

ชื่อพืช	พริกไทย
ชื่ออื่นๆ	พริกน้อย pepper
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Piper nigrum</i> L.
ชื่อพ้อง	<i>Piper aromaticum</i> Lam.
ชื่อวงศ์	PIPERACEAE

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้เถาเนื้อแข็ง เลื้อยเกาะ งอกรากที่ข้อ ใบเดี่ยว เรียงสลับ รูปวงรี โคนใบมนหรือรูปหัวใจปลายใบแหลม กว้าง 5-14 ซม. ยาว 13-18 ซม. ดอกช่อเชิงลดออกที่ซอกใบ ไม่มีก้านเลี้ยงและกลีบดอก ใบประดับรูปขอบขนานแกมรูปดาบ ผลสดรูปทรงกลม เมื่อสุกสีแดง (1)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1. ผลของพริกไทยต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

1.1 ผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450

สารสกัดเมทานอลจากผลและใบ ความเข้มข้น 0.5 มก./มล. มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6 เมื่อทดสอบใน human liver microsomes (2) ส่วนสกัดที่ละลายในเมทานอลและส่วนสกัดที่ละลายในเอทิลอะซิเตทจากผลและใบพริกไทย มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6 เมื่อทดสอบในหลอดทดลอง โดยส่วนสกัดที่ละลายในเมทานอลจากใบมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ดีที่สุด รองลงมาเป็นส่วนสกัดที่ละลายในเมทานอลจากผล ส่วนสกัดที่ละลายในเอทิลอะซิเตทจากผล และส่วนสกัดที่ละลายในเอทิลอะซิเตทจากใบ ตามลำดับ โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 25, 29, 223 และ 240 มคก./มล. ตามลำดับ นอกจากนี้ส่วนสกัดที่ละลายในเมทานอลจากใบ มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 ดีกว่าส่วนสกัดที่ละลายในเมทานอลจากผลและส่วนสกัดที่ละลายในเอทิลอะซิเตทจากผล โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 146, 315 และ 344 มคก./มล. ตามลำดับ (3) และการทดสอบในเซลล์ rat liver microsomes พบว่าสารสกัด 70% เมทานอลจากตำรับยาตรีภูก (ประกอบด้วยพริกไทย ขิง และดีปลี ในอัตราส่วน 1:1:1) และผลพริกไทย มีฤทธิ์อ่อนในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6 โดยสารสกัดจากตำรับตรีภูกในท้องตลาด สารสกัดจากตำรับตรีภูกที่เตรียมเอง และสารสกัดจากผลพริกไทย มีค่า IC_{50} ต่อเอนไซม์ CYP3A4 เท่ากับ 225.50 ± 1.02 , 223.254 ± 0.92 และ 178.34 ± 2.14 มคก./มล. ตามลำดับ เมื่อเทียบกับยา ketoconazole (IC_{50} 8.00 ± 0.98 มคก./มล.) และมีค่า IC_{50} ต่อเอนไซม์ CYP2D6 เท่ากับ 251.30 ± 3.98 , 245.23 ± 1.92 และ 234.90 ± 2.90 มคก./มล. ตามลำดับ เมื่อเทียบกับยา quinidine (IC_{50} 6.43 ± 1.55 มคก./มล.) (4) สารสกัดจากพริกไทยดำและพริกไทยขาว (พริกไทยอ่อน) มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2C9 เมื่อทดสอบใน human liver microsomes โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 4.1 และ 1.0 มคก./มล. สำหรับเอนไซม์ CYP3A4 และ 12.1 และ 3.2 มคก./มล. สำหรับเอนไซม์ CYP2C9 ตามลำดับ (5)

สารพิเพอรินมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 จาก human liver microsomes ในการเมแทบอลิซึม verapamil เป็น D-617 และ norverapamil (6) ในการทดลองในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ LS174T cells พบว่าสารพิเพอรินความเข้มข้น 0.1-50 ไมโครโมลาร์ เพิ่มการแสดงออกของ CYP3A4 mRNA (7) สารกลุ่ม bisalkaloids ได้แก่ dipiperamides A-E และสารพิเพอริลิน (piperilyn) ที่แยกได้จากผลพริกไทยมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 เมื่อทดลองในหลอดทดลอง โดยมีค่า IC_{50} 0.18, 0.45, 0.48, 0.79, 0.63 และ 3.55 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ และมีฤทธิ์ดีกว่าสารพิเพอริน ($IC_{50} = 17.2$ ไมโครโมลาร์) (8, 9) สารกลุ่มอัลคาไมด์ (alkamides) ที่แยกได้จากผลพริกไทย จำนวน 19 ชนิด มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 เมื่อทดสอบใน human liver microsomes โดยฤทธิ์ในการยับยั้งจะเพิ่มขึ้นเมื่อเวลาในการบ่มเพาะ (preincubation time) เพิ่มขึ้น และสาร piperamide-C9:1(8E) และ pipericyclobutanamide A มีฤทธิ์ดีในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 (10)

1.2 ผลกระตุ้นเอนไซม์ Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT)

สารพิเพอรินความเข้มข้น 10 ไมโครโมล/ล. มีฤทธิ์กระตุ้นการแสดงออกของ UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของยามากกว่า 70% เมื่อเปรียบเทียบกับ rifampicin ซึ่งเป็นตัวควบคุมบวก (positive control) เมื่อทดสอบด้วยวิธี reporter gene assay ในเซลล์ HepG2 (11)

1.3 ผลกระตุ้นตัวรับ Pregnane X (Pregnane X receptor)

การทดสอบฤทธิ์สาร nigramide C (NigC) ที่แยกได้จากรากพริกไทยต่อตัวรับ Pregnane X (Pregnane X receptor; PXR) ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการแสดงออกของเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเมแทบอลิซึมยา และการขนส่งยาไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกาย ใน hPXR transfected HepG2 cell line พบว่าสาร NigC ความเข้มข้น 1 และ 10 ไมโครโมลาร์ มีฤทธิ์กระตุ้น PXR เมื่อเปรียบเทียบกับยามาตรฐาน rifampicin (PXR agonist) ความเข้มข้น 10 ไมโครโมลาร์ นอกจากนี้สาร NigC ยังมีผลทำให้เพิ่มการแสดงออกของ CYP3A4 mRNA และโปรตีน เมื่อทดสอบในเซลล์ human hepatoma (Hep-hPXR) และ human primary hepatocytes (12) สารพิเพอรินที่ความเข้มข้น 0.1-50 ไมโครโมลาร์ มีฤทธิ์เพิ่มการแสดงออกของ PXR เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ LS174T (7)

2. ผลของพริกไทยต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา (drug transporters)

2.1 ผลต่อโปรตีน ABC (ATP-binding cassette) transporter

สารพิเพอรินความเข้มข้น 12.5-50 ไมโครโมลาร์ มีฤทธิ์ยับยั้งการแสดงออกของยีนของโปรตีนในกลุ่ม ABC (ATP-binding cassette) transporter ได้แก่ P-glycoprotein (P-gp), Multidrug resistance protein 1 (MRP1) และ breast cancer resistance Protein (BCRP) ซึ่งทำหน้าที่ขนส่งยาออกนอกเซลล์ และเป็นปัจจัยหนึ่งของการดื้อยาของเซลล์มะเร็ง ในการทดสอบในเซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7/DOX) และเซลล์มะเร็งปอด (A-549/DDP) ชนิดที่ดื้อยา doxorubicin พบว่าเมื่อให้สารพิเพอรินขนาด 50 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับยา doxorubicin จะมีผลทำให้เพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของยา doxorubicin ต่อเซลล์มะเร็งที่

ตัวยาคือ 32.16 และ 14.14 เท่า ตามลำดับ เมื่อเทียบกับการให้ยาเพียงอย่างเดียว แสดงว่าสารพิเพอรินมีผลทำให้เซลล์มะเร็งที่ดื้อยากลับมามีความไวต่อยาคือ (multidrug resistance reversal) (13)

สารพิเพอรินมีฤทธิ์ยับยั้ง P-glycoprotein ที่ทำหน้าที่ในการขนส่ง digoxin และ cyclosporine A ออกนอกเซลล์ เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ Caco-2 โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 15.5 และ 74.1 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ (6)

3. ผลของพริกไทยต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ผลต่อยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

Oxyphenylbutazone

เมื่อป้อนสารพิเพอรินที่เตรียมเป็นสารแขวนลอยใน 1% carboxy methyl cellulose ขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับการให้ยา oxyphenylbutazone ขนาด 50 มก./กก. มีผลเพิ่มระดับของยา oxyphenylbutazone ในเลือดของหนูแรท เมื่อเทียบกับหนูที่ได้รับยา oxyphenylbutazone เพียงอย่างเดียว และเพิ่มการดูดซึมของยาในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก สารพิเพอรินขนาด 10 มก./กก. มีผลเพิ่มฤทธิ์ต้านการอักเสบของยา oxyphenylbutazone ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบที่อุ้งเท้าด้วยคาร์ราจีแนนได้ และยังมีผลทำให้ค่าความเป็นพิษของยา oxyphenylbutazone ลดลง โดยมีค่าความเข้มข้นที่ทำให้สัตว์ทดลองตายครึ่งหนึ่ง (LD_{50}) เท่ากับ 970.50 มก./กก. ขณะที่ LD_{50} ของยาเพียงอย่างเดียว เท่ากับ 685.50 มก./กก. การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าสารพิเพอรินช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของยา oxyphenylbutazone เมื่อใช้ร่วมกัน (14)

