ผลของอาหารโปรตีนสูงต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาธีโอฟิลลีนในอาสาสมัครชาวไทยสุขภาพดี

Effect of High Protein Diet on Pharmacokinetic Parameters of Theophylline in Healthy Thai Volunteers

นิพนธ์ต้นฉบับ

ชลิตพล ณ นคร[1], วันทนี พนาวรางกรู[1], นฤบดี ผดุงสมบัติ[2] และ กมลทิพย์ วิวัฒนวงศา[1]*

[1] ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
[2] ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

* **ติดต่อผู้นิพนธ์:** kamonthip.w@psu.ac.th

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2555;7(2):67-72

Original Article

Chalitpon Na Nakorn[1], Wantanee Panawarangkul[1], Narubodee Phadoongsombut[2] and Kamonthip Wiwattanawongsa[1]*

[1] Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University, Thailand
[2] Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University, Thailand

* **Corresponding author:** kamonthip.w@psu.ac.th

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2012;7(2):67-72

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลของอาหารที่มีปริมาณโปรตีนสูงต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา theophylline ในอาสาสมัครสุขภาพดี **วิธีการศึกษา:** แบ่งการศึกษาเป็น 2 ช่วง ในช่วงแรกอาสาสมัครทุกรายได้รับประทานอาหารที่มีปริมาณโปรตีน 15% หรืออาหารสูตรปกติ (Normal protein diet; NP) ต่อเนื่องเป็นเวลา 10 วัน และช่วงที่ 2 จะได้รับอาหารที่มีปริมาณโปรตีน 20% หรืออาหารโปรตีนสูง (High protein diet; HP) ต่อเนื่องเป็นเวลา 10 วัน ในวันที่ 11 ของแต่ละช่วง อาสาสมัครได้รับยาเม็ด theophylline รูปแบบรับประทานขนาด 375 มิลลิกรัม และเก็บตัวอย่างเลือดและน้ำลายเป็นเวลา 48 ชั่วโมงหลังรับประทานยา วิเคราะห์หาปริมาณ theophylline ในตัวอย่างโดยเทคนิค HPLC คำนวณพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ต่าง ๆ เช่น ระดับยาสูงสุดในพลาสมา (C_{max}), พื้นที่ใต้กราฟระดับยาในเลือดและเวลา ($AUC_{0-\infty}$) เวลาที่ได้ระดับยาสูงสุด (T_{max}) ค่าครึ่งชีวิตการขจัดยา (elimination half-life, $t_{1/2}$) และค่าการขจัดยา (clearance; Cl) โดย WinNonlin Version 1.1 วิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ paired t-test **ผลการศึกษา:** พบว่าค่า C_{max}, $AUC_{0-\infty}$, T_{max}, $t_{1/2}$ และ Cl จากกลุ่ม NP ไม่แตกต่างทางสถิติกับค่าที่ได้จากกลุ่ม HP นอกจากนี้ ระดับยา theophylline ในน้ำลายจากกลุ่ม NP และกลุ่ม HP มีค่าร้อยละ 65.5 และ 65.7 ตามลำดับ ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.473) **สรุป:** อาหารที่มีปริมาณโปรตีน 20% ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา theophylline เมื่อให้โดยการรับประทานในอาสาสมัครสุขภาพดีชาวไทย

คำสำคัญ: ธีโอฟิลลีน, เภสัชจลนศาสตร์, อาหารโปรตีนสูง

Abstract

Objectives: To examine effects of high protein diet on pharmaco-kinetics of theophylline in healthy Thai volunteers. **Method:** Eight healthy males underwent two study phases, in which different types of diet were offered. Normal protein diet (protein content 15%; NP) and high protein diet (protein content 20%; HP) were provided in the first and second phase, respectively. In each phase, participants consumed the test meals for 10 consecutive days. On day 11, theophylline (375 mg) was administered as a single oral dose. Blood and saliva were collected for 48 hours post administration. Theophylline concentration in blood and saliva were quantitatively determined by HPLC method. Pharmacokinetic parameters (maximum plasma concentration (C_{max}), area under plasma concentration-time curve ($AUC_{0-\infty}$), time to maximum concentration (T_{max}), elimination half-life ($t_{1/2}$) and clearance (Cl)) were analyzed using WinNonlin Version 1.1., and statistically tested by paired t-test. **Results:** There were no significant differences between pharmacokinetic parameters obtained from NP group compared to HP group. Saliva theophylline were 65.5% (NP) and 65.7% (HP) of plasma level, which was not statistically significant (P = 0.473). **Conclusions:** Diet containing 20% protein had no effects on pharmaco-kinetics of oral theophylline in healthy Thai volunteers.

