

# รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

เรื่อง

ผลของอาหารโปรตีนสูงต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ  
ยาธีโอฟิลลีนในอาสาสมัครสุขภาพดี

Effect of high protein diet on pharmacokinetic parameters of  
theophylline in healthy volunteers

โดย

ดร. กมลทิพย์	วิวัฒน์วงศา
ผศ.นพ. วีรวัฒน์	มหัทธนตระกูล
ผศ. นฤบดี	ผดุงสมบัติ

โครงการวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากเงินรายได้คณะเภสัชศาสตร์

ประจำปีงบประมาณ 2550

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยได้รับความกรุณาในการสนับสนุนการทำวิจัยจากบุคคลต่าง ๆ ในการให้คำปรึกษาและแนะนำ ตลอดจนมีส่วนร่วมในการทำให้งานวิจัยนี้สามารถสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ คุณภักจิรา เบญญาปัญญา นักโภชนาการประจำโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ในการให้คำชี้แนะสูตรอาหารและการจัดเตรียมอาหารให้แก่อาสาสมัครในการทำการวิจัยในครั้งนี้

การวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนงบประมาณงบประมาณในการทำการวิจัยจากเงินรายได้คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จนกระทั่งการวิจัยในครั้งนี้เสร็จสมบูรณ์

คณะผู้วิจัย

## บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาผลของอาหารที่มีโปรตีนในปริมาณสูงต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาธีโอฟิลลีน (theophylline) ในคนไทย เพื่อเป็นแนวทางประยุกต์การใช้ยาธีโอฟิลลีนหรือยาอื่นๆที่มีการขจัดยาคล้ายคลึงกับยาธีโอฟิลลีน ในผู้ที่จำเป็นต้องได้รับอาหารที่ประกอบด้วยโปรตีนในปริมาณที่สูงกว่าปกติ เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด ผู้ป่วยที่มีแผลไหม้อย่างรุนแรง ผู้ป่วยติดเชื้อมีภาวะเลือดเป็นด่าง เป็นต้น

วิธีการศึกษา การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบทดลอง โดยศึกษาในอาสาสมัครชายสุขภาพดีจำนวน 8 คน การศึกษามี 2 ช่วง ช่วงที่หนึ่ง อาสาสมัครรับประทานอาหารสูตรปกติ (โปรตีน 15%; Normal protein diet หรือ NP) และช่วงที่สอง อาสาสมัครได้รับประทานอาหารที่มีโปรตีนในปริมาณสูงกว่าปกติ (โปรตีน 20%; High protein diet หรือ HP) โดยที่แต่ละช่วงอาสาสมัครรับประทานอาหารตามกำหนดต่อเนื่องเป็นเวลา 10 วัน และในวันที่ 11 ได้รับยาเม็ดธีโอฟิลลีนขนาด 375 มิลลิกรัมโดยการรับประทานเพียงครั้งเดียว เก็บตัวอย่างเลือดและน้ำลายของอาสาสมัครที่เวลาต่างๆ ในเวลา 48 ชั่วโมงหลังรับประทานยา เพื่อตรวจวัดระดับยาในตัวอย่างโดยเทคนิคทาง HPLC กำหนดค่าพารามิเตอร์ต่างๆ โดยใช้ Win Nonlin V.2.1 และวิเคราะห์ผลจากการศึกษาทั้ง 2 กลุ่ม โดย t-test

### ผลการศึกษา

ตารางที่ 1 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาธีโอฟิลลีนขนาด 375 มิลลิกรัมในอาสาสมัครชายสุขภาพดี ( $n=8$ ) ที่ได้รับอาหารสูตรปกติ (NP) และอาหารที่มีโปรตีนในปริมาณสูงกว่าปกติ (HP)

Type of Diet	Pharmacokinetic parameters (mean $\pm$ SD, %CV)					
	$C_{max}$ (mg/L)	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{(0-\infty)}$ (mg h/L)	Clearance (L/h/kg)	$t_{1/2}$ (hr)	Fraction in saliva
ND	7.58 $\pm$ 1.12 (14.76)	3.50 $\pm$ 1.41 (40.41)	159.19 $\pm$ 20.87 (13.11)	0.039 $\pm$ 0.004 (10.87)	10.72 $\pm$ 0.75 (7.03)	0.65 $\pm$ 0.06 (9.26)
HP	7.84 $\pm$ 0.99 (12.59)	3.44 $\pm$ 1.50 (43.59)	166.22 $\pm$ 24.63 (14.82)	0.038 $\pm$ 0.006 (14.58)	10.61 $\pm$ 0.84 (7.93)	0.66 $\pm$ 0.07 (10.74)

สรุป ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของ  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , Clearance และค่าครึ่งชีวิต ระหว่าง NP และ HP รวมทั้งอัตราส่วนของยาขับปัสสาวะด้วย อย่างไรก็ตาม ในการวิจัยได้เพิ่มปริมาณโปรตีนให้สูงกว่าปกติเพียง 5% ซึ่งแตกต่างจากปริมาณโปรตีนในอาหารที่ผู้ป่วยควรได้รับในทางปฏิบัติ รวมทั้งระยะเวลาในการได้รับอาหารที่มีปริมาณโปรตีนสูงกว่าปกติอาจนานไม่เพียงพอที่จะทำให้เห็นความแตกต่างของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้อย่างชัดเจน

## สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ก
บทคัดย่อ	ข
สารบัญ	ค
สารบัญตาราง	ง
สารบัญรูปภาพ	จ
บทที่ 1 บทนำ	
หลักการและเหตุผล	1
วัตถุประสงค์	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	3
บทที่ 2 วิธีการวิจัย	
กรอบแนวคิดการวิจัย	5
วิธีการวิจัย	5
เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัคร	8
การวิเคราะห์ปริมาณ theophylline ในซีวของเหลว	9
การคำนวณพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	9
เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล	9
การเปรียบเทียบพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	10
สถานที่ทำการวิจัย	10
บทที่ 3 ผลการวิจัยและวิจารณ์ผลการวิจัย	11
บทที่ 4 สรุปผลการวิจัย	17
เอกสารอ้างอิง	18
ภาคผนวก	21

## สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	ปัจจัยที่มีผลต่อค่า clearance ของยา Theophylline	2
ตารางที่ 2	คุณค่าอาหารในหมวดรายการอาหารแลกเปลี่ยน	6
ตารางที่ 3	ปริมาณอาหารแต่ละชนิดต่อวันในอาหารสูตรปกติ	7
ตารางที่ 4	ปริมาณอาหารแต่ละชนิดต่อวันในอาหารสูตร โปรตีนสูง	7
ตารางที่ 5	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ theophylline ในภาวะที่ได้รับอาหารสูตรปกติ (NP) เปรียบเทียบกับภาวะที่ได้รับอาหารสูตร โปรตีนสูง (HP)	12
ตารางที่ 6	ค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการศึกษานี้เปรียบเทียบกับค่าเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร (population parameters)	13
ตารางที่ 7	ความต้องการ โปรตีน ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคในระดับต่าง ๆ	16

## สารบัญรูปภาพ

		หน้า
รูปที่ 1	วิธีการแปรสภาพ (metabolic pathway) ของยา theophylline	2
รูปที่ 2	กราฟแสดงระดับยาในพลาสมาจากอาสาสมัคร หลังรับประทานยา theophylline ขนาด 375 mg โดยอาสาสมัครได้รับอาหารสูตรปกติ (NP) ( $n=8$ ; mean $\pm$ S.D.)	11
รูปที่ 3	กราฟแสดงระดับยาในพลาสมา และในน้ำลาย จากอาสาสมัครหลังรับประทานยา theophylline ขนาด 375 mg เมื่ออาสาสมัครได้รับอาหารสูตรปกติ (phase 1) ( $n=8$ ) และอาหารสูตรโปรตีนสูง (phase 2)( $n=8$ ) (mean $\pm$ S.D.)	12
รูปที่ 4	ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ theophylline ในช่วงที่ได้รับอาหารสูตรปกติ (NP) เปรียบเทียบกับช่วงที่ได้รับอาหารสูตร โปรตีนสูง (HP)	13
รูปที่ 5	Plasma concentration-time curve ของอาสาสมัครแต่ละคน จำนวน 8 คน	21

# บทที่ 1

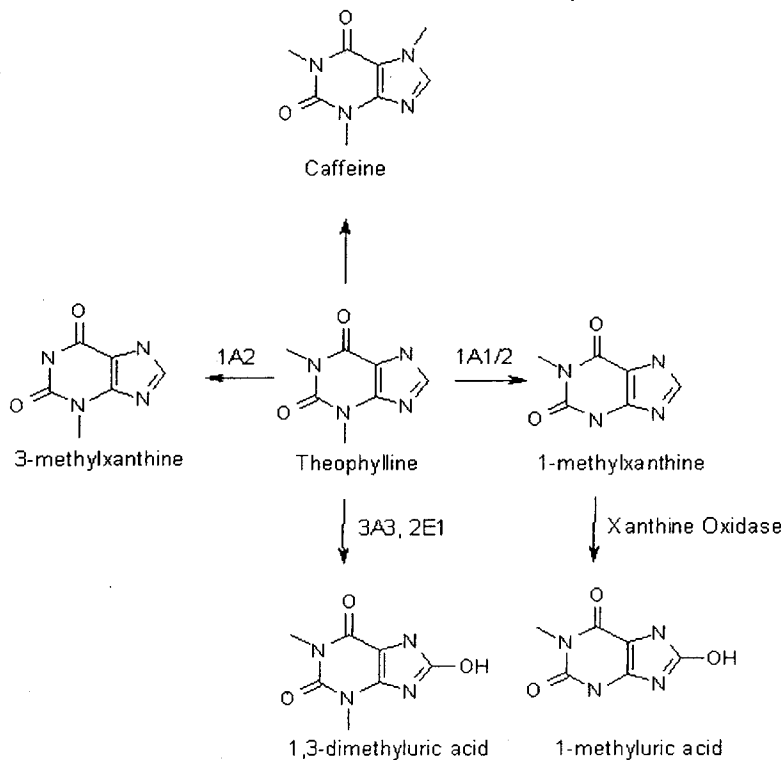
## บทนำ

### หลักการและเหตุผล

การแปรสภาพยาในร่างกาย (drug metabolism) เป็นกระบวนการที่ได้รับผลกระทบจากสิ่งต่างๆ มากมาย อาทิ สภาวะแวดล้อม พันธุกรรม สภาวะโรค ยาที่ใช้ร่วมกัน หรือปฏิกิริยาระหว่างยา นอกจากปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ อาหารที่ผู้ป่วยได้รับเป็นปัจจัยที่สำคัญอีกปัจจัยหนึ่งต่อการแปรสภาพยาในร่างกาย มีการศึกษาที่บ่งชี้ถึงการได้รับอาหารที่มีสารอาหารให้พลังงานต่ำที่ส่งผลให้มีภาวะการแปรสภาพยาและสารชีวภาพที่ต่ำลง ในขณะที่อัตราการแปรสภาพจะสามารถเพิ่มสูงขึ้นได้ เมื่อใช้อาหารที่มีพลังงานสูง และมีส่วนประกอบของโปรตีนสูง<sup>1,2</sup> ตัวอย่างเช่น ค่า clearance ของยา propranolol, aminopyrine, และ antipyrene มีค่าลดลงในภาวะที่ร่างกายได้รับอาหารที่มีพลังงานต่ำ<sup>1</sup> ค่าครึ่งชีวิตของ antipyrene มีค่าลดลงจาก 15 เป็น 9.2 ชั่วโมง เมื่ออาสาสมัครได้รับอาหารที่มีโปรตีนสูงกว่าปกติ  $\geq 40\%$ <sup>3</sup> ในกลุ่มอาสาสมัครเดียวกัน เมื่อได้รับอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตในปริมาณสูง ก็ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของ antipyrene กลับเพิ่มจาก 9.2 เป็น 17.5 ชั่วโมง<sup>3</sup>