Diclofenac

การศึกษาผลของสารพิเพอรินต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา diclofenac ในอาสาสมัครสุขภาพดี เพศชาย อายุระหว่าง 25-32 ปี จำนวน 12 คน โดยแบ่งการศึกษาเป็น 2 ระยะ คือ ระยะควบคุม (control phase) และระยะทดสอบ (treatment phases) ซึ่งทั้ง 2 ระยะ จะทิ้งช่วงห่างกัน 1 สัปดาห์ สำหรับในระยะควบคุม จะให้อาสาสมัครรับประทานยา diclofenac ขนาด 100 มิลลิกรัม ร่วมกับน้ำ 240 มล. เพียงครั้งเดียวในตอนเช้า หลังจากที่ยอดอาหารมา 10 ชั่วโมง ส่วนในระยะทดสอบอาสาสมัครจะได้รับสารพิเพอรินขนาด 20 มิลลิกรัม วันละครั้ง หลังจากอาหารเช่นกัน ติดต่อกันเป็นเวลา 10 วัน จากนั้นในตอนเช้าของวันที่ 11 จะได้รับยา diclofenac แบบเดียวกับในระยะควบคุม ทำการเจาะเลือดของอาสาสมัคร ผลการศึกษาพบว่าสารพิเพอรินทำให้ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด (maximum plasma concentration; C_{max}), ค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากับเวลา (area under the curve; AUC), ค่าครึ่งชีวิตของยา ($t_{1/2}$) เพิ่มขึ้น ซึ่งทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น และค่าคงที่ของอัตราเร็วการกำจัดออก (elimination rate constant; K_{el}) และค่าการขจัดยาเทียบกับค่าชีวประสิทธิผล (apparent oral clearance; CL/F) ของยาลดลง ทำให้ลดอัตราการกำจัดยาออกจากร่างกายเมื่อเทียบกับระยะควบคุม แสดงว่าสารพิเพอรินมีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยา diclofenac โดยผ่านการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 และเพิ่มค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยา (15)

การทดลองในหนูเม้าส์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดอาการปวดใน writhing test เมื่อป้อนสารสกัดพริกไทย ขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับป้อนยา diclofenac sodium ขนาด 5 มก./กก. พบว่าสามารถลดการบิดงอลำตัว (writhing) ของหนูได้ 78.43% ขณะที่หนูที่ได้รับยา diclofenac sodium เพียงอย่างเดียว มีผลลดการบิดงอลำตัวได้ 54.90% แสดงว่าสารสกัดพริกไทยมีผลเพิ่มฤทธิ์ในการแก้ปวดของยา diclofenac sodium ได้ (16)

Ibuprofen

การทดลองในหนูเม้าส์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดอาการปวดใน writhing test เมื่อป้อนสารพิเพอ-รีนที่เตรียมเป็นสารแขวนลอยใน 0.5% carboxy methyl cellulose ขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับการป้อนสาร ibuprofen ขนาด 10, 20 หรือ 40 มก./กก. พบว่าสามารถลดการบิดงอลำตัวของหนูได้ 33.7, 40.8 และ 74.9% ตามลำดับ ซึ่งให้ผลดีกว่าการให้ยา ibuprofen ในขนาดเดียวกัน เพียงอย่างเดียว (15.8, 29.7 และ 44.7% ตามลำดับ) และในการทดสอบฤทธิ์แก้ปวดโดย formalin test เพื่อทดสอบผลต่ออาการปวดเรื้อรัง โดยใช้ขนาดยาเหมือนกัน พบว่าการป้อนสารพิเพอ-รีนร่วมกับยา ibuprofen ขนาดต่างๆ จะลดระยะเวลาในการปวดได้ดีกว่าการให้ยา ibuprofen เพียงอย่างเดียว ทั้งในเฟส 1 และ เฟส 2 โดยผลจะขึ้นกับขนาดยาที่ให้ ซึ่งผลในการเพิ่มฤทธิ์แก้ปวดของยา ibuprofen ในสัตว์ทดลองเนื่องมาจากการเพิ่มระดับของยาในเลือด (17)

Nimesulide

การศึกษาผลของสารพิเพอ-รีนต่อการออกฤทธิ์แก้ปวดของยา nimesulide ในหนูเม้าส์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดอาการปวดด้วยวิธี writhing test และ formalin test โดยในวิธี writhing test จะป้อนสาร พิเพอ-รีน ขนาด 1, 3, 5 หรือ 10 มก./กก. ร่วมกับยา nimesulide ขนาด 6.5 หรือ 10 มก./กก. พบว่าการให้สารพิเพอ-รีนขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับยา nimesulide ขนาด 6.5 มก./กก. ให้ผลในการลดอาการปวดดีที่สุด และการเพิ่มขนาดยา nimesulide เป็น 10 มก./กก. ให้ผลไม่แตกต่างกัน ในวิธี formalin test จะป้อนพิ-เพอ-รีน ขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับยา nimesulide ขนาด 10 มก./กก. พบว่าสารพิเพอ-รีนสามารถลดระยะเวลาในการปวดได้ดีกว่าการให้ยา nimesulide เพียงอย่างเดียว ทั้งในเฟส 1 และ เฟส 2 จากการศึกษาทางเภสัช จลนศาสตร์พบว่า การให้ยา nimesulide ร่วมกับสารพิเพอ-รีน จะทำให้ระดับของยาในเลือดเพิ่มขึ้น (18)

3.2 ผลต่อยาแก้ปวด

Pentazocine

การศึกษาในหนูเม้าส์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดอาการปวดด้วยวิธี tail flick test เมื่อป้อนสารสกัด พริกไทย ขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับยา pentazocine ขนาด 5 มก./กก. พบว่าสามารถเพิ่มเวลาที่หนูทน ความร้อนโดยไม่สะบัดหางหนี (tail flick latency time) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว แสดงว่า สารสกัดพริกไทยมีผลช่วยเพิ่มฤทธิ์ในการแก้ปวดของยา pentazocine (16)

3.3 ผลต่อยาด้านแบคทีเรีย

Amoxicillin

เมื่อป้อนหนูแรทด้วยสารพิเพอ-รีน ขนาด 10 และ 20 มก./กก. หลังจากนั้น 30 นาที ให้ป้อนยา amoxycillin trihydrate ขนาด 100 มก./กก. เมื่อเปรียบเทียบกับหนูที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว พบว่า พิ

เพอรินมีผลทำให้ระดับของยา amoxicillin trihydrate ในเลือดเพิ่มขึ้น โดยเพิ่มค่า C_{max} , $t_{1/2}$ และ AUC ของยา (19)

Cefadroxil

เมื่อป้อนหนูแรทด้วยสารพิเพอรินขนาด 10 และ 20 มก./กก. หลังจากนั้น 30 นาที ให้ป้อนยา cefadroxil monohydrate ขนาด 100 มก./กก. เมื่อเปรียบเทียบกับหนูที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว พบว่าการให้สารพิเพอรินร่วมกับยา cefadroxil monohydrate ไม่มีผลต่อระดับของยาในเลือด

Cefotaxime

เมื่อป้อนหนูแรทด้วยสารพิเพอริน ขนาด 10 และ 20 มก./กก. หลังจากนั้น 30 นาที ให้ฉีดยา cefotaxime sodium ขนาด 10 มก./กก. เข้าทางช่องท้อง เมื่อเปรียบเทียบกับหนูที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว พบว่าสารพิเพอรินมีผลทำให้ระดับของยา cefotaxime sodium ในเลือดเพิ่มขึ้น โดยเพิ่มค่า C_{max} , $t_{1/2}$ และ AUC ของยา นอกจากนี้พิเพอรินยังมีผลลดค่า LD_{50} ของยา cefotaxime sodium (19)

Ampicillin

การทดลองในกระต่ายเมื่อป้อนสารสกัด 90% แอลกอฮอล์จากตำรับยาตรีภูก (ประกอบ ด้วย พริกไทย ขิง และติป्ली ในอัตราส่วน 1:1:1) สารสกัดจากสมุนไพรเดี่ยวในตำรับ ได้แก่ ติป्ली พริกไทย และขิง ขนาด 30 มก./กก. (20) และสารพิเพอรินขนาด 20 มก./กก. (21) ร่วมกับยา ampicillin ขนาด 150 มก./กก. พบว่าการให้สารสกัดจากตำรับตรีภูก สารสกัดจากพริกไทย หรือสารพิเพอรินร่วมกับยา มีผลทำให้ค่า ชีวประสิทธิภาพของยาเพิ่มขึ้น โดยเพิ่มค่า C_{max} , AUC และ $t_{1/2}$ ของยา ซึ่งทำให้ระดับของยาในเลือดเพิ่มขึ้น

