

ชื่อพืช	ตีป्ली
ชื่ออื่นๆ	ตีป्लीเข็อก java long pepper, javanese long pepper
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Piper chaba</i> Hunter
ชื่อพ้อง	<i>Piper retrofractum</i> Vahl.
ชื่อวงศ์	PIPERACEAE

### ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้เถา ไม่มีขนตามลำต้น เมื่อแห้งเป็นลายละเอียด ใบเป็นใบเดี่ยว ออกสลับกัน รูปรีแกมขอบขนาน ปลายใบเรียวแหลม โคนใบเบี้ยวเนื้อค่อนข้างมาก มีขนคล้ายหนัง เส้นใบออกจากโคนใบ 3-5 เส้น ตอนบนเส้นใบออกแบบขนนก ดอกออกตรงข้ามใบ เป็นดอกช่อชนิดดอกย่อยไม่มีก้าน ช่อดอกเพศผู้ และเพศเมียอยู่คนละต้น ผลอัดกันแน่นเป็นช่อ (1)

### อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

#### 1. ผลของตีป्लीต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

##### 1.1 ผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450

สารพิเพอรินในตีป्लीความเข้มข้น 0.1-50 ไมโครโมลาร์ มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ LS174T (2) ต่ำรับยาตรีกลูกตามท้องตลาดทั่วไป และในท้องแลปที่มีสาร piperine จากตีป्लीและพริกไทย และ 6-gingerol จากขิง มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 เมื่อทดสอบในเซลล์ rat liver microsomes โดยมีค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $251.30 \pm 73.98$  และ  $245.23 \pm 1.92$  มก./มล. และยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 โดยมีค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $225.50 \pm 1.02$  และ  $223.254 \pm 0.92$  มก./มล. ตามลำดับ (3)

สารสกัดเอทานอลของผลตีป्लीแห้ง มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 และ CYP3A4 เมื่อทดสอบในเซลล์ rat liver microsomes โดยมีค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $0.04 \pm 0.01$ ,  $10.44 \pm 0.93$ ,  $29.39 \pm 1.82$  และ  $1.54 \pm 0.21$  มก./มล. ตามลำดับ (4) สาร piperlonguminine ซึ่งเป็นสารในกลุ่มอัลคาลอยด์ มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2 เมื่อทดสอบในเซลล์ human liver microsome โดยมีค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ 8.8 ไมโครโมลาร์ (5)

##### 1.2 ผลต่อเอนไซม์ Glutathione-S-transferase (GSTs)

เมื่อป้อนสารสกัดเมทานอลของผลตีป्ली ขนาด 250, 500 มก./กก. ให้กับหนูแรทที่เหนี่ยวนำให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจที่ขาดเลือดมาเลี้ยงด้วย isoproterenol เป็นเวลา 21 วัน พบว่ามีฤทธิ์ป้องกันการลดระดับของเอนไซม์ที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน เช่น catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, glutathione reductase และ glutathione เป็นต้น (6)

### 1.3 ผลกระตุ้นตัวรับ Pregnane X (Pregnane X receptor)

สารพิเพอรินที่ความเข้มข้น 0.1-50 ไมโครโมลาร์ มีฤทธิ์เพิ่มการแสดงออกของตัวรับ Pregnane X (Preg-nane X receptor; PXR) ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเมแทบอลิซึมและการขนส่งยาไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกาย เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ LS174T (2)

## 2. ผลของดีป्लीตอโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา (drug transporters)

### 2.1 ผลต่อ P-glycoprotein (P-gp)

สาร chabamide ในกลุ่มอัลคาลอยด์จากดีป्लीมีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวของคน (K562) และเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวของหนูที่ดื้อต่อยา adriamycin (K562/ADR) โดยมีค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $10.77 \pm 0.01$  และ  $19.01 \pm 0.04$  ไมโครโมล/ล. ตามลำดับ โดยเกี่ยวข้องกับการยับยั้ง P-glycoprotein (7)

## 3. ผลของดีป्लीตอยาแผนปัจจุบัน

### 3.1 ผลต่อยาแก้ปวด

#### ibuprofen

สารพิเพอริน ขนาด 10 มก./กก. มีผลเพิ่มฤทธิ์แก้ปวดของยา ibuprofen ในสัตว์ทดลอง ทั้งการทดสอบด้วยวิธี acetic acid writhing และ formalin test และยังมีผลเพิ่มระดับของยาในเลือด (8)

