

บทความวิจัย (Research article)

ผลของตำรับยาอายุวัฒนะต่อคุณภาพการนอนในผู้สูงอายุที่มีภาวะนอนไม่หลับ

Effect of Ayuwatana Recipes on the Quality of Sleep

in Older People with Insomnia

รสริน ใจเย็น^{1*}, ศุภะลักษณ์ ฟักคำ², ยงยุทธ วัชรดุลย์³

Rossarin Jaiyen^{1*}, Supalak Fakkham², Yongyudh Vajaradul³

*ผู้ให้การติดต่อ (Corresponding e-mail: s62562807011@ssru.ac.th; โทรศัพท์ 083-0002520)

(Received: April 23, 2022; Revised: July 10, 2022; Accepted: July 17, 2022)

บทคัดย่อ

การวิจัยกึ่งทดลอง แบบ 2 กลุ่มวัดก่อนและหลังการทดลอง มีวัตถุประสงค์เพื่อ 1) เปรียบเทียบคุณภาพการนอนหลับในผู้สูงอายุที่มีภาวะนอนไม่หลับระหว่างก่อนและหลังการได้รับตำรับยาอายุวัฒนะ และ 2) เปรียบเทียบคุณภาพการนอนหลับในผู้สูงอายุที่มีภาวะนอนไม่หลับระหว่างกลุ่มทดลองที่ได้รับตำรับยาอายุวัฒนะและกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้สูงอายุที่เข้ารับการรักษานอนไม่หลับ คลินิกแพทย์แผนไทย โรงพยาบาลเขาย้อย จังหวัดเพชรบุรี แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง จำนวน 20 คน ซึ่งได้รับตำรับยาอายุวัฒนะ และกลุ่มควบคุม จำนวน 20 คน ซึ่งได้รับยาหลอก ในปริมาณ 300 มิลลิกรัม จำนวน 2 แคปซูล ก่อนนอน เป็นระยะเวลาติดต่อกัน 4 สัปดาห์ และได้รับคำแนะนำในการปฏิบัติตัวสำหรับอาการนอนไม่หลับในผู้สูงอายุ เก็บรวบรวมข้อมูลโดยใช้แบบประเมินคุณภาพการนอนหลับ วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติพรรณนาและการทดสอบที

ผลการวิจัยพบว่า ผู้สูงอายุที่มีภาวะนอนไม่หลับ มีคะแนนเฉลี่ยคุณภาพการนอนหลับภายหลังการได้รับตำรับยาอายุวัฒนะ ในระดับดี ($M = 3.30$, $SD = 2.02$) ซึ่งแตกต่างจากก่อนการทดลอง ซึ่งอยู่ในระดับไม่ดี ($M = 13.25$, $SD = 2.12$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($t = 21.55$, $p < .05$) และแตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก ($M = 11.40$, $SD = 2.45$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($t = 11.36$, $p < .05$)

ผลศึกษาแสดงให้เห็นว่า ตำรับยาอายุวัฒนะสามารถใช้เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาภาวะนอนไม่หลับในผู้สูงอายุได้

คำสำคัญ: ภาวะนอนไม่หลับ, ตำรับยาอายุวัฒนะ, คุณภาพการนอน, ผู้สูงอายุ

¹ แพทย์แผนไทยชำนาญการ โรงพยาบาลเขาย้อย จังหวัดเพชรบุรี

Thai Tradition Medical Practitioner (Professional Level), Khaoyoi Hospital, Phetchaburi province

² ผู้ช่วยศาสตราจารย์ วิทยาลัยสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนสุนันทา

Assistant Professor, College of Allie Health Science, Suan Sunandha Rajabhat University

³ ศาสตราจารย์เกียรติคุณ บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนสุนันทา

Emeritus Professor, Graduate School, Suan Sunandha Rajabhat University

Abstract

This two-group pretest-posttest, quasi-experimental research aims to 1) compare the quality of sleep among older persons who have sleep problems before and after taking a Thai traditional formula for longer longevity (Ayuwatana recipes), and 2) compare the quality of sleep between the sample group of older persons taking authentic medicine and the control ones taking placebos—two capsules of 300-milligram bedtime pill. As for the sample, they were older clients with sleep problems in a Thai traditional medicine clinic, Khao Yoi Hospital, Phetchaburi Province. Both groups received 4-week care along with sleep advice, and then the data were analyzed by descriptive test and t-test methods.

It is found from the research results that the older clients with sleep problems had an average point at a good level after taking the Ayuwatana recipes. ($M = 3.30$, $SD = 2.02$), which was different from before the experiment-being at a poor level of ($M = 13.25$, $SD = 2.12$) with statistical significance at .05 ($t = 21.55$) and different from the control group's point taking the placebos that were in a level ($M = 11.40$, $SD = 2.45$) with statistically significant at .05. ($t = 11.36$).

The results show that Thai traditional formula for longevity (Ayuwatana recipes) can improve the quality of sleep so can be used as an alternative treatment for insomnia in the older persons.

Keywords: Insomnia, Ayuwatana recipes, Sleep quality, Older persons

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ข้อมูลสถิติในปี พ.ศ.2561 ประเทศไทยมีประชากรประมาณ 64.82 ล้านคน มีผู้สูงอายุประมาณ 10.67 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 16.46 และมีการคาดการณ์ว่าจะเข้าสู่สังคมสูงวัยโดยสมบูรณ์ (aged society) ในปี พ.ศ.2566 (สำนักงานสภาพัฒนาการเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ, 2562) ผู้สูงอายุมักพบปัญหาสุขภาพจากการเสื่อมตามวัย เช่น การเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทจากการมีจำนวนเซลล์ประสาทในสมองลดลง การสร้างสารสื่อประสาทและการลดลงของตัวรับสารสื่อประสาทในสมองใหญ่ (cortical cholinergic receptor) ส่งผลให้เกิดกลุ่มโรคจากความเสื่อมของระบบประสาท (สถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, 2558) กลุ่มโรคเหล่านี้ ส่งผลต่อการนอนไม่หลับ เช่น โรคสมองเสื่อม ซึ่งมีผลต่อการนอนในทุกกระยะของการนอนหลับ รวมทั้ง การใช้เวลานานขึ้นในการเริ่มหลับ ตื่นกลางคืนบ่อย ตื่นเช้ากว่าที่ต้องการหรือใช้เวลาในการนอนกลางวันมากขึ้น (McCleery & Sharpley, 2020) ปัญหาในการนอนไม่หลับส่งผลกระทบมากมายทั้งสุขภาพทางกาย เช่น ความจำ การรู้คิด ความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวาน โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด ด้านสุขภาพจิต เช่น ซึมเศร้า วิตกกังวล รวมทั้ง

ด้านสังคมและสัมพันธภาพในครอบครัว ซึ่งส่งผลต่อคุณภาพชีวิตในระยะยาว (ลดาวัลย์ พันธุ์พาณิชย์, 2563) โดยมีปัจจัยสำคัญทั้งจากกระบวนการสูงอายุโดยตรงและปัจจัยอื่น ได้แก่ โรคทางกาย โรคทางจิตใจ ผลไม่พึงประสงค์จากยา การเปลี่ยนแปลงวงจรการนอน และการที่มีภาวะเครียดทางร่างกายและจิตใจ (สถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, 2558) สำหรับอาการนอนไม่หลับในทางด้านการแพทย์แผนไทย เกิดจากความผิดปกติของธาตุทั้ง 4 ได้แก่ ดิน น้ำ ลม ไฟ เสียสมดุล กำเริบ หย่อน พิการ จึงทำให้เกิดความผิดปกติของการนอน (พินิต ชินสร้อย และ กรมมิษฐ์ แผลงภูทอง, 2563)

การบำบัดรักษาภาวะนอนไม่หลับเป็นได้ทั้งการรักษาแบบไม่ใช้ยา (non-pharmacological) เป็นการบำบัดด้วยเทคนิคการปรับเปลี่ยนความคิดและพฤติกรรม และการบำบัดรักษาแบบใช้ยา (pharmacological management) ได้แก่ โดยมีทั้งกลุ่มกระตุ้นตัวรับเบนโซไดอะซีปีน (benzodiazepines receptor) ยาต้านฮีสตามีน (anti-histamine) ยาต้านเศร้ากลุ่มไตรไซคลิก (tricyclic antidepressants) และเมลาโทนิ (สถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, 2558) การใช้ยานอนหลับหรือยาที่มีฤทธิ์ทำให้วัง เมื่อใช้ยาเกินขนาดอาจลดการทำงานของระบบทางเดินหายใจและเมื่อหยุดยาอาจมีอาการนอนไม่หลับมากขึ้น การใช้ยาสมุนไพรจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาอาการนอนไม่หลับ ซึ่งสอดคล้องกับแผนแม่บทแห่งชาติว่าด้วยการพัฒนาสมุนไพรฉบับที่ 1 พ.ศ.2560-2564 ในยุทธศาสตร์ที่ 3 ส่งเสริมการใช้สมุนไพรเพื่อการรักษาโรคและการสร้างเสริมสุขภาพ มาตรการที่ 1 การพัฒนาโครงสร้าง ส่งเสริมการจัดบริการ และการใช้สมุนไพรในสถานบริการสาธารณสุข (กรมการพัฒนากการแพทย์แผนไทย และการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข, 2560) ซึ่งในปัจจุบันได้มีการใช้ตำรับยาสมุนไพรในการรักษาอาการนอนไม่หลับ เช่น ตำรับยาหอมเทพจิตร (เสาวลักษณ์ กิตติยามาศย์, 2558) ตำรับกลีบบัวแดง (นภัสชญา เกษรา และคณะ, 2564) แต่เนื่องด้วยตำรับยาข้างต้นมีดอกไม้มเป็นส่วนประกอบ จึงอาจส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์สำหรับผู้แพ้เกสรดอกไม้ รวมทั้ง ตำรับยาสมุนไพรสุขไสยาสน์ (ณัชชา เต็งเต็มวงศ์, 2564) ซึ่งมีส่วนผสมของกัญชาและอาจทำให้เกิดการเสพติด เมื่อมีการใช้ต่อเนื่องได้