การเพิ่มขึ้นของค่า clearance ของยาหลายตัวดังกล่าวข้างต้นนั้น เป็นผลจากการที่เอนไซม์ที่ใช้ในการแปรสภาพยามี activity เพิ่มขึ้นในสภาวะที่ร่างกายได้รับโปรตีนในปริมาณที่สูงขึ้น<sup>1,2,3</sup> แม้ว่ากลไกการเพิ่ม activity ของเอนไซม์ดังกล่าวยังไม่เป็นที่ทราบอย่างแน่ชัด แต่มีข้อสันนิษฐานว่าเป็นผลมาจากการที่ตับมีขนาดและน้ำหนักเพิ่มขึ้น<sup>3,4,5,6</sup> และมีการสังเคราะห์ DNA เพิ่มขึ้น<sup>7</sup>

ในการศึกษานี้คณะผู้วิจัยสนใจที่จะศึกษาส่วนประกอบในอาหารประเภทโปรตีนต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา theophylline ซึ่งเป็นยาขยายหลอดลมที่ใช้ในการรักษาโรคหอบหืด (chronic asthma) และ COPD ยา theophylline ถูกแปรสภาพยา (เกือบทั้งหมด) ที่ตับโดย CYP1A2 และ CYP3A4 (รูปที่ 1) และถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงเพียง 5-15% กระบวนการแปรสภาพหลัก ได้แก่ demethylation และ hydroxylation โดยเอนไซม์ CYP1A2 metabolites ที่ได้จากกระบวนการนี้ จะถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่ metabolites หลักที่พบในปัสสาวะ ได้แก่ 1-Methyluric acid (1-MU) ซึ่งขับออกทางปัสสาวะ 20-25%, 3-Methylxanthine (3-MX) ขับออกทางปัสสาวะ 13-17%, 1,3-Dimethyluric acid (DMU) 35-45 %<sup>8</sup>



รูปที่ 1 วิธีการแปรสภาพ (metabolic pathway) ของยา Theophylline<sup>8</sup>

การแปรสภาพยาโดยเอนไซม์เหล่านี้ขึ้นกับปัจจัยหลายประการ ได้แก่ เพศ อายุ ภาวะโรค เช่น โรคหัวใจ การสูบบุหรี่ การได้รับยาหรือสารที่สามารถเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์กลุ่ม CYP450s เป็นต้น (ตารางที่ 1) ปัจจัยเหล่านี้เป็นสาเหตุสำคัญที่นำมาซึ่งความแปรปรวนของเภสัชจลนศาสตร์ของยา theophylline ทั้งความแปรปรวนของในตัวบุคคล (intra-individual variability) และระหว่างบุคคล (inter-individual variability) ส่งผลต่อความแปรปรวนของระดับยาในเลือดรวมถึงประสิทธิภาพของยาอีกด้วย<sup>8</sup>

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่มีผลต่อค่า clearance ของยา Theophylline<sup>9,10</sup>

ปัจจัยที่มีผลเพิ่มค่า clearance	ปัจจัยที่มีผลลดค่า clearance
<ul style="list-style-type: none"> <li>- สารเหนี่ยวนำเอนไซม์ที่แปรสภาพยา (enzyme inducers) ได้แก่ Phenobarbital, phenytoin, rifampicin, isoniazid, ketoconazole, ritonavir เป็นต้น</li> <li>- การสูบบุหรี่</li> <li>- Cystic fibrosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- สารยับยั้งเอนไซม์ที่แปรสภาพยา (enzyme inhibitors) ได้แก่ cimetidine, erythromycin, ciprofloxacin, propranolol, oral contraceptive, corticosteroids เป็นต้น</li> <li>- ภาวะโรคต่าง ๆ ได้แก่ Congestive heart failure (CHF), acute pulmonary edema, acute viral illness, hepatic cirrhosis, severe obstructive pulmonary disease</li> </ul>



จากการที่ theophylline เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic range) (~10-20 mg/L) และอาจพบอาการไม่พึงประสงค์ได้แม้ว่าระดับยาอยู่ในช่วงการรักษา ดังนั้นการศึกษาผลของสารอาหารประเภทโปรตีนที่มีต่อการแปรสภาพยา จึงสามารถทำให้มีความเข้าใจถึงสถานะต่าง ๆ ที่มีผลต่อการจัดยาและระดับยา theophylline ในเลือด และอาจจะทำให้มีการใช้ยา theophylline ได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากขึ้น

### วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลของอาหารที่มีโปรตีนในปริมาณสูงต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา theophylline ในคนไทย เพื่อเป็นแนวทางประยุกต์การใช้ยา theophylline หรือยาอื่น ๆ ที่มีการจัดยาคล้ายคลึงกับยา theophylline ในผู้ที่จำเป็นต้องได้รับอาหารที่ประกอบด้วยโปรตีนในปริมาณที่สูงกว่าปกติ เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด ผู้ป่วยที่มีแผลไหม้อย่างรุนแรง ผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นต้น

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทราบค่าการกำจัดยา รวมทั้งพารามิเตอร์ อื่นๆ ของ theophylline ในสภาวะที่ร่างกายได้รับอาหารที่มีโปรตีนสูง ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ทางคลินิกสำหรับผู้ที่ต้องได้รับอาหารที่ประกอบด้วยโปรตีนในปริมาณที่สูงกว่าปกติ เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด ผู้ป่วยมีแผลไหม้อย่างรุนแรง ผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือด ผู้ป่วยที่มีการสูญเสียของเหลวทาง fistular จำนวนมาก ผู้ป่วยที่มีบาดแผลบาดเจ็บร่วมกับการหักของกระดูกชนิด long bone ผู้ป่วยที่ทำ dialysis ผู้ป่วยภาวะ hypercatabolic<sup>11</sup>

### งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

มีรายงานที่แสดงถึงการเพิ่มของการกำจัดยา propranolol, theophylline, และ antipyrine ในสภาวะที่ร่างกายได้รับอาหารที่มีโปรตีนสูง<sup>3,4,6</sup> ดังนี้ Alves และคณะ<sup>3</sup> ศึกษาโดยให้อาสาสมัครสุขภาพดีรับประทาน low carbohydrate-high protein diets เป็นเวลาต่อเนื่อง 2 สัปดาห์ แล้วเปลี่ยนมารับประทานอาหารประเภท low protein-high carbohydrate diets และ 2 สัปดาห์สุดท้าย รับประทานอาหารปกติ (home diets) ซึ่งพบว่า ระดับยา theophylline ในพลาสมาของอาสาสมัครทุกคนที่รับประทานอาหาร low carbohydrate-high protein diets นั้น มีค่าต่ำกว่าระดับยาในพลาสมาเมื่ออาสาสมัครรับประทานอาหารประเภท low protein-high carbohydrate diets และค่าครึ่งชีวิตของยาในกลุ่มที่รับประทานอาหารประเภท low carbohydrate-high protein diets มีค่า 5.9 ชั่วโมง ซึ่งน้อยกว่าค่าครึ่งชีวิตของยาที่ได้จากกลุ่มที่รับประทานอาหารประเภท low protein-high carbohydrate diets ต่อมา Fagan และคณะ<sup>4</sup> ได้แสดงถึงการเพิ่มขึ้นของ clearance ของ theophylline 32% เมื่อได้รับอาหาร high protein diets และค่าครึ่งชีวิตที่ลดลง 26% ในกลุ่มที่ได้รับอาหาร high protein diets โดยที่ปริมาตรการกระจายตัวไม่มีการเปลี่ยนแปลง

Theophylline จัดเป็น low clearance drug<sup>5</sup> การศึกษาที่ได้รายงานไว้เกี่ยวกับสภาวะโภชนาการต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ theophylline นั้น มักจะรายงานถึงการเพิ่มขึ้นของ activity ของเอนไซม์ตับในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับโภชนาการที่มีโปรตีนสูงอย่างต่อเนื่อง Theophylline สามารถกระจายตัวไปยังรก น้านม

cerebrospinal fluid และน้ำลายได้ดี โดยที่ระดับยาในน้ำลายจะมีค่าประมาณความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่อยู่ในรูปอิสระซึ่งมีค่า ประมาณ 60% ( $f_u = 0.6$ )<sup>12</sup> แต่อย่างไรก็ตาม ไม่มีการศึกษาใดที่รายงานการเปลี่ยนแปลงค่าอัตราส่วนในรูปอิสระ (unbound fraction;  $f_u$ ) ของ theophylline ในสภาวะดังกล่าวเลย ค่า  $f_u$  ในสภาวะที่ร่างกายได้รับอาหารโปรตีนสูง จึงอาจเป็นค่าพารามิเตอร์ที่มีความสำคัญอีกค่าหนึ่งที่จะสะท้อนถึงการเปลี่ยนแปลงการขจัดยาในสภาวะดังกล่าว

## บทที่ 2

### วิธีการวิจัย

#### กรอบแนวคิดการวิจัย

มีหลักฐานที่รายงานว่าการขจัดยาเพิ่มสูงขึ้นในสภาวะที่ร่างกายได้รับอาหารโปรตีนสูงนั้น เกิดจากการเพิ่มของ activity ของเอนไซม์ที่ใช้ในการแปรสภาพยาที่ตับที่มีสาเหตุจากการเหนี่ยวนำการสังเคราะห์เอนไซม์<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup> นอกจากผลจากการเพิ่มขึ้นของ activity ของเอนไซม์ดับแล้ว ยาในรูปอิสระหรือยาที่ไม่จับพลาสมาอัลบูมิน คิดเป็นอัตราส่วนในรูปอิสระ (unbound fraction,  $f_u$ ) ยังอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการขจัดยา theophylline ซึ่งเป็น low clearance drug เช่นกัน โดยที่  $f_u$  มีค่าสูงขึ้น จะส่งผลให้การขจัดยา หรือค่า clearance ของยาที่เป็น low clearance drug สูงขึ้นด้วย

คณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ ค่า clearance และค่า  $f_u$  ของ theophylline ในสภาวะที่ร่างกายได้รับโปรตีนจากอาหารในปริมาณสูงอย่างต่อเนื่อง เพื่อเป็นแนวทางในการวางแผนการใช้ยา theophylline ในผู้ป่วยที่อาจจำเป็นต้องได้รับอาหารที่มีโปรตีนสูงเป็นองค์ประกอบ และเพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการศึกษาสภาวะที่มีผลต่อการขจัดยาที่จัดว่าเป็น low clearance drug ต่อไป

