบพบว่า สารสกัด Kerra ที่ความเข้มข้นสูงขึ้น จะมีร้อยละการยับยั้งกิจกรรมของเอนไซม์ COVID-19 main protease เพิ่มขึ้นตามลำดับ และสารสกัด Kerra ที่ความเข้มข้น 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ก็มีร้อยละการยับยั้งกิจกรรมของเอนไซม์ (% Relative inhibition) มากถึงร้อยละ 76.46 ในขณะที่สารยับยั้งจากยา lopinavir และ ritonavir ที่ความ

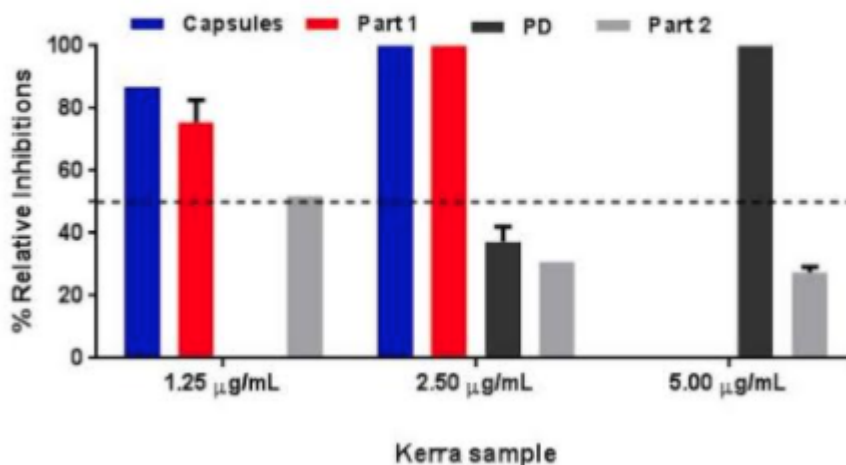
เข้มข้นเดียวกัน มีร้อยละการยับยั้งกิจกรรมของเอนไซม์ ที่ 15.25% และ 49% ตามลำดับ ซึ่งสารสกัด Kerra จึงมีประสิทธิภาพในการยับยั้งกิจกรรมของเอนไซม์สูงกว่าอย่างเห็นได้ชัด

Covid -19 main protease inhibition assay



รูปแสดงร้อยละการยับยั้งกิจกรรมของเอนไซม์ COVID-19 main protease (% Relative inhibition) ของ lopinavir, ritonavir และสารสกัด Kerra ที่ความเข้มข้น 0.1, 1 และ 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

Covid -19 main protease inhibition assay



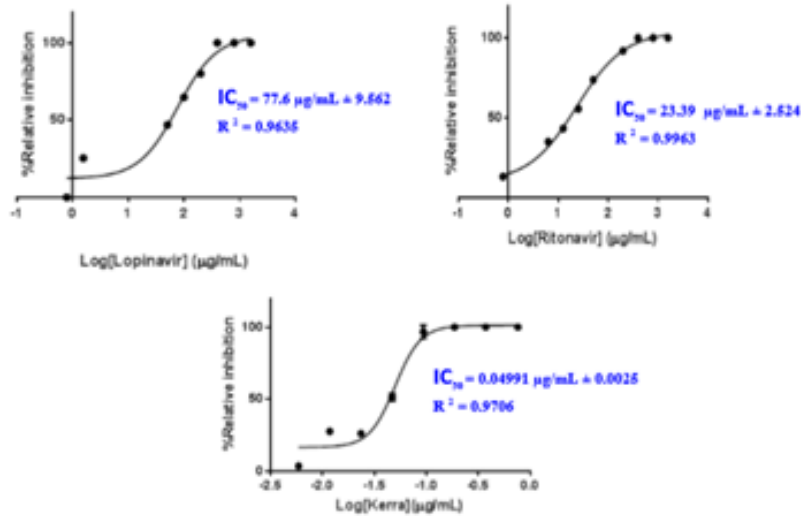
รูปแสดงร้อยละการยับยั้งกิจกรรมของเอนไซม์ COVID-19 main protease (% Relative inhibition) ของยาแคปซูลเคอรา (สีน้ำเงิน) ส่วนประกอบยาเคอราส่วนที่ 1

(สีแดง) ส่วนประกอบยาเคอราส่วนที่ 2 (สีเทา) และส่วนประกอบยาเคอราส่วนที่ 3 (สีดำ) ซึ่งแสดงผลว่าส่วนประกอบทุกส่วนของยาเคอรามีผลยับยั้งเอนไซม์ COVID-19 main protease

นอกจากนี้ รศ.ดร.เกียรติทิรี ชวงศ์โกมล ยังได้ทำการทดสอบเพื่อหาความเข้มข้นที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COVID-19 main protease ได้ 50% หรือ half maximal inhibitory concentration (IC_{50}) ของสารสกัด Kerra เปรียบเทียบกับยา lopinavir และ ritonavir ด้วย โดยการทดสอบดังกล่าวได้เตรียมสารสกัด Kerra ที่มีความเข้มข้นต่างๆ ตั้งแต่ 0.006 - 3.0 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และสารละลายของยา lopinavir และ ritonavir ที่ความเข้มข้น 0.39 - 400.00 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มาทดสอบประสิทธิภาพการยับยั้งเอนไซม์ COVID-19 main protease แล้วหาค่าความเข้มข้นของสารทดสอบที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าวได้ 50%

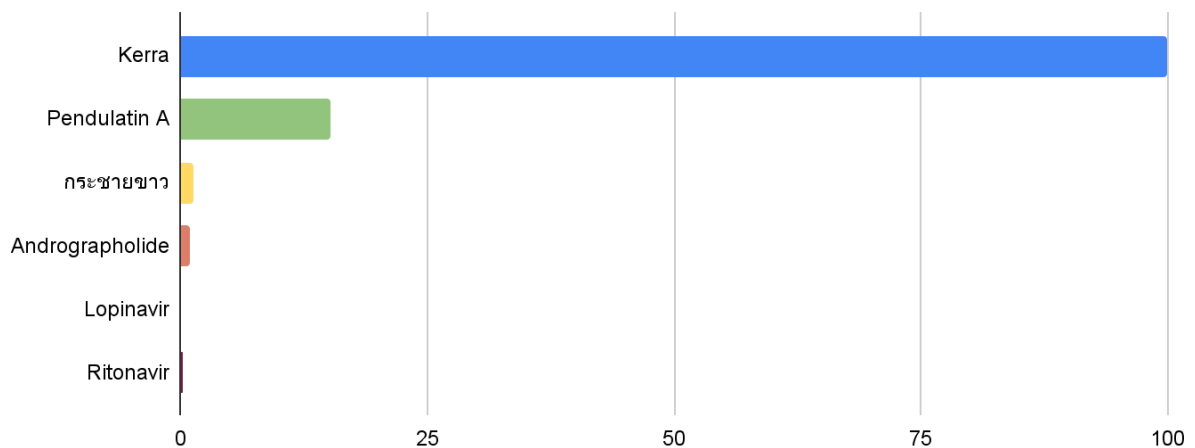
ผลการทดสอบและวิเคราะห์ข้อมูล พบว่าสารสกัด Kerra มีค่า half maximal inhibitory concentration (IC_{50}) เท่ากับ 0.04991 ± 0.0025 ไมโครกรัมต่อไมโครลิตร ในขณะที่ยา lopinavir และ ritonavir มีค่า IC_{50} เท่ากับ 77.6 ± 9.562 ไมโครกรัมต่อไมโครลิตร และ 23.39 ± 2.524 ไมโครกรัมต่อไมโครลิตร ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าสารสกัด Kerra มีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COVID-19 main protease ได้ดีกว่ายา lopinavir และ ritonavir

