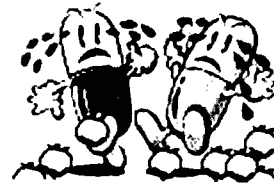


ผลของพริกไทยต่อ ระดับยาบางชนิดในเลือด



ศิริพร เหลียงกอบกิจ

พริกไทยเป็นเครื่องเทศที่คนไทยนิยมกันมาก โดยเฉพาะในปัจจุบันที่มีการร่ำลือกันว่าใช้ลดความอ้วนได้ จึงทำให้มีการบริโภคพริกไทยกันค่อนข้างมาก โดยเฉพาะในคนอ้วน และคนไม่อ้วนแต่อยากผอม แต่จากการศึกษาวิจัยยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนเพียงพอว่าลดน้ำหนักได้ ส่วนใหญ่จะพบว่ามีการใช้ในรูปของตำรับเพื่อใช้ลดความอ้วน ไม่ได้ใช้เป็นสมุนไพรเดี่ยว

ดังนั้น การที่มีผู้หันมาให้ความสนใจบริโภคพริกไทยในปริมาณมาก จึงควรคำนึงถึงคุณสมบัติบางประการของพริกไทยด้วย โดยเฉพาะในกรณีที่มีการใช้ร่วมกับยา มีทั้งไปเพิ่มฤทธิ์และลดฤทธิ์ของยา ซึ่งมีผู้ศึกษาถึงผลของพริกไทยต่อระดับยาในเลือดไว้มากพอสมควร

ผลต่อระดับ curcumin ในเลือด

Curcumin เป็นสารออกฤทธิ์ที่สำคัญในขมิ้น มีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระที่ดี และมีการนำไปใช้ในการรักษาโรค แต่เนื่องจากมี bioavailability¹ ต่ำ เพราะถูกเมตาบอลิซึมในตับและลำไส้อย่างรวดเร็ว จึงทดลองให้หนูขาวกิน piperine ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ในพริกไทย ขนาด 20 มก./กก. ร่วมกับ curcumin ขนาด 2 ก./กก. พบว่าสาร piperine จะเพิ่มความเข้มข้นของ curcumin ในซีรัม ระดับความเข้มข้นของ curcumin จะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จาก 0-0.75 ชม. และจะคงอยู่ในระดับสูงสุดที่ 1 และ 2 ชม. จากนั้นจะลดลงเรื่อยๆ จนเท่ากับศูนย์ที่ 5 ชม. C_{max} ² เพิ่มขึ้นจาก 1.35 ± 0.23 เป็น 1.80 ± 0.16 มก./มล. แต่ไม่แตกต่างทางสถิติ T_{max} ³ เพิ่มขึ้นจาก 0.83 ± 0.05 เป็น 1.29 ± 0.23 ชม. $t^{1/2}$ (el)⁴ ลดลงจาก 1.70 ± 0.58 เป็น 1.05 ± 0.18 ชม.

¹ Bioavailability หมายถึง สัดส่วนของปริมาณยาในขนาดที่ให้ผู้ป่วยที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดของร่างกายได้ดี

² C_{max} หมายถึง ระดับยาในเลือดสูงสุด

³ T_{max} หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาจนถึงระดับยาในเลือดได้สูงสุด

⁴ $t^{1/2}$ (half life) หมายถึง ค่าครึ่งชีวิต หรือระยะเวลาที่ต้องการในการลดระดับยาในพลาสมาลงครึ่งหนึ่งในทางคลินิกใช้จนถึงระยะเวลาที่ยากอยู่ในกระแสเลือดและระยะเวลาที่ต้องการเพื่อให้ระดับยาในเลือดคงที่

