

ฤทธิ์ของไปเปอรินต่อความดันเลือดในหนูขาว

อัญชลี อักขระชาตะ* ประสาน ธรรมอุปกรณ์**
ราตรี สุคทรวง* เสน่ห์ สงวนรังศิริกุล*

Ukarachata U, Dhumma-Upakorn P, Sudsuang R, Saguanrungrasirikul S. Effect of piperine on blood pressure. Chula Med J 1987 May; 31(5) : 481-488

The effects of piperine on blood pressure have been investigated in anesthetized rats. Intravenous administration of 1.0 mg/kg piperine produced an initial brief fall in blood pressure, bradycardia and apnea, followed by a rise in tension. This Bezold-Jarish reflex was abolished by bilateral vagotomy or intracarotid injection of piperine. The rise in blood pressure which followed the triad response was partially reduced by propranolol (0.7 mg/kg), hexamethonium (5.0 mg/kg) and the combination of propranolol and phentolamine (1.0 mg/kg) could lessen the effect. Intravenous injection of 1.0 mg/kg piperine could also produce a sharp rise in blood pressure in pithed rat. Phentolamine, propranolol as well as reserpine pretreatment greatly reduced pressure effect. It is concluded that piperine induced Bezold-Jarish was mediated by the afferent fibers of vagus nerve. The rise in blood pressure may have partly been due to a central action as well as a peripheral mechanism involving the release of catecholamine.

Reprint requests : Ukarachata U. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10500, Thailand.

Received for publications. February 26, 1987.

* ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ไปเปอริน เป็นสารอัลคาลอยด์ที่มีอยู่ในพืชตระกูล Piperaceae เช่น พริกไทย มีสูตรทางเคมีดังรูปที่ 1 ในพริกไทย จะมีสารไปเปอรินอยู่ประมาณร้อยละ 6 - 9⁽¹⁾ ได้มีการศึกษาฤทธิ์ของสารไปเปอรินไว้หลาย ๆ ด้าน และมีการนำไปใช้รักษาความผิดปกติหลายชนิด เช่น asthma, dysentery, insomnia^(2,3,4) มีการศึกษาฤทธิ์เป็น anticonvulsant^(5,6) พบว่าสารนี้มีผลลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ และลดอัตราการตั้งครบกในหนูถีบจักร⁽⁷⁾ แม้ว่าฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารไปเปอรินจะมีรายงานไว้หลายระบบ แต่ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดมีรายงานน้อย Szolcsanyi และ Janossy⁽⁸⁾ พบว่าการฉีดสารไปเปอรินเข้าหลอดเลือดดำในแมว และในหนูขาวทำให้เกิดอาการ Bezold-Jarish reflex และจากการศึกษาฤทธิ์ของสารนี้ในระยะแรกของคณะผู้วิจัยนี้ พบว่า มีผลเพิ่มแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนซ้ายและขวาของหนูขาว การวิจัยที่รายงานนี้ต้องการทราบ คือ กลไกการออกฤทธิ์ของสารไปเปอรินต่อการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือดที่เกิดขึ้นในหนูขาว ซึ่งอาจเกิดจากผลโดยตรงต่อหัวใจและหลอดเลือด และ/หรือ ผลจากการกระตุ้นจากสมองก็ได้ ส่วนที่เกี่ยวข้องกับการหายใจ หรือ Bezold-Jarish reflex นั้นเป็นฤทธิ์ที่ทราบกันแล้ว ดังนั้นวัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ เพื่อต้องการอธิบายฤทธิ์ของไปเปอรินต่อการเปลี่ยนแปลงความดันเลือด

วัสดุและวิธีการ

ในการเตรียมสัตว์ทดลอง แบ่งหนูออกเป็นกลุ่ม ๆ โดยขึ้นกับวัตถุประสงค์ของการศึกษา คือ 1. กลุ่มหนูปกติ 2. กลุ่มหนูที่ตัดเส้นประสาททวารกัส 3. กลุ่มหนูที่ทำลายสมอง และ 4. กลุ่มหนูที่ pretreat ด้วย reserpine

ใช้หนูขาวเพศผู้ พันธุ์ Albino น้ำหนักประมาณ 250 - 300 กรัม จากศูนย์สัตว์ทดลองที่ศาลายา มหาวิทยาลัยมหิดล ทำให้หนูสลบโดยฉีด urethane 1.4 กรัมต่อกิโลกรัม เข้าช่องท้อง ผ่าตัดเปิดหลอดเลือดเพื่อช่วยให้หายใจสะดวก ผ่าตัดบริเวณหลอดเลือดแดง femoral เพื่อสอดท่อ polyethylene สำหรับวัดความดันเลือดโดยใช้เครื่อง Beckman Dynograph (ชนิด RM) ซึ่งต่อกับเครื่องวัดความดัน (Pressure transducer ชนิด Statham P. 23 AA) ผ่าตัดหลอดเลือดดำพีมอร์ลเพื่อสอดท่อ polyethylene สำหรับการให้ยา ในบางการทดลองให้ทาง internal carotid artery จะใช้ three-way modern cannula โดยที่ปลายข้างหนึ่งจะต่อกับสายให้ยา และอีก 2 ปลายจะต่อเข้ากับหลอดเลือดคาโรติด ที่ตัดขาดแล้วทั้ง 2 ข้างซ้ายขวา ซึ่งการให้ยาริธีนี้จะไปสู่สมองก่อนจะไปสู่หัวใจ