Reaction mix (25 μ l) : Assay buffer , 40 μ M substrate, 0.2 μ M Covid-19 protease
Measurement at 340/430 nm for 15 min
Inhibition sample : Kerra Sample
Positive Control : Lopinavir, Ritonavir



กราฟแสดง % Relative inhibition ของสารยับยั้ง Lopinavir, Ritonavir และสารสกัด Kerra ที่ความเข้มข้นต่างๆ และค่า IC_{50} ของสารทดสอบดังกล่าว

ผู้วิจัยยังได้ค้นคว้าการฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ COVID-19 main protease ของสารสกัดสมุนไพรอื่นๆ ซึ่งได้แก่ ฟ้าทะลายโจร และ กระชายขาว เพื่อนำมาเปรียบเทียบกับประสิทธิภาพของยาเคอรา โดยจากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า Andrographolide ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ในสมุนไพรฟ้าทะลายโจร มีค่า IC_{50} ในการยับยั้งเอนไซม์ COVID-19 main protease เท่ากับ 5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ส่วนสารสกัดกระชายขาวในเอทานอล และ Panduratin A ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ในกระชายขาว มีค่า IC_{50} สำหรับปฏิกิริยาดังกล่าว เท่ากับ 3.62 และ 0.33 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ (22, 23) เมื่อเปรียบเทียบกับสารสกัด Kerra ซึ่งมีค่า IC_{50} ประมาณ 0.05 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จะพบว่า Kerra มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ COVID-19 main protease ของเชื้อไวรัสได้มากกว่าสาร Andrographolide ในฟ้าทะลายโจรราว 100 เท่า และมากกว่าสารสกัดกระชายขาวในเอทานอลกว่า 70 เท่า



แผนภูมิแสดงประสิทธิภาพในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COVID-19 main protease ของยาและสารสกัดต่างๆ เปรียบเทียบกับสารสกัด Kerra โดยวัดจากค่า IC_{50} ของสารเหล่านี้

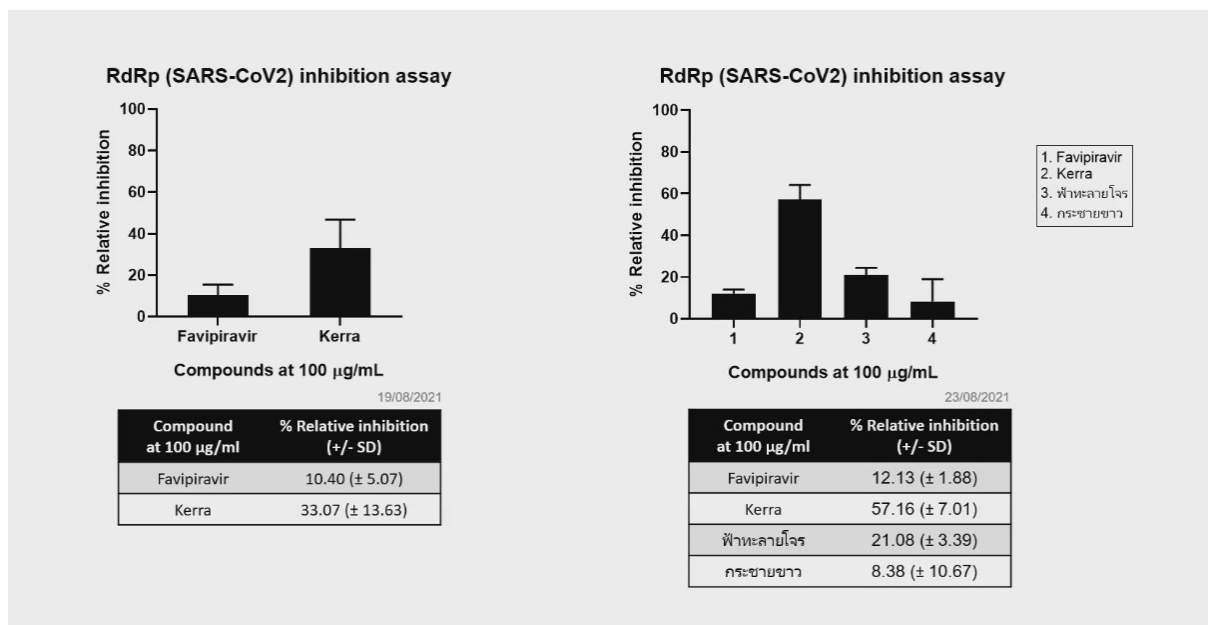
จากการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่า ยาเคอร์รา มีคุณสมบัติในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COVID-19 main protease ด้วยประสิทธิภาพที่ดีกว่ายา lopinavir และ ritonavir ซึ่งเป็นยาที่ใช้รักษาอาการของโรคโควิด 19 ในปัจจุบัน รวมถึง Andrographolide และ Panduratin A ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ในสมุนไพรฟ้าทะลายโจรและกระชายขาวด้วย และด้วยคุณสมบัติดังกล่าว ยาเคอร์ราจึงน่าจะช่วยยับยั้งการเพิ่มจำนวนและแพร่กระจายของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ภายในร่างกาย รวมถึงช่วยให้ระบบภูมิคุ้มกันสามารถจัดการกับไวรัสที่มีอยู่จำนวนน้อยนั้นได้อย่างรวดเร็ว โดยไม่ก่อให้เกิดอาการเจ็บป่วยที่เป็นอันตรายรุนแรง

3.4. ประสิทธิภาพของ Kerra ในการยับยั้งเอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase ของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2

เอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) เป็นเอนไซม์สำคัญที่ไวรัสชนิด RNA ใช้ในการเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรมและขยายตัวในร่างกาย ซึ่งรวมถึงไวรัส SARS-CoV-2 ที่ก่อโรคโควิด 19 ด้วย ดังนั้นการยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวจึงเป็นหนทางหนึ่งที่จะช่วยลดการแพร่กระจายของเชื้อและบรรเทาความรุนแรงของโรคได้

มียาต้านไวรัสหลายชนิดที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ RdRp และกำลังอยู่ระหว่างการวิจัยทางคลินิกเพื่อนำมาใช้รักษาโรคโควิด 19 เช่น Nacortocin, Cistinexine, Cisatracurium และ Favipiravir ซึ่งสามารถเข้าจับกับโครงสร้างของโปรตีนดังกล่าวได้ค่อนข้างดี ในการศึกษาครั้งนี้ เราจึงทำการทดสอบประสิทธิภาพของสารสกัด Kerra ในการยับยั้งเอนไซม์ RdRp โดยเปรียบเทียบกับสารที่มีฤทธิ์ต้านไวรัส SARS-CoV-2 ตัวอื่นๆ ได้แก่ ยา Favipiravir สารสกัดจากฟ้าทะลายโจร และสารสกัดจากกระชายขาว

จากการทดสอบด้วยเทคนิค RdRp (SARS-CoV-2) inhibition assay และแปลผลเป็นค่าร้อยละกิจกรรมการยับยั้ง หรือ %Relative inhibition ของ RdRp เราพบว่า สารสกัด Kerra ที่ความเข้มข้น 100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จะมีค่าร้อยละกิจกรรมการยับยั้ง RdRp อยู่ที่ 57.16% ซึ่งสูงกว่า ยา Favipiravir (12.13%) สารสกัดจากฟ้าทะลายโจร (21.08%) และสารสกัดจากกระชายขาว (8.38%) ที่ความเข้มข้นเท่ากัน ซึ่งแสดงให้เห็นว่า สารสกัด Kerra น่าจะมีประสิทธิภาพในการต่อต้านเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ที่ก่อโรคโควิด 19 ผ่านกลไกการยับยั้งเอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase ของเชื้อ



