

## พริกไทยกับยาแผนปัจจุบัน...ใช้ร่วมกันได้หรือไม่?

อริญญา ศรีบุศราคัม

สำนักงานข้อมูลสมุนไพร

คณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยมหิดล



ปัจจุบันกระแสความนิยมในการใช้สมุนไพร หรือสารจากธรรมชาติเพื่อการรักษาโรคหรือสร้างเสริมสุขภาพมีเพิ่มมากขึ้น พริกไทยเป็นอีกหนึ่งในสมุนไพรที่นิยมนำมาใช้เป็นยาหรือเป็นส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์เสริม

อาหารเพื่อสุขภาพและอาจมีผู้นำมาใช้ร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่ใช้อยู่ ทำให้มีโอกาสในการที่จะเกิดอันตรกิริยาระหว่างพริกไทยกับยาแผนปัจจุบันได้ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการรักษา ทำให้เพิ่มหรือลดประสิทธิภาพของยาหรือก่อให้เกิดพิษและอาการไม่พึงประสงค์ได้

พริกไทยและสารพิเพอรินซึ่งเป็นสารสำคัญหลักในพริกไทย มีผลในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 ที่ใช้เปลี่ยนสภาพยาหลายชนิด ได้แก่ CYP2D6, CYP3A4 และ CYP2C9 (1-9) นอกจากนี้ยังมีผลกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (10) และกระตุ้นตัวรับ pregnane X ซึ่งเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเมทาบอลไลต์ยา และการขนส่งยาไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกาย (6) จึงควรระมัดระวังการรับประทานพริกไทยซึ่งมีสารพิเพอรินร่วมกับยาที่ถูกทำลายด้วยเอนไซม์เหล่านี้

สำหรับรายงานการวิจัยการเกิดอันตรกิริยาระหว่างพริกไทยและสารพิเพอรินกับยาแผนปัจจุบัน พบว่ามีผลต่อยาหลายกลุ่ม ทั้งในส่วนที่เพิ่มและลดฤทธิ์ของยา ซึ่งสรุปรายละเอียดได้ดังตาราง

### ตาราง รายงานการเกิดอันตรกิริยาของพริกไทยกับยาแผนปัจจุบัน

กลุ่มยา/ยา	ผลของการเกิดอันตรกิริยา
<b>ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์, ยาแก้ปวด</b>	
oxyphenylbutazone	เพิ่มระดับของยาในเลือด, เพิ่มฤทธิ์ต้านการอักเสบของยา, ลดความเป็นพิษของยา (11)
diclofenac	เพิ่มระดับของยาในเลือด, ลดอัตราการกำจัดยาออกจากร่างกาย (12), เพิ่มฤทธิ์แก้ปวดของยา (13)
ibuprofen	เพิ่มฤทธิ์แก้ปวดของยา (14)
pentazocine	เพิ่มฤทธิ์แก้ปวดของยา (13)
nimesulide	เพิ่มระดับของยาในเลือด, เพิ่มฤทธิ์แก้ปวดของยา (15)