Keywords: theophylline, pharmacokinetic, high protein diet

บทนำ

อาหารที่มีปริมาณโปรตีนสูงกำลังได้รับความนิยมในปัจจุบัน เนื่องจากความเชื่อว่าการรับประทานอาหารที่มีปริมาณโปรตีนสูงและคาร์โบไฮเดรตต่ำ (ปริมาณโปรตีนมากกว่า 15-30% ของพลังงานทั้งหมดที่ร่างกายต้องการ) สามารถเพิ่มกระบวนการเผาผลาญน้ำตาลและไขมัน (glucose and lipid metabolism) มีผลต่อการควบคุมน้ำหนักตัวและสามารถลดน้ำหนักตัวได้ในเวลาอันสั้น เช่น การควบคุมน้ำหนักในผู้ป่วยโรคเบาหวาน เป็นต้น[1,2] องค์ประกอบในอาหารนอกจากจะมีผลต่อกระบวนการเผาผลาญสารอาหารในร่างกายแล้วยังเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อกระบวนการทำลายและแปรสภาพยาดังเช่นที่มีการวิจัยที่แสดงว่าอาหารที่มีส่วนประกอบของโปรตีนสูง (ปริมาณโปรตีน 20%) สามารถเพิ่มอัตราการแปรสภาพของยา (drug metabolism) ได้[3,4] การศึกษาดังกล่าวได้รายงานถึงการขจัดยา (clearance) ที่เพิ่มขึ้นเมื่ออาสาสมัครได้รับอาหารที่มีโปรตีนสูง ได้แก่ ยา propranolol,

aminopyrine และ antipyrine[3] สัมพันธ์กับค่าครึ่งชีวิตของ antipyrine ที่ลดลงจาก 15 ชั่วโมง เป็น 9.2 ชั่วโมง แต่เมื่อได้รับอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตในปริมาณสูง (คาร์โบไฮเดรต 70%, โปรตีน 10%)ค่าครึ่งชีวิตของ antipyrine กลับเพิ่มจาก 9.2 ชั่วโมง เป็น 17.5 ชั่วโมง[5] โดยผู้วิจัยสันนิษฐานว่าการเพิ่มขึ้นของค่า clearance ของยาต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้นนั้นเป็นผลจากการที่เอนไซม์ที่ใช้ในการแปรสภาพยาที่ตับมีการทำงาน (activity) เพิ่มขึ้นในสภาวะที่ร่างกายได้รับโปรตีนในปริมาณที่สูงขึ้น[3-5] แม้ว่ากลไกที่ทำให้การทำงานของเอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้นนั้น ยังไม่เป็นที่ทราบอย่างแน่ชัด แต่มีข้อสันนิษฐานว่าเป็นผลมาจากการที่ตับมีขนาดและน้ำหนักเพิ่มขึ้น[5-8] และมีการสังเคราะห์ DNA เพิ่มขึ้น[9]

Theophylline เป็นยาขยายหลอดลมที่ใช้ในการรักษาโรคหอบหืด (asthma) และโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (Chronic obstructive pulmonary disease; COPD) การแปรสภาพยา theophylline เกิดที่ตับโดยเอนไซม์กลุ่ม Cytochrome P450 (CYP450) ได้แก่ CYP1A2 และ CYP3A4 เป็นหลักยาถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลงเพียงร้อยละ 5-15[10,11] ดังนั้นการขจัดยา theophylline จึงได้รับผลกระทบจากปัจจัยต่าง ๆ อาทิ เพศ อายุ ภาวะโรคบางสภาวะรวมถึงการสูบบุหรี่ และการได้รับยาหรือสารบางชนิด สามารถเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์กลุ่ม CYP450s ที่มีบทบาทในการแปรสภาพยา theophylline ส่งผลให้เกิดความแปรปรวนของเภสัชจลนศาสตร์แม้ในบุคคลเดียวกันหรือระหว่างบุคคลได้ นอกจากนี้ theophylline เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic range) และอาจพบอาการไม่พึงประสงค์ได้ง่าย ดังนั้น ความแปรปรวนของเภสัชจลนศาสตร์ของยา theophylline จึงมีแนวโน้มที่จะมีผลต่อระดับยาในเลือดรวมถึงประสิทธิภาพของยาอีกด้วย

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของอาหารที่มีปริมาณโปรตีนสูงต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา theophylline ในคนไทย เพื่อเป็นแนวทางประยุกต์ให้มีการใช้ยา theophylline อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากขึ้นและอาจจะนำผลการศึกษาที่ได้ไปประยุกต์ใช้กับยาอื่น ๆ ที่มีการขจัดยาคล้ายคลึงกับยา theophylline ในผู้ที่ได้รับอาหารที่ประกอบด้วยโปรตีนในปริมาณที่สูงกว่าปกติ เช่น ผู้ที่ต้องควบคุมน้ำหนักตัว ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด ผู้ป่วยที่มีแผลไหม้อย่างรุนแรง ผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นต้น[12]