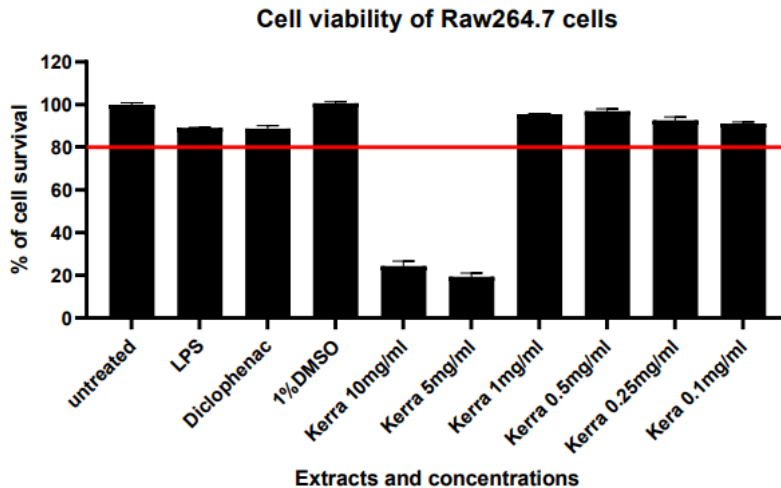
แผนภูมิแสดงค่าร้อยละกิจกรรมการยับยั้งเอนไซม์ RdRp (RdRp Relative inhibition; %) ของสารสกัด Kerra เปรียบเทียบกับยา Favipiravir สารสกัดจากฟ้าทะลายโจร และสารสกัดจากกระชายขาว

3.5. ประสิทธิภาพการต้านการอักเสบในเซลล์แมคโครฟาจ (RAW264.7 cells) ของสารสกัด Kerra

การต่อต้านการอักเสบเป็นอีกสรรพคุณที่โดดเด่นของสมุนไพรหลายชนิดที่เป็นส่วนประกอบของยาเคอรา ไม่ว่าจะเป็นบอระเพ็ด รากมะนาว เถ่ายานาง และอื่นๆ ในการศึกษาครั้งนี้ เราจึงได้ทดสอบประสิทธิภาพในการต้านการอักเสบของสารสกัดจากยาเคอรา หรือ KERRA THAI TRADITIONAL MEDICINE ในเซลล์แมคโครฟาจที่เพาะเลี้ยงในจานเลี้ยงเซลล์ โดยจะทำการคำนวณออกมาเป็นค่า Anti-inflammation activity (%)

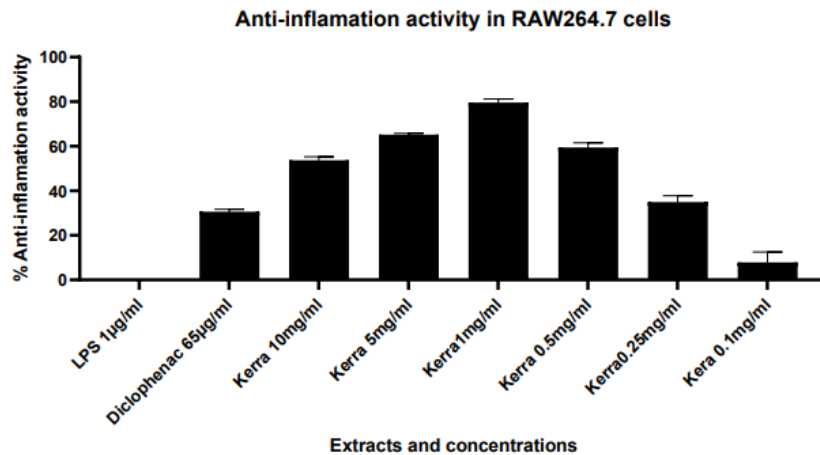
สารตัวอย่างที่ใช้ในการทดสอบนี้ เป็นสารสกัดจากยา Kerra ด้วย 95% ethanol ที่มีความเข้มข้นสุดท้ายเป็น 10, 5, 1, 0.5, 0.25 และ 0.1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร โดยได้นำมาบ่มกับเซลล์แมคโครฟาจ (RAW264.7) ที่เพาะเลี้ยงใน 96-well plate เป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นถึงนำสารตัวอย่างแต่ละความเข้มข้นมาเติม Griess reagent และวัดค่าดูดกลืนแสงที่ 540 นาโนเมตร เพื่อคำนวณเป็นร้อยละของกิจกรรมต้านการอักเสบในเซลล์แมคโครฟาจ หรือ Anti-inflammation activity (%) โดยใช้สูตร $\frac{A_{control} - A_{test}}{A_{control}}$ นอกจากนี้ ผู้วิจัยยังได้ทำการวัดอัตราการรอดชีวิตของเซลล์แมคโครฟาจ โดยการเติมสารละลาย Presto blue ในอัตราส่วน 1:10 ลงไปแทนที่สารตัวอย่างแล้วบ่มเป็นเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นจึงดูดสารละลายไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ 570 นาโนเมตร

ผลการทดสอบที่ได้พบว่า เซลล์แมคโครฟาจที่บ่มด้วยสารสกัด Kerra ที่ความเข้มข้น 1, 0.5, 0.25 และ 0.1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร มีอัตราการรอดชีวิตค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับสารควบคุม (Untreated) โดยมีอัตราการรอดชีวิตของเซลล์ที่ร้อยละ 95.51, 96.94, 92.65 และ 91.16 ตามลำดับ ส่วนเซลล์ที่บ่มในสารสกัด Kerra ที่มีความเข้มข้น 10 และ 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จะมีอัตราการรอดชีวิตค่อนข้างต่ำ คือร้อยละ 24.35 และ 19.39 ตามลำดับ



กราฟแสดงอัตราการรอดชีวิตของเซลล์แมคโครฟาจ RAW264.7 (%) หลังทำการทดสอบกับสารสกัด Kerra ที่ความเข้มข้นต่างๆ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

ในการทดสอบกิจกรรมการต้านอักเสบในเซลล์แมคโครฟาจ เราใช้สารละลาย LPS ที่ความเข้มข้น 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรเป็นตัวควบคุมเชิงลบ และใช้สารละลาย Diclophenac ที่ความเข้มข้น 65 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรเป็นตัวควบคุมเชิงบวก ผลการทดสอบที่ได้ พบว่าสารสกัด Kerra ที่มีความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จะมีค่ากิจกรรมการอักเสบสูงสุด อยู่ที่ร้อยละ 79.66 ส่วนสารสกัด Kerra ที่ความเข้มข้น 5, 0.5, 10, 0.25 และ 0.1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ก็จะมีค่ากิจกรรมการอักเสบลดลงมา อยู่ที่ร้อยละ 65.21, 59.46, 53.71, 34.99 และ 7.87 ตามลำดับ ซึ่งการที่สารสกัด Kerra ความเข้มข้นที่สูงขึ้นคือ 5, 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร มีค่ากิจกรรมการอักเสบลดลงนั้น เป็นเพราะสารที่ใช้ในสกัดตัวอย่าง Kerra เพื่อทดสอบครั้งนี้ คือ DMSO (Dimethyl Sulfoxide) นั้นเป็นพิษต่อเซลล์ และการสกัดสารสำคัญ Kerra ที่ความเข้มข้นสูงก็ต้องใช้ความเข้มข้นของ DMSO สูงขึ้นตามไปด้วย เนื่องจากสารตัวอย่างถูกทำละลายด้วย 100% DMSO จึงก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ ดังนั้นเมื่อเซลล์ลดจำนวนลง กิจกรรมการต้านอักเสบของเซลล์ก็ลดลงด้วย จึงควรต้องมีการศึกษาต่อไปเพื่อแยกฤทธิ์ด้านการอักเสบของสารสกัด Kerra ให้ชัดเจนขึ้นในระดับความเข้มข้นที่สูงขึ้นกว่า 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร



กราฟแสดงกิจกรรมต้านการอักเสบในเซลล์แมคโครฟาจ RAW264.7 (%) ของสารสกัด Kerra ที่ความเข้มข้นต่างๆ เทียบกับตัวควบคุมเชิงลบ (LPS) และตัวควบคุมเชิงบวก (Diclophenac)

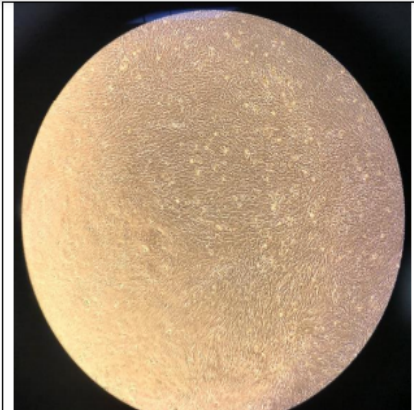
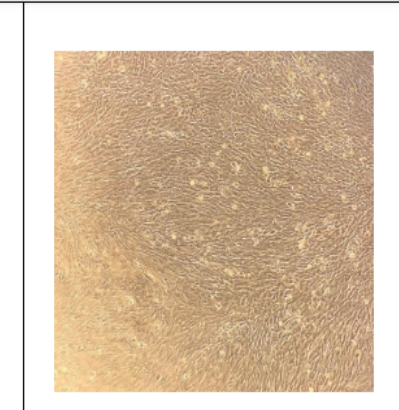
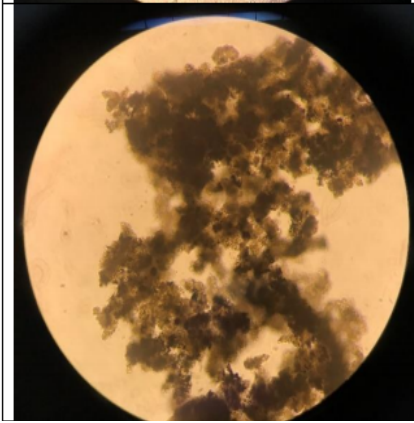
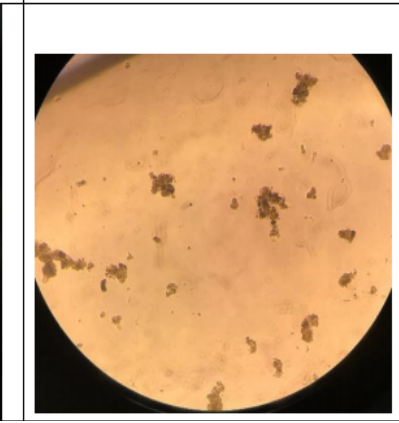
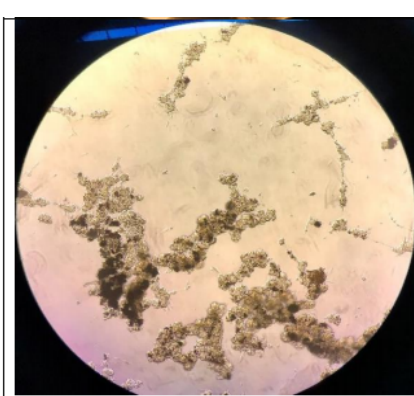
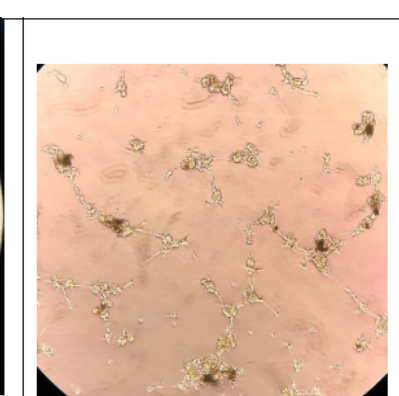
จากการทดสอบประสิทธิภาพการต้านการอักเสบของยาเคอรา จะเห็นได้ว่าสารสกัด Kerra ที่ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร นั้นมีค่ากิจกรรมต้านการอักเสบมากที่สุดถึงร้อยละ 79.66 เมื่อเทียบกับสารสกัดที่ความเข้มข้นอื่นๆ อีกทั้งเซลล์แมคโครฟาจที่บ่มด้วยสารสกัด Kerra ความเข้มข้น 1 มก./มล. ก็ยังมีอัตราการรอดชีวิตสูงถึงร้อยละ 95.51 ด้วย ดังนั้น ด้วยยาเคอราที่มีความเข้มข้นดังกล่าว ซึ่งเป็นระดับกลางๆ ไม่สูงหรือต่ำเกินไป จึงน่าจะเป็นความเข้มข้นที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพในการต้านการอักเสบสูงสุด และสูงกว่า Diclophenac ที่ความเข้มข้น 65 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรซึ่งเป็นตัวควบคุมเชิงบวกของการทดลองในครั้งนี้ ซึ่งมีค่ากิจกรรมต้านการอักเสบที่ร้อยละ 32

3.6. ประสิทธิภาพการยับยั้งเชื้อไวรัสภายในเซลล์ของสารสกัด Kerra

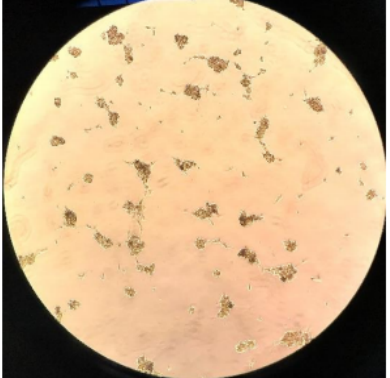
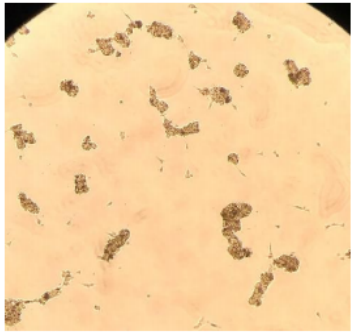
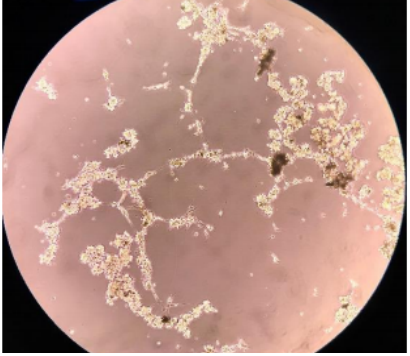
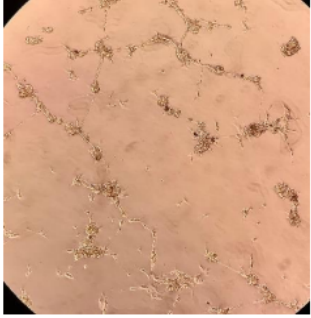
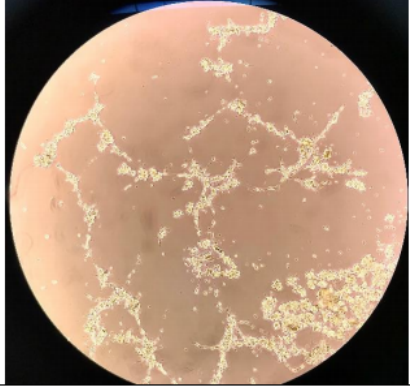
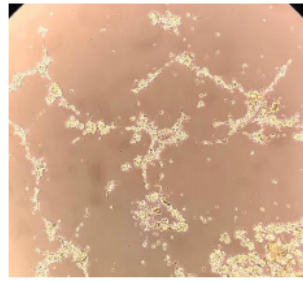
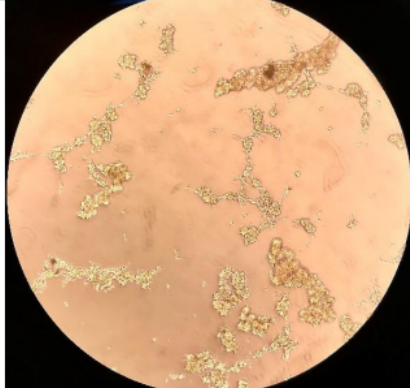
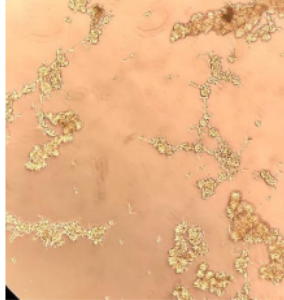
ตามปกติแล้ว เชื้อไวรัส SARS-CoV-2 จะต้องอาศัยการเข้าสู่เซลล์มนุษย์เพื่อจำลองตัวเองและเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรมต่อไป ดังนั้น สาร