### 3.2 ผลต่อยาต้านแบคทีเรีย

#### ampicillin

การทดลองในกระต่ายเมื่อให้สารสกัด 90% อัลกอสฮอลล์จากตำรับยาตรีภูมิ และสมุนไพรเดี่ยวในตำรับ ได้แก่ ดีป्ली พริกไทย และขิง ขนาด 30 มก./กก. ร่วมกับยา ampicillin ขนาด 150 มก./กก. พบว่ามีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยา โดยเพิ่มค่า  $C_{max}$ , AUC และ  $t_{1/2}$  ของยา ซึ่งทำให้ระดับของยาในเลือดเพิ่มขึ้น (9)

#### ciprofloxacin

การทดสอบในเชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* สายพันธุ์ ATCC 29213 และสายพันธุ์ที่ดื้อยา methicillin ได้แก่ MRSA 15187, MRSA 33 และ MRSA 450 โดยให้ยา ciprofloxacin ความเข้มข้น 0.03-64 มก./มล. ร่วมกับพิเพอริน ความเข้มข้น 0.8-50 มก./มล. พบว่ามีผลลดค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อ (Minimum Inhibitory Concentration; MICs) และค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อที่ดื้อยา (Mutant Prevention Concentrations; MPCs) ได้ นอกจากนี้ยังมีผลลดการขับยาออกนอกเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย (bacterial efflux pumps) ด้วย (10)

#### norfloxacin

การทดลองในกระต่ายเมื่อให้สารสกัด 90% อัลกอสฮอลล์จากตำรับยาตรีภูมิ และสมุนไพรเดี่ยวในตำรับ ได้แก่ ดีป्ली พริกไทย และขิง ขนาด 30 มก./กก. ร่วมกับยา norfloxacin ขนาด 150 มก./กก. พบว่ามีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยา โดยเพิ่มค่า  $C_{max}$ , AUC และ  $t_{1/2}$  ของยา ซึ่งทำให้ระดับของยาในเลือดเพิ่มขึ้น (9)

### rifampicin

การศึกษาในกระต่ายเมื่อให้ยา rifampicin ขนาด 24 มก./กก. ร่วมกับสารสกัดอัลลอกอฮอลล์จากตำรับตรีภูก ขนาด 500 มก./กก. เพียงครั้งเดียว (single dose) หรือให้ยา rifampicin ขนาด 24 มก./กก. ก่อนและหลังจากให้สารสกัดอัลลอกอฮอลล์จากตำรับตรีภูก ขนาด 500 มก./กก./วัน นาน 7 วัน (multiple dose) พบว่าการให้สารสกัดจากตำรับทั้งแบบ single และ multiple dose มีผลทำให้ค่า  $C_{max}$  ของยาลดลง ซึ่งอาจทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาของยาลดลงได้ ขณะที่ค่าตัวชี้วัดทางเภสัชจลนศาสตร์อื่นๆ ของยาไม่เปลี่ยนแปลง (11)

### pefloxacin

เมื่อให้แพะ (mountain Gaddi goats) กินตำรับยาตรีภูก (มีปริมาณพิเพอริน 2.02% โดยน้ำหนัก) ขนาด 2 ก./กก. เป็นเวลา 14 วัน จากนั้นในวันที่ 15 ให้ยา pefloxacin ขนาด 20 มก./กก. เปรียบเทียบผลกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว พบว่ามีผลต่อค่าชีวประสิทธิผลของยา โดยทำให้ระดับยาในเลือดในช่วง 20 นาที หลังได้รับยาลดลง อย่างไรก็ตามพบว่าเพิ่มค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (elimination half-life) ทำให้ลดการกำจัดยาออกจากร่างกาย และทำให้ระดับยาในเลือดช่วง 4 - 12 ชม. เพิ่มขึ้นจากกลุ่มควบคุม นอกจากนี้ยังทำให้การซึมผ่าน (penetration) ของยาในร่างกายดีขึ้น และเพิ่มระยะเวลาในการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของยา (12)

### oxytetracycline

การศึกษาในสัตว์ปีก (นก) โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ป้อนยา oxytetracyclin ขนาด 10 มก./กก. วันละ 1 ครั้ง นาน 7 วัน กลุ่มที่ 2 ป้อนสารสกัดจากตีปาลีเทียบเท่ากับสารพิเพอรินขนาด 15 มก./กก. วันละ 1 ครั้ง นาน 7 วัน วันที่ 8 ป้อนยา oxytetracyclin ขนาด 10 มก./กก. ครั้งเดียว จากนั้นเจาะเลือดจากปีกนกเพื่อดูระดับยา oxytetracyclin ของทั้ง 2 กลุ่ม ที่ช่วงเวลา 0, 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480 และ 600 นาที พบว่าสารสกัดจากตีปาลีทำให้ค่า AUC, ค่าครึ่งชีวิตการดูดซึมยา ( $t_{1/2} K_a$ : absorption half life) ระยะเวลาเฉลี่ยที่ยาอยู่ในร่างกาย (mean residence time; MRT), ค่าครึ่งชีวิตการกำจัดออกของยา (terminal half-life;  $t_{1/2\beta}$ ), ระยะเวลาทั้งหมดที่ยาออกฤทธิ์ (total duration of pharmacological effect) เพิ่มขึ้น และมีผลลดการกำจัดยาออกจากร่างกาย (clearance) แสดงว่าสารสกัดจากตีปาลีมีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยา oxytetracyclin ในสัตว์ปีก (13)

