



APPS-TPRC 2025 Congress

Asian Paediatric Pulmonology Society (APPS) &
Thai Society of Pediatric Respiratory and Critical Care Medicine (TPRC)

ร่วมกับ บริษัท แปซิฟิก เฮลท์แคร์ (ไทยแลนด์) จำกัด

เสนอบันทึกการบรรยายพิเศษ เรื่อง

Evidence-based Effects of Ivy Leaf Dry Extract EA 575 in Cough Management

วันที่ 3 เมษายน 2568 📍 ณ โรงแรมฮิลตัน แกรนด์ พญาไท กรุงเทพมหานคร



ผู้ดำเนินการบรรยาย
ศ.บว. สรศักดิ์ ไร่จิณดารัตน์
สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

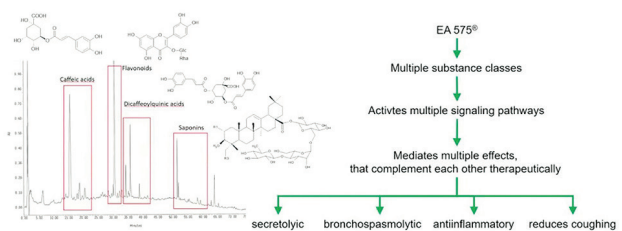


ผู้บรรยาย
Prof. Hanns Häberlein
Institute of Biochemistry and Molecular Biology
Medical Faculty, University of Bonn, Germany

Prof. Hanns Häberlein

EA 575 (Prospan) เป็นยาที่มาจากธรรมชาติที่สกัดจาก dried ivy leaves (*Hedera helix* L.) มีส่วนประกอบต่างๆ ที่เป็นเอกลักษณ์เฉพาะตัว ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคระบบทางเดินหายใจ โดย EA 575 ประกอบด้วยสารหลายกลุ่ม ได้แก่ caffeic acids, flavonoids, caffeoylquinic acids และรวมถึง saponins ซึ่งสารเหล่านี้จะเข้าไปกระตุ้นวิถีสัญญาณ (multiple signaling pathways) ที่หลากหลาย ส่งผลให้เกิดผลที่สอดคล้องกันในทางการรักษา (therapeutic effects) หลายอย่างตามมา ไม่ว่าจะเป็นฤทธิ์ละลายเสมหะ (secretolytic), ฤทธิ์ขยายหลอดลม (bronchospasmolytic), ฤทธิ์ลดการอักเสบของหลอดลม (anti-inflammatory) และฤทธิ์ลดการไอ (reduces coughing)

EA 575[®] has a unique composition of ingredients that are effective in treating respiratory diseases



ย้อนกลับไปในอดีตเมื่อราวๆ 75 ปีที่แล้ว ช่วงคริสต์ทศวรรษ 1940s Gloria บุตรสาวของ Dr. Karl Engelhard เกสัชกรชาวเยอรมันป่วยเป็นโรคไอกรน ซึ่งยุคนั้นยังไม่มียาช่วยบรรเทาอาการได้ แต่เขาค้นพบเบาะแสที่สำคัญจากวรรณกรรมชิ้นหนึ่งที่ระบุว่าเด็กๆ จะป่วย

เป็นโรคระบบทางเดินหายใจน้อยลงหากดื่มนมจากขามไม้ที่ทำจาก
เถาไม้เลื้อยไวยี่ ซึ่งเป็นที่ชัดเจนว่าสารออกฤทธิ์ต่างๆ ถูกละลายโดย
นมร้อนๆ ออกมาจากขามไม้ที่ทำจากเถาไม้เลื้อยไวยี่นั่นเอง ดังนั้น
Dr. Karl Engelhard จึงพัฒนาสารสกัดจากไวยี่ไวยี่แห่งนี้ ซึ่งปัจจุบันก็คือ
EA 575 ที่ใช้กันอยู่มากกว่า 100 ประเทศทั่วโลก สำหรับรักษาโรคระบบ
ทางเดินหายใจ