$T^{1/2(a)}$ เพิ่มขึ้นจาก 0.31 ± 0.07 เป็น 0.47 ± 0.03 ชม. และ AUC^5 เพิ่มขึ้นจาก 2.36 ± 0.28 เป็น 3.64 ± 0.31 มคก./ชม./มล. แต่ไม่แตกต่างทางสถิติ Cl^6 จะลดลงจาก 713.00 ± 12.00 เป็น 495.00 ± 37.00 ล./ชม. Vd^7 ลดลงจาก 1366.00 ± 248.70 เป็น 782.60 ± 193.90 ล./กก. แต่ไม่แตกต่างทางสถิติ ค่า relative bioavailability ของ curcumin เมื่อให้ร่วมกับ piperine เท่ากับ 154% (1)

เมื่อศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 10 คน อายุ 20-26 ปี แบ่งเป็นกลุ่มกิน curcumin อย่างเดียว แคปซูลละ 500 มก. 4 แคปซูล และอีกกลุ่มกิน curcumin 2 ก. ร่วมกับ piperine บริสุทธิ์ 20 มก. (4 แคปซูล 1 แคปซูลประกอบด้วย curcumin 500 มก. + piperine 5 มก.) พบว่าไม่พบผลข้างเคียงใดๆ ทั้ง 2 กลุ่ม ทุกคนทนต่อยาได้ดี มี 2 รายออกจากการศึกษาแต่ไม่ได้ด้วยเหตุผลจากยา ระดับ curcumin ในซีรัมของคนที่ยกิน curcumin อย่างเดียวจะต่ำมากในทุกชม.ที่วัดผล และเมื่อเวลามากขึ้นจะไม่สามารถตรวจวัดระดับสารได้ แต่ในคนที่กิน piperine ร่วมด้วย จะพบว่าระดับของ curcumin ในซีรัมเพิ่มขึ้นจนถึง 0.75 ชม. แล้วจึงลดลงอย่างรวดเร็วจนถึง 1 ชม. และลดจนกระทั่งเท่ากับศูนย์เมื่อ 3 ชม. $C_{max} = 0.18 \pm 0.16$ มคก./มล. ขณะที่ C_{max} ของ curcumin อย่างเดียว = 0.006 ± 0.005 มคก./มล. Vd และ Cl ของ curcumin อย่างเดียวไม่สามารถคำนวณได้ AUC เฉลี่ยของ curcumin อย่างเดียว = 0.004 มคก./ชม./มล. ส่วนของ curcumin + piperine = 0.08 ± 0.01 มคก./ชม./มล. ค่า relative bioavailability ของ curcumin เมื่อให้ร่วมกับ piperine = 2000% (1)

ผลต่อระดับยาลดอักเสบ

การทดสอบผลต่อยา oroxyphenylbutazone (OPB) ซึ่งเป็นยาลดการอักเสบ โดยให้หนูขาวกินสารแขวนลอย piperine ใน 1% (w/v) carboxy methyl cellulose ขนาด 10 และ 50 มก./กก. พบว่าระดับ OPB ในซีรัมเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับหนูที่ยกิน OPB อย่างเดียว piperine จะเพิ่มการดูดซึมยา OPB ในกระเพาะอาหารและลำไส้ และเพิ่มฤทธิ์ลดการอักเสบของ OPB ในหนูขาวที่ได้รับยา phenobarbitone ที่มีฤทธิ์ไปลดฤทธิ์ต้านอักเสบของ OPB และ OPB ร่วมกับ piperine จะไปลดค่าความเป็นพิษในหนูถีบจักร $LD_{50} = 970.50$ มก./กก. ในขณะที่ LD_{50} ของ OPB อย่างเดียว = 685.50 มก./กก. (2)

⁵ AUC หมายถึง พื้นที่ใต้เส้นกราฟของความเข้มข้นของยา-เวลา เป็นตัวบ่งชี้ปริมาณยาที่เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด

⁶ Cl (Clearance) หมายถึง ความสามารถในการกำจัดยา

⁷ Vd หมายถึง ปริมาณยาที่จะกระจายตัวออกไป เป็นความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาในเลือดกับขนาดยาที่ให้ผู้ป่วย

