

พริก

1. ชื่อสมุนไพร

ชื่อสามัญ (ไทย)

พริก¹

(อังกฤษ)

chilli, Capsicum, garden pepper, paprika, red pepper, sweet pepper, cayenne pepper, chillipepper, tabascopepper¹

ชื่อวิทยาศาสตร์

Capsicum annuum L.¹

Capsicum frutescens L.¹

ชื่อวงศ์

Solanaceae¹

ชื่อท้องถิ่น

พริกขี้หนู พริกหยวก พริกแดงพริกนก¹

2. ส่วนที่ใช้และสารออกฤทธิ์

ส่วนที่ใช้ ผลแห้ง

สารออกฤทธิ์ สารกลุ่ม capsaicinoids ซึ่งให้ความเผ็ดได้แก่ capsaicin, dihydrocapsaicin, nordihydrocapsaicin, homodihydrocapsaicin และ homocapsaicin²⁻⁴

องค์ประกอบทางเคมีอื่น ๆ ได้แก่ สารกลุ่ม carotenoids ซึ่งเป็นสารให้สี (capsanthin, capsorubin, carotene และ lutein)^{5,6}

3. ข้อบ่งใช้

บรรเทาอาการปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ (musculoskeletal pain)

4. รูปแบบและความแรง

ยาเจล ยาครีม (รพ.), ยาเจล (รพ.), ยาขี้ผึ้ง (รพ.) ที่มีสารสกัดจากผลพริกแห้ง (*Capsicum annuum* L., *Capsicum frutescens* L.) โดยควบคุมความแรงของสาร capsaicin ในผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปร้อยละ 0.025 โดยน้ำหนัก (w/w)

5. ขนาดและวิธีใช้

ทาบริเวณที่ปวด 3 - 4 ครั้งต่อวัน

6. ข้อห้ามใช้

- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ capsaicin

- ห้ามสัมผัสบริเวณตา

- ระมัดระวังบริเวณผิวหนังที่บอบบางหรือบริเวณผิวหนังที่แตกเนื่องจากทำให้เกิดอาการระคายเคือง

7. คำเตือน

การทายาพริกอาจทำให้ผิวหนังมีอาการแดงและปวดแสบปวดร้อนได้จึงไม่ควรถูวนวด

8. ข้อควรระวัง

เมื่อทาชาแล้วร้อนมาก ไม่ควรไปล้างน้ำ ฟอกสบู่ แต่ให้ทาทับบริเวณที่ร้อนด้วยน้ำมัน ครีม หรือ โลชัน

9. อันตรกิริยา

- มีรายงานการทาสาร capsaicin จากพริก ร่วมกับยารักษาโรคหัวใจกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor) อาจทำให้เกิดอาการไอเพิ่มขึ้น⁷
- มีรายงานการศึกษาในสัตว์ทดลองว่าการป้อนสารสกัดจากพริก ทำให้เพิ่มการดูดซึมของยา theophylline ชนิดออกฤทธิ์เนิ่น^{8,9}
- ควรระวังเมื่อใช้เจลพริกร่วมกับยากลุ่มต่อไปนี้¹⁰
 - Angiotensin converting enzyme inhibitors
 - Anticoagulants
 - Antiplatelet agents
 - Barbiturates
 - Low molecular weight heparins
 - Theophylline
 - Thrombolytic agents

10. ผลการวิจัยทางคลินิก

10.1 ผลการวิจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ

10.1.1 ผลลดอาการปวดในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน และงูสวัด

การศึกษาแบบ randomized ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีอาการปวดตามปลายเส้นประสาท (painful diabetic neuropathy: PDN) จำนวน 252 คน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ให้ทาครีม capsaicin 0.075% บริเวณที่ปวดวันละ 4 ครั้ง นาน 8 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มควบคุมให้ทาครีมพื้น (ยาหลอก) และทำการวัดระดับความปวดหลังจากได้รับยา 2 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับครีม capsaicin มีผลทำให้ลดอาการปวดได้ 69.5% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (53.4%) และระดับความปวดในกลุ่มที่ได้รับครีม capsaicin ลดลง 38.1% ในขณะที่กลุ่มควบคุมระดับความปวดลดลง 27.4% ซึ่งจากการศึกษาสรุปได้ว่าการใช้ครีม capsaicin ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีอาการปวดตามเส้นประสาท จะได้ผลดี¹¹

การศึกษาแบบ double-blind study ในผู้ป่วย 15 คน ที่เป็นเบาหวานและมีอาการปวดตามปลายเส้นประสาท จำนวน 12 คน โดยกลุ่มศึกษาให้ทาครีม 0.075% และกลุ่มควบคุมให้ทาครีมพื้นบริเวณที่ปวด นาน 8 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วย 5 คน มีความเห็นว่าครีม capsaicin สามารถบรรเทาอาการปวดได้ ผู้ป่วย 4 คน เห็นว่าครีมพื้นบรรเทาอาการปวดได้ และผู้ป่วย 3 คน เห็นว่าครีมพื้นใช้ไม่ได้ผล¹² ในการศึกษาแบบ double-blind, vehicle-controlled study ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีอาการปวดตามปลายเส้นประสาท มีอาการปวดระดับปานกลางถึงปวดมาก ซึ่งมีผลต่อการนอนหลับหรือทำกิจกรรมในชีวิตประจำวันไม่ได้ โดยให้

กลุ่มศึกษาทาครีม capsaicin 0.075% และกลุ่มควบคุมให้ทาครีมพื้นที่ไม่มีตัวยาบริเวณที่ปวด นาน 8 สัปดาห์ พบว่า 90% ของผู้ป่วยที่ได้รับครีม capsaicin 0.075% อาการปวดทุเลาและดีขึ้น¹³