สกัดที่สามารถยับยั้งเชื้อไวรัสภายในเซลล์ได้ จึงน่าจะช่วยป้องกันไม่ให้ไวรัสเพิ่มจำนวน และช่วยให้ภูมิคุ้มกันสามารถกำจัดไวรัสที่เหลืออยู่ออกจากร่างกายได้ง่ายขึ้น

ผู้วิจัยได้ทำการทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อไวรัสภายในเซลล์ของสารสกัด Kerra โดยใช้เซลล์ Crandell Rees Feline Kidney Cell (CRFK) ที่เพาะเลี้ยงไว้ มาทดสอบกับเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ที่ปนกับสารทดสอบชนิดต่างๆ ซึ่งได้แก่ สารสกัด Kerra จากแคปซูล ความเข้มข้น 1 และ 0.1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร สารละลายผง Kerra จากถุงความเข้มข้น 1 และ 0.1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร สารละลาย Favipiravir ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และตัวควบคุมเชิงบวก ผลจากการสังเกตลักษณะของเซลล์ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ พบว่าเซลล์ CRFK ที่มีการเติมสารละลาย Kerra สารละลาย Favipiravir และตัวควบคุมเชิงบวก จะเกิดการเปลี่ยนแปลงที่เรียกว่า Cytopathic effect (CPE) ในขณะที่เซลล์ที่ได้รับเชื้อไวรัสแต่ไม่มีการเติมสารยับยั้งใดๆ จะไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว

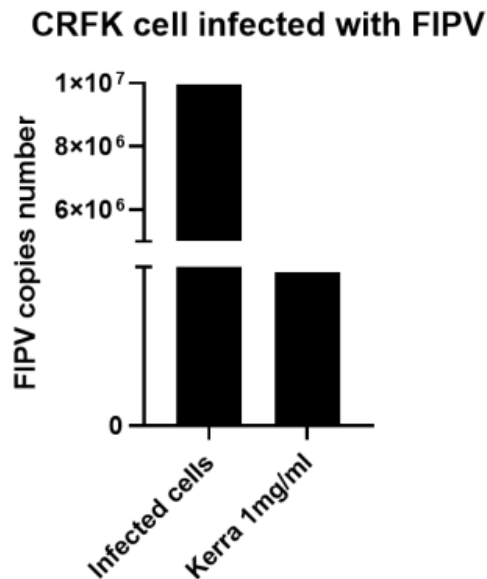
		(A)	Untreated
		(B)	KERRA (Capsule) 1mg/ml
		(C)	KERRA (Capsule) 0.1mg/ml

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

		(D)	KERRA (Bag) 1mg/ml
		(E)	KERRA (Bag) 0.1mg/ml
		(F)	Favipiravir 1mg/ml
		(G)	Positive control

ภาพแสดงลักษณะของเซลล์ CRFK ที่ได้รับเชื้อไวรัส และไม่มีการเติมสารยับยั้ง (A) เปรียบเทียบกับเซลล์ที่มีการเติมสารสกัด Kerra ความเข้มข้นต่างๆ (B-E) สารละลาย Favipiravir (F) และสารควบคุมเชิงบวก (G)

การยืนยันผลการทดสอบดังกล่าวด้วยเทคนิค RT-PCR พบว่า เซลล์ CRFK ที่ได้รับเชื้อไวรัสและไม่ได้เติมสารยับยั้ง จะมีจำนวนไวรัสอยู่ที่ประมาณ 9×10^6 copies number ในขณะที่เซลล์ที่ติดเชื้อที่ได้รับสารสกัด Kerra ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร จะมีจำนวนไวรัสลดลงเหลือ 6×10^5 copies number ซึ่งแสดงให้เห็นว่า สารสกัด Kerra ส่งผลให้เซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสมีการเปลี่ยนแปลง และช่วยให้เชื้อไวรัสลดจำนวนลงได้



แผนภูมิแสดงจำนวนเชื้อไวรัสในเซลล์ CRFK ที่ไม่มีการเติมสารยับยั้ง และมีการเติมสารสกัด Kerra 1 mg/mL

3.7. การวิเคราะห์ฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระในสารสกัด Kerra

ยาเคอราประกอบด้วยสมุนไพรที่มีสารต้านอนุมูลอิสระสูงหลายชนิด เช่น บอระเพ็ด รากฟ้าก๊าก และรากมะนาว (6) ผู้ผลิตจึงคาดว่าสารสกัด Kerra น่าจะมีปริมาณสารต้านอนุมูลอิสระอยู่สูงเช่นเดียวกัน

จากการวิเคราะห์หาระดับการออกฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระโดยรวม (Total antioxidant activity) หรือ ORAC ของสารสกัด Kerra โดยห้องปฏิบัติการสถาบันโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล พบว่าในสารสกัด Kerra ปริมาณ 100 กรัม มีค่า ORAC สูงถึง 81,260 μ moles TE ซึ่งเมื่อเทียบกับฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระของพืชชนิดอื่นในปริมาณที่เท่ากัน เช่น พ룬 (5,570) บลูเบอร์รี่ (2,400) สตรอเบอร์รี่ (1,540) เชอร์รี่ (670)

และกวี (602) จะเห็นwfhว่าสารสกัด Kerra นั้นมีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระสูงกว่ามาก

คุณสมบัติในการต่อต้านอนุมูลอิสระของยาเคอร่านั้นส่งผลดีอย่างมากต่อการรักษาโรคโควิด 19 โดยเฉพาะในการยับยั้งความเสียหายของเซลล์ปอดที่เกิดจากสารอนุมูลอิสระโดยตรง และการลดการอักเสบของเนื้อเยื่อต่างๆ ทั่วร่างกาย ซึ่งเป็นภาวะที่พบได้ในผู้ป่วยโควิด 19 ที่มีอาการรุนแรง เนื่องจากการติดเชื้อไวรัสจะส่งผลให้สารอนุมูลอิสระบางชนิด เช่น Nitric oxide มีปริมาณสูงขึ้น และมักไปกระตุ้นการสร้าง pro-inflammatory cytokines จำนวนมาก ซึ่งเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบอย่างกว้างขวาง โดยภาวะอักเสบรุนแรงดังกล่าวก็เป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคโควิด 19 ดังนั้น ยาเคอร่าที่มีฤทธิ์ในการต่อต้านสารอนุมูลอิสระสูง จึงน่าจะช่วยลดความรุนแรงของการติดเชื้อโควิด 19 และช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีอาการวิกฤติได้

3.8. ฤทธิ์ของสารสกัด Kerra ในการยับยั้งภาวะ Acidosis

จากการศึกษาคุณสมบัติของยาแคปซูล เคอร่า เราพบว่าสารสกัด Kerra น่าจะมีฤทธิ์ในการยับยั้งภาวะกรดเกินในร่างกาย หรือ Acidosis ซึ่งเป็นหนึ่งในภาวะวิกฤติที่อาจพบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิด 19 ได้