ผลต่อระดับยาปฏิชีวนะ

การทดสอบผลต่อยาปฏิชีวนะ พบว่า piperine จะเพิ่ม bioavailability ของยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactam คือ amoxicillin trihydrate และ cefotaxime sodium จะเพิ่ม T_{max} , C_{max} , $t^{(1/2)}$ และ AUC ของยา (3) มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ciprofloxacin โดยกระต่ายที่กิน piperine ขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับ ciprofloxacin ขนาด 80 มก./กก. พบว่าความเข้มข้นของยาในเลือดจะเพิ่มขึ้นใน absorption phase C_{max} เพิ่มขึ้นจาก 13.42 ± 0.34 เป็น 22.6 ± 0.258 มคก./มล. ลด T_{max} ของยาจาก 2.06 ± 0.16 เป็น 1.55 ± 0.025 ชม. AUC เพิ่มขึ้นจาก 94.088 ± 1.7 เป็น 160.24 ± 1.07 มคก./ชม./มล. (4)

ผลของตำรับยาตรีภูกภูมิพริกไทยเป็นส่วนประกอบต่อระดับยาในเลือด

ยาตำรับอายุรเวท ตรีภูกภูมิ ประกอบด้วยตีป्ली พริกไทย และขิง ในอัตราส่วน 1:1:1

ผลต่อระดับยา vasicine และ sparteine

ยาตำรับตรีภูกภูมิมีผลต่อ bioavailabilitiy ของยา vasicine และ sparteine พบว่าตีป्लीจะเพิ่มระดับ vasicine ในเลือดประมาณ 233% piperine จากพริกไทย จะเพิ่มระดับ sparteine ในเลือดมากกว่า 100% กลิ่นหรือรสที่เผ็ดฉุนของยาสมุนไพรจะเพิ่มการดูดซึมยาผ่านระบบทางเดินอาหาร หรือป้องกันยาจากการเมตาบอลิซึมหรือออกซิไดส์หลังจากยาถูกดูดซึม (5)

ผลต่อระดับยาปฏิชีวนะ

เมื่อทดลองให้กระต่ายกินยาตำรับตรีภูกภูมิ พบว่าลด bioavailability ของยา rifampicin ให้กินขนาด 500 มก./กก. แบบ single dose จะลด C_{max} ของยา rifampicin และให้กิน rifampicin ขนาด 24 มก./กก. ก่อนและหลังจากให้กินยาตรีภูกภูมิขนาด 500 มก./กก. นาน 7 วัน ก็พบว่า C_{max} ของยาลดลงเช่นกัน ส่วนตัวชี้วัดทางเภสัชจลนศาสตร์อื่นๆ ของยาไม่มีการเปลี่ยนแปลง (6)

ผลต่อระดับยาลดอักเสบ

เมื่อให้กระต่ายกินยาตรีภูกภูมิร่วมกับ diclofenac sodium ก็ให้ผลลดเภสัชจลนศาสตร์และการออกฤทธิ์ของยาเช่นกัน พบว่าการกินตรีภูกภูมิ ขนาด 500 มก./กก. ร่วมกับ diclofenac

sodium ขนาด 25 มก./กก. bioavailability ของยา ลดลง C_{max} ลดลง แต่ไม่มีผลต่อ T_{max} และ onset⁸ ของยา และเปอร์เซ็นต์ในการลดอาการบวมของฤทธิ์ของยาในชม.ที่ 3 ของการทดลองจะลดลง (ลดลง 59.37%) ในขณะที่กระต่ายที่ได้ยาเพียงอย่างเดียวลดบวมได้ 74.42% และยาตริกถูกเพียงอย่างเดียวลดบวมได้ 62.85% (7)



ผลต่อระดับ Coenzyme Q10

การศึกษาผลต่อ Coenzyme Q10 ใน double-blind study ให้อาสาสมัครกิน Coenzyme Q10 ขนาด 90 มก. และ 120 มก. แบบ single dose หรือแบบกินนาน 14 และ 21 วัน พร้อมกับกินยาหลอกหรือ piperine 5 มก. พบว่าผลของการกินแบบ single dose และนาน 14 วัน ในกลุ่มที่กิน Coenzyme Q10 ร่วมกับ piperine ระดับ Coenzyme Q10 ในเลือดเพิ่มขึ้นสูงกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และระดับ Coenzyme Q10 ในเลือดจะเพิ่มขึ้น 30% ในกลุ่มที่กิน Coenzyme Q10 120 มก. ร่วมกับ piperine นาน 21 วัน (8)