#### แผนงานวิจัย

##### 1. วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบทดลอง (experiment) โดยศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 8-12 คน ที่ต้องเข้าร่วมการศึกษาเป็นเวลา 30 วัน โดยการศึกษาเป็น 2 ช่วง ช่วงละ 10 วัน อาสาสมัครที่เข้าเกณฑ์ จะเข้าสู่ช่วงที่ 1 คือ ช่วงที่รับประทานอาหารปกติที่ผู้วิจัยจัดให้ (normal diet, NP) เป็นเวลา 10 วัน และ ช่วงที่ 2 ซึ่งอาสาสมัครจะได้รับอาหารที่มีโปรตีนสูง หรือ low carbohydrate-high protein (HP) diet ที่ผู้วิจัยจัดให้เป็นเวลา 10 วัน นอกจากนี้ ก่อนที่จะเข้าสู่ช่วงที่ 2 อาสาสมัครจะรับประทานอาหารตามปกติ หรือ home diet เป็นเวลา 2 สัปดาห์

อาหารสำหรับอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้จัดเตรียมโดยนักโภชนาการโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โดยอ้างอิงตามรายการอาหารแลกเปลี่ยน (Food exchange) ซึ่งเป็นการจัดออกเป็นหมวดหมู่ตามลักษณะของอาหารที่ให้พลังงานและสารอาหารที่ใกล้เคียงกันมารวมไว้ด้วยกัน ตามเกณฑ์ของกองโภชนาการ กรมอนามัย พ.ศ. 2548<sup>13</sup> อาหารปกติจะมีองค์ประกอบโปรตีน 15% คาร์โบไฮเดรต 50% และไขมัน 35% ส่วนอาหาร HP จะมีการเพิ่มองค์ประกอบโปรตีนเป็น 20% โดยใช้อาหารที่เป็นเนื้อสัตว์ เช่น เนื้อหมู เนื้อปลา เนื้อไก่ ไข่ขาว เป็นต้น ซึ่งจะต้องปรุงโดยการนึ่ง ต้ม หลีกเลี่ยงการทอดกรอบ อย่างจุนเกรียม เพื่อป้องกัน oxidative metabolism และปรับลดส่วนประกอบที่เป็นคาร์โบไฮเดรต และไขมันลงอย่างเหมาะสม โดยที่สูตรอาหารทั้ง 2 สูตร จะต้องมีการควบคุมพลังงานให้เท่ากัน คือ 1,600-2,000 แคลอรีต่อวัน

สารอาหารแบ่งออกเป็น 6 หมวด ได้แก่ หมวดน้ำมัน หมวดผัก หมวดผลไม้ หมวดข้าว แป้งและผลิตภัณฑ์ หมวดเนื้อสัตว์และหมวดไขมัน โดยคุณค่าอาหารในรายการอาหารแลกเปลี่ยน เป็นคุณค่าอาหารโดย

เฉลี่ยของอาหารในหมวดนั้น ๆ ซึ่งไม่แตกต่างจากความเป็นจริง ปริมาณอาหารในหมวดแลกเปลี่ยนเรียกว่า “ส่วน” หรือ “exchange” และอาหารนั้นต้องเป็นอาหารที่สุกแล้ว ส่วนของอาหารแต่ละหมวดก็จะกำหนดปริมาณไว้ว่ามากน้อยเท่าใด<sup>14</sup> ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 2 คุณค่าอาหารในหมวดรายการอาหารแลกเปลี่ยน<sup>14</sup>

หมวดอาหาร	ปริมาณ 1 ส่วน	โปรตีน (กรัม)	ไขมัน (กรัม)	คาร์โบไฮเดรต (กรัม)	พลังงาน (กิโลแคลอรี)
หมวดน้ำนม					
น้ำนมธรรมดา	240 มล.	8	8	12	150
น้ำนมลดไขมัน	240 มล.	8	5	12	120
นมไม่มีไขมัน	240 มล.	8	0-3	12	90
หมวดผัก					
ประเภท ก.	100 กรัม	ให้พลังงานน้อยมาก รับประทานได้ตามต้องการ			
ประเภท ข.	100 กรัม	2	-	5	25
หมวดผลไม้	ไม่แน่นอน	-	-	15	60
หมวดข้าว-แป้ง	ไม่แน่นอน	3	-	15	80
หมวดเนื้อสัตว์					
ประเภท ก.	30 กรัม	7	0-1	-	35
ประเภท ข.	30 กรัม	7	3	-	55
ประเภท ค.	30 กรัม	7	5	-	75
ประเภท ง.	30 กรัม	7	8	-	100
หมวดไขมัน	1 ช้อนชา	-	5	-	45

### ตัวอย่างสูตรอาหารแลกเปลี่ยนสำหรับอาสาสมัคร

#### 1) อาหารสูตรปกติ (Normal diet)

พลังงาน = 1,800 cal

กำหนดสัดส่วนสารอาหาร

CHO = 55 % = 225 กรัม

Prot = 15 % = 67.5 กรัม

Fat = 30 % = 60 กรัม

ตารางที่ 3 ปริมาณของอาหารแต่ละชนิดต่อวัน ในอาหารสูตรปกติ

ชนิดอาหาร	ปริมาณ (ส่วน)	คุณค่าทางโภชนาการ			
		CHO (กรัม)	Prot (กรัม)	Fat (กรัม)	Energy (cal)
ข้าว	10	150	30	-	800
เนื้อสัตว์	5	-	35	25	375
ผัก	2	10	4	-	50
ผลไม้	4.5	67.5	-	-	270
ไขมัน	7	-	-	35	315
รวม	-	227.5	69	60	1,810

2) อาหารสูตร โปรตีนสูง (Low carbohydrate-high protein diet; HP)

สมมติน้ำหนักและส่วนสูงของอาสาสมัคร ดังนี้

น้ำหนัก 65 กิโลกรัม

ส่วนสูง 175 เซนติเมตร

ค่า BMI 21.6 กิโลกรัม/ตารางเมตร

พลังงานที่ควรได้รับ = 65 กก. X 30 cal = 1,950 cal

กำหนดสัดส่วนสารอาหาร

CHO = 50 % = 243.7 กรัม

Prot = 20 % = 97.5 กรัม (High protein)

Fat = 30 % = 65 กรัม

ตารางที่ 4 ปริมาณของอาหารแต่ละชนิดต่อวัน ในอาหารสูตร โปรตีนสูง

ชนิดอาหาร	ปริมาณ (ส่วน)	คุณค่าทางโภชนาการ			
		CHO (กรัม)	Prot (กรัม)	Fat (กรัม)	Energy (cal)
นํานม	1	12	8	10	150
ธัญพืช	10	150	30	-	800
เนื้อสัตว์	8	-	56	40	600
ผัก	2	10	4	-	50
ผลไม้	3.5	52.5	-	-	210
ไขมัน	3	-	-	15	135
รวม	-	224.5	98	65	1,945

ในช่วงที่ได้รับอาหาร NP หรือ HP อาสาสมัครจะรับประทานอาหารสูตรนั้น ๆ วันละ 2 มื้อ คือ มื้อเที่ยง และมื้อเย็น สำหรับอาหารระหว่างมื้อที่เตรียมโดยผู้วิจัยนั้น จะเป็น น้ำหวาน และ ผลไม้ที่รสไม่หวานจัด เช่น ฝรั่ง ส้ม แดงโม สับปะรด มะละกอ เป็นต้น นอกจากนี้ อาสาสมัครต้องบันทึกการรับประทานอาหารระหว่างมื้อ ( food diary) ที่น ออกเหนือจากที่ผู้วิจัยจัดให้ เพื่อประโยชน์ในการวิเคราะห์ปัจจัยรบกวนจากอาหารอื่น ๆ ที่อาสาสมัครได้รับประทาน

## 2. เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัคร

### 1) เกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มทดลอง

- อาสาสมัครสุขภาพดีเพศชาย อายุระหว่าง 18-35 ปี น้ำหนัก 50-70 กิโลกรัม ต้องผ่านการตรวจร่างกายตามเกณฑ์ต่าง ๆ และให้ผลการตรวจที่ปกติ ดังนี้
  - ตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือด
  - วัดความดันโลหิต
  - ตรวจระดับไขมันในเลือดทั้งหมด
  - ตรวจการทำงานของตับทั้งหมด
  - ตรวจการทำงานของไต
  - ตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด
  - ตรวจปัสสาวะ
- ไม่สูบบุหรี่หรือหยุดสูบบุหรี่ไม่น้อยกว่า 8 สัปดาห์
- ไม่ดื่มแอลกอฮอล์มาไม่น้อยกว่า 2 สัปดาห์
- ไม่ใช้ยาใด ๆ อยู่ระหว่างที่ทำการศึกษาหรือหยุดใช้มาเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 2 สัปดาห์
- ในระหว่างการศึกษาดังกล่าวต้องรับประทานยาและเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน เช่น ชา กาแฟ โคลคา-โคล่า เปปซี่ ซ็อคโกแลต เครื่องดื่มชูกำลัง เป็นต้น

### 2) เกณฑ์ในการคัดออก

- อาสาสมัครป่วยระหว่างทำการศึกษาและจำเป็นต้องใช้ยาในการรักษา
- อาสาสมัครรับประทานยา กาแฟ แอลกอฮอล์ หรือสูบบุหรี่ระหว่างทำการศึกษา
- อาสาสมัครเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา theophylline

ในช่วงแรกอาสาสมัครจะได้รับอาหารสูตรปกติ (NP) เป็นเวลา 10 วัน และในช่วงที่ 2 จะได้รับอาหารสูตร HP เป็นเวลา 10 วัน ในวันที่ 11 ของแต่ละช่วง อาสาสมัครจะรับประทานยา theophylline รูปแบบ immediate release ขนาด 375 mg ครั้งเดียว (Franol<sup>®</sup> tablet 125 mg จำนวน 3 เม็ด โดย Zuellig Pharma Ltd., Batch no. 505002, Mfg. 16/05//2005, Exp. 16/05/2010) และตรวจวัดระดับ theophylline ในพลาสมาโดยการเจาะหาระดับยาที่เวลา 0, 15, 30 นาที, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12 และ 24 ชั่วโมง หลังรับประทานยา ตัวอย่างเลือดที่ได้จะถูกนำมาปั่นเหวี่ยงเพื่อแยกพลาสมาโดยทันที และเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -4°C จนกว่าจะวิเคราะห์หาปริมาณ พร้อมทั้งตรวจวัดระดับ theophylline ในรูปอิสระ โดยการเก็บตัวอย่างน้ำลายไปพร้อม ๆ กับการเจาะเลือดที่

เวลา 4, 6, 8, 10, 12 และ 24 ชั่วโมง โดยตัวอย่างน้ำลายจะถูกเก็บในภาชนะปากกว้าง และเก็บในตู้เย็นจนกว่าจะวิเคราะห์หาปริมาณ