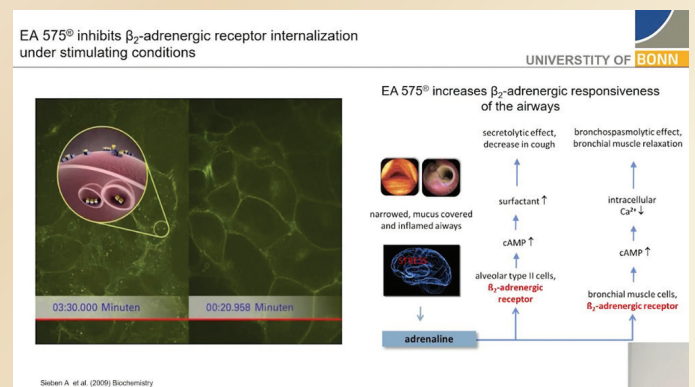
สำหรับโรคทางเดินหายใจ อย่างเช่น ไข้หวัดธรรมดาหรือโรคหลอดลม-
อักเสบ เกิดจากการที่ไวรัสแทรกซึมเข้าไปในหลอดลมและโจมตีชั้น
เยื่อเมือก ซึ่งนำไปสู่การอักเสบของหลอดลม ขณะเดียวกันการอักเสบ
ของหลอดลมยังทำให้การผลิตเสมหะเหนียวข้นออกมาเพิ่มขึ้น ส่งผล
ลดประสิทธิภาพในการทำงานของ cilia ซึ่งเป็นขนอ่อนขนาดจิ๋วที่
คอยพัดโบกสิ่งแปลกปลอมขนาดเล็ก รวมถึงเชื้อโรคต่างๆ ออกจาก
ทางเดินหายใจ และยังมีผลทำให้การทำงานเยื่อและขนอ่อนของหลอดลม
(mucociliary clearance) เสียไปจนไม่สามารถกำจัดแบคทีเรียและ
เมือกออกไปได้ นอกจากนี้ การสะสมของเสมหะเหนียวข้นยังไปกระตุ้น
ปลายประสาทอิสระ (free nerve endings) ในทางเดินหายใจ ส่งผล
ให้เกิดการไอเรื้อรังอีกด้วย ดังนั้น จึงสามารถพูดได้ว่าการไอเป็นผลมา
จากการที่ทางเดินหายใจตีบลงและถูกปกคลุมด้วยเสมหะเหนียวข้น
รวมถึงมีการอักเสบเกิดขึ้นในทางเดินหายใจ

ขณะที่ร่างกายมนุษย์มีปฏิกิริยาต่อการไอเรื้อรังที่เป็นผลจากการ
มีทางเดินหายใจที่แคบลงและถูกปกคลุมด้วยเสมหะเหนียวข้น รวมถึง
การอักเสบในทางเดินหายใจ ซึ่งก่อให้เกิดความเครียดต่อร่างกายมนุษย์
ด้วยการหลั่ง adrenaline ที่เป็นฮอร์โมนและสารสื่อประสาทชนิดหนึ่ง
เข้าสู่กระแสเลือดและจับเข้ากับ β_2 adrenergic receptors ของ
alveolar type II cells ในทางเดินหายใจ ส่งผลให้มีการก่อตัวเพิ่มขึ้น
ของ cyclic AMP (cAMP) ซึ่งเป็น intracellular second messenger
ที่สำคัญในการส่งสัญญาณของเซลล์ และเมื่อมีความเข้มข้นของ cAMP
เพิ่มขึ้นไปถึงระดับหนึ่ง จะส่งผลให้มีการสร้างสารลดแรงตึงผิว (surfactant)
ขึ้นมาจากผิวรอบนอกของเซลล์ โดย surfactant ซึ่งมีฤทธิ์ละลายเสมหะ
(secretolytic effect) จะช่วยลดการไอลงได้ แต่ในทางตรงกันข้าม
เมื่อ adrenaline เข้าไปจับกับ β_2 adrenergic receptors ของ
bronchial muscle cells ก็จะไปกระตุ้นการก่อตัวเพิ่มขึ้นของ cAMP
เช่นกัน และท้ายที่สุดเมื่อมีความเข้มข้นของ cAMP เพิ่มขึ้นไปถึง
ระดับหนึ่ง จะมีผลทำให้แคลเซียมภายในเซลล์ (intracellular Ca^{2+})
ลดลง ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าแคลเซียมมีความจำเป็นสำหรับการหดตัว
ของกล้ามเนื้อ ดังนั้น เมื่อมี intracellular Ca^{2+} ลดลง จึงคาดหมาย
ได้ว่าจะได้ฤทธิ์ขยายหลอดลม (bronchospasmolytic effect) ซึ่ง
ช่วยผ่อนคลายกล้ามเนื้อหลอดลม (bronchial muscle relaxation)