Norfloxacin

การทดลองในกระต่ายเมื่อป้อนสารสกัด 90% แอลกอฮอล์จากตำรับยาตรีภูก (ประกอบ ด้วย พริกไทย ขิง และติป्ली ในอัตราส่วน 1:1:1) สารสกัดจากสมุนไพรเดี่ยวในตำรับ ได้แก่ ติป्ली พริกไทย และขิง ขนาด 30 มก./กก. (20) และสารพิเพอรินขนาด 20 มก./กก. (21) ร่วมกับยา norfloxacin ขนาด 150 มก./กก. พบว่าสารสกัดจากตำรับและสารพิเพอรินมีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิภาพของยา norfloxacin ได้ โดยเพิ่มค่า C_{max} , AUC และ $t_{1/2}$ ของยา ซึ่งทำให้ระดับของยาในเลือดเพิ่มขึ้น (20, 21) ส่วนสารสกัดจากติป्ली พริกไทย และขิง ไม่มีผลต่อระดับยาในเลือด (20)

Ciprofloxacin

การศึกษาในกระต่ายที่ได้รับสารพิเพอริน ขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับยา ciprofloxacin ขนาด 80 มก./กก. พบว่าความเข้มข้นของยาในเลือดจะเพิ่มขึ้น โดยค่า C_{max} และ AUC ของยาเพิ่มขึ้น ขณะที่ระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (T_{max}) และ ค่าคงที่ของอัตราในการขจัดยา (K_{el}) ลดลง (22)

การทดสอบในเชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* สายพันธุ์ ATCC 29213 และสายพันธุ์ที่ดื้อยา methicillin ได้แก่ MRSA 15187, MRSA 33 และ MRSA 450 โดยให้ยา ciprofloxacin ความเข้มข้น 0.03-64 มก./มล. ร่วมกับสารพิเพอริน ความเข้มข้น 0.8-50 มก./มล. พบว่ามีผลลดค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อ (minimum inhibitory concentration; MIC) และค่าความเข้มข้นต่ำสุด

ของยาที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อที่ดื้อยา (mutant prevention concentration; MPC) ได้ นอกจากนี้ยังมีผลลดการขับยาออกนอกเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย (bacterial efflux pumps) ด้วย (23)

Metronidazole

การทดลองในกระต่าย เมื่อป้อนสารพิเพอรินขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับป้อนยา metronidazole ขนาด 20 มก./กก. พบว่าทำให้ค่า C_{max} และ AUC ของยาเพิ่มขึ้น 57% และ 88.53% ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกระต่ายที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว เนื่องจากลดการขจัดยาออก และลดการกระจายตัวของยา ค่า $t_{1/2}$ ที่เพิ่มขึ้น แสดงว่าพิเพอรินเพิ่มการดูดซึมและทำให้เมตาบอลิซึมของยาช้าลง เป็นผลให้มีระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้น (24)

Gatifloxacin

การศึกษาผลของสารพิเพอรินต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา gatifloxacin ในไก่ไข่ (25) และไก่เนื้อ (26) โดยป้อนสารพิเพอริน ขนาด 15 มก./กก. ร่วมกับยา gatifloxacin ขนาด 10 มก./กก. พบว่ามีผลเพิ่มค่า C_{max} , AUC และ $t_{1/2}$ ของยา ทำให้ค่าชีวประสิทธิผลของยาเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว

Rifampicin

การศึกษาในกระต่ายเมื่อป้อนยา rifampicin ขนาด 24 มก./กก. ร่วมกับสารสกัดแอลกอฮอล์จากตำรับตรีภูก (ประกอบด้วยพริกไทย ขิง และดีปลี ในอัตราส่วน 1:1:1) ขนาด 500 มก./กก. เพียงครั้งเดียว (single dose) หรือป้อนยา rifampicin ขนาด 24 มก./กก. ก่อนและหลังจากให้สารสกัดแอลกอฮอล์จากตำรับตรีภูก ขนาด 500 มก./กก./วัน ติดต่อกันเป็นเวลา 7 วัน (multiple dose) พบว่าการให้สารสกัดจากตำรับทั้งแบบ single และ multiple dose มีผลทำให้ค่า C_{max} ของยาลดลง ซึ่งอาจทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาของยาลดลงได้ ขณะที่ค่าตัวชี้วัดทางเภสัชจลนศาสตร์อื่นๆ ของยา ไม่เปลี่ยนแปลง (27)

Pefloxacin

เมื่อป้อนตำรับยาตรีภูก (ประกอบด้วยพริกไทย ขิง และดีปลี ในอัตราส่วน 1:1:1) ซึ่งมีปริมาณสารพิเพอริน 2.02% โดยน้ำหนัก ขนาด 2 ก./กก. ให้แพะ (mountain Gaddi goats) ติดต่อกันเป็นเวลา 14 วัน จากนั้นในวันที่ 15 ป้อนยา pefloxacin ขนาด 20 มก./กก. เปรียบเทียบผลกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว พบว่ามีผลต่อค่าชีวประสิทธิผลของยา โดยทำให้เพิ่มระดับยาในเลือด เพิ่มค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (elimination half-life, $T_{1/2el}$) ทำให้ลดการขจัดยาออกจากร่างกาย นอกจากนี้ยังทำให้การซึมผ่าน (penetration) ของยาในร่างกายดีขึ้น และเพิ่มระยะเวลาในการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของยา (28)

3.4 ผลต่อยารักษาเบาหวาน

Nateglinide

การศึกษาผลของสารพิเพอรินต่อยา nateglinide ในหนูแรท โดยทำการทดสอบด้วย glucose tolerance test ในหนูปกติ เมื่อป้อนสารพิเพอริน ขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับยา nateglinide ขนาด 25 หรือ 50 มก./กก. หลังจากนั้น 15 นาที ป้อนน้ำตาลกลูโคสขนาด 2 มก./กก. พบว่าการให้สาร พิเพอรินร่วมกับ

ยา nateglinide สามารถลดระดับของน้ำตาลในเลือดของหนูแรทได้มากกว่า เมื่อเทียบกับการให้ยาอย่างเดียว ที่เวลา 30 และ 60 นาทีหลังจากให้กลูโคส โดยขึ้นกับขนาดยาที่ให้

ในการทดสอบในหนูแรทที่เป็นเบาหวาน โดยป้อนสารพิเพอริน ขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับยา nateglinide ขนาด 25 หรือ 50 มก./กก. พบว่าการให้สารพิเพอรินร่วมกับยา nateglinide และการให้ยาอย่างเดียว สามารถลดระดับของน้ำตาลในเลือดของหนูแรทที่เป็นเบาหวานได้ ขึ้นกับขนาดของยา โดยจะเห็นผลตั้งแต่เวลา 45 นาทีหลังจากให้ยา การให้สารพิเพอรินร่วมกับยา nateglinide สามารถลดระดับของน้ำตาลในเลือดของหนูแรทที่เป็นเบาหวานได้มากกว่าการให้ยาอย่างเดียวเล็กน้อย จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่า เมื่อให้ยาร่วมกับสารพิเพอริน ทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น (29)

Glimepiride

การศึกษาผลของสารพิเพอรินต่อยา glimepiride ในหนูแรทปกติและหนูแรทที่เป็นเบาหวาน โดยการป้อนสารพิเพอรินขนาด 20 มก./กก. ร่วมกับยา glimepiride ขนาด 1 มก./กก. พบว่าทำให้ค่า 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} นอกจากนี้การให้พิเพอริน ขนาด 20 มก./กก. ร่วมกับยา glimepiride ขนาด 1 มก./กก. มีผลทำให้ลดน้ำตาลในเลือดของหนูที่เป็นเบาหวานได้มากขึ้น เมื่อเทียบกับหนูที่ได้รับยาหรือสารพิเพอรินเพียงอย่างเดียว และเมื่อทดสอบเป็นเวลานาน 28 วัน พบว่าการให้สารพิเพอรินร่วมกับยา glimepiride ทำให้ระดับน้ำตาล เอนไซม์ glutamate oxaloacetate transaminase (sGOT), glutamate pyruvate transaminase (sGPT), คอเลสเทอรอล และไตรกลีเซอไรด์ในเลือดลดลง และเพิ่มระดับของโปรตีนรวมและอินซูลิน นอกจากนี้ยังมีผลเพิ่มการต้านอนุมูลอิสระด้วย สารพิเพอรินมีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยา glimepiride ในหนูที่เป็นเบาหวาน ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 ที่ใช้ในการเมแทบอลิซึม ดังนั้นการใช้สารพิเพอรินในขนาดที่เหมาะสมร่วมกับยา glimepiride อาจจะเป็นประโยชน์ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดสำหรับผู้ป่วยเบาหวานได้ (30)

3.5 ผลต่อยากันชัก

Phenytoin

การศึกษาผลของสารพิเพอรินต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา phenytoin ในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยามาแล้วอย่างน้อย 2 เดือน แต่ยังคงควบคุมอาการชักไม่ได้ อายุ 20-45 ปี จำนวน 20 คน โดยการศึกษาระยะที่ 1 ให้ผู้ป่วยรับประทานยา phenytoin ขนาด 150 หรือ 200 มก. วันละ 2 ครั้ง เพียงอย่างเดียว ทำการเจาะเลือดที่เวลา 0.5, 1, 2, 4, 6, 9 และ 12 ชั่วโมง หลังจากให้ยา การศึกษาระยะที่ 2 ให้รับประทานยา phenytoin ร่วมกับสารพิเพอริน ขนาด 20 มก. วันละครั้ง ตอนเช้า ทำการเจาะเลือดที่เวลาเดียวกัน พบว่าการรับประทานยา phenytoin ทั้ง 2 ขนาดร่วมกับสารพิเพอรินมีผลเพิ่มความเข้มข้นของยาในเลือดของผู้ป่วย โดยเพิ่มค่า AUC, C_{max} และค่าคงที่ของอัตราเร็วการดูดซึม absorption rate constant; K_a) ของยา และลดค่าครึ่งชีวิตของการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย (absorption half-life, $T_{1/2a}$) แต่ไม่มีผลต่อค่าคงที่ในการขจัดยา (K_{el}) และค่า T_{max} แสดงว่าพิเพอรินมีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยา phenytoin โดยการเพิ่ม