และอวัยวะอื่น ๆ บันทึกอัตราการหายใจจากการเคลื่อนของกล้ามเนื้อบริเวณทรวงอกโดยใช้ตะขอกเกี่ยวกับกล้ามเนื้อบริเวณลิ้นปี่ แล้วผูกติดกับ isometric transducer

การเตรียมหนูที่ทำลายสมอง (pithed-rat) นั้น ในขั้นแรกให้หนูสลบโดยใช้ urethane ขนาดเท่ากลุ่มแรก ภายหลังจากสลบแล้วผ่าตัดบริเวณหลอดลมเพื่อใส่ท่อสำหรับต่อเข้ากับเครื่องช่วยหายใจ ผ่าตัดบริเวณหลอดเลือดพีมอร์ล ทั้งแดงและดำ เพื่อวัดความดันเลือดและให้ยาเหมือนหนูกลุ่มแรก ยึดหนูให้แน่นกับที่ผ่าตัด ใช้เข็มขนาดใหญ่อายุประมาณ 25 ซม. แทงเข้าบริเวณหัวตาเพื่อผ่านเข้าไปสมองส่วน vertebral column, crenium และไปทำลาย spinal cord ภายหลังการทำลายสมองสมบูรณ์ หนูจะหยุดหายใจ ในช่วงเวลานี้ ต้องช่วยการหายใจทันที โดยปรับปริมาตรอากาศและความเร็วพอเหมาะ (50 - 60 ครั้ง/นาที) เพื่อที่จะทราบถึงผลของไปเปอรินในหนูที่ pretreated ด้วย reserpine นั้น การให้ยา reserpine ล่วงหน้าในหนูกลุ่มทดลองนี้ ทำโดยฉีด reserpine เข้าช่องท้องขนาด 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ต่อวันเป็นเวลาติดต่อกัน 2 วัน และนำหนูที่ให้ reserpine มาทดลองในวันที่ 3

ยาที่ใช้ : ใช้ piperine ของบริษัท Sigma; propranolol ของ ICI; reserpine ของบริษัท Ciba-Geigy; phentolamine; atropine; และ hexamethonium ของบริษัท Sigma ยาที่ใช้ส่วนมากละลายในน้ำเกลือสำหรับฉีด ยกเว้น piperine ละลายใน 95% ethyl alcohol (ให้มีความเข้มข้นสูง โดยใช้ปริมาตรฉีดครั้งละประมาณ 0.1 มิลลิลิตร และพบว่าปริมาณ alcohol ดังกล่าวไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเด่นชัดจากค่าปกติ) การคิดค่าทางสถิติ ใช้การคำนวณของ Student's t-test $p < 0.05$ มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผล

1. ผลการฉีดสารไปเปอรินเข้าหลอดเลือดต่อความดันเลือดและการหายใจ

การฉีดสารไปเปอรินขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในหนูกลุ่มที่ 1 ทำให้ความดันเลือดลดลงพร้อมกับลดอัตราการเต้นของหัวใจ และหนูหยุดหายใจชั่วขณะอย่างเด่นชัด การเปลี่ยนแปลงทั้งสามอย่างเกิดขึ้นพร้อม ๆ กันภายหลังฉีด โดยมีระยะเวลาการเปลี่ยนแปลงประมาณ 10 - 15 วินาที ต่อจากนั้นความดันเลือด อัตราการเต้นของหัวใจ และการหายใจจะกลับคืนสู่ระดับปกติก่อน และต่อมาพบว่าความดันเลือดจะเพิ่มสูงขึ้นมากกว่าปกติ ดังแสดงในรูปที่ 2 และตารางที่ 1 เพื่อที่จะศึกษาฤทธิ์ดังกล่าวได้ศึกษาต่อโดยการตัดเส้นประสาททวารกัส (vagus) ทั้งสองข้าง แล้วฉีดสารไปเปอรินขนาด 1 มิลลิกรัม