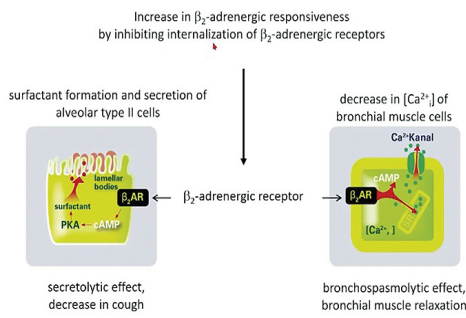
ดังนั้น จึงเป็นที่ชัดเจนว่า β_2 adrenergic receptors มีความ
สำคัญมากในสถานการณ์ที่กล่าวมา โดยหลังจาก adrenaline เข้าไป
จับกับ β_2 adrenergic receptors ที่อยู่บนผิวรอบนอกของเซลล์
กล้ามเนื้อหลอดลมจนเกิดเป็น β_2 AR-adrenaline complex ขึ้นมา
แต่แทนที่จะมีจำนวน β_2 adrenergic receptors หนาแน่นขึ้นบน
ผิวรอบนอกของเซลล์กล้ามเนื้อ กลับมีจำนวนลดน้อยลงเนื่องจาก
กระบวนการ internalization process ผ่านทาง endocytosis
ซึ่งเป็น cellular process ที่ β_2 adrenergic receptors จะถูกนำ

จากผิวรอบนอกเซลล์เข้าไปในเซลล์ โดยจำนวน β_2 adrenergic
receptors บนผิวรอบนอกของเซลล์ที่ลดลง โดย internalization
process มีผลให้ 2 pathways ที่นำมาซึ่ง secretolytic effect
และ bronchospasmolytic effect ถูกกดหรือถูกยับยั้งจนไม่สามารถ
เอื้ออำนวยให้ร่างกายมนุษย์สามารถจัดการกับการไอเรื้อรังที่เป็นผลจาก
การมีทางเดินหายใจที่แคบลงและถูกปกคลุมด้วยเสมหะเหนียวข้น
รวมถึงการอักเสบในทางเดินหายใจ เช่น กรณีของการไอจากหลอดลม
อักเสบหรือการไอจากการป่วยเป็นไข้หวัดธรรมดาได้อย่างมีประสิทธิภาพ
ดังนั้น สิ่งที่เป็น therapeutic aim ในเรื่องของ β_2 adrenergic
receptor (β_2 AR) signaling ก็คือการพยายามทำให้มีจำนวน β_2 ARs
ไว้มากๆ แม้แต่ในภาวะที่ตกอยู่ภายใต้ stimulating conditions ด้วย
การยับยั้ง β_2 AR internalization process

