



- 6 AUG 2002

**THE STUDY OF ACUTE CARDIOVASCULAR TOXICITY
OF DITERPENOID LACTONES ISOLATED FROM
ANDROGRAPHIS PANICULATA (BURM.F.) NEES.**

SOMJED SAHASITIWAT
≡

คดีชั้นปริญญา

จาก

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล
.....

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE (TOXICOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY**

2002

ISBN 974-04-2008-7

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

TH
S6964
2002
C.2

Copyright by Mahidol University

4236768 SCTX/M: MAJOR: TOXICOLOGY; M.Sc. (TOXICOLOGY)

KEY WORDS : TOXICITY/ *ANDROGRAPHIS PANICULATA*/
CARDIOVASCULAR/ BLOOD PRESSURE

SOMJED SAHASITIWAT: THE STUDY OF ACUTE CARDIOVASCULAR TOXICITY OF DITERPENOID LACTONES ISOLATED FROM *ANDROGRAPHIS PANICULATA* (BURM.F.) NEES. THESIS ADVISORS: JUTAMAAD SATAYAVIVAD, Ph.D., PAWINEE PIYACHATURAWAT, Ph.D., ORAPIN WONGSAWATKUL, Ph.D. 99p. ISBN 974-04-2008-7

Andrographis paniculata is a well-known medicinal plant that has been used for various illnesses such as the common cold, fever, and non-infectious diarrhea. This plant is the one that had been selected to be in the Thai National List of Essential Drug A.D. 1999 (List of Herbal Medicinal Products). We are studying this plant for its use as a medicinal plant and to study the acute cardiovascular toxicity of major compounds (diterpenoid lactones) isolated from *A. paniculata*.

Three major active chemicals; andrographolide (AP1), 14-deoxy-11,12-didehydro-andrographolide (AP3), and neoandrographolide (AP4) including two *A. paniculata* products purchased from drugstores in Bangkok; the first product was extract of *A. paniculata* in capsule (KL), and the second product was a powder of *A. paniculata* in capsule (OE).

It was found that AP3 can significantly decrease the beating rate of isolated right atrium of rats when compared with a control group. KL and OE can also decrease the heart rate of isolated right atrium of rats. These test compounds were also studied to detect the vasodilating effect in norepinephrine (NE)-induced vasocontraction of descending aorta of rats. The results show that AP3 can reduce contractions of descending aorta more than AP1, while AP4 did not have this effect. OE seemed to decrease NE-induced contraction of descending aorta of rats. Acute toxicity was studied in mice, by the oral administration of isolated chemicals or products from *A. paniculata*. The results showed that the isolated pure compounds and selected products from *A. paniculata* that have been tested in this study are safe because there were no other gross behavioral changes and no test animals died. Estimated LD₅₀ of each compounds are AP1 > 1200 mg/kg-BW, AP3 > 900 mg/kg-BW, AP4 > 900 mg/kg-BW, KL > 1027 mg/kg-BW, and OE > 1900.8 mg/kg-BW.

The precise LD₅₀ values were not determined due to the limited amount of the test chemicals. Further study on systolic blood pressure of test animal after oral administration of isolated chemicals or products from *A. paniculata* showed that AP3 is more potent in producing temporary decreasing in systolic blood pressure than AP1, while AP4 did not show any significant difference when compared with control group. At the maximal daily dose, two purchased products, KL and OE also showed a slight decrease in systolic blood pressure in mice. These results suggest that in some patients hypotension may occur, if the commercial products have high percentage of AP3.

