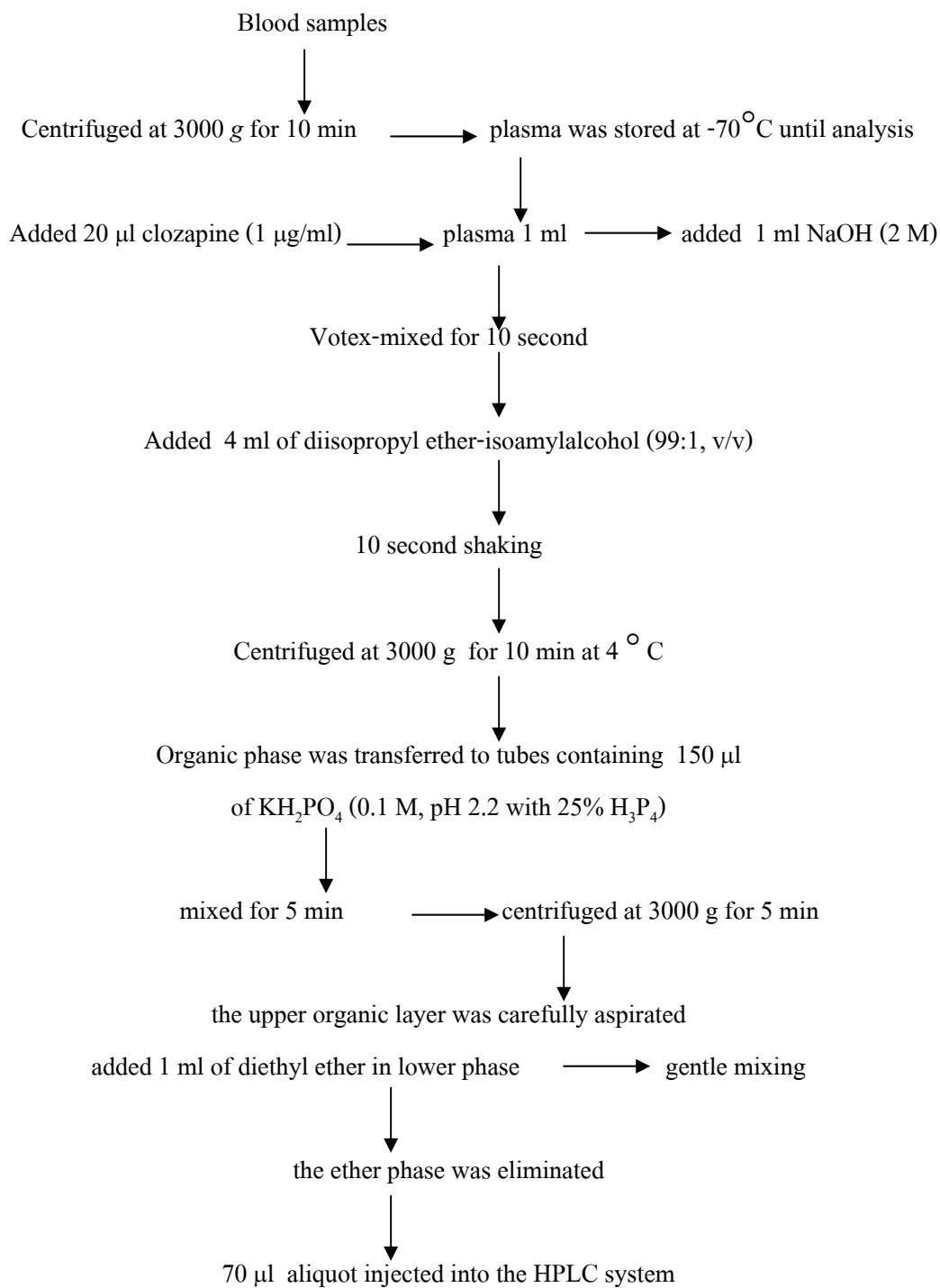


APPENDIX A**Analytical method (applied form Avenoso, *et al.* 2000)**

APPENDIX B



ที่ ศธ 0521.1.09/305

คณะวิทยาศาสตร์
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
ตู้ ปณ 3 คอหงส์ 90112