### 3. การวิเคราะห์ปริมาณ theophylline ในชีวของเหลว

#### 1) การวิเคราะห์ปริมาณ theophylline ในพลาสมา

เตรียมตัวอย่างพลาสมาโดยการตกตะกอนโปรตีนที่อยู่ในพลาสมาด้วย mixture ของ acetonitrile และ zinc sulfate เมื่อนำไปหมุนเหวี่ยงแล้ว ส่วนที่เป็นสารละลายใส (supernatant) จะถูกนำไปวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC โดยใช้ reversed phase ODS analytical column และ isocratic  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.05 M)-acetonitrile (9:1) 1.0 ml/min เป็น mobile phase ตรวจวัด theophylline ด้วย UV detector ที่ความยาวคลื่น 275 nm

#### 2) การวิเคราะห์ปริมาณ theophylline ในน้ำลาย

การเตรียมตัวอย่างน้ำลายนั้น ทำโดยนำตัวอย่างน้ำลายมาหมุนเหวี่ยง ที่ 2,000 rpm ประมาณ 10 นาที นำของเหลวใสด้านบนที่ได้จากการหมุนเหวี่ยงมาวิเคราะห์ปริมาณ theophylline โดย HPLC ต่อไป

### 4. การคำนวณพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

ความเข้มข้นของ theophylline ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ หลังการรับประทานยาของอาสาสมัครแต่ละคน จะถูกนำมาสร้างเป็นกราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา และนำมาคำนวณพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังต่อไปนี้

1.  $\text{AUC}_{(0-24)}$  คำนวณจากระดับยา theophylline ตั้งแต่ที่เวลา 0 จนถึงตัวอย่างสุดท้ายที่เวลา 24 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยา
2.  $\text{AUC}_{(24-\infty)}$  คำนวณจากสมการ  $C_{\text{last}}/\lambda$   
 $C_{\text{last}}$  คือ ความเข้มข้นของยาในตัวอย่างพลาสมาที่เวลาสุดท้าย  
 $\lambda$  คือ ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ โปรแกรม Win Nonlin
3.  $t_{\text{max}}$  และ  $C_{\text{max}}$  คำนวณจากกราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา-เวลาโดยตรง
4. clearance ของยา จากสมการ 
$$\text{Cl} = \frac{F \times \text{Dose}}{\text{AUC}}$$

### 5. เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

#### 1) HPLC – Water Integrator

- Column : Waters Spherisorb ODS 2 25cm x 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$
- Mobile phase: 10% ACN-90%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 0.05 M pH 4.4
- Flow Rate: 1.0 ml/min, UV 275 nm

#### 2) โปรแกรมคอมพิวเตอร์ Win Nonlin Version 2.1

#### 3) โปรแกรมคอมพิวเตอร์ Microsoft Excel

## 6. การเปรียบเทียบพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

วิเคราะห์ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการศึกษา 2 กลุ่ม โดยใช้ One-tail t-test

## 7. สถานที่ทำการวิจัย

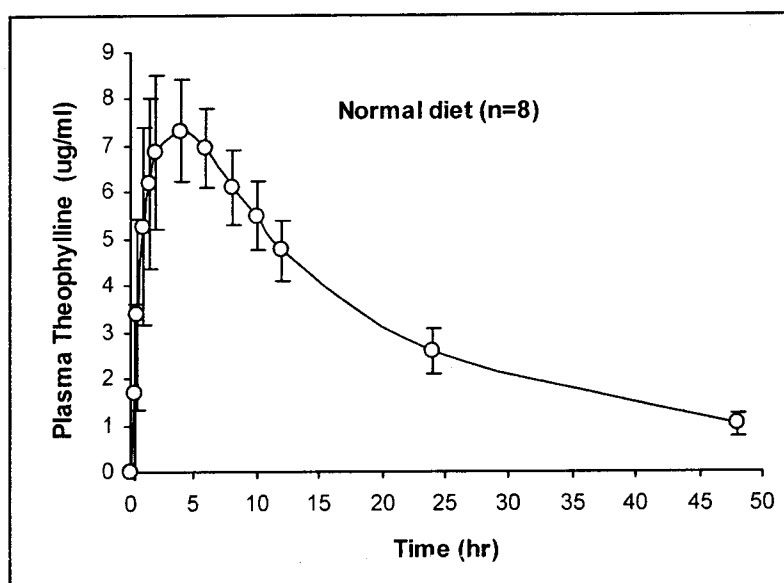
ห้องปฏิบัติการภาควิชาเภสัชเคมี และ ห้องปฏิบัติการศูนย์บริการปฏิบัติการทางเภสัชศาสตร์  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย สงขลานครินทร์



### บทที่ 3

#### ผลการวิจัยและวิจารณ์ผลการวิจัย

ในสภาวะที่ร่างกายได้รับอาหารที่มีปริมาณโปรตีน 15 % (NP) ระดับยา theophylline สูงสุดในพลาสมาพบได้ภายใน 2-4 ชั่วโมง (ดังแสดงในรูปที่ 2) โดยค่าระดับยาสูงสุดในพลาสมา ( $C_{max}$ ) มีค่า  $7.58 \pm 1.12$  (ช่วง 6.7- 9.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) (ยกเว้น ในอาสาสมัคร 1 คนที่มีค่า  $T_{max}$  6 ชั่วโมง ซึ่งระดับยาสูงสุดมีค่า 5.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) ค่า half life ( $t_{1/2}$ ) มีค่า  $10.7 \pm 0.75$  ชั่วโมงในกลุ่มนี้

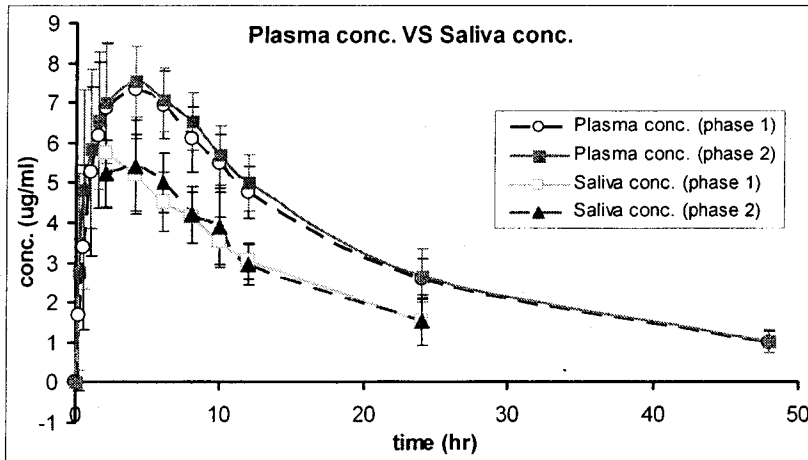


รูปที่ 2 กราฟแสดงระดับยา theophylline ในพลาสมาจากอาสาสมัคร หลังการรับประทานยา theophylline ขนาด 375 mg โดยอาสาสมัครได้รับอาหารสูตรปกติ (NP) ( $n=8$ ; mean  $\pm$  S.D.)

ในสภาวะที่ร่างกายได้รับอาหารที่มีปริมาณโปรตีนสูงขึ้น (ปริมาณโปรตีน ~ 20%) กราฟระดับยาในพลาสมาจะมีแนวโน้มเช่นเดียวกับกราฟระดับยาในพลาสมาที่ได้จากกลุ่มได้อาหาร NP โดย  $C_{max}$  มีค่า  $7.84 \pm 0.99$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  (ช่วง 6.4- 9.4  $\text{mg}/\text{mL}$ ) และเกิดภายใน 2-4 ชั่วโมง (ดังแสดงในรูปที่ 3)  $t_{1/2}$  ในกลุ่ม HP มีค่าใกล้เคียงกับค่า  $t_{1/2}$  ในกลุ่ม NP (กลุ่ม HP  $10.6 \pm 0.84$  ชั่วโมง vs. กลุ่ม NP  $10.7 \pm 0.75$  ชั่วโมง) เมื่อคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อื่น ๆ พบว่า  $AUC_{0-\infty}$ , Clearance (Cl) ที่ได้จาก 2 ช่วงของการศึกษา มีค่าใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 5 และรูปที่ 4) และการทดสอบทางสถิติแสดงถึงการไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , Cl,  $t_{1/2}$  ในอาสาสมัครที่ได้รับอาหารสูตรปกติ (NP) เปรียบเทียบกับเมื่อได้รับอาหารที่มีปริมาณโปรตีนสูง (HP) (ตารางที่ 5 และรูปที่ 4)

ส่วนระดับยา theophylline ในน้ำลายนั้น พบว่ามีลักษณะกราฟคล้ายคลึงกับกราฟระดับยาในเลือด โดยที่ความเข้มข้นเฉลี่ยของ theophylline ในน้ำลายในช่วง 24 ชั่วโมงคิดเป็นร้อยละของความเข้มข้นใน

เลือด (Saliva :plasma ratio) มีค่า  $65.72 \pm 7.06$  (กลุ่ม HP) และ  $65.49 \pm 6.06$  (กลุ่ม NP) (ตารางที่ 5, รูปที่ 3 และ 4) ซึ่งไม่แตกต่างกันมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.473$ ) โดยทั่วไปแล้วระดับยาในน้ำลายนั้นเป็นตัวชี้บ่งถึงระดับยาในเลือดที่อยู่รูปอิสระ (free fraction,  $f_u$ )<sup>16</sup> การที่ไม่มีความแตกต่างของสัดส่วนที่ขับออกในน้ำลายในช่วงการศึกษาทั้ง 2 ช่วง จึงเป็นการบ่งชี้ว่า  $f_u$  ของยา อาจจะไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อร่างกายได้รับอาหารที่มีโปรตีนสูงขึ้น



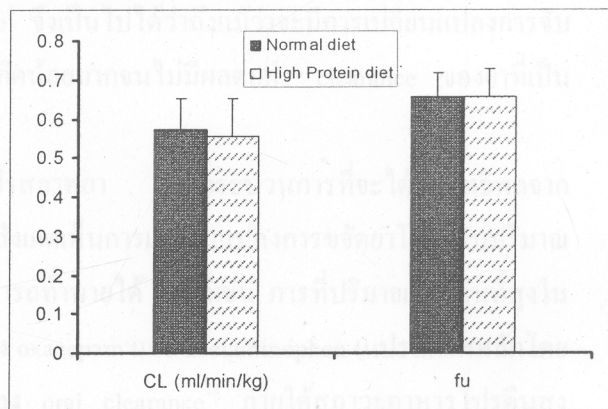
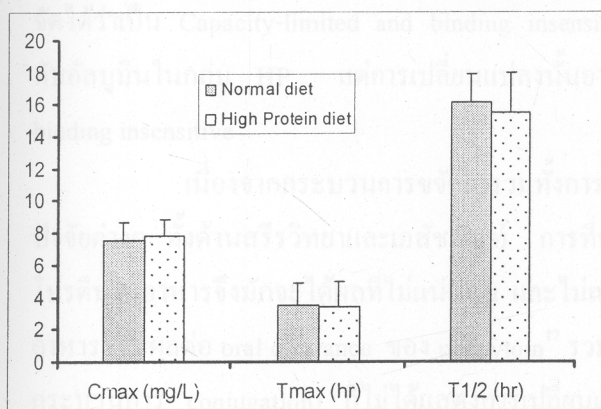
รูปที่ 3 กราฟแสดงระดับยา theophylline ในพลาสมา และในน้ำลาย จากอาสาสมัครหลังการรับประทานยา theophylline ขนาด 375 mg เมื่ออาสาสมัครได้รับอาหารสูตรปกติ (phase 1) ( $n=8$ ) และ อาหารสูตรโปรตีนสูง (phase 2) ( $n=8$ ) (mean  $\pm$  S.D.)