ในการศึกษาแบบ double-blind, vehicle-controlled study ในผู้ป่วยอาการปวดตามปลายเส้นประสาทเนื่องจากเป็นงูสวัด จำนวน 143 คน โดยให้ทาครีม capsaicin 0.075% เป็นเวลา 2 ปี พบว่าสามารถบรรเทาอาการปวดตามปลายเส้นประสาทเนื่องจากงูสวัดได้ และค่อนข้างปลอดภัย¹⁴ ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานที่มีอาการปวดตามปลายเส้นประสาท จำนวน 56 คน และผู้ป่วยที่มีอาการปวดตามเส้นประสาทเนื่องจากเป็นงูสวัด จำนวน 27 คน ที่รับประทานยาป้องกันการชักหรือยาลดความซึมเศร้า โดยให้ผู้ป่วยทาครีม capsaicin 0.25% ใน lidocaine บริเวณที่ปวด วันละ 3 ครั้ง นาน 6 สัปดาห์ จากนั้นประเมินความรุนแรงของการปวดในสัปดาห์ที่ 1, 3 และ 6 ของการใช้ครีม capsaicin โดยใช้แบบประเมิน Weekly Pain Score และในสัปดาห์ที่ 6 จะใช้แบบประเมินชนิด Subject Global Evaluation (SGE) และ Physician Global Evaluation (PGE) พบว่าในสัปดาห์ที่ 1, 3 และ 6 ของการรักษา ในผู้ป่วย painful diabetic neuropathy (PDN) อาการปวดลดลง 21%, 40% และ 50% ตามลำดับ และในผู้ป่วย post herpetic neuralgia (PHN) ลดลง 24%, 39% และ 51% ตามลำดับ และจากการประเมินโดยใช้แบบประเมินชนิด SGE พบว่า 90% ของผู้ป่วย PDN ระดับความปวดดีขึ้น และ 58% ระดับความปวดดีขึ้นมาก ส่วนในผู้ป่วย PHN พบว่า 94% ระดับความปวดดีขึ้น และ 56% ระดับความปวดดีขึ้นมาก ส่วนในการประเมินโดยใช้ PGE พบว่า 89% ของผู้ป่วย PDN ระดับความปวดดีขึ้น และ 63% ระดับความปวดดีขึ้นมาก ส่วนในผู้ป่วย PHN พบว่า 88% ระดับความปวดดีขึ้น และ 63% ระดับความปวดดีขึ้นมาก สรุปได้ว่า ครีม capsaicin 0.25% ใน lidocaine ค่อนข้างปลอดภัยและได้ผลดีเมื่อใช้รักษาอาการปวดตามปลายเส้นประสาทในผู้ป่วย PDN และ PHN¹⁵

10.1.2 ผลลดอาการปวดในผู้ป่วยที่เป็นข้ออักเสบ

ทำการศึกษาแบบ double-blind randomized study ในผู้ป่วย 70 คน ที่เป็นโรคข้อกระดูกเสื่อม และผู้ป่วย 31 คน ที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับครีม capsaicin 0.025% ทาบริเวณข้อเข่าที่ปวดและอักเสบ วันละ 4 ครั้ง นาน 4 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มควบคุมให้ทาครีมพื้นที่ และทำการวัดระดับความปวด พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และโรคข้อกระดูกเสื่อม ระดับความปวดลดลง 57% และ 33% ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และพบว่า 80% ของผู้ป่วยที่ได้รับครีม capsaicin จะลดอาการปวดได้ภายใน 2 สัปดาห์หลังการรักษา ซึ่งจากการทดลองสรุปได้ว่า การใช้ครีม capsaicin มีประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคข้อกระดูกเสื่อมหรือข้ออักเสบ¹⁶ นอกจากนี้มีการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคข้อกระดูกเสื่อม จำนวน 14 คน และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จำนวน 7 คน ที่มีอาการปวดมาก และทำให้ปวดมือด้วย โดยให้ผู้ป่วยทาครีม capsaicin 0.075% บริเวณที่ปวด วันละ 4 ครั้ง พบว่าครีม capsaicin 0.075% สามารถบรรเทาอาการปวดได้ในผู้ป่วยโรคข้อกระดูกเสื่อม แต่ไม่ได้ผลในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์¹⁷

ทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind placebo controlled study ในผู้ป่วย 200 คน ที่มีอาการปวดเนื่องจากไขข้ออักเสบ โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับครีมพื้น (ยาหลอก) เป็นกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 2 ได้รับครีม capsaicin 0.025% กลุ่มที่ 3 ได้รับครีมแก้ปวด 1.33% glyceryl trinitrate กลุ่มที่ 4 ได้รับครีม capsaicin 0.025% ผสมกับ 1.33% glyceryl trinitrate ทาบริเวณที่ปวด นาน 6 สัปดาห์ ซึ่งระดับความปวดเริ่มต้นก่อนการทดลองเท่ากับ 6.40 พบว่าระดับความปวดเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับ 1.33% glyceryl trinitrate กลุ่มที่ได้รับครีม capsaicin 0.025% และกลุ่มที่ได้รับ capsaicin 0.025% ผสมกับ 1.33% glyceryl trinitrate จะลดลง 0.59, 0.5 และ 1.1 ตามลำดับ สรุปได้ว่าการใช้ครีม capsaicin 0.025% ผสมกับ 1.33% glyceryl trinitrate จะแก้ปวดได้ดีกว่าการใช้ครีม capsaicin 0.025% หรือ 1.33% glyceryl trinitrate เพียงอย่างเดียว¹⁸ การศึกษาแบบ randomized, single-blinded controlled trial ในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง จำนวน 94 คน โดยสุ่มเลือกผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มด้วยวิธีจับสลาก กลุ่มที่ 1 ได้รับการรักษาด้วยครีมพริกอกภัยภูเบศร® กลุ่มที่ 2 ได้รับการรักษาด้วย 1% เจลไดโคโลฟีแนค ทายาบริเวณข้อเข่า วันละ 4 ครั้ง นาน 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้รับคำแนะนำจากแพทย์เรื่องโรคข้อและในระหว่างที่ทำการศึกษาด้าผู้ป่วยมีอาการปวดข้อมาก ผู้ป่วยสามารถรับประทานได้เฉพาะยาพาราเซตามอลเท่านั้น แพทย์ทำการประเมินผลดังนี้ Modified WOMAC score, Visual Analog Scale (VAS), Patient's Global Assessment โดยประเมินก่อนเริ่มการศึกษา สิ้นสุดสัปดาห์ที่ 1, 2, 3 และ 4 ตามลำดับ รวม 5 ครั้ง พบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการในกลุ่มที่ได้รับครีมพริกอกภัยภูเบศร® และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 1% เจลไดโคโลฟีแนค ทั้งสองกลุ่มมีค่า Modified WOMAC score, VAS ลดลง และ Patient's Global Assessment ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่หลังการรักษาได้ 1 สัปดาห์ จนถึงสัปดาห์ที่ 4 และผลการรักษาของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาสรุปได้ว่า ครีมพริกอกภัยภูเบศร® มีประสิทธิผลในการรักษาข้อเข่าเสื่อมระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางได้ไม่แตกต่างจาก 1% เจลไดโคโลฟีแนค¹⁹