4236768 SCTX/M: สาขาวิชา: พืชวิทยา; วท.ม. (พืชวิทยา)

สมเจษฎ์ สหสิทธิวัฒน์: การศึกษาถึงพิษเฉียบพลันต่อหัวใจและหลอดเลือดของสารบริสุทธิ์ไดเทอร์พีนอยด์ แลคโตนส์ ซึ่งสกัดจากฟ้าทะลายโจร (THE STUDY OF ACUTE CARDIOVASCULAR TOXICITY OF DITERPENOID LACTONES ISOLATED FROM *ANDROGRAPHIS PANICULATA* (BURM.F.) NEES.) คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์, ปร.ค., ภาวิณี ปิยะจตุรวัฒน์, ปร.ค., อรพิน วงศ์สวัสดิ์กุล, ปร.ค. 99 หน้า. ISBN 974-04-2008-7

ฟ้าทะลายโจรเป็นพืชสมุนไพรที่ใช้แพร่หลายในปัจจุบัน มีสรรพคุณหลายอย่าง เช่น บรรเทาอาการหวัด เจ็บคอ ลดไข้ และบรรเทาอาการท้องเสียชนิดไม่ติดเชื้อเป็นต้น บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2542 (บัญชียาสมุนไพร) ได้คัดเลือกฟ้าทะลายโจรเป็นหนึ่งในบัญชียาชื่อด้วย เพื่อเป็นการสนับสนุนการใช้ฟ้าทะลายโจรในการรักษาโรคให้มีความปลอดภัย จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาถึงความเป็นพิษเฉียบพลันและฤทธิ์ต่อหัวใจและหลอดเลือดของสารสกัดบริสุทธิ์ไดเทอร์พีนอยด์ แลคโตนส์ จากฟ้าทะลายโจรสามชนิดซึ่งเป็นสารหลักคือ andrographolide (AP1), 14-deoxy-11,12-didehydro-andrographolide (AP3), and neoandrographolide (AP4) รวมถึงตัวอย่างผลิตภัณฑ์ฟ้าทะลายโจรที่มีจำหน่ายในกรุงเทพมหานคร จำนวนสองตัวอย่างคือ สารสกัดหยาบจากฟ้าทะลายโจรบรรจุแคปซูล (KL) และ ผงแห้งฟ้าทะลายโจรบรรจุแคปซูล (OE) ผลการศึกษาพบว่า สารสกัดบริสุทธิ์ AP3 สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาวได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ขณะที่ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ KL และ OE ลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาวได้เช่นกัน เมื่อศึกษาผลด้านการลดประสิทธิภาพของ norepinephrine (NE) ในการกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ (descending aorta) ของหนูขาว พบว่า สารสกัดบริสุทธิ์ AP3 สามารถต้านฤทธิ์ผลของ NE ได้มากกว่า AP1 ขณะที่ AP4 ไม่มีผลต่อประสิทธิภาพของ NE ในการกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ ของหนูขาว ส่วนตัวอย่างผลิตภัณฑ์ OE มีแนวโน้มลดประสิทธิภาพของ NE เช่นกัน ส่วนผลการศึกษาด้านความเป็นพิษเฉียบพลันในหนูถีบจักร เมื่อป้อนสารเคมีจากฟ้าทะลายโจรให้ทางปากพบว่า สารสกัดบริสุทธิ์มีความปลอดภัยในการใช้สูง เนื่องจากไม่พบอาการผิดปกติอื่นๆในขนาดยาที่ใช้ และไม่มีสัตว์ทดลองตายในขนาดยาที่ให้ทางปากเลย ค่า LD_{50} ของสารแต่ละตัวโดยประมาณเนื่องจากมีสารบริสุทธิ์จำนวนจำกัด คือ AP1 > 1200 mg/kg-BW, AP3 > 900 mg/kg-BW, AP4 > 900 mg/kg-BW, KL > 1027 mg/kg-BW, and OE > 1900.8 mg/kg-BW และยังพบว่าสารสกัดบริสุทธิ์ AP3 มีประสิทธิภาพลดความดันโลหิตช่วงบนในสัตว์ทดลองได้มากกว่า AP1 โดยที่ ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ฟ้าทะลายโจร KL และ OE ก็มีแนวโน้มในการลดความดันโลหิตช่วงบนด้วยเช่นกัน ผลจากการศึกษานี้ให้ข้อชี้แนะว่าในพบว่าในผู้ป่วยบางราย อาจเกิดความดันโลหิตต่ำได้ หากรับประทานผลิตภัณฑ์ที่มี AP3 ปริมาณสูง