ต่อกิโกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำเช่นเดิม พบว่าความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้นภายหลังฉีดโดยไม่พบการลดของความดันเลือดก่อนอัตราการเต้นของหัวใจและการหายใจ ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มแรกที่รายงานไปแล้ว โดยแสดงเป็นตัวอย่างเป็นรูปที่ 2 และรวบรวมผลการทดลองแสดงไว้ในตารางที่ 2 ได้ศึกษาฤทธิ์ของ atropine และ hexamethonium ต่อการออกฤทธิ์ของสารไปเปอริน พบว่า atropine ขนาด 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม และ hexamethonium 5.0 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม มีผลยับยั้งฤทธิ์ของสารไปเปอรินได้ ซึ่งให้ผลคล้ายกับผลของการให้ไปเปอรินในหนูที่ตัดเส้นประสาททวารทั้ง 2 ข้าง ยกเว้นการหายใจ ซึ่งพบว่าหนูหยุดหายใจชั่วคราวระยะเวลาหนึ่งเช่นเดิม ดังรูปที่ 3

2. ผลการฉีดสารไปเปอรินเข้าทางหลอดเลือดแดงคาโรติก

เพื่อต้องการให้ปริมาณสารที่ฉีดเข้าไปสู่สมองมากในระยะแรกก่อนที่จะไปสู่วัยวะอื่น เช่น หัวใจ ปอด ได้ฉีดสารไปเปอรินเข้าหลอดเลือดแดงคาโรติก พบว่าสารไปเปอรินขนาด 1.0 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม ทำให้ความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้นโดยไม่พบการลดของความดันหรือการหยุดหายใจเกิดขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 4 ได้ศึกษาฤทธิ์ของ hexamethonium ขนาด 5.0 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม ต่อการออกฤทธิ์ของสารไปเปอรินนี้พบว่า hexamethonium มีผลยับยั้งการเพิ่มขึ้นของความดันเลือดต่อไปเปอริน และได้รวบรวมผลการทดลองนี้แสดงไว้ในตารางที่ 3

3. ผลของ propranolol, phentolamine และ hexamethonium ต่อการออกฤทธิ์ของสารไปเปอรินในหนูขาวที่ตัดเส้นประสาททวารทั้ง 2 ข้าง

จากการทดลองพบว่าทำให้ propranolol (0.7

มิลลิกรัมต่อกิโกรัม) phentolamine (1.0 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม) หรือ hexamethonium (5.0 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม) เข้าไปในหนูที่ตัดเส้นประสาททวารทั้ง 2 ข้าง จะลดการออกฤทธิ์ของสารไปเปอรินที่ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำลงได้อย่างชัดเจน โดยที่พบว่า propranolol มีผลลดลงได้ประมาณ 50% phentolamine ลดลงได้ 26% และ hexamethonium ลดลงได้ 57% ตามลำดับ และพบว่าทำให้สาร propranolol 0.7 มิลลิกรัมร่วมกับ phentolamine 1.0 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม จะเสริมฤทธิ์ในการลดความดันเลือดได้มากขึ้น โดยลดได้ประมาณ 65% ได้รวบรวมผลการทดลองไว้ในรูปที่ 5

4. ผลการฉีดสารไปเปอรินเข้าหลอดเลือดดำในหนูขาวที่ทำลายสมองแล้ว (pithed rat)

การฉีดสารไปเปอรินขนาด 1.0 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม เข้าหลอดเลือดดำในหนูขาวที่ทำลายสมองแล้วพบว่าทำให้ความดันเลือดเพิ่มขึ้นอย่างเด่นชัด โดยไม่พบการลดของความดันเลือด หรืออัตราการเต้นของหัวใจในระยะแรกเหมือนกลุ่มหนูปกติ ได้ทดลองต่อมาโดยให้ propranolol (0.7 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม) หรือ phentolamine (1.0 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม) เข้าไปก่อน แล้วฉีดสารไปเปอรินต่อมาพบว่า ทั้ง propranolol และ phentolamine สามารถลดฤทธิ์ของสารไปเปอรินลงได้ประมาณ 34% และ 52% ตามลำดับ นอกจากนั้นพบว่าหนูที่ให้ reserpine ไปก่อน มีผลลดฤทธิ์การเพิ่มความดันเลือดที่เกิดจากฉีดสารไปเปอรินได้อย่างชัดเจน (ประมาณ 91%) เช่นกัน ได้แสดงผลการทดลองในรูปที่ 6, 7 และ 8 และเปรียบเทียบผลรวมในการทดลองที่ได้ไว้ในรูปที่ 9