หนังสือรับรองโครงการวิจัย

การศึกษาวิจัยที่ทำการทดลองในมนุษย์เรื่อง : " ผลของโรเฟมป็นต่อเภสัชจลนศาสตร์ของริสเพอริโดน
ขนาดรับประทานครั้งเดียวในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพปกติ "

หัวหน้าโครงการวิจัย : ผศ.นายแพทย์วีรวัฒน์ มหัทธนะตระกูล
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์

ได้ผ่านการพิจารณาและเห็นชอบจาก : คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยที่ทดลองในมนุษย์ คณะวิทยาศาสตร์

ให้ไว้ ณ วันที่ 21 เมษายน พ.ศ. 2548

(รองศาสตราจารย์จุฑามาส ผลพันธิน)

รองคณบดีฝ่ายวิจัย บริการวิชาการและวิเทศสัมพันธ์

ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยที่ทดลองในมนุษย์ คณะวิทยาศาสตร์

ใบเชิญชวนเข้าร่วมโครงการวิจัย

เรื่อง

ผลของไรแฟมปีนต่อเภสัชจลนศาสตร์ของริสเพอริโดนขนาดรับประทานครั้งเดียวในอาสาสมัคร ชายไทยสุขภาพปกติ

เรียน ท่านผู้อ่านที่นับถือ

คณะผู้วิจัยขออธิบายและขอเชิญชวนท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยดังนี้

Risperidone เป็นยารักษาผู้ป่วยโรคทางจิตเวช หลายหน่วยงานที่ศึกษาเกี่ยวกับยา Risperidone ให้การยอมรับว่า Risperidone มีข้อบ่งใช้ได้ดีในผู้ป่วยโรคจิตเภท (schizophrenia) ทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง รวมทั้งใช้ได้ในอาการของโรคจิตอื่น ๆ ทั้งชนิด negative symptoms และ positive symptoms นอกจากนี้ยังใช้ได้ในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท-อารมณ์แปรปรวน (schizo - affective disorder) เนื่องจากยาชนิดนี้มีโอกาสก่อให้เกิดผลข้างเคียงทางด้าน extrapyramidal (EPS) น้อยกว่ายารักษาโรคจิตเวชที่เคยใช้กันอยู่ โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาในขนาดต่ำกว่า 6 มก./วัน ดังนั้นยาชนิดนี้จึงเป็นยาที่ได้รับความสนใจและถูกนำมาใช้ในการรักษาเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ ส่วนยาไรแฟมปีน (Rifampin) เป็นยารักษาวัณโรคที่มีฤทธิ์แรงในการเหนี่ยวนำ (potent induction) ให้เกิดการสร้างและเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 และ ไอโซไซม์อื่น ๆ ในกลุ่มของ cytochrome P450s (hepatic mixed function oxidase enzymes) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง CYP2C9 และ CYP2C19 ซึ่งเอนไซม์ที่เพิ่มขึ้นจะสามารถแปรรูปยาอื่น ที่ให้ร่วมกับยาไรแฟมปีนได้ ซึ่งจะทำความเข้มข้นของยาเหล่านั้นในเลือดลดลง

ดังนั้นจึงอาจเป็นไปได้ว่ายาไรแฟมปีนซึ่งมีฤทธิ์ในการเหนี่ยวนำการสร้างและการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450s ในตับ จะทำให้การแปรรูปของยาริสเพอริโดน ในตับเปลี่ยนแปลงเป็นผลทำให้ระดับยาริสเพอริโดนในเลือดลดลงซึ่งอาจจะทำให้ยาไม่ได้ผลในการรักษาได้

