

แคฟเฟอีนเคลียร์ร่างกายในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับก่อนและหลังการรักษาด้วยวิธี
แทรนแค็ทธิเทอะออยลีเคโมเอ็มโบไลเซชั่น

นางสาว ลักขณา ธรรมวิจิตร



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชวิทยา สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2542

ISBN 974-334-804-2

ลิขสิทธิ์ของจฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CAFFEINE CLEARANCE IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS PRE AND
POST TREATMENT WITH TRANSCATHETER OILY CHEMOEMBOLIZATION

Miss Lakhana Thumvijit

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacology

Inter-Departmental Program in Pharmacology

Graduate School

Chulalongkorn University

Academic Year 1999

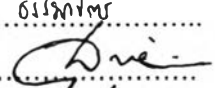

ISBN 974-334-804-2

ลักษณะ ธรรมวิจิตร : แคลฟเฟอีนเคลียร์ร่านซ์ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับก่อนและหลังการรักษาด้วยวิธีแทรกแซงแค็ธทิเทอะออยลีเคโมเอ็มโบลีเซชัน. (CAFFEINE CLEARANCE IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS PRE AND POST TREATMENT WITH TRANSCATHETER OILY CHEMOEMBOLIZATION) อ. ที่ปรึกษา : รศ. สุพิชา วิทยเลิศปัญญา, อ. ที่ปรึกษาร่วม : อ. พญ. ดวงพร ทองงาม, 96 หน้า. ISBN 974-334-804-2.

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินการทำงานของตับทางปริมาณด้วยแคลฟเฟอีนเคลียร์ร่านซ์ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี TOCE เปรียบเทียบกับวิธีการประเมินการทำงานของตับแบบดั้งเดิมได้แก่ค่า AST, ALT, Bilirubin, AP, ALB, PT และ AFP ในผู้ป่วยมะเร็งตับจำนวน 12 คน ทำการศึกษาก่อนและ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังการรักษาด้วย TOCE โดยผู้ป่วยจะได้รับแคลฟเฟอีนในรูปสารละลายขนาด 3.5 มก./กก. จากนั้นทำการเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 0.5, 1.5, 3, 5, 10 และ 24 ชั่วโมงหลังได้รับแคลฟเฟอีน นำตัวอย่างเลือดไปทำการวิเคราะห์หาระดับแคลฟเฟอีนในซีรัมด้วยวิธี HPLC แล้วนำไปหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้แก่ค่า Vd, Cl, และ T_{1/2} ผลการศึกษาพบว่า ค่าแคลฟเฟอีนเคลียร์ร่านซ์ ก่อนและหลังการรักษาด้วย TOCE 1 วัน และ 5 สัปดาห์มีค่าเท่ากับ 0.79 ± 0.2 , 0.51 ± 0.096 และ 0.43 ± 0.07 ตามลำดับ ซึ่งมีค่าลดลงที่ 5 สัปดาห์หลังการรักษา เปรียบเทียบกับก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.03$) ส่วนค่าแคลฟเฟอีนเคลียร์ร่านซ์ก่อนและหลังการรักษาด้วยวิธี TOCE 1 วันมีแนวโน้มลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.06$) ส่วนค่าสารชีวเคมีเกือบทั้งหมดในการประเมินการทำงานของตับเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาด้วยวิธี TOCE 5 สัปดาห์ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$)

จากผลการศึกษาครั้งนี้สรุปได้ว่าผู้ป่วยมะเร็งตับมีการทำงานของตับลดลงหลังได้รับการรักษาด้วยวิธี TOCE และวิธีที่ใช้แคลฟเฟอีนเคลียร์ร่านซ์ประเมินการทำงานของตับในผู้ป่วยมะเร็งตับหลังได้รับการรักษาด้วยวิธี TOCE น่าจะเป็นวิธีที่ไวและเฉพาะเจาะจงกว่าวิธีการวัดแบบดั้งเดิม

ภาควิชา เภสัชวิทยา
สาขาวิชา สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา
ปีการศึกษา 2542

ลายมือชื่อนิสิต..... จักรกมล อึ้งรุ่งโรจน์
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... 
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... 