ตำรับยาอายุวัฒนะเป็นยาช่วยบำรุงธาตุ เจริญอาหาร ช่วยทำให้อนหลับ มีตัวยา 6 ชนิด ได้แก่ ตะโกนา ทังถ่อน พริกไทยดำ หัวแห้วหมู บอระเพ็ด และเมล็ดข่อย มีสรรพคุณและข้อบ่งใช้ในการแก้ธาตุทั้ง 4 พิการ ได้แก่ มั่งสัฟการ นหารูพิการ สุนาวาตะพิการ และโรคลมกองละเอียด (กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก, 2555) นอกจากนี้ ยังพบตำรับยาอายุวัฒนะในสมุดข่อยของแพทย์สมัยโบราณในรัชสมัยสมเด็จพระนารายณ์มหาราช และตำรายาของสมเด็จพระเจ้าบรมวงศ์เธอกรมพระยาปวเรศวริยาลงกรณ์ พระมหาสมณเจ้า (สมเด็จพระเจ้าบรมวงศ์เธอกรมพระยาปวเรศวริยาลงกรณ์, 2464) และได้ขึ้นบัญชียาแผนไทยสำหรับโรงพยาบาลและหน่วยบริการสาธารณสุข โดยกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข (ปณณภา ชุมพรฐายี, 2559) จากการทบทวนงานวิจัยที่ศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของตัวยาในตำรับยาอายุวัฒนะพบว่า ทังถ่อน (*Albizia procera*) มีฤทธิ์ต้านอาการทางจิตเวช เช่น ฤทธิ์คลายกังวล (antianxiety activity) และต้านซึมเศร้า (antidepressant activity) (นันทิดา จ้อยชะรัต และ สุรศักดิ์ ลัมสุวรรณ, 2556) บอระเพ็ด (*Tinospora cordifolia*) มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ *Tinospora crispa* (L.) Hook. f. & Thomson มีฤทธิ์เภสัชวิทยาของช่วยรักษาความ

ผิดปกติของการนอนหลับ (acute sleep deprived) ในหนูทดลอง (Gautam et al., 2020) มีสารแอลคาลอยด์สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase ในการรักษาผู้ป่วยสมองเสื่อม และโรคพาร์กินสัน ซึ่งส่งผลดีต่อการนอนหลับ ความผิดปกติทางด้านอารมณ์และจิตใจ อาการซึมเศร้า และวิตกกังวล เป็นต้น (สุภาภรณ์ ปิติพร, 2559) พริกไทยดำ (*Piper nigrum*) ซึ่งอยู่ในวงศ์ *Piperaceae* สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase ได้ดี ทำให้มีปริมาณของสารสื่อประสาท acetylcholine เพิ่มขึ้น ช่วยบรรเทาอาการของโรคอัลไซเมอร์และนอนหลับได้ดี (อารยา ข้อคำ, 2560; Werawattanachai & Kaewamatawong, 2016) หัวหมู (*Cyperus Rotundus* Linn) มีสาร flavonoids (Samariya & Sarin, 2013) ซึ่งผลในการระงับประสาทและการนอนหลับ (sedative -hypnotic activity) (Dwita et al., 2018)

จากการทดสอบทางเคมีพบว่า สมุนไพรทั้ง 6 ชนิดนี้ มีสารหลักคือ phenolic compound, tannin และ flavonoid (Luanchoy et al., 2014) มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเป็นยาระงับประสาท/ยานอนหลับ (hypnotic-sedative activity) พบว่า มีฤทธิ์สูงสุดต่อระบบประสาทส่วนกลางที่เกี่ยวข้องกับการระบบ GABAergic เหมือนกับการใช้ยานอนหลับในกลุ่ม barbiturate โดยทำให้หลับได้เร็วขึ้นและมีช่วงเวลาในการนอนยาวนานขึ้น จึงมีผลในการระงับประสาทและการนอนหลับ (sedative -hypnotic activity) รวมทั้ง มีฤทธิ์ในการคลายวิตกกังวล (anxiolytic activity) (Dwita et al., 2018) สารกลุ่ม polyphenol จากพืชทั้ง phenols, phenolic acids, flavonoids และ tannins เหล่านี้ เป็นสารหลักในการออกฤทธิ์ต่อ gamma-aminobutyric acid type A (GABAA) receptor เหมือนกับยานอนหลับ (Wasowski & Marder, 2012) จึงสามารถนำมาใช้เป็นตำรับยาสมุนไพรทางเลือกในการบรรเทาอาการนอนไม่หลับในผู้สูงอายุได้

จากข้อมูลการรักษาของผู้สูงอายุที่มีอาการนอนไม่หลับ กลุ่มงานการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก โรงพยาบาลเขาย้อย ในปี 2559-2561 พบว่ามีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น และมีการนำร่องทดลองใช้ตำรับยาอายุวัฒนะ ซึ่งมีส่วนประกอบทางเคมีที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทและสมอง ช่วยในการนอนหลับของผู้สูงอายุดีขึ้น ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาผลของตำรับยาอายุวัฒนะต่อคุณภาพการนอนในผู้สูงอายุที่มีภาวะนอนไม่หลับโดยใช้ระเบียบวิธีวิจัยกึ่งทดลองแบบมีกลุ่มเปรียบเทียบวัดก่อนและหลังการทดลอง ผลการวิจัยที่ได้ จะเป็นข้อมูลในการยืนยันประสิทธิผลของตำรับยาอายุวัฒนะ รวมทั้งเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาอาการนอนไม่หลับ ซึ่งสอดคล้องกับแผนแม่บทแห่งชาติว่าในการส่งเสริมการใช้สมุนไพรเพื่อการรักษาโรคและการสร้างเสริมสุขภาพ

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อเปรียบเทียบคุณภาพการนอนในผู้สูงอายุที่มีภาวะนอนไม่หลับ ระหว่างก่อนและหลังการใช้ตำรับยาอายุวัฒนะ
2. เพื่อเปรียบเทียบคุณภาพการนอนในผู้สูงอายุที่มีภาวะนอนไม่หลับ ระหว่างกลุ่มทดลองที่ใช้ตำรับยาอายุวัฒนะและกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก

สมมติฐานของการวิจัย

1. คะแนนเฉลี่ยคุณภาพการนอนของผู้สูงอายุที่มีภาวะนอนไม่หลับ ภายหลังใช้ตำรับยาอายุวัฒนะอยู่ในระดับดีกว่าก่อนการใช้ตำรับยาอายุวัฒนะ
2. คะแนนเฉลี่ยคุณภาพการนอนของผู้สูงอายุที่มีภาวะนอนไม่หลับในกลุ่มทดลองใช้ตำรับยาอายุวัฒนะอยู่ในระดับดีกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก

กรอบแนวคิด

ตำรับยาอายุวัฒนะมีส่วนประกอบของสมุนไพร 6 ตัว ได้แก่ ตะโกนา ทั้งถ่อน พริกไทยดำ หัวเห็ดหมู บอระเพ็ด และเมล็ดข่อย ซึ่งมีสารสำคัญ phenolic compound, tannin, และ flavonoid (Luanchoy et al., 2014) มีฤทธิ์เป็นยาระงับประสาทและยานอนหลับ (hypnotic-sedative activity) โดยการยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase (Samer et al., 2019; อรจิรา สุขเจริญเวช และ อโรชา เรืองสุริยกิจ, 2560) และมีฤทธิ์ต่อ gamma-aminobutyric acid type A (GABAA) receptor (Wasowski & Marder, 2012) ซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องในการควบคุมการนอนหลับและการตื่นตัว (Bruni et al., 2021) และส่งผลดีต่อคุณภาพการนอนหลับในผู้สูงอายุ

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยกึ่งทดลอง (quasi-experimental research) แบบสองกลุ่มวัดผลก่อนและหลังการทดลอง (two groups pretest-posttest design) มีรายละเอียดการวิจัย ดังนี้

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้สูงอายุ 60 ปีขึ้นไป ทั้งเพศชายและเพศหญิงที่มารับการรักษาในคลินิกแพทย์แผนไทย โรงพยาบาลเขาย้อย จังหวัดเพชรบุรี

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้สูงอายุ 60 ปีขึ้นไป ทั้งเพศชายและเพศหญิง ที่มารับการรักษาในคลินิกแพทย์แผนไทย โรงพยาบาลเขาย้อย จังหวัดเพชรบุรี และที่ได้รับการวินิจฉัยว่านอนไม่หลับ โดยมีอาการต่อไปนี้ 1) จะเริ่มหลับได้ต้องใช้เวลาเกินกว่าปกติ 30 - 40 นาที 2) ตื่นกลางดึกหลาย ๆ ครั้งในแต่ละคืน 3) ตื่นเช้ามืดกว่าปกติและใช้เวลาจนถึงจะหลับต่อไปได้ และ 4) ตื่นแล้วรู้สึกไม่สดชื่น อ่อนเพลีย หรือรู้สึกว่าการนอนหลับไม่เต็มอิ่ม (เสวลักษณ์ กิตติยามาศย์, 2558) ระหว่างเดือนกรกฎาคม-สิงหาคม 2564

กำหนดขนาดของกลุ่มตัวอย่าง โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป สำหรับการเปรียบเทียบเฉลี่ยสองกลุ่มที่มีเป็นอิสระต่อกัน โดยการทดสอบทางเดียว จำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่มเท่ากัน กำหนดค่าขนาดอิทธิพล (effect size; d) จากงานวิจัยที่มีลักษณะใกล้เคียงกัน (เสวลักษณ์ กิตติยามาศย์, 2558) เท่ากับ 1.95 ค่าความคลาดเคลื่อน (error: α) เท่ากับ .05 กำลังของการทดสอบ (power: $1-\beta$) เท่ากับ .80 ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่าง 10 คน แต่เพื่อให้ตัวแปรตามที่วัดได้เป็นไปตามข้อตกลงเบื้องต้นในการใช้สถิติพารามิเตอร์ จึงเพิ่มขนาดของกลุ่มตัวอย่าง ทั้งสิ้น 40 คน โดยมีเกณฑ์การคัดเข้า คือ 1) ไม่ดื่มแอลกอฮอล์และสูบบุหรี่