การดูดซึมของยาในเลือด ซึ่งอาจเกิดจากการเพิ่มการไหลเวียนโลหิต การลดการหลังกรดไฮโดรคลอริก การยืดระยะเวลาที่ยาอยู่ในกระเพาะอาหาร (gastric emptying) และการเปลี่ยนแปลงของเยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพของยาในการซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (31)

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 5 คน ที่ได้รับประทานยา phenytoin ขนาด 300 มก. เพียงอย่างเดียว หรือได้รับร่วมกับสารฟิเพอรินขนาด 20 มก. โดยให้รับประทานสารฟิเพอรินติดต่อกันเป็นเวลา 7 วัน (multiple dose) หลังจากนั้นให้ยา phenytoin ขนาด 300 มก. พบว่าการรับประทานยาร่วมกับสารฟิเพอรินมีผลลดค่า $T_{1/2a}$ ยึดระยะเวลาที่ขจัดยาออกจากร่างกาย และเพิ่มค่า AUC ของยา เมื่อเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว แสดงว่าการให้สารฟิเพอรินแบบหลายๆ ครั้ง (multiple dose) มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา phenytoin (32) เช่นเดียวกับอีกรายงานการศึกษาซึ่งให้อาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 6 คน รับประทานซูซึ่งใส่และไม่ใส่พริกไทยดำ หลังจากนั้น 30 นาที ให้รับประทานยา phenytoin ขนาด 300 มก. พบว่าในอาสาสมัครที่รับประทานซูซึ่งใส่พริกไทยดำมีผลเพิ่มค่า K_a และ AUC ของยา และยึดระยะเวลาที่กำจัดยาออกจากร่างกายได้ (33)

ในการศึกษาในหนูแรทเมื่อให้ยา phenytoin ขนาด 1 มก. ทางการฉีดเข้าหลอดเลือดดำร่วมกับการป้อนสารฟิเพอรินขนาด 10 มก. พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงการขจัดยาออกจากร่างกาย ซึ่งแสดงว่ามีการขัดขวางกระบวนการเมทาบอลิซึมของยา (33) การศึกษาในหนูเม้าส์ เมื่อป้อนยา phenytoin ขนาด 10 มก. ร่วมกับสารฟิเพอรินขนาด 0.6 มก. พบว่ามีผลเพิ่มค่า K_a และ AUC ของยา เมื่อเทียบกับหนูเม้าส์ที่ได้รับยาอย่างเดียว (33)

Carbamazepine

การศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับประทานยา carbamazepine มาแล้วอย่างน้อย 2 เดือน แต่ยังมีอาการชัก จำนวน 20 คน อายุ 20-45 ปี โดยการศึกษาในระยะที่ 1 โดยให้ผู้ป่วยรับประทานยา carbamazepine ขนาด 300 หรือ 500 มก. วันละ 2 ครั้ง เพียงอย่างเดียว ทำการเจาะเลือดที่เวลา 0.5, 1, 2, 4, 6, 9 และ 12 ชม. การศึกษาในระยะที่ 2 ให้ผู้ป่วยรับประทานยา carbamazepine ร่วมกับสารฟิเพอรินขนาด 20 มก. วันละครั้ง ตอนเช้า และทำการเจาะเลือดในเวลาเดียวกัน พบว่าฟิเพอรินมีผลเพิ่มความเข้มข้นของยาในเลือดของผู้ป่วย โดยค่า AUC, ค่าความเข้มข้นของยาที่สภาวะคงที่ (steady state concentration; C_{ss}), ค่า $t_{1/2el}$ เพิ่มขึ้น และค่า K_{el} ลดลง ในทั้ง 2 ขนาดการให้ยา แต่ไม่มีผลต่อค่า K_a และ $t_{1/2a}$ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 ขนาด ผู้ป่วยที่ได้รับยา 500 มก. ร่วมกับสารฟิเพอริน มีค่า C_{max} และ T_{max} เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีผลในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 300 มก. แสดงว่าฟิเพอรินมีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยา carbamazepine โดยการลดการกำจัดยาและเพิ่มการดูดซึมของยาในเลือด (34)

Pentobarbitone

สารฟิเพอรินไม่ระบุขนาดที่ใช้ มีผลเสริมฤทธิ์ของยา pentobarbitone โดยทำให้เพิ่มระยะเวลาการนอนหลับของหนูแรทที่ได้รับยา pentobarbitone ร่วมกับสารฟิเพอริน โดยขึ้นกับขนาดของยา พบว่าระดับยาในเลือดและในสมองสูงขึ้น (35)

3.6 ผลต่อยาลดความดันโลหิต

Propranolol

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี อายุ 18-45 ปี จำนวน 6 คน ที่ได้รับยา propranolol ขนาด 40 มก. เพียงอย่างเดียว หรือได้รับยาขนาด 40 มก. ร่วมกับสารพิเพอริน โดยให้อาสาสมัครรับประทานสารพิเพอรินขนาด 20 มก. ต่อวัน ติดต่อกันเป็นเวลา 7 วัน ก่อนได้รับยา พบว่าการได้รับยาร่วมกับสารพิเพอริน มีผลทำให้ระดับยาในเลือด ค่า C_{max} , AUC และ $t_{1/2}$ ของยาเพิ่มขึ้น และ T_{max} สั้นลง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว แสดงว่าสารพิเพอรินมีผลทำให้การดูดซึมยาเพิ่มขึ้น (36)

Losartan

การป้อนหนูแรทด้วยสารพิเพอรินขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับยา losartan ขนาด 10 มก./กก. (37) หรือขนาด 100 มก./กก. (38) พบว่ามีผลทำให้ค่า C_{max} , AUC และ $t_{1/2}$ ของยาเพิ่มขึ้น ทำให้มีระดับยาในเลือดสูงขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว แสดงว่าสารพิเพอรินมีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิภาพของยา losartan ซึ่งอาจเป็นผลจากการเพิ่มการดูดซึมยาในลำไส้เล็ก การยับยั้ง P-glycoprotein และ CYP3A4 ที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของยาในลำไส้เล็ก (37)

Atenolol

ในการศึกษาในหนูแรท เมื่อป้อนยา atenolol ขนาด 100 มก./กก. ร่วมกับสารพิเพอริน ขนาด 10 มก./กก. พบว่าทำให้ค่า C_{max} และ AUC ของยาเพิ่มขึ้น แต่ประสิทธิภาพในการขจัดยาออกจากร่างกาย (clearance; Cl) และการกระจายยาเข้าไปสู่นเนื้อเยื่ออวัยวะของร่างกาย (volume of distribution; Vd) ลดลง ทำให้มีระดับยาในเลือดสูงขึ้นกว่าหนูที่ได้รับยา atenolol เพียงอย่างเดียวและกลุ่มควบคุม โดยหนูที่ได้รับยาร่วมกับสารพิเพอรินมีระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้น 68.6% (39)

3.7 ผลต่อยาด้านมะเร็ง

5-Fluorouracil

เมื่อให้สารพิเพอรินความเข้มข้น 50 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับยา 5-fluorouracil (5-FU) พบว่าสามารถเพิ่มฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งของยา 5-FU โดยจะลดค่าความเข้มข้นของยาที่ยับยั้งเซลล์มะเร็งได้ครึ่งหนึ่ง (IC_{50}) จาก 84.68 ไมโครโมลาร์ เป็น 55.53 ไมโครโมลาร์ เมื่อทดสอบเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด HL-60 และจาก 9.19 ไมโครโมลาร์ เป็น 4.91 ไมโครโมลาร์ เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด MDA-MB435 (40)

สำหรับการทดสอบในหนูเม้าส์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นมะเร็งชนิด sarcoma 180 โดยให้สาร พิเพอรินขนาด 50 มก./กก. ร่วมกับยา 5-FU ขนาด 10 มก./กก. พบว่าสารพิเพอรินไม่มีผลต่อฤทธิ์ของยาในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเนื้องอก (40)

Docetaxel

เมื่อป้อนหนูแรทด้วยสารพิเพอริน ขนาด 35 มก./กก. ร่วมกับการให้ยา docetaxel ขนาด 7 มก./กก. โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำของหนู พบว่าค่า C_{max} และ AUC_{0-t} ของยาเพิ่มขึ้น ส่วนค่าการกระจายยาเข้าไปสู่นเนื้อเยื่ออวัยวะของร่างกาย การขจัดยาออกจากร่างกาย และระยะเวลาเฉลี่ยที่ยาอยู่ในร่างกาย (mean residence time; MRT) ลดลง เมื่อเทียบกับหนูที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว แสดงว่าพิเพอรินมีผลทำให้ฤทธิ์ของ