## 3.3 ผลต่อยารักษาเบาหวาน

### nateglinide

สารพิเพอริน ขนาด 10 มก./กก. มีผลเพิ่มฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดของยา nateglinide ได้ และทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น เมื่อทดสอบด้วยวิธี glucose challenged และ alloxan-induced diabetic models (14)

### glimepiride

การศึกษาผลของสารพิเพอรินต่อยา glimepiride ในหนูแรทปกติและหนูแรทที่เป็นเบาหวาน โดยการให้พิเพอริน ขนาด 20 มก./กก. เป็นเวลา 7 วัน ร่วมกับยา glimepiride ขนาด 1 มก./กก. ในวันที่ 8 พบว่าทำ

ให้ค่า  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-n}$ ,  $AUC_{total}$ ,  $t_{1/2}$  และระยะเวลาเฉลี่ยที่ยาอยู่ในร่างกาย (mean residence time; MRT) เพิ่มขึ้น ลดการกำจัดยาออกจากร่างกาย (clearance) และปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution; Vd) แต่ไม่มีผลต่อค่า  $T_{max}$  นอกจากนี้การให้ฟิเพอริน ขนาด 20 มก./กก. ร่วมกับยา glimepiride ขนาด 1 มก./กก. มีผลทำให้ลดน้ำตาลในเลือดของหนูที่เป็นเบาหวานได้มากขึ้น เมื่อเทียบกับหนูที่ได้รับยาหรือฟิเพอรินเพียงอย่างเดียว และเมื่อทดสอบเป็นเวลานาน 28 วัน พบว่าการให้ฟิเพอรินร่วมกับยา glimepiride ทำให้ระดับน้ำตาล เอนไซม์ glutamate oxaloacetate transaminase (GOT), glutamate pyruvate trans-aminase (GPT), คอเลสเทอรอล และไตรกลีเซอไรด์ในเลือดลดลง และเพิ่มระดับของโปรตีนรวมและอินซูลิน นอกจากนี้ยังมีผลเพิ่มการต้านอนุมูลอิสระด้วย จะเห็นว่าฟิเพอรินมีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยา glimepiride ในหนูที่เป็นเบาหวาน ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 ที่ใช้ในการเมทาบอลิซึม ดังนั้นการใช้ฟิเพอรินในขนาดที่เหมาะสมร่วมกับยา glimepiride อาจจะเป็นประโยชน์ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดสำหรับผู้ป่วยเบาหวานได้ (15)

### 3.4 ผลต่อยากันชัก

#### phenytoin

การศึกษาผลของสารฟิเพอรินต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา phenytoin ในผู้ป่วยโรคลมชัก จำนวน 20 คน อายุ 20-45 ปี โดยให้ผู้ป่วยรับประทานยา phenytoin ขนาด 150 หรือ 200 มก. เพียงอย่างเดียว ทำการเจาะเลือดที่เวลา 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 9 และ 12 ชม. หลังจากให้ยา จากนั้นให้รับประทานยา phenytoin ทั้ง 2 ขนาด ร่วมกับฟิเพอริน ขนาด 20 มก. ทำการเจาะเลือดที่เวลาเดียวกัน พบว่าฟิเพอรินมีผลเพิ่มความเข้มข้นของยาในเลือดของผู้ป่วย โดยเพิ่มค่า  $AUC_{0-12hr}$ ,  $C_{max}$  และค่าคงที่ของอัตราเร็วการดูดซึม (absorption rate constant;  $K_a$ ) ของยา แต่ไม่มีผลต่อค่า  $K_{el}$  และ  $T_{max}$  แสดงว่าฟิเพอรินมีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยา phenytoin โดยการเพิ่มการดูดซึมของยาในเลือด (16)