2) ไม่ได้ใช้ยาคลายเครียด หรือได้รับยานอนหลับ 3) มีความดันโลหิตปกติ 4) มีค่าการทำงานของตับและไตปกติ 5) ได้รับการคัดกรองว่าไม่มีภาวะซึมเศร้า โดยใช้แบบวัด PHQ-9 ซึ่งมีจุดตัดที่ 10 คะแนน (สฤณีพงศ์ แซ่หลี่, และ ปิยะภัทร เดชพระธรรม, 2560) และภาวะสมองเสื่อม โดยใช้ประเมินสมรรถภาพสมอง Mini-Cog ฉบับภาษาไทย ที่มีจุดตัดที่ 4 คะแนน (Trongsakul et al., 2015) โดยนักจิตวิทยาและพยาบาลจิตเวชของโรงพยาบาลเขาย้อย และ 6) ยินดีเข้าร่วมการวิจัย คัดกลุ่มกลุ่มตัวอย่างแบบเจาะจง และคัดเข้ากลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมตามลำดับของการมารับบริการ สลับกันจนครบตามจำนวน กลุ่มละ 20 คน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. ตำรับยาอายุวัฒนะ ชนิดแคปซูล ขนาด 300 มิลลิกรัม ผลิตโดยโรงงานอุทองไทยเฮิร์บ จังหวัดสุพรรณบุรี รับประทานครั้งละ 2 แคปซูล ก่อนนอน ประกอบด้วย เปลือกทังถ่อน เปลือกตะโกนา เมล็ดข่อย พริกไทยดำ บอระเพ็ด และหัวแห้วหมู มีสรรพคุณและข้อบ่งใช้ แก้อาตุทั้ง 4 พิการ มังสัพิการ นหารูพิการ สมุนาวาตะพิการ โรคลมกองละเอียด และได้รับการขึ้นบัญชียาแผนไทยสำหรับโรงพยาบาล และหน่วยบริการสาธารณสุข โดยกรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข และยาหลอก ซึ่งเป็นแป้งข้าวโพดบรรจุในแคปซูล ซึ่งมีขนาด ลักษณะและสีแบบเดียวกับแคปซูลยาอายุวัฒนะ

2. แบบสอบถามข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัย ซึ่งเป็นแบบเติมคำตอบ ได้แก่ เพศ อายุ อาชีพ สถานภาพสมรส ระดับการศึกษา เบอร์โทรศัพท์ และที่อยู่

3. แบบสอบถามคุณภาพการนอนหลับ ฉบับภาษาไทย ซึ่งได้รับการพัฒนาโดยตะวันชัย จิระประมุขพิทักษ์ และ วรณัฐ ต้นชัยสวัสดิ์ (2540) จากแบบวัดดัชนีคุณภาพการนอนหลับ (The Pittsburgh Sleep Quality Index: PSQI) มี 7 องค์ประกอบ ได้แก่ 1) คุณภาพการนอนหลับเชิงอัตนัย 2) ระยะเวลาตั้งแต่เข้านอนจนกระทั่งหลับ 3) ระยะเวลาการนอนหลับในแต่ละคืน 4) ประสิทธิภาพการนอนหลับโดยปกติวิสัย 5) การรบกวนการนอนหลับ 6) การใช้ยานอนหลับ และ 7) ผลกระทบต่อการทำกิจกรรมในเวลากลางวัน ซึ่งมีค่าความเชื่อมั่นสัมประสิทธิ์แอลฟาของครอนบาค เท่ากับ .71 โดยในแต่ละองค์ประกอบจะมีการให้คะแนนระหว่าง 0-3 คะแนน จากนั้นนำคะแนนรวมซึ่งมีคะแนนระหว่าง 0-21 คะแนน มาจำแนกเป็น 2 ระดับ ดังนี้ (เสาวลักษณ์ กิตติยามาศย์, 2558)

คะแนนรวม < 6 คะแนน หมายถึง ระดับดี

คะแนนรวม ≥ 6 คะแนน หมายถึง ระดับไม่ดี

4. แบบบันทึกการนอนประจำวัน โดยการให้กลุ่มตัวอย่างจดบันทึกข้อมูลการนอน ได้แก่ ระยะเวลาเข้านอน ระยะเวลาหลับจริง เวลาตื่นนอน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์

การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. ระยะก่อนการทดลอง

- ผู้วิจัยนัดหมายกลุ่มตัวอย่างโดยภาคเช้าเป็นกลุ่มทดลองและภาคบ่ายเป็นกลุ่มควบคุม แนะนำตัว สร้างสัมพันธภาพ แจ้งวัตถุประสงค์ การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง และขอความยินยอมในการเป็นอาสาสมัครการวิจัยโดยการลงนามอย่างเป็นลายลักษณ์อักษร

- ให้กลุ่มตัวอย่างทำแบบสอบถามคุณภาพการนอนหลับ (pretest)

2. ระยะทดลอง

- กลุ่มทดลองได้รับยาอายุวัฒนะรับประทานยา ปริมาณ 300 มิลลิกรัม จำนวน 2 แคปซูลก่อนนอน ส่วนกลุ่มควบคุมได้ยาหลอก รับประทานติดต่อกัน 1 สัปดาห์และได้รับแผ่นพับและคำแนะนำในการปฏิบัติตัวสำหรับภาวะอาการนอนไม่หลับในผู้สูงอายุ รวมทั้ง แบบบันทึกการนอนประจำวัน

- นัดพบอาสาสมัครทุกคนทั้งในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม เมื่อรับประทานยาครบ 1 สัปดาห์ เพื่อประเมินติดตามผลการรักษาและอาการข้างเคียง และยาสำหรับรับประทานต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 2 - 4 สัปดาห์

3. ระยะหลังทดลอง

- หลังสิ้นสุดการรักษาเมื่อครบ 4 สัปดาห์ นัดหมายกลุ่มตัวอย่าง เพื่อทำแบบประเมินคุณภาพการนอนหลับ (posttest) ทั้งนี้ การประเมินอาการภาวะนอนไม่หลับของกลุ่มตัวอย่างจะเป็นแบบอำพรางทางเดียว (single-blind) ซึ่งอาสาสมัครจะไม่ทราบว่าตนได้ยาจริงหรือยาหลอก

- หลังสิ้นสุดการทดลอง ผู้วิจัยนำกลุ่มควบคุม มารับการรักษาอาการนอนไม่หลับที่คลินิกแพทย์แผนไทย โรงพยาบาลเขาย้อย โดยใช้ยาตำรับอายุวัฒนะตามความสมัครใจ

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง โดยใช้สถิติพรรณนา (descriptive statistic) ได้แก่ แจกแจงความถี่และร้อยละ และวิเคราะห์คะแนนเฉลี่ยคุณภาพการนอนหลับ โดยใช้ค่าเฉลี่ย (M) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)

2. วิเคราะห์เปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยคุณภาพการนอนหลับในผู้สูงอายุที่มีภาวะนอนไม่หลับระหว่างก่อนและหลังได้รับยาอายุวัฒนะ โดยการทดสอบทีแบบไม่เป็นอิสระต่อกัน (paired t-test) ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ .05

3. วิเคราะห์เปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยคุณภาพการนอนหลับในผู้สูงอายุที่มีภาวะนอนไม่หลับระหว่างกลุ่มทดลองที่ได้รับยาอายุวัฒนะและกลุ่มควบคุมที่ใช้ยาหลอก โดยการทดสอบทีแบบเป็นอิสระต่อกัน (independent t-test) ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ .05

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยนี้ ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนสุนันทา เอกสารหมายเลข COA.1-060/202) ลงวันที่ 24 มิถุนายน พ.ศ.2564 การเข้าร่วมการวิจัยนี้เป็นไปด้วยความสมัครใจ อาสาสมัครการวิจัยสามารถถอนตัวหรือยกเลิกการวิจัยได้ตลอดเวลา ข้อมูลการวิจัยถูกเก็บเป็นความลับ และนำเสนอผลการวิจัยในภาพรวม

ผลการวิจัย

1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ผู้สูงอายุที่มีอาการนอนไม่หลับในกลุ่มทดลองที่ได้รับยาอายุวัฒนะ ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 65.00 อายุ 60-69 ปี ร้อยละ 65.00 อาชีพเป็นแม่บ้าน/พ่อบ้าน ร้อยละ 45.00 มีสถานภาพสมรส ร้อยละ 50.00 และมีการศึกษาในระดับประถมศึกษา ร้อยละ 85.00 และกลุ่มควบคุมส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 85.00 อายุ 60-69 ปี ร้อยละ 65.00 ส่วนใหญ่มีอาชีพเกษตรกร ร้อยละ 45.00 มีสถานภาพสมรส ร้อยละ 75.00 ผลการทดสอบความแตกต่างของข้อมูลส่วนบุคคลระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง โดยใช้สถิติ Chi-square (χ^2) พบว่า ไม่มีความแตกต่างกัน รายละเอียด ดังตาราง 1

ตาราง 1 จำนวน ร้อยละ และการทดสอบความแตกต่างของข้อมูลทั่วไปของผู้สูงอายุที่มีอาการนอนไม่หลับ ระหว่างกลุ่มทดลองที่ได้รับยาอายุวัฒนะ และกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก

ตัวแปร	รวม (n=40)		กลุ่มทดลอง (n=20)		กลุ่มควบคุม (n=20)		χ^2	p
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ		
เพศ							.15	.144
ชาย	10	25.00	7	35.00	3	15.00		
หญิง	30	75.00	13	65.00	17	85.00		
อายุ							.04	.503
60 – 69 ปี	26	65.00	13	65.00	13	65.00		
70 – 79 ปี	12	30.00	6	30.00	6	30.00		
มากกว่า 80 ปี	2	5.00	1	5.00	1	5.00		
อาชีพ							.15	.512
แม่บ้าน/พ่อบ้าน	14	35.00	9	45.00	5	25.00		
ค้าขาย	3	7.50	1	5.00	2	10.00		
รับจ้างทั่วไป	9	22.50	5	25.00	4	20.00		
เกษตรกร	14	35.00	5	25.00	9	45.00		
สถานภาพ							.43	.160
โสด	6	15.00	3	15.00	3	15.00		
สมรส	25	62.50	10	50.00	15	75.00		
หม้าย/หย่าร้าง	9	22.50	7	35.00	2	10.00		
ระดับการศึกษา							.52	.348
ประถมศึกษา	36	90.00	17	85.00	19	95.00		
สูงกว่าประถมศึกษา	4	10.00	3	15.00	1	5.00		

ผลการเปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยคุณภาพการนอนก่อนการทดลอง (pretest) ในกลุ่มควบคุม ($M = 13.25$, $SD = 2.12$) และกลุ่มทดลอง ($M = 11.80$, $SD = 2.78$) ด้วยสถิติ independent t-test พบว่า ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ($t = 1.85$, $p = .072$)

2. การเปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยคุณภาพการนอนหลับในผู้สูงอายุที่มีภาวะนอนไม่หลับในกลุ่มทดลอง ระหว่างก่อนและหลังได้รับยาอายุวัฒนะ ผลการวิจัยพบว่า ภายหลังได้รับยาอายุวัฒนะคะแนนเฉลี่ยคุณภาพการนอนหลับอยู่ในระดับดี ($M = 3.30, SD = 2.02$) ซึ่งต่ำกว่าก่อนการทดลอง ซึ่งอยู่ในระดับไม่ดี ($M = 11.80, SD = 2.78$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($t = 21.55, p < .05$) รายละเอียด ดังตาราง 2

ตาราง 2 ค่าเฉลี่ย (M) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) และการทดสอบที คะแนนเฉลี่ยคุณภาพการนอนหลับ ในกลุ่มทดลองผู้สูงอายุที่มีภาวะนอนไม่หลับ ระหว่างก่อนและหลังการได้รับยาอายุวัฒนะ ($n = 20$)

การทดสอบ	M	SD	ระดับ	df	t	p
ก่อนการทดลอง	13.25	2.12	ไม่ดี	19	21.55**	<.001
หลังการทดลอง	3.30	2.02	ดี			

** $p < .01$

3. การเปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยคุณภาพการนอนหลับในผู้สูงอายุที่มีภาวะนอนไม่หลับ ระหว่างกลุ่มทดลองที่ได้รับยาอายุวัฒนะและกลุ่มควบคุมที่ใช้ยาหลอก ผลการวิจัยพบว่า ผู้สูงอายุกลุ่มที่ได้รับยาอายุวัฒนะมีคะแนนเฉลี่ยคุณภาพการนอนหลับ อยู่ในระดับดี ($M = 3.30, SD = 2.02$) ซึ่งต่ำกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก ซึ่งอยู่ในระดับไม่ดี ($M = 11.40, SD = 2.45$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ ($t = 11.36, p < .05$) รายละเอียด ดังตาราง 3

ตาราง 3 ค่าเฉลี่ย (M) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) และการทดสอบที คะแนนเฉลี่ยคุณภาพการนอนหลับ ในผู้สูงอายุที่มีภาวะนอนไม่หลับ ระหว่างกลุ่มทดลองภายหลังได้รับยาอายุวัฒนะและกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก

กลุ่ม	n	M	SD	ระดับ	df	t	p
กลุ่มควบคุม	20	11.40	2.45	ไม่ดี	38	-11.36**	<.001
กลุ่มทดลอง	20	3.30	2.02	ดี			

** $p < .01$

การอภิปรายผล

ผลการเปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยคุณภาพการนอนของผู้สูงอายุที่มีภาวะนอนไม่หลับในกลุ่มทดลอง ระหว่างก่อนและหลังการให้ตำรับยาอายุวัฒนะ วันละ 2 แคปซูลก่อนนอน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ พบว่ามีคะแนนอยู่ในระดับดีและดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระดับ .05 ทั้งนี้ ตำรับยาอายุวัฒนะมีส่วนประกอบของสมุนไพร 6 ชนิด ที่มีสารหลักคือ phenolic compound, tannin และ flavonoid (Luanchoy et al., 2014) มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเป็นยาระงับประสาท/ยานอนหลับ (hypnotic-sedative activity) โดยสมุนไพรเหล่านี้ มีความเกี่ยวข้องกับระบบ gamma-aminobutyric acid type A (GABAA) receptor (Wasowski & Marder, 2012; Dwita et al., 2018) และการยับยั้ง

การทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase (Werawattanachai & Kaewamatawong, 2016; Samer et al., 2019)

การออกฤทธิ์ต่อ gamma-aminobutyric acid type A (GABAA) receptor ซึ่งเป็นเป้าหมายของยานอนหลับในกลุ่มยาระงับประสาท/ยานอนหลับ (hypnotic-sedative activity) และยาชาทั่วไป (Bruni et al., 2021) ทำให้มีระดับของสารสื่อประสาท GABA สูงขึ้น ซึ่งเป็นสารที่ช่วยส่งเสริมให้มีการนอนหลับในระยะ non-rapid eye movement (NREM) ยาวนานขึ้นและลดการนอนหลับในระยะ rapid eye movement (REM) (Watson et al., 2010) ซึ่งสมุนไพรทุกชนิดในตำรับยาอายุวัฒนะมีส่วนประกอบของสาร flavonoid (Luanchoy et al., 2014) เป็นสารทำหน้าที่เชื่อมต่อกับ GABAA receptor (Wasowski & Marder, 2012) ซึ่งมีฤทธิ์คล้ายกับกลไกของยา diazepam (Dwita et al., 2018) และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine (Wasowski & Marder, 2012) จึงทำให้กลุ่มทดลองมีคะแนนเฉลี่ยคุณภาพการนอนดีขึ้นกว่าก่อนการทดลองและดีกว่ากลุ่มควบคุม สอดคล้องกับหลักฐานเชิงประจักษ์จากการทบทวนเกี่ยวกับสมุนไพรที่ช่วยในการนอนหลับ โดยการกระตุ้นสัญญาณประสาท GABAergic ในสมอง ทั้งในแง่ของการยอมรับอย่างกว้างขวางและความปลอดภัยเมื่อเทียบกับการรักษาโดยการให้ยา (Bruni et al., 2021) จึงสามารถนำมาใช้เป็นตำรับยาสมุนไพรทางเลือกในการบรรเทาอาการนอนไม่หลับในผู้สูงอายุได้ อย่างไรก็ตามทั้งตำรับยาอายุวัฒนะ ตำรับยาสมุนไพรศุขไสยาสน์ (ณัชชา เตังเต็มวงศ์, 2564) ตำรับยาหอมเทพจิตร (เสาวลักษณ์ กิตติยามาศย์, 2558) และตำรับกลีบบัวแดง (นภัสชญา เกษรา และคณะ, 2564) ยังต้องได้รับการตรวจสอบกลไกการออกฤทธิ์ และการระบุสารประกอบจำเพาะที่มีผลต่อการนอนหลับต่อไป

สำหรับสารสกัดของยาอายุวัฒนะในการออกฤทธิ์ต้านเอนไซม์ acetylcholinesterase ทำให้มีระดับสารสื่อประสาท acetylcholine ในสมองเพิ่มขึ้น (Samer et al., 2019; อรจิรา สุขเจริญเวช และ อโรชา เรืองสุริยกิจ, 2560) ซึ่งสารสื่อประสาทนี้ ไม่ได้เป็นส่วนประกอบของยามาตรฐานทางเภสัชวิทยาของยารักษาโรคนอนไม่หลับ แม้ว่าจะมีความเกี่ยวข้องกับการนอนหลับในระยะ REM งานวิจัยเกี่ยวกับการควบคุมการนอนหลับโดย acetylcholine ส่วนใหญ่มุ่งเน้นไปที่การส่งสัญญาณโดยอาศัยตัวรับ muscarinic cholinergic (Watson et al., 2010) ซึ่งมีผลดีต่อความจำและการรักษาภาวะนอนไม่หลับในผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อม (Werawattanachai & Kaewamatawong, 2016) อย่างไรก็ตาม องค์ประกอบทางเคมีในตำรับยาอายุวัฒนะ ก็อาจส่งผลดีต่อความจำและชะลอภาวะสมองเสื่อมในกลุ่มตัวอย่างผู้สูงอายุได้

ส่วนในทฤษฎีการแพทย์แผนไทยระบุว่า โรคนอนไม่หลับมีสมุฏฐานวาตะเป็นที่ตั้ง การเกิดโรคคือโรคลมกำเริบ โดยผู้สูงอายุมีวาตะ (ธาตุลม) เมื่อธาตุลมกำเริบ ส่งผลต่อธาตุไฟมีกำลังมากทำให้ร่างกายมีความร้อนและตื่นตัวอยู่ตลอดเวลา ประกอบกับผู้สูงอายุเป็นสมุฏฐานช่วงวัยนี้ จึงมีการเจ็บป่วยทางวาตะ (ณัชชา เตังเต็มวงศ์, 2564) จึงส่งผลให้มีอาการนอนไม่หลับ การใช้ตำรับยาอายุวัฒนะเพื่อช่วยเพิ่มคุณภาพการนอนหลับให้ดียิ่งขึ้นในผู้สูงอายุ จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการดูแลสุขภาพผู้สูงอายุ

ข้อจำกัดการวิจัย

เนื่องจากในช่วงระยะการศึกษาเกิดสถานการณ์การแพร่ระบาดของโรคโควิด 19 ในพื้นที่ ทำให้ต้องเพิ่มช่องทางการติดตามให้กลุ่มตัวอย่างมาตรวจตามนัด และติดตามการรับประทานยาอย่างต่อเนื่องทางโทรศัพท์และแอปพลิเคชันต่างๆ จึงทำให้ไม่สามารถทดสอบการนอนหลับเป็นระยะๆ ได้

ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะในการนำไปใช้

นำไปใช้ในการพัฒนาแนวทางการรักษาผู้สูงอายุที่มีภาวะนอนไม่หลับ โดยใช้ตำรับยาอายุวัฒนะเพื่อเพิ่มคุณภาพการนอนหลับของผู้สูงอายุในโรงพยาบาลและเครือข่ายสุขภาพระดับอำเภอ