10.1.3 ฤทธิ์ลดอาการปวดหลังเรื้อรัง

การศึกษาแบบ double-blind, randomized, parallel-group study ในผู้ป่วย 154 คน ที่มีอาการปวดตามปลายเส้นประสาท หรือมีความผิดปกติของกล้ามเนื้อกระดูกที่มีหรือไม่มีอาการอักเสบ และมีประวัติปวดหลังอย่างน้อย 3 เดือน มีระดับความปวดตั้งแต่ 5 ขึ้นไป จนถึงระดับ 11 โดยกลุ่มศึกษาให้ปิด plaster ที่มีตัวยา capsaicin ส่วนกลุ่มควบคุมปิด plaster ที่ไม่มีตัวยา นาน 3 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ plaster ที่มีตัวยา capsaicin ระดับความปวดลดลงร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับตอนเริ่มต้น และเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมพบว่าระดับความปวดในกลุ่มที่ได้รับ plaster ที่มีตัวยา capsaicin ลดลงร้อยละ 60.8 ในขณะที่กลุ่มควบคุมความปวดลดลงร้อยละ 42.1²⁰

การศึกษาแบบ double-blind randomized, placebo-controlled multicenter parallel group study ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดหลัง 320 คน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มๆ ละ 160 คนกลุ่มศึกษาให้ปิด plaster ที่มีตัวยา capsaicin ส่วนกลุ่มควบคุมปิด plaster ที่ไม่มีตัวยา นาน 3 สัปดาห์พบว่ากลุ่มที่ได้รับ plaster ที่มี

ตัวยา capsaicin สามารถลดอาการปวดได้ร้อยละ 42 ในขณะที่กลุ่มควบคุมลดระดับความปวดได้ร้อยละ 31 นอกจากนี้ยังมีผู้ทดลองใช้ plaster ที่มีตัวยา capsaicin และประเมินประสิทธิผลของ plaster ที่มีตัวยา capsaicin ว่าได้ผลดีเยี่ยมและดี เท่ากับร้อยละ 74 และ 36 ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีอาการปวดหลัง ประเมินว่า ใช้ plaster ที่มีตัวยา capsaicin แล้ว ไม่มีอาการปวดร้อยละ 82 และอาการปวดดีขึ้นร้อยละ 50²¹

10.1.4 ฤทธิ์ลดอาการปวดภายหลังการผ่าตัด

มีการศึกษาการใช้ครีม capsaicin 0.025% ในผู้ป่วยหญิงที่มีอาการปวดหลังจากการผ่าตัดเต้านม (post-mastectomy pain syndrome: PMPS) พบว่าอาการป่วยของผู้ป่วย 12 ใน 14 ราย ลดลงเป็นอย่างดี ภายใน 4 สัปดาห์²² การศึกษาแบบ double-blind randomized parallel trial ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดหลังจากการผ่าตัดเต้านม จำนวน 13 คน โดยให้ทาครีม capsaicin 0.075% บริเวณที่ปวด เปรียบเทียบกับครีมพื้น (ยาหลอก) พบว่า 5 ใน 13 คน ให้ความเห็นว่าสามารถลดอาการปวดได้ดีถึงดีมาก ในขณะที่ 8 ใน 13 คน ให้ความเห็นว่าอาการปวดบรรเทาดีขึ้นร้อยละ 50²³

ในผู้ป่วยหญิงที่จะเข้ารับการผ่าตัดมดลูก จำนวน 90 คน แปะแผ่น plaster ที่มี capsaicin 0.046% ตรงบริเวณจุด Zusanli ซึ่งอยู่บริเวณขา (เป็นจุดฝังเข็มที่เกี่ยวกับการบรรเทาอาการปวด) ก่อนวางยาสลบ และแปะทิ้งไว้ วันละ 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 3 วัน หลังผ่าตัด เปรียบเทียบกับกลุ่มที่แปะ plaster บริเวณหัวไหล่ และกลุ่มควบคุม พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่แปะ plaster ที่จุด Zusanli จะมีอาการปวด และการใช้ยาแก้ปวดน้อยกว่ากลุ่มอื่น อาการข้างเคียงหลังผ่าตัด เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปัสสาวะไม่ออก และอาการคัน จะลดลง และมีการใช้ยาต้านการอาเจียนน้อยกว่ากลุ่มอื่นในระหว่าง 72 ชั่วโมง หลังการผ่าตัด²⁴ เช่นเดียวกับในผู้ป่วยเด็กจำนวน 108 คน ที่ได้รับการผ่าตัดไส้เลื่อน พบว่ากลุ่มที่แปะ plaster ที่มี capsaicin ตรงบริเวณจุด Zusanli จะมีอาการปวดและการใช้ยาแก้ปวดหลังการผ่าตัดน้อยกว่ากลุ่มอื่น²⁵

การศึกษาแบบ placebo-controlled trial ในผู้ป่วยมะเร็งหลังการผ่าตัดที่มีอาการปวดตามปลายเส้นประสาท จำนวน 99 คน โดยให้ผู้ป่วยทาครีม capsaicin 0.075% บริเวณที่ปวด วันละ 4 ครั้ง นาน 8 สัปดาห์ ต่อจากนั้นให้ทาครีมพื้นที่เป็นยาหลอก วันละ 4 ครั้ง นาน 8 สัปดาห์เช่นกัน พบว่าใน 8 สัปดาห์แรก กลุ่มที่ทาครีม capsaicin สามารถบรรเทาอาการปวดได้ร้อยละ 53 ในขณะที่กลุ่มควบคุมที่ได้ยาหลอก สามารถบรรเทาอาการปวดได้ร้อยละ 17 และเมื่อสิ้นสุดการศึกษาในสัปดาห์ที่ 16 พบว่า ร้อยละ 60 พอใจ และเลือกใช้ครีม capsaicin มีผู้ป่วยร้อยละ 18 เลือกที่จะใช้ครีมที่เป็นยาหลอก และร้อยละ 22 เลือกที่จะใช้ทั้ง 2 ชนิด²⁶

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเพื่อดูประสิทธิผลของเจลพริกในการบรรเทาอาการปวด การดูดซึมยา และผลข้างเคียงของยากับผู้ป่วยภายหลังการผ่าตัดนี้ จำนวน 30 ราย โดยทาเจลพริกความเข้มข้น 0.5% 1 ครั้ง รอบแผลผ่าตัด ให้ห่างจากแผลประมาณ 1 นิ้ว โดยทาหลังผ่าตัด 48 - 72 ชั่วโมง ภายหลังการทาสังเกตสีของผิวในบริเวณที่ทา ความรู้สึกร้อนเย็น การระบับปวด อาการแพ้ และความรู้สึกพึงพอใจของผู้ป่วยต่อการใช้เจลพริก ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อเจลพริกดีคือ ภายหลังทาเจลพริก อาการปวดทุเลาลงภายใน 5 - 15 นาที มีจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 40) และผู้ป่วยที่ตอบสนองกับเจลพริกไม่ดี คือ