กลไกการออกฤทธิ์

สารกลุ่ม bisalkaloids จากพริกไทยคือ dipiperamides A, B และ C (9), dipiperamide D และ E (10) มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP3A4) (9, 10) ซึ่งเป็นเอนไซม์หนึ่งที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาออกซิเดชันในไมโครโซม ไมโทคอนเดรีย และไซโตพลาสซึม ปฏิกิริยานี้สำคัญในการเปลี่ยนแปลงยาเมื่อเข้าสู่ร่างกาย เพื่อให้สารเคมีหรือยานั้นมีคุณสมบัติละลายได้ดีในน้ำ สามารถขับถ่ายออกจากร่างกายได้ในที่สุด มีค่า IC_{50} ของ dipiperamides D และ E = 0.79 และ 0.12 [μ]M ตามลำดับ (10) สารสกัดเอทิลอะซิเตทจากพริกไทย (ไม่ระบุความเข้มข้น) มีฤทธิ์แรงในการยับยั้ง CYP3A4 โดยส่วนสกัดที่ 2, 4 และ 5 ของสารสกัดเป็นสารออกฤทธิ์ ส่วน piperine ไม่พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าว (11)

⁸ onset หมายถึง ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์

นอกจากนี้ยังพบว่าทำให้ความเร็วในการส่งยาจากกระเพาะอาหารมาสู่ลำไส้เล็ก (gastric emptying; GE) ของของแข็งและของเหลวเร็วขึ้น และทำให้ระยะเวลาที่ยาอยู่ในลำไส้เล็ก (gastrointestinal transit; GT) นานขึ้น ซึ่งจะมีผลทำให้เพิ่มการดูดซึมยา โดย piperine ขนาดตั้งแต่ 8 มก./กก. จะมีฤทธิ์ต้านการหลั่งสารในกระเพาะอาหาร จึงทำให้ GE เร็วขึ้น และในขนาด 1.3-32 มก./กก. จะยับยั้ง GT ในหนูถีบจักรได้ (12)

และจากการศึกษาคุณสมบัติของ piperine เมื่อให้ทางปากในการดูดซึมในลำไส้ ซึ่งอาจจะเป็นผลเพิ่ม bioavailability ของยา พบว่า piperine เป็นตัวอ่อนๆ ขอบไขมันสูง มีบางส่วนละลายน้ำได้ piperine จะซึมผ่าน (diffuse) แบบ passive diffusion การขนส่งของ piperine จะไม่ถูกขัดขวางโดย UWL และจะถูกดูดซึมผ่าน transcellular pathway piperine จะมี absorption clearance สั้น และความสามารถในการซึมผ่านเมมเบรนสูงแสดงว่า piperine จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วเข้าสู่ลำไส้ (13) และผลการเพิ่ม bioavailability ของยาอาจเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงของไขมันที่เมมเบรน และการเปลี่ยนแปลงเอนไซม์ในลำไส้ โดยให้หนูขาวกิน piperine ทาง gastric canula ขนาด 5, 10 และ 20 มก./กก. แล้วถูกฆ่า นำ Brush border membrane vesicles (BBMV) จากลำไส้เล็กส่วน jejunum มาศึกษา พบว่า membrane fluidity เพิ่มขึ้นที่ 5 และ 15 นาที หลังจากกิน piperine = 10.7-17.1% และ 10.7-14.2% ตามลำดับ และค่าจะลดลงในเวลาต่อมาจนใกล้เคียงค่าปกติหลังจาก 3 ชม. piperine ยังไปกระตุ้น leucine aminopeptidase และ glycyl-glycine dipeptidase เนื่องจากการเปลี่ยนแปลง kinetic ของเอนไซม์ แสดงว่า piperine สามารถเปลี่ยนแปลง dynamics ของเมมเบรน เนื่องจากลักษณะความไม่มีขั้วของ piperine โดยทำปฏิกิริยากับส่วนที่เป็นไขมัน และส่วนที่ไม่จับกับน้ำใน protein vicinity ซึ่งอาจจะไปลด tendency ของไลปิดในเมมเบรนที่ต้องจับกับเอนไซม์ที่เป็นโปรตีน แล้วทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ เมื่อดูโครงสร้างของ microvilli พบว่า piperine เพิ่มความยาวของ microvilli และเพิ่ม free ribosomes และ ribosomes ใน endoplasmic reticulum ในเซลล์ลำไส้ จากการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้จึงเป็นผลทำให้เพิ่มพื้นที่ผิวในการดูดซึมในลำไส้ และเพิ่มประสิทธิภาพในการซึมผ่าน epithelial barrier (14)