ข้อเสนอแนะในการวิจัยครั้งต่อไป

1. ควรเพิ่มเครื่องมือทดสอบการวัดคุณภาพการนอน โดยใช้เครื่องตรวจการนอนหลับ Polysomnography เพื่อการวัดประสิทธิภาพเชิงประจักษ์ของยาตำรับอายุวัฒนะที่ชัดเจน
2. ศึกษาติดตามคุณภาพการนอนหลับต่อเนื่อง รวมทั้งการติดตามอาการข้างเคียงข้อจำกัดในการใช้ยาในผู้สูงอายุในระยะยาวต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- กรมการพัฒนากายแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข. (2560). *แผนแม่บทแห่งชาติว่าด้วยการพัฒนาสมุนไพรไทย ฉบับที่ 1 พ.ศ.2560 – 2564* (พิมพ์ครั้งที่ 2). ทีเอส อินเทอร์เน็ต.
- กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข. (2555). *รหัสยาแผนไทย 24 หลัก*. https://www.dtam.moph.go.th/images/document/thai-med/No_01-103.xls
- ณัชชา เตังเต็มวงศ์ (2564). ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของตำรับยาสมุนไพรศุขไสยาสน์ในโรคนอนไม่หลับเรื้อรัง: การศึกษาย้อนหลังเบื้องต้นในโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร. *วารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก*, 19(2), 331-334.
- ตะวันชัย จิระประมุขพิทักษ์, และ วรณัฐ ตันชัยสวัสดิ์. (2540). ปัญหาคุณภาพการนอนหลับของพยาบาลประจำการโรงพยาบาลสงขลานครินทร์. *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย*, 42(3), 123-132.
- นภัสชญากา เกษรา, อาริวรรณ ตันทัพไทย, ปวีศรรา คัมภีร์ธัม, และ กัญญารัตน์ ระลึกชอบ. (2564). การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของตำรับกลีบบัวแดงในผู้ที่มีอาการนอนไม่หลับ. *วารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก*, 19(1), 34-48.
- นันทิศา จ้อยชะรัต, และ สุรศักดิ์ ลิ้มสุวรรณ. (2556). ฤทธิ์ทางชีวภาพของพืชสกุล Albizia Biological Activities of Albizia spp. *วารสารวิทยาศาสตร์ มข.*, 41(3), 542-566.

- ปทุมณา ชุมพรธำยี่. (2559). ยาอายุวัฒนะตามหลักการแพทย์แผนไทย. ใน สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนสุนันทา, *การประชุมสวนสุนันทาวิชาการระดับชาติ ครั้งที่ 5 พ.ศ. 2559 การวิจัยเพื่อยั่งยืน* (หน้า 129-137). มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนสุนันทา.
- พินิต ชินสร้อย, และ กรมวิชฌ์ แมลงภูทอง. (2563). นวดไทยกับการบำบัดอาการนอนไม่หลับ. ใน กรมการแพทย์ แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข, *สารประชุมวิชาการประจำปี การแพทย์ แผนไทย การแพทย์พื้นบ้านและการแพทย์ทางเลือกแห่งชาติ ครั้งที่ 17: นวดไทย สมุนไพรไทย สร้างสุขทุกวัย* (หน้า 106-110). กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข.
- ลดาวลย์ พันธุ์พาณิชย์. (2563). ปัญหาการนอนหลับในผู้สูงอายุและแนวทางการจัดการทางการพยาบาล. *วารสารพยาบาลศาสตร์และสุขภาพ*, 43(1), 139-150.
- สถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. (2558). *แนวทางการดูแลรักษา กลุ่มอาการสูงอายุ*. อีส ออกัส.
- สมเด็จพระเจ้าบรมวงศ์เธอกรมพระยาปวเรศวริยาลงกรณ์. (2464). *ตำรายาพิเศษของสมเด็จพระเจ้าบรมวงศ์เธอกรมพระยาปวเรศวริยาลงกรณ์*. โสภณพิพรรฒธนากร. http://eresource.car.chula.ac.th/chula-ebooks/redirect.php?name=clra53_0134
- สฤณีพงศ์ แซ่หลี่, และ ปิยะภัทร เดชพระธรรม. (2560). การศึกษาความตรงเชิงเกณฑ์ของแบบสอบถาม PHQ-9 และ PHQ-2 ฉบับภาษาไทย ในการคัดกรองโรคซึมเศร้าในผู้สูงอายุชาวไทย. *เวชศาสตร์พื้นฟูสาร*, 27(1), 30-37.
- สำนักงานสภาพัฒนาการเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ. (2562). *รายงานการศึกษาผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างประชากรและข้อเสนอแนะเชิงนโยบายต่อการพัฒนาประเทศ จากผลการคาดประมาณประชากรของประเทศไทย*. อมรินทร์.
- สุภาภรณ์ ปิตีพร. (2559). *บอระเพ็ดกับภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วยพาร์กินสัน*. พิมพ์ดี.
- เสาวลักษณ์ กิตติยามาศย์. (2558). *ผลของยาไทยตำรับยาหอมเทพจิตรต่อคุณภาพการนอนในผู้ที่มีภาวะนอนไม่หลับ* [วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต ไม่ได้ตีพิมพ์]. มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง.
- อรจิรา สุขเจริญเวช, และ อรุชา เรืองสุริยกิจ. (2560). *การศึกษาฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะเซทิลโคลีนเอสเตอเรส และฤทธิ์ต้านออกซิเดชันของตำรับยาอายุวัฒนะ*. คณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยมหิดล. <https://pharmacy.mahidol.ac.th/th/service-research-special-abstract.php?num=41&year=2560>
- อารยา ข้อคำ. (2560). สารพฤษเคมีจากพริกไทยดำและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา. *วารสารวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏภูเก็ต*, 1(2), 28-39.
- Bruni, O., Ferini-Strambi, L., Giacomoni, E., & Pellegrino, P. (2021). Herbal remedies and their possible effect on the GABAergic system and sleep. *Nutrients*, 13(2), Article 530. <https://doi.org/10.3390/nu13020530>

- Dwita, L. P., Dewanti, E., Ladeska, V., Sediarto, S., Muntashir, A., Safni, U., & Sari, R. W. (2018). Neuropharmacological activity of nut grass (*Cyperus Rotundus* L.) rhizome fraction. *Pharmaciana*, 8(2), 217-224.
- Gautam, A., Kaur, H., Kaur, A., Prashar, P. K., Sood, A., Singh, S. K., Gulati, M., Pandey, N. K., & Kumar, B. (2020). *Tinospora cordifolia*: A successful story from botanical background to pharmaceutical product. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13(11), 5620-5630.
- Luanchoy, S., Tiangkul, S., Wongkrajang, Y., Tamsiririrkul, R., Peungvicha, P., & Nakornchai, S. (2014). Antioxidant activity of a Thai traditional formula for longevity. *Mahidol University Journal of Pharmaceutical Sciences*, 41(3), 1-5.
- McCleery, J., & Sharpley, A. L. (2020). Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, Article CD009178. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009178.pub4>
- Samariya, K., & Sarin, R. (2013). Isolation and identification of flavonoids from *Cyperus Rotundus* Linn. in vivo and in vitro. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 3(2), 109-113.
- Samer, J., Sukcharoenvech, O., Ruangsuriyakij, A., Pratuangdejkul, J., Saengklub, N., & Kitphati, W. (2019). Study on antioxidant and anti-acetylcholinesterase activities of aqueous extracts of Ayuwatana recipes. *Journal of Physiological and Biomedical Sciences*, 32(2), 66-70.
- Trongsakul, S., Lambert, R., Clark, A., Wongpakaran, N., & Cross, J. (2015). Development of the Thai version of Mini-Cog, a brief cognitive screening test. *Geriatrics & Gerontology International*, 15(5), 594-600.
- Wasowski, C., & Marder, M. (2012). Flavonoids as GABAA receptor ligands: The whole story?. *Journal of Experimental Pharmacology*, 4, 9-24.
- Watson, C. J., Baghdoyan, H. A., & Lydic, R. (2010). Neuropharmacology of sleep and wakefulness. *Sleep Medicine Clinics*, 5(4), 513-528.
- Werawattanachai, N., & Kaewamatawong, R. (2016). Screening for acetylcholinesterase inhibitory activity from the Piperaceae. *Journal of Science and Technology, Ubon Ratchathani University*, 18(3), 25-25.

สารพฤกษเคมีจากพริกไทยดำและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Phytochemicals from *Piper nigrum* and their pharmacological effects

อารยา ช่อคำ*

สาขาสาธารณสุขศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏภูเก็ต ภูเก็ต 83000

บทคัดย่อ

พริกไทยดำเป็นสมุนไพรพื้นบ้านที่นิยมใช้กันมาอย่างยาวนานและแพร่หลาย ผลของพริกไทยดำมีรสเผ็ดร้อน นิยมนำมาใช้ในการปรุงอาหารเพิ่มรสชาติและใช้เป็นยาสมุนไพรในการรักษาโรคบางชนิด โดยพบว่าภายในผลพริกไทยดำประกอบด้วยสารอัลคาลอยด์ ฟลาโวน ฟลาโวนอยด์ สเตียรอยด์ แทนนิน ซาโปนิน ฟีนอล ไกลโคไซด์ เทอร์ปีน และลิแกน เป็นต้น ซึ่งสารเหล่านี้เป็นพฤกษเคมีที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลากหลาย เช่น ด้านอาการท้องเสีย ด้านอาการหอบหืด ด้านการอักเสบ ป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด ด้านอาการไข้ ด้านภาวะซึมเศร้า และด้านมะเร็งหลายชนิด ดังนั้นในบทความปริทัศน์นี้เป็นการรวบรวมสารพฤกษเคมีในพริกไทยดำพร้อมทั้งกลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารเหล่านั้น

Abstract

Piper nigrum Linn. (Black pepper) has long been widely used in traditional medicines. Peppercorns used as a hot and pungent spice for flavoring food, as well as for the treatment in some diseases. It is known that many constituents, alkaloids, flavones, flavonoids, steroids, tannins, saponins, phenols, glycosides, terpenes and lignans. These compounds are called phytochemicals which several pharmacological properties, such as anti-diarrheal, anti-asthmatic, anti-inflammatory, cardiovascular protective, anti-pyretic, anti-depression and anti-cancer activities. Therefore, in this review provides a summary of phytochemicals from black pepper and its mechanism of actions in pharmacology.