#### carbamazepine

การศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชัก จำนวน 20 คน อายุ 20-45 ปี โดยให้ผู้ป่วยรับประทานยา carbamazepine ขนาด 300 หรือ 500 มก. เพียงอย่างเดียว ทำการเจาะเลือดที่เวลา 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 9 และ 12 ชม. จากนั้นให้ผู้ป่วยรับประทานยาทั้ง 2 ขนาด ร่วมกับสารฟิเพอริน ขนาด 20 มก. และทำการเจาะเลือดในเวลาเดียวกัน พบว่าฟิเพอรินมีผลเพิ่มความเข้มข้นของยาในเลือดของผู้ป่วย ค่า  $AUC_{0-12hr}$ , ค่าความเข้มข้นของยาที่สภาวะคงที่ (steady state concentration;  $C_{ss}$ ), ค่าครึ่งชีวิตการกำจัดออกของยา (terminal half-life;  $t_{1/2el}$ ) เพิ่มขึ้น และค่า  $K_{el}$  ของยาลดลงในทั้ง 2 ขนาด แต่ไม่มีผลต่อค่า  $K_a$  และค่าครึ่งชีวิตการดูดซึมของยา (absorption half life;  $t_{1/2a}$ ) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 500 มก. มีค่า  $C_{max}$  เพิ่มขึ้น ขณะที่ไม่มีผลต่อระดับยาในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 300 มก. แสดงว่าฟิเพอรินมีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยา carbamazepine โดยการลดการกำจัดยาและเพิ่มการดูดซึมของยาในเลือด (17)

### 3.5 ผลต่อยาลดความดันโลหิต

#### propranolol

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี อายุ 18-45 ปี จำนวน 6 คน ที่ได้รับยา propranolol ขนาด 40 มก. 1 ครั้ง เพียงอย่างเดียว หรือได้รับยาขนาด 40 มก. 1 ครั้ง ร่วมกับสารพิเพอรีน ขนาด 20 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 7 วัน พบว่าการได้รับยาร่วมกับพิเพอรีน มีผลทำให้ระดับยาในเลือด ค่า  $C_{max}$ , AUC และ  $t_{1/2}$  ของยาเพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว (18)

#### losartan

การป้อนหนูแรทด้วยสารพิเพอรีน ขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับยา losartan ขนาด 100 มก./กก. พบว่ามีผลทำให้ค่า  $C_{max}$ , AUC และ  $t_{1/2}$  ของยาเพิ่มขึ้น ทำให้มีระดับยาในเลือดสูงขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว แสดงว่าสารพิเพอรีนมีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยา losartan (19)

### 3.6 ผลต่อยาต้านมะเร็ง

#### docetaxel

เมื่อป้อนหนูแรทด้วยสารพิเพอรีน ขนาด 35 มก./กก. ร่วมกับการฉีดยา docetaxel ขนาด 7 มก./กก. เข้าทางหลอดเลือดดำของหนู พบว่าค่า  $C_{max}$  และ  $AUC_{0 \rightarrow t}$  ของยาเพิ่มขึ้น ส่วนค่าการกระจายยาเข้าไปสู่นเนื้อเยื่ออวัยวะของร่างกาย การขจัดยาออกจากร่างกาย และระยะเวลาเฉลี่ยที่ยาอยู่ในร่างกาย (mean residence time; MRT) ลดลง เมื่อเทียบกับหนูที่ได้รับยาหรือพิเพอรีนเพียงอย่างเดียว แสดงว่าพิเพอรีนมีผลทำให้ฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้น (20)

#### cisplatin และ paclitaxel

สาร piperlongumine ซึ่งเป็นสารอัลคาลอยด์จากดีปลี (ไม่ระบุส่วน) ที่ความเข้มข้น 0.1 - 1 ไมโครโมลาร์ เมื่อให้ร่วมกับยาต้านมะเร็ง cisplatin ขนาด 0.1 - 1 ไมโครโมลาร์ หรือ ร่วมกับยา paclitaxel ขนาด 0.01 - 0.1 ไมโครโมลาร์ พบว่าสาร piperlongumine ไปเพิ่มฤทธิ์ของยา cisplatin และ paclitaxel ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งรังไข่ของคน (ovarian carcinoma cells : OVCAR3) (21)

### 3.7 ผลต่อยาขยายหลอดลม

#### theophylline

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี อายุ 18-45 ปี จำนวน 6 คน ที่ได้รับยา theophylline ขนาด 150 มก./ครั้ง เพียงอย่างเดียวหรือได้รับยาขนาด 150 มก./ครั้ง ร่วมกับพิเพอรีน ขนาด 20 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 7 วัน พบว่าการได้รับยาร่วมกับพิเพอรีนมีผลทำให้ระดับยาในเลือด ค่า  $C_{max}$ , AUC และ  $t_{1/2}$  ของยาเพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว (18)