ภายหลังทาเจลพริกอาการปวดไม่ทุเลาลง และมีอาการปวดแสบปวดร้อนภายหลังทา จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 60) ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเริ่มรู้สึกร้อน และผิวหนังเปลี่ยนเป็นสีแดงภายหลังทายา 15 - 30 นาที และอาการปวดทุเลาลงภายใน 5 - 15 นาที²⁷ นอกจากนี้ยังมีการรวบรวมงานวิจัยชนิด systemic review ของการใช้ครีม capsaicin ความเข้มข้น 0.025% (รายงานการศึกษาแบบ double-blind, placebo controlled trials 3 รายงาน) และ 0.075% (รายงานการศึกษาแบบ double-blind, placebo controlled trials 6 รายงาน) ในการลดอาการปวดเรื้อรัง ซึ่งได้ผลดีปานกลางในผู้ป่วยที่ปวดตามกล้ามเนื้อกระดูก หรือปวดตามเส้นประสาท

28

10.1.5 ฤทธิ์ลดอาการปวดเส้นประสาทที่ใบหน้า

การศึกษาในผู้ป่วย 15 คน ที่มีอาการปวดตามเส้นประสาทที่ใบหน้า โดยให้ทาครีม capsaicin 0.075% บริเวณใบหน้าที่ปวด วันละ 2 ครั้ง นาน 2 สัปดาห์ พบว่าสามารถบรรเทาอาการปวดได้²⁹

10.1.6 ฤทธิ์ลดอาการปวดศีรษะ

การศึกษาแบบ double-blind, placebo controlled trial ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะ โดยผู้ป่วยจะได้รับยาหอดจุมูก capsaicin หรือยาหลอกหอดจุมูก นาน 7 วัน และทำการวัดระดับความแรงของการปวดศีรษะ นาน 15 วัน พบว่ากลุ่มที่ได้ capsaicin จะมีอาการปวด และความรุนแรงในการปวดลดน้อยลงในวันที่ 8 - 15 ในขณะที่กลุ่มซึ่งได้รับยาหลอก ความรุนแรงในการปวดไม่ลดลง³⁰

10.2 ผลการวิจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้องข้อบ่งใช้อื่น ๆ

10.2.1 ฤทธิ์รักษา lobular panniculitis: มีรายงานเป็น case report ในผู้หญิงอายุ 69 ปี ที่เป็นโรคความดันเลือดสูงเล็กน้อย และมีประวัติผ่าตัดเอาเซลล์มะเร็งเต้านมออกแล้ว 6 เดือน แต่ยังมีอาการปวดและบวมที่หน้าแข้ง ซึ่งจากการตรวจ skin biopsy พบว่าเป็นไขมันชั้นใต้ผิวหนังแข็งตัว และเกิดการอักเสบซึ่งได้ทำการรักษาหลายวิธี โดยให้ยาแก้ปวดในกลุ่ม NSAIDs รับประทานยา prednisolone 60 มิลลิกรัมและใส่ elastic compression stocking แต่อาการไม่ดีขึ้น จึงใช้ครีม capsaicin 0.075% ทาบริเวณที่ปวด วันละ 5 ครั้ง โดยก่อนทาครีม capsaicin จะใช้ครีม EMLA ซึ่งเป็นยาชาเฉพาะที่ ทาก่อน 1 ชั่วโมงเพื่อป้องกันอาการข้างเคียงของครีม capsaicin เช่น ปวดแสบปวดร้อน หลังทาครีม capsaicin ได้ 1 สัปดาห์ พบว่าอาการปวดทุเลาลง และ panniculitis หายไป ซึ่งผู้ป่วยยังคงทาครีม capsaicin วันละ 3 ครั้ง ต่อไปอีก 1 เดือน หลังจากนั้น พบว่าไม่มีอาการปวด และ panniculitis หายไปไม่กลับเป็นอีก³¹

ในผู้ป่วยอายุ 65 ปี ที่มีประวัติมีก้อนเล็กๆ ที่ข้อเท้าด้านซ้ายหลายก้อน ได้ทำ skin biopsy พบว่าเป็นไขมันชั้นใต้ผิวหนังแข็งตัวและเกิดการอักเสบ ได้ทำการรักษาหลายวิธีโดยให้ยาแก้ปวดในกลุ่ม NSAIDs ให้ยา prednisolone 40 มิลลิกรัมและ potassium iodide 900 มิลลิกรัม รับประทานทุกวัน นาน 2 สัปดาห์ แต่อาการไม่ดีขึ้น จึงใช้ครีม capsaicin 0.075% ทาบริเวณที่ปวด นาน 2 สัปดาห์ และใช้ครีม EMLA ป้องกันอาการข้างเคียงของครีม capsaicin พบว่าอาการปวดลดลงภายใน 1 สัปดาห์ และก้อนมีขนาดเล็กลงภายใน 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยใช้ครีม capsaicin ต่อไปอีกหลายเดือน หลังเดือนที่ 6 ผู้ป่วยเลิกใช้

ครีม capsaicin พบว่าไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำอีกและยังมีรายงานอีก 1 ราย ที่เป็น lobular panniculitis และรักษาด้วยครีม capsaicin 0.075% ซึ่งให้ผลดีเช่นกัน³¹

10.2.2 ฤทธิ์ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของตึงเนื้ออก: การศึกษาแบบ double blinded, randomized, placebo-controlled study โดยศึกษาในผู้ป่วยหลังผ่าตัดตึงเนื้ออกที่โพรงจุก จำนวน 51 คน เป็นผู้หญิง 19 คน เป็นผู้ชาย 32 คน อายุเฉลี่ย 43 ปี ซึ่งผู้ป่วยมีตึงเนื้ออก และปวดมาไม่น้อยกว่า 1 ปี โดยกลุ่มควบคุม จำนวน 22 คน หลังผ่าตัดตึงเนื้ออกที่โพรงจุก ให้ปิดแผลด้วยผ้าพันเป็นก้อนกลมชุบยาชา (lidocaine) และยาทำให้เลือดหยุด (adrenaline) ในขณะที่กลุ่มศึกษา 29 คน หลังผ่าตัด ให้ปิดแผลด้วยผ้าพันเป็นก้อนกลมชุบด้วย capsaicin (3×10^{-6} mol ละลายใน เอทานอล 70%) นาน 20 นาที สัปดาห์ละ 1 ครั้ง นาน 5 สัปดาห์ หลังจากนั้นประมาณ 9 เดือน ทำการส่องจุกของผู้ป่วย พบว่ากลุ่มที่รักษาด้วย capsaicin จะมีการกลับเป็นซ้ำของตึงเนื้ออกได้น้อยกว่ากลุ่มควบคุม³²