Keywords: *Piper nigrum*, phytochemicals, pharmacological effects

* ผู้ประสานงาน (Corresponding Author)

E-mail: arayakhoka@gmail.com



บทนำ

พริกไทยดำ (black pepper) มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Piper nigrum* Linn. อยู่ในวงศ์ Piperaceae สกุล *Piper* อาณาจักร Plantae เป็นพืชไม้เลื้อย ลำต้นที่เจริญเต็มที่มีความสูงประมาณ 4 เมตร ใบมีรูปไข่ โคนใบใหญ่ ปลายใบแหลม ยาวประมาณ 7-15 เซนติเมตร [1] หากมีแกนยึดเกาะ ลำต้นจะโตเป็นพุ่ม (ภาพที่ 1) สามารถเจริญเติบโตได้ดีในเขตร้อนชื้น ผลของพริกไทยดำมีขนาดเล็กมีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 3-4 มิลลิเมตร ผลอ่อนจะมีสีเขียวเป็นพวง รูปร่างกลม ผิวเรียบ (ภาพที่ 2) ส่วนผลสุกจะมีสีดำ ผิวขรุขระ เมื่อนำผลสุกมากำจัดเปลือกออกจะได้พริกไทยขาว ซึ่งมีกลิ่นหอมน้อยกว่า เนื่องจากเปลือกสีดำซึ่งมีน้ำมันหอมระเหยถูกกำจัดออกไป (ภาพที่ 3) [1], [2] พริกไทยดำเป็นสมุนไพรที่นิยมใช้กันอย่างกว้างขวาง โดยเฉพาะประเทศศรีลังกา บราซิล มาเลเซีย ไทย อินโดนีเซีย และอินเดีย เป็นต้น จึงได้รับการขนานนามว่าเป็น “ราชาแห่งเครื่องเทศ” (The King of spices) [1]



ภาพที่ 1 ลำต้นของพริกไทยดำ [2]



ภาพที่ 2 ผลอ่อนของพริกไทยดำ [2]

ในผลของพริกไทยดำประกอบด้วยกลุ่มสารพฤกษเคมีหลายชนิด เช่น อัลคาลอยด์ (alkaloids) [3], [4], [7] ฟลาโวน (flavones) [4] ฟลาโวนอยด์ (flavonoids) สเตียรอยด์ (steroids) [7] แทนนิน (tannins) ซาโปนิน (saponins) ฟีนอล (phenols) [4], [7] ไกลโคไซด์ (glycosides) [4] เทอร์ปีน (terpenes) [5], [6] และลิกแนน (lignans) [8] เป็นต้น โดยจะพบปริมาณของอัลคาลอยด์ได้มากที่สุด นอกจากนี้ยังพบว่ามีสารอื่น ๆ ที่อยู่ในตระกูล *Piper* มีสารพฤกษเคมีเหล่านี้อยู่เช่นเดียวกัน แต่ปริมาณอาจแตกต่างกัน [3] ซึ่งสารเหล่านี้เป็นส่วนประกอบที่ทำให้พริกไทยดำมีฤทธิ์ในการป้องกันหรือรักษาอาการและโรคบางชนิดได้ เช่น สารพิเพอริน (piperine) ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ [9] มีฤทธิ์ลดปวดและต้านอาการชักในหนูทดลอง [10] ป้องกันความเสื่อมของระบบประสาทในหนูทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นโรคอัลไซเมอร์ [11] สารพิเพอราไมด์ (piperamide) มีฤทธิ์ทำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งเต้านม [12] สารสกัดหยาบพริกไทยดำ (crude extract)

ซึ่งประกอบด้วยพฤษเคมีหลาย ๆ กลุ่มพบว่ามียุทธียับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Leishmania donovani* ซึ่งเป็นเชื้อจุลชีพที่ทำให้เกิดโรคไลชมาเนีย [13] มียุทธียับยั้งเชื้อแบคทีเรียชนิด *Escherichia coli* และ *Staphylococcus aureus* [14], [15] ด้านการเจริญเติบโตของเชื้อ *Candida albicans* ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดเชื้อรา [15] ด้านการเกิดอนุมูลอิสระ [16] และด้านอาการท้องเสีย [17] ซึ่งจะเห็นได้ว่าการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับสารประกอบต่าง ๆ ในพริกไทยดำ และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารมาอย่างต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน ดังนั้นบทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมสารพฤษเคมีหลักที่พบมากในพริกไทยดำ และกลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารต่าง ๆ เหล่านี้ เพื่อเป็นข้อมูลในการต่อยอดศึกษาวิจัยเพิ่มเติม

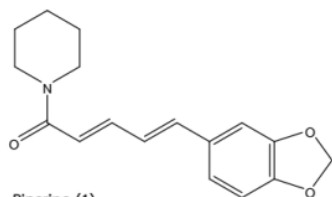


ภาพที่ 3 ผลสุกพริกไทยดำและผลสุกที่กำลังจัดเปลือกออก [2]

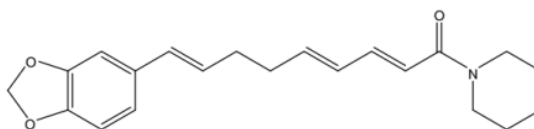
องค์ประกอบหลักและโครงสร้างทางเคมีของสารพฤษเคมีในพริกไทยดำ

พบว่าในพริกไทยดำแห้งน้ำหนัก 100 กรัม จะประกอบด้วยน้ำ 9.5-12.0 กรัม

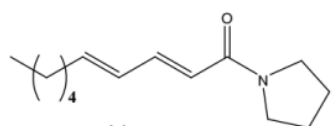
แป้ง (starch) 25.8-44.8 กรัม เส้นใย (fiber) 9.7-17.2 กรัม โปรตีน 10.9-12.7 กรัม ฟิเพอริน 4.9-7.7% น้ำมันหอมระเหย ซึ่งส่วนใหญ่เป็นสารกลุ่ม monoterpenes และ ses-qui-terpenes 1.0-1.8% [18] จากการศึกษาสาร พฤษเคมีในผลพริกไทยดำพบสารอัลคาลอยด์พวกเอไมด์ (amides) ชนิดต่าง ๆ เช่น พวก piperidine amides ได้แก่ ฟิเพอริน (piperine) (1) ไดไฮโดรฟิเพอโนนาลีน (dihydropiperonaline) (2) พวก pyrrolidine amides เช่น ซาร์เมนทีน (sarmentine) (3) ซาร์เมนโทซีน (sarmentosine) (4) พวก isobutyl amides ได้แก่ ฟิเพอราไมด์ (piperamide) (5) เรโทรแฟรคทาไมด์เอ (retrofractamide A) (6) เพลลิตอรีน (pellitorine) (7) และฟิเพอริไซด์ (pipericide) (8) และพวก phenolic amides เช่น N-trans-feruloyl tyramine (9) เป็นต้น [3], [19] นอกจากนี้ยังพบสารกลุ่ม monoterpenes เช่น เมอร์ซีน (myrcene) (10) ลิโมนีน (limonene) (11) เทอร์ปีโนลีน (terpinolene) (12) และสารกลุ่ม sesquiterpenes เช่น คาลามีนีน (calamenene) (13) เบต้า-อีลีมีน (β -elemene) (14) คาริโอฟิลลีน (caryophyllene) เป็นต้น [3], [20] โดยตัวอย่างโครงสร้างทางเคมีของสารประกอบต่าง ๆ ที่พบในผลพริกไทยดำแสดงดังภาพที่ 4 (1-14)



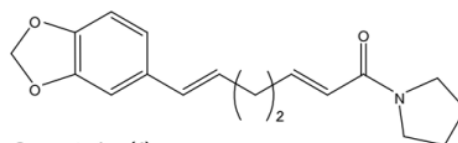
Piperine (1)



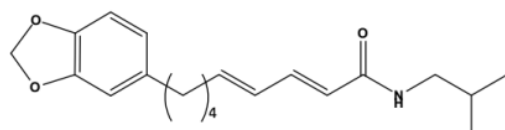
Dihydropiperponaline (2)



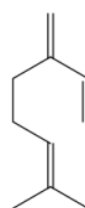
Sarmentine (3)



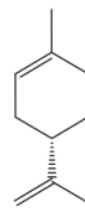
Sarmentosine (4)



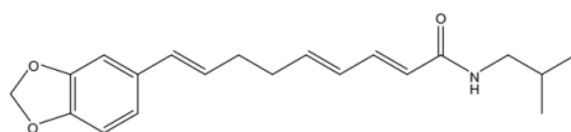
Piperamide (5)



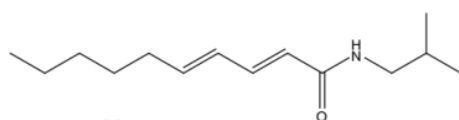
Myrcene (10)



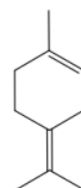
(-)-Limonene (11)



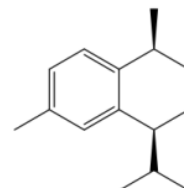
Retrofractamide A (6)



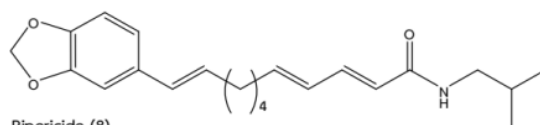
Pellitorine (7)



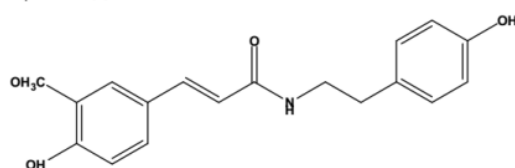
Terpinolene (12)



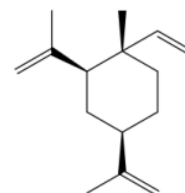
Calamenene (13)



Pipericide (8)



N-trans-feruloyl tyramine (9)



Beta-elemene (14)