มีการศึกษาในหลอดทดลองโดย Sieben A และคณะ ที่รายงานไว้
ใน *Biochemistry* ปี ค.ศ.2009 ด้วยการนำเอา HASM cells (เซลล์
กล้ามเนื้อเรียบในทางเดินหายใจของมนุษย์) มาเพาะเลี้ยงด้วย 5 nM
Alexa532-NA ซึ่งมีฤทธิ์เข้าไปจับกับ β_2 adrenergic receptors ของ
HASM cells หลังจากนั้นให้ HASM cells สัมผัสกับ hederacoside C,
alpha-hederin และ hederagenin เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ซึ่งเป็น
สารประกอบหลักของ saponins ที่สกัดได้จากไวยี่ไวยี่แห้ง (dried
ivy leaves) แล้วกระตุ้นด้วย 1 microM terbutaline เพื่อดู binding
behavior, dynamics และ regulation ของ β_2 adrenergic receptors
พบว่าเฉพาะเพียง HASM cells ที่สัมผัสกับ alpha-hederin ที่ตรวจ
ด้วยเทคนิค fluorescence correlation spectroscopy แล้วพบว่า
สามารถยับยั้ง β_2 adrenergic receptor internalization under
stimulating conditions ดังจะเห็นได้จากการมี intracellular cAMP
level เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน จึงสรุปได้ว่า EA 575 สามารถเพิ่ม β_2
adrenergic responsiveness of the airways ได้ เนื่องจาก saponins
เป็นสารออกฤทธิ์หลักกลุ่มหนึ่งของ EA 575



ผลจากการเพิ่ม β_2 adrenergic responsiveness ด้วยการยับยั้ง
internalization process of β_2 adrenergic receptor ช่วยให้
มี dual action ที่มีประสิทธิภาพของ EA 575 ในการจัดการกับการไอ
ซึ่งประกอบด้วยเรื่องของ surfactant formation ที่ส่งผลให้มี
secretolytic effect ที่ช่วยลดการไอ ควบคู่ไปกับเรื่องของการลด
 Ca^{2+} of bronchial muscle cells ที่ส่งผลให้มี bronchospasmolytic
effect ซึ่งช่วยผ่อนคลายกล้ามเนื้อหลอดลม



สำหรับการอักเสบของหลอดลมที่เป็นเหตุปัจจัยหลักประการหนึ่งของการไอ เนื่องจากเมื่อไวรัสหรือแบคทีเรียเข้าไปในหลอดลมและโจมตีชั้นเยื่อเมือก ซึ่งนำไปสู่การอักเสบของหลอดลม มีข้อมูลที่หนักแน่นว่า NF- κ B มีบทบาทสำคัญใน formation process ของการอักเสบ โดย NF- κ B translocation หรือการโยกย้ายของ NF- κ B เข้าไปใน cell nucleus หลังจากถูกกระตุ้น ถือเป็นขั้นตอนสำคัญของการเกิดการอักเสบด้วยการเข้าไปกระตุ้นการแสดงออกของ cytokine genes ส่งผลให้เกิดการหลั่ง cytokines เข้าสู่กระแสเลือด จึงนำไปสู่การเกิดการอักเสบขึ้นมาในท้ายที่สุด โดยมีการศึกษาพบว่า EA 575 สามารถยับยั้ง NF- κ B translocation และยับยั้งการหลั่ง interleukin 6 (IL-6) ซึ่งเป็น cytokine ที่มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นการอักเสบ

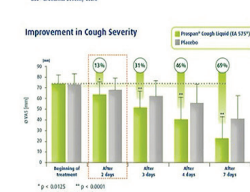
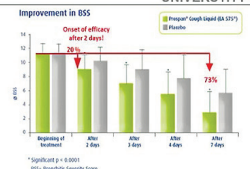
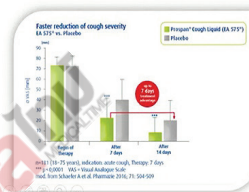
สำหรับการศึกษาทางคลินิกที่เป็น gold standard trial ของ EA 575 ประกอบด้วยการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized controlled trial (RCT) ที่ทำขึ้นเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ.2016 โดย Schaefer A และคณะ ที่รายงานไว้ใน *Pharmazie* ปี ค.ศ.2016 ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized, double-blind, multi-center, placebo-controlled trial ในคนไข้ที่มี acute cough อายุ 18-75 ปี จำนวนทั้งสิ้น 181 ราย ถูกสุ่มแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งจำนวน 92 ราย ได้รับ placebo ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งจำนวน 89 ราย ได้รับ investigational medicinal product (verum) นั่นก็คือ Prospan cough liquid (liquid containing ivy leaves dry extract หรือ EA 575) 5 mL วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน (14-day observational period) โดยมี primary endpoint คือ การเปลี่ยนแปลงของ cough severity ประเมินด้วยการวัด Visual Analogue Scale (VAS) ตลอดช่วงเวลาของการรักษา ส่วน secondary endpoints ประกอบด้วย subjective change of cough severity จากการประเมินด้วย Bronchitis Severity Score (BSS) และ Verbal Category Descriptive (VCD) score รวมถึงการประเมิน Global efficacy assessment (GEA) ด้วยแบบสอบถามเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ Prospan cough liquid ที่ตอบโดยคนไข้และคณะผู้ศึกษาวิจัย