จุดประสงค์ในการวิจัยครั้งนี้เพื่อศึกษาผลของยาไรแฟมปีนต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาริสเพอริโดนขนาดรับประทานครั้งเดียวเมื่อบริหารร่วมกันในอาสาสมัครสุขภาพปกติซึ่งการศึกษาวิจัยครั้งนี้ยังไม่เคยมีใครศึกษามาก่อน ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากการศึกษานี้จะใช้เป็นข้อมูลให้แพทย์ผู้ส่งยาทราบถึงปฏิกิริยาระหว่างยาทั้ง 2 ชนิดนี้ซึ่งอาจจะมีผลกระทบต่อการรักษาผู้ป่วยโรคทางจิตเวชด้วยยาริสเพอริโดน ดังนั้นเพื่อให้การรักษาโรคเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและปรับขนาดของยาริสเพอริโดน อย่างมีเหตุมีผล จึงจำเป็นต้องศึกษาวิจัยการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา 2 ชนิดนี้ ในการวิจัยนี้อาสาสมัครทุกคนจะได้รับการตรวจสอบสุขภาพโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายโดยแพทย์และส่งตรวจตัวอย่างเลือดเพื่อประเมินสุขภาพก่อนเข้าร่วมโครงการ และอาสาสมัครทุกคนต้องงดน้ำและอาหารหลังเที่ยงคืนจนถึงเช้าของวันที่ทำการทดลองและจะได้รับประทานอาหารและดื่มน้ำได้หลังจากดำเนินการทดลองไปแล้วประมาณ 2 ชั่วโมง โดยจะแบ่งการทดลองเป็น 2 ช่วงการทดลอง โดยในแต่ละช่วงการทดลองจะประกอบด้วยอาสาสมัคร 2 กลุ่ม ๆ ละ 5 คน ในช่วงที่ 1 ของการทดลอง อาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม ๆ ละ 5 คน จะทำการทดลองในตอนที่ 1 และ 2 ในคราวเดียวกัน หลังจากนั้นในช่วงที่ 2 ของการทดลองก็จะ crossover จนครบการทดลองทั้ง 2 ตอน และในแต่ละช่วงการทดลองจะมี wash - out period ห่างกันเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์

ตอนที่ 1 อาสาสมัครรับประทานยาริสเพอริโดนในขนาดรับประทานครั้งเดียว

ในวันทำการทดลอง อาสาสมัครทุกคนจะต้องรับประทานยาริสเพอริโดนขนาด 4 มก. ครั้งเดียวโดยรับประทานพร้อมกัมน้ำดื่ม 200 มล. ทำการเจาะเลือด 5 มล. (ประมาณ 1 ช้อนชา) จากหลอดเลือดดำบริเวณข้อพับด้านในของแขนโดยคาสายสวนไว้ (intravenous catheter) ที่เวลา 0 (ก่อนรับประทานยา) และที่เวลา 10, 20, 30, 45 นาที, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24 และ 48 ชั่วโมง หลังรับประทานยาริสเพอริโดน ทำการปัสสาวะและเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียสเพื่อรอการนำไปวิเคราะห์หาปริมาณยาริสเพอริโดนต่อไป

ตอนที่ 2 อาสาสมัครรับประทาน ไรแฟมปีนร่วมกับยาริสเพอริโดน

อาสาสมัครทุกคนจะต้องรับประทานยาไรแฟมปีนขนาด 600 มก. วันละครั้งหลังอาหารเช้าทันทีเวลา 7.00 น. เป็นเวลา 5 วันติดต่อกัน ต่อหน้าผู้ทำการทดลอง และในวันที่ 6 ซึ่งเป็นวันทำการทดลอง จะให้อาสาสมัครแต่ละคนรับประทานยาริสเพอริโดนขนาด 4 มก. ครั้งเดียวโดยรับประทานพร้อมกัมน้ำดื่ม 200 มล. ในวันที่ 6 นี้จะทำการเจาะเลือดตามปริมาณและเวลาเช่นเดียวกับตอนที่ หลังรับประทานยาริสเพอริโดน ทำการปัสสาวะและเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียสเพื่อรอการนำไปวิเคราะห์หาปริมาณยาริสเพอริโดนต่อไป

หมายเหตุ : การคาสายสวนไว้ในหลอดเลือดดำเพื่อเก็บตัวอย่างเลือดจะคาไว้เพียง 12 ชั่วโมงเท่านั้น และการเจาะเลือดครั้งต่อไปจะเจาะเลือดจากหลอดเลือดดำบริเวณข้อพับของแขนเป็นครั้ง ๆ ไป และในระหว่างการศึกษาวิจัยนี้ อาสาสมัครทุกคนจะไม่ได้รับอนุญาตให้ดื่มสุราหรือสูบบุหรี่และหากจำเป็นต้องได้รับยาอื่นใดโปรดแจ้งให้ผู้วิจัยทราบด้วย เนื่องจากยาบางชนิดอาจมีผลต่อระดับยาที่กำลังศึกษาได้