4175245030 : MAJOR PHARMACOLOGY

KEY WORD: CAFFEINE CLEARANCE / HEPATOCELLULAR CARCINOMA / TRANSCATHETER OILY CHEMOEMBOLIZATION /

LAKHANA THUMVIJIT : CAFFEINE CLEARANCE IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS PRE AND POST TREATMENT WITH TRANSCATHETER OILY CHEMOEMBOLIZATION THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. SUPEECHA WITTAYALERTPANYA, THESIS COADVISOR : DUANGPORN THONG-NGAM, M.D., 96 pp. ISBN 974-334-804-2

The purpose of this study was to evaluate caffeine clearance, a quantitative liver function assessment, and in-patients with hepatocellular carcinoma (HCC). Liver function test both conventional test and caffeine clearance was evaluated in twelve patients' pre and post treatment with Transcatheter Oily Chemoembolization (TOCE). Each patient took a 3.5 mg/kg single oral dose of caffeine solution at pre TOCE treatment and 1 day and 5 weeks post treatment. Blood samples were subsequently collected at 0.5, 1.5, 3, 5 10 and 24 hours after caffeine administration. Clearance, Vd and half-life were determined by the pattern of pharmacokinetic study. The results showed that caffeine clearances at pre TOCE treatment and 1 day and 5 weeks post treatment were 0.79 +/- 0.02, 0.51 +/- 0.096, 0.43 +/- 0.07 µg/ml, respectively. It was found that caffeine clearance decreased (p=0.06) and decreased significantly (p=0.03) at 1 day and 5 weeks after TOCE treatment, respectively. No significant changes (P>0.05) in most of all conventional liver function tests were observed on 5 weeks post treatment. CONCLUSION: It can be concluded that posts TOCE treatment patients have impaired hepatic metabolic activity demonstrated by measuring caffeine clearance. Liver function assessment in HCC patients with caffeine clearance seems to be more sensitive and specific than conventional liver function test.

ภาควิชา	เภสัชวิทยา	ลายมือชื่อนิสิต.....	ลัภพรท ๐๒๕๕๖๒๕๕
สาขาวิชา	สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....	
ปีการศึกษา	2542	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....	Abn h



กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ สุพีชา วิทย์เลิศปัญญา อาจารย์ที่ปรึกษา วิทยานิพนธ์ และอาจารย์แพทย์หญิง ดวงพร ทองงาม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม รวมทั้ง อาจารย์นายแพทย์ พิสิฐ ตั้งกิจวานิช ที่อาจารย์ให้ความรู้ คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆ ที่เป็น ประโยชน์ต่องานวิจัย ตลอดจนช่วยกรุณาจัดหาอุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย จึงทำให้ วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ อาจารย์นายแพทย์ อรรควัชร จันทรฉาย และนายแพทย์ อนุสรณ์ ตันตริตันชัยเลิศ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่กรุณาให้ ความรู้ คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆ เกี่ยวกับผู้ป่วย

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. เพ็ญศรี ทองนพเนื่อ และ รองศาสตราจารย์ ไสภิต ธรรมอารี ที่กรุณาเป็นกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ และตรวจสอบแก้ไข ข้อบกพร่องต่างๆ ของ วิทยานิพนธ์ฉบับนี้

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ประจำตึกวชิราวุธชั้นบนทุกท่าน ที่ได้ให้ความร่วมมือและอำนวยความสะดวกในการทำวิทยานิพนธ์ด้วยดี

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ประจำภาคเภสัชวิทยาทุกท่าน ที่อำนวยความสะดวกในการทำ วิทยานิพนธ์ด้วยดี

ขอขอบคุณ คุณ วสันต์ ปัญญาแสง ศูนย์วิทยาการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย ที่ให้คำแนะนำเกี่ยวกับสถิติการวิเคราะห์ในการทำวิทยานิพนธ์ด้วยดี

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดา ที่ให้การสนับสนุนทุนการศึกษาตลอด จนให้กำลังใจให้กับผู้วิจัยตลอดมา