ยาเพิ่มขึ้น นอกจากนี้การให้สารพิเพอรินร่วมกับยา docetaxel ยังมีผลทำให้ ค่า $T_{1/2}$, ค่า C_{max} และ ค่า $AUC_{0 \rightarrow t}$ ของสารพิเพอรินเพิ่มขึ้น ทำให้สารพิเพอรินอยู่ในร่างกายได้นานขึ้น อาจเกิดความเป็นพิษได้ (41)

Doxorubicin

การศึกษาในเซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7/DOX) และเซลล์มะเร็งปอด (A-549/DDP) ชนิดที่ดื้อยา พบว่าสารพิเพอรินความเข้มข้น 50 ไมโครโมลาร์ มีผลช่วยให้เซลล์มะเร็งที่ดื้อยากลับมามีความไวต่อยารักษา มะเร็ง doxorubicin ได้มากขึ้น โดยลดค่า IC_{50} ของยาต่อเซลล์มะเร็ง MCF-7/DOX และ A-549/DDP จาก 40.5 และ 4.43 ไมโครโมลาร์ เป็น 1.26 และ 0.28 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ (13)

Mitoxantrone

สารพิเพอรินความเข้มข้น 50 ไมโครโมลาร์ มีผลช่วยให้เซลล์มะเร็งที่ดื้อยากลับมามีความไวต่อยา รักษา มะเร็ง mitoxantrone มากขึ้น เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งเต้านมชนิดที่ดื้อยา (MCF-7/DOX) โดยทำให้ ค่า IC_{50} ของยาลดลงจาก 37.72 เป็น 5.41 ไมโครโมลาร์ (13)

3.8 ผลต่อยาขยายหลอดเลือด

Theophylline

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี อายุ 18-45 ปี จำนวน 6 คน ที่ได้รับยา theophylline ขนาด 150 มก. เพียงอย่างเดียว หรือได้รับยาขนาด 150 มก. ร่วมกับสารพิเพอริน โดยให้อาสาสมัครรับประทานสารพิเพอรินขนาด 20 มก. ต่อวัน ติดต่อกันเป็นเวลา 7 วัน ก่อนได้รับยา พบว่าการได้รับยาร่วมกับพิเพอรินมีผลทำให้ ระดับยาในเลือด ค่า C_{max} , AUC และ $t_{1/2}$ ของยาเพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว (36)

3.9 ผลต่อยานอนหลับ

Midazolam

การศึกษาผลของสารพิเพอรินต่อระดับยา midazolam ในเลือดของอาสาสมัครสุขภาพดี อายุ ระหว่าง 21-28 ปี จำนวน 20 คน ทำการศึกษาแบบ cross-over controlled โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับสารพิเพอริน ขนาด 15 มก. และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เป็นเวลา 3 วัน จากนั้นในวันที่ 4 ของการศึกษา ให้อาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม รับประทานยา midazolam ขนาด 10 มก. ทำการเจาะเลือดที่เวลา 0.5, 2.5 และ 5 ชม. หลังจากได้รับยา พบว่าในกลุ่มที่ได้รับสารพิเพอรินจะมีระยะเวลาในการทำให้หลับนานกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก สารพิเพอรินมีผลเพิ่มค่าครึ่งชีวิตของยา และลดการกำจัดยาออกจากร่างกาย ซึ่งเป็นผลมาจาก สารพิเพอรินยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ซึ่งทำหน้าที่ในการเมแทบอลิซึมยา ทำให้ปริมาณยา midazolam ในเลือดเพิ่มขึ้น (42)

3.10 ผลต่อยาด้านการแข็งตัวของเลือด

Warfarin

การศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective observational study) เพื่อศึกษาผลของสมุนไพรหรือ อาหารเสริมต่อค่า International normalized ratio (INR) ในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin ณ โรงพยาบาลแห่งหนึ่ง จำนวน 101 ราย พบว่ามีผู้ป่วย 30 ราย ที่ใช้ยาร่วมกับสมุนไพรหรืออาหารเสริม และในจำนวนนี้มีผู้ป่วย

1 ราย ที่ระดับของ INR ลดลง เมื่อใช้ยาร่วมกับพริกไทย ซึ่งน่าจะเกิดจากการไม่ให้ความร่วมมือในแผนการรักษาของผู้ป่วยมากกว่าที่จะเป็นผลมาจากการใช้ยาร่วมกับพริกไทยดำ (43)

3.11 ผลต่อยาแก้คลื่นไส้ อาเจียน

Domperidone

การศึกษาผลของสารพิเพอรินต่อยา domperidone ในหนูแรท พบว่าเมื่อป้อนยา domperidone ขนาด 20 มก./กก. ร่วมกับสารพิเพอรินขนาด 30 และ 60 มก./กก. หรือฉีดยาในขนาดเดียวกันเข้าทางช่องท้องของหนูแรท ร่วมกับพิเพอริน ขนาด 30 มก./กก. พบว่าการให้ยาทั้งทางปากและการฉีดเข้าช่องท้อง ร่วมกับสารพิเพอรินทำให้ค่า C_{max} และ AUC ของยาเพิ่มขึ้น นอกจากนี้พบว่าการให้ยาทางปากร่วมกับสารพิเพอริน ทำให้ค่า $T_{1/2}$ เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว ส่งผลให้ระดับของยา domperidone ในเลือดเพิ่มขึ้น ทั้งนี้อาจเป็นผลจากการที่สารพิเพอรินยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ซึ่งทำหน้าที่ในการเมแทบอลิซึม (44)

3.12. ผลต่อยารักษาอาการซึมเศร้า

Sertraline

การศึกษาผลของสารพิเพอรินต่อฤทธิ์ต้านการซึมเศร้าของยา sertraline ในหนูเม้าส์ โดยป้อนยา ขนาด 5 มก./กก. ร่วมกับป้อนพิเพอริน ขนาด 10 มก./กก. หรือฉีดยาเข้าทางช่องท้องของหนูร่วมกับสารพิเพอรินในขนาดเดียวกันกับการป้อน เป็นเวลา 14 วัน ทดสอบฤทธิ์ต้านการซึมเศร้าด้วยวิธี tail suspension test พบว่าหนูที่ได้รับสารพิเพอรินร่วมกับยา sertraline ทั้งแบบการป้อนและฉีดเข้าทางช่องท้องจะมีระยะเวลาลอยตัวอยู่นิ่ง (immobility time) ลดลง เมื่อเทียบกับหนูในกลุ่มควบคุม และหนูที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว ซึ่งทั้งการป้อนและการฉีดเข้าทางช่องท้องให้ผลใกล้เคียงกัน แสดงว่าพิเพอรินมีผลเสริมฤทธิ์ต้านการซึมเศร้าของยา sertraline (45)

3.13 ผลต่อยารักษาโรคกระเพาะอาหาร

Omeprazole

การศึกษาในกระต่ายที่ให้ยา omeprazole ขนาด 10 มก. ร่วมกับสารพิเพอริน ขนาด 10 มก. โดยเตรียมให้ยาในรูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร (gastroretentive microspheres) เปรียบเทียบกับกระต่ายที่ได้รับยา omeprazole เพียงอย่างเดียว พบว่ามีผลทำให้ค่า AUC และ C_{max} ของยาเพิ่มขึ้น แสดงว่าการให้สารพิเพอรินร่วมกับยา omeprazole มีผลทำให้ค่าชีวประสิทธิผลของยาเพิ่มขึ้น (46)

3.14 ผลต่อยาด้าน HIV

Nevirapine

การศึกษาในอาสาสมัครเพศชาย อายุ 20-40 ปี จำนวน 6 คน โดยแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ได้รับ พิเพอริน ขนาด 20 มก. หรือกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างเดียวในตอนเช้า ติดต่อกันเป็นเวลา 6 วัน จากนั้นในวันที่ 7 จะได้รับยา nevirapine ขนาด 200 มก. ร่วมกับสารพิเพอรินขนาด 20 มก. หรือได้รับยา nevirapine ขนาด 200 มก. ร่วมกับยาหลอก ทำการเก็บตัวอย่างเลือดที่ 1-144 ชั่วโมง หลังการให้ยา พบว่าเมื่อให้ยาร่วมกับสารพิเพอริน ค่า C_{max} , AUC และค่าความเข้มข้นของยาในเลือดในครั้งสุดท้ายที่วัด (C_{last}) เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับ

การได้รับยาเพียงอย่างเดียว แสดงว่าสารพิเพอรินมีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยา nevirapine ได้ ทั้งนี้อาจเป็นผลจากการที่สารพิเพอรินยับยั้ง P-glycoprotein และเอนไซม์ CYP3A4 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการ เมแทบอลิซึมยา (47)

3.15 ผลต่อยาด้านฮีสตามีน

Fexofenadine

การศึกษาในหนูแรทเมื่อป้อนยา fexofenadine ขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับสารพิเพอริน ขนาด 10 หรือ 20 มก./กก. พบว่ามีผลทำให้ค่า AUC ของยาเพิ่มขึ้นประมาณ 180-190% แต่ไม่มีผลต่อ C_{max} และ $t_{1/2}$ ส่วนค่าชีวประสิทธิผลของยาเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า เมื่อเทียบกับหนูที่ได้รับยาเพียงอย่างเดียว ค่า T_{max} มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการชะลอการส่งยาออกจากกระเพาะอาหารไปยังลำไส้ (gastric emptying) ขณะที่การฉีดยา fexofenadine ขนาด 5 มก./กก. เข้าทางหลอดเลือดดำของหนูแรท ร่วมกับการป้อนสารพิเพอริน ขนาด 10 หรือ 20 มก./กก. พบว่าไม่มีผลกระทบต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ดังนั้นการออกฤทธิ์ของสารพิเพอรินจะไปเพิ่มการดูดซึมยาในระบบทางเดินอาหารมากกว่าที่จะไปลดการขจัดยาหรือการเกิดเมแทบอลิซึมของยา (48)