โดย Acidosis คือภาวะที่เลือดมีความเป็นกรดมากกว่าปกติ หรือมีค่า pH ต่ำกว่า 7.35 ซึ่งอาจเกิดเนื่องจากภายในร่างกายมีระดับสารต่างหรือไบคาร์บอเนตต่ำ (เรียกว่า Metabolic acidosis) หรือในร่างกายมีระดับก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์และกรดคาร์บอนิกสูง (เรียกว่า Respiratory acidosis) ทำให้ความเป็นกรด-ด่างในเลือดเสียสมดุล ซึ่งภาวะที่เป็นกรดจะส่งผลให้การทำงานของเอนไซม์และระบบต่างๆ ล้มเหลวตามมาได้

ในกรณีที่มีการติดเชื้อโควิด 19 ผู้ป่วยหลายรายจะเกิดการอักเสบของปอดและอวัยวะต่างๆ อย่างรุนแรง ซึ่งเป็นผลมาจากการเกิดพายุไซโตไคน์ (Cytokine storm) และสารอนุมูลอิสระมหาศาลที่ร่างกายสร้างขึ้น ความเสียหายของเนื้อเยื่อปอดทำให้อัตราการแลกเปลี่ยนก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์กับออกซิเจนต่ำลง ส่งผลให้มีคาร์บอนไดออกไซด์

คั่งค้างอยู่ในเลือด แล้วรวมตัวกับน้ำกลายเป็นกรดคาร์บอนิก (H_2CO) ตามปฏิกิริยา $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO$ ซึ่งทำให้ปริมาณกรดในเลือดเพิ่มสูงขึ้น นอกจากนี้ ในสภาวะที่ร่างกายขาดออกซิเจน เซลล์จะเปลี่ยนจากการสร้างพลังงานโดยใช้ออกซิเจนมาเป็นการสันดาปกลูโคสโดยไม่ใช้ออกซิเจนแทนแทน ซึ่งส่งผลให้เกิดการสะสมของกรดแลคติก (Lactic acid) มากขึ้นด้วย ประกอบกับการที่อวัยวะอื่นๆ เช่น ตับและไต เกิดความเสียหาย ทำให้ไม่สามารถกำจัดกรดแลคติกออกจากร่างกายเพื่อรักษาสมดุลกรด-ด่างได้ ภาวะ Metabolic acidosis จึงเป็นหนึ่งในอาการวิกฤติรุนแรงที่พบได้ในผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่มีการอักเสบติดเชื้อในปอด

จากผลการวิเคราะห์ห้องค์ประกอบแร่ธาตุในยาแคปซูล เคอรา พบว่าผงยาเคอรา 1 กิโลกรัม มีปริมาณแคลเซียมสูงถึง 61,439 มิลลิกรัม และมีโพแทสเซียมกว่า 7,000 มิลลิกรัม รวมถึงยังมีส่วนประกอบแร่ธาตุอื่นๆ เช่น แมกนีเซียม ฟอสฟอรัส และธาตุเหล็ก ซึ่งแร่ธาตุที่อยู่ในแคปซูลยานั้นมีความคงตัวสูงและสามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดี โดยหลักการแล้ว ประจุของแคลเซียม โพแทสเซียม และแมกนีเซียมนั้นเป็นอัลคาไลโอออน ซึ่งแตกตัวในน้ำให้ไฮดรอกไซด์ไอออน (OH^-) ที่มีคุณสมบัติเป็นด่าง ประจุเหล่านี้จึงสามารถลดความเป็นกรดในเลือดได้ รวมถึงแร่ธาตุบางชนิด เช่น ธาตุเหล็ก ยังสามารถกระตุ้นฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดงให้จับออกซิเจนได้ดีขึ้น คุณสมบัติดังกล่าวจึงอาจมีส่วนช่วยป้องกันการเกิดภาวะ Metabolic acidosis ในผู้ติดเชื้อโควิด 19 ได้เช่นกัน ทั้งนี้ สรรพคุณที่กล่าวมายังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

4. ความปลอดภัยของยาเคอรา

4.1. ผลข้างเคียงของยาเคอรา

จากการทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเคอราในการป้องกันและรักษาโรคโควิด 19 ในกลุ่มตัวอย่างที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปกว่า 10,000 คน พบรายงานผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับยาเคอราจำนวน 5 ครั้ง หรือคิดเป็นประมาณ 0.05% โดยอาการข้างเคียงที่พบ มีดังนี้

- อาการท้องร่วง ถ่ายเหลว ในผู้ป่วยจำนวน 3 คน ซึ่งคาดว่าเกิดจากตำรับยาสมุนไพรมีฤทธิ์ระบายอ่อนๆ เมื่อทำการปรับลดยาอาการดังกล่าวก็ดีขึ้น โดยไม่มีอันตรายรุนแรง
- อาการแพ้ยา ในผู้ป่วยจำนวน 2 คน โดยอาการแสดงที่พบ ได้แก่ ริมฝีปากบวม และมีผื่นแดงขึ้นบริเวณข้อมือ แต่ไม่มีปฏิกิริยาการแพ้รุนแรงหรืออาการอื่นๆ เพิ่มเติม

4.2. ผลต่อการทำงานของตับและไต

จากการทดสอบที่ผ่านมา ยังไม่พบกรณีที่ยาเคอร์ราส่งผลเชิงลบต่อการทำงานของตับและไต แม้ในผู้ที่มีโรคประจำตัว เช่น โรคตับอักเสบ โรคตับแข็ง โรคไตเรื้อรัง และโรคเบาหวาน

นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่าผู้ป่วยโรคโควิด 19 ที่เป็นโรคไตและโรคเบาหวานอยู่แล้ว มีอาการบ่งชี้ทางคลินิกดีขึ้นหลังจากได้รับยาเคอร์ราด้วย โดยตัวอย่างดังกล่าว เป็นชายอายุ 55 ปี ที่มีโรคประจำตัว ได้แก่ โรคเบาหวาน และโรคไตระยะที่ 4 ผู้ป่วยรายนี้สัมผัสเชื้อโควิด 19 ในที่ทำงาน คือห้องสืบสวนของสถานีตำรวจภูธรจังหวัด ตั้งแต่เดือนเมษายน 2021 และแสดงอาการหลังติดเชื้อ คือมีไข้ ปวดเมื่อยตามตัว และอ่อนเพลีย หลังตรวจพบการติดเชื้อ ผู้ป่วยได้รับประทานยาเคอร์ราวันละ 2 ครั้ง ครั้งละ 4 แคปซูล เป็นเวลา 5 วัน จากนั้นรับประทานยาเคอร์ราวันละ 2 แคปซูล ต่อเนื่องกันไปอีกประมาณ 3 เดือน ผลเบื้องต้นพบว่าอาการที่เกี่ยวข้องกับโรคโควิด 19 นั้นดีขึ้นตั้งแต่วันแรก และต่อมาจึงตรวจไม่พบเชื้อในที่สุด

ในวันที่ 12 กรกฎาคม 2021 ผู้ป่วยได้รับการตรวจเลือดเพื่อประเมินภาวะสุขภาพ ซึ่งผลพบว่าค่าการทำงานของไต (GFR) นั้นไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม เมื่อเทียบกับผลการตรวจล่าสุดเมื่อเดือนตุลาคม 2020 โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยโรคไตระยะที่ 4 ที่มีโรคเบาหวาน มักมีความเสื่อมสภาพของไตอย่างรวดเร็ว จากการที่หน่วยไตซึ่งเหลืออยู่จำนวนน้อยต้องทำงานหนักขึ้นในการกรองของเสีย และการเกิดภาวะอักเสบเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับภาวะน้ำตาลในเลือดสูงผิดปกติ ค่าการทำงานของไต (GFR) จึงมักต่ำลงอย่างต่อเนื่องในระยะเวลาไม่กี่เดือน แต่ในผู้ป่วยรายดังกล่าวกลับไม่พบการลดลงของค่า GFR รวมถึงผู้ป่วยเองยังแจ้งว่า