ตารางที่ 5 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ theophylline ในภาวะที่ได้รับอาหารสูตรปกติ (NP) เปรียบเทียบกับภาวะที่ได้รับอาหารสูตรโปรตีนสูง (HP)

Pharmacokinetic parameters	Normal diet ( $n=8$ )		High Protein diet ( $n=8$ )		p-value
	Mean $\pm$ SD	%CV <sup>a</sup>	Mean $\pm$ SD	%CV	
$C_{max}$ (mg/L)	$7.58 \pm 1.12$	14.8	$7.84 \pm 0.99$	12.6	0.320
$T_{max}$ (hr)	$3.50 \pm 1.41$	40.4	$3.44 \pm 1.50$	43.6	0.466
$AUC_{(0-\infty)}$	$159.2 \pm 20.9$	13.1	$166.2 \pm 24.63$	14.8	0.323
Cl (L/h/kg)	$0.039 \pm 0.004$	10.9	$0.038 \pm 0.006$	14.6	0.348
$t_{1/2}$ (hr)	$10.7 \pm 0.75$	7.03	$10.6 \pm 0.84$	7.93	0.276
Saliva: plasma ratio	$0.65 \pm 0.06$	9.26	$0.66 \pm 0.07$	10.7	0.473

a % CV : coefficient of variation = (Standard deviation x100) / Mean

ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ theophylline ที่ได้จากการศึกษาทั้ง 2 ช่วง มีความแปรปรวนน้อยกว่า 15% (ตารางที่ 5) ได้แก่  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $Cl$ ,  $t_{1/2}$  และ saliva : plasma ratio ยกเว้น  $T_{max}$  ซึ่งมีความแปรปรวนสูงถึง 40 % นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการศึกษานี้ กับค่าที่ได้มีการรายงานแล้ว พบว่า  $Cl$ ,  $t_{1/2}$  และ saliva : plasma ratio หรือ free fraction ( $f_u$ ) ที่ได้จากการศึกษานี้ มีค่าใกล้เคียงกันกับค่าของประชากร(ตารางที่ 6) ยกเว้นค่า  $T_{max}$  ซึ่งพบว่า  $T_{max}$  ที่ได้จากการศึกษานี้ มีค่าสูงกว่าค่า  $T_{max}$  ที่มีรายงานไว้สำหรับ theophylline ในรูป immediate release คือ ประมาณ 1.0 -1.5 ชั่วโมง (ตารางที่ 6) แสดงถึงการดูดซึมเกิดขึ้นได้ช้า (delayed absorption) แต่ไม่ได้เป็นผลเนื่องจากอาหารที่มีโปรตีนสูง เนื่องจาก  $T_{max}$  ในอาสาสมัครทั้ง 2 ช่วง มีค่า 2-4 ชั่วโมง และมีอาสาสมัคร 1 คนที่มีการดูดซึมช้า ซึ่งให้  $T_{max}$  6 ชั่วโมงทั้ง 2 ช่วง การที่อาสาสมัครมีการดูดซึมที่ช้ากว่าค่าเฉลี่ยของอาสาสมัครอื่น ๆ นั้นอาจมีสาเหตุจากความแตกต่างระหว่างบุคคลในกระบวนการดูดซึมยา ส่งผลทำให้เกิดความแปรปรวนที่สูงของค่า  $T_{max}$  ทั้ง 2 ช่วง ซึ่งผลดังกล่าวนี้ จะส่งผลถึงค่า  $C_{max}$  ด้วย โดยพบว่า หากค่า  $T_{max}$  มีค่ามาก ระดับยาสูงสุดในเลือดก็จะมีค่าต่ำ



รูปที่ 4 ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ theophylline ในช่วงที่ได้รับอาหารสูตรปกติ (NP) เปรียบเทียบกับค่าในช่วงที่ได้รับอาหารสูตรโปรตีนสูง (HP)

ตารางที่ 6 ค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการศึกษานี้เปรียบเทียบกับค่าเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร (population parameters)

Pharmacokinetic parameters	Population parameters	Results	
		ND	HP
Bioavailability (F)	1	N/D	N/D
Salt factor (S)	1	N/D	N/D
Time to peak conc.; $T_{max}$ (hr)	1.50	3.50	3.44
Volume of distribution; $V_d$ (L/kg)	0.500	0.608	0.577
Clearance; $Cl$ (L/hr/kg)	0.040	0.039	0.038
Half-life; $t_{1/2}$ (hr)	8.00	10.7	10.6
Free fraction; $f_u$	0.60	0.65	0.66

\* N/D= Not determined

Theophylline จัดเป็น low extraction ratio (low E) drug<sup>10</sup> ค่า clearance ของยาที่เป็น low E นั้น จะขึ้นอยู่กับตัวแปร 2 ค่า ได้แก่ ค่า free fraction ( $f_u$ ) และ activity ของเอนไซม์ที่ใช้ในการแปรสภาพยาที่ตับ (Intrinsic clearance หรือ  $Cl_i$ ) ซึ่งหากค่า clearance เพิ่มขึ้น อาจเกิดจากการที่ปริมาณเอนไซม์เพิ่มขึ้น จากการเหนี่ยวนำการสร้างเอนไซม์ ในสภาวะที่ร่างกายได้รับอาหารประเภทโปรตีนสูงอย่างต่อเนื่อง<sup>2,4,6</sup> ดังที่ได้มีการรายงานในการศึกษาที่ต่าง ๆ ที่กล่าวไว้แล้วหรือ จากการที่มี  $f_u$  สูงขึ้นอย่างใดอย่างหนึ่ง หรือทั้งสองปัจจัย อย่างไรก็ตาม การเพิ่มขึ้นของ  $f_u$  สัมพันธ์กับการจับกับอัลบูมินที่ลดลง ดังนั้น จึงไม่สามารถนำมาใช้อธิบายปรากฏการณ์ที่อาจมีการสังเคราะห์อัลบูมินมากขึ้นในสภาวะที่ร่างกายได้รับอาหารโปรตีนสูงและเกิดผลให้การขจัดยา theophylline เพิ่มขึ้นได้

ผลกระทบต่อค่า clearance ของ theophylline จากการเพิ่มของ activity ของเอนไซม์ที่ใช้ในการแปรสภาพยาที่ตับน่าจะเด่นกว่าการเพิ่ม  $f_u$  แม้ว่าผลการศึกษานี้ยังไม่สามารถชี้ได้ว่าระดับพลาสมาอัลบูมินเปลี่ยนแปลงหรือไม่ในกลุ่มที่ได้รับ HP แต่เมื่อพิจารณาจากคุณสมบัติทางจลนศาสตร์ของยา theophylline ที่จัดได้ว่าเป็น Capacity-limited and binding insensitive<sup>8</sup> จึงเป็นไปได้ว่าถึงแม้ว่าจะมีการเปลี่ยนแปลงการจับกับอัลบูมินในกลุ่ม HP แต่การเปลี่ยนแปลงนั้นอาจเกิดน้อยมากจนไม่มีผลต่อค่า clearance ของยาที่เป็น binding insensitive

เนื่องจากกระบวนการขจัดยารวมทั้งการแปรสภาพยา เป็นกระบวนการที่จะได้รับอิทธิพลจากปัจจัยต่างๆ ทั้งด้านสรีรวิทยาและเภสัชภัณฑ์ การที่จะสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงการขจัดยาโดยปรับปริมาณโปรตีนในอาหารจึงมักจะได้ผลที่ไม่แน่นอน และไม่สามารถทำนายได้ อาทิเช่น การที่ปริมาณโปรตีนที่สูงในอาหารไม่มีผลต่อ oral clearance ของ phenytoin<sup>17</sup> รวมทั้ง oxazepam และ acetaminophen (แปรสภาพหลักโดยกระบวนการ conjugation) ก็ไม่ได้แสดงการเปลี่ยนแปลง oral clearance<sup>15</sup> ภายใต้สภาวะอาหารโปรตีนสูง การศึกษาของ Fagan และคณะ<sup>4</sup> ที่ได้แสดงว่าผลของอาหารโปรตีนสูงทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ oral clearance ของ propranolol ถึง 74% แต่พบว่า  $C_{max}$  ลดลงเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

การศึกษากลับมาใช้ยา theophylline ในรูปแบบ immediate release การคำนวณค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในเบื้องต้น จะกำหนดค่า bioavailability (F) มีค่าเท่ากับ 1 ซึ่งเป็นค่าของประชากร เนื่องจาก theophylline เป็นยาที่เป็น low extraction ผลแรกผ่าน (first pass effect) จึงอาจมีเพียงเล็กน้อย ดังนั้น การเพิ่มอัตราการขจัดยาดังที่พบในการศึกษาของ Fagan<sup>4</sup> และ Kappas<sup>6</sup> จึงน่าจะเป็นผลจากการเพิ่มของ systemic metabolism มากกว่า pre-systemic metabolism แต่อย่างไรก็ตาม จากความแปรปรวนของการดูดซึมยาที่สูง ดังที่ได้วิจารณ์มาแล้วนั้น ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมในแต่ละบุคคลจึงอาจไม่เท่ากัน ดังนั้น ค่า F ที่จะใช้ในการคำนวณค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของแต่ละคน จึงไม่ควรจะเท่ากัน และอาจจะมีค่าน้อยกว่า 1 การตรวจสอบค่า F ที่แท้จริงนั้น สามารถทำได้โดย เปรียบเทียบกับค่า AUC เมื่อให้ยาโดยรับประทาน ในรูปแบบ immediate release กับ AUC ที่ได้จากการให้ยาโดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ (intravenous) (ในรูปแบบ aminophylline) การได้มาซึ่งค่า F ที่แท้จริง จะทำให้สามารถคำนวณค่า clearance, half-life ได้อย่างถูกต้องมากขึ้น แม้ว่า F อาจจะไม่ได้รับอิทธิพลจากอาหารโปรตีนสูงในการศึกษานี้ก็ตาม

การศึกษาก่อนหน้านี้ที่แสดงการเพิ่มขึ้นของ clearance และค่า half-life ที่ลดลงนั้น<sup>2,4,6</sup> อาสาสมัครในการศึกษาจะได้รับอาหารที่มีปริมาณโปรตีนสูงถึง 40% เป็นเวลาต่อเนื่องนาน 3 สัปดาห์ การศึกษาเหล่านั้นเป็นการศึกษาในต่างประเทศ สำหรับประเทศไทย กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุขได้กำหนดให้ปริมาณโปรตีนในอาหารปกติมีค่า 15% และ ปริมาณโปรตีนใน HP ไม่ควรมีค่ามากกว่า 20% ดังนั้น ปริมาณโปรตีน 20% ในอาหาร HP ในการศึกษานี้ จึงเป็นค่าที่ต่ำกว่าการศึกษาอื่น ๆ นอกจากนี้ การศึกษาอื่น ๆ ที่ศึกษาผลของ macronutrient ต่อการแปรสภาพยานั้น มีการกำหนดช่วงเวลาที่ทำให้อาสาสมัครได้รับอาหารโปรตีนสูงต่างกันไป เช่น 10-14 วัน<sup>18</sup> หรือ 21 วัน<sup>2,3,4,5,6</sup> การรับอาหาร HP ต่อเนื่องเป็นเวลา 10 วันในการศึกษานี้ อาจไม่นานเพียงพอที่จะทำให้เหนี่ยวนำการสร้าง DNA และการสังเคราะห์เอนไซม์ตับ ซึ่งโดยปกติแล้วใช้เวลาสังเคราะห์ประมาณ 10-14 วัน<sup>11</sup>