### 3.8 ผลต่อยาต้านการอักเสบ

#### diclofenac

การศึกษาแบบข้ามกลุ่ม (crossover study) ในกระต่ายที่เหนียวทำให้เกิดการอักเสบด้วยสาร carrageenan แบ่งกระต่ายออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 2 ป้อนยา diclofenac sodium ขนาด 25 มก./กก. นน.ตัว กลุ่มที่ 3 ป้อนยา diclofenac sodium 25 มก./กก. นน.ตัว ร่วมกับ

ตำรับยาตรีภูฏ ขนาด 500 มก./กก. นน.ตัว นาน 10 วัน และเจาะเลือดเพื่อดูระดับยาในกระแสเลือดตั้งแต่เริ่มการศึกษาที่ 0, 0.5, 1, 2, 4 และ 6 ชม. พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา diclofenac sodium ร่วมกับตำรับยาตรีภูฏก็มีผลการดูดซึมยา diclofenac แต่ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า  $T_{max}$  และค่า  $C_{max}$  ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา diclofenac sodium แต่เพียงอย่างเดียว (22)

### 3.9 ผลต่อยาต้าน HIV

#### nevirapine

การศึกษาแบบข้ามกลุ่ม (crossover study) ในอาสาสมัครสุขภาพดีเพศชาย อายุ 20-40 ปี โดยแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ได้รับพิเพอริน ขนาด 20 มก. หรือกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างเดียวในตอนเช้า เป็นเวลา 6 วัน จากนั้นในวันที่ 7 จะได้รับยา nevirapine ขนาด 200 มก. ร่วมกับพิเพอริน ขนาด 20 มก. หรือได้รับยา nevirapine ขนาด 200 มก. ร่วมกับยาหลอก และทำการสลับกลุ่ม ทำการเก็บตัวอย่างเลือดที่ 1-144 ชม. หลังการให้ยา พบว่าค่า  $C_{max}$  และ AUC ของยาเพิ่มขึ้น เมื่อให้ร่วมกับพิเพอริน แสดงว่าพิเพอรินมีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยา nevirapine ได้ (23)

#### บทสรุป

##### ข้อเสนอแนะ/ข้อควรระวัง

- ควรระมัดระวังในการใช้ตีป्लीร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่ต้องใช้เอนไซม์เหล่านี้ในการ meta-bolized ยา ได้แก่ CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, และ CYP3A4

- ควรระมัดระวังในการใช้ตีป्लीร่วมกับยาบางชนิดในกลุ่มยาแก้ปวด ยาต้านแบคทีเรีย ยารักษาเบาหวาน ยาแก้ปวด ยาลดความดันโลหิต ยาต้านมะเร็ง ยาขยายหลอดลม ยาต้านการอักเสบ และยาต้านเชื้อ HIV เนื่องจากพบว่ามีผลเพิ่มระดับของยาในเลือด และเสริมหรือเพิ่มฤทธิ์ของยา

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของดีป्लीต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP1A2	สาร piperlonguminine	หลอดทดลอง เซลล์ human liver microsome	-	ยับยั้งเอนไซม์ IC <sub>50</sub> เท่ากับ 8.8 ไมโครโมลาร์ (5)
CYP2C19	สารสกัดเอทานอลของผลดีป्लीแห้ง	หลอดทดลอง เซลล์ rat liver microsomes	-	ยับยั้งเอนไซม์ IC <sub>50</sub> เท่ากับ 10.44 ± 0.93 มก./มล. (4)
CYP2D6	ตำรับยาตรีภูกตามห้องตลาดทั่วไป	หลอดทดลอง เซลล์ rat liver microsomes	-	ยับยั้งเอนไซม์ IC <sub>50</sub> เท่ากับ 225.50 ± 1.02 มก./มล. (3)
	ตำรับยาตรีภูกตามในห้องแลป	หลอดทดลอง เซลล์ rat liver microsomes	-	ยับยั้งเอนไซม์ IC <sub>50</sub> เท่ากับ 223.254 ± 0.92 มก./มล. (3)
	สารสกัดเอทานอลของผลดีป्लीแห้ง	หลอดทดลอง เซลล์ rat liver microsomes	-	ยับยั้งเอนไซม์ IC <sub>50</sub> เท่ากับ 29.39 ± 1.82 มก./มล. (4)
CYP3A4	สารพิเพอรีน	หลอดทดลอง เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ LS174T	-	ยับยั้งเอนไซม์ที่ความเข้มข้น 0.1-50 ไมโครโมลาร์ (2)
	ตำรับยาตรีภูกตามห้องตลาดทั่วไป	หลอดทดลอง เซลล์ rat liver microsomes	-	ยับยั้งเอนไซม์ IC <sub>50</sub> เท่ากับ 251.30 ± 73.98 มก./มล. (3)
	ตำรับยาตรีภูกตามในห้องแลป	หลอดทดลอง เซลล์ rat liver microsomes	-	ยับยั้งเอนไซม์ IC <sub>50</sub> เท่ากับ 245.23 ± 1.92 มก./มล. (3)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของดีป्लीต่อเอนไซม์/ตัวรับที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ชนิดเอนไซม์	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
Glutathione-S-transferase (GSTs)	สารสกัดเมทานอลของผลดีป्ली ขนาด 250, 500 มก./กก.	หนูแรทที่เหนียวน้ำให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจที่ขาดเลือดมาเลี้ยงด้วย isoproterenol)	21 วัน	เพิ่มระดับของ glutathione-S-transferase (GST) (6)
Pregnane X receptor (PXR)	สารพิเพอรีน	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็ง LS174T)	-	กระตุ้น PXR (2)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของดีป्लीตต่อการนำส่งยา