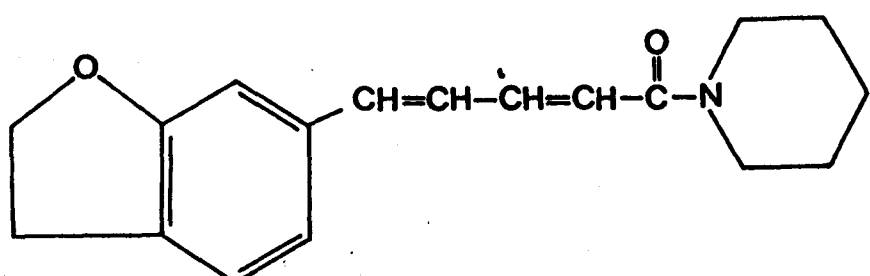


Figure 1 Chemical structure of piperine

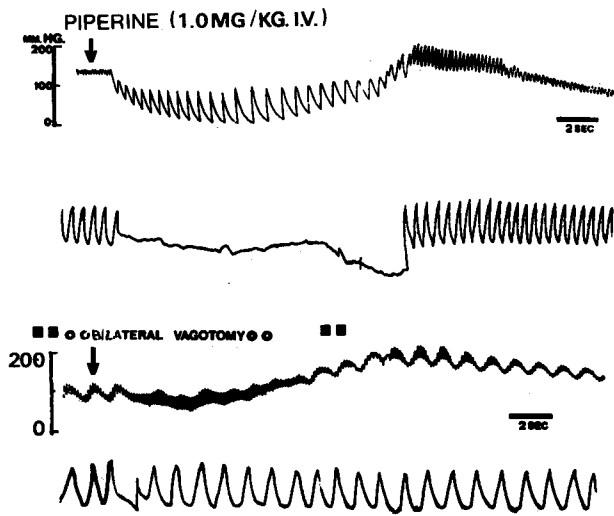


Figure 2 Above Effect of 1 mg/kg of intravenous injection of piperine on blood pressure and respiration. Readings from top to bottom: blood pressure, respiration. Below Effect of intravenous injection of piperine on blood pressure and respiration in the vagotomized rat. Reading from top to bottom: blood pressure, respiration.

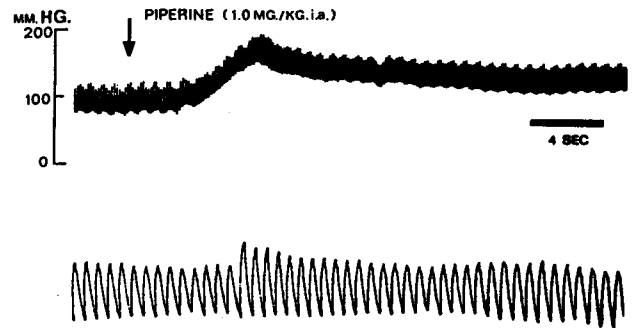


Figure 4 Effect of intracarotid injection of piperine on blood pressure and respiration. Reading from top to bottom: blood pressure, respiration.

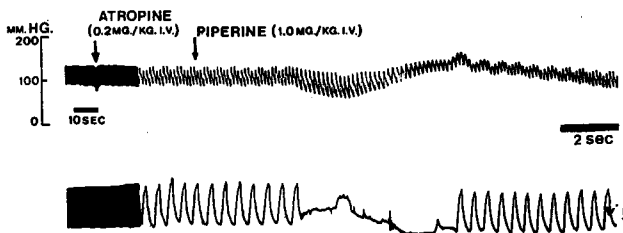


Figure 3 Atropine inhibits the depressor - and bradycardia - producing effects of intravenous injection of piperine, without affecting apnea (0.2 mg/kg of atropine had been administered previously). Reading from top to bottom: blood pressure, respiration.

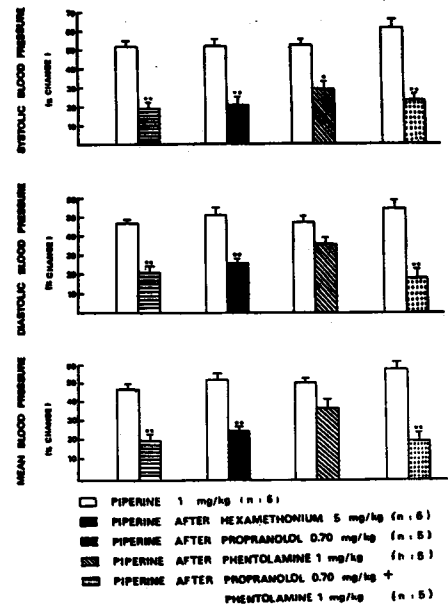


Figure 5 Comparison of the effects of piperine on systolic blood pressure, diastolic blood pressure and mean blood pressure before and after hexamethonium, propranolol, phentolamine, propranolol and phentolamine blockade in anesthetized rats. Bar graphs represent mean percent increase \pm S.E.M. * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

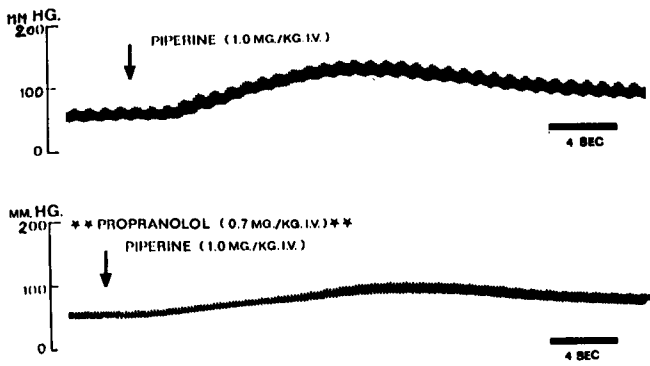


Figure 6 Records showing the pressure effect of intravenous injection of piperine before and after propranolol 0.10 mg/kg blockade for 5 min in pithed rat