ผลขององค์ประกอบที่เป็นโปรตีนในอาหารในสัดส่วนที่สูงที่สุดที่มีต่อการแปรสภาพยาจะชัดเจนกว่า<sup>19,20,21</sup> องค์ประกอบที่เป็นคาร์โบไฮเดรต<sup>20,21,22,23</sup> นอกจากนี้จะเหนี่ยวนำให้มีการเพิ่มขึ้นของการขจัดยาแล้ว ผลจากโปรตีนในอาหาร ยังอาจจะทำให้เกิดการยับยั้งการแปรสภาพยา<sup>24</sup> ซึ่งสนับสนุนโดยการศึกษาที่มีการใช้ตับหนูที่แยกจากร่างกาย (isolated rat liver) และแสดงให้เห็นว่าการ extract ยา propranolol ลดลง<sup>25</sup> เมื่อมีสารอาหารที่มีโปรตีนสูง รวมทั้งการศึกษานี้ที่แสดงว่ามีกรสร้าง metabolite ของ propranolol (ทั้ง phase 1 และ phase 2) ลดลง<sup>22</sup> การที่ bioavailability ของ labetalol เพิ่มขึ้น<sup>26,27</sup> เมื่อได้รับยาพร้อมทั้งอาหาร แม้ว่าผลที่เกิดขึ้นจะผันกลับได้

ดังนั้น จะเห็นว่า อิทธิพลของอาหาร โปรตีนสูงที่ให้ผลลัพธ์ที่มีแนวโน้มที่ขัดแย้งกันได้แก่ การเหนี่ยวนำการสร้างเอนไซม์ตับ (ซึ่งจำเป็นต้องอาศัยเวลาในการสังเกตผล) กับ การยับยั้งการทำลายยาในระหว่างการเกิด first pass metabolism (เกิดเร็วและผันกลับได้ จึงเป็นการยับยั้งเพียงชั่วคราว) ผลที่เกิดขึ้นในเวลาเดียวกันหรือไม่ก็ได้ และอาจจะเกิดในปริมาณไม่เท่ากัน เช่น ผลการยับยั้งเอนไซม์ในช่วง presystemic metabolism อาจมีความเด่นชัดกว่าการเหนี่ยวนำการสร้างเอนไซม์ตับ (systemic metabolism) การเปลี่ยนแปลงที่ก่อให้เกิดผลที่หักล้างกัน อาจเป็นสาเหตุหนึ่ง (นอกเหนือจากความเพียงพอของปริมาณโปรตีนในอาหาร และระยะเวลาที่ได้รับอาหารสูตรโปรตีนสูง) ที่ทำให้ผลการศึกษาปัจจัยของโปรตีนในอาหารในการศึกษานี้ไม่เป็นไปตามหลักการเหตุผลที่ตั้งไว้

การวางแผนการศึกษาที่จะเพิ่มปริมาณโปรตีนในอาหารให้สูงกว่า 20% นั้น จำเป็นต้องพิจารณาผลต่อร่างกายจากการได้รับโปรตีนที่สูงกว่า 20% อย่างต่อเนื่องด้วย มีการศึกษาในอาสาสมัครปกติที่แสดงว่า glomerular filtration rate (GFR), filtration fraction สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อได้รับอาหารโปรตีนสูงเป็นเวลา 1 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับภาวะที่ได้รับอาหารปกติ<sup>28</sup> โดยอาหารโปรตีนสูงในการศึกษาดังกล่าว (2.4 g/kg/day) มีปริมาณโปรตีนสูงกว่าปริมาณโปรตีนในอาหาร HP ของการศึกษานี้ (1.75g/kg/day) ในขณะที่ปริมาณโปรตีนในสูตรอาหารปกติ(1.2 g/kg/day) มีค่าใกล้เคียงกับการศึกษานี้ (1.22 g/kg/day) นอกจากนี้ มีการศึกษาหนึ่งที่รายงานผลของอาหารโปรตีนสูงที่ทำให้ GFR สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มอาสาสมัครสูงอายุ (60.2 ± 4.2 ปี) ในขณะที่ blood urea nitrogen, serum creatinine สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มอาสาสมัครสูงอายุ และกลุ่มอายุปกติ (30.8 ± 4.0 ปี)<sup>29</sup>

ในทางปฏิบัติ ความต้องการโปรตีนในผู้ป่วยแต่ละรายนั้นไม่เท่ากัน ในผู้ป่วยที่มีความเครียดทางสรีระระดับรุนแรง จะต้องการโปรตีนในสัดส่วนที่ค่อนข้างสูงในอาหาร (30-56%) ดังแสดงในตารางที่ 7 ในกรณีที่ได้รับโปรตีนปริมาณสูง จึงควรมีการตรวจการทำงานของไต เพื่อป้องกันความผิดปกติที่อาจเกิดกับไต

ตารางที่ 7 ความต้องการโปรตีน ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคในระดับต่าง ๆ<sup>11</sup>

ระดับความรุนแรงของโรค	ความต้องการโปรตีน	
	g/kg/day	%
Normal	0.8	15
Moderate stress	1.1-1.6	20-30
Severe stress	1.6-3.0	30-56

## บทที่ 4

### สรุปผลการวิจัย

ผลการศึกษาได้แสดงว่าการได้รับอาหารโปรตีนสูงเป็นเวลา 10 วัน ไม่มีผลต่อการขจัดยา theophylline ในอาสาสมัครสุขภาพดี ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ clearance รวมทั้งค่าเภสัชจลนศาสตร์อื่น ๆ ได้แก่ AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  ของยา theophylline ในกลุ่มที่ได้รับอาหารปกติ (โปรตีน 15%) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารที่มีปริมาณโปรตีนสูง (โปรตีน 20%) อย่างไรก็ตาม เพื่อยืนยันผลของอาหารโปรตีนสูงต่อการขจัดยา theophylline อาจจำเป็นต้องใช้อาหารที่มีปริมาณโปรตีนสูงกว่าที่ใช้ในการศึกษานี้ และรับประทานต่อเนื่องนานกว่าระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษานี้ รวมทั้งศึกษาในอาสาสมัครจำนวนมากกว่านี้

## เอกสารอ้างอิง

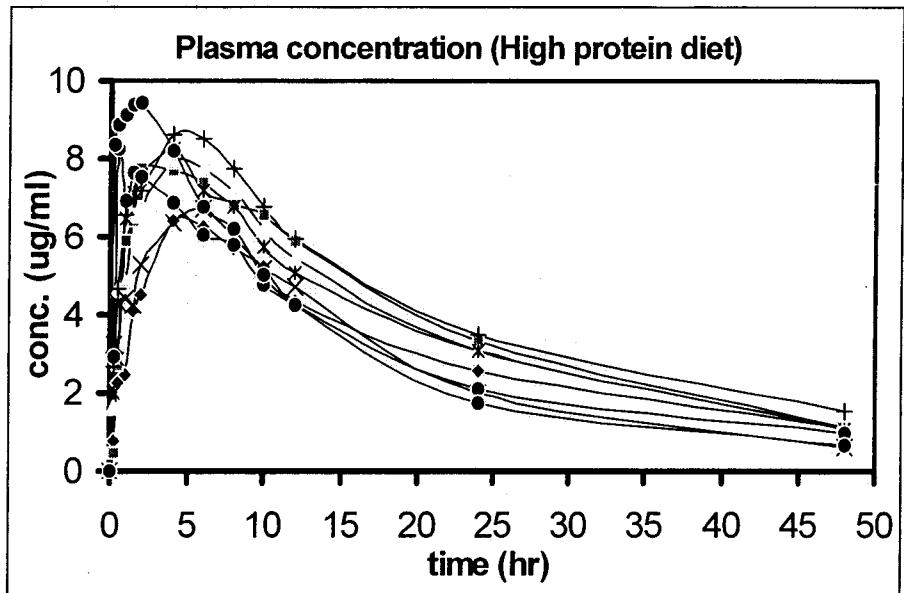
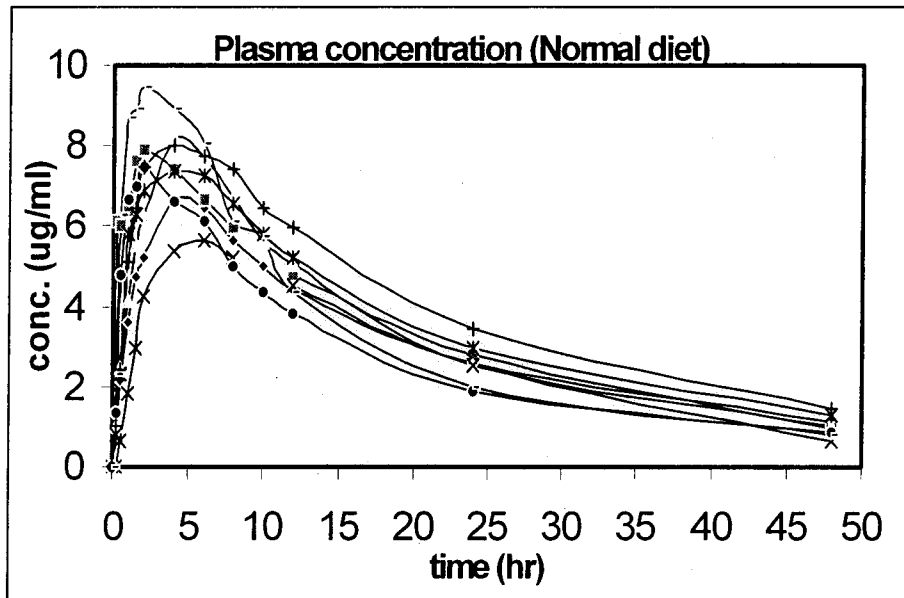
1. Walter-Sack, I. and Klotz, U. 1996. Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. *Clin Pharmacokinet.* 31(1),47-64.
2. Krishnaswamy, K., Kalamegham, R. and Naidu, NA. 1984. Dietary influences on the kinetics of antipyrine and aminopyrine in human subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 17(2),139-146.
3. Alvares, A.P., Anderson, K.E., Conney, A.H. and Kappas, A. 1976. Interactions between nutritional factors and drug biotransformations in man. *Proc Nat Acad Sci USA.* 73 (7), 2501-2504.
4. Fagan, T.C., Walle, T., Oexmann, M.J., Walle, U.K., Bai, S.A. and Gaffney, T.E. 1987. Increased clearance of propranolol and theophylline by high-protein compared with high-carbohydrate diet. *Clin Pharmacol Ther.* 41(4), 402-406.
5. Anderson, K.E., Conney, A.H. and Kappas, A. 1979. Nutrition and oxidative drug metabolism in man: relative influence of dietary lipids, carbohydrate, and protein. *Clin Pharmacol Ther.* 26(4), 493-501.
6. Kappas, A., Anderson, K.E., Conney, A.H. and Alvares, A.P. 1976. Influence of dietary protein and carbohydrate on antipyrine and theophylline metabolism in man. *Clin Pharmacol Ther.* 20 (6), 643-653.
7. Short, J., Armstrong, N.B., Zemel, R. and Lieberman, I. 1973. A role for amino acids in the induction of deoxyribonucleic acid synthesis in liver. *Biochem Biophys Res. Commun.* 50(2), 430-437.
8. Joseph S. and Bertino Jr. *Therapeutic Drug Monitoring.* London: Appleton & Lange; 1995: 561.
9. Lacy C.F., Armstrong L.L., Goldman M.P., and Lance L.L. *Drug Information Handbook International.* 13<sup>th</sup> ed. Hudson: Lexi-Comp; 2005: 1525-8.
10. Winter M.E. and Aminimanizani A., *Basic Clinical pharmacokinetics.* 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 392-4.
11. โปยม วงศ์ภูวรักษ์. เอกสารประกอบการสอนเรื่อง การให้อาหารทางหลอดเลือด. ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์. หน้า 36-37.
12. Hendeles, L. and Weinberger, M. 1983. Theophylline. 'A state of the art' review. *Pharmacotherapy.* 3(1), 2-44.
13. กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข <http://advisor.anamai.moph.go.th/healthteen/depart/dep24.html>
14. Anon. 2004. Food Exchange Lists. *Thai J Parenteral Enteral Nutr.* 15(1), 35-36.
15. Katsuyuki, N., Assenza, S.P. and Brown, P.R. 1982. Reversed phase liquid chromatographic investigation of UV-absorbing low-molecular weight compounds in saliva. *J. Chromatogr. Biomed Analysis.* 233, 51-60.