10.2.3 ฤทธิ์รักษาโรคสะเก็ดเงิน: ศึกษาผลของ capsaicin ในผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงินระดับปานกลางถึงรุนแรง 44 คน โดยทาบนผิวหนังที่มีอาการโรค นาน 6 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น โดยสะเก็ดและอาการแดงของผิวหนังลดลง ในตอนแรกที่ทาอาจเกิดอาการผิวหนังไหม้ คัน และแดงบริเวณที่ทา แต่จะลดลงและหายได้เมื่อใช้อย่างต่อเนื่อง³³ ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่มีอาการคันอย่างรุนแรง จำนวน 197 คน ทาครีมที่มี capsaicin 0.025% วันละ 4 ครั้ง นาน 6 สัปดาห์ พบว่าอาการคันดีขึ้น ผลข้างเคียงคือ การไหม้ที่ผิว³⁴ และในผู้ป่วย จำนวน 22 คน เมื่อทาครีมที่มี capsaicin 1% ลงบนผิวหนังที่มีอาการของโรค พบว่ามีผลทำให้เพิ่มการหลังฮีตตามีน และเพิ่มการไหลเวียนของเลือด³⁵

10.3 ผลการวิจัยทางคลินิกด้านความปลอดภัย

ในการศึกษาแบบ case control study พบว่าผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร 194 คน³⁶ และ 234 คน³⁷ ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งช่องปาก 278 คน มะเร็งคอหอย 225 คน มะเร็งหลอดอาหาร 236 คน และมะเร็งกล่องเสียง 80 คน³⁸ จะมีอัตราเสี่ยงของการเกิดมะเร็งสูงขึ้น เมื่อรับประทานพริกในปริมาณมาก

11. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

11.1 ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่สนับสนุนข้อบ่งใช้ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ

11.1.1 ฤทธิ์ด้านการอักเสบ

สารสกัดเฮกเซนจากพริกมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase 1 และ 2 โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 78.9 และ 70.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ³⁹ สารสกัดน้ำจากพริกมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง nitric oxide ในเซลล์ RAW264.7 ที่ถูกกระตุ้นด้วย lipopolysaccharide ได้ โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 637 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และสารสกัดความเข้มข้น 2,000 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ inducible nitric oxide synthase ด้วย⁴⁰

กลไกการออกฤทธิ์ capsaicin หรือ capsaicinoids คือมีฤทธิ์กระตุ้น vanilloid receptor หรือ TRPV1 ที่ปลายประสาทรับรู้ความรู้สึกปวดการใช้ตอนแรกจะกระตุ้น TRPV1 เปิด calcium channel ทำให้รู้สึกแสบร้อนแต่เมื่อใช้ติดต่อกันนานจะทำให้เกิด down regulation ของ TRPV1 ทำให้หายปวด⁴¹

12. พิษวิทยา

12.1 การทดสอบพิษเฉียบพลัน และพิษกึ่งเรื้อรัง

capsaicinoids ที่สกัดจากพริก และ capsaicin ความเข้มข้น 0.075% และ 0.15% ทำให้เกิดการระคายเคืองอย่างอ่อนถึงปานกลางต่อผิวหนังระคาย⁴² capsaicin ทำให้เกิดระคายเคืองต่อผิวหนังของสุนัข⁴³ และหนูตะเภา⁴⁴ และซอส tabasco pepper ทำให้เกิดระคายเคืองต่อผิวหนังหนูขาวเล็กน้อยและระคายเคืองปานกลางต่อตาของกระต่าย แต่ไม่เหนี่ยวนำให้เกิด skin sensitization ในหนูตะเภา⁴⁵

ในการทดสอบพิษของซอส tabasco pepper เมื่อป้อนให้แก่หนูขาว พบว่าค่า LD₅₀ ในหนูเพศผู้และเมีย เท่ากับ 23.58 มิลลิลิตร/กิโลกรัม และ 19.52 มิลลิลิตร/กิโลกรัม ตามลำดับ เมื่อศึกษาพิษกึ่งเรื้อรังของซอสในหนูขาวพบว่าไม่มีผลต่อชีวเคมีของเลือดและพยาธิสภาพ อัตราการเจริญเติบโตเป็นปกติ นอกจากนี้ยังไม่เหนี่ยวนำให้เกิดความพิการในหนู⁴⁵ ค่า LD₅₀ ของ capsaicin เมื่อป้อนให้แก่หนูถีบจักรเพศผู้และเมีย เท่ากับ 118.8 และ 97.4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามลำดับ และในหนูขาวเพศผู้และเมีย เท่ากับ 161.2 และ 148.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามลำดับ อาการผิดปกติ ที่พบในหนูถีบจักร คือ มีน้ำลายมาก ผิวหนังแดง และมีสีเขียว เคนโซเซ หายใจช้า บางตัวมีอาการสั่น ชักกระตุก หายใจลำบาก ตัวเอียง และตายภายใน 4 - 26 นาที ส่วนหนูที่รอดชีวิตจะกลับเป็นปกติภายใน 6 ชั่วโมง ส่วนอาการในหนูขาวก็คล้ายๆ กัน แต่อาการผิวมีสีเขียว ชักกระตุก หายใจลำบาก ตัวเอียง จะมีมากกว่า และในหนูที่ตายจะพบว่ามีแผลในกระเพาะอาหาร หนูที่รอดชีวิตจะไม่มีเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพ และเป็นปกติภายใน 24 ชั่วโมง⁴⁶

เมื่อนิตสารสกัดน้ำจากพริกเข้าทางกล้ามเนื้อของหนูตะเภาในปริมาณมาก ทำให้มี eosinophil มากในเลือด และทำให้หนูตายได้ ขณะที่ถ้าให้โดยการป้อนจะไม่มีผล ไม่พบความผิดปกติของน้ำหนักตัว การกินอาหาร ชีวเคมีของเลือด และ น้ำหนักอวัยวะ ในหนูขาวและหนูถีบจักรทั้ง 2 เพศ ที่กินพริกซึ่งผ่านการตัดแปลงพันธุกรรม⁴⁷

เมื่อป้อนสารสกัดพริก ขนาด 0.5 กรัม/กิโลกรัม และ capsaicin ขนาด 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แก่หนูขาว เป็นเวลา 60 วัน พบว่าอัตราการเจริญเติบโตของหนูลดลง แต่อัตราการกินเพิ่มขึ้น ส่วนอัตราการดื่มน้ำ rectal temperature ชีวเคมีของเลือด ความเข้มข้นของปัสสาวะ และน้ำหนักอวัยวะ ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม หลังจาก 1 เดือน พบว่า plasma urea nitrogen, glucose, phospholipids, triglyceride, total cholesterol, free fatty acid, glutamic pyruvic transaminase และ alkaline phosphatase มีค่าลดลงโดยสารสกัดพริกจะมีผลมากกว่า capsaicin⁴⁸ เมื่อป้อนหนูถีบจักรด้วยอาหารที่มีพริกผสมอยู่ 0.5, 1, 2.5, 5, 7.5 และ 10% เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าไม่มีความผิดปกติของการกินอาหาร น้ำหนักตัว และอวัยวะภายใน แต่มีการสลายตัวของ glycogen เล็กน้อย และเซลล์ตับมีขนาดไม่เท่ากันในกลุ่มที่กินอาหารผสมพริก 10%⁴⁹