3.16 ผลต่อยาเสพติด

Morphine

การศึกษาในหนูเม้าส์โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุมซึ่งได้รับการฉีดน้ำเกลือ (saline) ขนาด 10 มล./กก. เข้าทางช่องท้อง และกลุ่มทดลองที่ได้รับการฉีดพิเพอริน ขนาด 25, 50 และ 75 มก./กก. เข้าทางช่องท้อง จากนั้นหนูทั้ง 2 กลุ่ม จะถูกเหนี่ยวนำให้ติดมอร์ฟีน โดยการฉีดมอร์ฟีน 3 ขนาด ได้แก่ 50, 75 และ 100 มก./กก. เข้าทางใต้ผิวหนัง โดยฉีดแต่ละขนาดในระยะเวลาห่างกัน 4 ชั่วโมง ทุกวัน เป็นเวลา 3 วัน จากนั้นในวันที่ 4 ทำการเหนี่ยวนำให้เกิดอาการถอนยาด้วยการฉีดยา naloxone ขนาด 1 มก./กก. หลังจากฉีดมอร์ฟีนขนาด 50 มก./กก. 2 ชั่วโมง ทำการประเมินผลการเกิดอาการถอนยามอร์ฟีน โดยการนับจำนวนการกระโดดของหนูในเวลา 30 นาที พบว่าหนูที่ได้รับสารพิเพอรินจะมีจำนวนครั้งในการกระโดดลดลง ขณะที่ช่วงเวลาของการเริ่มต้นในการกระโดด (jumping latency period) หลังจากรับยา naloxone เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดย jumping latency period ขึ้นกับขนาดของสารพิเพอรินที่ได้รับ แสดงว่าสารพิเพอรินมีผลลดอาการถอนยามอร์ฟีน (49)

บทสรุป

- ควรระมัดระวังในการใช้พริกไทยร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่ต้องใช้เอนไซม์เหล่านี้ในการเมแทบอลิซึมยา ได้แก่ CYP2C9, CYP2D6 และ CYP3A4

- ควรระมัดระวังในการใช้พริกไทยร่วมกับยาบางชนิดในกลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยาแก้ปวด ยาด้านแบคทีเรีย ยารักษาเบาหวาน ยาแก้คันช้ำ ยาลดความดันโลหิต ยาด้านมะเร็ง ยาขยายหลอดลม ยานอนหลับ ยาแก้คลื่นไส้ อาเจียน ยารักษาอาการซึมเศร้า ยารักษาแผลในกระเพาะอาหาร ยาด้าน HIV และ ยาด้านฮีสตามีน เนื่องจากพบว่ามีผลเพิ่มระดับของยาในเลือด และเสริมหรือเพิ่มฤทธิ์ของยา

- ควรระมัดระวังในการใช้พริกไทยร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ warfarin ซึ่งอาจมีผลด้านการออกฤทธิ์ของยา

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของพริกไทยต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP3A4	สารสกัดเมทานอลจากผลและใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (2)
	ส่วนสกัดที่ละลายในเมทานอลจากผลและใบ	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (3)
	ส่วนสกัดที่ละลายในเอทิลอะซิเตรทจากผลและใบ	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (3)
	สารสกัด 70% เมทานอลจากตำรับยาตรีภูฏก	หลอดทดลอง (rat liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
	ผงพริกไทย	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ = 4.1 มคก./มล.) (5)
	สารพิเพอริน	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (6)
	สารพิเพอริน	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็ง LS174T)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (7)
	สารพิเพอริน	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ = 17 ไมโครโมลาร์) (8, 9)
CYP3A4	สาร dipiperamides A-E	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ < 1 ไมโครโมลาร์) (8, 9)
	สาร nigramide C	หลอดทดลอง (เซลล์ Hep-hPXR และ human primary hepatocytes)	-	เพิ่มการแสดงออกของ CYP3A4 (12)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของพริกไทยต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP2D6	สารสกัดเมทานอลจากผลและใบ	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (2)
	ส่วนสกัดที่ละลายในเมทานอลจากผลและใบ	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (3)
	ส่วนสกัดที่ละลายในเอทิลอะซิเตทจากผลและใบ	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ (3)
	สารสกัด 70% เมทานอลจากตำรับยาตรีภูก	หลอดทดลอง (rat liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
	สาร piperamide-C9:1 (8E)	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (10)
	pipericyclobutanamide A	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (10)
CYP2C9	ผงพริกไทย	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (IC ₅₀ = 12.1 มคก./มล.) (5)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของพริกไทยต่อเอนไซม์/ตัวรับที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเผาผลาญของยา

ชนิด	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
UDP-glucuronosyl-transferase 1A1 (UGT1A1)	สารพิเพอริน	หลอดทดลอง (reporter gene assay)	-	กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ (11)
Pregnane X receptor (PXR)	สาร nigramide C	หลอดทดลอง (hPXR transfected HepG2 cell line)	-	กระตุ้น PXR (12)
	สารพิเพอริน	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็ง LS174T)	-	กระตุ้น PXR (7)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของพริกไทยต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

ชนิดของโปรตีน	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
P-glycoprotein	สารพิเพอรีน	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็ง Caco-2)	-	ยับยั้ง P-glycoprotein (6)
	สารพิเพอรีน	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7/ODX และมะเร็งปอด A-549/DDP)	-	ยับยั้งการแสดงออกของยีนของ P-glycoprotein (13)
Multidrug resistance protein1 (MRP1)	สารพิเพอรีน	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7/ODX และมะเร็งปอด A-549/DDP)	-	ยับยั้งการแสดงออกของยีนของ MRP1 (13)
Breast cancer resistance protein (BCRP)	สารพิเพอรีน	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7/ODX และมะเร็งปอด A-549/DDP)	-	ยับยั้งการแสดงออกของยีนของ BCRP (13)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาของพริกไทยต่อยาแผนปัจจุบัน