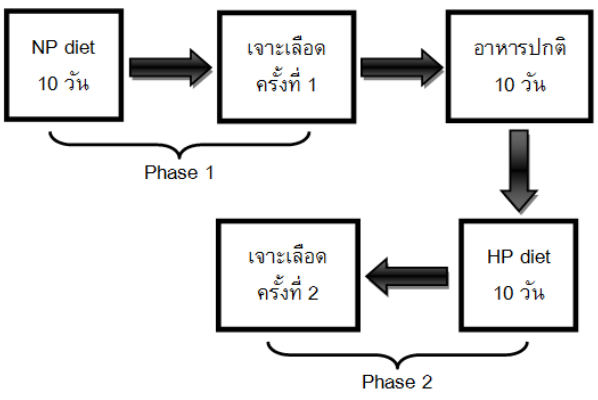
วิธีการศึกษา

ผู้เข้าร่วมการศึกษาและวิธีการศึกษา

การศึกษานี้ทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีเพศชาย อายุระหว่าง 18 - 35 ปี จำนวน 8 คน อาสาสมัครทุกรายต้องไม่สูบบุหรี่หรือหยุดสูบมาไม่น้อยกว่า 8 สัปดาห์ ไม่ดื่มแอลกอฮอล์มาไม่น้อยกว่า 2 สัปดาห์ และไม่ใช้ยาใด ๆ อยู่ระหว่างที่ทำการศึกษาหรือหยุดใช้มาไม่น้อยกว่า 2 สัปดาห์ ในระหว่างทำการศึกษาต้องงดรับประทานอาหารและเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน เช่น ชา กาแฟ เครื่องดื่มโคล่า ช็อคโกแลต หรือเครื่องดื่มชูกำลัง อาสาสมัครที่ป่วยระหว่างการศึกษาและจำเป็นต้องใช้ยาใด ๆ เพื่อรักษาจะถูกคัดออก การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาและได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาศึกษาวิจัยในคนของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ เมื่อวันที่ 23 สิงหาคม 2549 โดยอาสาสมัครที่เข้าเกณฑ์ทุกรายจะต้องยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

อาสาสมัครทุกรายที่เข้าเกณฑ์ต้องเข้าร่วมการศึกษาเป็นเวลา 30 วัน โดยการศึกษาจะแบ่งออกเป็น 2 ช่วง ช่วงละ 10 วัน (รูปที่ 1) โดยช่วงที่ 1 อาสาสมัครจะได้รับอาหารสูตรปกติ (normal diet; NP) และช่วงที่ 2 อาสาสมัครจะได้รับอาหารที่มีโปรตีนสูง (low carbohydrate-high protein diet; HP) ที่ผู้วิจัยจัดให้เป็นเวลาช่วงละ 10 วัน ในวันที่ 11 ของแต่ละช่วง อาสาสมัครจะรับประทานยา theophylline รูปแบบปลดปล่อยยาทันที (immediate release) 375 มิลลิกรัม (Franol® tablet 125 mg จำนวน 3 เม็ด) มีการเจาะเลือดที่เวลา 0, 15, 30 นาที, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 และ 48 ชั่วโมง ครั้งละ 5 mL หลังรับประทานยา นำตัวอย่างเลือดที่ได้มาปั่นเหวี่ยงเพื่อแยกพลาสมาทันที และเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -4 °C จนกว่าจะวิเคราะห์หาปริมาณ theophylline พร้อมกันนี้ผู้วิจัยได้วางแผนการตรวจวัดระดับ theophylline ในน้ำลายซึ่งสัมพันธ์กับระดับยาในรูปอิสระ (unbound/free fraction)[16] โดยการเก็บตัวอย่างน้ำลายไปพร้อม ๆ กับการเจาะเลือดที่เวลา 4, 6, 8, 10, 12 และ 24 ชั่วโมง โดยตัวอย่างน้ำลายถูกเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -4 °C จนกว่าจะวิเคราะห์หาปริมาณ theophylline ทั้งนี้ ก่อนที่เข้าสู่การศึกษาช่วงที่ 2 อาสาสมัครจะรับประทานอาหารตามปกติที่ผู้วิจัยไม่ได้จัดให้เป็นเวลา 10 วัน

ในระหว่างที่ทำการศึกษา อาสาสมัครจะได้รับการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ จากยา theophylline ที่อาจเกิดขึ้นได้ระหว่างการศึกษา เช่น อาการปวดศีรษะ หน้าแดง ใจสั่น คลื่นไส้อาเจียน เป็นต้น พร้อมทั้งติดตามผลข้างเคียงที่เกิดจากการเจาะเลือดโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา



รูปที่ 1 แผนภาพแสดงขั้นตอนการศึกษา

สูตรอาหาร

อาหารสำหรับอาสาสมัครในการศึกษานี้จัดเตรียมโดยนักโภชนากรของฝ่ายโภชนาการ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โดยอ้างอิงตามเกณฑ์ของกองโภชนาการ กรมอนามัย พ.ศ. 2548[13,14] โดยอาหารปกติ (Normal protein diet; NP) มีองค์ประกอบโปรตีน 15% คาร์โบไฮเดรต 50% และไขมัน 35% สำหรับอาหารที่มีโปรตีนสูงกว่าปกติ (High protein diet; HP) มีองค์ประกอบโปรตีน 20% และปรับลดส่วนประกอบที่เป็นคาร์โบไฮเดรต และไขมันลงอย่างเหมาะสม โปรตีนในอาหารนั้นได้รับจากเนื้อสัตว์ เช่น เนื้อหมู เนื้อปลา เนื้อไก่ และ ไข่ขาว ซึ่งปรุงโดยการนึ่ง ต้ม หลีกเลี่ยงการทอดกรอบ ย่างจนเกรียม เพื่อป้องกัน oxidative metabolism ซึ่งจะมีผลต่อการแปรสภาพยา theophylline อาหารทั้ง 2 สูตร (NP และ HP) ได้รับการควบคุมพลังงานเท่ากัน คือ 1,600 - 2,000 กิโลแคลอรีต่อวัน โดยองค์ประกอบของสารอาหารในสูตรอาหารแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สูตรอาหารปกติ (NP) และอาหารโปรตีนสูง (HP) ในการศึกษา