และป้อนหนูขาวด้วยอาหารที่มี oleoresin จากพริกผสมอยู่ 0.62, 1.25 และ 5% เป็นเวลา 13 สัปดาห์ พบว่าไม่มีความผิดปกติหรือการตายของหนู และการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของตับ แต่มีการอักเสบเล็กน้อยของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ และเกิดโพรงในเซลล์ตับ⁵⁰

สเปร์ย์ oleoresin capsicum ที่มีสารสกัดจากพริกเป็นส่วนประกอบ จะทำให้เป็นพิษต่อตาโดยทำให้ตาไหม้และแดง เกิดรอยถลอกที่กระจกตา^{51, 52} รวมทั้งเป็นพิษต่อระบบทางเดินหายใจ⁵¹

12.2 การก่อมะเร็ง

เมื่อป้อนหนูถีบจักรด้วยอาหารที่มี capsaicin ผสมอยู่ 1, 0.5, 0.25, 0.125 และ 0.0625% นาน 35 วัน⁵³ และอาหารที่มีพริกผสมอยู่ขนาด 100 มิลลิกรัม/ตัว/วัน นาน 12 เดือน⁵⁴ และป้อนหนูขาวด้วยอาหารที่มีพริกผสมอยู่ 10%⁵⁵ พบว่าหนู 10% เป็นมะเร็งชนิด adenocarcinomas ที่ลำไส้เล็กส่วนต้น⁵³ และ 35% ที่ช่องท้อง⁵⁴ และเกิดเนื้องอกในตับของหนูขาว⁵⁵

ในหนูขาวที่ถูกกระตุ้นให้เกิดมะเร็งด้วยสาร N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine⁵⁶ และ 1,2-dimethylhydrazine⁵⁷ เมื่อป้อนอาหารที่มีพริกผสมอยู่ พบว่าพริกจะเสริมให้เกิดมะเร็งที่กระเพาะอาหาร⁵⁶ และลำไส้ใหญ่^{57, 58} เพิ่มขึ้นมากกว่าหนูที่ไม่ได้รับพริก นอกจากนี้พริกจะเสริมให้เกิดมะเร็งกระเพาะอาหารในหนูถีบจักรที่ถูกกระตุ้นด้วยสาร methylacetoxymethyl-nitrosamine และมะเร็งตับที่ถูกกระตุ้นด้วยสาร hexachlorobenzene เพิ่มขึ้นเช่นกัน⁵⁹

12.3 พิษต่อตัวอ่อน

การศึกษาผลของ trans-capsaicin ที่มีต่อการพัฒนาตัวอ่อนในครรภ์ โดยใช้แผ่นแปะที่มี capsaicin 8% ขนาด 25, 37.5 และ 50 ตารางเซนติเมตร แปะที่เพดานปากของหนูขาวที่ตั้งท้อง หรือทา capsaicin liquid ที่มี capsaicin 10% ขนาด 3, 6.5 และ 13 ไมโครลิตร/ตารางเซนติเมตร ลงบนหลังกระต่ายที่ตั้งท้อง พบว่าไม่มีผลต่อแม่หนูและการคลอด มีผลชะลอการสร้างกระดูกในตัวอ่อน แต่ไม่ทำให้เกิดความพิการหรือผิดปกติของกระดูก ส่วนในกระต่ายไม่มีผลต่อแม่ การคลอด และไม่พบความผิดปกติของตัวอ่อน⁶⁰

12.4 พิษต่อยีน

สารสกัดจากพริก ขนาด 1.22 มิลลิกรัม/กิโลกรัม มีผลเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้าง micronuclei ในเซลล์ไขกระดูกของหนูถีบจักร⁶¹ สาร capsaicin ความเข้มข้น 10 - 200 ไมโครโมล เหนี่ยวนำให้เกิดการสร้าง micronuclei และ sister chromatid exchange ในเซลล์ lymphocytes ของคน ในสถานะที่มีการกระตุ้นจากขบวนการเมตาบอลิซึม⁶² และที่ความเข้มข้น 50 ไมโครโมล เมื่อทดสอบกับเซลล์ human neuroblastoma SHSY-5Y มีผลเหนี่ยวนำให้เกิดการแตกของสาย DNA ได้⁶³

12.5 ทำให้เกิดการแพ้

การสูดฝุ่นของพริก⁶⁴ และสาร capsaicin จากพริก⁶⁵ ทำให้เกิดการแพ้ และระคายเคืองทางเดินหายใจ โดยกลไกการกระตุ้น IgE mediated allergy เมื่อทดสอบในคน⁶⁴ และกระตุ้น C-fiber receptor เมื่อทดสอบในหนู⁶⁵ พริกมีสารในกลุ่มโปรตีนที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ในคน โปรตีนที่พบมีขนาด 23, 28 และ 60 kDa โดยโปรตีนที่มีขนาด 23 kDa มีโครงสร้างคล้ายกับ osmotin ซึ่งเป็นโปรตีนของมะเขือเทศ

และโปรตีนที่มีขนาด 28 kDa มีโครงสร้างคล้ายกับโปรตีนของข้าวสาลี⁶⁶ โดยพบว่าโปรตีนดังกล่าวทำให้ระดับของ IgE binding activity สูงขึ้น เมื่อทดสอบกับเลือดของผู้ป่วยใน immunoblot ทั้งชนิด monoclonal และ polyclonal antibodies⁶⁷

12.6 ฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์

น้ำต้มจากพริกสดและแห้ง มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์อย่างอ่อนในเชื้อ *Salmonella typhimurium* TA98 ที่ปราศจากการกระตุ้นจากขบวนการเมตาบอลิซึม ขณะที่สารสกัดหมักไม่มีฤทธิ์ แต่หากนำสารสกัดหมักมาผ่านความร้อน จะมีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์อย่างอ่อนได้ ส่วนสาร capsaicin ที่ผ่านและไม่ผ่านความร้อน ไม่มีฤทธิ์⁶⁸

Capsaicinoids ที่สกัดจากพริก, capsaicin^{53, 69, 70} และ dihydrocapsaicin⁷⁰ มีฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ในเชื้อ *Salmonella typhimurium* TA98^{53, 69}, TA100, TA1535, TA1537 และ TA1538⁶⁹ ในสภาวะที่มีการกระตุ้นขบวนการเมแทบอลิซึม และเมื่อทดสอบในเซลล์ V-79^{69, 70} ขณะที่ 4-methyldihydrocapsaicin ไม่มีผล⁷⁰