ผลข้างเคียงหรืออาการอื่นไม่พึงประสงค์จากยาริสเพอริโดน ที่พบได้บ่อย ได้แก่ นอนไม่หลับ, สั่น, วิตกกังวล, ปวดศีรษะ และอาการทางสมอง (extrapyramidal symptoms) ส่วนผลข้างเคียงจากยาไรแฟมปีน ที่พบได้บ่อย ได้แก่ อาการไข้, คลื่นไส้/อาเจียน, ผื่นผิวหนัง หากท่านเจ็บป่วยอันเนื่องมาจากการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับการดูแลโดยแพทย์และให้การรักษาพยาบาลโดยท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ

อาสาสมัครจะได้รับค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมงานวิจัย 2,000 บาท/คน (หากเข้าร่วมโครงการทั้ง 2 ตอน) แต่จะไม่ได้รับค่าตอบแทนหากเข้าร่วมโครงการไม่ครบทั้ง 2 ตอน ยกเว้นจำเป็นต้องออกจากโครงการเนื่องจากแพ้ยา

ไม่ว่าท่านจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ท่านจะยังคงได้รับการรักษาที่ได้มาตรฐานเช่นเดียวกับผู้ป่วยอื่น ๆ หากมีความจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ และหากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ ก่อนที่จะตัดสินใจเข้าร่วมโครงการนี้ คณะผู้วิจัยยินดีตอบข้อสงสัย หรือคำถามของท่าน โดยท่านสามารถติดต่อคณะผู้วิจัยทุกท่านตามหมายเลขโทรศัพท์ที่ระบุไว้ด้านล่างนี้ (ในเวลาราชการ)

ผศ. นพ. วีรวัฒน์ มหัทธนะตระกูล ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ ม.อ. โทร. 074-446678

รศ. นพ. วิบูลย์ ฤทธิพิศ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ ม.อ. โทร. 074-446678

ผศ. มาลินี วงศ์นาวา ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ ม.อ. โทร. 074-446678

นาง ธาณี นนทพุทท ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ ม.อ. โทร. 074-446678

ขอขอบคุณอย่างสูง

คณะผู้วิจัย

ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการ
ผลของไรแฟมปีนต่อเภสัชจลนศาสตร์ของริสเพอริโดนขนาดรับประทานครั้งเดียวใน
อาสาสมัครชายไทยสุขภาพปกติ

ข้าพเจ้า (นาย/นาง/นางสาว).....นามสกุล.....

ยินยอมเข้าร่วมโครงการผลของไรแฟมปีนต่อเภสัชจลนศาสตร์ของริสเพอริโดนขนาดรับประทานครั้งเดียวในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพปกติ ตามที่ ผศ. นพ. วีรวัฒน์ มหัทธนะตระกูล (หัวหน้าโครงการวิจัย) ได้อธิบายให้ข้าพเจ้าทราบรายละเอียดเกี่ยวกับการวิจัย ได้แก่ ความเป็นมา วัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาในการทำวิจัย สถานที่ทำการวิจัย ผลอันไม่พึงประสงค์ของยาที่ใช้ในการวิจัย

หากข้าพเจ้ามีข้อสงสัยเกี่ยวกับโครงการนี้ ข้าพเจ้ามีสิทธิซักถามแพทย์ได้ทั้งก่อนการทดลองหรือในระหว่างการทดลอง หากการกระทำและคำชี้แจงยังไม่เป็นที่พอใจ ข้าพเจ้ามีสิทธิแจ้งต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน (คณบดี คณะแพทยศาสตร์ โทรศัพท์ 074-451100 หรือ คณบดี คณะวิทยาศาสตร์ โทรศัพท์ 074-212829) ได้ และหากข้าพเจ้าไม่พอใจในการทดลอง ข้าพเจ้ามีสิทธิปฏิเสธการทดลองได้ทันที

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจเกี่ยวกับโครงการทั้งหมดตามคำอธิบายข้างต้นแล้ว ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการดังกล่าว

.....
 (.....)

ลายเซ็นอาสาสมัคร

.....
 วัน เดือน ปี

.....
 (นพ. วีรวัฒน์ มหัทธนะตระกูล)

ลายเซ็นแพทย์

.....
 วัน เดือน ปี

.....
 (.....)

ลายเซ็นพยาน

.....
 วัน เดือน ปี