สัดส่วนอาหาร	อาหารสูตรปกติ (NP)		อาหารสูตรโปรตีนสูง (HP)	
	%	กรัม	%	กรัม
คาร์โบไฮเดรต	55	225	50	243.7
โปรตีน	**15**	67.5	**20**	97.5
ไขมัน	30	60	30	65

อาสาสมัครรับประทานอาหารสูตร NP หรือ HP วันละ 3 มื้อ คือ มื้อเช้า มื้อเที่ยง และมื้อเย็น ต่อเนื่องเป็นเวลาช่วงละ 10 วัน นอกจากนี้ อาสาสมัครได้รับอาหารระหว่างมื้อที่จัดเตรียมโดยผู้วิจัย ได้แก่ ผลไม้ที่รสไม่หวานจัด เช่น ฝรั่ง ส้ม แตงโม สัปปะรด มะละกอ เป็นต้น อาสาสมัครต้องบันทึกการรับประทานอาหารระหว่างมื้อ (food diary) ที่นอกเหนือจากที่ผู้วิจัยจัดให้ เพื่อประโยชน์ในการวิเคราะห์ปัจจัยรบกวนจากอาหารอื่น ๆ ที่อาสาสมัครรับประทาน

การวิเคราะห์ปริมาณ theophylline ในชีวของเหลว

การวิเคราะห์ปริมาณ theophylline ในพลาสมา

เตรียมตัวอย่างพลาสมาโดยนำพลาสมาปริมาตร 0.5 mL มาเติมด้วยสารละลายผสมของ acetonitrile และ zinc sulfate อัตราส่วน 1:2 ปริมาตร 0.9 mL เพื่อตกตะกอนโปรตีนที่อยู่ในพลาสมา ผสมโดยการ vortex เป็นเวลา 30 วินาที แล้วจึงนำไปหมุนเหวี่ยงที่ความเร็ว 4,000 รอบ/นาที ที่อุณหภูมิ 10 °C เป็นเวลา 10 นาที ส่วนที่เป็นสารละลายใส (supernatant) ที่ได้หลังการหมุนเหวี่ยง ปริมาตร 30 µL นำไปวิเคราะห์ด้วยวิธี High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

เครื่องมือที่ใช้ในการวิเคราะห์ คือ HPLC-Water Integrator โดยมี Waters Spherisorb® reversed phase ODS2 (25cm x 4.6 mm, 5 µm) เป็น analytical column และใช้ isocratic KH_2PO_4 (0.05 M) - acetonitrile (9:1) เป็น mobile phase ที่อัตราการไหล 1.0 mL/min และตรวจวัด theophylline ด้วย UV detector ที่ความยาวคลื่น 275 nm

การวิเคราะห์ปริมาณ theophylline ในน้ำลาย

เตรียมตัวอย่างน้ำลายที่เก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ -4 °C ตั้งทิ้งไว้จนละลายที่อุณหภูมิห้อง โดยนำตัวอย่างน้ำลายมา 2 mL หมุนเหวี่ยง ที่ความเร็ว 2,000 รอบ/นาที ประมาณ 10 นาที[15] นำของเหลวใสส่วนบนที่ได้จากการหมุนเหวี่ยงมา 0.5 mL ผสมกับสารละลาย mobile phase 0.5 mL จากนั้นนำไปวิเคราะห์ปริมาณ theophylline ด้วยวิธี HPLC ต่อไป

การคำนวณพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และการวิเคราะห์ผลทางสถิติ

ความเข้มข้นของ theophylline ในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ หลังการรับประทานยาของอาสาสมัครแต่ละรายถูกนำมาสร้างเป็นกราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา และนำมาคำนวณพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ต่าง ๆ ได้แก่ ระดับยาสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) พื้นที่ใต้กราฟระดับยาในเลือดและเวลา ($AUC_{0-\infty}$,) เวลาที่ได้ระดับยาสูงสุด (T_{max}) ค่าครึ่งชีวิตการขจัดยา (elimination half-life; $t_{1/2}$) และค่าการขจัดยา (clearance; Cl) ของยา และวิเคราะห์ความแตกต่างทางสถิติของพารามิเตอร์ทั้ง 2 ช่วงโดยใช้ paired t-test