ชนิดของโปรตีน	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
P-glycoprotein	chabamide	หลอดทดลอง เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวของ คน (K562)	-	ยับยั้ง P-glycoprotein IC <sub>50</sub> เท่ากับ 10.77 ± 0.01 ไมโคร โมล/ล. (7)
		หลอดทดลอง เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวของ คนที่ดื้อต่อยา adriamycin (K562/ADR)		ยับยั้ง P-glycoprotein IC <sub>50</sub> เท่ากับ 19.01 ± 0.04 ไมโคร โมล/ล. (7)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาของดีป्लीตการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้น ของสมุนไพรและยา	ผลของการเกิดอันตรกิริยา
<u>ยาแก้ปวด</u> ibuprofen	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	- พิเพอริน ขนาด 10 มก./กก.	- เพิ่มฤทธิ์แก้ปวดของยา (8)
<u>ยาต้านแบคทีเรีย</u> ampicillin	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	- สารสกัด 90% อัลกอฮอล์จาก ตำรับตรีภูกุ ขนาด 30 มก./กก. - ยา ampicillin ขนาด 150 มก./ กก.	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (9)
ciprofloxacin	หลอดทดลอง (เชื้อ <i>S. aureus</i> ATCC 29213, MRSA 15187, MRSA 33 และ MRSA 450)	- พิเพอริน ความเข้มข้น 0.8-50 มคก./มล. - ยา ciprofloxacin ความเข้มข้น 0.03-64 มคก./มล.	- ลดค่า MIC และ MPC ของยา - ลดการขับยาออกนอกเซลล์ ของเชื้อแบคทีเรีย (10)
norfloxacin	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	- สารสกัด 90% อัลกอฮอล์จาก ตำรับตรีภูกุ ขนาด 30 มก./กก. - ยา ขนาด 150 มก./กก.	- สารสกัดจากตำรับมีผลเพิ่ม ระดับของยาในเลือด (9)
rifampicin	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	- สารสกัดอัลกอฮอล์จากตำรับตรี ภูกุ ขนาด 500 มก./กก. - ยา rifampicin ขนาด 24 มก./ กก.	- ทำให้ค่า C <sub>max</sub> ของยาลดลง อาจทำให้ประสิทธิภาพในการ รักษาของยาลดลง (11)
pefloxacin	สัตว์ทดลอง (แพะ)	- ตำรับยาตรีภูกุ (พิเพอริน 2.02% โดยน้ำหนัก) ขนาด 2 ก./กก. - ยา pefloxacin ขนาด 20 มก./ กก.	- ทำให้ระดับยาในเลือดลดลง - ลดการกำจัดยาออกจาก ร่างกาย - เพิ่มระยะเวลาในการออกฤทธิ์ ต้านเชื้อแบคทีเรียของยา (12)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาของดีป्लीต่อการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ผลของการเกิดอันตรกิริยา
oxytetracycline	สัตว์ปีก (นก)	- oxytetracyclin ขนาด 10 มก./กก. วันละ 1 ครั้ง นาน 7 วัน - สารสกัดจากดีป्लीเทียบเท่ากับสารพิเพอรินขนาด 15 มก./กก. วันละ 1 ครั้ง นาน 7 วัน วันที่ 8 ป้อนยา oxytetracyclin ขนาด 10 มก./กก. ครั้งเดียว	- AUC, ค่าครึ่งชีวิตการดูดซึมยา (t <sub>1/2</sub> K <sub>a</sub> : absorption half life) ระยะเวลาเฉลี่ยที่ยาอยู่ในร่างกาย (mean residence time; MRT), ค่าครึ่งชีวิตการกำจัดออกของยา (terminal half-life; t <sub>1/2β</sub> ) เพิ่มขึ้น มีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยา oxytetracyclin (13)
<b>ยารักษาเบาหวาน</b> nateglinide	สัตว์ทดลอง (ไม่ระบุ)	- พิเพอริน ขนาด 10 มก./กก. - ไม่ระบุขนาดของยา	- เพิ่มระดับของยาในเลือด - เพิ่มฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดของยา (14)