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฐ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
วัตถุประสงค์.....	2
โรคมะเร็งตับ.....	3
Transcatheter oilychemoembolization.....	11
Caffeine clearance.....	23
2. วัสดุและวิธีการดำเนินการวิจัย	
วัสดุและอุปกรณ์.....	31
วิธีการศึกษาทดลอง.....	33
การรวบรวมข้อมูล.....	38
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	38
3 ผลการทดลอง	
การยืนยันความเหมาะสมวิธีการวิเคราะห์แคฟเฟอีนในซีรัม.....	40
การศึกษานำร่อง.....	41
ผลการศึกษาระดับสารชีวเคมีในเลือดที่ใช้ในการประเมินการทำงานของตับ.....	42
ผลการศึกษาระดับแคฟเฟอีนในซีรัม.....	42

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
4 สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง.....	72
รายการอ้างอิง.....	78
ภาคผนวก.....	85
ประวัติผู้เขียน.....	96

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. แสดงความชุกของโรคมะเร็งตับ.....	3
2. แสดงการเปรียบเทียบคุณสมบัติของสารชีวเคมีที่นำมาประเมิน การทำงานของตับ.....	21
3. แสดงการเปรียบเทียบการทดสอบด้วยสารต่างๆ ของ quantitative liver function tests.....	27
4. แสดงค่าความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์แคฟเฟอีนในซีรัม.....	44
5. แสดงค่า physical recovery ของวิธีวิเคราะห์แคฟเฟอีนในซีรัม.....	44
6. แสดงความเที่ยงตรงของวิธีวิเคราะห์แคฟเฟอีนในซีรัมเมื่อทำการวิเคราะห์ ในวันเดียวกัน.....	45
7. แสดงความเที่ยงตรงของวิธีวิเคราะห์แคฟเฟอีนในซีรัมเมื่อทำการวิเคราะห์ ในต่างวันกัน.....	45
8. แสดงลักษณะทั่วไปของกลุ่มศึกษาโรคมะเร็งตับ ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี TOCE	49
9. แสดงค่าสารชีวเคมีในเลือดที่ใช้ประเมินการทำงานของตับในผู้ป่วย โรคมะเร็งตับ ศึกษา 1 วันก่อนทำ TOCE.....	63
10. แสดงค่าสารชีวเคมีในเลือดที่ใช้ประเมินการทำงานของตับในผู้ป่วย โรคมะเร็งตับ ศึกษา 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE.....	64
11. เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ในการประเมินการทำงานของตับในผู้ป่วย มะเร็งตับศึกษาที่ 1 วันก่อนทำ TOCE, และ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE.....	65
12. แสดงค่า AUC ของแคฟเฟอีนในผู้ป่วยมะเร็งตับ ศึกษาที่ 1 วันก่อน ทำ TOCE , 1วัน และ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE.....	66
13. แสดงค่า Vd ของแคฟเฟอีนในผู้ป่วยมะเร็งตับ ศึกษาที่ 1 วันก่อน ทำ TOCE , 1วัน และ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE.....	67
14. แสดงค่า Kel ของแคฟเฟอีนในผู้ป่วยมะเร็งตับ ศึกษาที่ 1 วันก่อน ทำ TOCE , 1วัน และ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE.....	68
15. แสดงค่า T _{1/2} ของแคฟเฟอีนในผู้ป่วยมะเร็งตับ ศึกษาที่ 1 วันก่อน ทำ TOCE , 1วัน และ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE.....	69

สารบัญญัตราสาร (ต่อ)

ตารางที่	หน้า
16. แสดงค่า CI ของแคฟเฟอีนในผู้ป่วยมะเร็งตับ ศึกษาที่ 1 วันก่อน ทำ TOCE , 1วัน และ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE.....	70
17. แสดงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของแคฟเฟอีนในผู้ป่วยมะเร็งตับ ศึกษาที่ 1 วันก่อนทำ TOCE, 1วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE.....	71
18. แสดง Child Pugh classification.....	86
19. แสดงการแบ่งระยะของโรคมะเร็งตับ แบบ Okuda 's stage.....	86
20. แสดงลักษณะทั่วไปของกลุ่มศึกษา.....	92
21. แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในผู้ป่วยมะเร็งตับก่อนการรักษาด้วย TOCE เก็บที่เวลาต่างๆ.....	93
22. แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในผู้ป่วยมะเร็งตับหลังการรักษาด้วย TOCE 1 วันเก็บที่เวลาต่างๆ.....	94
23. แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในผู้ป่วยมะเร็งตับ หลังการรักษาด้วย TOCE 5 สัปดาห์เก็บที่เวลาต่างๆ.....	95