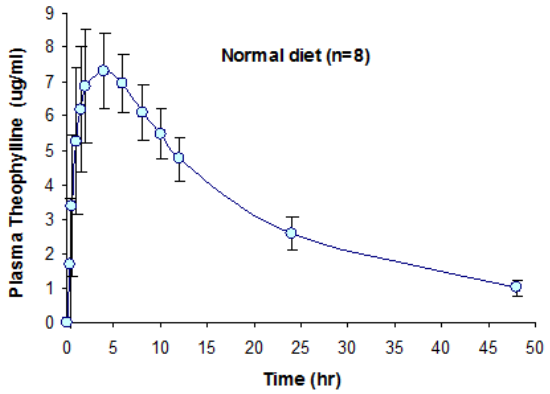
ผลการศึกษา

อาสาสมัครสุขภาพดีเพศชายที่มีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์การศึกษาและเข้าร่วมการศึกษา มีทั้งหมด 8 คน มีอายุระหว่าง 18 - 22 ปี (19.25 ± 1.39 ปี) น้ำหนัก 57 - 69 กก. (63.75 ± 4.46 กก.) ส่วนสูง 174 - 187 ซม. (179.38 ± 4.98 ซม.) ค่าดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) อยู่ในเกณฑ์ปกติ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ลักษณะทั่วไปของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา

อาสาสมัคร	อายุ (ปี)	น้ำหนัก (kg)	ส่วนสูง (cm)	BMI (kg/m^2)
1	18	57	174	18.83
2	19	62	185	18.12
3	18	68	187	19.45
4	22	65	176	20.98
5	20	69	173	23.05
6	18	59	180	18.21
7	20	62	181	18.92
8	19	68	179	21.22

ระดับยา theophylline ในพลาสมาในช่วงที่ได้รับอาหาร NP ได้แสดงในรูปที่ 2 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ theophyllineในกลุ่ม NP เป็นดังนี้ ระดับยาสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) มีค่า 7.58 ± 1.12 µg/mL ค่าครึ่งชีวิต (half life; $t_{1/2}$) มีค่า 10.7 ± 0.75 ชั่วโมง (ตารางที่ 3) และเมื่อเปรียบเทียบกับค่า C_{max}, T_{max}, $t_{1/2}$, $AUC_{0-\infty}$ และ Clearance (Cl) ของช่วงที่ได้รับอาหาร NP กับค่าที่ได้จากช่วง HP พบว่า ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จาก 2 ช่วงของการศึกษามีค่าใกล้เคียงกัน และความแตกต่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)



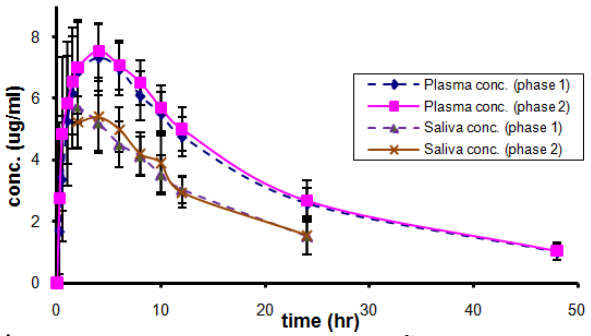
รูปที่ 2 ระดับยา theophylline ในพลาสมาจากอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับอาหารสูตรที่มีโปรตีนปกติ (NP) (n = 8) หลังรับประทานยา theophylline ขนาด 375 mg (mean ± S.D.)

ตารางที่ 3 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา theophylline เมื่ออาสาสมัครได้รับอาหารสูตรโปรตีนปริมาณปกติ (NP) และอาหารสูตรโปรตีนสูงกว่าปกติ (HP)

Pharmacokinetic parameters	NP diet (n = 8)		HP diet (n = 8)		*P*-value
	Mean ± SD	%CV[a]	Mean ± SD	%CV	
C_{max}(µg/mL)	7.58 ± 1.12	14.8	7.84 ± 0.99	12.6	0.320
T_{max} (hr)	3.50 ± 1.41	40.4	3.44 ± 1.50	43.6	0.466
$AUC_{(0-\infty)}$	159.2 ± 20.9	13.1	166.2 ± 24.63	14.8	0.323
Vd (L/kg)	0.608 ± 0.071	11.68	0.577 ± 0.063	10.96	0.370
Cl (L/h/kg)	0.039 ± 0.004	10.9	0.038 ± 0.006	14.6	0.348
$t_{1/2}$ (hr)	10.7 ± 0.75	7.03	10.6 ± 0.84	7.93	0.276
Saliva:plasma ratio (%)	65.49 ± 6.06	9.26	65.72 ± 7.06	10.7	0.473

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

ส่วนระดับยา theophylline ในน้ำลาย พบว่าในช่วง 24 ชั่วโมง แม้ว่ากราฟความเข้มข้นจะคล้ายคลึงกับกราฟระดับยาในพลาสมา แต่ความเข้มข้นของ theophylline ในน้ำลายนั้นน้อยกว่าระดับยาในพลาสมาตลอดเวลา ความเข้มข้นเฉลี่ยของยา theophylline ในน้ำลายคิดเป็นร้อยละ 65.49 ± 6.06 (ช่วง NP) และ 65.72 ± 7.06 (ช่วง HP) ของความเข้มข้นของยาในพลาสมา (ตารางที่ 3, รูปที่ 3) ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ (P = 0.473) ระดับยา theophylline ในน้ำลายนั้นเป็นตัวชี้บ่งถึงปริมาณตัวยาอิสระ หรือยาในรูปที่ไม่ได้จับกับพลาสมาอัลบูมิน (free fraction; f_u)[16] การที่ไม่มีความแตกต่างของปริมาณที่ขับออกในน้ำลายในช่วงการศึกษาทั้ง 2 ช่วง จึงอาจบ่งชี้ว่า f_u ของยาอาจจะไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อร่างกายได้รับอาหารที่มีปริมาณโปรตีนสูงขึ้นเพียง 20% เช่นในการศึกษานี้