glimepiride	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- พิเพอริน ขนาด 20 มก./กก. - ยา glimepiride ขนาด 1 มก./กก.	- เพิ่มระดับของยาในเลือด - เพิ่มฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดของยา (15)
<b>ยากันชัก</b> phenytoin	การศึกษาทางคลินิก (ผู้ป่วยโรคลมชัก)	- พิเพอริน ขนาด 20 มก. - ยา phenytoin ขนาด 150 หรือ 200 มก.	- เพิ่มความเข้มข้นของยาในเลือด - เพิ่มการดูดซึมของยาในเลือด (16)
carbamazepine	การศึกษาทางคลินิก (ผู้ป่วยโรคลมชัก)	- พิเพอริน ขนาด 20 มก. - ยา carbamazepine ขนาด 300 หรือ 500 มก.	- เพิ่มความเข้มข้นของยาในเลือด - ลดการกำจัดยาและเพิ่มการดูดซึมของยาในเลือด (17)
<b>ยาลดความดันโลหิต</b> propranolol	การศึกษาทางคลินิก (อาสาสมัครสุขภาพดี)	- พิเพอริน ขนาด 20 มก. เป็นเวลา 7 วัน - ยา propranolol ขนาด 40 มก.	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (18)
losartan	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- พิเพอริน ขนาด 10 มก./กก. - ยา losartan ขนาด 100 มก./กก.	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (19)
<b>ยาด้านมะเร็ง</b> docetaxel	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- พิเพอริน ขนาด 35 มก./กก. - ยา docetaxel ขนาด 7 มก./กก.	- ทำให้ฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้น (20)
cisplatin	ovarian carcinoma cells : OVCAR3	- piperlongumine ขนาด 0.1 - 1 ไมโครโมลาร์ - ยา cisplatin ขนาด 0.1 - 1 ไมโครโมลาร์	- ทำให้ฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้น (21)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาของดีป्लीต่อการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้น ของสมุนไพรและยา	ผลของการเกิดอันตรกิริยา
paclitaxel	ovarian carcinoma cells : OVCAR3	- piperlongumine ขนาด 0.1 - 1 ไมโครโมลาร์ - ยา paclitaxel ขนาด 0.01 - 0.1 ไมโครโมลาร์	- ทำให้ฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้น (21)
<u>ยาขยายหลอดลม</u> theophylline	การศึกษาทางคลินิก (อาสาสมัครสุขภาพดี)	- ยา theophylline ขนาด 150 มก./ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน - ยา theophylline ขนาด 150 มก./ครั้ง ร่วมกับพิเพอรีน ขนาด 20 มก./วัน เป็นเวลา 7 วัน	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (18)
<u>ยาด้านการอักเสบ</u> diclofenac	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	- ยา diclofenac sodium ขนาด 25 มก./กก. นน.ตัว - diclofenac sodium 25 มก./ กก. นน.ตัว ร่วมกับตำรับยาตริกูกู ขนาด 500 มก./กก. นน.ตัว นาน 10 วัน	- ลดการดูดซึมยา diclofenac แต่ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง ของค่า $T_{max}$ และค่า $C_{max}$ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (22)
<u>ยาด้าน HIV</u> nevirapine	การศึกษาทางคลินิก (อาสาสมัครสุขภาพดี)	- พิเพอรีน ขนาด 20 มก./ครั้ง นาน 6 วัน - nevirapine ขนาด 200 มก./ครั้ง ในวันที่ 7	- พิเพอรีนมีผลเพิ่มค่าชีว ประสิทธิผลของยา nevirapine (ค่า $C_{max}$ และ AUC ของยา เพิ่มขึ้น เมื่อให้ร่วมกับพิเพอรีน) (23)