ภาพที่ 4 โครงสร้างของสารประกอบที่พบในพริกไทยดำ

กลไก การออกฤทธิ์ ทางเภสัชวิทยา ของพฤษเคมีในพริกไทยดำ

ฤทธิ์ต้านอาการท้องเสีย (anti-diarrheal activity) อาการท้องเสียเกิดจากการบีบตัวของลำไส้ที่มากกว่าปกติและมีการหลั่งของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ออกมาสู่ภายในท่อลำไส้มากเกินไป ได้มีการศึกษาในหนูทดลองโดยเหนี่ยวนำให้หนูทดลองท้องเสียด้วยน้ำมันละหุ่ง (castor oil) และแมกนีเซียมซัลเฟต (magnesium sulphate; $MgSO_4$) จากนั้นจึงให้สารสกัดหยาบจากพริกไทยดำ พบว่าสารจากพริกไทยดำมีส่วนของอัลคาลอยด์เป็นหลักคาร์โบไฮเดรตบางชนิดและสารอื่น ๆ ซึ่งมีส่วนช่วยให้ลำไส้ลดการหลั่งน้ำและอิเล็กโทรไลต์ (antisecretory effect) และลดการบีบตัวของลำไส้ (antimotility effect) ในขณะเดียวกันสารในพริกไทยดำยังเพิ่มการดูดน้ำและอิเล็กโทรไลต์กลับเข้าสู่ร่างกาย นอกจากนี้ยังพบว่าสารมีการยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน (prostaglandin) ซึ่งเป็นอีกสาเหตุของการเกิดท้องเสียอีกด้วย [17], [21] ซึ่งกลไกอาจเกิดจากสารไปยับยั้งการทำงานของ cyclic adenosine mono phosphate (cAMP) ที่ผนังลำไส้ ส่งผลให้ Ca^{2+} เข้าสู่เซลล์ลำไส้ลดลง ดังนั้น Cl^- channels และ K^+ channels จึงปิดลง การหลั่งของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ออกสู่ภายในลำไส้จึงลดลง [22]

ฤทธิ์ในการลดปวด และต้านการอักเสบ (analgesic และ anti-inflammatory activity) ได้มีการศึกษาทดลองโดยเหนี่ยวนำให้หนูทดลองเกิดโรคข้ออักเสบ (arthritis) จากนั้นจึงให้สารพิเพอริน พบว่าสารสามารถช่วยลดอาการปวดและการรับรู้ความเจ็บปวดในหนูทดลองลดลง โดยสารจากพริกไทยดำจะไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ matrix metalloproteinases ชนิดที่ 1 และ 13 (MMP-1 และ MMP-13) ซึ่งทั้ง MMP-1 และ MMP-13 ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์สลายเนื้อเยื่อคอลลาเจน (collagenases) ที่บริเวณข้อกระดูกอ่อน ดังนั้นเมื่อเอนไซม์เหล่านี้ถูกยับยั้งอาการปวดจึงทุเลาลง [23] ในขณะเดียวกันยังพบว่า พิเพอรินจะยับยั้งการสร้างสารสื่อกลางที่ก่อให้เกิดการอักเสบ (pro-inflammatory mediators) ได้แก่ interleukin-6 (IL-6) และ prosta glandin E_2 (PGE_2) ซึ่งเป็นสารกระตุ้นให้เกิดการปวดและการอักเสบ [23] และมีรายงานอีกว่าสารจากพริกไทยดำอาจไปยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase-2 โดยตรง ส่งผลให้ PGE_2 ถูกสร้างลดลง [24]

ฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งชนิดต่าง ๆ (anti-cancer activity) ปัจจุบันได้มีการนำสารสกัดจากพริกไทยดำมาศึกษาฤทธิ์ในการต้านเซลล์มะเร็งหลายชนิด และพบว่าส่วนใหญ่สารสกัดสามารถฆ่าเซลล์มะเร็งได้จริง โดยผ่านกลไกการออกฤทธิ์ในระดับของ

โมเลกุลที่ค่อนข้างละเอียดและแตกต่างกันในเซลล์มะเร็งแต่ละชนิด เนื่องจากมีลักษณะเฉพาะและสาเหตุการเกิดมะเร็งที่แตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลาย ๆ อย่างที่เหนี่ยวนำให้เกิดมะเร็ง ฤทธิ์ในการต้านเซลล์มะเร็งของสารสกัดพริกไทยดำ เช่น สารฟิเพอรินมีฤทธิ์ต้านมะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate cancer) จากการ ศึกษาในเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากเพาะเลี้ยง มีค่า IC_{50} ประมาณ 17.12 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร กลไกการออกฤทธิ์ในระดับโมเลกุลของสารฟิเพอรินต่อการต้านมะเร็งต่อมลูกหมากคือ ยับยั้งการทำงานของ NF- κ B, STAT-3 และตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen receptor, AR) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ต่อมลูกหมาก [25] และในปีเดียวกันมีการศึกษาของ Ouyang และคณะ ได้ศึกษาฤทธิ์ของสารฟิเพอรินจากพริกไทยดำต่อการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากเพาะเลี้ยงชนิด DU145, PC-3 และ LNCaP พบว่าสารฟิเพอรินยับยั้งวัฏจักรเซลล์โดยเพิ่มระดับโปรตีน p21 และ p27 ซึ่งเป็นโปรตีนที่เหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งและลดระดับโปรตีนที่กระตุ้นการเจริญของเซลล์มะเร็ง ได้แก่ cyclin D1 และ cyclin A [26]

ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant activity) อนุมูลอิสระ (free radical) เป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดมะเร็ง การหนาแน่นและแข็งตัวของหลอดเลือด

แดง (atherosclerosis) และอื่น ๆ อีกมากมาย มีการศึกษาพบว่าสารประกอบ phenolic acids และ flavonoids ที่เป็นองค์ประกอบในพริกไทยดำมีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ [1], [27] โดยออกฤทธิ์ผ่านหลายกลไก เช่น กระตุ้นการดักจับอนุมูลอิสระ (radical scavenging activity) เพิ่มกระบวนการ transition metal chelating activity ยับยั้งกระบวนการเกิด lipid peroxidation ที่เยื่อหุ้มเซลล์ และป้องกันการเกิดความเสียหายต่อดีเอ็นเอ (DNA damage protective) [27], [28]

ฤทธิ์ต้านเชื้อจุลินทรีย์ (antimicrobial activity) ได้มีการศึกษาพบว่าสารสกัดจากพริกไทยดำมีความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก เช่น *S. aureus*, *E. coli*, *B. megaterium*, *B. sphaericus*, *B. polymyxa* ได้ดีกว่าแบคทีเรียแกรมลบ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับผนังเซลล์และเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรีย [28] โดยพบว่าสารสกัดจะไปทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรีย ส่งผลให้สูญเสียความสามารถในการซึมผ่าน (membrane permeability) และเกิดการแตก หรือฉีกขาดของเยื่อหุ้มเซลล์จนเกิดการรั่วของไซโทพลาสซึม (cytoplasmic content) ออกมาภายนอกเซลล์ นอกจากนี้ยังพบว่าสารสกัดจะไปรบกวนกระบวนการหายใจระดับเซลล์โดยยับยั้ง tricarboxylic acid (TCA) cycle ส่งผลให้ปริมาณของ pyruvic acid เพิ่มขึ้น

ในขณะที่ ATP ซึ่งเป็นพลังงานภายในเซลล์ลดลง [14] และมีรายงานอีกว่า หากได้รับสารจากพริกไทยดำในขนาดต่ำ ๆ จะมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญของเชื้อรา (fungistatic) แต่หากได้รับในปริมาณที่สูงจะมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อรา (fungicidal) [29]

ฤทธิ์การลดความดันโลหิต (anti-hypertensive activity) ความดันโลหิตสูงเกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดจากหลาย ๆ สาเหตุ และมีกลไกการเกิดโรคที่แตกต่างกัน ได้มีการนำสารจากพริกไทยดำมาทดลองฤทธิ์ลดความดันโลหิตในสัตว์ทดลองทั้งในหนูและกระต่าย พบว่าสารสกัดสามารถลดความดันโลหิตได้โดยผ่านกลไกของ Ca^{2+} movement ซึ่งจะมีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือด ในภาวะปกติ Ca^{2+} ภายนอกเซลล์จะเข้าสู่ภายในเซลล์โดยผ่านทาง L-type Ca^{2+} channels ที่อยู่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ และ Ca^{2+} ที่เข้าสู่เซลล์จะไปกระตุ้นให้มีการหลั่ง Ca^{2+} จากภายในเซลล์ (intracellular Ca^{2+}) ซึ่งจะถูกหลั่งออกมาจาก sarcoplasmic reticulum (SR) ในปริมาณที่เหมาะสม เมื่อมีตัวกระตุ้นต่าง ๆ มารบกวน Ca^{2+} movement ของเซลล์ อาจส่งผลให้ปริมาณของ Ca^{2+} ภายในเซลล์สูงขึ้น ทำให้เกิดการหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่หลอดเลือด จึงเกิดการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) ซึ่งสารจากพริกไทยดำสามารถลดความดันโลหิตโดยการยับยั้งผ่าน

กลไกนี้ และในปัจจุบันได้มีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตผ่านกลไกอื่น ๆ อีกมากมาย [30]

ฤทธิ์ในการลดไข้ (anti-pyretic activity) พบว่าสารสกัดหยาบจากพริกไทยดำซึ่งประกอบด้วยสารพฤกษเคมีหลายกลุ่ม เช่น อัลคาลอยด์ ฟลาโวนอยด์ และสเตียรอยด์ เป็นต้น โดยเชื่อว่าสารในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ลดอุณหภูมิร่างกาย (body temperature) [31], [32] โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ คือ สารสกัดจะไปยับยั้งการหลั่งสารสื่อกลางที่ก่อให้เกิดการอักเสบ (inflammatory mediators) เช่น cytokines, interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) และ tumor necrosis factor (TNF) เป็นต้น รวมทั้งยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase (COX-2) จึงมีการสร้าง PGE2 ลดลง ซึ่ง PGE2 จะมีผลต่อสมองส่วนไฮโปทาลามัส (hypothalamus) ที่เป็นศูนย์ควบคุมอุณหภูมิร่างกาย หากปริมาณ PGE2 เพิ่มขึ้นจะไปกระตุ้นไฮโปทาลามัสให้เพิ่ม set point ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดอาการไข้ [32]

ฤทธิ์ต้านอาการชัก (anti-convulsant activity) อาการชักเกิดจากความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้า และสารสื่อประสาทต่าง ๆ (neurotransmitters) ภายในสมอง ปริมาณของ glutamate และ aspartate ซึ่งเป็นกรดอะมิโนชนิดกระตุ้น