รูปที่ 3 ระดับยา theophylline ในพลาสมาและน้ำลายจากอาสาสมัครสุขภาพดี (n = 8) หลังการรับประทานยา theophylline ขนาด 375 mg เมื่ออาสาสมัครได้รับอาหารสูตรที่มีโปรตีนปกติ (NP) (phase 1) เทียบกับเมื่อได้รับอาหารสูตรที่มีโปรตีนสูงกว่าปกติ (HP) (phase 2) (mean ± S.D.)

สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา theophylline (C_{max}, $AUC_{0-\infty}$, Cl, $t_{1/2}$ และ saliva: plasma ratio) ที่ได้จากการศึกษาทั้ง 2 ช่วง มีความแปรปรวนน้อยกว่า 15% (ตารางที่ 3) ยกเว้น T_{max} ซึ่งมีความแปรปรวนสูงถึง 40% นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบค่าเหล่านั้นจากช่วงที่ได้รับอาหาร NP กับค่าที่มีการรายงานแล้ว[17] พบว่าค่าที่ได้จากการศึกษานี้ ใกล้เคียงกันกับค่าของประชากรที่มีรายงานไว้[17] (ตารางที่ 4) ยกเว้นค่า T_{max} ซึ่งพบว่า T_{max} ที่ได้จากการศึกษานี้มีค่าสูงกว่าค่าที่มีรายงานไว้สำหรับ theophylline ในรูปแบบ immediate release (1.0 - 1.5 ชั่วโมง) (ตารางที่ 4) อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาแสดงการดูดซึมเกิดขึ้นได้ช้า (delayed absorption) ไม่ได้เป็นผลจากอาหารโปรตีนสูง เนื่องจาก T_{max} ในอาสาสมัครที่ได้รับ NP และ HP diet มีค่า 3.5 และ 3.44 ชั่วโมง ตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีอาสาสมัครที่แสดงการดูดซึมช้ากว่าปกติ ความแตกต่างระหว่างบุคคลในกระบวนการดูดซึมยา ยังส่งผลให้ค่า T_{max} ทั้ง 2 ช่วงแปรปรวนสูง

ตารางที่ 4 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา theophylline ที่ได้จากการศึกษานี้ เปรียบเทียบกับค่าที่พบในประชากร

Pharmacokinetic parameters	Population parameters[17]	Results	
		NP diet	HP diet
Time to peak conc.; T_{max} (hr)	1.50	3.50	3.44
Volume of distribution; Vd (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 เกือบทั้งหมดจะถูกแปรสภาพที่ตับ โดยกระบวนการ demethylation และ hydroxylation โดยเอนไซม์ CYP1A2 และ CYP3A4 ตามลำดับ เมแทบอไลต์ที่ได้จากกระบวนการเหล่านี้จะถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่และถูกขับในรูปไม่เปลี่ยนแปลงประมาณ 10%[10] นอกจากนี้ theophylline สามารถกระจายตัวไปยังรก น้ำนม น้ำเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid) และน้ำลายได้ดี โดยที่ระดับยาในน้ำลายจะมีค่าประมาณ 60% (f_u= 0.6) ของความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่อยู่ในรูปอิสระ (free fraction; f_u)[18] นอกจากนี้ theophylline จัดเป็น low extraction ratio (low E) drug[18] โดยทั่วไปแล้ว ค่า clearance (Cl) ของยาที่เป็น low E นั้นจะขึ้นอยู่กับตัวแปรหลักได้แก่ f_u และ การทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในการแปรสภาพยาที่ตับ (Intrinsic clearance; Cl_i') นั่นคือ clearanceเพิ่มขึ้นได้จากสาเหตุ 2 ประการ คือ การเพิ่มขึ้นของปริมาณหรือการทำงานของเอนไซม์หรือจากการที่มี f_u สูงขึ้นอย่างใดอย่างหนึ่ง หรือทั้งสองปัจจัย

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาใดที่รายงานการเปลี่ยนแปลงค่า f_u ของ theophylline ในสภาวะที่ร่างกายได้รับอาหารโปรตีนสูง การศึกษานี้ได้วัดระดับยา theophylline ในน้ำลายเพื่อประมาณ f_u ของยา[16] จากผลการศึกษาพบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ f_u ระหว่างช่วงที่ได้รับอาหาร NP และ HP อย่างไรก็ตาม เนื่องจากไม่ได้มีการตรวจวัดระดับอัลบูมินในเลือด จึงไม่สามารถระบุได้อย่างชัดเจนว่าระดับอัลบูมินในเลือดเปลี่ยนแปลงหรือไม่ในกลุ่มที่ได้รับ HP แต่เมื่อพิจารณาจากคุณสมบัติการจับกับอัลบูมินในเลือดของ theophylline มีค่าประมาณ 40% โดยประมาณค่า f_u เท่ากับ 0.6 การเปลี่ยนแปลงของการจับกับอัลบูมินของยา theophylline จึงมีผลต่อค่า clearance ของยา theophylline น้อยมากจนไม่มีผลต่อการขจัดยาที่เป็นแบบ binding insensitive clearance ดังนั้นผลกระทบต่อค่า clearance ของยาจากการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในการแปรสภาพยาที่ตับน่าจะเด่นกว่าการเปลี่ยนแปลงของ f_u