อาการต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับโรคไต เช่น อ่อนเพลีย นอนไม่หลับ ปัสสาวะสีเข้ม-ขุ่น และผิวดำคล้ำ ก็มีแนวโน้มดีขึ้นด้วย กล่าวคือรู้สึกสดชื่นขึ้น อ่อนเพลียน้อยลง หลับสบายขึ้น ปัสสาวะใสขึ้น และผิวคล้ำน้อยลง ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการรับประทานยาเคอรัอย่างต่อเนื่อง นอกจากจะไม่ส่งผลเสียต่อการทำงานของไตแล้ว ยังอาจช่วยชะลอการอักเสบเสียหาย และเสื่อมสภาพของเนื้อเยื่อไตในผู้ป่วยโรคไตบางรายได้

อีกรายงานหนึ่งพบในตัวอย่างซึ่งเป็นชายอายุ 53 ปี ที่ไม่มีโรคประจำตัว แต่จากการประเมินภาวะสุขภาพครั้งก่อนพบค่าการทำงานของตับและไตผิดปกติ คือมีระดับเอนไซม์ AST และ Serum creatinine สูงเล็กน้อย หลังจากรับประทานยาเคอรัเพื่อป้องกันการติดเชื้อโควิด 19 ต่อเนื่องกันเป็นเวลา 3 เดือน โดยรับประทานตอนเช้า 2 แคปซูล และก่อนนอน 2 แคปซูล ผลการตรวจเลือดครั้งล่าสุดในเดือนกรกฎาคม 2021 พบว่าค่าการทำงานของตับและไตอยู่ในระดับปกติ

ผลการทดสอบเบื้องต้นนี้จึงบ่งชี้ได้ว่า ยาเคอรัมีความปลอดภัยและไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่อตับและไต อีกทั้งยังอาจช่วยปกป้องเนื้อเยื่อตับและไตจากความเสื่อมสภาพได้ ทั้งนี้ จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตเพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพดังกล่าว

4.3. ผลทดสอบความเป็นพิษเฉียบพลันของยาแคปซูล เคอรั

การทดสอบความเป็นพิษเฉียบพลันของยาแคปซูล เคอรั ได้ดำเนินการโดยห้องปฏิบัติการพิษวิทยา สถาบันวิจัยสมุนไพร ประเทศไทย ด้วยวิธีตามมาตรฐานของ OECD, 2001 โดยตัวอย่างที่ใช้วิเคราะห์ได้แก่ ผงยาเคอรั ที่นำมาแขวนตะกอนในน้ำกลั่น และปรับให้มีความเข้มข้น 0.125 กรัม/มิลลิลิตร การทดสอบดังกล่าวได้ทำในหนูทดลองด้วยการให้สารตัวอย่างทางปากแก่หนูในปริมาณ 20 มิลลิลิตรต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม จำนวน 2 ครั้ง แต่ละครึ่งห่างกัน 4 ชั่วโมง จากนั้นจึงสังเกตและบันทึกปฏิกิริยาเฉียบพลันของหนู ก่อนจะผ่าชันสูตรพยาธิสภาพของอวัยวะภายใน

จากผลการทดสอบ พบว่าหนูที่ได้รับสารตัวอย่างผงยาเคอราไมด์ แสดงอาการผิดปกติใดๆ หลังการทดสอบ หนูทุกตัวยังมีชีวิตรอดจนครบกำหนด และผลจากการผ่าชันสูตรก็ไม่พบความผิดปกติของอวัยวะภายในเมื่อเปรียบเทียบกับหนูกุ่มควบคุม ซึ่งแสดงให้เห็นว่าสารตัวอย่างผงยาเคอราไมด์มีระดับความเป็นพิษเฉียบพลันที่ต่ำมาก ซึ่งจัดอยู่ใน Category 5 และขนาดตัวอย่างที่ทำให้หนูทดลองตายร้อยละ 50 (LD50) ควรจะมีค่ามากกว่า 5 กรัมต่อกิโลกรัม

4.4. อันตรกริยากับยาอื่น

จากการศึกษาและการทดสอบประสิทธิภาพทางคลินิกที่ผ่านมา ยังไม่พบรายงานอันตรกริยาที่ผิดปกติระหว่างยาเคอราไมด์กับยาชนิดอื่นๆ

4.5. ข้อควรระวังในการใช้ยาเคอราไมด์

- 1) ควรระมัดระวังการรับประทานยาเคอราไมด์ร่วมกับยากลุ่มสลายลิ่มเลือด (anticoagulant) และยายับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (antiplatelets)
- 2) ควรระมัดระวังการรับประทานยาเคอราไมด์ร่วมกับยาลดความดันโลหิต เพราะอาจมีคุณสมบัติเสริมฤทธิ์กันได้
- 3) ควรระวังการใช้ยาเคอราไมด์ในผู้ป่วยเบาหวาน เนื่องจากยาเคอราไมด์มีสรรพคุณลดน้ำตาลในเลือด จึงอาจส่งผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยที่รับประทานควบคุมเบาหวานอยู่แล้ว
- 4) ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในสตรีมีครรภ์
- 5) ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับหรือไต ไม่ควรรับประทานยาเคอราไมด์เกินวันละ 2 แคปซูล หรือต่อเนื่องเกินกว่า 15 วัน (ยกเว้นกรณีที่พบการติดเชื้อไวรัสแล้ว สามารถเพิ่มการรับประทานยาโดยไม่เกินวันละ 8 แคปซูล ต่อเนื่องกันไม่เกิน 5 วัน แล้วจึงลดขนาดยาในวันถัดมา ให้เหลือวันละ 2 แคปซูล ในตอนเช้าก่อนอาหารและก่อนนอน)

5. บทสรุป

ยาเคอราเป็นยาตำรับสมุนไพรจากคัมภีร์โบราณที่สืบทอดมาตามวัฒนธรรมแพทย์แผนไทย และจากการรวบรวมประวัติการใช้ไม่พบผลข้างเคียงที่เป็นอันตราย รวมทั้งมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ดีในการยับยั้งกลไกการขยายตัวของโคโรนาไวรัสภายในเซลล์ รวมทั้งมีรายงานผลการใช้ทางคลินิกที่ค่อนข้างได้ผลดี นอกจากนี้ยังไม่พบรายงานผลข้างเคียงของการใช้ ยาเคอราจึงน่าจะมีความเหมาะสมสำหรับใช้ป้องกันการติดเชื้อโควิด 19 ในกลุ่มผู้สัมผัสเชื้อที่มีความเสี่ยงต่ำและความเสี่ยงสูง, ใช้บรรเทาอาการของโรคโควิด 19 และป้องกันความรุนแรงของโรค ป้องกันการเกิดพายุไซโตไคน์ อันก่อให้เกิดความเสียหายแก่อวัยวะต่างๆ ทั่วร่างกาย อีกทั้งใช้สำหรับการยับยั้งการแพร่กระจายของไวรัสโควิด 19 จากผู้ป่วยไปสู่บุคคลรอบข้าง ผ่านกลไกการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสโควิด 19 การยับยั้งการอักเสบ และการกระตุ้นภูมิคุ้มกันร่างกาย

References

- (1) Sun J, Liu JN, Fan B, Chen XN, Pang DR, Zheng J, Zhang Q, Zhao YF, Xiao W, Tu PF, Song YL, Li J. Phenolic constituents, pharmacological activities, quality control, and metabolism of *Dracaena* species: A review. *J Ethnopharmacol.* 2019 Nov 15;244:112138. doi: 10.1016/j.jep.2019.112138. Epub 2019 Aug 4. PMID: 31390529.
- (2) Yang XW, Wang JS, Wang YH, Xiao HT, Hu XJ, Mu SZ, Ma YL, Lin H, He HP, Li L, Hao XJ. Tarennane and tarennone, two novel chalcone constituents from *Tarenna attenuata*. *Planta Med.* 2007 May;73(5):496-8. doi: 10.1055/s-2007-967165. PMID: 17566151.
- (3) Xiao, X., Zeng, X., Zhang, X., Ma, L., Liu, X., Yu, H., Mei, L., & Liu, Z. (2013). Effects of *Caryota mitis* profilin-loaded PLGA nanoparticles in a murine model of allergic asthma. *International journal of nanomedicine*, 8, 4553–4562.