16. Zhai, S., Wei, X., Parker, B.M., Kunze, K.L. and Vestal, R.E. 1996. Relation between plasma and saliva concentrations of enoxacin, ciprofloxacin, and theophylline. *Ther Drug Monit.* 18(6), 666-71.
17. Balabud, C., Vinon, G. and Paccalin, J. 1979. Influence of dietary protein and carbohydrates on phenytoin metabolism in man. *Br J Clin Pharmacol.* 8, 369-70.
18. Pantuck, E.J., Pantuck, C.B., Kappas, A., Conney, A.H. and Anderson, K.E. 1991. Effects of protein and carbohydrate content of diet on drug conjugation. *Clin Pharmacol Ther.* 50, 254-8.
19. Malender, A., Danielson, K., Schersten, B. and Wahlin, E. 1977. Enhancement of the bioavailability of propranolol by food. *Clin Pharmacol Ther.* 22, 108-112.
20. McLean, A.J., Isbister, C., Bobik, A. and Dudley, F.J. 1981. Reduction of first pass hepatic clearance of propranolol by food. *Clin. Pharmacol. Ther.* 30, 31-34.
21. Walle, T., Fagan, T.C., Walle, K., Oexmann, M.J., Conradi, E.C. and Gaffney, T.E. 1981. Food-induced increase in propranolol bioavailability-relationship to protein and effects on metabolites. *Clin Pharmacol Ther.* 30, 791-5.
22. Liedholm, H. and Melander, A. 1986. Concomitant food intake can increase the bioavailability of propranolol by transient inhibition of its presystemic primary conjugation. *Clin Pharmacol Ther.* 40(1), 29-36.
23. Liedholm, H., Wahlin-Boll, E. and Melander, A. 1990. Mechanisms and variations in the food effect on propranolol bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol.* 38, 469-475.
24. Semple, H.A., Tam, Y.K. and Coutts, R.T. 1990. A computer-simulation of the food effect :transient changes in hepatic blood flow and Michaelis-Menten parameters as mediators of hepatic first pass metabolism and bioavailability of propranolol. *Biopharm Drug Dispos.* 11(1), 61-76.
25. Semple, H.A. and Xia, F. 1995. Interaction between propranolol and amino acids in the single pass isolated, perfused rat liver. *Drug Metab Dispos.* 23, 794-8.
26. Daneshmend, T.K. and Roberts, C.J. 1982. The influence of food on the oral and intravenous pharmacokinetics of a high clearance drug: a study with labetalol. *Br J Clin Pharmacol.* 14(1), 73-78.
27. Mantyla, R., Allonen, H., Kanto, J., Kleimola, T. and Sellman, R. 1980. Effect of food on the bioavailability of labetalol. *Br J Clin Pharmacol.* 9(4), 435-7.
28. Frank, H., Graf, J., Amann-Gassner, U., Bratke, R., Daniel, H., Heemann, U. et al. 2009. Effect of short-term high-protein compared with normal-protein diets on renal hemodynamics and associated variables in healthy young men. *Am J Clin Nutr.* 90(6), 1509-16.

29. Wagner, E., Falciglia, G., Amlal, H., Levin, L., and Soleimani, M. 2007. Short-term exposure to a high-protein diet differentially affects glomerular filtration rate but not acid-base balance in older compared to younger adults. *J Am Diet Assoc.* 107, 1404-8.

## ภาคผนวก



รูปที่ 5 Plasma concentration-time curve ของอาสาสมัครแต่ละคนจำนวน 8 คน ที่ได้รับอาหารสูตร NP และ HP

## ตัวอย่างคำเชิญชวนสำหรับอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย

### ชื่อโครงการวิจัย

ผลของอาหารโปรตีนสูงต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาธีโอฟิลลีน ในอาสาสมัครสุขภาพดี

Effect of high protein diet on pharmacokinetic parameters of theophylline in healthy volunteers

ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ขอเชิญท่านเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยผลของอาหารโปรตีนสูงต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาธีโอฟิลลีน (theophylline) ในอาสาสมัครสุขภาพดี เพื่อประกอบการตัดสินใจของท่าน ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก ขอให้ข้อมูลเกี่ยวกับการศึกษานี้กับท่าน ขอให้ท่านใช้เวลาอ่านและทำความเข้าใจหรือหากสงสัยประการใด ท่านสามารถซักถามผู้ที่ให้ข้อมูลแก่ท่านได้ อย่างเต็มที่ ถ้าท่านสมัครใจเข้าร่วมการศึกษานี้ ขอให้ท่านลงชื่อในเอกสารแสดงความสมัครใจท้ายเอกสารนี้

- การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ในการศึกษาผลของอาหารที่มีโปรตีนสูงซึ่งมีผลต่อการกำจัดยาธีโอฟิลลีน (theophylline) ในรูปแบบรับประทาน โดยใช้ข้อมูลจากการวัดระดับยาในเลือดและการเก็บตัวอย่างน้ำลายที่เวลาต่างๆ หลังการรับประทานยา 1 ครั้ง เพื่อหาค่าระดับยาสูงสุด เวลาที่ระดับยามีค่าสูงสุด พื้นที่ใต้กราฟทั้งหมด อัตราการขับยาออกจากร่างกาย ค่าครึ่งชีวิตของยาในร่างกาย และปริมาณยาที่ขับออกทางน้ำลาย เพื่อนำไปดูผลของอาหารต่ออัตราการกำจัดยาและความสัมพันธ์กับปริมาณโปรตีน ในเลือด
- การศึกษานี้ ใช้อาสาสมัครเพศชายสุขภาพดีประมาณ 8-12 คน ที่ผ่านการตรวจร่างกายมาก่อน โดยแบ่งการศึกษาออกเป็น 2 ช่วง แต่ละช่วงห่างกัน 7 วัน และในการศึกษาทั้ง 2 ช่วง อาสาสมัครจะต้องรับประทานอาหารที่ผู้วิจัยจัดให้วันละ 3 มื้อ เป็นเวลา 7 วันต่อเนื่องกันทั้ง 2 ช่วง คือ ช่วงที่ 1 อาสาสมัครจะได้รับอาหารปกติ และในช่วงที่ 2 อาสาสมัครจะได้รับอาหารโปรตีนสูง อาหารที่อาสาสมัครสามารถรับประทานได้ระหว่างมื้อ ได้แก่ น้ำหวาน ผัก ผลไม้ที่รสไม่หวานจัด เช่น ฝรั่ง ส้ม แดงโม สับปะรด มะละกอ เป็นต้น ในวันที่ 8 ของแต่ละช่วง อาสาสมัครจะได้รับยาธีโอฟิลลีน (theophylline) รูปแบบยามีดสำหรับรับประทานจำนวน 3 เม็ด โดยการรับประทานเพียงครั้งเดียว พร้อมน้ำประมาณ 250 มิลลิลิตร โดยก่อนการศึกษาอาสาสมัครจะต้องงดอาหารและน้ำ 8-10 ชั่วโมง เมื่อรับประทานยาแล้วจะมีการเก็บตัวอย่างเลือดและน้ำลาย โดยจะเก็บตัวอย่างเลือด ครั้งละ 5 มิลลิลิตร ที่เวลา 0, 15, 30 นาที, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยา ในการเก็บตัวอย่างเลือดแต่ละครั้งจะดูจากท่อที่ใช้ค้ำไว้ที่เส้นเลือดดำที่องแขน (forearm vein) เพื่อความสะดวกและลดความเจ็บปวดในการเก็บตัวอย่างเลือด ดังนั้น อาสาสมัครจะไม่ต้องเจ็บทุกครั้งที่มีการเก็บตัวอย่างเลือด ปริมาตรเลือดทั้งหมดที่เจาะไปทั้งสิ้นประมาณ 60 มิลลิลิตร หลังการเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 12 ชั่วโมงแล้วจะถอดท่อที่ค้ำไว้ที่แขนออก และนัดมาเจาะเลือดและเก็บตัวอย่างน้ำลายเพื่อวัดระดับยาอีกครั้งในเช้าวันถัดไป ตัวอย่างน้ำลายจะถูกเก็บไปพร้อม ๆ กับการเจาะเลือดที่เวลา 4, 6, 8, 10, 12 และ 24 ชั่วโมง โดยตัวอย่างน้ำลายจะถูกเก็บในภาชนะปากกว้าง
- ตลอดการศึกษา อาสาสมัครต้องงดสูบบุหรี่ งดเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ งดอาหารและเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน เช่น ชา กาแฟ เครื่องดื่มโคคา-โคล่า เปปซี่ ซ็อคโกแลต เครื่องดื่มชูกำลัง เป็นต้น ไม่รับประทานยาใด ๆ และในระหว่างการเก็บตัวอย่างเลือดอาสาสมัครต้องไม่ออกกำลังกาย รับประทานอาหารตามที่จัดไว้ให้ ซึ่งจะได้รับประทานอาหารหลังการรับประทานยาประมาณ 3 ชั่วโมง