ในสภาวะที่ร่างกายได้รับอาหารประเภทโปรตีนสูงอย่างต่อเนื่องอาจเหนี่ยวนำการสร้างเอนไซม์ที่แปรสภาพยาทำให้มีการเพิ่มขึ้นของค่า clearance ของยาดังที่ได้มีการรายงานในการศึกษาที่ต่าง ๆ ที่กล่าวไว้แล้ว[4,5,6] อย่างไรก็ตาม การศึกษาก่อนหน้าที่แสดงการเพิ่มขึ้นของ clearance และค่า half-life ที่ลดลงนั้น[4-6] อาสาสมัครในการศึกษาจะได้รับอาหารที่มีปริมาณโปรตีนสูงถึง 40% เป็นเวลาต่อเนื่องนาน 3 สัปดาห์ การศึกษาเหล่านั้นเป็นการศึกษาในต่างประเทศ สำหรับประเทศไทย กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุขได้กำหนดให้ปริมาณโปรตีนในอาหารปกติมีค่า 15% และ ปริมาณโปรตีนใน HP ไม่ควรมีค่ามากกว่า 20% ดังนั้น ปริมาณโปรตีนในอาหาร HP ในการศึกษานี้จึงจำกัดอยู่ที่ 20% ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาในต่างประเทศ นอกจากนี้ระยะเวลาการได้รับอาหารเป็นเวลา 10 วันในการศึกษานี้ อาจไม่นานเพียงพอที่จะทำให้เหนี่ยวนำการสร้าง DNA และการสังเคราะห์เอนไซม์ตับ ซึ่งโดยปกติแล้วใช้เวลาสังเคราะห์ประมาณ 10-14 วัน[12] การศึกษาอื่น ๆ ที่ศึกษาผลของ macronutrient ต่อการแปรสภาพยานั้น อาสาสมัครได้รับอาหารโปรตีนสูงกันต่อเนื่องนานถึง 10 - 14 วัน[19] หรือ 21 วัน[4-8] การวางแผนการศึกษาที่จะเพิ่มปริมาณโปรตีนในอาหารให้สูงกว่า 20% นั้น จำเป็นต้องพิจารณาผลต่อร่างกายจากการได้รับโปรตีนที่สูงอย่างต่อเนื่องด้วย ดังเช่นที่มีรายงานถึงการเพิ่มขึ้นของ glomerular filtration rate (GFR) และ filtration fraction อย่างมีนัยสำคัญในอาสาสมัครสุขภาพดี เมื่อได้รับอาหารโปรตีนสูงเป็นเวลา 1 สัปดาห์ เปรียบเทียบเมื่อได้รับอาหารปกติ[1] โดยอาหารโปรตีนสูงในการศึกษาดังกล่าว (2.40 g/kg/day) มีปริมาณโปรตีนสูงกว่าปริมาณโปรตีนในอาหารสูตร HP ของการศึกษานี้ (1.75 g/kg/day) ในขณะที่ปริมาณโปรตีนในสูตรอาหารปกติ (1.2 g/kg/day) มีค่าใกล้เคียงกับการศึกษานี้ (1.22 g/kg/day) นอกจากนี้ มีการศึกษาที่รายงานผลของอาหารโปรตีนสูงที่ทำให้ GFR สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มอาสาสมัครสูงอายุ (60.2 ± 4.2 ปี) ในขณะที่ค่า blood urea nitrogen และ serum creatinine เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มอาสาสมัครสูงอายุ และกลุ่มอายุปกติ (30.8 ± 4.0 ปี)[2]

นอกจากความแปรปรวนของการขจัดยา theophylline แล้ว เป็นที่ทราบดีว่าการดูดซึมยา theophylline มีความแปรปรวนของระหว่างบุคคลสูง[17] การศึกษาครั้งนี้ใช้ยา theophylline ในรูปแบบ immediate release ซึ่งการคำนวณค่า Cl/F ได้กำหนดให้ bioavailability (F) มีค่าเท่ากับ 1 เพื่อลดความซับซ้อนในการแปลผลและเป็นค่าของประชากร[17]อย่างไรก็ตาม ผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการศึกษา คือ Franol® นั้นมีค่า F ประมาณ 0.92[17] ดังนั้น ความคลาดเคลื่อนของค่า $AUC_{0-\infty}$ และ clearance ในการศึกษานี้อาจเกิดได้จากความแปรปรวนที่เกิดจากการดูดซึมยาที่สูง ซึ่งส่งผลต่อค่า F ได้