(4) Policegoudra RS, Goswami S, Aradhya SM, Chatterjee S, Datta S, Sivaswamy R, Chattopadhyay P, Singh L. Bioactive constituents of *Homalomena aromatica* essential oil and its antifungal activity against dermatophytes and yeasts. *J Mycol Med*. 2012 Mar;22(1):83-7. doi: 10.1016/j.mycmed.2011.10.007. Epub 2011 Dec 28. PMID: 23177818.

(5) Ali MS, Sayem SAJ, Habibullah, Quah Y, Lee EB, Birhanu BT, Suk K, Park SC. Investigation of Potential Antioxidant, Thrombolytic and Neuropharmacological Activities of *Homalomena aromatica* Leaves Using Experimental and In Silico Approaches. *Molecules*. 2021 Feb 12;26(4):975. doi: 10.3390/molecules26040975. PMID: 33673167; PMCID: PMC7918836.

(6) Huang HT, Lin YC, Zhang LJ, Liaw CC, Chen HY, Hsueh MT, Kuo YH. Anti-Inflammatory and anti-proliferative oleanane-type triterpene glycosides from the vine of *Momordica cochinchinensis*. *Nat Prod Res*. 2019 Sep 19:1-8. doi: 10.1080/14786419.2019.1666383. Epub ahead of print. PMID: 31533481.

(7) Tsoi AY, Ng TB, Fong WP. Immunomodulatory activity of a chymotrypsin inhibitor from *Momordica cochinchinensis* seeds. *J Pept Sci*. 2006 Sep;12(9):605-11. doi: 10.1002/psc.765. PMID: 16733830.

(8) Lichota, A., Szewczyk, E. M., & Gwozdziński, K. (2020). Factors Affecting the Formation and Treatment of Thrombosis by Natural and Synthetic Compounds. *International journal of molecular sciences*, 21(21), 7975. <https://doi.org/10.3390/ijms21217975>

(9) Cheng, L., Zheng, W., Li, M., Huang, J., Bao, S., Xu, Q., Ma, Z., 2020. Citrus fruits are rich in flavonoids for immunoregulation and potential targeting ACE2. Preprints2020, 2020020313.

(10) Banskota AH, Tezuka Y, Adnyana IK, Xiong Q, Hase K, Tran KQ, Tanaka K, Saiki I, Kadota S. Hepatoprotective effect of *Combretum*

quadrangulare and its constituents. Biol Pharm Bull. 2000 Apr;23(4):456-60. doi: 10.1248/bpb.23.456. PMID: 10784427.

(11) Park JH, Hwang MH, Cho YR, Hong SS, Kang JS, Kim WH, Yang SH, Seo DW, Oh JS, Ahn EK. *Combretum quadrangulare* Extract Attenuates Atopic Dermatitis-Like Skin Lesions through Modulation of MAPK Signaling in BALB/c Mice. Molecules. 2020 Apr 24;25(8):2003. doi: 10.3390/molecules25082003. PMID: 32344690; PMCID: PMC7221768.

(12) Biswas M, Haldar PK, Ghosh AK. Antioxidant and free-radical-scavenging effects of fruits of *Dregea volubilis*. J Nat Sci Biol Med. 2010 Jul;1(1):29-34. doi: 10.4103/0976-9668.71670. PMID: 22096333; PMCID: PMC3217280.

(13) Singthong J, Oonsivilai R, Oonmetta-Aree J, Ningsanond S. Bioactive compounds and encapsulation of Yanang (*Tiliacora triandra*) leaves. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2014 Apr 3;11(3):76-84. doi: 10.4314/ajtcam.v11i3.11. PMID: 25371566; PMCID: PMC4202422.

(14) Arjin C, Pringproa K, Hongsibsong S, Ruksiriwanich W, Seel-Audom M, Mekchay S, et al. In vitro screening antiviral activity of Thai medicinal plants against porcine reproductive and respiratory syndrome virus. BMC Vet Res. 2020;16(1):102.

(15) Ahmad W, Jantan I, Bukhari SN. *Tinospora crispa* (L.) Hook. f. & Thomson: A Review of Its Ethnobotanical, Phytochemical, and Pharmacological Aspects. Front Pharmacol. 2016;7:59.

(16) Ahmad W, Jantan I, Kumolosasi E, Haque MA, Bukhari SNA. Immunomodulatory effects of *Tinospora crispa* extract and its major compounds on the immune functions of RAW 264.7 macrophages. Int Immunopharmacol. 2018;60:141-51.

(17) Jena, S., Munusami, P., MM, B. *et al.* Computationally approached inhibition potential of *Tinospora cordifolia* towards

COVID-19 targets. *VirusDis.* **32**, 65–77 (2021).

<https://doi.org/10.1007/s13337-021-00666-7>

(18) Priya Shree, Priyanka Mishra, Chandrabose Selvaraj, Sanjeev Kumar Singh, Radha Chaube, Neha Garg & Yamini Bhusan Tripathi (2020) Targeting COVID-19 (SARS-CoV-2) main protease through active phytochemicals of ayurvedic medicinal plants – *Withania somnifera* (Ashwagandha), *Tinospora cordifolia* (Giloy) and *Ocimum sanctum* (Tulsi) – a molecular docking study, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, DOI: [10.1080/07391102.2020.1810778](https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1810778)

(19) Mujahid B Khan, & Bharat Rathi. (2020). *Tinospora Cordifolia*-An immunomodulatory drug in Ayurveda for prevention and treatment of Covid-19. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, *11*(SPL1), 1695-1699.

<https://doi.org/10.26452/ijrps.v11iSPL1.4194>

(20) Yang, H., Bartlam, M., and Rao, Z. (2006). Drug design targeting the main protease, the achilles heel of coronaviruses. *Curr. Pharm. Des.* *12*, 4573–4590. doi: [10.2174/138161206779010369](https://doi.org/10.2174/138161206779010369)

(21) Lv, Z., Chu, Y., and Wang, Y. (2015). HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV AIDS (Auckl)* *7*, 95–104. doi:[10.2147/HIV.S79956](https://doi.org/10.2147/HIV.S79956)

(22) Shi, T. H., Huang, Y. L., Chen, C. C., Pi, W. C., Hsu, Y. L., Lo, L. C., Chen, W. Y., Fu, S. L., & Lin, C. H. (2020). Andrographolide and its fluorescent derivative inhibit the main proteases of 2019-nCoV and SARS-CoV through covalent linkage. *Biochemical and biophysical research communications*, *533*(3), 467–473.

<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.08.086>

(23) Lim XY, Chan JSW, Tan TYC, et al. *Andrographis paniculata* (Burm. F.) Wall. Ex Nees, Andrographolide, and Andrographolide Analogues

as SARS-CoV-2 Antivirals? A Rapid Review. *Natural Product Communications*. May 2021. doi:10.1177/1934578X211016610