13. เอกสารอ้างอิง

1. The Forest Herbarium, Royal Forest Department. Thai Plant Names Tem Smitinand. Revised ed. Bangkok: Prachachon Co., 2001.
2. Govindarajan VS, Sathyanarayana MN. Capsicum production, technology, chemistry, and quality. Part V. Impact on physiology, pharmacology, nutrition, and metabolism; structure, pungency, pain, and desensitization sequences. Crit Rev Food Sci Nutr. 1991;29(6):435-74.
3. Govindarajan VS. Capsicum--production, technology, chemistry, and quality. Part III. Chemistry of the color, aroma, and pungency stimuli. Crit Rev Food Sci Nutr. 1986;24(3):245-355.
4. Iwai K, Suzuki T, Suzuki T, et al. Quantitative microanalysis of capsaicin, dihydrocapsaicin and nordihydrocapsaicin using mass fragmentography. J Chromatogr. 1976;123(1):119-28.
5. Philip T, Chen TS. Separation and quantitative analysis of some carotenoid fatty acid esters of fruits by liquid chromatography. J Chromatogr. 1988;435(1):113-26.
6. Todd P, Bensinger M, Biftu T. TLC screening techniques for the qualitative determination of natural and synthetic capsaicinoids. J Chromatogr Sci. 1975;13(12):577-9.
7. Hakas JF Jr. Topical capsaicin induces cough in patient receiving ACE inhibitor. Ann Allergy. 1990;65(4):322-3.
8. Bouraoui A, Toumi A, Ben Mustapha H, Brazier JL. Effects of capsicum fruit on theophylline absorption and bioavailability in rabbits. Drug Nutr Interact. 1988;5(4):345-50.

9. Wanwimolruk S, Nyika S, Kepple M, Ferry DG, Clark CR. Effects of capsaicin on the pharmacokinetics of antipyrine, theophylline and quinine in rats. *J Pharm Pharmacol.* 1993;45(7):618-21.
10. Natural Standard Research Collaboration. Cayenne (*Capsicum annuum*, *Capsicum frutescens*, *Capsicum* spp.). Somerville, MA: Natural Standard; 2013 [updated 2013; cited 2013 Jul 26]; Available from: <http://www.naturalstandard.com/index-abstract.asp?create-abstract=patient-capsicum.asp&title=Cayenne#interactions>.
11. Anonymous. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. The capsaicin study group. *Arch Intern Med.* 1991;151(11):2225-9.
12. Basha KM, Whitehouse FW. Capsaicin: a therapeutic option for painful diabetic neuropathy. *Henry Ford Hospital Med. J* 1991;39(2):138-40.
13. Scheffler NM, Sheitel PL, Lipton MN. Treatment of painful diabetic neuropathy with capsaicin 0.075%. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1991;81(6):288-93.
14. Watson CP, Tyler KL, Bickers DR, et al. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther.* 1993;15(3):510-26.
15. Schwartz S, Singer R, Rowe D, et al. High-strength capsaicin cream 0.25% in a lidocaine-containing vehicle (Axsain) is a safe and effective adjunctive treatment for painful diabetic neuropathy or postherpetic neuralgia. *J Neuropathic Pain & Symptom Palliation.* 2005;1(1):69-76.
16. Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E, et al. Treatment of arthritis with topical capsaicin: A double-blind trial. *Clin Ther.* 1991;13(3):383-95.
17. McCarthy GM, McCarty DJ. Effect of topical capsaicin in the therapy of painful osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol.* 1992;19(4):604-7.
18. McCleane G. The analgesic efficacy of topical capsaicin is enhanced by glyceryl trinitrate in painful osteoarthritis: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain.* 2000;4(4):355-60.
19. รัชฎา สหะวรกุลศักดิ์, ผกากรอง ขวัญข้าว. ประสิทธิภาพของครีมพริกอกภัยเบสรเปรียบเทียบกับ Diclofenac gel ในการรักษาข้อเข่าเสื่อม. *วารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก.* 2008;6(2):57.
20. Keitel W, Frerick H, Kuhn U, et al. Capsicum pain plaster in chronic non-specific low back pain. *Arzneimittel-Forschung.* 2001;51(11):896-903.

21. Frerick H, Keitel W, Kuhn U, et al. Topical treatment of chronic low back pain with a capsicum plaster. *Pain*. 2003;106(1-2):59-64.
22. Watson CP, Evans RJ, Watt VR. The post-mastectomy pain syndrome and the effect of topical capsaicin. *Pain*. 1989;38(2):177-86.
23. Watson CP, Evans RJ. The postmastectomy pain syndrome and topical capsaicin: A randomized trial. *Pain*. 1992;51(3):375-9.
24. Kim KS, Kim DW, Yu YK. The effect of capsicum plaster in pain after inguinal hernia repair in children. *Pediatric Anesthesia*. 2006;16:1036-41.
25. Kim KS, Nam YM. The analgesic effects of capsicum plaster at the Zusanli point after abdominal hysterectomy. *Anesthesia & Analgesia*. 2006;103(3):709-13.
26. Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, et al. Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *J Clin Oncol*. 1997;15(8):2974-80.
27. Norasarn S, Charoenboon S, Muangman V, et al. A Study of capsaicin gel on post-operative pain. *Thai J Phytopharm*. 1999;6(2):10-7.
28. Mason L, Moore RA, Derry S, et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ*. 2004;328:991.
29. Irimajiri S, Abe S, Furuya H. The effect of reported topical application of capsaicin on nerve conduction. *Shika Yakubutsu Ryoho*. 2003;22(1):42-8.
30. Marks DR, Rapoport A, Padla D, et al. A double-blind placebo-controlled trial of intranasal capsaicin for cluster headache. *Cephalalgia*. 1993;13(2):114-6.
31. Yosipovitch G, Mengesha Y, Facliaru D, et al. Topical capsaicin for the treatment of acute lipodermatosclerosis and lobular panniculitis. *J Dermatolog Treat*. 2005;16:178-80.
32. Zheng C, Wang Z, Lacroix JS. Effect of intranasal treatment with capsaicin on the recurrence of polyps after polypectomy and ethmoidectomy. *Acta Oto-Laryngologica*. 2000; 120(1):62-6.
33. Bernstein JE, Parish LC, Rapaport M, et al. Effects of topically applied capsaicin on moderate and severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1986;18(3):504-7.
34. Ellis CN, Berberian B, Sulica VI, et al. A double-blind evaluation of topical capsaicin in pruritic psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(3):438-42.
35. Krogstad AL, Lonroth P, Larson G, et al. Capsaicin treatment induces histamine release and perfusion changes in psoriatic skin. *Br J Dermatol*. 1999;141:87-93.