กลุ่มยา/ยา	ผลของการเกิดอันตรกิริยา
<b>ยาด้านแบคทีเรีย</b>	
กลุ่ม $\beta$ -lactam (amoxicillin, cefadroxil, cefotaxime)	เพิ่มระดับของยา amoxicillin trihydrate และ cefotaxime sodium ในเลือด แต่ไม่มีผลต่อยา cefadroxil monohydrate, ลดความเป็นพิษของยา cefotaxime (16)
ampicillin	เพิ่มระดับของยาในเลือด (17, 18)
ciprofloxacin	เพิ่มระดับของยาในเลือด (19), ลดค่า MIC และ MPC ของยา, ลดการขับยาออกนอกเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย (20)
norfloxacin	เพิ่มระดับของยาในเลือด (18)
metronidazole	เพิ่มระดับของยาในเลือด (21)
gatifloxacin	เพิ่มระดับของยาในเลือด (22, 23)
rifampicin	ทำให้ค่า $C_{max}$ ของยาลดลง อาจทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาของยาลดลง (24)
pefloxacin	ลดระดับของยาในเลือด, ลดการกำจัดยาออกจากร่างกาย, เพิ่มระยะเวลาในการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของยา (25)
<b>ยารักษาเบาหวาน</b>	
nateglinide	เพิ่มระดับของยาในเลือด, เพิ่มฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดของยา (26)
glimepiride	เพิ่มระดับของยาในเลือด, เพิ่มฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดของยา (27)
<b>ยากันชัก</b>	
phenytoin	เพิ่มความเข้มข้นของยาในเลือด, เพิ่มการดูดซึมของยาในเลือดของผู้ป่วยโรคลมชัก (28) ลดระยะเวลาที่ยาถูกดูดซึมเข้าไปในร่างกาย, ยืดระยะเวลาที่กำจัดยาออกจากร่างกาย, เพิ่มค่า AUC ของยาในอาสาสมัครสุขภาพดี (29, 30)
carbamazepine	เพิ่มความเข้มข้นของยาในเลือด, ลดการกำจัดยา, เพิ่มการดูดซึมของยาในเลือด (31)
pentobarbitone	เสริมฤทธิ์ของยา (32)
<b>ยาลดความดันโลหิต</b>	
propranolol	เพิ่มระดับของยาในเลือด (33)
losartan	เพิ่มระดับของยาในเลือด (34, 35)
atenolol	เพิ่มระดับของยาในเลือด (36)
<b>ยาด้านมะเร็ง</b>	
5-fluorouracil (5-FU)	เพิ่มฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งของยา เมื่อทดสอบในหลอดทดลอง แต่ไม่มีผลเมื่อทดสอบในสัตว์ทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นมะเร็ง (37)
docetaxel	เพิ่มฤทธิ์ของยา (38)
doxorubicin	ช่วยให้เซลล์มะเร็งมีความไวต่อยามากขึ้น (39)
mitoxantrone	ต้านการดื้อต่อยา mitoxantrone ของเซลล์มะเร็ง (39)
<b>ยาขยายหลอดลม</b>	
theophylline	เพิ่มระดับของยาในเลือด (33)
<b>ยานอนหลับ</b>	
midazolam	เพิ่มระดับของยาในเลือด, เพิ่มฤทธิ์ของยา (40)

กลุ่มยา/ยา	ผลของการเกิดอันตรกิริยา
<b>ยาด้านการแข็งตัวของเลือด</b>	
warfarin	ต้านฤทธิ์ของยา (41)
<b>ยาแก้คลื่นไส้ อาเจียน</b>	
domperidone	เพิ่มระดับของยาในเลือด (42)
<b>ยารักษาอาการซึมเศร้า</b>	
sertraline	เสริมฤทธิ์ด้านการซึมเศร้าของยา (43)
<b>ยารักษาโรคกระเพาะอาหาร</b>	
omeprazole	เพิ่มระดับของยาในเลือด (44)
<b>ยาด้าน HIV</b>	
nevirapine	เพิ่มระดับของยาในเลือด (45)
<b>ยาด้านฮีสตามีน</b>	
fexofenadine	เพิ่มระดับของยาในเลือด เมื่อให้โดยการป้อนทางปากของสัตว์ทดลอง แต่ไม่มีผลกระทบต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา เมื่อให้โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (46)

กลุ่มยา/ยา	ผลของการเกิดอันตรกิริยา
<b>ยาด้านพิษ</b>	
naloxone	ต้านฤทธิ์การถอนยาของ naloxone (47)

สามารถอ่านรายละเอียดเกี่ยวกับเรื่องอันตรกิริยาของพริกไทยกับยาแผนปัจจุบันเพิ่มเติมได้ในจุลสาร ข้อมูลสมุนไพร ฉบับที่ 36(3) เมษายน 2562

#### เอกสารอ้างอิง

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Mujumdar AM, Dhuley JN, Deshmukh VK, Naik SR. Effect of piperine on bioavailability of oxyphenylbutazone in rats. *Indian Drugs.* 1999;36(2):123-6.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Gupta SK, Velpandian T, Sengupta S, Mathur P, Sapra P. Influence of piperine on nimesulide induced antinociception. *Phytother Res.* 1998;12:266-9.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Balkrishna BS, Yogesh PV. Influence of co-administration of piperine on pharmacokinetic profile of ciprofloxacin. *Indian Drugs.* 2002;39(3):166-8.
20. 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.
21. Singh A, Pawar VK, Jakhmola V, Parabiah 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.
22. 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.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Singh A, Chand S. Improved bioavailability of atenolol with piperine in rats. *Inter J Pharm Res*. 2011;3:88-91.
37. 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 piperine and piperine. *J Appl Toxicol*. 2008;28:156-63.
38. 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.
39. 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.

40. 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.
41. 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 Phramongkutklo hospital. *Thai Pharm Health Sci J.* 2015;10(4):139-46.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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