สารบัญรูปร่างภาพ

รูปที่	หน้า
1	แสดงอุบัติการณ์ของมะเร็งตับแยกตามอายุ ชนิดของมะเร็งและการมีภาวะตับแข็งร่วมด้วย..... 4
2	แสดงแผนผังการตรวจหามะเร็งตับ..... 9
3	แสดงแนวทางการรักษาผู้ป่วย hepatocellular carcinoma..... 15
4	แสดงสูตรโครงสร้างของแคฟเฟอีน..... 24
5	แสดงการกำจัดแคฟเฟอีนโดยระบบ Cytochrome P450..... 28
6	แสดงโครมาโตแกรมที่ได้จากการวิเคราะห์แคฟเฟอีนที่เติมลงในซีรัม..... 46
7	แสดงกราฟมาตรฐานของแคฟเฟอีนในซีรัม..... 47
8	แสดงความเข้มข้นเฉลี่ยของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ของผู้ป่วยมะเร็งตับในการศึกษานำร่องโดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE..... 48
9	แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ของผู้ป่วยมะเร็งตับคนที่ 1 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE..... 50
10	แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ของผู้ป่วยมะเร็งตับคนที่ 2 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE..... 51
11	แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ของผู้ป่วยมะเร็งตับคนที่ 3 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE..... 52
12	แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ของผู้ป่วยมะเร็งตับคนที่ 4 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE..... 53
13	แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ของผู้ป่วยมะเร็งตับคนที่ 5 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE..... 54

สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

รูปที่	หน้า
14 แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ของผู้ป่วยมะเร็งตับคนที่ 6 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE.....	55
15 แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ของผู้ป่วยมะเร็งตับคนที่ 7 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE.....	56
16 แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ของผู้ป่วยมะเร็งตับคนที่ 8 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE.....	57
17 แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ของผู้ป่วยมะเร็งตับคนที่ 9 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE.....	58
18 แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ของผู้ป่วยมะเร็งตับคนที่ 10 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE.....	59
19 แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ของผู้ป่วยมะเร็งตับคนที่ 11 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE.....	60
20 แสดงความเข้มข้นของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ของผู้ป่วยมะเร็งตับคนที่ 12 โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE.....	61
21 แสดงความเข้มข้นเฉลี่ยของแคฟเฟอีนในซีรัมที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ของผู้ป่วยมะเร็งตับ 12 คน โดยเปรียบเทียบ 1 วันก่อนทำ TOCE กับ 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE.....	62

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AFP	=	Alpha Fetoprotein
Alb	=	Albumin
ALT	=	Aminotransferase
AP	=	Alkaline phosphatase
AST	=	Aspartate aminotransferase
AUC	=	Area Under Concentration-Time curve
Cl	=	Clearance
Conc.	=	Concentration
dl	=	deciliter
g	=	gram
HPLC	=	High Performance Liquid Chromatography
hr., ชม.	=	hour, ชั่วโมง
Kel	=	Elimination rate constant
Kg	=	Kilogram
l	=	litre
LOQ	=	Lowest limit of quantitation
M	=	Molar
mg, ม.ก.	=	milligram ,มิลลิกรัม
ml., ม.ล.	=	millilitre, มิลลิลิตร
PAR	=	Peak area ratio
PEI	=	Percutaneous ethanol injection
%	=	Percent
PT	=	Prothrombin time
RSD	=	Relative standard deviation
SD	=	Standard deviation
SE	=	Standard Error of mean
T _{1/2}	=	Elimination half-life
TB	=	Total bilirubin
TOCE	=	Transcatheter Oily Chemoembolization

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ (ต่อ)

UV	=	Ultraviolet
µg, มค.ก.	=	microgram, ไมโครกรัม
µl	=	microlitre, ไมโครลิตร
Vd	=	Volume of distribution