36. Mathew A, Gangadharan P, Varghese C, et al. Diet and stomach cancer: a case-control study in South India. *Eur J Cancer Prev.* 2000;9(2):89-97.
37. Lopez-Carrillo L, Lopez-Cervantes M, Robles-Diaz G, et al. Capsaicin consumption, *Helicobacter pylori* positivity and gastric cancer in Mexico. *Inter J Cancer.* 2003;106(2):277-82.
38. Notani PN, Jayant K. Role of diet in upper aerodigestive tract cancers. *Nutr Cancer.* 1987;10(1-2):103-13.
39. Lohmann K, Reininger E, Bauer R. Screening of European anti-inflammatory herbal drugs for inhibition of cyclooxygenase-1 and -2. *Phytomedicine.* 2000;suppl II:99.
40. Tsai TH, Tsai PJ, Ho SC. Antioxidant and anti-inflammatory activities of several commonly used spices. *J Food Sci.* 2005;70(1):C93-7.
41. Winter J, Bevan S, Campbell EA. Capsaicin and pain mechanisms. *Br J Anaesth.* 1995;75:157-68.
42. Jaiarj P, Saichompoo S, Wongkrajang Y, et al. Cardiovascular actions of capsaicinoid extract from Thai capsicum. *Thai J Phytopharm.* 1998;5(2):1-13.
43. De Lille J, Ramirez E. Pharmacodynamic action of the active principles of chillie (*Capsicum annum* L.). *Anales Inst Biol* 1935;6:23-37.
44. Wallengren J, Ekman R, Moller H. Capsaicin enhances allergic contact dermatitis in the guinea pig. *Contact Dermatitis.* 1991;24(1):30-4.
45. Winek CL, Markie DC, Shanor SP. Pepper sauce toxicity. *Drug Chem Toxicol.* 1982;5(2):89-113.
46. Saito A, Yamamoto M. Acute oral toxicity of capsaicin in mice and rats. *J Toxicol Sci.* 1996;21(3):195-200.
47. Chen Z-L, Gu H, Li Y, et al. Safety assessment for genetically modified sweet pepper and tomato. *Toxicology.* 2003;188(2-3):297-307.
48. Monsereenusorn Y. Subchronic toxicity studies of capsaicin and capsicum in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1983;41(1):95-110.
49. Jang JJ, Devor DE, Logsdon DL, et al. A 4-week feeding study of ground red chilli (*Capsicum annum*) in male B6C3F1 mice. *Food Chem Toxicol.* 1992;30(9):783-7.
50. Kanki K, Nishikawa A, Furukawa F, et al. A 13-week subchronic toxicity study of paprika color in F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 2003;41(10):1337-43.
51. Watson WA, Stremel KR, Westdorp EJ. Oleoresin capsicum (Cap-Stun) toxicity from aerosol exposure. *Ann Pharmacother.* 1996;30(7-8):733-5.

52. Brown L, Takeuchi D, Challoner K. Corneal abrasions associated with pepper spray exposure. *Am J Emerg Med.* 2000;18(3):271-2.
53. Toth B, Rogan E, Walker B. Tumorigenicity and mutagenicity studies with capsaicin of hot peppers. *Anticancer Res.* 1984;4(3):117-9.
54. Balachandran B, Sivaramkrishnan VM. Induction of tumours by Indian dietary constituents. *Indian J Cancer.* 1995;32(3):104-9.
55. Hoch-Ligeti C. Production of liver tumors by dietary means: effect of feeding chilies (*Capsicum frutescens* and *C. annuum*) to rats. *Acta Unio Intern Contra Cancrum.* 1951;7:606-11.
56. Kim JP, Park JG, Lee MD, et al. Co-carcinogenic effect of several Korean foods on gastric cancer induced by N-methyl-N ϵ -nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *Jpn J Surg.* 1985;15(6):427-37.
57. Chitra S, Viswanathan P, Nalini N, et al. Role of red chilli (Capsaicin) in the formation of colonic carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol.* 1997;40(1):21-5.
58. Nalini N, Sabitha K, Viswanathan P, et al. Spices and glycoprotein metabolism in experimental colon cancer rats. *Med Sci Res.* 1998;26(11):781-4.
59. Agrawal RC, Wiessler M, Hecker E, et al.. Tumor-promoting effect of chili extract in BALB/c mice. *Inter J Cancer.* 1986;38(5):689-95.
60. Chanda S, Sharper V, Hoberman A, et al. Developmental toxicity study of pure trans-capsaicin in rats and rabbits. *Inter J Toxicol.* 2006;25(3):205-17.
61. Villasenor IM, De Ocampo E, Bremner JB. Effect of natural capsaicin on the bone marrow cells of mice. The international conferences on the use of traditional medicine & other natural products in health-care, Malaysia, 8-11 June 1993.
62. Marques S, Oliveira NG, Chaveca T, et al. Micronuclei and sister chromatid exchanges induced by capsaicin in human lymphocytes. *Mutat Res.* 2002;517:39-46.
63. Richeux F, Cascante M, Ennamany R, et al. Cytotoxicity and genotoxicity of capsaicin in human neuroblastoma cells SHSY-5Y. *Arch Toxicol.* 1999;73(7): 403-9.
64. Van Toorenenbergen AW, Dieges PH. Immunoglobulin E antibodies against coriander and other spices. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;76(3):477-81.
65. Palecek F, Mathew OP, Sant'Ambrogio FP, et al. Cardiorespiratory responses to inhaled laryngeal irritants. *Inhal Toxicol.* 1990;2(2):93-104.
66. Leitner A, Jensen-Jarolim E, Grimm R, et al. Allergens in pepper and paprika. Immunologic investigation of the celery-birch-mugwort-spice syndrome. *Allergy.* 1998;53(1):36-41.

67. Jensen-Jarolim E, Santner B, Leitner A, et al. Bell peppers (*Capsicum annuum*) express allergens (profilin, pathogenesis-related protein P23 and Bet v 1) depending on the horticultural strain. *Int Arch Allergy Immunol.* 1998;116(2):103-9.
68. Chulsiri M. Mutagenicity and antimutagenicity of aqueous extracts of chilies assayed by the Salmonella pre-incubation test. *Chula Med J.* 1992;36(5):325-36.
69. Nagabhushan M, Bhide SV. Mutagenicity of chili extract and capsaicin in short-term tests. *Environ Mutat.* 1985;7(6):881-8.
70. Lawson T, Gannett P. The mutagenicity of capsaicin and dihydrocapsaicin in V79 cells. *Cancer Lett.* 1989;48(2):109-13.