(excitatory amino acids) ในสมองที่จะเหนี่ยวนำให้เกิดอาการชักหากได้รับการกระตุ้นมากเกินไป เมื่อกรดอะมิโนเหล่านี้ไปจับกับ NMDA-subtype of glutamate receptor จะเหนี่ยวนำให้ Ca^{2+} เข้าสู่เซลล์ประสาท ส่งผลให้มีการทำงานของเอนไซม์ neuronal nitric oxide synthase (nNOS) การสร้าง nitric oxide (NO) จึงเพิ่มมากขึ้น และมีการส่งสัญญาณประสาทแบบกระตุ้นที่มากเกินไปจนเกิดอาการชัก ส่วนกรดอะมิโนชนิดยับยั้ง (inhibitory amino acids) ได้แก่ GABA และ glycine ซึ่ง GABA จะไปจับกับ GABA_A receptor ส่งผลให้ปริมาณ Cl^- เข้าสู่เซลล์ประสาทมากขึ้น เกิดการส่งสัญญาณแบบยับยั้ง หรือเกิดภาวะ hyperpolarization ซึ่งต้านอาการชักได้ [33] พบว่าสารพิเพอริดีนและพิเพอรินจากพริกไทยดำจะลดปริมาณของ glutamate และเพิ่มปริมาณของ GABA [33], [34] จึงทำให้อาการชักไม่เกิดขึ้น

บทสรุป

พริกไทยดำเป็นสมุนไพรพื้นบ้านที่หาได้ง่าย ราคาถูก และมีประโยชน์หลากหลาย จากการที่พริกไทยดำมีสารพฤกษเคมี และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายอย่าง จึงจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ในระดับโมเลกุลที่ละเอียดของสารต่าง ๆ เพื่อนำมาพัฒนาเป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคได้จริงในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- [1] Damanhour, Z. A. (2014). A review on therapeutic potential of *Piper nigrum* L. (black pepper): the king of spices. *J Med Aromat Plants*. 3, 1-6.
- [2] Ahmad, N., Fazal, H., Abbasi, B. H., Farooq, S., Ali, M., Khan, M. A. (2012). Biological role of *Piper nigrum* L. (black pepper): A review. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2, S1945-53.
- [3] Parmar, V. S., Jain, C. S., Bisht, S. K., Jain, R., Taneja, P., Jha, A., et al. (1997). Phytochemistry of the genus *Piper*. *Phytochemistry*. 46, 597-673.
- [4] Shetty, S., Vijayalaxmi, K. K. (2017). Phytochemical investigation of extract/solvent fractions of *Piper nigrum* Linn. seeds and *Piper betle* Linn. leaves. *IJPBS*. 3, 344-349.
- [5] Gupta, A., Gupta, M., Gupta, S. (2013). Isolation of piperine and few sesquiterpenes from the cold petroleum ether extract of *Piper nigrum* (black pepper) and its antibacterial activity. *IJPPR*. 5, 101-105.



- [6] Orav, A., Stulova, I., Kailas, T., Müürisepp, M. (2004). Effect of storage on the essential oil composition of *Piper nigrum* L. fruits of different ripening states. *J Agric Food Chem.* 52, 2582-2586.
- [7] Ahmad, A., Husain, A., Mujeeb, M., Khan, S. A., Alhadrami, H. A., Bhandarib, A. (2015). Quantification of total phenol, flavonoid content and pharmacognostical evaluation including HPTLC fingerprinting for the standardization of *Piper nigrum* Linn fruits. *Asian Pac J Trop Biomed.* 5, 101-107.
- [8] Rifai, Y., Aswad, M., Subehan. (2012). A new lignan from *Piper nigrum* fruit. *IJCAS.* 3, 1585-1586.
- [9] Tasleem, F., Azhar, I., Ali, S. N., Perveen, S., Mahmood, Z. A. (2014). Analgesic and anti-inflammatory activities of *Piper nigrum* L. *Asian Pac J Trop Med.* 7 (Suppl 1), S461-S468.
- [10] Bukhari, I. A., Alhumayyd, M. S., Mahesar, A. L., Gilani, A. H. (2013). The analgesic and anticonvulsant effects of piperine in mice. *J Physiol Pharmacol.* 6, 789-794.
- [11] Chonpathompikunlert, P., Wattanathorn, J., Muchimapura, S. (2010). Piperine, the main alkaloid of Thai black pepper, protects against neurodegeneration and cognitive impairment in animal model of cognitive deficit like condition of Alzheimer's disease. *Food Chem Toxicol.* 48, 798-802.
- [12] de Souza, G. V. M., Kwiecinski, M. R., Santos, M. N. S., Ourique, F., Porfirio, C. L. S., Andreguetti, R. R., et al. (2016). *Piper nigrum* ethanolic extract rich in piperamides causes ROS overproduction, oxidative damage in DNA leading to cell cycle arrest and apoptosis in cancer cells. *J Ethnopharmacol.* 189, 139-47.
- [13] Moura, C. D. F., Amaral, A.C., Machado, G. M., Leon, L. L., Silva, J. R. (2012). Chemical and biological analyses of the essential oils and main constituents of *Piper* species. *Molecules.* 17, 1819-1829.



- [14] Zou, L., Hu, Y. Y., Chen, W. X. (2015). Antibacterial mechanism and activities of black pepper chloroform extract. *J Food Sci Technol.* 52, 8196–8203.
- [15] Kalunta, C. G. (2017). Antimicrobial effect of different seed extracts of *Piper nigrum* against *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Candida albican*. *Biotechnol Res.* 3, 71-76.
- [16] Nahak, G., Sahu, R.K. (2011). Phytochemical evaluation and antioxidant activity of *Piper cubeba* and *Piper nigrum*. *J. Appl. Pharm. Sci.* 8, 153-157.
- [17] Shamkuwar, P. B., Shahi, S. R., Jadhav, S. T. (2012). Evaluation of antidiarrhoeal effect of black pepper (*Piper nigrum* L.). *AJPSKY.* 2, 48-53.
- [18] Nelson, S. C., Cannon-Eger, K. T. (2011). Farm and forestry production and marketing profile for black pepper (*P. nigrum*). USA: Permanent Agriculture Resources.
- [19] Pradip, G., Vijay, C., Priya, S., Sujata, L., Mahendra, H., Harish, L., et al. (2014). Recent alkaloids from *Dalbergia sissoo* and various herbs as anticancer agents. *International Journal of Traditional System of Medicine.* 1, 28-33.
- [20] Souza, M. T., Almeida, J. R., Araujo, A. A., Duarte, M. C., Gelain, D. P., Moreira, J. C., et al. (2014). Structure activity relationship of terpenes with anti-inflammatory profile – a systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 115, 244-56.
- [21] Dubreuil, J. D. (2013). Antibacterial and antidiarrheal activities of plant products against enterotoxinogenic *Escherichia coli*. *Toxins.* 5, 2009-2041.
- [22] Pongkorpsakol, P., Wongkrasant, P., Kum pun, S., Chatsudthipong, V., Muanprasat. C. (2015). Inhibition of intestinal chloride secretion by piperine as a cellular basis for the antisecretory effect of black peppers. *Pharmacol Res.* 100, 271-280.



- [23] Bang, J. S., Oh, D. H., Choi, H. M., Sur, B., Lim, S., Kim, J. Y., et al. (2009). Anti-inflammatory and antiarthritic effects of piperine in human interleukin-1 β -stimulated fibroblast-like synoviocytes and in rat arthritis models. *Arthritis Res Ther.* 11, R49.
- [24] Tasleem, F., Azhar, I., Ali, S. N., Perveen, S., Mahmood, Z. A. (2014). Analgesic and anti-inflammatory activities of *Piper nigrum* L. *Asian Pac J Trop Med.* 7 (Suppl 1), S461-8.
- [25] Samykutty, A., Shetty, A., Dakshinamoorthy, G., Bartik, M., Johnson, G., et al. (2013). Piperine, a bioactive component of pepper spice exerts therapeutic effects on androgen dependent and androgen independent prostate cancer cells. *PLOS ONE.* 8, e65889.
- [26] Ouyang, D., Zeng, L., Pan, H., Xu, L., Wang, Y., Liu, K., et al. (2013). Piperine inhibits the proliferation of human prostate cancer cells via induction of cell cycle arrest and autophagy. *Food Chem Toxicol.* 60, 424-430.
- [27] Sruthi, D., Zachariah, T. (2017). In vitro antioxidant activity and cytotoxicity of sequential extracts from selected black pepper (*Piper nigrum* L.) varieties and *Piper* species. *IFRJ.* 24, 75-85.
- [28] Zhang, L. L., Xu, J. G. (2015). Comparative study on antioxidant activity of essential oil from white and black pepper. *EJFST.* 3, 10-16.
- [29] Rani, S. K., Neeti, S., Udaysree. (2013). Antimicrobial activity of black pepper (*Piper nigrum* L.). *GJP.* 7, 87-90.
- [30] Taqvi, S. I. H., Shah, A. J., Gilani, A. H. (2008). Blood pressure lowering and vaso modulator effects of piperine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 52, 452-458.
- [31] Sabina, E. P., Nasreen, A., Vedi, M., Rasool, M. (2013). Analgesic, antipyretic and ulcerogenic effects of piperine: an active ingredient of pepper. *J. Pharm. Sci. & Res.* 5, 203-206.
- [32] Pavani, A. N., Somashekara, S. C., Jagannat, N., Govindadas, D., Shravani, P. (2013). Anti-pyretic activity of *Piper nigrum* in Wistar



albino rats. *Int J Pharm Biomed Res.* 4, 167-169.

- [33] da Cruz, G. M., Felipe, C. F., Scorza, F. A., da Costa, M. A., Tavares, A. F., Menezes, M. L., et al. (2013). Piperine decreases pilocarpine-induced convulsions by GABAergic mechanisms. *Pharmacol Biochem Behav.* 104, 144-153.
- [34] Mishra, A., Punia, J. K., Bladen, C., Zamponi, G. W., Goel, R. K. (2015). Anti convulsant mechanisms of piperine, a piperidine alkaloid. *Channels.* 5, 317-323.