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ผลของการเกิดอันตรกิริยา
<u>ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์</u> Oxyphenylbutazone	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- พิเพอรีน ขนาด 10 มก./กก. - ยา oxyphenylbutazone ขนาด 50 มก./กก.	- เพิ่มระดับของยาในเลือด - เพิ่มการดูดซึมของยาในกระเพาะอาหารและลำไส้ - เพิ่มฤทธิ์ต้านการอักเสบของยา - ทำให้ค่าความเป็นพิษของยาลดลง (14)
Diclofenac	การศึกษาทางคลินิก (อาสาสมัครสุขภาพดี)	- พิเพอรีน ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน นาน 10 วัน - ยา diclofenac ขนาด 100 มิลลิกรัม	- เพิ่มระดับของยาในเลือด - ลดอัตราการกำจัดยาออกจากร่างกาย (15)
	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	- สารสกัดพริกไทย ขนาด 10 มก./กก. - ยา diclofenac ขนาด 5 มก./กก.	- เพิ่มฤทธิ์แก้ปวดของยา (16)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาของพริกไทยต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้น ของสมุนไพรและยา	ผลของการเกิดอันตรกิริยา
Ibuprofen	สัตว์ทดลอง (หนูเมาส์)	- พิเพอริน ขนาด 10 มก./กก.	- เพิ่มฤทธิ์แก้ปวดของยา (17)
Nimesulide	สัตว์ทดลอง (หนูเมาส์)	- พิเพอริน ขนาด 10 มก./กก. - ยา nimesulide ขนาด 6.5 มก./กก. (writhing test) - ยา nimesulide ขนาด 10 มก./กก. (formalin test)	- เพิ่มระดับของยาในเลือด - เพิ่มฤทธิ์แก้ปวดของยา (18)
ยาแก้ปวด Pentazocine	สัตว์ทดลอง (หนูเมาส์)	- สารสกัดพริกไทย ขนาด 10 มก./กก. - ยา pentazocine ขนาด 5 มก./กก.	- เพิ่มฤทธิ์แก้ปวดของยา (16)
ยาต้านแบคทีเรีย Amoxicillin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- พิเพอริน ขนาด 10 และ 20 มก./กก. - ยา amoxicillin trihydrate ขนาด 100 มก./กก.	- เพิ่มระดับของยา amoxy-cillin trihydrate ในเลือด (19)
Cefadroxil	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- พิเพอริน ขนาด 10 และ 20 มก./กก. - ยา cefadroxil monohydrate ขนาด 100 มก./กก.	- ไม่มีผลต่อยา cefadroxil monohydrate (19)
Cefotaxime	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- พิเพอริน ขนาด 10 และ 20 มก./กก. - ยา cefotaxime sodium ขนาด 10 มก./กก.	- เพิ่มระดับของยา cefotaxime sodium ในเลือด - ทำให้ค่าความเป็นพิษของยา cefotaxime ลดลง (19)
Ampicillin	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	- สารสกัด 90% แอลกอฮอล์จาก ตำรับตรีภูกุ ขนาด 30 มก./กก. - สารสกัด 90% แอลกอฮอล์จาก พริกไทย ขนาด 30 มก./กก. - ยา ampicillin ขนาด 150 มก./กก.	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (20)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาของพริกไทยต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ผลของการเกิดอันตรกิริยา
Ampicillin	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	- พิเพอริน ขนาด 20 มก./กก. - ยา ampicillin ขนาด 150 มก./กก.	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (21)
Ciprofloxacin	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	- พิเพอริน ขนาด 10 มก./กก. - ยา ciprofloxacin ขนาด 80 มก./กก.	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (22)
	หลอดทดลอง (เชื้อ <i>S. aureus</i> ATCC 29213, MRSA 15187, MRSA 33 และ MRSA 450)	- พิเพอริน ความเข้มข้น 0.8-50 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร - ยา ciprofloxacin ความเข้มข้น 0.03-64 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร	- ลดค่า MIC และ MPC ของยา - ลดการขับยาออกนอกเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย (23)
Norflloxacin	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	- สารสกัด 90% แอลกอฮอล์จากตำรับตรีภูก ขนาด 30 มก./กก. - สารสกัด 90% แอลกอฮอล์จากพริกไทย ขนาด 30 มก./กก. - ยา norfloxacin ขนาด 150 มก./กก.	- สารสกัดจากตำรับมีผลเพิ่มระดับของยาในเลือด แต่สารสกัดจากพริกไทยไม่มีผล (20)
	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	- พิเพอริน ขนาด 20 มก./กก. - ยา norfloxacin ขนาด 150 มก./กก.	- เพิ่มระดับของยาในเลือด(21)
Metronidazole	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	- พิเพอรินขนาด 10 มก./กก.	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (24)
Gatifloxacin	สัตว์ทดลอง (ไก่ไข่)	- พิเพอริน ขนาด 15 มก./กก. - ยา gatifloxacin ขนาด 10 มก./กก.	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (25)
	สัตว์ทดลอง (ไก่เนื้อ)	- พิเพอริน ขนาด 15 มก./กก. - ยา gatifloxacin ขนาด 10 มก./กก.	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (26)
Rifampicin	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	- สารสกัดแอลกอฮอล์จากตำรับตรีภูก ขนาด 500 มก./กก. - ยา rifampicin ขนาด 24 มก./กก.	- ทำให้ค่า C_{max} ของยาลดลง อาจทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาของยาลดลง (27)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาของพริกไทยต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้น ของสมุนไพรและยา	ผลของการเกิดอันตรกิริยา
Pefloxacin	สัตว์ทดลอง (แพะ)	- ต่ำรับยาตรีกลูก (พิเพอริน 2.02% โดยน้ำหนัก) ขนาด 2 ก./กก. - ยา pefloxacin ขนาด 20 มก./กก.	- ทำให้ระดับยาในเลือดลดลง - ลดการกำจัดยาออกจากร่างกาย - เพิ่มระยะเวลาในการออกฤทธิ์ ต้านเชื้อแบคทีเรียของยา (28)
ยารักษาเบาหวาน Nateglinide	สัตว์ทดลอง (ไม่ระบุ)	- พิเพอริน ขนาด 10 มก./กก. - ไม่ระบุขนาดของยา	- เพิ่มระดับของยาในเลือด - เพิ่มฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดของ ยา (29)
Glimepiride	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- พิเพอริน ขนาด 20 มก./กก. - ยา glimepiride ขนาด 1 มก./กก.	- เพิ่มระดับของยาในเลือด - เพิ่มฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดของ ยา (30)
ยากันชัก Phenytoin	การศึกษาทางคลินิก (ผู้ป่วยโรคลมชัก)	- พิเพอริน ขนาด 20 มิลลิกรัม - ยา phenytoin ขนาด 150 หรือ 200 มิลลิกรัม	- เพิ่มความเข้มข้นของยาในเลือด - เพิ่มการดูดซึมของยาในเลือด (31)
	การศึกษาทางคลินิก (อาสาสมัครสุขภาพดี)	- พิเพอริน ขนาด 20 มิลลิกรัม เป็น เวลา 7 วัน - ยา phenytoin ขนาด 300 มิลลิกรัม	- ลดระยะเวลาที่ยาถูกดูดซึมเข้า ไปในร่างกาย - ยืดระยะเวลาที่กำจัดยาออกจาก ร่างกาย - เพิ่มค่า AUC ของยา (32)
	การศึกษาทางคลินิก (อาสาสมัครสุขภาพดี)	- ชูซึ่งใส่พริกไทยดำ (ไม่ระบุปริมาณ) - ยา phenytoin ขนาด 300 มิลลิกรัม	- เพิ่มค่าคงที่ของอัตราเร็วการ ดูดซึม และ AUC ของยา - ยืดระยะเวลาที่กำจัดยาออกจาก ร่างกาย (33)
Carbamazepine	การศึกษาทางคลินิก (ผู้ป่วยโรคลมชัก)	- พิเพอริน ขนาด 20 มิลลิกรัม - ยา carbamazepine ขนาด 300 หรือ 500 มิลลิกรัม	- เพิ่มความเข้มข้นของยาในเลือด - ลดการกำจัดยาและเพิ่มการดูด ซึมของยาในเลือด (34)
Pentobarbitone	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- สารพิเพอริน ไม่ระบุขนาด - ยา pentobarbitone ไม่ระบุขนาด	- เสริมฤทธิ์ของยา (35)
ยาลดความดันโลหิต Propranolol	การศึกษาทางคลินิก (อาสาสมัครสุขภาพดี)	- พิเพอริน ขนาด 20 มิลลิกรัม เป็น เวลา 7 วัน - ยา propranolol ขนาด 40 มิลลิกรัม	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (36)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาของพริกไทยต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้น ของสมุนไพรและยา	ผลของการเกิดอันตรกิริยา
Losartan	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- พิเพอริน ขนาด 10 มก./กก. - ยา losartan ขนาด 10 มก./กก.	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (37)
	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- พิเพอริน ขนาด 10 มก./กก. - ยา losartan ขนาด 100 มก./กก.	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (38)
Atenolol	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- พิเพอริน ขนาด 10 มก./กก. - ยา atenolol ขนาด 100 มก./กก.	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (39)
ยาด้านมะเร็ง			
5-Fluorouracil (5-FU)	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งเม็ดเลือด ขาว HL-60 และ มะเร็งเต้านม MDA- MB435)	- พิเพอริน ความเข้มข้น 50 ไมโคร-โม ลาร์ - ยา 5-fluorouracil (5-FU) (ไม่ระบุ)	- เพิ่มฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโต ของเซลล์มะเร็งของยา (40)
	สัตว์ทดลอง (หนูหนูเมาส์ที่ถูก เหนี่ยวนำให้เป็น มะเร็งชนิด sarcoma 180)	- พิเพอริน ขนาด 50 มก./กก. - ยา 5-FU ขนาด 10 มก./กก.	- ไม่มีผลเสริมฤทธิ์ยับยั้งการ เจริญเติบโตของเนื้องอกของยา (40)
Docetaxel	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- พิเพอริน ขนาด 35 มก./กก. - ยา docetaxel ขนาด 7 มก./กก.	- ทำให้ฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้น (41)
Doxorubicin	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7/DOX) และ มะเร็งปอด A-549/ DD ชนิดที่ดื้อยา)	- พิเพอริน ความเข้มข้น 50 ไมโคร-โม ลาร์	- ช่วยให้เซลล์มะเร็งที่ดื้อยา กลับมามีความไวต่อยามากขึ้น (13)
Mitoxantrone	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7/DOX)	- พิเพอริน ความเข้มข้น 50 ไมโคร-โม ลาร์	- ช่วยให้เซลล์มะเร็งที่ดื้อยา กลับมามีความไวต่อยามากขึ้น (13)
ยาขยายหลอดลม			
Theophylline	การศึกษาทางคลินิก (อาสาสมัครสุขภาพดี)	- พิเพอริน ขนาด 20 มิลลิกรัม เป็น เวลา 7 วัน - ยา theophylline ขนาด 150 มิลลิกรัม	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (36)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาของพริกไทยต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้น ของสมุนไพรและยา	ผลของการเกิดอันตรกิริยา
<u>ยานอนหลับ</u> Midazolam	การศึกษาทางคลินิก (อาสาสมัครสุขภาพดี)	- พิเพอริน ขนาด 15 มิลลิกรัม เป็นเวลา 3 วัน - ยา midazolam ขนาด 10 มิลลิกรัม	- เพิ่มระดับของยาในเลือด - เพิ่มฤทธิ์ของยา (42)
<u>ยาแก้คลื่นไส้อาเจียน</u> Domperidone	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- พิเพอริน ขนาด 30 และ 60 มก./กก. - ยา domperidone ขนาด 20 มก./ กก.	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (44)
<u>ยารักษาอาการซึมเศร้า</u> Sertraline	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	- พิเพอริน ขนาด 10 มก./กก. - ยา sertraline ขนาด 5 มก./กก.	- เสริมฤทธิ์ของยา (45)
<u>ยารักษาโรคกระเพาะ อาหาร</u> Omeprazole	สัตว์ทดลอง (กระต่าย)	- พิเพอริน ขนาด 10 มิลลิกรัม - ยา omeprazole ขนาด 10 มิลลิกรัม	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (46)
<u>ยาด้าน HIV</u> Nevirapine	การศึกษาทางคลินิก (อาสาสมัครสุขภาพดี)	- พิเพอริน ขนาด 20 มิลลิกรัม เป็นเวลา 6 วัน - ยา nevirapine ขนาด 200 มิลลิกรัม	- เพิ่มระดับของยาในเลือด (47)
<u>ยาด้านฮีสตามีน</u> Fexofenadine	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	- พิเพอริน ขนาด 10 หรือ 20 มก./กก. (ทางปาก) - ยา fexofenadine ขนาด 10 มก./กก. (ทางปาก) - ยา fexofenadine ขนาด 10 มก./กก. (ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ)	- เพิ่มระดับของยาในเลือด เมื่อ ให้โดยการป้อนทางปาก - ไม่มีผลกระทบต่อค่าเกสซ์ จลน-ศาสตร์ของยา เมื่อให้โดย การฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (48)
<u>ยาเสพติด</u> Morphine	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์ที่ถูกเหนี่ยวนำ ให้ติดมอร์ฟีน)	- พิเพอริน ขนาด 25, 50 และ 75 มก./ กก. - มอร์ฟีน ขนาด 50, 75 และ 100 มก./ กก. - ยา naloxone ขนาด 1 มก./กก.	- ลดอาการถอนยามอร์ฟีน (49)