- ข้อมูลที่ใช้

ยาเม็ทธิโอฟิลลีน (theophylline) เป็นยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดลม ใช้สำหรับรักษาโรคหอบหืด ซึ่งมีจำหน่ายในประเทศไทย โดยทั่วไปผู้ป่วยจะทนยาได้ดี และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้ คือ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ตะคริว ปวดศีรษะ ใจสั่น ตื่นเต้น นอนไม่หลับ มึนงง สั่นกระตุก ซึ่งส่วนใหญ่จะหายไปเมื่อหยุดยา ท่านอาจเกิดความเจ็บปวดจากการเจาะเลือด และอาจเป็นรอยคล้ำบริเวณที่เจาะเลือด ประมาณ 5-7 วัน การได้รับยาอาจทำให้เกิดอาการแพ้ได้ โดยอาการแพ้จะเป็นอาการที่ปรากฏบริเวณผิวหนัง เช่น ผื่นลมพิษ อาการคัน และ อาการบวมของเยื่อเมือก รวมถึงกล่องเสียงซึ่งอาจจะทำให้หายใจไม่ออก โดยในระหว่างการวิจัยท่านจะอยู่ในความดูแลของแพทย์ และพยาบาล พร้อมทั้งมีเครื่องมือ และอุปกรณ์ที่สามารถช่วยเหลือท่านได้หากเกิดความเสียหาย ความไม่สบาย หรืออาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงได้อย่างทันท่วงที

- ท่านพึงระลึกว่าการเข้าร่วมการศึกษาวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจของท่านทั้งสิ้น ท่านสามารถถอนตัวออกจากโครงการวิจัยเวลาใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องให้เหตุผล การถอนตัวของท่านจากโครงการนี้จะไม่กระทบกับการให้การรักษาพยาบาลตามสิทธิที่ท่านพึงมี นอกจากนี้ แพทย์ผู้วิจัยอาจถอนตัวท่านออกจากโครงการวิจัย หากเห็นว่าการถอนตัวนั้น จะเป็นประโยชน์สูงสุดต่อตัวท่านเอง
- ท่านไม่ต้องออกค่าใช้จ่ายใดๆ ในการเข้าร่วมการศึกษา และค่าตอบแทนสำหรับอาสาสมัครตลอดการศึกษามีมูลค่า 3,000 บาท
- ข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจร่างกายและผลการทดลองจะถูกเก็บเป็นความลับ ไม่แสดงชื่อและนามสกุลจริง
- หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับการเข้าร่วมการศึกษาครั้งนี้ สามารถติดต่อ ญ.ดร.กมลทิพย์ วิวัฒน์วงศา ซึ่งเป็นผู้ดำเนินการศึกษาหลักของโครงการวิจัยนี้ ได้ที่ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย สงขลานครินทร์ หมายเลขโทรศัพท์ 074-288877
- หากท่านมีความผิดปกติเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาในโครงการวิจัยนี้ให้รีบติดต่อแพทย์ผู้ร่วมศึกษาวิจัย คือ ผศ. นพ.วีรวัฒน์ มหัทธนตระกูล หมายเลขโทรศัพท์ 074-288171-2 หรือ ญ.ดร.กมลทิพย์ วิวัฒน์วงศา ซึ่งเป็นผู้ดำเนินการศึกษาหลักของโครงการวิจัยนี้ได้ที่ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย สงขลานครินทร์ หมายเลขโทรศัพท์ 074-288877 หรือท่านมีสิทธิ์ในการถอนตัวจากการศึกษาตลอดระยะเวลาของการศึกษา ซึ่งทางผู้วิจัยต้องหาอาสาสมัครคนใหม่มาแทน เพราะต้องมีข้อมูลผลการทดลองของอาสาสมัครทุกคนทั้ง 2 ช่วง

ในการเข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้ ขอความกรุณาอาสาสมัครปฏิบัติตามคำแนะนำอย่างเคร่งครัด

ขอขอบคุณอาสาสมัครทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในโครงการศึกษานี้

#### คณะผู้ศึกษาวิจัย

1. นศก.ชลิตพล	ณ นคร	รหัสนักศึกษา	4550018
2. นศก.วันทนี	พนาวรางกูร	รหัสนักศึกษา	4550085
3. ญ.ดร.กมลทิพย์	วิวัฒน์วงศา	ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก	คณะเภสัชศาสตร์
4. ผศ.นฤบดี	ผดุงสมบัติ	ภาควิชาเภสัชเคมี	คณะเภสัชศาสตร์
5. ผศ.นพ. วีรวัฒน์	มหัทธนตระกูล	ภาควิชาเภสัชวิทยา	คณะวิทยาศาสตร์

## ตัวอย่าง

เอกสารแสดงความสมัครใจเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย

หมายเลขอาสาสมัคร

--	--	--	--

เรื่อง ผลของอาหารโปรตีนสูงต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาธิโอฟิลลีนในอาสาสมัครสุขภาพดี

วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. 2549

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว ..... นามสกุล ..... อยู่บ้านเลขที่ .....

ถนน ..... แขวง/ตำบล ..... เขต/อำเภอ ..... จังหวัด .....

โทรศัพท์ ..... โทรสาร ..... e-mail address .....

ขอลงนามในเอกสารแสดงความสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัยเรื่องผลของอาหารโปรตีนสูงต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาธิโอฟิลลีนในอาสาสมัครสุขภาพดี โดยก่อนลงนามข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงรายละเอียดของวิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการรับประทานยาและจากวิธีการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียดและเข้าใจดีแล้ว และผู้วิจัยให้การรับรองว่าจะตอบคำถามต่าง ๆ ที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจ

- ผู้วิจัยได้แจ้งให้ทราบว่าการศึกษานี้ ใช้อาสาสมัครเพศชายสุขภาพดีประมาณ 8-12 คน ที่ผ่านการตรวจร่างกายมาก่อน โดยแบ่งการศึกษาออกเป็น 2 ช่วง แต่ละช่วงห่างกัน 7 วัน และ ในการศึกษาทั้ง 2 ช่วง อาสาสมัครจะต้องรับประทานอาหารที่ผู้วิจัยจัดให้วันละ 3 มื้อ เป็นเวลา 7 วันต่อเนื่องกันทั้ง 2 ช่วง คือ ช่วงที่ 1 อาสาสมัครจะได้รับอาหารปกติ และในช่วงที่ 2 อาสาสมัครจะได้รับอาหารโปรตีนสูง อาหารที่อาสาสมัครสามารถรับประทานได้ระหว่างมื้อ ได้แก่ น้ำหวาน ผัก ผลไม้ที่รสไม่หวานจัด เช่น ฝรั่ง ส้ม แดง โม สับปะรด มะละกอ เป็นต้น ในวันที่ 8 ของแต่ละช่วง อาสาสมัครจะได้รับยาธิโอฟิลลีน (theophylline) รูปแบบยาเม็ดสำหรับรับประทานจำนวน 3 เม็ด โดยการรับประทานเพียงครั้งเดียว พร้อมน้ำประมาณ 250 มิลลิลิตร โดยก่อนการศึกษาอาสาสมัครจะต้องงดอาหารและน้ำ 8-10 ชั่วโมง เมื่อรับประทานยาแล้วจะมีการเก็บตัวอย่างเลือดและน้ำลาย โดยจะเก็บตัวอย่างเลือด ครั้งละ 5 มิลลิลิตร ที่เวลา 0, 15, 30 นาที, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยา ในการเก็บตัวอย่างเลือดแต่ละครั้งจะดูจากท่อที่ได้ค้ำไว้ที่เส้นเลือดดำท้องแขน (forearm vein) เพื่อความสะดวกและลดความเจ็บปวดในการเก็บตัวอย่างเลือด ดังนั้น อาสาสมัครจะไม่ต้องเจ็บทุกครั้งที่มีการเก็บตัวอย่างเลือด ปริมาณเลือดทั้งหมดที่จะไปทั้งสิ้นประมาณ 60 มิลลิลิตร หลังการเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 12 ชั่วโมงแล้วจะถอดท่อที่ค้ำไว้ที่แขนออก และนัดมาเจาะเลือดและเก็บตัวอย่างน้ำลายเพื่อวัดระดับยาอีกครั้งในเช้าวันถัดไป ตัวอย่างน้ำลายจะถูกเก็บไปพร้อม ๆ กับการเจาะเลือดที่เวลา 4, 6, 8, 10, 12 และ 24 ชั่วโมง โดยตัวอย่างน้ำลายจะถูกเก็บในภาชนะปากกว้าง
- ผู้วิจัยได้แจ้งให้ทราบว่าตลอดการศึกษา ข้าพเจ้าต้องงดสูบบุหรี่ งดเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ งดอาหารและเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน เช่น ชา กาแฟ เครื่องดื่มโคลา-โคล่า เปปซี่ ซ็อคโกแลต เครื่องดื่มชูกำลัง เป็นต้น ไม่รับประทานยาใด ๆ และในระหว่างการเก็บตัวอย่างเลือดอาสาสมัครต้องไม่ออกกำลังกาย รับประทานอาหารตามที่จัดไว้ให้ ซึ่งจะได้รับประทานอาหารหลังการรับประทานยาประมาณ 3 ชั่วโมง

- ข้าพเจ้าได้รับแจ้งจากผู้วิจัยว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้จากการกินยาดังกล่าว คือ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ตะคริว ปวดศีรษะ ใจสั่น ตื่นเต้น นอนไม่หลับ มึนงง สั่นกระตุก ซึ่งส่วนใหญ่จะหายไปเมื่อหยุดยาหรือเมื่อหมดฤทธิ์ยา ข้าพเจ้าอาจรู้สึกเจ็บปวดจากการเจาะเลือดได้ และอาจเป็นรอยคล้ำบริเวณที่เจาะเลือดประมาณ 5-7 วัน การได้รับยาอาจทำให้เกิดอาการแพ้ได้ โดยอาการแพ้ที่สังเกตได้ เช่น ผื่นลมพิษ อาการคัน และ อาการบวมของเยื่อเมือก รวมถึงกล่องเสียงซึ่งอาจจะทำให้หายใจไม่ออก ซึ่งข้าพเจ้าทราบดีว่าผู้วิจัยได้ระมัดระวังป้องกันโดยในระหว่างการวิจัยข้าพเจ้าจะอยู่ในความดูแลของแพทย์ และพยาบาล พร้อมทั้งมีเครื่องมือ และอุปกรณ์ที่สามารถช่วยเหลือข้าพเจ้าได้หากเกิดความเสียหาย ความไม่สบาย หรืออาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงได้อย่างทันท่วงที
- ผู้วิจัยได้แจ้งให้ทราบว่าข้าพเจ้ามีสิทธิ์บอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ จะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัยเท่านั้น
- ผู้วิจัยได้รับรองว่าจะดำเนินการด้วยความระมัดระวังอย่างดีที่สุด และรับรองว่าหากเกิดมีอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว โดยบุคคลที่รับผิดชอบโครงการวิจัยนี้คือ ญญ.ดร.กมลทิพย์ วิวัฒนวงศา ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ซึ่งเป็นผู้ดำเนินการศึกษาหลักของโครงการวิจัยนี้

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นครบถ้วนและมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในเอกสารฉบับนี้ด้วยความสมัครใจ

ลงนาม ..... อาสาสมัคร

(.....)

ลงนาม ..... พยาน

(.....)

ลงนาม.....ผู้รับผิดชอบโครงการวิจัย

(.....)

ลงนาม ..... พยาน

(.....)