เพื่อยืนยันผลของอาหารโปรตีนสูงต่อการขจัดยา theophylline อาจจำเป็นต้องเพิ่มปริมาณโปรตีนในอาหารที่ใช้ในการศึกษา หรือเพิ่มระยะเวลาในการได้รับอาหารโปรตีนสูง รวมทั้งเพิ่มจำนวนของอาสาสมัครที่ใช้ในการศึกษาด้วยในกรณีที่ได้รับโปรตีนปริมาณสูง ควรมีการตรวจการทำงานของไต เพื่อป้องกันความผิดปกติที่อาจจะเกิดกับไต ภาวะที่ผู้ป่วยอาจมีความต้องการปริมาณโปรตีนในอาหารที่สูงกว่าปกติ ได้แก่ ภาวะที่มีความเครียดทางสรีระ โดยผู้ที่มีความเครียดทางสรีระปานกลางและรุนแรงมีความต้องการโปรตีนในอาหารถึง 20 - 30% และ 30 - 56% ตามลำดับ[12] ผลการศึกษาครั้งนี้ ซึ่งได้ศึกษาในผู้ที่มีสุขภาพดีนั้นอาจไม่สามารถเชื่อมโยงไปยังกลุ่มผู้ป่วยภาวะดังกล่าวได้

ผลการศึกษาได้แสดงว่าการได้รับอาหารโปรตีนสูง (โปรตีน 20%) เป็นเวลา 10 วัน ไม่มีผลต่อการขจัดยา theophylline ในอาสาสมัครสุขภาพดี เมื่อเทียบกับการได้รับอาหารปกติ (โปรตีน 15%) รวมทั้งค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์อื่น ๆ ได้แก่ AUC, Vd, C_{max} และ T_{max} ของยา theophylline ด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณหน่วยโภชนาการ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ในการจัดเตรียมสูตรอาหารที่ใช้ในการศึกษา และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ได้สนับสนุนงบประมาณในการวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Frank H, Graf J, Amann-Gassner U, et al. 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* 2009;90(6):1509-1516.

   Wagner E, Falciglia G, Amlal H, Levin L, Soleimani M. 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* 2007;107:1404-1408.
2. Walter-Sack I, Klotz U. Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1996;31(1):47-64.
3. Krishnaswamy K, Kalamegham R, Naidu NA. Dietary influences on the kinetics of antipyrine and aminopyrine in human subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17(2):139-146.
4. Alvares AP, Anderson KE, Conney AH, Kappas A. Interactions between nutritional factors and drug biotransformations in man. *Proc Nat Acad Sci USA* 1976;73(7):2501-2504.
5. Fagan TC, Walle T, Oexmann MJ, Walle UK, Bai SA, Gaffney TE. Increased clearance of propranolol and theophylline by high-protein compared with high-carbohydrate diet. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41(4):402-406.
6. Anderson KE, Conney AH, Kappas A. Nutrition and oxidative drug metabolism in man: relative influence of dietary lipids, carbohydrate, and protein. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26(4): 493-501.
7. Kappas A, Anderson KE, Conney AH, Alvares AP. Influence of dietary protein and carbohydrate on antipyrine and theophylline metabolism in man. *Clin Pharmacol Ther* 1976;20(6):643-653.
8. Short J, Armstrong NB, Zemel R, Lieberman I. A role for amino acids in the induction of deoxyribonucleic acid synthesis in liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1973;50(2):430-437.
9. Bertino JS. Therapeutic drug monitoring. London. Appleton & Lange, 1995: p.561.
10. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug Information Handbook International. 13th ed. Hudson. Lexi-Comp, 2005: pp. 1525-1528.
11. โพยม วงศ์ภูวรักษ์.การให้อาหารทางหลอดเลือด. ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์, 2549: น. 36-37.
12. กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. (สืบค้นข้อมูลวันที่ 1 มิถุนายน 2550 ที่ http://advisor.anamai.moph.go.th/healthteen/depart/ dep24.html)
13. Anon. Food Exchange Lists. *Thai J Parenteral Enteral Nutr* 2004;15(1):35-36.
14. Blanchard J, Harvey S, Morgan WJ. A rapid and specific high-performance liquid chromatographic assay for theophylline in biological fluids. *J Chromatogr Sci* 1990;28:303-306.
15. Chereches-Panta P, Nanulescu MV, Culea M, Palibroda N. Reliability of salivary theophylline in monitoring the treatment forapnoea of prematurity. *J Perinatol* 2007;27:709-712.
16. Winter ME, Aminimanizani A. Basic Clinical pharmacokinetics. 4th ed. Philadelphia. Lippincott Williums& Wilkins, 2004: pp 392-394.
17. Hendeles L, Weinberger M. Theophylline: 'A state of the art' review. *Pharmacotherapy* 1983;3(1):2-44.
18. Pantuck EJ, Pantuck CB, Kappas A, Conney AH, Anderson KE. Effects of protein and carbohydrate content of diet on drug conjugation. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:254-258.

Editorial note
Manuscript received in original form on May 30, 2012;
accepted in final form on October 2, 2012