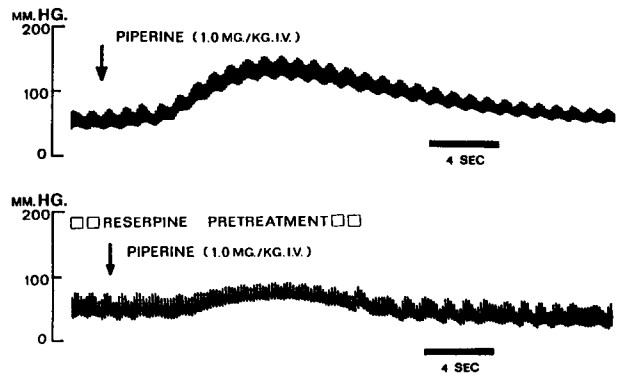


Figure 8 Records showing the pressure effect of intravenous injection of piperine in pithed rats and reserpine-pretreated pithed rats

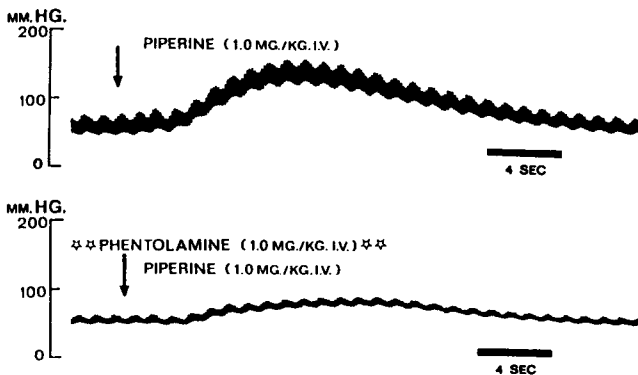


Figure 7 Records showing the pressure effect of intravenous injection of piperine before and after phentolamine 1 mg/kg blockade for 5 min in pithed rats

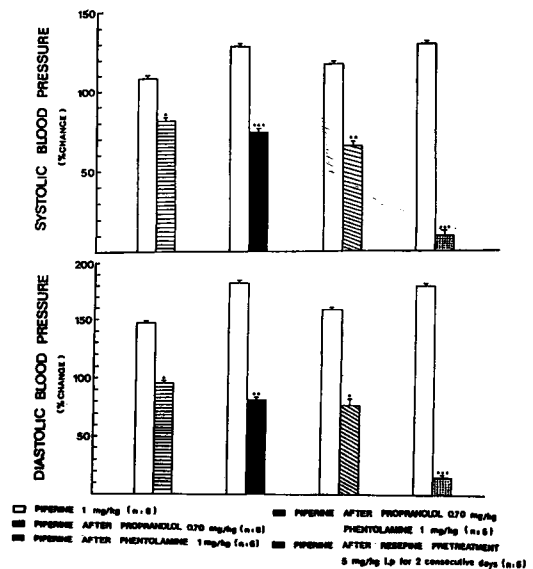


Figure 9 Comparison of the effects of piperine on systolic and diastolic blood pressure before and after propranolol, phentolamine, propranolol plus phentolamine, reserpine pretreatment in pithed rats. Bar graph represent mean percent increase \pm S.E.M.

* $p < 0.01$ ** $p < 0.005$ *** $p < 0.001$

Table 1. Effect of 1 mg/kg of intravenous piperine on blood pressure, heart rate and respiration. (mean \pm S.E.M.)

| Piperine 1 mg/kg (n = 20) | Systemic blood pressure (mm.Hg) | | | Heart rate (beats/min) | Duration (sec) |
|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|
| | Systolic Blood pressure | Diastolic blood pressure | Mean blood pressure | | |
| Before piperine injection | 110.44 \pm 1.76 | 74.44 \pm 1.92 | 86.11 \pm 2.21 | 386.67 \pm 2.11 | — |
| After piperine injection | 85.56 \pm 1.81 | 17.78 \pm 2.31 | 40.37 \pm 2.19 | 118.78 \pm 1.51 | 11.89 \pm 2.13 |
| % decrease | 22.49 \pm 1.38 | 76.09 \pm 2.01 | 53.13 \pm 2.31 | 69.13 \pm 2.28 | |

Table 2. Effect of intravenous piperine on blood pressure and heart rate in the vagotomized rat (mean \pm S.E.M.)