## เอกสารอ้างอิง

1. นันทวัน บุญยะประภัสร์ และคณะ. ก้าวไปกับสมุนไพร เล่ม 3. กรุงเทพฯ: ธรรมมลการพิมพ์, 2530:194 หน้า.
2. Hu D, Wang Y, Chen Z, Ma Z, You Q, Zhang X, et al. The protective effect of piperine on dextran sulfate sodium induced inflammatory bowel disease and its relation with pregnane X receptor activation. *J Ethnopharmacol.* 2015;169:109-23.
3. Harwansh RH, Mukherjee K, Bhadra S, Kar A, Bahadur S, Mitra A, Mukherjee PK *et al.* Cytochrome P450 inhibitory potential and RP-HPLC standardization of trikatu - A Rasayana from Indian Ayurveda. *J Ethnopharmacol* 2014 ;153:674-81.
4. Sumsakul W, Mahavorasirikul W, and Na-Bangchang K. Inhibitory activities of Thai medicinal plants with promising activities against malaria and cholangiocarcinoma on human cytochrome P450. *Phytother Res.* 2015;29:1926-33.
5. Song M, Hwang JY, Lee MY, Jee J-G, Lee YM, Bae J-S *et al.* In vitro inhibitory effect of piperlonguminine isolated from *Piper longum* on human cytochrome P450 1A2. *Arch Pharm Res.* 2014;37:1063-8.
6. Wakade AS, Juvekar AR, Kulkarni MP, Shah AS. Ameliorative effect of *Piper longum* fruits against experimental myocardial oxidative stress-induced injury in rats. *Planta Med.* 2007;73. DOI: 10.1055/s-2007-987222.
7. Jie Rena, Yuanyuan Xua, Qianhui Huang, Jie Yanga, Meng Yanga, Kun Hua. Chabamide induces cell cycle arrest and apoptosis by the Akt/MAPK pathway and inhibition of P-glycoprotein in K562/ADR cells. *Anti-Cancer Drugs.* 2015;26:498-507.
8. Venkatesh S, Durga KD, Padmavathi Y, Reddy BM, Mullangi R. Influence of piperine on ibuprofen induced antinociception and its pharmacokinetics. *Drug Research.* 2011;61(9): 506-9.
9. Janakiraman K, Manavalan R. Studies on effect of co-administration of Trikatu and its components on oral bioavailability of ampicillin and norfloxacin, in rabbits. *J Pharm Res.* 2009;2(1):27-30.
10. Khan Al, Mirza MZ, Kumar A, Verma V, Qazi NG. Piperine, a phytochemical potentiator of ciprofloxacin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(2): 810-2.
11. 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.

12. Dama MS, Varshneya C, Dardi MS, Katoch VC. Effect of trikatu pretreatment on the pharmacokinetics of pefloxacin administered orally in mountain Gaddi goats. *J Vet Sci.* 2008;9(1):25-9.
13. Singh M, Varshneya C, Telang RS, Srivastava AK. Alteration of pharmacokinetics of oxytetracycline following oral administration of *Piper longum* in hens. *J Vet Sci.* (2005); 6(3):197-200.
14. Sama V, Nadipelli M, Yenumula P, Bommineni MR, Mullangi R. Effect of piperine on antihyperglycemic activity and pharmacokinetic profile of nateglinide. *Arzneimittelforschung.* 2012;62(8):384-8.
15. Veeresham C, Sujatha S, Rani TS. Effect of piperine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride in normal and streptozotocin - induced diabetic rats. *Nat Prod Commun.* 2012;7(10):1283-6.
16. Pattanaik S, Hota D, Prabhakar S, Kharbanda P, Pandhi P. Effect of piperine on the steady-state pharmacokinetics of phenytoin in patients with epilepsy. *Phytother Res.* 2006;20: 683-6.
17. Pattanaik S, Hota D, Prabhakar S, Kharbanda P, Pandhi P. Pharmacokinetic interaction of single dose of piperine with steady-state carbamazepine in epilepsy patients. *Phytother Res.* 2009;23(9):1281-6.
18. Bano G, Raina RK, Zutshi U, Bedi KL, Johri RK, Sharma SC. Effect of piperine on bioavailability and pharmacokinetics of propranolol and theophylline in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;41(6):615-7.
19. Dudhatra GB, Mody SK, Awale MM, Patel HB, Modi CM, Kumar A, *et al.* A comprehensive review on pharmacotherapeutics of herbal bioenhancers. *Sci World J.* 2012;Article ID 637953:33 pages.
20. Li C, Wang Q, Ren T, Zhang Y, Lam CWK, Chow MSS, *et al.* Non-linear pharmacokinetics of piperine and its herb-drug interactions with docetaxel in Sprague-dawley rats. *J Pharm Biomed Anal.* 2016;128:286-93.
21. Gong L-H, Chen X-X, Wang H, Jiang Q-W, Pan S-S, Qiu J-G, *et al.* Piperlongumine induces apoptosis and synergizes with cisplatin or paclitaxel in human ovarian cancer cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2014:Article ID 906804.
22. Lala LG, D'Mello PM, Naik SR. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies on interaction of "Trikatu" with diclofenac sodium. *J Ethnopharmacol.* 2004;91:277-80.

23. Kasibhatta R, Naidu MU. Influence of piperine on the pharmacokinetics of nevirapine under fasting conditions: a randomised, crossover, placebo-controlled study. *Drugs R D.* 2007;8(6):383-91.