เอกสารอ้างอิง

1. Craib WG. XVI Contribution of the Flora of Siam XXVI. Ken Bull. 1922:174.
2. Subehan, Usia T, Iwata H, Kadota S, Tezuka Y. Mechanism-based inhibition of CYP3A4 and CYP2D6 by Indonesian medicinal plants. J Ethnopharmacol. 2006;105:449-55.
3. Usia T, Iwata H, Hiratsuka A, Watabe T, Kadota S, Tezuka Y. CYP3A4 and CYP2D6 inhibitory activities of Indonesian medicinal plants. Phytomedicine. 2006, 13:67-73.
4. Harwansh RK, Mukherjee K, Bhadra S, Kar A, Bahadur S, Mitra A, et al. Cytochrome P450 inhibitory potential and RP-HPLC standardization of trikatu-A Rasayana from Indian Ayurveda. J Ethnopharmacol. 2014;153:674-81.
5. Kimura Y, Ito H, Hatano T. Effects of mace and nutmeg on human cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. Biol Pharm Bull. 2010;33(12):1977-82
6. Bhardwaj RK, Glaeser H, Becquemont L, Klotz U, Gupta SK, Fromm MF. Piperine, a major constituent of black pepper, inhibits human P-glycoprotein and CYP3A4. J Pharmacol Exp Ther. 2002;302:645-50.
7. 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.
8. Tsukamoto S, Cha BC, Ohta T. Dipiperamides A, B, and C: bis-alkaloids from the white pepper *Piper nigrum* inhibiting CYP3A4 activity. Tetrahedron. 2002;58:1667-71.
9. Tsukamoto S, Tomise K, Miyakawa K, Cha BC, Abe T, Hamada T, et al. CYP3A4 inhibitory activity of new bis-alkaloids, dipiperamides D and E, and cognates from white pepper. Bioorg Med Chem. 2002;10:2981-5.
10. Subehan, Usia T, Kadota S, Tezuka Y. Mechanism-based inhibition of human liver microsomal cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) by alkaloids of *Piper nigrum*. Planta Med. 2006;72:527-32.
11. Wang J, Huang M, Hu H, Yu L, Zeng Su. Pregnane X receptor-mediated transcriptional activation of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 by natural constituents from foods and herbs. Food Chem. 2014;164:74-80.

12. Kanno Y, Yatsu T, Li W, Koike K, Inouye Y. Nigramide C is a natural agonist of human pregnane x receptor. *Drug Metab Dispos.* 2014;42:1084-9.
13. Li S, Lei Y, Jia Y, Li N, Wink M, Ma Y. Piperine, a piperidine alkaloid from *Piper nigrum* re-sensitizes P-gp, MRP1 and BCRP dependent multidrug resistant cancer cells. *Phytomedicine.* 2011;19:83-7.
14. Mujumdar AM, Dhuley JN, Deshmukh VK, Naik SR. Effect of piperine on bioavailability of oxyphenylbutazone in rats. *Indian Drugs.* 1999;36(2):123-6.
15. Bedada SK, Boga PK, Kotakonda HK. Study on influence of piperine treatment on the pharmacokinetics of diclofenac in healthy volunteers. *Xenobiotica.* 2017;47(2):127-32.
16. Pooja S, Agrawal R, Nyati P, Savita V, Phadnis P. Analgesic activity of *Piper nigrum* extract per se and its interaction with diclofenac sodium and pentazocine in albino mice. *Internet J Pharmacol.* 2007;5(1)30.
17. 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.
18. Gupta SK, Velpandian T, Sengupta S, Mathur P, Sapra P. Influence of piperine on nimesulide induced antinociception. *Phytother Res.* 1998;12:266-9.
19. Hiwale AR, Dhuley JN, Naik SR. Effect of co-administration of piperine on pharmacokinetics of beta-lactam antibiotics in rats. *Indian J Exp Biol.* 2002;40(3):277-81.
20. 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.
21. Janakiraman K, Manavalan R. Studies on effect of piperine on oral bioavailability of ampicillin and norfloxacin. *Afr J Trad Med.* 2008;5(3):257-62.
22. Balkrishna BS, Yogesh PV. Influence of co-administration of piperine on pharmacokinetic profile of ciprofloxacin. *Indian Drugs.* 2002;39(3):166-8.
23. Khan AI, 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.

24. Singh A, Pawar VK, Jakhmola V, Parabia MH, Awasthi R, Sharma G. *In-vivo* assessment of enhanced bioavailability of metronidazole with piperine in rabbits. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2010;1(4):273-8.
25. Patel S, Devada S, Patel H, Patel N, Bhavsar S, Thaker A. Influence of co-administration of piperine on pharmacokinetic profile of gatifloxacin in layer birds. *Global Veterinaria.* 2011;7:427-32.
26. Devada SS, Patel SD, Patel HB, Patel NN, Bhavsar SK, Thaker AM. Bioenhancing activity of piperine on pharmacokinetics of gatifloxacin in broiler birds. *Inventi Impact: Planta Activa.* 2011;Inventi:ppa/10/11.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Bano, G, Amla V, Raina RK, Zutshi U, Chopra CL. The effect of piperine on pharmacokinetics of phenytoin in healthy volunteers. *Planta Med.* 1987;53(6):568-9.
33. Velpandian T, Jasuja R, Bhardwaj RK, Jaiswal J, Gupta SK. Piperine in food: interference in the pharmacokinetics of phenytoin. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2001;26(4):241-7.
34. 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.
35. Mujumdar AM, Dhuley JN, Deshmukh VK, Raman PH, Thorat SL, Naik SR. Effect of piperine on bioavailability of pentobarbitone induced hypnosis in rats. *Indian J Exp Biol.* 1990;28:486-7.

36. 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.
37. Swathilatha R, Lakshmi PK. Effect of piperine, quercetin, polysorbate 80 on the oral bioavailability of losartan in male Wistar rats. *Pharma Nanotechnol.* 2014;2(1):49-55.
38. 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.
39. Singh A, Chand S. Improved bioavailability of atenolol with piperine in rats. *Inter J Pharm Res.* 2011;3:88-91.
40. Bezerra DP, Castro FO, Alves APNN, Pessoa C, Moraes MO, Silveira ER, et al. *In vitro* and *in vivo* antitumor effect of 5-FU combined with piplartine and piperine. *J Appl Toxicol.* 2008;28:156-63.
41. 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.
42. Rezaee MM, Kazemi S, Kazemi MT, Gharooee S, Yazdani E, Gharooee H, et al. The effect of piperine on midazolam plasma concentration in healthy volunteers, a research on the CYP3A-involving metabolism. *DARU J Pharm Sci.* 2014;22:1-7.
43. Temeesak N, Kheokasem N, Phatcharawongsagorn N, Nontakulwiwat P, Boonmuang P, Santimaleeworagun W, et al. The effects of herbs or dietary supplements on international normalized ratio in warfarin users: a retrospective study at Phramongkutklao hospital. *Thai Pharm Health Sci J.* 2015;10(4):139-46.
44. Alhumayyd MS, Bukhari I, Almotrefi A. Effect of piperine, a major component of black pepper, on the pharmacokinetics of domperidone in rats. *J Physiol Pharmacol.* 2014; 65(6):785-9.
45. Atal S, Phadnis P, Vyas S, Gudsurkar G, Churihar R. Evaluation of the interaction of piperine with antidepressant sertraline and analgesic pentazocine, using different routes of administration in albino mice. *Asian J Pharm Clin Res.* 2016;9(1):193-7.
46. Boddupalli BM, Anisetti RN, Ramani R, Malothu N. Enhanced pharmacokinetics of omeprazole when formulated as gastroretentive microspheres along with piperine. *Asian Pac J Trop Dis.* 2014;4(Suppl1):S129-33.

47. 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.
48. Jin MJ, Han HK. Effect of piperine, a major component of black pepper, on the intestinal absorption of fexofenadine and its implication on food–drug interaction. *J Food Sci.* 2010;75(3):H93-6.
49. Moghadamnia AA, Afraze E. The effect of piperine on the jumping induced by naloxone in morphine dependent mice. *Daru J Pharm Sci.* 2001;9(1&2):41-3