| Piperine 1 mg/kg (n = 12) | Systemic blood pressure | | |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| | Systolic blood pressure | Diastolic blood pressure | Mean blood pressure |
| Before piperine injection | 116.38 \pm 2.91 | 90.34 \pm 2.12 | 98.18 \pm 2.46 |
| After piperine injection | 186.13 \pm 2.36 | 160.24 \pm 3.15 | 168.13 \pm 92 |
| % change | 60.11 \pm 2.89 | 76.37 \pm 3.28 | 70.25 \pm 2.86 |

Table 3. Comparison of the pressor effect of intracarotid piperine before and after hexamethonium 5 mg/kg blockade, in anesthetized rats (mean \pm S.E.M.)

| Substance | No. of Rat | Systolic Blood pressure | | | Diastolic blood pressure | | | Mean blood pressure | | |
|--|------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------|
| | | Before piperine injection | After piperine injection | % change | Before piperine injection | After piperine injection | % change | Before piperine injection | After piperine injection | % change |
| Piperine (1 mg/kg i.c.) | 7 | 122 \pm 2.38 | 174 \pm 2.32 | 42.62 \pm 2.53 | 91 \pm 2.10 | 138 \pm 2.01 | 51.65 \pm 2.48 | 101.3 \pm 2.4 | 150.67 \pm 2.43 | 48.69 \pm 2.41 |
| Piperine (1 mg/kg i.c.). After hexamethonium (5 mg/kg i.v.) | 7 | 108 \pm 2.08 | 126.3 \pm 2.86 | 16.94 \pm 2.52 | 81 \pm 2.12 | 95 \pm 2.09 | 17.28 \pm 2.39 | 90 \pm 1.83 | 105.43 \pm 2.32 | 17.14 \pm 2.41 |

วิจารณ์ผล

มีการศึกษาฤทธิ์ของสารไปเออรินโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำในหนูขาวหรือในแมว พบว่าทำให้เกิดอาการของ Bezold-Jarish reflex (hypotension, bradycardia, apnea) และติดตามด้วยการเพิ่มขึ้นของความดันเลือดอีกระยะเวลาหนึ่ง โดยพบว่าผลดังกล่าวที่เกิดขึ้นในแมวจะหมดไปภายหลังจากการตัดเส้นประสาททวารกัส ทั้งสองข้าง⁽⁸⁾ ผลการทดลองที่นำมารายงานนี้เป็นการศึกษาสารไปเออรินต่อการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดในหนูขาว เพื่อต้องการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ให้ละเอียดแน่ชัดมากขึ้น การฉีดสารไปเออรินปริมาณ 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เข้าหลอดเลือดดำในหนูขาวให้ผลคล้ายกับที่เคยมีรายงานไว้ โดยพบความดันเลือดลดลง พร้อมกับหัวใจเต้นช้าลงและหยุดหายใจชั่วคราวระยะเวลาประมาณ 10 - 12 วินาที ผลของการตัดเส้นประสาททวารกัสทั้งสองข้าง สามารถยับยั้งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนี้ได้เด่นชัด และพบการเพิ่มของความดันเลือดเพียงอย่างเดียวโดยไม่มีการลดก่อน จากการทดลองอาจกล่าวได้ว่าการเกิด Bezold-Jarish reflex โดยการฉีดสารไปเออรินในหนูขาวต้องมีเส้นประสาททวารกัสอยู่ปกติ การให้ atropine 1.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หรือ hexamethonium 5.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม มีผลยับยั้งฤทธิ์ของไปเออริน ในส่วน hypotension และ bradycardia แต่ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์ของ apnea การที่ให้ผลดังนี้อาจเป็นเพราะว่า atropine ไปขัดขวางฤทธิ์ของไปเออรินต่อ efferent vagus impulse แต่ไม่ขัดขวางต่อ afferent impulse ซึ่งมีผลเกี่ยวข้องกับการหยุดหายใจดังกล่าว

จากผลการเปลี่ยนแปลงที่พบแสดงว่า เมื่อฉีดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ ผลของ Bezold-jarish reflex จะเด่นชัดและอาจปิดบังฤทธิ์โดยตรงของสารไปเออรินได้ การเพิ่มขึ้นของความดันเลือดในหนูที่ตัดเส้นประสาททวารกัส อาจเกิดจากฤทธิ์โดยตรงของสารไปเออรินไปกระตุ้นแรงบีบตัวของหัวใจ ทั้งนี้เพราะว่าคณะผู้วิจัยได้ทดลองผลของไปเออรินต่อแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนซ้ายและขวาของหนูขาว (ไม่ได้นำมาเสนอ ณ ที่นี้) พบว่าสารไปเออรินเพิ่มแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจ ซึ่งฤทธิ์กระตุ้นนี้ลดลงได้ด้วย propranolol หรือ pretreatment ด้วย reserpine