ผลการศึกษาพบว่าทุก parameters ที่ใช้ประเมินประสิทธิภาพของ EA 575 มี improvement อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับ placebo ซึ่งรวมถึง improvement in BSS ที่ประเมินโดยแพทย์ผู้ให้การรักษา ที่พบว่า EA 575 มี rapid onset of action ในการลด symptom severity ได้อย่างรวดเร็วภายในเพียง 48 ชั่วโมง หรือ 2 วัน

โดยสามารถลด symptom severity ลงได้ถึง 20% หลังจากเริ่มการรักษา เมื่อเทียบกับ placebo และหลังจาก 7 วันของการรักษาด้วย EA 575 สามารถลด symptom severity ลงได้ถึง 73% เมื่อเทียบกับ placebo ขณะเดียวกันในส่วนของ improvement in cough severity พบว่า cough severity ลดลงมากกว่า 69% หลังจาก 7 วันของการรักษาในกลุ่มที่ได้รับ EA 575 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo นอกจากนี้ เมื่อพิจารณาจากผลการรักษาที่ 14 วันหลังการรักษา พบว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo มี cough severity ลดลงได้ใกล้เคียงกับ cough severity ที่ลดลง 7 วันหลังการรักษาของกลุ่มที่ได้รับ EA 575 ซึ่งแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ที่ดีกว่าอย่างชัดเจนของการรักษาที่ใช้เวลาเพียง 1 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับการรักษาที่ใช้เวลานานถึง 2 สัปดาห์ ในคนไข้ acute cough

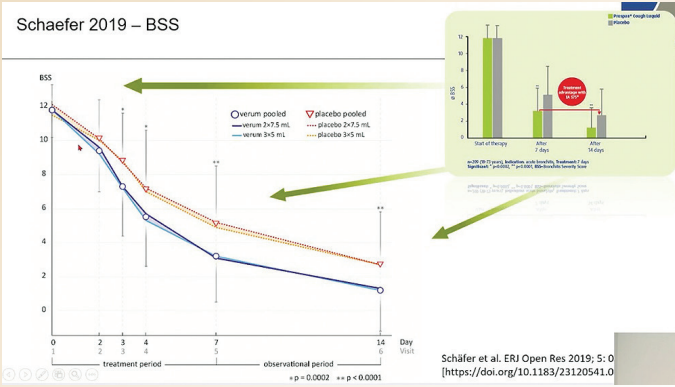
BSS – Improvement after 48 hours

- All measured parameters improved significantly vs. placebo
- Severity of symptoms as measured by doctors via BSS (Bronchitis Severity Score) improved significantly within only 48 hours
- Primary result: subjective cough severity (measured via VAS [Visual Analogue Scale]) improved significantly – one week treatment advantage



ขณะที่ในอีก 3 ปีต่อมา ก็มีอีก 1 การศึกษาทางคลินิกแบบ randomized, double-blind, multi-center, placebo-controlled trial โดย Schaefer A และคณะ ที่รายงานไว้ใน *ERJ (European Respiratory Journal) Open Research* ซึ่งเป็นวารสารทางการแพทย์ของ European Respiratory Society ฉบับเดือนธันวาคม ปี ค.ศ.2019 ทำในคนไข้ acute bronchitis อายุ 18-73 ปี จำนวนทั้งสิ้น 208 ราย ที่ถูกสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งจำนวน 70 ราย ได้รับ placebo (ขนาด 5 mL วันละ 3 ครั้ง หรือขนาด 7.5 mL วันละ 2 ครั้ง) ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งจำนวน 138 ราย ได้รับ verum (Prospan cough liquid) ขนาด 5 mL วันละ 3 ครั้ง หรือขนาด 7.5 mL วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 1 สัปดาห์ (2-week observational period) โดยมี primary endpoint คือการเปลี่ยนแปลงของ cough severity ที่ประเมินด้วย BSS ส่วน secondary endpoint คือ subjective change of cough severity ที่ประเมินด้วย VAS และ VCD

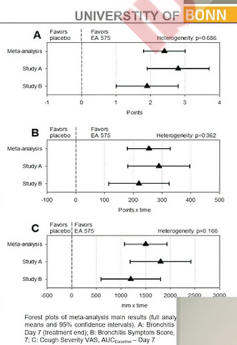
ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มคนไข้ acute bronchitis ที่ได้รับการรักษาด้วย Prospan cough liquid ไม่ว่าจะขนาด 5 mL วันละ 3 ครั้ง หรือขนาด 7.5 mL วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน มีการลดลงได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ Bronchitis Severity Score หลังจาก 7 วันของการรักษา เมื่อเทียบกับกลุ่มคนไข้ที่ได้รับ placebo และที่น่าสนใจก็คือ Prospan cough liquid สามารถลด Bronchitis Severity Score ลงได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับ placebo ตั้งแต่ 2 วันหลังการรักษา



นอกจากนี้ เมื่อเร็วๆ นี้ยังมีการศึกษาแบบ meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials โดย Völp A และคณะ ที่รายงานไว้ใน *Scientific Reports* ปี ค.ศ.2022 ซึ่งรวบรวมข้อมูลที่เป็น individual patient data (IPD) จาก 2 RCTs ของ Schaefer A ในปี ค.ศ.2016 และปี ค.ศ.2019 (IPD ของคนไข้จำนวนทั้งสิ้น 390 ราย; 228 ราย ได้รับการรักษาด้วย EA 575 และอีก 162 ราย ได้รับ placebo) มาวิเคราะห์ พบว่า EA 575 สามารถลด BSS ได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับ placebo หลัง 7 วันของการรักษา และที่สำคัญก็คือ EA 575 สามารถลด intensity of acute coughing ที่เกิดจากภาวะทางเดินหายใจติดเชื้อเฉียบพลัน (acute respiratory tract infections หรือ ARTIs) ได้เป็นอย่างดี ซึ่งนำไปสู่การฟื้นตัวของคนไข้ได้ภายในเวลาอันรวดเร็ว โดยไม่พบผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ใดๆ จากการใช้ EA 575

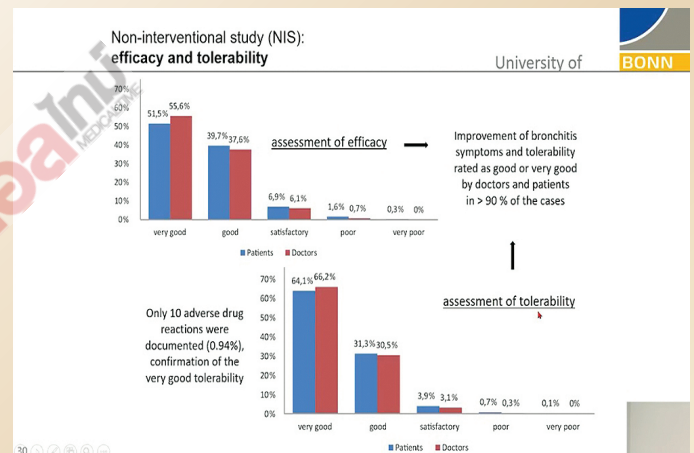
IPD meta-analysis by Völp et al. (2022) Sci Rep

- Use of the individual patient data (IPD) from Schaefer et al. 2016 and Schaefer et al. 2019
- Authors: A. Voelp (Psy Consult), J. Schmitz (CRM Biometrics), M. Bullita (CRM Biometrics), R. Moesges (IMSB Univ. Cologne / CRI-Ltd.)
- N = 390 patients (EA 575[®] 228, placebo 162).
- Significant BSS differences between EA 575[®] and placebo already after two days and increasing until end of treatment.
- The reduction in BSS score for placebo after seven days was comparable to that for EA 575[®] after four days.
- At the end of treatment / post-treatment follow-up, cough-free rates were 18.1% / 56.2% for EA 575[®] and 9.3% / 25.6% for placebo
- Comparable side effect rates for EA 575[®] and placebo
- EA 575[®] effectively reduces the intensity of acute coughing associated with acute respiratory tract infections (ARTIs) and leads to a significant acceleration of recovery. No safety signals were observed.



ด้วยผลการศึกษาที่ยอดเยี่ยมของ EA 575 ตามที่นำเสนอมาข้างต้น ดังนั้น ในแนวทางเวชปฏิบัติของ German Respiratory Society for Diagnosis and Treatment of Adults Suffering from Acute, Subacute and Chronic Cough จึงมีคำแนะนำให้ EA 575 เป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษา acute และ chronic cough จึงสรุปได้ว่า EA 575 มี high clinically evidences ทั้งจาก randomized controlled trials, meta-analysis และ recommendation จาก guidelines

นอกจากนี้ ยังมีข้อมูลที่น่าสนใจจาก non-interventional study โดย Lang C และคณะ ที่รายงานไว้ใน *Planta Medica (Phytotherapy)* ปี ค.ศ. 2015 ซึ่งติดตามดูผลของการใช้ Ivy Leaves Dry Extract EA 575 ไม่ว่าจะอยู่ในรูป cough syrup, cough drops, cough liquid-sticks, cough tablets หรือ cough lozenges ในการรักษาเด็กวัยเรียนอายุ 6-12 ปี จำนวนประมาณ 1,000 ราย ที่มีภาวะหลอดลมอักเสบเฉียบพลันในช่วงฤดูระบาดของไข้หวัดธรรมดา เมื่อปี ค.ศ.2014/2015 ในเยอรมนี จากการประเมินโดยแพทย์ผู้ให้การรักษา (ส่วนใหญ่เป็นกุมารแพทย์) และจากบันทึกประจำวันของคนไข้พบว่า EA 575 มีคะแนนทั้งในเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยอยู่ในระดับดีถึงดีมากจากการประเมินของแพทย์ผู้ให้การรักษา และคนไข้ในมากกว่า 90% ของ cases ที่ติดตาม โดยเฉพาะเรื่อง improvement ของ Bronchitis Severity Score ซึ่งรวมถึงการมีอาการไอ มีเสมหะและหายใจลำบาก พบว่าเมื่อคนไข้ส่วนใหญ่ไปพบแพทย์ มี BSS มากกว่า 6.2 แต้ม แต่หลังจาก 7 วันของการรักษาด้วย EA 575 มี BSS ลดลงอย่างมาก เหลือเพียง 1.3 แต้ม ซึ่งเท่ากับมี BSS improvement ถึงประมาณ 80%



โดยสรุป EA 575 มีฤทธิ์ยับยั้ง NF- κ B translocational activity ส่งผลให้มี anti-inflammatory activity ขณะเดียวกันก็มีฤทธิ์ยับยั้ง β 2 adrenergic receptor internalization under stimulating conditions ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของ β 2 adrenergic responsiveness of the airways ซึ่งนำไปสู่การมี secretolytic และ bronchospasmolytic effects ดังนั้น EA 575 จึงเป็น highly valid option สำหรับการรักษาโรกระบบทางเดินหายใจ เนื่องจากมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงมากจากการพิสูจน์ยืนยันด้วยการศึกษาทางคลินิก รวมถึงใน guidelines ของ German Respiratory Society for Diagnosis and Treatment of Adults Suffering from Acute, Subacute and Chronic Cough ก็มีคำแนะนำให้ EA 575 เป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษา acute และ chronic cough อยู่ด้วย