ดังนั้น จะเห็นได้ว่าพริกไทยจะมีคุณสมบัติทั้งเพิ่มและลดฤทธิ์ของยา ซึ่งขึ้นอยู่กับยาแต่ละชนิด การรับประทานยาควบคู่ไปกับการกินพริกไทยในปริมาณมากจึงควรระมัดระวัง

เอกสารอ้างอิง

1. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PSSR. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med* 1998;64:353-6.
2. Mujumdar AM, Dhuley JN, Deshmukh VK, Naik SR. Effect of piperine on bioavailability of oxyphenylbutazone in rats. *Indian Drugs* 1999;36(2):123-6.
3. Hiwale AR, Dhuley JN, et al. Effect of co-administration of piperine on pharmacokinetics of beta-lactam antibiotics in rats. *Indian J Exp Biol* 2002;40(3):277-81.
4. Satish Balkrishna B, Vilas Yogesh P. Influence of co-administration of piperine on pharmacokinetic profile of ciprofloxacin. *Indian Drugs* 2002;39(3):166-8.
5. Atal CK, Zutshi U, Rao PG. Scientific evidence on the role of Ayurvedic herbals on bioavailability of drugs. *J Ethnopharmacol* 1981;4(2):229-32.
6. Karan RS, Bhargava VK, Garg SK. Effect of Trikatu, an Ayurvedic prescription, on the pharmacokinetic profile of rifampicin in rabbits. *J Ethnopharmacol* 1999;64:259-64.
7. Lala LG, D'Mello PM, Naik SR. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies on interaction of "Trikatu" with diclofenac sodium. *J Ethnopharmacol* 2004;91:277-80.
8. Badmaev V, Majeed M, et al. Piperine derived from black pepper increases the plasma levels of coenzyme Q10 following oral supplementation. *J Nutr Biochem* 2000;11(2):109-13.
9. Tsukamoto S, Cha B-C, et al. Dipiperamides A, B, and C: bisalkaloids from the white pepper *Piper nigrum* inhibiting CYP3A4 activity. *Tetrahedron* 2002;58(9):1667-71.
10. Tsukamoto S, Tomise K, Miyakawa K, et al. CYP3A4 inhibitory activity of neubisalkaloids, dipiperamides D and E, and cognates from white pepper. *Bioorg Med Chem* 2002;10:2981-5.
11. Cha BC. Inhibitory effect of a drug metabolizing enzyme CYP3A4 on spices. *Saengyak Hakhoechi* 2003;34(1):86-90.
12. Bajad S, Bedi KL, Singla AK, Johri RK. Piperine inhibits gastric emptying and gastrointestinal transit in rats and mice. *Planta Med* 2001;67:176-9.
13. Khajuria A, Zutshi U, Bedi KL. Permeability characteristics of piperine on oral absorption -an active alkaloids from peppers and a bioavailability enhancer. *Indian J Exp Biol* 1998;36(1):46-50.
14. Khajuria A, Thusu N, Zutshi U. Piperine modulated permeability characteristics of intestine by inducing alterations in membrane dynamics: Influence on brush border membrane fluidity, ultrastructure and enzyme kinetics. *Phytomedicine* 2002;9:224-31.