จากผลที่แสดงในตารางที่ 3 การที่ hexamethonium มีผลลดฤทธิ์การเพิ่มของความดันเลือดของไปเออรินในหนูที่ตัดเส้นประสาททวารกัสนั้น แสดงว่าการเพิ่มขึ้นของความดันเลือดมีผลเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของสารไปเออรินบางส่วนที่สมอง แล้วมีผลต่อมายังหัวใจและหลอดเลือด การฉีดสารไปเออรินเข้าหลอดเลือดแดงคาโรติด ทำให้ปริมาณยาไปสู่สมอง

ก่อนไปอวัยวะอื่น ๆ มีมากขึ้น เป็นการป้องกันการเกิด reflex ที่จะปิดบังฤทธิ์บางส่วนของสารไปเออริน การเพิ่มขึ้นของความดันเลือดเมื่อฉีดสารเข้าทางหลอดเลือดคาโรติด นั้นพบว่า hexamethonium ลดการเพิ่มของความดันเลือดนั้นได้ เป็นผลสนับสนุนที่เชื่อว่าสารไปเออรินออกฤทธิ์บางส่วนที่สมอง และส่งผลไปกระตุ้นหัวใจและหลอดเลือด⁽⁹⁾

จากผลที่แสดงในรูปที่ 5 การที่ propranolol และ phentolamine ลดฤทธิ์การเพิ่มความดันเลือดในกรณีที่ฉีดสารไปเออรินเข้าหลอดเลือดดำได้ เป็นการสนับสนุนข้อคิดเห็นที่บอกว่าการออกฤทธิ์ของสารไปเออรินบางส่วนเกิดจากการกระตุ้นที่สมอง มีผลกระตุ้นระบบ sympathetic ทำให้เกิดการหลั่งของ catecholamine ซึ่งผลดังกล่าวทำให้หัวใจบีบตัวแรงขึ้น และหลอดเลือดหดตัวมากขึ้น ฤทธิ์ดังกล่าวถูกยับยั้งได้โดย propranolol และ phentolamine ผลการฉีดสารไปเออรินเข้าหลอดเลือดดำในหนูที่ทำลายสมองแล้วพบว่า ความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างชัดเจน แสดงว่าการเพิ่มความดันเลือดในหนูกลุ่มนี้ ไม่ได้เกิดจากผลของยาที่สมอง แต่เป็นผลที่เกิดจากการกระตุ้นที่หัวใจและหลอดเลือด ข้อคิดต่อมาคือสารไปเออรินไปออกฤทธิ์โดยตรงที่หัวใจและหลอดเลือด หรือไปมีผลทางอ้อมทำให้เกิดการหลั่งสาร catecholamine หรือสารอื่น ๆ แล้วมีผลกระตุ้นหัวใจและหลอดเลือด การทดลองที่แสดงในรูปที่ 6, 7 และ 9 propranolol และ phentolamine ในหนูที่ทำลายสมอง สามารถลดฤทธิ์ของสารไปเออรินลงได้เด่นชัด และในหนูที่ให้ reserpine (รูปที่ 8) ไปก่อน พบว่าทำให้ฤทธิ์การเพิ่มความดันเลือดลดไปแตกต่างจากกลุ่มหนูปกติอย่างเด่นชัด เนื่องจาก reserpine มีผลลดปริมาณของ catecholamine ที่ปลายประสาท adrenergic ผลการทดลองชี้แนะว่า สารไปเออรินออกฤทธิ์บางส่วนไปกระตุ้นให้มีการหลั่งของพวก catecholamine ซึ่งจะมีผลต่อไปกระตุ้นหัวใจและหลอดเลือด ทำให้ความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้น^(10, 11)

สรุป

การฉีดสารไปเออริน 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเข้าหลอดเลือดดำในหนูขาวสลบ ทำให้ความดันเลือดลดลง หัวใจเต้นช้าลง และหยุดหายใจชั่วคราว ต่อมาความดันเลือดกลับเพิ่มสูงขึ้น ฤทธิ์ดังกล่าวจะหมดถ้าให้ภายหลังจากการตัดเส้นประสาททวารกัสทั้งสองข้าง การฉีดสารไปเออรินเข้าหลอดเลือดดำคาโรติด จะให้ผลคล้ายกับการฉีดไปเออรินเข้าหลอดเลือดดำในหนูที่ตัดเส้นประสาททวารกัสทั้งสองข้าง โดยพบความดันเพิ่มขึ้นพบว่า propranolol, hexamethonium หรือ phentola-

mine มีผลลดฤทธิ์การเพิ่มความดันเลือดนั้น ๆ ได้ การฉีดสารไปเออร์รินเข้าหลอดเลือดดำในหนูกลุ่มนี้ จะลดน้อยลงอย่างเด่นชัดด้วย propranolol phentolamine หรือ pretreated หนูด้วย reserpine จากผลการทดลองมีแนวโน้มที่แสดงว่าสารไปเออร์รินที่ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในหนูขาวออกฤทธิ์บางส่วนไปกระตุ้นสมอง ส่งผลผ่านระบบประสาทซิมพาเทติก และมีผลโดยตรงบริเวณปลายประสาทซิมพาเทติก ทำให้มีการ

หลั่งพวงสาร catecholamines มีผลทำให้ความดันเลือดสูงขึ้น อย่างไรก็ตามการฉีดสารไปเออร์รินเข้าหลอดเลือดดำในหนูขาวที่สลบ การลดลงของความดันเลือดที่เกิดขึ้นทันทีภายหลังฉีด เชื่อว่าไม่ใช่เป็นผลโดยตรงของไปเออร์ริน แต่เป็นผลที่เกิดจากสารไปเออร์รินไปกระตุ้นทำให้เกิดอาการ Bezold Jarish reflex ที่เด่นชัดมากและปิดบังฤทธิ์ส่วนอื่น ๆ ดังกล่าวข้างต้นได้

อ้างอิง

1. Viehoever A, Cohen F. Mechanism of aphrodisiac and other irritant drugs. I. Physiological evaluation of yohimbine, cantharidine, capsaicin and piperine on *Daphnia magna*. *Am J pharm* 1938 Jun; 110 (3): 226 - 249
2. Kirtikar KR, Basu BD. *Indian Medicinal Plants*. 3 ed. Lalit Mohan Basu: Allahabad, 1944. 2128 - 2130
3. Chopra RN, Chopra IC. *A Review of Work on Indian Medicinal Plants*. Special report series No. 3. New Delhi: Indian Council of Medicinal Research, 1955. 99 - 107
4. Chow C. The original experience of piperine in treatment of epilepsy. *J Beijing Med Colledge* 1974; 4: 214 - 216
5. Chow C. A new antiepileptic drug-antiepilepsirine: an analysis of 270 cases of epilepsy. *J Beijing Med Colledge* 1981 Jan; 13 (1): 1 - 8
6. Pei YQ. A review of pharmacology and clinical use of piperine and its derivatives. *Epilepsia* 1983 Apr; 24 (2): 177 - 182
7. Piyachaturawat P, Glinsukon T, Peugvicha P. Postcoital antifertility effect of piperine. *Contraception* 1982; 26 (6) : 625-633
8. Szolcsanyi J, Janossy T. Mechanism of the circulatory and respiratory reflexes evoked by pungent agents. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 1971; 39: 260
9. Taylor P. Ganglionic stimulating and blocking agents. In : Gilman A G, Goodman L S, Gilman A, eds *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics* 6 ed. New York : Macmillan, 1980. 211-219
10. Carlsson A. Modification of sympathetic function: pharmacological depletion of catecholamine stores. *Pharmacol Rev* 1966 Mar; 18: 541 - 549
11. Sjostrand NO, Swedin G. Effect of reserpine on the noradrenaline content of the vas deferens and the seminal vesicle compared with the submaxillary gland and the heart of the rat. *Acta Physiol Scand* 1968 Mar; 72 : 370 - 377

แก้ไขเพิ่มเติม

จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 31 ฉบับที่ 6 เดือนมิถุนายน 2530 หน้า 483 เรื่องฤทธิ์ของไปเปอรินต่อความดันเลือดในหนูขาว ขอแก้ไขสูตรดังนี้

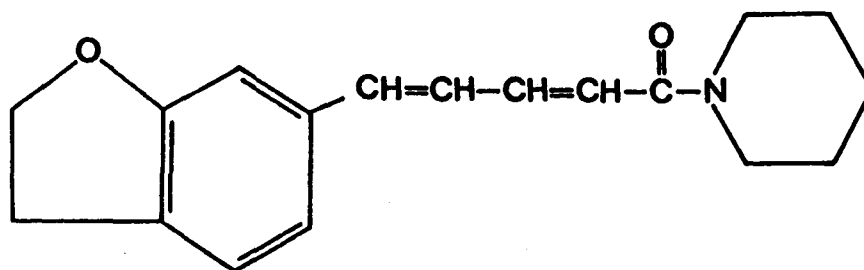


Figure 1 Chemical structure of piperine

แก้เป็น

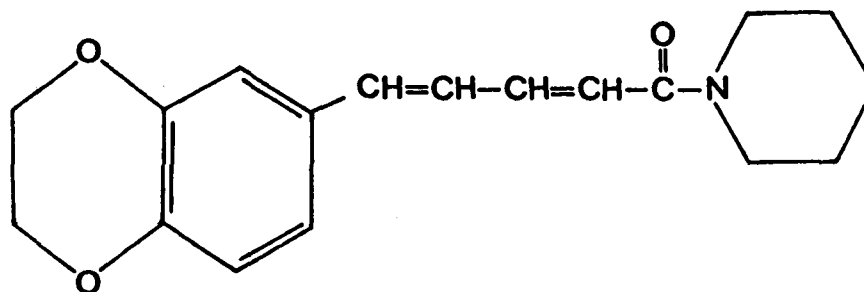


Figure 1 Chemical structure of piperine

ขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย