



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ
สารสกัดพริกแคปซูล
ในการลดระดับไขมันในเลือด
ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

โดย ปวีณา สนธิสมบัติและคณะ

วัน เดือน ปี ที่แล้วเสร็จโครงการ

๒๗ มกราคม พ.ศ. ๒๕๕๕

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ ”ทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ
สารสกัดพริกแคปซูลในการลดระดับไขมันในเลือด
ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง”

คณะผู้วิจัย

สังกัด

ผศ. ดร. ปวีณา สนธิสมบัติ

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

รศ. ดร. ศักดิ์ชัย วิทยาอารีย์กุล

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

นพ. วิรัช ศิริกุลเสถียร

หน่วยงานอายุรกรรม

โรงพยาบาลพุทธชินราช

อ. จันทิมา ชูรัมย์

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว)

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว.ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

Executive summary

สัญญาเลขที่ RDG๕๑๒๐๐๑๔

ชื่อโครงการ โครงการทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัดพริกแคปซูลใน

การลดระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

หัวหน้าโครงการ ผศ. ดร. ปวีณา สนธิสมบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

ความสำคัญ/ความเป็นมา

ภาวะไขมันในเลือดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดหลอดเลือดอุดตัน (atherosclerosis) ที่ส่งผลต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคหลอดเลือดสมอง ปัญหาสำคัญของผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงคือการไม่ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาด้วยยาลดไขมันโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มสูงอายุที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจและสมอง อย่างไรก็ตาม ยาแผนปัจจุบันที่นำมาใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงนั้นเป็นยาที่มีราคาแพง เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาหลายชนิด และสามารถก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้

พริกเป็นพืชสมุนไพรที่ได้รับความนิยมในการลดไขมันในเลือด โดยพบว่าสารสำคัญ คือ capsaicin สามารถลดระดับ triglyceride, total cholesterol (TC) และ LDL-cholesterol (LDL-C) ในหนูทดลองและลดอัตราการเกิด lipid oxidation ในคนได้ ผู้วิจัยจึงมุ่งเน้นศึกษาฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือดและความปลอดภัยของสารสกัดพริกในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูงระยะเริ่มต้นที่ยังไม่เกิดภาวะแทรกซ้อน เพื่อใช้เป็นข้อมูลทางวิชาการในการส่งเสริมการใช้สารสกัดพริกเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงต่อไป

วัตถุประสงค์ของโครงการ

๑. เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของสารสกัดพริกในการลดระดับ LDL-cholesterol (LDL-C) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง
๒. เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของสารสกัดพริกในการลดระดับ total cholesterol (TC) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง
๓. เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของสารสกัดพริกในการลดระดับ triglyceride ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง
๔. เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของสารสกัดพริกในการเพิ่มระดับ HDL-cholesterol (HDL-C) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

๕. เพื่อประเมินความปลอดภัยของสารสกัดพริกในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

ผลการวิจัย

สารสกัดพริกที่ใช้ในการศึกษานี้สั่งซื้อจากบริษัทแอบบร้า (Abbra Corporation Ltd., Capsicum ๑๐๐๐๐๐ SHU O/S) ยาเม็ดสารสกัดพริกที่ผลิตได้ผ่านเกณฑ์ที่กำหนดทั้งเรื่องความแปรปรวนของน้ำหนัก ความกร่อน การแตกกระจายตัว และความแข็ง ผลการวิเคราะห์หาปริมาณ capsaicin ในยาเม็ดสารสกัดพริก ๒ มิลลิกรัมหลังเคลือบ พบว่ามีค่าเท่ากับ $2.9 - 3.1 \pm 0.2$ มิลลิกรัม/เม็ด ตามลำดับ และยาเม็ดมีค่าการแตกตัวภายใน ๓ นาที สำหรับเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของสารสกัดพริกชนิดแคปซูลความเข้มข้น ๒๐ และ ๖๐ มิลลิกรัมเท่ากับ $1.51 + 0.03$ และ $2.07 + 0.03$ นาที ตามลำดับ

ระยะแรกเป็นการศึกษาความปลอดภัยของการใช้สารสกัดพริกขนาด ๔ มิลลิกรัมต่อวันเป็นระยะเวลา ๒ สัปดาห์ มีอาสาสมัครสุขภาพดีเข้าร่วม ๑๒ ราย เป็นกลุ่มสารสกัดพริก จำนวน ๙ ราย และยาหลอก ๓ ราย โดยให้อาสาสมัครรับประทานสารสกัดพริกชนิดเม็ด ๒ มิลลิกรัมหรือยาหลอกวันละ ๒ ครั้ง อย่างไรก็ตาม กลุ่มสารสกัดพริกชนิดเม็ด ๕ ราย (ร้อยละ ๕๕.๖) ขอหยุดการศึกษาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง ขณะที่ในกลุ่มยาหลอกทั้ง ๓ รายไม่มีรายใดออกจากการศึกษาเลย จึงดำเนินการเปลี่ยนรูปแบบสารสกัดพริกเป็นชนิดแคปซูลที่แบ่งรับประทาน ๒ เวลา (เช้าและเย็น) แทน เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารที่เกิดขึ้น และลดอาการแสบร้อนในคอที่อาจเกิดจากการแตกตัวที่เร็วเกินไปของสารสกัดในรูปแบบเม็ด

ผลการศึกษาระยะที่ ๑ เกี่ยวกับความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดแคปซูล พบว่ากลุ่มสารสกัดพริก ๙ จาก ๑๐ ราย (ร้อยละ ๙๐) ออกจากการศึกษาจากการเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดแสบร้อนท้อง และท้องร่วง โดยอาสาสมัครที่ทนอาการไม่พึงประสงค์ของสารสกัดพริกชนิดแคปซูลได้อาจเนื่องจากมีน้ำหนักตัวมาก (๑๒๐ กิโลกรัม) จึงได้รับ capsaicin/กิโลกรัมในขนาดที่ต่ำกว่าผู้อื่นประมาณ ๒ เท่า

ดังนั้น capsaicin จากการศึกษานี้เป็นขนาดที่สูงเกินไปจนเกิดความเป็นพิษต่อระบบทางเดินอาหาร จึงต้องหยุดดำเนินการวิจัยก่อนกำหนด

การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

Capsaicin ๕.๘ – ๖.๒ มิลลิกรัมเป็นขนาดใช้ที่สูงและเป็นพิษต่อระบบทางเดินอาหาร แต่ผลการศึกษานี้ไม่ควรเป็นข้อจำกัดของการนำ capsaicin ไปใช้ประโยชน์ ควรเริ่มศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากขนาดใช้ capsaicin ที่ต่ำ (เช่น ๐.๑ มิลลิกรัม) จนไม่พบว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารจากการทบทวนวรรณกรรม

หน่วยงานที่นำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์ และใช้ประโยชน์ด้านไหน

หน่วยงานที่สนับสนุนทุนวิจัยเกี่ยวกับการใช้สมุนไพร โดยนำไปสนับสนุนงานวิจัยที่ต้องการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ capsaicin ในข้อบ่งใช้ใด ๆ แต่ต้องปรับลดขนาดใช้ capsaicin เพื่อป้องกันหรือลดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร

ชื่อเรื่อง	โครงการทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัดพริก แคปซูลในการลดระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง
ผู้วิจัย	ผศ. ดร. ปวีณา สนธิสมบัติ รศ. ดร. ศักดิ์ชัย วิทยาอารีย์กุล นพ. วิรัช ศิริกุลเสถียร อ. จันทิมา ชูรัมย์
คำสำคัญ	สารสกัดพริก, ไขมันในเลือดสูง

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-cholesterol, total cholesterol และ triglyceride, การเพิ่มระดับ HDL-cholesterol และเพื่อประเมินความปลอดภัยของสารสกัดพริกในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง การศึกษานี้ประกอบด้วยการเตรียมสารสกัดพริกชนิดเม็ดและแคปซูล เพื่อให้ได้ตามมาตรฐานที่กำหนดและมีปริมาณสารสำคัญที่เหมาะสมและการศึกษาทางคลินิก ๔ ระยะ โดยระยะแรกเป็นการศึกษาความปลอดภัยของการใช้สารสกัดพริกขนาด ๔, ๘ และ ๑๖ มิลลิกรัมต่อวันเป็นระยะเวลา ๒ สัปดาห์ของอาสาสมัครสุขภาพดี ระยะที่ ๒ – ๔ เป็นแบบ prospective, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study เพื่อศึกษา ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัดพริกในผู้ป่วยที่มีไขมันในเลือดสูง เป็นเวลา ๑๒ สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่ายาเม็ดสารสกัดพริกที่เตรียมได้มีคุณสมบัติ ได้แก่ ความแปรปรวนของน้ำหนัก ความหนา ความแข็ง และเวลาที่ใช้แตกตัวอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด (มีการแตกกระจายของเม็ดยาภายในเวลา ๓ นาที) และมีผลการวิเคราะห์ปริมาณ capsaicin ในยาเม็ดพริก ๒ มิลลิกรัมหลังเคลือบมีค่า $2.9 - 3.1 \pm 0.2$ มิลลิกรัม/เม็ด สำหรับผลการศึกษาความปลอดภัยสารสกัดพริกชนิดเม็ด มีอาสาสมัครสุขภาพดีเข้าร่วม ๑๒ ราย เป็นกลุ่มสารสกัดพริก จำนวน ๙ ราย และยาหลอก ๓ ราย ทั้งสองกลุ่มรับประทานสารสกัดพริก ๒ มิลลิกรัมหรือยาหลอกพร้อมอาหาร วันละ ๒ ครั้ง เป็นเวลา ๒ สัปดาห์ อย่างไรก็ตาม กลุ่มสารสกัดพริกชนิดเม็ด ๕ ราย (ร้อยละ ๕๕.๖) ขอยุติการศึกษาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง ขณะที่ไม่มีรายใดในกลุ่มยาหลอกออกจากการศึกษาเลย จึงดำเนินการเปลี่ยนรูปแบบสารสกัดพริกเป็นชนิดแคปซูล รับประทานครั้งละ ๑ แคปซูล (สารสกัดพริก ๒ มิลลิกรัม/แคปซูล) พร้อมอาหารเช้าและเย็น เป็นเวลา ๒ สัปดาห์ เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารที่เกิดขึ้นและลดอาการแสบร้อนในคอที่อาจเกิดจากการแตกตัวของสารสกัดในรูปแบบเม็ด ผลการศึกษาความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดแคปซูล พบว่ากลุ่มสารสกัดพริก ๙ จาก ๑๐ ราย (ร้อยละ ๙๐) ออกจากการศึกษาเพราะเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดแสบร้อนท้อง และท้องร่วง โดยอาสาสมัครที่ทนอาการไม่พึงประสงค์ของสารสกัดพริกชนิดแคปซูลได้ อาจเนื่องจากมีน้ำหนักตัวมาก

(๑๒๐ กิโลกรัม) จึงได้รับ capsaicin/กิโลกรัมในขนาดที่ต่ำกว่าผู้อื่นประมาณ ๒ เท่า เนื่องจาก capsaicin จากการศึกษานี้เป็นขนาดที่สูงเกินไปจนเกิดความเป็นพิษต่อระบบทางเดินอาหาร จึงต้องหยุดการศึกษาก่อนเวลาที่กำหนดและไม่ได้ดำเนินการต่อในส่วนการศึกษาระยะที่ ๒ - ๔

Title	Efficacy and safety of capsicum extract capsule on lipid profile in dyslipidemic patients
Authors	Paveena Sonthisombat, Assistant professor Sakchai Wittaya-areekul, Associate professor Wirat Sirikulsatein, MD Jantima Choorassamee
Keywords	Capsicum extract, dyslipidemia

ABSTRACT

Objectives: To study efficacy and safety of capsicum extract capsule in lowering LDL-cholesterol, total cholesterol and triglyceride, and increasing HDL-cholesterol levels of dyslipidemic patients.

Methods: This study had 2 parts, consisting of capsicum extract capsule production, to meet with standardized quality and have appropriate amount of capsaicin as an active ingredient, and phase 1 – 4 of prospective, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. Phase 1 was for safety assessment of 2-week capsicum extract capsule use in healthy volunteers, while phase 2 – 4 were to evaluate efficacy and safety of capsicum extract capsule in decreasing LDL-cholesterol and triglyceride levels of patients with hyperlipidemia. .

Results: Capsicum extract tablet was firstly formulated with weight variation, thickness, hardness, and disintegration time, which was within 3 minutes, were complied with acceptance criteria. The amount of capsaicin was $2.9 - 3.1 \pm 0.2$ mg in each 2-mg tablet. For placebo-controlled safety study, 9 and 3 healthy volunteers were randomized to capsaicin extract tablet and placebo group, respectively. Both groups took one tablet with meal twice day for 2 weeks. Unfortunately, 5 persons (55.6 %) of active group stopped taking tablets sooner secondary to moderate to severe gastrointestinal side effects, such as abdominal pain, nausea, vomiting and diarrhea, while all in placebo group had continued taking tablets for 2 weeks. To resolve the gastrointestinal disturbances and to prevent throat burning sensation due to rapid dispersion of the tablet, the investigators reformulated capsicum extract in capsule, taken twice daily with meals. Again, 9 of 10 volunteers (90 %) could not

tolerate nausea, vomiting, heartburn, and diarrhea symptoms from taking capsicum extract capsules. Only one with 120 kg body weight, in active group, finished his 2-week study. He might receive 2 times lower capsaicin dose than others with normal weight. The gastrointestinal toxicity of this capsaicin dose made the study stopped. Thus, phase 2 – 4 of the study were not initiated.

ประกาศคุณประการ

โครงการทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัดพริกแคปซูลในการลดระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงได้รับทุนอุดหนุนโครงการวิจัยจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) ฝ่ายเกษตร และได้รับความช่วยเหลือจากแพทย์ เกษัชกร พยาบาล และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ โรงพยาบาลพุทธชินราชพิษณุโลก และจากอาสาสมัครสุขภาพดีในการเข้าร่วมโครงการ ทำให้การวิจัยในครั้งนี้ลุล่วงไปได้ด้วยดี ผู้วิจัยจึงใคร่ขอขอบคุณมา ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดร. นันทวัน บุญยะประภัทร ผู้ประสานงานชุดโครงการ “สมุนไพรเพื่อคุณภาพชีวิต” ผู้ติดตามและประเมินผลโครงการ ที่ได้สละเวลาในการให้คำปรึกษา ข้อเสนอแนะและความรู้ต่าง ๆ ในกระบวนการทำและปรับปรุงโครงการวิจัย และให้ความกรุณาในการติดตามและประเมินผลโครงการเป็นอย่างสูง จนลุล่วงไปด้วยดี

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวรที่ได้อนุเคราะห์เวลาในการเตรียมสารสกัดพริกชนิดเม็ดและแคปซูลจนสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

คณะผู้วิจัย

สารบัญ

บทที่ ๑ บทนำ	๑
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	๑
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	๒
กรอบแนวความคิดของการวิจัย	๒
ขอบเขตการวิจัย	๒
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	๒
บทที่ ๒ เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	๓
บทบาทของ LDL กับ atherosclerosis	๓
พริกและสารประกอบสำคัญ	๓
Capsaicin และกลไกการออกฤทธิ์	๕
ข้อมูลการศึกษาในหลอดทดลอง สัตว์ทดลองและในคนเกี่ยวกับฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือด	๖
ผลของการใช้ capsaicin ขนาดต่ำต่อกระเพาะอาหาร	๗
ผลของการใช้ capsaicin ขนาดสูงต่อกระเพาะอาหาร	๙
ผลของการใช้ capsaicin ต่อการเปลี่ยนแปลงของระบบอื่น ๆ	๑๐
ปฏิกิริยาระหว่างยาของ capsaicin	๑๑
การศึกษาความเป็นพิษของ capsaicin	๑๑
บทที่ ๓ วิธีดำเนินการวิจัย	๑๓
การเตรียมสารสกัดพริก	๑๓
การสกัดพริกด้วยวิธี Soxhlet's extraction	๑๓
๑.๑ การเตรียมยาเม็ดสารสกัดพริก	๑๔
๑.๑.๑ ขั้นตอนการเตรียมแกรนูลสารสกัดพริก	๑๔
๑.๑.๒ ขั้นตอนการตอกเม็ด	๑๔
๑.๑.๓ ขั้นตอนการควบคุมคุณภาพยาเม็ด	๑๕
๑.๑.๔ ขั้นตอนการเคลือบฟิล์ม	๑๕
๑.๑.๕ ขั้นตอนการเก็บตัวอย่างสำหรับวิเคราะห์หาปริมาณ capsaicin	๑๖
๑.๑.๕.๑ สารสกัดตอนเริ่มต้น ๓ ตัวอย่าง	๑๖
๑.๑.๕.๒ แกรนูลพริกหลังจากอบแห้งเสร็จ	๑๖
๑.๑.๕.๓ ยาเม็ดพริกหลังจากตอกและเคลือบเสร็จเรียบร้อยแล้ว	๑๖

๑.๒ การเตรียมแคปซูลบรรจุสารสกัดพริก.....	๑๖
๑.๒.๑ ตำรับสารสกัดพริก	๑๖
๑.๒.๒ วิธีการเตรียมสารสกัดพริกแคปซูล	๑๘
รูปแบบการทดลองทางคลินิก	๑๘
สถานที่ทำการทดลองและวิเคราะห์ข้อมูล.....	๑๙
เกณฑ์เข้าร่วมการทดลองระยะที่ ๑ (inclusion criteria)	๑๙
เกณฑ์คัดออกจากการทดลองระยะที่ ๑ (exclusion criteria).....	๑๙
เกณฑ์เข้าร่วมการทดลองระยะที่ ๒ และ ๓ (inclusion criteria)	๒๐
เกณฑ์คัดออกจากการทดลองระยะที่ ๒ และ ๓ (exclusion criteria).....	๒๐
เกณฑ์เข้าร่วมการทดลองระยะที่ ๔ (inclusion criteria)	๒๑
เกณฑ์คัดออกจากการทดลองระยะที่ ๔ (exclusion criteria).....	๒๑
เกณฑ์หยุดการศึกษา.....	๒๑
วิธีดำเนินการ	๒๑
การศึกษาระยะที่ ๑.....	๒๑
การศึกษาระยะที่ ๒ - ๔	๒๒
เครื่องมือเก็บข้อมูล	๒๓
มาตรการปกป้องความปลอดภัยของอาสาสมัครขณะทำการทดลอง	๒๓
การประเมินผลการศึกษา.....	๒๔
การศึกษาระยะที่ ๑.....	๒๔
การศึกษาระยะที่ ๒ - ๔	๒๔
การวิเคราะห์ทางสถิติ	๒๕
บทที่ ๔ ผลการวิจัย.....	๒๖
๑. การเตรียมสารสกัดพริก	๒๖
๑.๑ การเตรียมยาเม็ดสารสกัดพริก	๒๖
๑.๒ การเตรียมแคปซูลบรรจุสารสกัดพริก.....	๒๖
๒. การศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัดพริก.....	๒๖
๒.๑ การศึกษาระยะที่ ๑ ความปลอดภัยของสารสกัดพริกในอาสาสมัครสุขภาพดี	๒๖
๒.๑.๑ ความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดเม็ดในอาสาสมัครสุขภาพดี	๒๖
๒.๑.๒ ความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดแคปซูลในอาสาสมัครสุขภาพดี	๒๖

๒.๒ การศึกษาระยะที่ ๒ – ๔ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัดพริกในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง.....	๒๖
การเตรียมสารสกัดพริก	๒๖
๑.๑ การเตรียมยาเม็ดสารสกัดพริก	๒๗
๑.๑.๑ การเคลือบฟิล์ม	๒๘
๑.๑.๒ การเก็บตัวอย่างสำหรับวิเคราะห์หาปริมาณ capsaicin.....	๒๙
๑.๑.๓ การวิเคราะห์หาปริมาณสาร capsaicin.....	๒๙
๑.๒ การเตรียมแคปซูลบรรจุสารสกัดพริก.....	๓๓
การศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัดพริก	๓๔
๒.๑ การศึกษาระยะที่ ๑ ความปลอดภัยของสารสกัดพริกในอาสาสมัครสุขภาพดี.....	๓๕
๒.๑.๑ การศึกษาระยะที่ ๑ ความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดเม็ด.....	๓๕
ผลการศึกษาระยะที่ ๑ ศึกษาความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดเม็ดในอาสาสมัครสุขภาพดี	๓๘
๒.๑.๒ การศึกษาระยะที่ ๑ ความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดแคปซูล	๓๙
ผลการศึกษาระยะที่ ๑ ความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดแคปซูลในอาสาสมัครสุขภาพดี.....	๔๒
๒.๒. การศึกษาระยะที่ ๒ – ๔ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัดพริก.....	๔๓
บทที่ ๕ บทสรุป.....	๔๔
สรุปและอภิปรายผลการวิจัย	๔๔
การนำผลการศึกษาไปใช้ประโยชน์.....	๔๕
ข้อจำกัดในการศึกษา.....	๔๕
ข้อเสนอแนะและแนวทางการแก้ไขปัญหา.....	๔๕
เอกสารอ้างอิง.....	๔๖
ภาคผนวก	๕๖
บทความสำหรับการเผยแพร่.....	๕๗
กิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการนำผลจากโครงการไปใช้ประโยชน์	๕๘

สารบัญรูปภาพ

ตารางที่ ๑	เกณฑ์มาตรฐานที่กำหนดสำหรับการผลิตยาเม็ดสารสกัดพริก	๑๕
ตารางที่ ๒	สูตรตำรับและหน้าที่ของส่วนประกอบของน้ำยาเคลือบฟิล์ม	๑๕
ตารางที่ ๓	แผนภูมิมาตรฐานของสาร capsaicin (๒๒ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๕๒)	๑๖
ตารางที่ ๔	ตำรับสารสกัดพริก ๒.๐ มิลลิกรัม/แคปซูล ขนาด ๕๐๐ มิลลิกรัม/แคปซูล	๑๗
ตารางที่ ๕	ตำรับยาหลอก ขนาด ๕๐๐ มิลลิกรัม/แคปซูล	๑๗
ตารางที่ ๖	ความแปรปรวนของน้ำหนัก ความหนา และความแข็ง ของยาเม็ดสารสกัดพริก	๒๗
ตารางที่ ๗	ผลการประเมินการแตกกระจายตัวของยาเม็ดพริก ๖ เม็ด	๒๘
ตารางที่ ๘	ผลการประเมินยาเม็ดสารสกัดพริกที่ผลิตได้	๒๘
ตารางที่ ๙	ผลการวิเคราะห์ปริมาณ capsaicin ในสารสกัดพริก	๓๐
ตารางที่ ๑๐	ผลการวิเคราะห์ปริมาณ capsaicin ในแกรนูลสารสกัดพริก	๓๐
ตารางที่ ๑๑	ผลการวิเคราะห์ปริมาณ capsaicin ในยาเม็ดสารสกัดพริกก่อนเคลือบ (Lot ๑)	๓๐
ตารางที่ ๑๒	ผลการวิเคราะห์ปริมาณ capsaicin ในยาเม็ดสารสกัดพริกก่อนเคลือบ (Lot ๒)	๓๑
ตารางที่ ๑๓	ผลการวิเคราะห์ปริมาณ capsaicin ในยาเม็ดสารสกัดพริกหลังเคลือบ (Lot ๑)	๓๒
ตารางที่ ๑๔	ผลการวิเคราะห์ปริมาณ capsaicin ในยาเม็ดสารสกัดพริกหลังเคลือบ (Lot ๒)	๓๒
ตารางที่ ๑๕	ความแปรปรวนของน้ำหนักของยาแคปซูลสารสกัดพริก	๓๓
ตารางที่ ๑๖	ผลการประเมินการแตกกระจายตัวของสารสกัดพริก ๖ แคปซูล (ความเข้มข้น ๒๐ และ ๖๐ มิลลิกรัม/แคปซูล)	๓๔
ตารางที่ ๑๗	คุณลักษณะของผู้เข้าร่วมการศึกษาค่าความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดเม็ด	๓๖
ตารางที่ ๑๘	สัญญาณชีพ ผลการตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ก่อน และหลังเข้าร่วมการศึกษาค่าความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดเม็ด	๓๖
ตารางที่ ๑๙	อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังได้รับสารสกัดพริกชนิดเม็ดหรือยาหลอก	๓๘
ตารางที่ ๒๐	คุณลักษณะของผู้เข้าร่วมการศึกษาค่าความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดแคปซูล)	๓๙
ตารางที่ ๒๑	สัญญาณชีพ ผลการตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ก่อน และหลังเข้าร่วมการศึกษาค่าความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดแคปซูล	๔๐
ตารางที่ ๒๒	อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังได้รับสารสกัดพริกชนิดแคปซูลหรือยาหลอก	๔๒
ตารางที่ ๒๓	วัตถุประสงค์ กิจกรรมที่วางแผนไว้ และกิจกรรมที่ดำเนินการมา และผลที่ได้รับตลอดโครงการ	๕๙
ตารางที่ ๒๔	ระดับความรุนแรงของอาการทางคลินิกหรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	๖๓
ตารางที่ ๒๕	เกณฑ์การแบ่งระดับความรุนแรงของอาการทางคลินิกหรือผลตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ	๖๓

สารบัญตาราง

รูปที่ ๑	ชื่อและโครงสร้างทางเคมีของสาร capsaicinoids	๔
รูปที่ ๒	มาตรฐานความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้ peak และความเข้มข้นของสาร capsaicin	๒๙

บทที่ ๑

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะไขมันในเลือดสูงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญปัญหาหนึ่ง เนื่องจากภาวะดังกล่าวถือเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดหลอดเลือดอุดตัน (atherosclerosis) ที่ส่งผลต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคหลอดเลือดสมอง จากรายงานสถิติของกระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทยพบภาวะไขมันในเลือดสูงเกิดขึ้นในเพศหญิงและชายร้อยละ ๑๗ และ ๑๔ ตามลำดับ โดยความชุกของภาวะไขมันในเลือดสูงพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามอายุ) และพบความชุกสูงสุดในเพศหญิงและเพศชายกลุ่มอายุ ๖๐ - ๖๙ ปี (ร้อยละ ๓๓) และ ๔๕ - ๕๙ ปี (ร้อยละ ๒๐) ตามลำดับ ขณะที่พบความชุกต่ำสุดในกลุ่มประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือ อย่างไรก็ตาม ผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดสูงร้อยละ ๘๗ ไม่เคยทราบมาก่อนว่าตนเองมีพยาธิสภาพดังกล่าวและมีเพียงร้อยละ ๙ ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการรักษาด้วยยาแผนปัจจุบัน^๑ ดังนั้น ปัญหาสำคัญของผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงคือการไม่ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาด้วยยาลดไขมันโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มสูงอายุที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจและสมอง นอกจากนี้ ยังพบว่ายาแผนปัจจุบันที่นำมาใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงนั้นเป็นยาที่มีราคาแพงเกิด ปฏิกริยาระหว่างยาหลายชนิด และสามารถก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้

พริก (chilli) เป็นพืชสมุนไพรที่ได้รับความสนใจในการลดไขมันในเลือด โดยพบว่าสารสำคัญคือ capsaicin สามารถลดระดับ triglyceride, total cholesterol (TC) และ LDL-cholesterol (LDL-C) ในหนูทดลองได้และลดอัตราการเกิด lipid oxidation ในคนได้ เพื่อให้พริกเป็นการรักษาทางเลือกของผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงและเพื่อลดค่าใช้จ่ายในการซื้อยาลดไขมันในเลือดจากต่างชาติซึ่งมีราคาแพง การศึกษานี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อทดสอบประสิทธิภาพของสารสกัดพริกต่อระดับ LDL-C, TC, triglyceride และ HDL-cholesterol (HDL-C) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

ผลการตรวจสุขภาพของบุคลากรสาธารณสุขในโรงพยาบาลพุทธชินราช ประจำปี ๒๕๕๐ จำนวน ๕๘๔ คน พบว่าร้อยละ ๔๐.๔๑ (๒๓๖ คน), ๔๑.๑๐ (๒๔๐ คน) และ ๑๘.๔๙ (๑๐๘ คน) มีระดับ cholesterol ในเลือดต่ำกว่า ๒๐๐, ๒๐๐ - ๒๓๕ และ มากกว่า ๒๔๐ มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ^๒ ซึ่งผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดสูงเหล่านี้ยังไม่ได้รับการรักษาแต่อย่างใด ดังนั้น ผู้วิจัยจึงมุ่งเน้นศึกษาฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือดและความปลอดภัยของสารสกัดพริกในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูงในระยะเริ่มต้นที่ยังไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ เพื่อจะได้เป็นข้อมูลทางวิชาการสำหรับการพิจารณาส่งเสริมการใช้สารสกัดพริกเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงต่อไป ทั้งนี้ การนำสารสกัดพริกมาพัฒนาเพื่อประยุกต์ใช้เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง ซึ่งไม่เพียงแต่เป็นการรักษาทางเลือกของผู้ป่วยไขมันในเลือดสูง แต่ยังเป็นทางเลือกค่าใช้จ่ายเพื่อซื้อยาลดไขมันในเลือดจากต่างชาติซึ่งมีราคาแพง และยังเป็นเสริมสร้างศักยภาพการพึ่งพาตนเองของประเทศไทยอีกด้วย

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของสารสกัดพริกในการลดระดับ LDL-cholesterol (LDL-C) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของสารสกัดพริกในการลดระดับ total cholesterol (TC) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของสารสกัดพริกในการลดระดับ triglyceride ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของสารสกัดพริกในการเพิ่มระดับ HDL-cholesterol (HDL-C) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

เพื่อประเมินความปลอดภัยของสารสกัดพริกในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

กรอบแนวความคิดของการวิจัย

สารสกัดพริกสามารถลดระดับ LDL-C, TC และ triglyceride และเพิ่มระดับ HDL-C โดยไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

ขอบเขตการวิจัย

เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของสารสกัดพริกต่อระดับ LDL-C, TC, triglyceride และระดับ HDL-C และความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง ที่เข้ารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพุทธชินราชพิษณุโลก

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

สารสกัดพริกแคปซูลมีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C, total cholesterol, triglyceride และเพิ่มระดับ HDL-C ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละของ LDL-C, total cholesterol, triglyceride ที่ลดลงและร้อยละของ HDL-C ที่เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังใช้สารสกัดพริกแคปซูล) และสารสกัดพริกแคปซูลมีความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง (ร้อยละของผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้สารสกัดพริกแคปซูล) จึงสามารถใช้เป็นทางเลือกในการรักษาโรคไขมันในเลือดสูง

บทที่ ๒

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

บทบาทของ LDL กับ atherosclerosis

Low density lipoprotein (LDL) ทำหน้าที่เป็นตัวขนส่ง cholesterol และขบวนการ oxidation ของ LDL เป็นจุดเริ่มต้นของการสร้างและการดำเนินไปของ atherosclerosis ผลการศึกษาโดย Framingham และ Fedrickson และคณะพบว่า การมีระดับ LDL เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งในการเกิดภาวะ coronary heart disease ทั้งในผู้ที่มีอายุน้อยกว่า ๕๐ และอายุ ๕๐ – ๘๐ ปี^๕ ผลการศึกษาโดย Hussein และคณะพบว่า กลไกป้องกันหลอดเลือดแข็งของ fluvastatin นอกเหนือจากการลดระดับไขมันในเลือดแล้วยังเกิดจากความสามารถในการลดขบวนการ LDL oxidation โดยการเปลี่ยนประจุบนผิวของ LDL-C ที่ fluvastatin เข้าไปจับแล้วส่งผลให้มีการขนส่ง LDL-C ออกจากหลอดเลือด^๕ ซึ่ง LDL-C ที่ผ่านขบวนการ oxidation จะมีความสามารถในการเกาะติดที่ผนังหลอดเลือดแดงและเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิดหลอดเลือดตีบแข็งต่อไป^๖ การลดขบวนการ oxidation ของ LDL-C นี้เกิดขึ้นจากการใช้ lovastatin, simvastatin และ pravastatin เช่นเดียวกัน ดังนั้น การลดขบวนการ LDL oxidation จึงสามารถป้องกันการดำเนินของ atherosclerosis ได้โดยไม่ขึ้นกับระดับ LDL-C ที่ลดลง^{๖,๗} อย่างไรก็ตาม ยังมี lipoproteins ชนิดอื่น นอกจาก LDL-C ที่สามารถผ่านขบวนการ oxidation แล้วทำให้เกิดหลอดเลือดตีบแข็งได้^๗

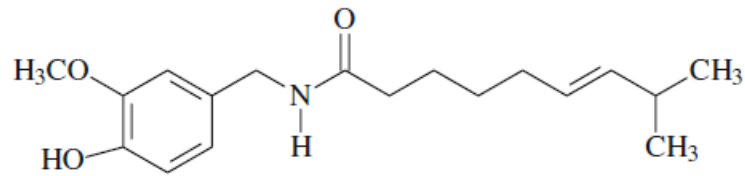
พริกและสารประกอบสำคัญ

พริก (chilli) เป็นพืชสมุนไพรในตระกูล Solanaceae และเป็นสารให้รสเผ็ดที่นิยมใช้ในหลายประเทศทั่วโลก พริกที่นิยมปลูกในประเทศไทยมี ๓ ชนิด ได้แก่ Capsicum annum L. (ตัวอย่างเช่น พริกชี้ฟ้า พริกมัน พริกหวาน พริกหยวกและพริกยักษ์ เป็นต้น), Capsicum chinensis Jacq. (ตัวอย่างเช่น พริกฮานาบาโร พริกเล็บมือนาง และพริกน้อย เป็นต้น) และ Capsicum frutescens Linn. (ตัวอย่างเช่น พริกทาบาสโก และพริกชี้หนู เป็นต้น)^๘

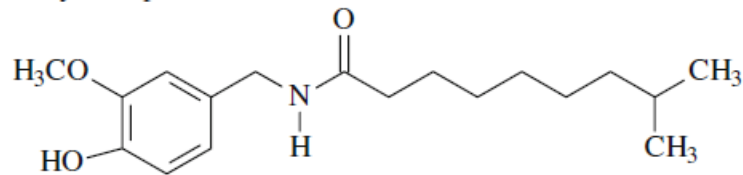
สารที่ก่อให้เกิดกลิ่นและความเผ็ดร้อนในพริก คือ capsaicinoids ซึ่งเป็นสาร alkaloids ที่มีโครงสร้างหลักเป็น ๓-hydroxy-๔-methoxy-benzylamide (vanilloid) pharmacophore Capsaicinoids ประกอบด้วยสารต่าง ๆ หลายชนิด แม้ว่าสัดส่วนของสารใน capsaicinoids มีความหลากหลายจากแต่ละการศึกษา แต่พบว่าสารประกอบหลักของ capsaicinoids คือ capsaicin ผลการศึกษาโดยบัญญัติและคณะรายงานสัดส่วนของ capsaicinoids ดังนี้ capsaicin (ร้อยละ ๔๖ – ๔๗), dihydrocapsaicin (ร้อยละ ๒๑ – ๔๐), nordihydrocapsaicin (ร้อยละ ๒ – ๑๑), homocapsaicin (ร้อยละ ๐.๖ – ๒) และ homodihydrocapsaicin (ร้อยละ ๑ – ๒)^๙ ซึ่งแตกต่างจากรายงานของชวนพิศที่พบว่า capsaicinoids ประกอบด้วย capsaicin และ hydrocapsaicin ร้อยละ ๗๐ และ ๒๒ ตามลำดับ^{๑๐} และ Bennett รายงานเกี่ยวกับสัดส่วนของ capsaicinoids ใน Capsicum annum ว่าประกอบด้วย capsaicin (ร้อยละ ๖๙), dihydrocapsaicin (ร้อยละ ๒๒),

nordihydrocapsaicin (ร้อยละ ๗), homocapsaicin (ร้อยละ ๑) และ homodihydrocapsaicin (ร้อยละ ๑)^{๑๑} โครงสร้างของ capsaicinoids ชนิดต่าง ๆ แสดงดังรูปที่ ๑

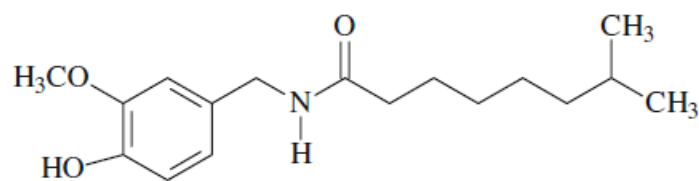
Capsaicin



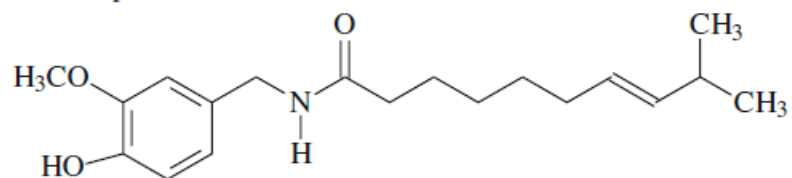
Dihydrocapsaicin



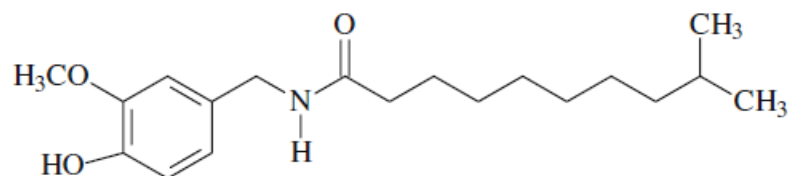
Nordihydrocapsaicin



Homocapsaicin



Homodihydrocapsaicin



รูปที่ ๑ ชื่อและโครงสร้างทางเคมีของสาร capsaicinoids^{๑๑}

Capsaicin และกลไกการออกฤทธิ์

Capsaicin (trans-8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide) ในความหมายที่ใช้จากวรรณกรรม ต่าง ๆ อาจหมายถึงสาร capsaicin เพียงชนิดเดียวหรือใช้เรียกสารสกัดจากผล Capsicum ที่ประกอบด้วย capsaicin และสาร capsaicinoids อื่น (Capsaicin USP ๒๙)

Capsaicin พบมากที่ผนังชั้นในของผล ใต้ ผนังชั้นระหว่างเซลล์และรกของพริก โดย capsaicin ที่พบในรอกจะมีปริมาณสูงถึงร้อยละ ๘๙ ของปริมาณทั้งหมดในผลพริก ส่วนในเมล็ดพบเพียงร้อยละ ๑๐.๘ เท่านั้น ผลการวิเคราะห์ปริมาณสาร capsaicinoids (capsaicin และ dihydrocapsaicin) จากพริกสายพันธุ์ต่าง ๆ ในพื้นที่จังหวัดภาคใต้ตอนล่างจำนวน ๑๐ สายพันธุ์พบว่าพริกชี้หนูและพริกขี้หนูมีสาร capsaicinoids มากที่สุด ขณะที่พบสารดังกล่าวต่ำที่สุดในพริกหยวก^๒ ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์ปริมาณ capsaicin ของพริกหลายสายพันธุ์ในพื้นที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่พบว่าพริกชี้หนูสวนมีปริมาณ capsaicin สูงที่สุดคือ ๔.๓๔๔ มิลลิกรัม/กิโลกรัม^๓ ขณะที่ Thapa รายงานว่าผลของพืชตระกูล Capsicum ประกอบด้วย capsaicin ๒.๑๙ – ๑๙.๗๓ มิลลิกรัม/น้ำหนักผลแห้ง ๑ กรัม^{๓๓} ในพริกแห้งที่มีจำหน่ายในท้องตลาดจะมี capsaicin ตั้งแต่ ๐ - ๓๖๐ มิลลิกรัม/กิโลกรัมและถ้าหากพริกใดมี capsaicin สูงกว่า ๕๐ มิลลิกรัม/กิโลกรัมจะมีรสเผ็ดร้อนมาก

Capsaicin กระตุ้นตัวรับ capsaicin หรือที่เรียกว่า transient receptor potential vanilloid of type-๑ (TRPV๑) บน afferent nociceptive neurons^{๑๔, ๑๕} เมื่อตัวรับ TRPV๑ ถูกกระตุ้น จะหลั่ง peptide transmitters เช่น calcitonin gene-related peptide (CGRP), somatostatin, tachykinins substance P และ neurokinin A^{๑๖-๑๘} จากปลายประสาทเพื่อควบคุมการทำงานของหลอดเลือดอาหาร กระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก ทางเดินหายใจ ไต หัวใจและหลอดเลือด^{๑๙-๒๖} แล้วทำให้เกิดการรับรส รับความรู้สึก ควบคุมอุณหภูมิ รู้สึกปวดแสบปวดร้อน รู้สึกปวดและปวดมากกว่าปกติเมื่อได้รับสิ่งกระตุ้นที่ปกติทำให้เกิดความปวด (hyperalgesia) ปวดเมื่อได้รับสิ่งกระตุ้นที่ปกติไม่ทำให้เกิดความปวด (allodynia) ผื่นแดง/เยื่อแดง (erythema)^{๒๗} และ gastro-esophageal reflux ของน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร^{๒๘} ผลการศึกษา in vitro พบว่า capsaicin ๕๐ มิลลิกรัม/กิโลกรัม เพิ่มการหลั่ง CGRP ชนิด alpha ส่งผลเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจหนู rat (positive inotropic action และ vasorelaxation)^{๒๙} และลดการหลั่งเอนไซม์ creatine kinase จากการลดการสร้าง tumor necrosis factor-alpha ทำให้สามารถชะลอการเกิดหัวใจขาดเลือดได้นาน ๒๔ – ๔๘ ชั่วโมงหลังได้รับ capsaicin^{๓๐-๓๒} ขณะที่ capsaicin ในขนาดต่ำกว่า ๑๐๐ ไมโครกรัม/กิโลกรัม จะกระตุ้นการทำงานของ capsaicin-sensitive afferent nerve (CSAN) ทำให้เกิดการแพร่กลับของ H⁺ จาก lumen เข้าสู่เซลล์ จึงลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร^{๓๓} และช่วยสมานแผลที่เยื่อกระเพาะอาหาร^{๓๔,๓๕} อย่างไรก็ตาม capsaicin สูงกว่า ๑๐๐ ไมโครกรัม/กิโลกรัม จะลดความไวในการทำงานของ CSAN^{๑๔} เมื่อไม่นานมานี้ ผลการศึกษาพบว่า capsaicin และ dihydrocapsaicin ยับยั้ง platelet aggregation และฤทธิ์ของ clotting factors VIII และ IX^{๓๖} ซึ่งอาจส่งผลป้องกันและลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยฤทธิ์นี้อาจเกิดขึ้นจากการที่ capsaicin ไปเปลี่ยนแปลงความสามารถในการเข้าออกของสารน้ำและ ion ที่เยื่อ platelet^{๓๗}

อย่างไรก็ตาม มีรายงานการพบตัวรับ TRPV1 บนผิว platelet ด้วย^{๓๘} ดังนั้น capsaicin อาจไปเหนี่ยวนำการหลั่ง Ca^{2+} จากภายในเซลล์ platelet แล้วส่งผลต่อ ADP และ thrombin จึง ต้องรอผลการศึกษานับสนุนการออกฤทธิ์ของ capsaicinoids ในการเป็น anti-hemostatic ต่อไป

ในอดีต capsaicin เป็นสารที่ได้รับความสนใจในการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการรักษาและบรรเทาอาการปวดจากโรคต่าง ๆ^{๓๙} เช่น rheumatoid arthritis, osteoarthritis, diabetic neuropathy, post-herpetic neuralgia, post-mastectomy pain syndrome, cluster headache และ reflex sympathetic dystrophy จากกลไกที่ capsaicin จับกับ afferent neurons ของ dorsal root ganglia แล้วก่อให้เกิดการหลั่ง substance P (สารสื่อประสาทนำความเจ็บปวดไปยังระบบประสาทส่วนกลาง) จนหมดไป^{๔๐} นอกจากนี้ ยังพบว่า capsaicin มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง^{๔๑, ๔๒}, ต้านการอักเสบ, antioxidant ลดความอ้วน และลดไขมันในเลือด^{๔๓}

ข้อมูลการศึกษาในหลอดทดลอง สัตว์ทดลองและในคนเกี่ยวกับฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือดของ capsaicin

กลไกที่ capsaicin สามารถลดไขมันในเลือดได้ เกิดจากการที่ capsaicin ไปกระตุ้น TRPV1 บนเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดและ aorta จึงเพิ่มการนำ cholesterol ออกจากเซลล์จากการเพิ่มการทำงานของ ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) และลดการนำ cholesterol กลับเข้าในเซลล์หลอดเลือดของหนู mice จากการลดจำนวน LDL receptor-related protein 1 (LRP1)^{๔๔}

ผลการศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงพบว่า capsaicin ลดไขมันใน adipocytes โดยการเพิ่มขบวนการ hydrolysis ของ triacylglycerol ใน adipocytes^{๔๕} และพบว่า capsaicin ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงรูปร่างหน้าตาของเซลล์และเหนี่ยวนำให้ adipocytes เกิดขบวนการ apoptosis^{๔๖} นอกจากนี้ การศึกษา in vivo ของการได้รับ capsaicin ต่อเนื่องเป็นเวลา ๒๔ สัปดาห์พบว่าไขมันที่สะสมและ atherosclerotic lesions ลดลงใน aortic sinus และ thoraco-abdominal aorta^{๔๔}

Kawada และคณะทำการศึกษาฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือดของ capsaicin ที่มีความเข้มข้นร้อยละ ๐.๐๑๕ ในหนูทดลองที่ได้รับอาหารประเภทไขมันสูง พบว่า capsaicin ไม่มีผลต่อการดูดซึมของไขมัน แต่สามารถลดระดับ triglyceride และลดการสะสมของ perirenal adipose tissue อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยผลดังกล่าวจะแปรผันตรงตามความเข้มข้นของ capsaicin ที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม capsaicin ไม่มีผลต่อระดับ total cholesterol ของหนูทดลอง^{๔๗} ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของสุวรรณและคณะที่พบว่า การให้สารสกัดพริกและผลิตภัณฑ์พริก ขนาด ๐.๒๕ - ๔.๐ มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ประกอบด้วย capsaicinoids ๐.๐๐๖ - ๐.๐๙๕ มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) เป็นเวลา ๘ สัปดาห์แก่หนูที่มีภาวะ cholesterol สูงจากการเหนี่ยวนำให้เกิดขึ้นด้วยการให้อาหารที่มี cholesterol สูงเป็นเวลา ๔ สัปดาห์สามารถลดระดับ total cholesterol และ LDL-C ได้ใกล้เคียงกับผลจากการใช้ simvastatin ขนาด ๔๐ มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วันเมื่อเทียบกับหนูกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่สามารถลดระดับ total cholesterol และ LDL-C ให้มีระดับใกล้เคียงกับหนูปกติ^{๔๘} ขณะที่ผลการศึกษาโดย Manjunatha^{๔๙} ในหนูทดลอง (rat) ที่ได้รับอาหารไขมันสูง (ร้อยละ ๓๐) พบว่าหนูที่ได้รับ capsaicin ร้อยละ ๐.๐๑๕ เป็น

ส่วนประกอบในอาหาร (๑๐ เท่าของ capsaicin ในอาหารที่ชาวอินเดียได้รับต่อวัน^{๕๐}) มี total cholesterol, triglyceride และ LDL/VLDL fraction ลดลงร้อยละ ๒๓, ๑๔ และ ๒๒ ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{๕๔} และสามารถลด total cholesterol และ triglyceride ในตับได้สูงถึง ร้อยละ ๔๐ และ ๒๐ ตามลำดับ^{๕๔} ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาระดับไขมันในเลือดของอาสาสมัคร สุขภาพดีจำนวน ๒๗ คนที่มีระดับเฉลี่ยของ total cholesterol, LDL-C, HDL-C และ triglyceride เท่ากับ ๒๒๒, ๑๕๒, ๕๕ และ ๑๕๐ มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ และรับประทานพริกชี้ฟ้า (cayenne) สดสับวันละ ๓๐ กรัม เป็นเวลา ๔ สัปดาห์ โดย Ahuja และคณะไม่พบว่าอาสาสมัครที่ได้รับพริกสดสับมีระดับ LDL-C, HDL-C, triglyceride และ total cholesterol แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากระดับไขมันของกลุ่มควบคุม^{๕๕} อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ทำในคนจำนวนน้อย (๑๔ ราย) และมีระยะเวลาในการศึกษาสั้นเกินไป

ผลการศึกษา in vitro พบว่าสารสกัดพริก capsaicin และ dihydrocapsaicin ๐.๑ – ๓ ไมโครโมลสามารถลดการเกิด LDL oxidation ครั้งแรกและชะลออัตราการเกิดปฏิกิริยาดังกล่าว^{๕๖} โดยความสามารถนี้แปรผันตรงกับความเข้มข้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่า LDL ที่ได้รับ capsaicin และ dihydrocapsaicin ๐.๕ – ๐.๗ ไมโครโมลเกิด oxidation ครั้งแรกช้ากว่า LDL ของกลุ่มควบคุมถึง ๑.๕ เท่า^{๕๖} ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบว่าอาสาสมัครสุขภาพดีที่รับประทาน พริกสับสด ๓๐ กรัม/วันเป็นเวลาติดต่อกัน ๔ สัปดาห์ มีอัตราการเกิด lipid oxidation ต่ำกว่าของกลุ่มควบคุมถึงร้อยละ ๑๐.๔ ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0๕$)^{๕๗} อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาของ Kempaiah และคณะพบว่าหนู rat ที่ได้รับ capsaicin ร้อยละ ๐.๐๑๕ ในอาหารปกติ มี cholesterol ลดลงจากการลดอัตราการ oxidation ของ LDL แต่ไม่พบว่าอัตราการเกิด lipid oxidation ในกลุ่มของหนูที่ถูกทำให้มีภาวะ hypercholesterolemia มีค่าแตกต่างกับกลุ่มควบคุม^{๕๘} โดยสาเหตุที่ capsaicin ลด LDL oxidation ได้น้อยในหนูที่มีระดับ cholesterol สูงในเลือดอาจเป็นผลมาจากภาวะ hypercholesterolemia ที่ส่งผลให้เกิด LDL oxidation ในอัตราต่ำอยู่แล้ว^{๕๙}

ผลของการใช้ capsaicin ขนาดต่ำต่อกระเพาะอาหาร

เคยเป็นที่เชื่อกันว่าการรับประทานพริกอาจก่อให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารจากฤทธิ์ระคายเคืองและกระตุ้นการหลั่งกรดของมัน ผลการศึกษาเมื่อไม่นานมานี้กลับพบว่าการได้รับ capsaicin ขนาดต่ำ (ในปริมาณเป็นนาโนกรัม/กิโลกรัม ถึง ไมโครกรัม/กิโลกรัม) ทางหลอดอาหาร กระเพาะอาหาร และลำไส้เล็ก สามารถลดการหลั่งกรด เพิ่มการไหลเวียนของเลือดที่เยื่อบุของทางเดินอาหาร เพิ่มการหลั่ง bicarbonate และ mucus^{๒๒, ๒๓} จึงสามารถป้องกันเยื่อบุทางเดินอาหารจากการทำลายโดยสารหรือภาวะต่าง ๆ เช่น hydrochloric acid, ammonia, ethanol, aspirin, indomethacin หรือ hemorrhagic shock ได้^{๒๖, ๕๔} และช่วยในการสมานแผลด้วย^{๒๒}

สำหรับกลไกการป้องกันดังกล่าว พบว่า capsaicin ก่อให้เกิดการหลั่ง neuropeptides รวมถึง calcitonin gene-related peptide (CGRP) จาก primary afferent neuron ส่งผลให้มีเลือดมาเลี้ยงที่เยื่อบุกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้นจากการขยายหลอดเลือดขนาดเล็ก^{๑๖, ๓๕, ๕๕} อย่างไรก็ตาม ระดับ CGRP เพิ่มขึ้นชั่วคราวภายใน ๒๐ – ๓๐ นาทีหลังจากการได้รับ capsaicin^{๕๖} และจาก

การที่เลือดมาเลี้ยงที่เยื่อกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น พบว่าทำให้ลดการสะสมของ H+ ในชั้น submucosa จึงลดการหลั่งกรดได้

ความสามารถในการยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารเรียงลำดับจากมากไปน้อย ดังนี้ cimetidine > omeprazole > atropine > capsaicin^{๕๗} ดังนั้น ขนาดใช้ capsaicin ในยับยั้งการหลั่งกรดและการทำลายเยื่อกระเพาะอาหารจึงสูงที่สุด รองลงมา ได้แก่ atropine, omeprazole และ cimetidine ตามลำดับ^{๕๘} ผลการศึกษาในหนู rat พบว่า capsaicin ในขนาดต่ำ ๐.๐๐๕ – ๑.๘ ไมโครกรัม/กิโลกรัม ยับยั้งการหลั่งกรดในส่วน pylorus^{๓๓, ๕๙} ขณะที่ผลการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่าการรับประทาน capsaicin ๐.๑ – ๐.๘ มิลลิกรัม ยับยั้งการหลั่งกรด^{๖๐, ๖๑} และการได้รับ capsaicin ๐.๑ – ๐.๘ มิลลิกรัม ทางกระเพาะอาหารลดการหลั่งกรด และลดการทำลายเยื่อกระเพาะอาหารจากการได้รับ ethanol และยับยั้งการเกิด microbleeding จากการได้รับ indomethacin ๗๕ มิลลิกรัม/วันร่วมด้วยในอาสาสมัครสุขภาพดี^{๖๑} แต่การได้รับ capsaicin ๑.๒ มิลลิกรัม/วันเป็นเวลา ๒ สัปดาห์ก่อนได้รับ indomethacin ไม่สามารถป้องกันการเกิด microbleedingได้^{๖๑}

Mozsik และคณะ ทำการศึกษาผลของการให้ capsaicin ๑๐๐ – ๘๐๐ ไมโครกรัม (๑ – ๘ ไมโครกรัม/มิลลิลิตรของสารละลาย sodium chloride ๑๐๐ มิลลิลิตร) ผ่านทาง orogastric tube แก่อาสาสมัครสุขภาพดี ๑๐ ราย^{๖๐} ผลการศึกษาพบว่าการยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารโดยการยับยั้ง CSAN ขึ้นกับขนาดของ capsaicin โดย capsaicin ขนาด ๔๐๐ ไมโครกรัมสามารถยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารได้ร้อยละ ๕๐ และการยับยั้งกรดเกิดขึ้นเป็นเวลา ๑ ชั่วโมงหลังได้รับ capsaicin นอกจากนี้ ยังพบการเพิ่ม gastric emptying จากการได้รับ capsaicin ในขนาด ๔๐๐ ไมโครกรัม^{๖๒}

ขณะที่ความสามารถในการป้องกันเยื่อกระเพาะอาหารถูกทำลายจากสารเคมีเรียงลำดับจากมากไปน้อย ดังนี้ cimetidine > omeprazole > vitamin A > β -carotene > atropine > PGI^๒ > capsaicin^{๕๗} Capsaicin ๒ – ๕ มิลลิกรัมให้ทางกระเพาะอาหารสามารถป้องกันการทำลายเยื่อทางเดินอาหารจาก ethanol ของหนู Sprague-Dawley rats เพศผู้ได้^{๖๓} ซึ่งการป้องกันเยื่อทางเดินอาหารถูกทำลายโดย capsaicin ไม่ได้เกิดจากการหลั่ง prostaglandin^{๖๔} ซึ่งสอดคล้องกับผลการสังเกตการณ์ในชาวสิงคโปร์ที่มีอุบัติการณ์การเกิด ulcer disease แปรผกผันกับปริมาณพริกที่รับประทาน โดยพบว่าผู้ที่รับประทานพริกในปริมาณมากกว่าและบ่อยกว่ามีความเสี่ยงในการเกิด peptic ulcer เป็น ๐.๔๗ เท่าของผู้ที่รับประทานพริกในปริมาณน้อยกว่า^{๖๕} นอกจากนี้ ยังพบว่าการรับประทานพริก ๒๐ กรัมร่วมกับน้ำ ๒๐๐ มิลลิลิตรก่อนรับประทาน aspirin ๖๐๐ มิลลิกรัม เป็นเวลาครึ่งชั่วโมงสามารถลดการทำลายเยื่อกระเพาะอาหารได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ดื่มน้ำเปล่า ๒๐๐ มิลลิลิตรอย่างเดียว^{๖๖}

นอกจากนี้ ผลการสำรวจทางระบาดวิทยาของประเทศสิงคโปร์ยังพบว่าคนจีนในสิงคโปร์เกิดแผลในกระเพาะอาหารมากเป็นสามเท่าของชาวมลายูและชาวอินเดียผู้ที่บริโภคพริกในชีวิตประจำวันมากกว่า^{๖๗} และผลการศึกษาโดย Kang และคณะพบว่าการได้รับ capsaicin ๒ และ ๕ มิลลิกรัมในรูปแบบ intragastric และ subcutaneous และการรับประทานพริกในขนาด ๒๐๐ มิลลิกรัมครั้ง

เดียวหรือ ๒๐๐ มิลลิกรัม/วันเป็นเวลา ๔ สัปดาห์สามารถป้องกันการเกิดแผลของเยื่อกระเพาะอาหารและเพิ่มปริมาณเมือกในกระเพาะอาหารของหนู^{๖๓} เช่นเดียวกับผลการศึกษาโดย Teng และคณะพบว่า capsaicin ๕ มิลลิกรัมสามารถลดการทำลายเยื่อกระเพาะอาหารในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิด hemorrhagic shock ได้^{๖๔} แต่การได้รับ capsaicin ในขนาด ๑๒๕ มิลลิกรัม/กิโลกรัมจะไม่เกิดผลนี้^{๖๕}

ผลของการใช้ capsaicin ขนาดสูงต่อกระเพาะอาหาร

เมื่อใช้ capsaicin ในขนาดสูง (มิลลิกรัม/กิโลกรัม) หรือเป็นเวลานาน จะเกิดการทำลายเยื่อทางเดินอาหาร จากการไปกระตุ้นการหลั่ง neurotransmitters จนหมดไป และทำให้เกิด sensory desensitization^{๖๔} คือการที่ตัวรับที่เยื่อกระเพาะอาหารไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นและไม่มีการหลั่งสารสื่อประสาทที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด จึงส่งผลให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารจากการได้รับสารพิษอื่น เช่น ethanol, aspirin หรือ indomethacin ได้^{๗๐-๗๒} ผลการศึกษาพบว่า capsaicin ในขนาดที่สูงกว่า ๐.๐๕ - ๒ มิลลิกรัม/กิโลกรัมก่อให้เกิดการทำลายเยื่อกระเพาะอาหารส่วน pylorus ของหนู rat^{๗๓, ๗๔}

ผลการศึกษาในหนูพบว่า การได้รับสารสกัดพริกในขนาด ๒๐ มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วันเป็นเวลา ๒ สัปดาห์มีเยื่อผนังกระเพาะอาหารบวมแดงอักเสบและความผิดปกติของเซลล์ชั้นปานกลางขึ้นไป^{๔๘} ขณะที่การศึกษาของสุวรรณและคณะพบว่า การให้สารสกัดพริกและผลิตภัณฑ์พริกขนาด ๐.๒๕ - ๔.๐ มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นเวลา ๘ สัปดาห์ ทำให้เกิดการอักเสบของเยื่อกระเพาะอาหารประมาณร้อยละ ๑๗ - ๓๓ ของจำนวนหนูทั้งหมด โดยความรุนแรงของรอยโรคที่เกิดขึ้นจะเพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของสารสกัด^{๔๘} ขณะที่ผลการศึกษาในหนู rat ที่ได้รับสารสกัดจากผล Capsicum ๐.๕ กรัม/กิโลกรัมเป็นเวลา ๖๐ วันพบว่า มีเลือดมาเลี้ยงที่ตับเพิ่มขึ้นและเยื่อกระเพาะอาหารมีลักษณะแดง^{๗๕}

การได้รับสารละลาย capsaicin ๕.๕ - ๑๐ มิลลิกรัมทางลำไส้เล็กของอาสาสมัครสุขภาพดีทำให้เกิดความรู้สึกปวด ปวดเกร็ง pressure warmth และคลื่นไส้ อย่างไรก็ตาม อาการต่าง ๆ หายไปหลังหยุดสารละลาย capsaicin เป็นเวลา ๑๐ นาที^{๗๖} โดยทุกรายเริ่มเกิดอาการปวดแสบร้อนเมื่อได้รับ capsaicin ๒๕ ไมโครกรัม โดยมีระยะเวลาที่เริ่มปวด ปวดมากที่สุด และระยะเวลาการปวดเท่ากับ ๕๕, ๘๕ และ ๔๒๐ วินาที ตามลำดับ^{๗๗}

การได้รับสารละลาย capsaicin ๐.๕๔ มิลลิกรัมหรือซอสพริก Tabasco® ๕ มิลลิลิตร (ประกอบด้วย capsaicin ๐.๘๔ มิลลิกรัม) ทางหลอดอาหารของอาสาสมัครสุขภาพดีทำให้เกิดอาการแสบร้อนยอดอก (retrosternal burning และ epigastric burning) ภายใน ๑๔ - ๒๒ นาทีแรกหลังได้รับซอสพริก^{๗๘, ๗๙} ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่อาสาสมัครสุขภาพดีได้รับ capsaicin ๐.๗๕ มิลลิกรัม/capsule แล้วเกิดความรู้สึก gastric sensation of pain แสบร้อนยอดอกและรู้สึกร้อนที่ ๑๐ - ๑๕ นาทีแรกหลังรับประทานแคปซูลโดยอาการทวีความรุนแรงมากที่สุดที่ ๒๐ - ๓๐ นาทีหลังรับประทานแคปซูลอย่างไรก็ตาม อาการหายไปภายใน ๒ นาทีหลังจิบน้ำเปล่า^{๗๖} โดยผู้วิจัยเลือกใช้ capsaicin ขนาดดังกล่าวเนื่องจากผลการศึกษา preliminary พบว่าการได้รับ capsaicin ๐.๒๕ มิลลิกรัมไม่ก่อให้เกิดอาการของระบบทางเดินอาหาร ขณะที่ capsaicin ๑.๕ มิลลิกรัมก่อให้เกิด

อาการที่รุนแรงเกินไป^{๗๖} การได้รับสารละลาย capsaicin ๕.๕ - ๑๐ มิลลิกรัมทางลำไส้เล็กของอาสาสมัครสุขภาพดีทำให้เกิดความรู้สึกดัด ปวดเกร็ง pressure warmth และคลื่นไส้ อย่างไรก็ตาม อาการต่าง ๆ หายไปหลังหยุดสารละลาย capsaicin เป็นเวลา ๑๐ นาที^{๗๖} เช่นเดียวกับอีกการศึกษาที่พบว่าหลังรับประทานพริก ๓๐ กรัม/วันเป็นเวลา ๑ สัปดาห์ อาการ gastric motility ที่เพิ่มขึ้นสามารถหายไปเอง^{๘๐}

อาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับพริกชี้ฟ้าแดง ๕ กรัม/วัน เป็นเวลา ๓ วันรายงานว่าเกิดอาการคลื่นไส้ ปวดท้อง ท้องอืด ท้องร่วง แสบทวารหนัก ปวดทวารหนัก อาการกลืนอาหารมากกว่าเมื่อรับประทานยาหลอก อย่างไรก็ตาม ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ^{๘๑} ยกเว้นอาการแสบร้อนกลางอกที่มีการรายงานว่าเกิดมากกว่าเมื่อใช้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{๘๑} อย่างไรก็ตาม การได้รับ capsaicin ชนิดแคปซูลขนาด ๐.๒๕ มิลลิกรัมวันละ ๓ ครั้งติดต่อกัน ๔ สัปดาห์ทำให้อาสาสมัครสุขภาพดีลดความรู้สึกลำไส้เล็ก (desensitization of the duodenum) ต่อการได้รับ capsaicin และ balloon distention^{๘๒}

ผลการถ่ายภาพตัดขวางของการ endoscopy เยื่อบุกระเพาะอาหารที่ ๒๔ ชั่วโมงหลังวางพริก jalapeño สด ๓๐ กรัมบนบนกระเพาะอาหารโดยตรง ไม่พบว่าเยื่อบุกระเพาะอาหารและลำไส้ถูกทำลาย^{๘๓} ขณะที่ Myers และคณะประเมินผลของการวางอาหารที่ประกอบด้วยพริกแดงและพริกไทดำ ๐.๑ - ๑.๕ และ ๑.๕ กรัม ตามลำดับ บนเยื่อบุกระเพาะอาหารของอาสาสมัครสุขภาพดี^{๘๔} ผลการศึกษาพบว่าพริกแดงและพริกไทดำเพิ่มการหลั่งสารคัดหลั่งจาก parietal cells เพิ่มการหลั่ง pepsin และเพิ่มการหลุดลอกของเซลล์กระเพาะอาหาร นอกจากนี้ ยังพบเลือดออกจากเยื่อบุกระเพาะอาหารในอาสาสมัครบางราย อย่างไรก็ตาม ยังไม่ทราบผลของการรับประทานพริกเป็นเวลานาน

ผลของการใช้ capsaicin ต่อการเปลี่ยนแปลงของระบบอื่น ๆ

พบว่าการรับประทานพริกมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึมอื่น ๆ ด้วย ดังเห็นได้จากผลการศึกษาโดย Ahuja และคณะที่พบว่ากลุ่มผู้ที่รับประทานพริก Capsicum annum วันละ ๓๐ กรัม (ประกอบด้วย capsaicin ๓๓ มิลลิกรัม) เป็นเวลา ๔ สัปดาห์มีระดับอินซูลินในเลือดหลังรับประทานต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับประทานพริกซึ่งเป็นผลจากการเพิ่มการกำจัดอินซูลินโดยตับ^{๘๕} แต่พบว่าระดับกลูโคส ระดับไขมัน ระดับอินซูลิน อัตราการเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึม อัตราการเต้นของหัวใจ ความแข็งแรงของหลอดเลือดแดง การไหลเวียนของเลือดไปที่กล้ามเนื้อหัวใจของกลุ่มผู้ที่รับประทานพริก ๓๐ กรัม/วันไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับประทานพริก^{๘๖} อย่างไรก็ตาม พบว่ากลุ่มผู้ชายที่รับประทานพริกมีอัตราการเต้นของหัวใจขณะพักต่ำกว่าและมีเลือดไหลเวียนไปที่กล้ามเนื้อหัวใจมากกว่ากลุ่มผู้ชายที่ไม่ได้รับประทานพริก^{๘๖}

ปฏิกิริยาระหว่างยาของ capsaicin

จนถึงปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเรื่องปฏิกิริยาระหว่างพริกกับยาอื่น แต่ผลการศึกษา in vitro พบว่า capsaicin ๒๑.๕ ไมโครโมล/ลิตร มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 ได้ร้อยละ ๕๐^{๕๕} และ capsaicinoids ถูกเปลี่ยนแปลงผ่าน CYP2C9, CYP2E1 และ CYP3A4^{๕๖} นอกจากนี้ ยังพบว่า capsaicin มีฤทธิ์ยับยั้ง P-glycoprotein^{๕๗} ดังนั้น จึงควรระมัดระวังหรือหลีกเลี่ยงการใช้ capsaicin ร่วมกับยาที่ผ่าน cytochrome P450 หรือเป็น P-glycoprotein substrates จนกว่าจะทราบข้อมูลเรื่องความปลอดภัยเพิ่มเติม

การศึกษาความเป็นพิษของ capsaicin

การทดสอบความเป็นพิษของ capsaicin ในระยะ subacute โดยการให้หนูรับประทาน capsaicin ๐.๕ กรัม/กิโลกรัมเป็นเวลา ๖๐ วัน พบว่าหนูมีอัตราการเจริญเติบโตลดลง แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิร่างกาย ปริมาณที่ได้รับ ระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือด ความเข้มข้นของปัสสาวะ และน้ำหนักของอวัยวะต่างๆ^{๕๘} และจากการทดสอบความเป็นพิษแบบเฉียบพลันพบว่า LD_{๕๐} = ๙๗.๔ - ๑๖๑.๒ มิลลิกรัม/กิโลกรัมในหนูทดลองต่างสายพันธุ์ โดยอาการพิษที่พบได้แก่ น้ำลายไหล ผิวน้ำแดง เดินเซ หายใจช้า และ cyanosis^{๕๙}

หนู mice ที่ได้รับสารสกัดของผล Capsicum frutescens ในขนาด ๒๐๐ มิลลิกรัม/กิโลกรัมเสียชีวิตทั้งหมด^{๖๐} ในขณะที่การได้รับ Capsicum annuum ในอาหารเป็นเวลา ๔ สัปดาห์มากถึงร้อยละ ๑๐ ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อหนูเพศผู้ทั้งหมด^{๖๑} ผลการตรวจสอบพยาธิสภาพของอวัยวะหนูที่ได้รับ Capsicum frutescens ในความเข้มข้นร้อยละ ๑๐ ทางปากเป็นเวลา ๘ สัปดาห์พบการเกิด intestinal exfoliation, cytoplasmic fatty vacuolation, centrilobular necrosis ของ hepatocytes และการสะสมของ lymphocytes ในบริเวณ portal แต่ไม่พบพยาธิสภาพดังกล่าวในหนูที่ได้รับ Capsicum frutescens ในความเข้มข้นร้อยละ ๒^{๖๒} อย่างไรก็ตาม ไม่พบความผิดปกติทางพยาธิสภาพของหนู rats ที่ได้รับสารสกัดผลพริก (crude Capsicum fruit extract) ๐.๕ กรัม/กิโลกรัมเป็นเวลา ๖๐ วัน นอกจากพบว่าหนู rat มีเลือดไปเลี้ยงตับมากขึ้นและพบเยื่อกระดูกเพามีสีแดง

ความเป็นพิษของ capsaicinoids ขึ้นกับวิธีการบริหารยา โดยการให้ยาทางผิวหนัง ทางรับประทาน ทาง หลอดลม และทางหลอดเลือดดำ มีค่า lethal dose สำหรับประชากรร้อยละ ๕๐ ที่ทำการทดสอบ (LD_{๕๐}) เท่ากับ ๕๐๐, ๑๙๐, ๑.๖ และ ๐.๕๖ มิลลิกรัม/กิโลกรัม^{๖๐} ตามลำดับสำหรับสาเหตุที่ทำให้เสียชีวิตคืออาการชักเฉียบพลัน ที่เกิดขึ้นภายใน ๐.๐๕ (จากการได้รับทางหลอดเลือดดำ) - ๓.๓๘ (จากการรับประทาน) นาที จากการทำงานที่ผิดปกติและล้มเหลวของระบบไหลเวียนโลหิตและปอด

หนูที่ได้รับสารสกัดไม่ว่าจะสกัดด้วย hexane, chloroform หรือ ethyl acetate ของผล Capsicum frutescens ในปริมาณ ๒๐๐ มิลลิกรัม/กิโลกรัม เสียชีวิตร้อยละ ๑๐๐^{๖๓} อย่างไรก็ตาม เริ่มพบหนูเสียชีวิตเมื่อได้รับสารสกัดด้วย chloroform และ hexane ที่ความเข้มข้น ๒๕ และ ๑๐๐

มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามลำดับ^{๙๑} สารสกัดจากผล *Capsaicum frutescens* ที่ความเข้มข้น ๒๕ – ๕๐๐ ไมโครกรัม/มิลลิลิตรเป็นพิษต่อเซลล์^{๗๕}

ผลการศึกษาพบว่า capsaicinoids ในสเปร์รี่พริกไท (มีส่วนผสมของสารสกัดจาก *Capsicum annuum* และ *C. frutescens*) ทำให้เกิดการอักเสบของระบบทางเดินหายใจและก่อให้เกิดการตายของเยื่อทางเดินหายใจ ซึ่งเกิดจากการที่ capsaicin ไปจับกับตัวรับ TRPV๑ แล้วก่อให้เกิดการสร้าง cytokine^{๙๒}

การได้รับผง *Capsaicum annuum* ขนาด ๕ มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นเวลา ๑๒ เดือนทำให้เกิดการทำลายตับและม้ามของกระต่าย^{๗๕}

บทที่ ๓

วิธีดำเนินการวิจัย

วิธีดำเนินการวิจัย และสถานที่ทำการทดลอง/เก็บข้อมูลตำรับยาเม็ดพริกและขั้นตอนการเตรียมสารสกัดพริก

การเตรียมสารสกัดพริก

การสกัดพริกด้วยวิธี Soxhlet's extraction

นำผงพริกแห้งน้ำหนัก ๐.๕ กิโลกรัม ใส่ลงในถุงผ้าขาวบางแล้วบรรจุลงในคอลัมน์ของ Soxhlet's apparatus เติมน้ำมันความเข้มข้นร้อยละ ๙๕ โดยปริมาตร จำนวน ๒ ลิตร ลงในขวดก้นกลมขนาดบรรจุ ๒ ลิตร สกัดด้วยวิธี Soxhlet's extraction โดยควบคุมอุณหภูมิการสกัดไม่เกิน ๖๐ องศาเซลเซียส เพื่อรักษาปริมาณสารออกฤทธิ์ในสารสกัดพริก ทำการสกัดทั้งหมด ๑๒ รอบ โดยนับรอบของการระเหยตัวทำละลายขึ้นไปในคอลัมน์และถูกดูดลงมาสู่ขวดก้นกลม ใช้เวลาประมาณ ๑๕ ชั่วโมง จากนั้นถ่ายสารสกัดที่ได้ไประเหยแห้งในเครื่อง Rotary evaporator จนตัวทำละลายระเหยหมด วิเคราะห์หาปริมาณสาร capsaicin และ dihydrocapsaicin นำส่วนของสารสกัดที่ได้มาระเหยแห้งเพื่อหา % Yield

สารสกัดพริกที่ใช้แบ่งออกเป็น ๒ รุ่น ได้แก่

สารสกัดพริกรุ่นที่ ๑ เป็นสารสกัดพริกที่สั่งซื้อจากองค์การเภสัชกรรม Lot number: U ๔๘๐๐๕๘ ผลิตวันที่ ๐๗/๐๖/๐๕ ซึ่งเป็นสารสกัดที่ได้จากการสกัดด้วยวิธีการสกัดแบบต่อเนื่อง (Soxhlet's apparatus) ตามวิธีการสกัดที่ดัดแปลงมาจากการทดลองของศักดิ์ชัยและคณะฯ (๒๕๔๗) ที่ใช้เอทานอลเป็นตัวทำละลาย และปรับวิธีการสกัดให้เหมาะสมกับการผลิตในระดับอุตสาหกรรม สารสกัดที่ได้จึงสามารถละลายในเอทานอลได้ดีและละลายในน้ำได้น้อย (Slightly soluble) สารสกัดเข้มข้นมีสีน้ำตาลแดงเข้ม ลักษณะเป็นของแข็งกึ่งเหลวที่ข้นหนืดมากจนไม่สามารถใช้เครื่องมือวัดคุณสมบัติทางด้านวิทยาศาสตร์การไหลได้ สารสกัดมีกลิ่นฉุนของพริก ผลการตรวจหาปริมาณน้ำตามใบวิเคราะห์จากองค์การเภสัชกรรม พบว่ามีปริมาณน้ำในสารสกัดร้อยละ ๙.๖๑ โดยน้ำหนัก และมีปริมาณ capsaicin ร้อยละ ๒.๓๗ โดยน้ำหนัก ราคา ๓,๒๑๐ บาทต่อกิโลกรัม

สารสกัดพริกรุ่นที่ ๒ สั่งซื้อจากบริษัทแอบบร้า (Abbra Corporation Ltd., Capsicum ๑๐๐๐๐๐๐ SHU O/S) ตามใบวิเคราะห์มีตัวทำละลายเหลือตกค้างต่ำกว่า ๑๐ ส่วนในล้านส่วน มีปริมาณ capsaicin ร้อยละ ๕.๘๘ – ๖.๖๐ โดยน้ำหนัก ปริมาณ capsaicin ที่รายงานนี้ทั้งหมดเป็น Capsaicin, Dihydrocapsaicin, และ Dehydrocapsaicin เมื่อทำการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร พบว่ามีปริมาณ capsaicin เพียงอย่างเดียวเท่ากับร้อยละ

๔.๓๒ (SD ๐.๔๒) โดยน้ำหนัก สารสกัดพริกขี้หนูที่ ๒ นี้สามารถละลายน้ำได้บ้าง (Sparingly soluble) มีปริมาณน้ำในสารสกัดต่ำกว่าร้อยละ ๒ โดยน้ำหนัก ราคา ๑,๘๐๐ บาทต่อกิโลกรัม

การเลือกใช้สารสกัดพริกทำการเปรียบเทียบปริมาณ capsaicin ในการศึกษาความคงตัว การละลาย และความข้นหนืดด้วยเครื่องวัดความหนืด Viscometer (Brookfield RVDV III, Brookfield Engineer Labs International Co. Ltd., USA) ปริมาณน้ำในสารสกัด และราคา โดยจะเลือกใช้สารสกัดที่มีความคงตัวดีกว่า ค่าการละลายสูงกว่า ความข้นหนืดต่ำกว่า มีปริมาณน้ำในสารสกัดต่ำกว่าโดยน้ำหนัก และราคาต่ำกว่า

๑.๑ การเตรียมยาเม็ดสารสกัดพริก

๑.๑.๑ ขั้นตอนการเตรียมแกรนูลสารสกัดพริก

สูตรตำรับสำหรับการเตรียมแกรนูลปริมาณ ๑๐๐ กรัม

Avicel PH๑๐๑ ๗๓ กรัม

สารสกัดพริก ๑๗ กรัม

Ac-Di-Sol ๑๐ กรัม (อีก ๕ กรัมใส่เพิ่มเติมตอนเป็นแกรนูลเตรียมตอก
เม็ด)

วิธีการเตรียม

บด Ac-Di-Sol ลงในโถร่วร่วมกับ Avicel PH๑๐๑ ปริมาณเท่า ๆ กัน จนเข้ากันแล้วค่อย ๆ เพิ่มปริมาณ Avicel PH๑๐๑ จนครบปริมาณที่ต้องการ ค่อย ๆ เติมสารสกัดลงในส่วนผสมข้างต้น แล้วบดผสมในเข้ากันเป็นเนื้อเดียว จนได้ลักษณะเป็นก้อนเหนียว กดผ่านร่อนขนาด ๑๔ mesh

นำแกรนูลที่ได้ไปอบแห้งที่อุณหภูมิ ๔๐ องศาเซลเซียส เป็นเวลานาน ๒๔ ชั่วโมง หากแกรนูล มีการเกาะกลุ่มให้นำแกรนูลผ่านร่อนขนาด ๑๖ mesh อีกครั้งจนได้แกรนูลที่มีลักษณะป่น ร่วน ไหลง่าย

๑.๑.๒ ขั้นตอนการตอกเม็ด

ชั่งแกรนูลปริมาณ ๖๓๐ มิลลิกรัม/เม็ด จะได้สารสกัดพริกปริมาณ ๑๐๕ มิลลิกรัม/เม็ด ผสมกับสารช่วยไหล (magnesium stearate ๑ %, aerosil ๐.๒๕ %) สารช่วยเพิ่มการแตกตัว (Ac-Di-Sol ๕ %) และสารช่วยป้องกันการติดหน้าปาก (talcum ๓ %) นำส่วนผสมที่ได้ไปตอกเม็ดด้วยเครื่องตอกแบบปากเดียวชนิดอัตโนมัติ โดยใช้ปากและเบ้าตอกขนาด ๑/๒ นิ้ว ให้ได้ความแข็ง ๓ - ๕ กิโลกรัม ความหนา ๔.๕ -๕.๐ มิลลิเมตร

๑.๑.๓ ขั้นตอนการควบคุมคุณภาพยาเม็ด

การประเมินคุณสมบัติของยาเม็ดพริก ได้แก่ ความแปรปรวนของน้ำหนัก ๒๐ เม็ด ความหนา และความแข็ง ๑๐ เม็ด คัดคำนวณค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน โดยมีเกณฑ์มาตรฐานแสดงดังตารางที่ ๑

ตารางที่ ๑ เกณฑ์มาตรฐานที่กำหนดสำหรับการผลิตยาเม็ดสารสกัดพริก

	การประเมินที่กำหนด	เกณฑ์ที่กำหนด
๑	ความแปรปรวนของน้ำหนัก	ไม่เกินร้อยละ ๑๐
๒	ความกร่อน	ไม่เกินร้อยละ ๑.๐
๓	การแตกกระจายตัว	น้อยกว่า ๒๐ นาที
๔	ความแข็ง	๓ – ๕ กิโลกรัม
๕	ความหนา	ไม่กำหนด

๑.๑.๔ ขั้นตอนการเคลือบฟิล์ม

ส่วนประกอบของน้ำยาเคลือบฟิล์มที่มีส่วนผสมของสารก่อฟิล์ม สารป้องกันแสง สารเพิ่มความยืดหยุ่น และสารแต่งสี สำหรับเตรียมน้ำยาเคลือบ ๑,๐๐๐ มิลลิลิตร แสดงดังตารางที่ ๒

ตารางที่ ๒ สูตรตำรับและหน้าที่ของส่วนประกอบของน้ำยาเคลือบฟิล์ม

	สารเคมี	หน้าที่ในตำรับ	ปริมาณ/ปริมาตร
๑	Hydroxypropyl Methylcellulose (๑๕ cps)	สารก่อฟิล์ม	๓๐ กรัม
๒	Polyethylene Glycol ๔๐๐๐ (PEG-๔๐๐๐)	สารเพิ่มความยืดหยุ่น	๒.๕ กรัม
๓	Talcum	สารทึบแสง	๓๕ กรัม
๔	๑% Sunset Yellow (in water)	สารแต่งสี	๖๐ มิลลิลิตร
๕	Titanium Dioxide	สารทึบแสง	๓๐ กรัม
๖	Methylene Chloride:Ethanol (๑:๑)	ตัวทำละลาย	qs. to ๑,๐๐๐ มิลลิลิตร

เมื่อฉีดพ่นน้ำยาเคลือบแล้วสุมตัวอย่างเม็ดยาเพื่อหาน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น เพื่อนำมาคำนวณปริมาตรของน้ำยาเคลือบ แล้วนำเม็ดยาที่เคลือบแล้วไปประเมินการแตกกระจายตัวของเม็ดยา

เพื่อให้ได้เมล็ดยาที่มีความคงทนมากขึ้นและป้องกันแสงและสภาวะภายนอกได้ดี โดยที่ไม่มีผลกระทบต่อการแตกกระจายตัว

๑.๑.๕ ขั้นตอนการเก็บตัวอย่างสำหรับวิเคราะห์หาปริมาณ capsaicin

เก็บตัวอย่างสำหรับวิเคราะห์หาปริมาณ capsaicin ทุกขั้นตอน ได้แก่

๑.๑.๕.๑ สารสกัดตอนเริ่มต้น ๓ ตัวอย่าง

๑.๑.๕.๒ แกรนูลพริกหลังจากอบแห้งเสร็จ จำนวนเปรียบเทียบเท่ากับปริมาณเริ่มต้น ๕ ตัวอย่าง ในแต่ละรุ่นของการเตรียมแกรนูล

๑.๑.๕.๓ ยาเม็ดพริกหลังจากตอกและเคลือบเสร็จเรียบร้อยแล้ว

จำนวนรุ่นการผลิตละ ๑๐ เม็ด จำนวน ๒ รุ่นการผลิตเพื่อตรวจสอบความสม่ำเสมอของปริมาณสารสำคัญตามแผนภูมิมาตรฐานสาร capsaicin แสดงดังตารางที่ ๓ และหาความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้ peak และความเข้มข้นของสาร capsaicin

ตารางที่ ๓ แผนภูมิมาตรฐานของสาร capsaicin (๒๒ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๕๒)

ความเข้มข้นของสาร capsaicin (ppm)	Peak area (mAU)
๑๐	๘๕
๒๐	๑๗๒
๕๐	๔๔๗
๑๐๐	๘๗๙
๒๐๐	๑๗๔๖

๑.๒ การเตรียมแคปซูลบรรจุสารสกัดพริก

๑.๒.๑ ตำรับสารสกัดพริก

ตำรับสารสกัดพริก ๒.๐ มิลลิกรัม/แคปซูล ขนาด ๕๐๐ มิลลิกรัม/แคปซูล

ตารางที่ ๔ ตำรับสารสกัดพริก ๒.๐ มิลลิกรัม/แคปซูล ขนาด ๕๐๐ มิลลิกรัม/แคปซูล

	สารเคมี	หน้าที่ในตำรับ	ปริมาณ (มิลลิกรัม)
๑	สารสกัดพริก	สารสำคัญ	๒.๐
๒	แลคโทส	สารเพิ่มปริมาณ	๔๙๘.๐
น้ำหนักรวม			๕๐๐

ส่วนประกอบของตำรับยาหลอก ขนาด ๕๐๐ มิลลิกรัม/แคปซูลแสดงในตารางที่ ๕

ตารางที่ ๕ ตำรับยาหลอก ขนาด ๕๐๐ มิลลิกรัม/แคปซูล

	สารเคมี	หน้าที่ในตำรับ	ปริมาณ (มิลลิกรัม)
๑	สารสกัดพริก	สารสำคัญ	๐
๒	แลคโทส	สารเพิ่มปริมาณ	๕๐๐.๐
น้ำหนักรวม			๕๐๐

๑.๒.๒ วิธีการเตรียมสารสกัดพริกแคปซูล

๑.๒.๒.๑ ชั่งสารสกัดพริกปริมาณ ๔ กรัม (สำหรับใช้ในการเตรียมผงสารสกัดพริก ๒ มิลลิกรัม/แคปซูล ปริมาณ ๔ กิโลกรัม) ด้วยเครื่องชั่งสี่ตำแหน่ง นำสารสกัดพริกที่เหนียวข้นลงละลายในเอทิลแอลกอฮอล์ปริมาตร ๑๐๐ มิลลิลิตร ล้างภาชนะชั่งด้วยแอลกอฮอล์เพื่อให้สารสกัดพริกทั้งหมดกระจายตัวอยู่ในแอลกอฮอล์ ขั้นตอนนี้เป็นกระบวนการปรับรูปสารสกัดพริกที่มีลักษณะเหนียวข้นเป็นสารละลายใส สามารถไหล และกระจายตัวได้ง่าย

๑.๒.๒.๒ ชั่งผงแลคโทสปริมาณ ๙๙๙ กรัม เหมงแลคโทสประมาณครึ่งหนึ่งลงในโถรงบผสมกับสารสกัดพริกที่ได้จากข้อ ๑.๒.๒.๑ จนหมด จากนั้นค่อย ๆ เติมแลคโทสส่วนที่เหลือ ค่อย ๆ บดผสมกันจนเข้าเป็นเนื้อเดียวกัน โดยสังเกตจากการกระจายตัวของสี แล้วนำไปอบที่อุณหภูมิ ๔๐ องศาเซลเซียส เป็นเวลานาน ๔ ชั่วโมง สุ่มตัวอย่างผงแห้งที่ได้เก็บไว้วิเคราะห์หาปริมาณ capsaicin

๑.๒.๒.๓ คำนวณปริมาณสารสกัดพริกที่กระจายตัวในแลคโทสจากข้อ ๑.๒.๒.๒ จำนวน ๕๐๐ มิลลิกรัม/แคปซูล ลงบรรจุในแคปซูลเบอร์ ๐ ด้วยเครื่องบรรจุชนิดกึ่งอัตโนมัติ สุ่มตัวอย่างแคปซูลบรรจุสารสกัดพริกจำนวน ๒๐ แคปซูล เพื่อชั่งน้ำหนักหาความแปรปรวนของน้ำหนักยาแคปซูล และเก็บตัวอย่าง ๑๐ แคปซูลเพื่อวิเคราะห์หาปริมาณ capsaicin /แคปซูล

๑.๒.๒.๔ เตรียมแคปซูลบรรจุยาหลอก ด้วยวิธีการเดียวกัน

รูปแบบการทดลองทางคลินิก

การศึกษาแบ่งเป็น ๔ ระยะ โดยระยะแรกเป็นระยะที่อาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน ๔๐ คน ถูกแบ่งเป็น ๔ กลุ่ม กลุ่มละ ๑๐ คนโดยแต่ละกลุ่มจะได้รับยาหลอก สารสกัดพริกในขนาด ๔, ๘ และ ๑๖ มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ เป็นระยะเวลา ๒ สัปดาห์ โดยทำการศึกษาเพื่อทดสอบความปลอดภัย ครั้งละกลุ่ม เริ่มจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก สารสกัดพริกในขนาด ๔, ๘ และ ๑๖ มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ

ระยะที่ ๒ เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีไขมันในเลือดสูง โดยผู้ป่วยต้องควบคุมอาหารตาม National Cholesterol Education Program (NCEP) Step ๑ diet ร่วมกับการรับประทานยาหลอกเป็นเวลา ๔ สัปดาห์

ระยะที่ ๓ เป็นการศึกษา pilot study แบบ prospective, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study เพื่อประเมินประสิทธิภาพของของสารสกัดพริกแคปซูลในขนาด ๔, ๘ และ ๑๖ มิลลิกรัมต่อวัน หรือในขนาดยาที่มีความปลอดภัย ร่วมกับการควบคุมอาหารเป็นเวลา ๔ สัปดาห์ เปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอกร่วมกับการควบคุมอาหารในอาสาสมัครที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงหลังสิ้นสุดการศึกษาระยะแรก จำนวน ๔ กลุ่ม ๆ ละ ๔๑ คน

ระยะที่ ๔ เป็นการศึกษาแบบ prospective, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัดพริกแคปซูลในขนาดมิลลิกรัมที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงที่สุดจากผลการศึกษาระยะที่ ๓ ร่วมกับการควบคุมอาหาร เปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอกร่วมกับการควบคุมอาหารในอาสาสมัครที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงหรือมีระดับไขมันลดลงจากการได้รับสารสกัดพริกแคปซูล หลังสิ้นสุดการศึกษาระยะที่ ๓ จำนวน ๘๒ คน แบ่งเป็น ๒ กลุ่ม ๆ ละ ๔๑ คน ระยะเวลาในการศึกษาระยะที่ ๔ เท่ากับ ๑๒ สัปดาห์

สถานที่ทำการทดลองและวิเคราะห์ข้อมูล

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร และแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพุทธชินราช

เกณฑ์เข้าร่วมการทดลองระยะที่ ๑ (inclusion criteria)

๑. อายุ ๑๘ – ๖๐ ปี
๒. ไม่มีโรคประจำตัว

เกณฑ์คัดออกจากการทดลองระยะที่ ๑ (exclusion criteria)

๑. ผู้ที่มีการทำงานของตับผิดปกติ (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin หรือ alkaline phosphatase > ๓ เท่าของค่าปกติ) เป็นเวลา ๒ ครั้งติดต่อกัน
๒. ผู้ที่มีระดับ creatine phosphokinase ในเลือดสูงมากกว่า ๑๐ เท่าของค่าปกติร่วมกับอาการปวดกล้ามเนื้อ
๓. ผู้ที่เคยใช้ผลิตภัณฑ์ที่นำมาใช้ศึกษาในโครงการนี้อย่างต่อเนื่องอย่างน้อย ๔ สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมการศึกษา
๔. ผู้หญิงที่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์หรืออยู่ในภาวะให้นมบุตร

เกณฑ์เข้าร่วมการทดลองระยะที่ ๒ และ ๓ (inclusion criteria)

๑. อายุ ๑๘ – ๖๐ ปี
๒. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น primary hypercholesterolemia (LDL-cholesterol ๑๓๐ – ๒๐๐ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรและ triglyceride < ๔๐๐ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)

เกณฑ์คัดออกจากการทดลองระยะที่ ๒ และ ๓ (exclusion criteria)

๑. ผู้ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากภาวะ hypothyroidism, nephritic syndrome หรือ มีการทำงานของไตบกพร่อง (serum creatinine > ๑.๕ มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) โรคเบาหวานประเภทที่ ๑ หรือโรคเบาหวานประเภทที่ ๒ ที่ควบคุมไม่ได้
๒. ผู้ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดและ/หรือโรคความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ (systolic blood pressure > ๑๔๐ mmHg หรือ diastolic blood pressure > ๙๐ mmHg)
๓. ผู้ที่มีการทำงานของตับผิดปกติ (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin หรือ alkaline phosphatase > ๓ เท่าของค่าปกติ) เป็นเวลา ๒ ครั้งติดต่อกัน
๔. ผู้ที่เป็นโรคกระเพาะอาหาร (gastric ulcer disease) หรือมีแผลในลำไส้เล็ก (duodenal ulcer disease) หรือมีประวัติการเป็นโรคดังกล่าวมาก่อน
๕. ผู้ที่มีระดับ creatine phosphokinase ในเลือดสูงมากกว่า ๑๐ เท่าของค่าปกติร่วมกับอาการปวดกล้ามเนื้อ
๖. ผู้ที่ใช้ยาลดไขมันในเลือด ยากดภูมิคุ้มกัน หรือยาที่มีอาจมีผลต่อระดับไขมันในเลือด
๗. ผู้ที่เคยใช้ผลิตภัณฑ์ที่นำมาใช้ศึกษาในโครงการนี้อย่างต่อเนื่องอย่างน้อย ๔ สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมการศึกษา
๘. ผู้หญิงที่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์หรืออยู่ในภาวะให้นมบุตร
๙. ผู้ที่มีความร่วมมือในการใช้ยาหลอกในการศึกษาระยะแรกต่ำกว่าร้อยละ ๘๐

เกณฑ์เข้าร่วมการทดลองระยะที่ ๔ (inclusion criteria)

๑. เป็นผู้ที่เข้าร่วมการทดลองระยะที่ ๒ ไม่ว่าจะได้รับยาหลอกหรือสารสกัดพริกแคปซูลและเต็มใจเข้าร่วม การศึกษาระยะที่ ๓

เกณฑ์คัดออกจากการทดลองระยะที่ ๔ (exclusion criteria)

๑. ผู้ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดและ/หรือโรคความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ (systolic blood pressure > ๑๔๐ mmHg หรือ diastolic blood pressure > ๙๐ mmHg)
๒. ผู้ที่มีการทำงานของตับผิดปกติ (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin หรือ alkaline phosphatase > ๓ เท่าของค่าปกติ) เป็นเวลา ๒ ครั้งติดต่อกัน
๓. ผู้ที่เป็นโรคกระเพาะอาหาร (gastric ulcer disease) หรือมีแผลในลำไส้เล็ก (duodenal ulcer disease) หรือมีประวัติการเป็นโรคดังกล่าวมาก่อน
๔. ผู้ที่มีระดับ creatine phosphokinase ในเลือดสูงมากกว่า ๑๐ เท่าของค่าปกติร่วมกับอาการปวดกล้ามเนื้อ
๕. ผู้ที่ใช้ยาลดไขมันในเลือด ยาคุมกำเนิด หรือยาที่มีอาจมีผลต่อระดับไขมันในเลือด
๖. ผู้หญิงที่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์หรืออยู่ในภาวะให้นมบุตร
๗. ผู้ที่มีความร่วมมือในการใช้ยาหลอกหรือสารสกัดพริกแคปซูลในการศึกษาระยะที่สองต่ำกว่าร้อยละ ๘๐

เกณฑ์หยุดการศึกษา

ผู้ป่วยแสดงอาการ หรือผลการตรวจร่างกาย หรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผิดปกติมากกว่าระดับ ๒ (รายละเอียดดังตารางที่ ๒๕)

วิธีดำเนินการ

การศึกษาระยะที่ ๑

๑. คัดกรองผู้ที่มีคุณสมบัติเข้าตามเกณฑ์ข้างต้น จำนวน ๔ กลุ่ม กลุ่มละ ๑๐ คน

๒. ให้ข้อมูลเกี่ยวกับโครงการวิจัยเพื่อเป็นข้อมูลให้อาสาสมัครตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมการศึกษาหรือไม่ หากสนใจเข้าร่วมการศึกษา อาสาสมัครต้องลงลายมือชื่อแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษา
๓. ผู้ที่สมัครใจเข้าร่วมการศึกษาจะได้รับคำแนะนำในการรับประทานสารสกัดพริกและการปฏิบัติตนโดยผู้วิจัย หลังจากนั้น ผู้ป่วยจะได้รับสารสกัดพริกไปรับประทาน พร้อมกันนี้ อาสาสมัครจะถูกร้องขอให้บันทึกเวลาในการรับประทานสารสกัดพริกลงในบัตรบันทึกเวลารับประทานยา และนำบัตรบันทึกเวลาและซองยาที่เหลือกลับมาในวันนัด
๔. ผู้ป่วยจะต้องกลับมาพบแพทย์ตามนัดที่สัปดาห์ ๐, ๒ เพื่อประเมินความปลอดภัยของสารสกัดพริกแคปซูล
๕. ผู้วิจัยเก็บรวบรวมข้อมูล และสรุปผล

การศึกษาระยะที่ ๒ - ๔

๑. คัดกรองผู้ที่มีคุณสมบัติเข้าตามเกณฑ์ข้างต้น จำนวน ๔ กลุ่ม กลุ่มละ ๔๑ คน

หมายเหตุ

นำจำนวนกลุ่มตัวอย่างมาจากการศึกษาของ Lin และคณะ^๙ ซึ่งพบว่าผู้ใช้ *Monascus purpureus* Went rice จำนวน ๓๗ คนมีระดับ LDL-cholesterol, total cholesterol, triglycerides ในเลือดลดลงร้อยละ ๒๗.๗, ๒๑.๕ และ ๑๕.๘ ตามลำดับ ซึ่งลดลงมากกว่ากลุ่มผู้ใช้น้ำตาลจำนวน ๓๘ คนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กำหนดให้มีผู้ป่วยที่คาดว่าจะออกจากการศึกษาก่อนกำหนดคิดเป็นร้อยละ ๑๐

ดังนั้น จำนวนผู้ป่วยที่คาดว่าจะออกจากการศึกษาก่อนกำหนด = $(10 \times 37) / 100 = 3.7$ หรือประมาณ ๔ คน จึงมีจำนวนผู้ป่วยแต่ละกลุ่มเท่ากับ $37 + 4 = 41$ คน

จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษาทั้ง ๔ กลุ่มเท่ากับ $41 \times 4 = 164$ คน

๒. ให้ข้อมูลเกี่ยวกับโครงการวิจัยเพื่อเป็นข้อมูลให้ผู้ป่วยตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมการศึกษาหรือไม่ หากสนใจเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยต้องลงลายมือชื่อแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษา
๓. ผู้ที่สมัครใจเข้าร่วมการศึกษาจะได้รับคำแนะนำในการควบคุมอาหารและการปฏิบัติตนโดยผู้วิจัย หลังจากนั้น ผู้ป่วยจะได้รับยาทดลองไปรับประทานร่วมกับการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายเป็นเวลา ๔ สัปดาห์ พร้อมกันนี้ อาสาสมัครจะถูกร้องขอให้บันทึกข้อมูล

อาหารและการออกกำลังกายในแต่ละวันลงในสมุดบันทึก รวมถึงปริมาณของไขมัน หัวหอม กระเทียม พริกไท และกานพลูที่รับประทานในแต่ละวัน

๔. หลังการศึกษาในระยะแรก ผู้ป่วยจะถูกสุ่มออกเป็น ๔ กลุ่ม ในสัดส่วน ๑:๑:๑:๑ กลุ่มละ ๔๑ คน เพื่อให้ได้รับสารสกัดพริกแคปซูล ขนาด ๔, ๘ และ ๑๖ มิลลิกรัมต่อวันหรือยาหลอกเป็นเวลา ๔ สัปดาห์ร่วมกับการควบคุมอาหารและการปฏิบัติตน รวมถึงการบันทึกข้อมูลอาหารและการออกกำลังกายในแต่ละวันลงในสมุดบันทึก รวมถึงปริมาณของไขมัน หัวหอม กระเทียม พริกไท และกานพลูที่รับประทานในแต่ละวัน ผู้ป่วยจะต้องกลับมาพบแพทย์ที่สัปดาห์ ๔ เพื่อประเมินประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของสารสกัดพริกแคปซูล
๕. หลังการศึกษาในระยะที่สอง ผู้ป่วยจะสามารถเข้าร่วมการศึกษากลับมาตามความสมัครใจ โดยผู้ป่วยจะได้รับยาหลอกหรือสารสกัดพริกแคปซูลที่มีผลการศึกษาระยะที่สองยืนยัน ประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด โดยจะถูกสุ่มออกเป็น ๒ กลุ่ม ในสัดส่วน ๑:๑ กลุ่มละ ๔๑ คน เพื่อให้ได้รับสารสกัดพริกแคปซูลหรือยาหลอกเป็นเวลา ๑๒ สัปดาห์ร่วมกับการควบคุมอาหารและการปฏิบัติตน รวมถึงการบันทึกข้อมูลอาหารและการออกกำลังกายในแต่ละวันลงในสมุดบันทึก รวมถึงปริมาณของไขมัน หัวหอม กระเทียม พริกไท และกานพลูที่รับประทานในแต่ละวัน
๖. ผู้ป่วยจะต้องกลับมาพบแพทย์ตามนัดที่สัปดาห์ ๐, ๔, ๘ และ ๑๒ ของการศึกษาระยะที่ ๔ เพื่อประเมินประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของสารสกัดพริกแคปซูล
๗. ผู้วิจัยเก็บรวบรวมข้อมูล และสรุปผล

เครื่องมือเก็บข้อมูล

Case Report Form พัฒนาโดยคณะผู้วิจัยโดยยึดหลัก Good Clinical Practice (GCP) ของ ICH และองค์การอนามัยโลก

มาตรการปกป้องความปลอดภัยของอาสาสมัครขณะทำการทดลอง

การทดลองทางคลินิกต้องได้รับการรับรองเชิงจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของมหาวิทยาลัยนเรศวรหรือโรงพยาบาลพุทธชินราชก่อนเริ่มดำเนินการ เพื่อเป็นการรับรองว่า protocol การวิจัยมีการพิทักษ์สิทธิมนุษยชนของอาสาสมัคร

หากผู้ป่วยเกิดความเจ็บป่วยใด ๆ อันเกี่ยวเนื่องกับโครงการวิจัย คณะผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลจนกว่าจะหายเป็นปกติ

การประเมินผลการศึกษา

๑. ประสิทธิภาพ

การศึกษาระยะที่ ๒ - ๔

ผู้ป่วยแต่ละคนจะกลับมาที่คลินิกตลอดระยะเวลาการศึกษา ๒๐ สัปดาห์ เพื่อรับการประเมินประสิทธิภาพของรักษาโดยตรวจวัด LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride และ total cholesterol ที่สัปดาห์ที่ ๐, ๔, ๘, ๑๒, ๑๖ และ ๒๐ (สัปดาห์ที่ ๐ และ ๔ ของการศึกษาระยะที่ ๒ สัปดาห์ที่ ๔ ของการศึกษาระยะที่ ๓ และสัปดาห์ที่ ๔, ๘ และ ๑๒ ของการศึกษาระยะที่ ๔) โดยการประเมินประสิทธิภาพหลักจะพิจารณาจากการคำนวณร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับ LDL-cholesterol ที่สัปดาห์ต่าง ๆ เปรียบเทียบกับค่าก่อนเริ่มการศึกษาระยะที่สอง และประเมินประสิทธิภาพรองจากการคำนวณร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับ HDL-cholesterol, triglyceride และ total cholesterol ที่สัปดาห์ต่าง ๆ เปรียบเทียบกับค่าก่อนเริ่มการศึกษาระยะที่สองและร้อยละของผู้ป่วยที่บรรลุเป้าหมายการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง

๒. ความปลอดภัย

การศึกษาระยะที่ ๑

อาสาสมัครจะได้รับการตรวจติดตามอาการแสดง ผลการตรวจร่างกาย ความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ น้ำหนัก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือด การทำงานของตับ (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase) และระดับ creatinine phosphokinase ผลการตรวจ stool occult blood และ complete blood count ก่อนและหลังสิ้นสุดการศึกษา

การศึกษาระยะที่ ๒ - ๔

ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจติดตามอาการแสดง ผลการตรวจร่างกาย ความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ ระดับน้ำตาลในเลือด hemoglobinA1C น้ำหนัก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การทำงานของตับ (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase) และระดับ creatinine phosphokinase (ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการปวดกล้ามเนื้อร่วมด้วย) ทุกเดือน และผลการตรวจ stool occult blood และ complete blood count ก่อนและหลังสิ้นสุดการศึกษา

๓. ความร่วมมือในการรับประทานยา

ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษจะต้องนำบัตรบันทึกเวลารับประทานยาและชื่อยาที่เหลือกลับมาตามวันนัด เพื่อประเมินความร่วมมือในการใช้ยา

การวิเคราะห์ทางสถิติ

คาดว่าจะมีผู้ป่วยร้อยละ ๑๐ ออกจากการศึกษาในขณะที่การศึกษายังดำเนินอยู่ การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของสารสกัดพริกและยาหลอกในการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นจะดำเนินการโดยใช้ paired t test และสัดส่วนของผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในแต่ละกลุ่มจะถูกเปรียบเทียบโดยใช้สถิติ Fisher's exact test

บทที่ ๔

ผลการวิจัย

ผลการทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัดพริกแคปซูลในการลดระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง มีรายละเอียดดังนี้

๑. การเตรียมสารสกัดพริก

๑.๑ การเตรียมยาเม็ดสารสกัดพริก

๑.๒ การเตรียมแคปซูลบรรจุสารสกัดพริก

๒. การศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัดพริก

๒.๑ การศึกษาระยะที่ ๑ ความปลอดภัยของสารสกัดพริกในอาสาสมัครสุขภาพดี

๒.๑.๑ ความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดเม็ดในอาสาสมัครสุขภาพดี

๒.๑.๒ ความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดแคปซูลในอาสาสมัครสุขภาพดี

๒.๒ การศึกษาระยะที่ ๒ - ๔ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัดพริกในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

การเตรียมสารสกัดพริก

สารสกัดพริกที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นสารสกัดพริกที่สั่งซื้อจากบริษัทแอบบร้า (Abbra Corporation Ltd., Capsicum ๑๐๐๐๐๐ SHU O/S) ตามใบวิเคราะห์มีตัวทำละลายเหลือตกค้างต่ำกว่า ๑๐ ส่วนในล้านส่วน มีปริมาณ capsaicin ร้อยละ ๕.๘๘ - ๖.๖๐ โดยน้ำหนัก โดยปริมาณ capsaicin ที่รายงานนี้ทั้งหมดเป็น capsaicin, dihydrocapsaicin, และ dehydrocapsaicin เมื่อทำการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร พบว่ามีปริมาณ capsaicin เพียงชนิดเดียวเท่ากับร้อยละ ๔.๓๒ (SD ๐.๔๒) โดยน้ำหนัก ซึ่งการทดลองนี้จะใช้ปริมาณ capsaicin เป็นสารสำหรับศึกษาความคงตัว โดยสารสกัดพริกนี้สามารถละลายน้ำได้บ้าง (sparingly soluble, ๑:๓๐ - ๑๐๐ ส่วน) เมื่อเทียบกับสารสกัดพริกที่เตรียมในห้องปฏิบัติการ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ละลายน้ำได้น้อย (slightly soluble, ๑:๑๐๐ - ๑๐๐๐ ส่วน) มีความข้นหนืดต่ำกว่าสารสกัดพริกที่เตรียมในห้องปฏิบัติการฯ สามารถวัดความหนืดได้ด้วยเครื่องวัดความหนืด Viscometer (Brookfield RVDV III, Brookfield Engineer Labs International Co. Ltd., USA) พบว่ามีความหนืดเป็น ๑๐๐ เท่าของความหนืดน้ำบริสุทธิ์ มีปริมาณน้ำในสารสกัดต่ำกว่าร้อยละ ๒

โดยน้ำหนัก ราคา ๑,๘๐๐ บาท/กิโลกรัม ซึ่งมีราคาต่ำกว่าสารสกัดพริกที่เตรียมในห้องปฏิบัติการ ๒ - ๓ เท่า รวมทั้งยังมีปริมาณร้อยละของ capsaicin ต่อน้ำหนักมากกว่า ในการทดลองครั้งนี้จึงเปลี่ยนมาใช้สารสกัดพริกที่สั่งซื้อจากบริษัทแอบบร่าแทนการใช้สารสกัดที่เตรียมในห้องปฏิบัติการ

๑.๑ การเตรียมยาเม็ดสารสกัดพริก

ผลการประเมินคุณสมบัติของยาเม็ดพริก ได้แก่ ความแปรปรวนของน้ำหนัก ๒๐ เม็ด ความหนา และความแข็ง ๑๐ เม็ด คำนวณค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ดังแสดงในตารางที่ ๖

ตารางที่ ๖ ความแปรปรวนของน้ำหนัก ความหนา และความแข็ง ของยาเม็ดสารสกัดพริก

เม็ดที่	น้ำหนัก (มิลลิกรัม)	ความหนา (มิลลิเมตร)	ความแข็ง (กิโลกรัม)
๑	๖๒๖.๘	๔.๗๘	๓.๐
๒	๖๓๖.๕	๔.๗๕	๔.๐
๓	๖๓๙.๔	๔.๗๗	๓.๕
๔	๖๔๐.๐	๔.๗๘	๓.๕
๕	๖๔๐.๒	๔.๗๘	๓.๕
๖	๖๔๕.๖	๔.๗๖	๓.๕
๗	๖๔๓.๒	๔.๗๕	๓.๐
๘	๖๔๓.๓	๔.๗๕	๓.๕
๙	๖๓๙.๔	๔.๗๔	๓.๕
๑๐	๖๒๘.๐	๔.๗๔	๓.๕
๑๑	๖๓๘.๘	เฉลี่ย ๔.๗๖	เฉลี่ย ๓.๔๕
๑๒	๖๓๙.๔	SD ๐.๐๒	SD ๐.๒๗
๑๓	๖๒๕.๘		
๑๔	๖๕๓.๐		
๑๕	๖๔๗.๓		
๑๖	๖๔๓.๑		
๑๗	๖๔๐.๔		
๑๘	๖๓๒.๓		
๑๙	๖๒๗.๓		
๒๐	๖๒๖.๒		
เฉลี่ย ๖๓๗.๘			
SD ๗.๗๒			

ผลการประเมินการแตกกระจายตัวของยาเม็ดพริก ๖ เม็ด แสดงในตารางที่ ๗

ตารางที่ ๗ ผลการประเมินการแตกกระจายตัวของยาเม็ดพริก ๖ เม็ด

เม็ดที่	น้ำหนัก (มิลลิกรัม) เมื่อยายังไม่เคลือบ	เวลาที่ใช้แตกตัว (วินาที)	น้ำหนัก (มิลลิกรัม) เมื่อยาเคลือบแล้ว	เวลาที่ใช้แตกตัว (นาทิจ)
๑	๖๓๙.๘	๕๔	๖๖๕.๒	๑.๓๒
๒	๖๓๔.๗	๕๒	๖๔๙.๓	๑.๐๔
๓	๖๓๒.๙	๕๔	๖๖๖.๔	๑.๓๒
๔	๖๓๘.๖	๕๓	๖๖๒.๔	๑.๒๘
๕	๖๔๘.๕	๔๘	๖๔๕.๒	๑.๐๖
๖	๖๓๐.๘	๔๕	๖๕๙.๔	๑.๑๒
เฉลี่ย	๖๓๗.๕	๕๑	๖๖๓.๙	๑.๑๙
SD	๖.๓๕	๓.๖๙	๘.๗๕	๐.๑๓

ผลการประเมินยาเม็ดสารสกัดพริกที่ผลิตได้ โดยเปรียบเทียบกับเกณฑ์ที่กำหนดพบว่าผ่านเกณฑ์ทั้งความแปรปรวนของน้ำหนัก ความกร่อน การแตกกระจายตัว และความแข็ง (ตารางที่ ๘)

ตารางที่ ๘ ผลการประเมินยาเม็ดสารสกัดพริกที่ผลิตได้

	การประเมินที่กำหนด	เกณฑ์ที่กำหนด	ผ่าน/ไม่ผ่าน
๑	ความแปรปรวนของน้ำหนัก	ไม่เกินร้อยละ ๑๐	ผ่าน
๒	ความกร่อน	ไม่เกินร้อยละ ๑.๐	ผ่าน
๓	การแตกกระจายตัว	น้อยกว่า ๒๐ นาที	ผ่าน
๔	ความแข็ง	๓ - ๕ กิโลกรัม	ผ่าน

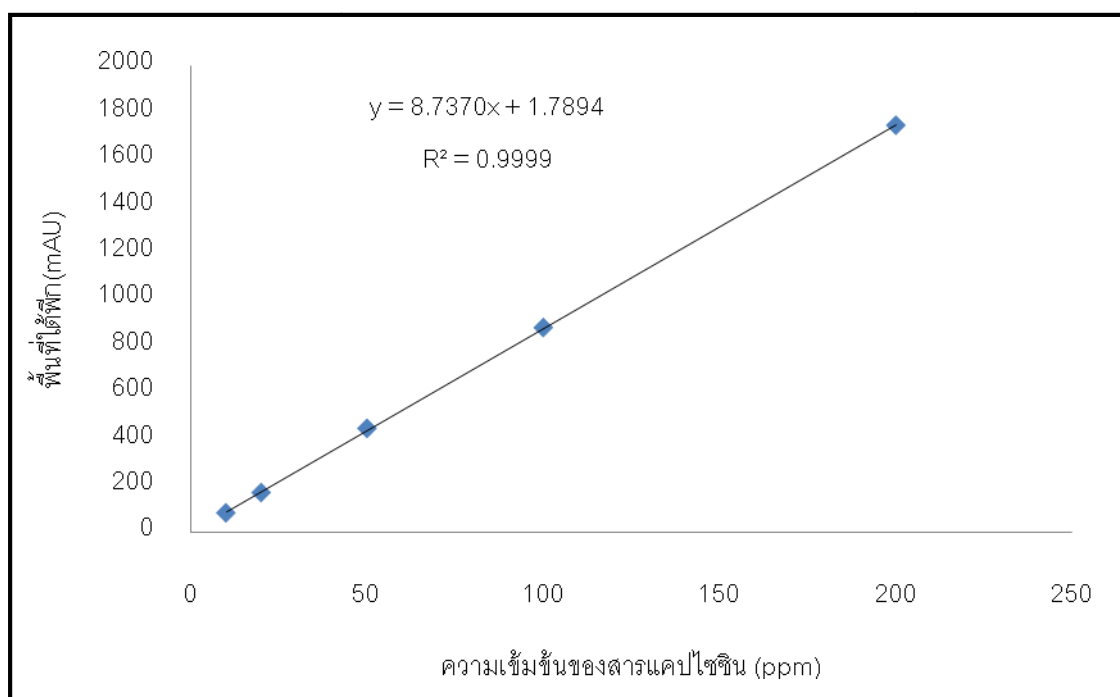
๑.๑.๑ การเคลือบฟิล์ม

เมื่อฉีดพ่นน้ำยาเคลือบแล้วสุมตัวอย่างเม็ดยาเพื่อหาน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น พบว่าเมื่อน้ำหนักยาเพิ่มขึ้นร้อยละ ๔ โดยน้ำหนัก จึงใช้น้ำยาเคลือบปริมาตร ๔๑๐ มิลลิลิตร (ต่อขนาดน้ำหนักการเคลือบครั้งละ ๑ กิโลกรัม) ผลการทดลองเคลือบพบว่าได้เม็ดยาที่มีสีส้ม ผิวเรียบสวยงาม และเมื่อนำเม็ดยาที่เคลือบแล้วไปประเมินการแตกกระจายตัวของเม็ดยา มีการแตกกระจายตัวของเม็ดยาภายในระยะเวลา ๓ นาที สำหรับการเคลือบแบบน้ำหนักยาเพิ่มขึ้นร้อยละ ๔ โดยน้ำหนัก ได้ยาเม็ดพริกที่มี

ความคงทนมากขึ้นและป้องกันแสงและสภาวะภายนอกได้ดี โดยที่ไม่มีผลกระทบต่อ การแตกกระจายตัว นำยาเม็ดพริกเคลือบฟิล์มที่ได้ไปประเมินความคงตัวของสาร capsaicin ในยาเม็ดพริกต่อไป

๑.๑.๒ การเก็บตัวอย่างสำหรับวิเคราะห์หาปริมาณ capsaicin

มาตรฐานความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้ peak และความเข้มข้นของสาร capsaicin แสดงดังรูปที่ ๒ โดยมี $R^2 = 0.9999$



รูปที่ ๒ มาตรฐานความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้ peak และความเข้มข้นของสาร capsaicin

๑.๑.๓ การวิเคราะห์หาปริมาณสาร capsaicin

ผลการวิเคราะห์ปริมาณ capsaicin ในสารสกัดพริก แกรนูลสารสกัดพริก ยาเม็ดสารสกัดพริกก่อนเคลือบ (Lot ๑) ๑๔/๓/๕๒ ยาเม็ดสารสกัดพริกก่อนเคลือบ (Lot ๒) ๒๗/๔/๕๒ ยาเม็ดสารสกัดพริกหลังเคลือบ (Lot ๑) ยาเม็ดสารสกัดพริกหลังเคลือบ (Lot ๒) แสดงในตารางที่ ๙ - ๑๔

ตารางที่ ๙ ผลการวิเคราะห์ปริมาณ capsaicin ในสารสกัดพริก

ชื่อสาร	พื้นที่ใต้ peak	ความเข้มข้น	ปริมาตร ตัวทำละลาย	ปริมาณสาร capsaicin	น้ำหนักสาร ตัวอย่างที่ใช้	% capsaicin
(code)	(mAU)	(ppm)	(มล.)	(มก.)	(มก.)	(% w/w)
Ex-๑	๑๑๖๒	๑๓๒.๘	๒๕.๐	๓.๓	๑๐๔.๖	๓.๑๓
Ex-๒	๑๑๓๗	๑๒๕.๕	๒๕.๐	๓.๒	๑๐๓.๕	๓.๑๔
Ex-๓	๑๑๕๗	๑๓๖.๘	๒๕.๐	๓.๔	๑๐๔.๘	๓.๒๖
					ค่าเฉลี่ย	๓.๑๕
					ค่าเบี่ยงเบน	๐.๐๖

ตารางที่ ๑๐ ผลการวิเคราะห์ปริมาณ capsaicin ในแกรนูลสารสกัดพริก

ชื่อสาร	พื้นที่ใต้ peak	ความเข้มข้น	ปริมาตร ตัวทำละลาย	ปริมาณสาร capsaicin	น้ำหนักสาร ตัวอย่างที่ใช้	% capsaicin
(code)	(mAU)	(ppm)	(มล.)	(มก.)	(มก.)	(% w/w)
G๑ (๑๔/๓/๕๒)	๙๕๕	๑๐๙.๑	๕๐.๐	๕.๕	๑๐๑๒.๐	๐.๕๔
G๒ (๑๖/๓/๕๒)	๙๗๔	๑๑๑.๓	๕๐.๐	๕.๖	๑๐๐๔.๐	๐.๕๕
G๓ (๒๓/๔/๕๒)	๑๐๒๕	๑๑๗.๑	๕๐.๐	๕.๙	๑๐๐๗.๗	๐.๕๘
G๔ (๒๗/๔/๕๒)	๑๐๑๗	๑๑๖.๒	๕๐.๐	๕.๘	๑๐๐๒.๑	๐.๕๘
G๕ (๒๓/๓/๕๒)	๙๖๙	๑๑๐.๗	๕๐.๐	๕.๕	๑๐๐๐.๑	๐.๕๕
					ค่าเฉลี่ย	๐.๕๖
					ค่าเบี่ยงเบน	๐.๐๒

ตารางที่ ๑๑ ผลการวิเคราะห์ปริมาณ capsaicin ในยาเม็ดสารสกัดพริกก่อนเคลือบ (Lot ๑) ๑๔/๓/๕๒

ชื่อสาร	พื้นที่ใต้ peak	ความเข้มข้น	ปริมาตร ตัวทำละลาย	ปริมาณสาร capsaicin	น้ำหนักสาร ตัวอย่างที่ใช้	% capsaicin
(code)	(mAU)	(ppm)	(มล.)	(มก.)	(มก.)	(% w/w)
L-๑-๑	๑๑๗๕	๑๓๔.๓	๒๐.๐	๒.๗	๖๒๕.๖	๐.๔๓
L-๑-๒	๑๒๕๑	๑๔๓.๐	๒๐.๐	๒.๙	๖๓๘.๔	๐.๔๕
L-๑-๓	๑๒๙๕	๑๔๘.๐	๒๐.๐	๓.๐	๖๒๖.๒	๐.๔๗
L-๑-๔	๑๓๑๖	๑๕๐.๔	๒๐.๐	๓.๐	๖๓๔.๘	๐.๔๗

ชื่อสาร (code)	พื้นที่ใต้ peak (mAU)	ความ เข้มข้น (ppm)	ปริมาตร ตัวทำ ละลาย (มล.)	ปริมาณสาร capsaicin (มก.)	น้ำหนักสาร ตัวอย่างที่ใช้ (มก.)	% capsaicin (% w/w)
L-๑-๕	๑๒๘๙	๑๔๗.๓	๒๐.๐	๒.๙	๖๒๘.๕	๐.๔๗
L-๑-๖	๑๓๐๑	๑๔๘.๗	๒๐.๐	๓.๐	๖๓๐.๕	๐.๔๗
L-๑-๗	๑๓๑๑	๑๔๙.๘	๒๐.๐	๓.๐	๖๓๒.๙	๐.๔๗
L-๑-๘	๑๒๘๖	๑๔๗.๐	๒๐.๐	๒.๙	๖๒๕.๖	๐.๔๗
L-๑-๙	๑๒๘๐	๑๔๖.๓	๒๐.๐	๒.๙	๖๒๒.๙	๐.๔๗
L-๑-๑๐	๑๒๕๙	๑๔๓.๙	๒๐.๐	๒.๙	๖๒๔.๖	๐.๔๖
			ค่าเฉลี่ย	๒.๙		๐.๔๖
			ค่าเบี่ยงเบน	๐.๑		๐.๐๑

ตารางที่ ๑๒ ผลการวิเคราะห์ปริมาณ capsaicin ในยาเม็ดสารสกัดพริกก่อนเคลือบ (Lot ๒) ๒๗/
๔/๕๒

ชื่อสาร (code)	พื้นที่ใต้ peak (mAU)	ความ เข้มข้น (ppm)	ปริมาตร ตัวทำ ละลาย (มล.)	ปริมาณ สาร capsaicin (มก.)	น้ำหนักสาร ตัวอย่างที่ใช้ (มก.)	% capsaicin (% w/w)
L-๒-๑	๑๓๗๐	๑๕๖.๖	๒๐.๐	๓.๑	๖๓๕.๙	๐.๔๙
L-๒-๒	๑๓๔๐	๑๕๓.๒	๒๐.๐	๓.๑	๖๒๒.๓	๐.๔๙
L-๒-๓	๑๓๗๒	๑๕๖.๘	๒๐.๐	๓.๑	๖๓๔.๗	๐.๔๙
L-๒-๔	๑๓๓๓	๑๕๒.๔	๒๐.๐	๓.๐	๖๒๔.๒	๐.๔๙
L-๒-๕	๑๓๓๘	๑๕๒.๙	๒๐.๐	๓.๑	๖๒๔.๖	๐.๔๙
L-๒-๖	๑๓๕๕	๑๕๔.๙	๒๐.๐	๓.๑	๖๒๕.๐	๐.๕๐
L-๒-๗	๑๓๘๖	๑๕๘.๔	๒๐.๐	๓.๒	๖๓๐.๙	๐.๕๐
L-๒-๘	๑๓๒๕	๑๕๑.๔	๒๐.๐	๓.๐	๖๐๘.๑	๐.๕๐
L-๒-๙	๑๓๙๙	๑๕๙.๙	๒๐.๐	๓.๒	๖๒๘.๖	๐.๕๑
L-๒-๑๐	๑๕๒๑	๑๗๓.๙	๒๐.๐	๓.๕	๖๒๕.๖	๐.๕๖
			ค่าเฉลี่ย	๓.๑	ค่าเฉลี่ย	๐.๕๐
			ค่าเบี่ยงเบน	๐.๑	ค่าเบี่ยงเบน	๐.๐๒

ตารางที่ ๑๓ ผลการวิเคราะห์ปริมาณ capsaicin ในยาเม็ดสารสกัดพริกหลังเคลือบ (Lot ๑)

ชื่อสาร (code)	พื้นที่ใต้ peak (mAU)	ความ เข้มข้น (ppm)	ปริมาตร ตัวทำ ละลาย (มล.)	ปริมาณ สาร capsaicin (มก.)	น้ำหนักสาร ตัวอย่างที่ ใช้ (มก.)	% capsaicin (% w/w)
CL-๑-๑	๑๒๗๙	๑๔๖.๒	๒๐.๐	๒.๙	๗๐๙.๑	๐.๔๑
CL-๑-๒	๑๓๒๓	๑๕๑.๒	๒๐.๐	๓.๐	๗๒๓.๖	๐.๔๒
CL-๑-๓	๑๓๕๔	๑๕๔.๘	๒๐.๐	๓.๑	๗๑๖.๙	๐.๔๓
CL-๑-๔	๑๑๔๖	๑๓๑.๐	๒๐.๐	๒.๖	๖๗๑.๙	๐.๓๙
CL-๑-๕	๑๒๔๕	๑๔๒.๓	๒๐.๐	๒.๘	๗๐๘.๓	๐.๔๐
CL-๑-๖	๑๓๐๓	๑๔๘.๙	๒๐.๐	๓.๐	๗๐๙.๑	๐.๔๒
CL-๑-๗	๑๐๘๘	๑๒๔.๓	๒๐.๐	๒.๕	๖๙๓.๖	๐.๓๖
CL-๑-๘	๑๒๕๙	๑๔๓.๙	๒๐.๐	๒.๙	๗๒๓.๗	๐.๔๐
CL-๑-๙	๑๒๖๒	๑๔๔.๒	๒๐.๐	๒.๙	๗๐๐.๔	๐.๔๑
CL-๑-๑๐	๑๓๒๑	๑๕๑.๐	๒๐.๐	๓.๐	๗๔๓.๐	๐.๔๑
ค่าเฉลี่ย				๒.๙	ค่าเฉลี่ย	๐.๔๐
ค่าเบี่ยงเบน				๐.๒	ค่าเบี่ยงเบน	๐.๐๒

ตารางที่ ๑๔ ผลการวิเคราะห์ปริมาณ capsaicin ในยาเม็ดสารสกัดพริกหลังเคลือบ (Lot ๒)

ชื่อสาร (code)	พื้นที่ใต้ peak (mAU)	ความ เข้มข้น (ppm)	ปริมาตร ตัวทำ ละลาย (มล.)	ปริมาณ สาร capsaicin (มก.)	น้ำหนักสาร ตัวอย่างที่ ใช้ (มก.)	% capsaicin (% w/w)
CL-๒-๑	๑๓๕๕	๑๕๔.๙	๒๐.๐	๓.๑	๖๒๘.๓	๐.๔๙
CL-๒-๒	๑๔๐๓	๑๖๐.๔	๒๐.๐	๓.๒	๖๕๐.๙	๐.๔๙
CL-๒-๓	๑๓๙๑	๑๕๙.๐	๒๐.๐	๓.๒	๖๓๗.๖	๐.๕๐
CL-๒-๔	๑๔๐๙	๑๖๑.๑	๒๐.๐	๓.๒	๖๗๓.๐	๐.๔๘
CL-๒-๕	๑๓๓๙	๑๕๓.๑	๒๐.๐	๓.๑	๖๔๐.๕	๐.๔๘
CL-๒-๖	๑๔๕๔	๑๖๖.๒	๒๐.๐	๓.๓	๖๗๔.๑	๐.๔๙
CL-๒-๗	๑๔๓๖	๑๖๔.๒	๒๐.๐	๓.๓	๖๕๘.๘	๐.๕๐
CL-๒-๘	๑๔๑๔	๑๖๑.๖	๒๐.๐	๓.๒	๖๕๖.๐	๐.๔๙
CL-๒-๙	๑๒๗๓	๑๔๕.๕	๒๐.๐	๒.๙	๖๕๘.๖	๐.๔๔
CL-๒-๑๐	๑๑๘๒	๑๓๕.๑	๒๐.๐	๒.๗	๖๔๙.๒	๐.๔๒
ค่าเฉลี่ย				๓.๑	ค่าเฉลี่ย	๐.๔๘
ค่าเบี่ยงเบน				๐.๒	ค่าเบี่ยงเบน	๐.๐๓

จากตารางที่ ๑๑ – ๑๔ พบว่ามีปริมาณ capsaicin ในยาเม็ดสารสกัดพริก Lot ๑, Lot ๒ ก่อนและ Lot ๑, Lot ๒ หลังเคลือบเท่ากับ ๒.๙ + ๐.๑, ๓.๑ + ๐.๑, ๒.๙ + ๐.๒ และ ๓.๑ + ๐.๒ มิลลิกรัม/เม็ด ตามลำดับ

๑.๒ การเตรียมแคปซูลบรรจุสารสกัดพริก

ความแปรปรวนของน้ำหนักสารสกัดพริกความเข้มข้น ๒๐ และ ๖๐ มิลลิกรัมต่อแคปซูล จำนวน ๒๐ แคปซูล ดังแสดงในตารางที่ ๑๕ โดยเครื่องมือที่ใช้ทดสอบ จากผู้ผลิต Precisa Switzerland model ๓๐๐A ผลการศึกษาพบว่าสารสกัดพริกความเข้มข้น ๒๐ และ ๖๐ มิลลิกรัมต่อแคปซูลมีน้ำหนัก ๕๑๖.๐ + ๒๓.๘ และ ๕๑๖.๖ + ๒๕.๙ มิลลิกรัม ตามลำดับ

ผลการประเมินการแตกกระจายตัวของสารสกัดพริกความเข้มข้น ๒๐ และ ๖๐ มิลลิกรัม/แคปซูล จำนวน ๖ แคปซูล ดังแสดงในตารางที่ ๑๖ โดยเครื่องมือที่ใช้ทดสอบ ผู้ผลิต ERWEKA, Germany model ZT๓-๑ โดยพบว่าเวลาที่ใช้ในการแตกตัวของสารสกัดพริกชนิดแคปซูลความเข้มข้น ๒๐ และ ๖๐ มิลลิกรัมเท่ากับ ๑.๕๑ + ๐.๐๓ และ ๒.๐๗ + ๐.๐๓ นาที ตามลำดับ ซึ่งเป็นเวลาในการแตกตัวที่สั้นกว่าของรูปแบบเม็ด

ตารางที่ ๑๕ ความแปรปรวนของน้ำหนักของยาแคปซูลสารสกัดพริก

เม็ดที่	ความเข้มข้น	
	๒๐ มิลลิกรัม/แคปซูล	๖๐ มิลลิกรัม/แคปซูล
	น้ำหนัก (มิลลิกรัม)	น้ำหนัก (มิลลิกรัม)
๑	๕๓๒.๙	๔๘๗.๖
๒	๔๘๙.๔	๕๒๑.๔
๓	๕๕๖.๘	๕๒๑.๘
๔	๕๒๖.๑	๕๓๕.๓
๕	๔๙๙.๘	๔๘๘.๕
๖	๕๐๖.๘	๕๓๐.๔
๗	๔๘๖.๔	๕๒๕.๑
๘	๕๕๑.๒	๕๑๗.๒
๙	๕๔๘.๔	๕๓๕.๗
๑๐	๕๕๓.๘	๔๘๒.๖
๑๑	๕๐๑.๔	๕๐๔.๘
๑๒	๔๙๖.๓	๕๔๕.๒
๑๓	๔๘๕.๙	๕๐๘.๖
๑๔	๕๑๕.๔	๕๒๘.๘
๑๕	๕๐๙.๓	๔๘๕.๓
๑๖	๔๙๙.๖	๔๘๔.๗

เมื่ตที่	ความเข้มข้น	
	๒๐ มิลลิกรัม/แคปซูล	๖๐ มิลลิกรัม/แคปซูล
	น้ำหนัก (มิลลิกรัม)	น้ำหนัก (มิลลิกรัม)
๑๗	๕๔๒.๖	๕๓๒.๓
๑๘	๕๐๑.๒	๕๘๘.๒
๑๙	๕๑๙.๓	๕๑๐.๔
๒๐	๔๘๗.๓	๔๘๗.๓
เฉลี่ย	๕๑๖.๐	๕๑๖.๖
SD	๒๓.๘	๒๕.๙

ตารางที่ ๑๖ ผลการประเมินการแตกกระจายตัวของสารสกัดพริก ๖ แคปซูล (ความเข้มข้น ๒๐ และ ๖๐ มิลลิกรัม/แคปซูล)

เมื่ตที่	ความเข้มข้น ๒๐ มิลลิกรัม/แคปซูล		ความเข้มข้น ๖๐ มิลลิกรัม/แคปซูล	
	น้ำหนัก (มิลลิกรัม)	เวลาที่ใช้แตกตัว (นาทื)	น้ำหนัก (มิลลิกรัม)	เวลาที่ใช้แตกตัว (นาทื)
๑	๕๓๒.๙	๑.๕๐	๕๐๘.๖	๒.๑๐
๒	๕๒๖.๑	๑.๕๒	๔๘๘.๗	๒.๐๔
๓	๔๘๖.๔	๑.๔๘	๕๐๔.๘	๒.๐๔
๔	๔๙๖.๓	๑.๕๒	๕๓๕.๗	๒.๑๒
๕	๕๐๙.๓	๑.๕๖	๕๓๐.๔	๒.๐๖
๖	๕๔๒.๖	๑.๔๘	๕๒๑.๔	๒.๐๕
เฉลี่ย	๕๑๕.๖	๑.๕๑	๕๑๔.๙	๒.๐๗
SD	๒๑.๙	๐.๐๓	๑๗.๖	๐.๐๓

การศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัดพริก

การศึกษาแบ่งเป็น ๔ ระยะ โดยระยะแรกเป็นระยะที่อาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน ๔๐ คน ถูกแบ่งเป็น ๔ กลุ่ม กลุ่มละ ๑๐ คน โดยแต่ละกลุ่มจะได้รับยาหลอก สารสกัดพริกขนาด ๔, ๘ และ ๑๖ มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ เป็นระยะเวลา ๒ สัปดาห์ โดยเริ่มจากสารสกัดพริกขนาด ๔ มิลลิกรัมต่อวันก่อน และถ้าผู้ป่วยไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ใดจะทำการศึกษาความปลอดภัยของ สารสกัดพริกขนาด ๘ และ ๑๖ มิลลิกรัมต่อวันต่อไป

ระยะที่ ๒ เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีไขมันในเลือดสูง โดยผู้ป่วยต้องควบคุมอาหารตาม NCEP Step ๑ diet ร่วมกับการรับประทานยาหลอกเป็นเวลา ๔ สัปดาห์

ระยะที่ ๓ เป็นการศึกษา pilot study แบบ prospective, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study เพื่อประเมินประสิทธิภาพของของสารสกัดพริกแคปซูลในขนาด ๔, ๘ และ ๑๖ มิลลิกรัมต่อวัน หรือในขนาดยาที่มีความปลอดภัย ร่วมกับการควบคุมอาหารเป็นเวลา ๔ สัปดาห์ เปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอกร่วมกับการควบคุมอาหารในอาสาสมัครที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

ระยะที่ ๔ เป็นการศึกษาแบบ prospective, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัดพริกแคปซูลในขนาดมิลลิกรัมที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงที่สุดจากผลการศึกษาระยะที่ ๓ ร่วมกับการควบคุมอาหาร เปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอกร่วมกับการควบคุมอาหารในอาสาสมัครที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงหรือมีระดับไขมันลดลงจากการได้รับสารสกัดพริกแคปซูล หลังสิ้นสุดการศึกษา ระยะที่ ๓ ระยะเวลาในการศึกษาระยะที่ ๔ เท่ากับ ๑๒ สัปดาห์

๒.๑ การศึกษาระยะที่ ๑ ความปลอดภัยของสารสกัดพริกในอาสาสมัครสุขภาพดี

๒.๑.๑ การศึกษาระยะที่ ๑ ความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดเม็ดในอาสาสมัครสุขภาพดี

ผลการศึกษาพบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษา ๑๒ ราย โดยเป็นกลุ่มที่ได้รับสารสกัดพริกชนิดเม็ด ๒ มิลลิกรัม (ประกอบด้วย capsaicin ๒.๙ – ๓.๑ ± ๐.๒ มิลลิกรัม) วันละ ๒ เม็ด จำนวน ๙ ราย และกลุ่มยาหลอก ๓ ราย โดยรับประทานพร้อมอาหาร เป็นเวลา ๒ สัปดาห์ คุณสมบัติของผู้เข้าร่วมการศึกษาแสดงดังตารางที่ ๑๗

กลุ่มสารสกัดพริกชนิดเม็ดจำนวน ๕ ราย (ร้อยละ ๕๕.๖) ขอหยุดการศึกษาเนื่องจาก ๑ รายมีอาการปวดท้องมากหลังรับประทานสารสกัดพริกชนิดเม็ดครั้งแรก และต้องเข้ารับการรักษาในแผนกฉุกเฉินของโรงพยาบาล รายที่ ๒ ปวดท้องมากและมีอาการหน้ามืดหลังรับประทานสารสกัดพริกชนิดเม็ดครั้งแรก และรายที่ ๓, ๔ และ ๕ มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน และท้องร่วง ทำให้ต้องหยุดรับประทานสารสกัดพริกชนิดเม็ด ในวันที่ ๑, ๑ และ ๗ หลังรับประทานยา ตามลำดับ โดยมีความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับกลุ่มสารสกัดพริกชนิดเม็ด เรียงลำดับจากมากไปน้อยดังต่อไปนี้ แสบร้อนกลางอก ๒ ราย ท้องร่วง ๒ ราย คลื่นไส้ ๑ ราย และอาเจียน ๑ ราย ขณะที่ในกลุ่มยาหลอกทั้ง ๓ รายไม่มีรายใดออกจากการศึกษาเลย แต่มี ๑ รายเกิดอาการแสบร้อนท้องขณะกินยา โดยเป็นเฉพาะวันแรก (แสดงดังตารางที่ ๑๘) แต่ไม่มีรายใดเกิดความผิดปกติที่ระบบอื่น

ตารางที่ ๑๗ คุณลักษณะของผู้เข้าร่วมการศึกษาความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดเม็ด

คุณลักษณะ	ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษา (n = ๑๒)		
	กลุ่มสารสกัดพริกชนิดเม็ด (n = ๙)		กลุ่มยาหลอก (n = ๓)
	ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด (n = ๙)	ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาจนสิ้นสุด (n = ๔)	
เพศหญิง (ร้อยละ)	๗ (๗๗.๘)	๓ (๗๕.๐)	๒ (๖๖.๗)
อายุเฉลี่ย (ช่วง) (ปี)	๓๒.๐ (๒๔ – ๔๙)	๓๓.๕ (๒๔ – ๔๗)	๓๑.๓ (๓๐ – ๓๓)
ไม่สูบบุหรี่ (ร้อยละ)	๙ (๑๐๐.๐)	๔ (๑๐๐.๐)	๓ (๑๐๐.๐)
ไม่ดื่มแอลกอฮอล์ (ร้อยละ)	๖ (๖๐.๐)	๔ (๑๐๐.๐)	๒ (๖๖.๗)
ส่วนสูงเฉลี่ย (ช่วง) (เซนติเมตร)	๑๖๐.๒ (๑๕๐ – ๑๗๓)	๑๕๗.๒ (๑๕๐ – ๑๖๕)	๑๖๐ (๑๕๖ – ๑๖๕)

ผู้เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่จากทั้งสองกลุ่มเป็นเพศหญิง สำหรับกลุ่มสารสกัดพริกชนิดเม็ดที่เข้าร่วมการศึกษาจนสิ้นสุดและกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีอายุเฉลี่ย ๓๓.๕ และ ๓๑.๓ ปี ตามลำดับ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีรายใดสูบบุหรี่ แต่มีบางรายจากทั้งสองกลุ่มดื่มแอลกอฮอล์

ตารางที่ ๑๘ สัญญาณชีพ ผลการตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ก่อน และหลังเข้าร่วมการศึกษาความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดเม็ด

	กลุ่มสารสกัดพริกชนิดเม็ด (n = ๙)			กลุ่มยาหลอก (n = ๓)	
	ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด (n = ๙)	ผู้เข้าร่วมการศึกษาจนสิ้นสุด (n = ๔)			
		ก่อน	หลัง		
Systolic blood pressure เฉลี่ย (ช่วง) (มิลลิเมตรปรอท)	๑๐๗.๘ (๑๐๐ – ๑๒๐)	๑๐๗.๕ (๑๐๐ – ๑๒๐)	๑๑๑.๗ (๑๐๗ – ๑๒๐)	๑๐๐ (๑๐๐ – ๑๐๐)	๑๑๑.๗ (๑๐๗ – ๑๒๐)
Diastolic blood pressure (ช่วง) (มิลลิเมตรปรอท)	๖๘.๙ (๕๐ – ๘๐)	๖๕ (๕๐ – ๘๐)	๖๗.๗ (๕๙ – ๘๗)	๖๐ (๖๐ – ๖๐)	๖๙.๓ (๖๓ – ๘๐)
อัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ย (ช่วง) (ครั้ง/นาที)	๘๑.๑ (๗๔ – ๘๘)	๘๑ (๘๐ – ๘๔)	๙๑ (๗๖ – ๑๑๔)	๗๓.๓ (๖๔ – ๘๔)	๗๕.๓ (๗๐ – ๘๖)
น้ำหนักเฉลี่ย (ช่วง) (กิโลกรัม)	๕๕.๙ (๔๖ – ๗๕)	๕๕.๒ (๔๙.๕ – ๖๒)	๕๖.๑ (๕๐ – ๖๓)	๕๐.๒ (๔๒.๕ – ๕๗)	๕๐.๓ (๔๓ – ๕๗)
ผลการตรวจร่างกายปกติ					
ลักษณะทั่วไป (ร้อยละ)	๙ (๑๐๐.๐)	๔ (๑๐๐.๐)	๔ (๑๐๐.๐)	๓ (๑๐๐.๐)	๓ (๑๐๐.๐)
ศีรษะ ตา หู จมูก ปาก (ร้อยละ)	๙ (๑๐๐.๐)	๔ (๑๐๐.๐)	๔ (๑๐๐.๐)	๓ (๑๐๐.๐)	๓ (๑๐๐.๐)

	กลุ่มสารสกัดพริกชนิดเม็ด (n = ๙)			กลุ่มยาหลอก (n = ๓)	
	ผู้เข้าร่วม การศึกษา ทั้งหมด ทั้งหมด (n = ๙)	ผู้เข้าร่วมการศึกษา จนถึงสิ้นสุด (n = ๔)			
		ก่อน	ก่อน	หลัง	ก่อน
ปอด (ร้อยละ)	๙ (๑๐๐.๐)	๔ (๑๐๐.๐)	๔ (๑๐๐.๐)	๓ (๑๐๐.๐)	๓ (๑๐๐.๐)
หัวใจ (ร้อยละ)	๙ (๑๐๐.๐)	๔ (๑๐๐.๐)	๔ (๑๐๐.๐)	๓ (๑๐๐.๐)	๓ (๑๐๐.๐)
ช่องท้อง (ร้อยละ)	๙ (๑๐๐.๐)	๔ (๑๐๐.๐)	๔ (๑๐๐.๐)	๓ (๑๐๐.๐)	๓ (๑๐๐.๐)
ระยางค์ (ร้อยละ)	๙ (๑๐๐.๐)	๔ (๑๐๐.๐)	๔ (๑๐๐.๐)	๓ (๑๐๐.๐)	๓ (๑๐๐.๐)
AST เกล็ด (ช่วง) (ยูนิท/ลิตร)	๑๘.๒ (๑๒ - ๓๒)	๒๐.๒ (๑๔ - ๓๒)	๒๓.๐ (๑๓ - ๓๘)	๑๙.๐ (๑๔ - ๒๕)	๑๗.๓ (๑๖ - ๑๙)
ALT เกล็ด (ช่วง) (ยูนิท/ลิตร)	๑๙.๔ (๑๐ - ๖๓)	๒๔ (๑๐ - ๖๓)	๒๗ (๙ - ๖๑)	๑๔.๗ (๑๑ - ๑๙)	๑๓ (๑๐ - ๑๖)
BUN เกล็ด (ช่วง) (มก./ดล.)	๑๐.๐ (๗ - ๑๕)	๘.๕ (๗ - ๙)	๑๐.๓ (๙ - ๑๑)	๑๒.๓ (๑๐ - ๑๔)	๑๒.๗ (๑๑ - ๑๕)
Serum creatinine เกล็ด (ช่วง) (มก./ดล.)	๐.๘ (๐.๗ - ๑.๑)	๐.๘ (๐.๗ - ๐.๙)	๐.๗ (๐.๘ - ๐.๗)	๐.๗ (๐.๔ - ๑.๑)	๐.๙ (๐.๗ - ๑.๒)
Hemoglobin เกล็ด (ช่วง) (กรัม/ดล.)	๑๒.๙ (๑๐.๐ - ๑๕.๕)	๑๒.๙ (๑๑.๘ - ๑๔.๕)	๑๓.๔ (๑๒.๐ - ๑๕.๘)	๑๒.๙ (๑๒.๓ - ๑๓.๓)	๑๓.๑ (๑๒.๖ - ๑๓.๗)
Hematocrit เกล็ด (ช่วง) (ร้อยละ)	๓๙.๐ (๓๐ - ๔๗)	๓๙.๕ (๓๖ - ๔๗)	๓๙.๗ (๓๖ - ๔๖)	๓๘ (๓๖ - ๓๙)	๓๙.๐ (๓๗ - ๔๑)
MCV เกล็ด (ช่วง) (ลบ. ไมโครเมตร)	๘๔.๔ (๗๕.๘ - ๙๖.๙)	๘๖.๗ (๘๐.๖ - ๙๖.๙)	๘๘.๙ (๘๔.๓ - ๙๖.๘)	๘๑.๗ (๖๔.๕ - ๙๑.๐)	๘๑.๙ (๖๕.๖ - ๙๑)
MCH เกล็ด (ช่วง) (pg)	๒๗.๙ (๒๒.๓ - ๓๓.๓)	๒๘.๔ (๒๗ - ๒๙.๖)	๓๐.๑ (๒๘.๕ - ๓๓.๒)	๒๗.๘ (๒๒.๓ - ๓๐.๘)	๒๗.๖ (๒๑.๔ - ๓๑.๒)
MCHC เกล็ด (ช่วง) (ร้อยละ)	๓๓.๒ (๓๐.๗ - ๓๔.๒)	๓๒.๙ (๓๐.๗ - ๓๔.๒)	๓๓.๘ (๓๓.๔ - ๓๔.๓)	๓๔.๐ (๓๓.๘ - ๓๔.๕)	๓๓.๖ (๓๒.๖ - ๓๔.๓)
Platelet เกล็ด (ช่วง) (/ลิตร)	๓๐๓.๔ (๒๐๐ - ๔๔๒)	๒๗๙.๓ (๒๐๐ - ๓๘๐)	๒๖๙.๓ (๒๐๑ - ๓๘๘)	๓๑๗.๓ (๒๘๙ - ๓๖๒)	๓๐๕.๗ (๒๖๗ - ๓๓๖)
WBC เกล็ด (ช่วง) (/ลิตร)	๖.๑ (๓.๙ - ๗.๕)	๕.๓ (๓.๙ - ๖.๘)	๖.๕ (๖.๐ - ๗.๐)	๕.๕ (๔.๘ - ๖.๕)	๕. ๑ (๔.๖ - ๕.๔)
FBS เกล็ด (ช่วง) (มก./ดล.)	๙๒.๓ (๘๔ - ๙๙)	๙๒.๕ (๘๔ - ๙๙)	๙๔.๗ (๘๙ - ๙๙)	๙๒ (๙๒ - ๙๒)	๙๔.๗ (๙๑ - ๙๗)
CPK เกล็ด (ช่วง) (IU/ลิตร)	๑๑๓.๙ (๖๗ - ๑๘๕)	๑๑๘.๗ (๑๑๑ - ๑๒๒)	๙๘.๗ (๙๑ - ๑๑๓)	๒๗๓.๗ (๘๙ - ๖๐๒)	๑๒๐.๗ (๘๒ - ๑๖๓)

เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างมีจำนวนน้อยมาก จึงไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ทางสถิติได้ แต่จะเห็นได้ว่าผู้ที่ได้รับสารสกัดพริกชนิดเม็ดมีน้ำหนักเกล็ดเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก โดยรวม

ไม่พบสัญญาณชีพ ผลการตรวจร่างกาย หรือ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ AST, ALT, BUN, serum creatinine, hemoglobin, hematocrit, MCV, MCH, MCHC, platelet และ fasting blood sugar ที่ผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกทั้งก่อนและหลังได้รับสารสกัดพริกชนิดเม็ดหรือยาหลอก อย่างไรก็ตาม มีผู้ที่ได้รับยาหลอก ๑ รายเกิดอุบัติเหตุรถมอเตอร์ไซด์ จึงมีค่า CPK สูงถึง ๖๐๒ IU/ลิตร แต่หลังจากนั้นมีค่า CPK ลดลงเป็น ๑๖๓ IU/ลิตรซึ่งอยู่ในช่วงปกติ

ทั้งสองกลุ่มมีผลการทดสอบ occult blood เป็นลบทุกรายทั้งก่อนและหลังการศึกษา และมีความร่วมมือในการใช้ยาร้อยละ ๑๐๐

ตารางที่ ๑๙ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังได้รับสารสกัดพริกชนิดเม็ดหรือยาหลอก

อาการไม่พึงประสงค์	กลุ่มสารสกัดพริกชนิดเม็ด (ร้อยละ)	กลุ่มยาหลอก (ร้อยละ)
ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
ผลต่อ ocular	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
ผลต่อระบบหลอดเลือดและหัวใจ	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
ผลต่อระบบทางเดินหายใจ	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
ผลต่อระบบทางเดินอาหาร	๔ (๑๐๐.๐)	๑ (๓๓.๓)
- แสบร้อนกลางอก	๒ (๕๐.๐)	๑ (๓๓.๓)
- ปวดท้อง	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
- ท้องอืด	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
- ท้องร่วง	๒ (๕๐.๐)	๐ (๐.๐)
- ท้องผูก	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
คลื่นไส้	๑ (๒๕.๐)	๐ (๐.๐)
อาเจียน	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
ผลต่อระบบเลือด	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
ผลต่อระบบทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
ผลต่อระบบประสาทและกล้ามเนื้อ	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
ผลต่อผิวหนัง	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)

ผลการศึกษาระยะที่ ๑ ศึกษาความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดเม็ดในอาสาสมัครสุขภาพดี

การใช้สารสกัดพริกชนิดเม็ดไม่มีความปลอดภัยต่อระบบทางเดินอาหาร ดังจะเห็นได้จากกลุ่มที่ได้รับสารสกัดพริกชนิดเม็ดร้อยละ ๕๕.๖ ออกจากการศึกษาที่กำหนดจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง และอาสาสมัครส่วนใหญ่เกิดอาการแสบร้อนในคอขณะที่กลืนสารสกัดพริกชนิดเม็ด ขณะที่ไม่มีกลุ่มยาหลอกรายใดออกจากการศึกษา จึงต้องหยุดการศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดเม็ด และไม่ศึกษากลุ่มยาหลอกให้ครบ ๑๐ ราย โดยจะเปลี่ยนรูปแบบ

ผลิตภัณฑ์เป็นแคปซูลที่แบ่งรับประทาน ๒ เวลา (เช้าและเย็น) แทน เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารที่เกิดขึ้น และลดอาการแสบร้อนในคอที่อาจเกิดจากการแตกตัวของสารสกัดในรูปแบบเม็ด

๒.๑.๒ การศึกษาระยะที่ ๑ ความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดแคปซูลในอาสาสมัครสุขภาพดี

ผลการศึกษาพบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษา ๒๐ ราย แต่ออกจากการศึกษา ๑๐ ราย แบ่งเป็นกลุ่มสารสกัดพริก ๔ มิลลิกรัมชนิดแคปซูล (รับประทานครั้งละ ๑ แคปซูลขนาด ๒ มิลลิกรัม) วันละ ๒ ครั้ง พร้อมอาหาร) ๙ ราย (ร้อยละ ๙๐) และกลุ่มยาหลอก ๑ ราย (ร้อยละ ๑๐) จึงเหลือผู้เข้าร่วมการศึกษาจนจบ ๑ และ ๙ รายของกลุ่มสารสกัดพริกชนิดแคปซูลและยาหลอก ตามลำดับ

สาเหตุที่กลุ่มที่ได้รับสารสกัดพริกชนิดแคปซูลออกจากการศึกษา ได้แก่ เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร ๗ ราย (คลื่นไส้ ๓ ราย, อาเจียน ๓ ราย, ปวดแสบร้อนท้อง ๕ ราย และท้องร่วง ๒ ราย) คัน เหงื่อออกมากขึ้น ๑ ราย และ รู้สึกมีไข้ ๑ ราย ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกออกจากการศึกษาเนื่องจากลืมรับประทานยาเป็นเวลา ๒ วัน

ไม่พบความแตกต่างทางคุณลักษณะ ผลการตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม (ตารางที่ ๒๐)

ตารางที่ ๒๐ คุณลักษณะของผู้เข้าร่วมการศึกษาความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดแคปซูล (n = ๑๒)

คุณลักษณะ	ผู้เข้าร่วมการศึกษา (n = ๑๙)		
	กลุ่มที่ได้รับ capsaicin (n = ๑๐)		กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (n = ๙)
	ผู้ที่ได้รับ capsaicin ทั้งหมด (n = ๑๐)	ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาจนถึงสิ้นสุด (n = ๑)	
เพศหญิง (ร้อยละ)	๕ (๕๐.๐)	ชาย	๗ (๗๗.๘)
อายุเฉลี่ย (ช่วง) (ปี)	๒๘.๖ (๒๔ – ๓๖)	๒๙	๒๕.๑ (๒๐ – ๓๑)
ไม่สูบบุหรี่ (ร้อยละ)	๑๐ (๑๐๐)	๑ (๑๐๐)	๙ (๑๐๐)
ไม่ดื่มแอลกอฮอล์ (ร้อยละ)	๖ (๖๐.๐)	๑ (๑๐๐)	๗ (๗๗.๘)
ส่วนสูงเฉลี่ย (ช่วง) (เซนติเมตร)	๑๖๓.๘ (๑๔๘ – ๑๗๔)	๑๗๐	๑๕๗ (๑๔๕ – ๑๖๗)

ตารางที่ ๒๑ สัญญาณชีพ ผลการตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ก่อน และหลังเข้าร่วมการศึกษาความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดแคปซูล

	กลุ่มที่ได้รับ capsaicin ชนิดแคปซูล (n = ๑๐)			กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (n = ๙)	
	ผู้ที่ได้รับ capsaicin ทั้งหมด	ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษา จนสิ้นสุด (n = ๑)		ก่อน	หลัง
	ก่อน (n = ๑๐)	ก่อน	หลัง		
Systolic blood pressure เฉลี่ย (ช่วง) (มิลลิเมตรปรอท)	๑๑๔.๗ (๙๕ - ๑๕๐)	๑๕๐	๑๔๔	๑๐๖.๒ (๙๐ - ๑๓๐)	๑๐๗.๙ (๙๒ - ๑๓๖)
Diastolic blood pressure (ช่วง) (มิลลิเมตรปรอท)	๖๙.๗ (๖๐ - ๙๐)	๙๐	๙๖	๖๕.๓ (๖๐ - ๙๐)	๖๓.๙ (๕๔ - ๙๒)
อัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ย (ช่วง) (ครั้ง/นาที)	๘๒.๗ (๖๖ - ๑๑๖)	๑๑๖	๙๖	๘๑.๒ (๖๙ - ๑๑๑)	๗๙.๘ (๖๗ - ๙๕)
น้ำหนักเฉลี่ย (ช่วง) (กิโลกรัม)	๖๘.๕ (๔๕ - ๑๒๐)	๑๒๐	๑๑๙	๕๐ (๔๐ - ๕๘.๕)	๕๐ (๔๐ - ๕๘)
ผลการตรวจร่างกายปกติ					
ลักษณะทั่วไป (ร้อยละ)	๙ (๙๐.๐)	อ้วน	อ้วน	๙ (๑๐๐)	๘ (๘๘.๙)
ศีรษะ ตา หู จมูก ปาก (ร้อยละ)	๑๐ (๑๐๐.๐)	๑ (๑๐๐.๐)	๑ (๑๐๐.๐)	๙ (๑๐๐.๐)	๙ (๑๐๐.๐)
ปอด (ร้อยละ)	๑๐ (๑๐๐.๐)	๑ (๑๐๐.๐)	๑ (๑๐๐.๐)	๙ (๑๐๐.๐)	๙ (๑๐๐.๐)
หัวใจ (ร้อยละ)	๑๐ (๑๐๐.๐)	๑ (๑๐๐.๐)	๑ (๑๐๐.๐)	๙ (๑๐๐.๐)	๙ (๑๐๐.๐)
ช่องท้อง (ร้อยละ)	๑๐ (๑๐๐.๐)	๑ (๑๐๐.๐)	๑ (๑๐๐.๐)	๙ (๑๐๐.๐)	๙ (๑๐๐.๐)
ระยางค์ (ร้อยละ)	๑๐ (๑๐๐.๐)	๑ (๑๐๐.๐)	๑ (๑๐๐.๐)	๙ (๑๐๐.๐)	๙ (๑๐๐.๐)
Total cholesterol เฉลี่ย (ช่วง) (มก./ดล.)	๒๑๐.๗ (๑๕๗ - ๒๖๒)	๒๑๓	๒๔๙	๑๙๓.๓ (๑๕๙ - ๒๕๙)	๑๘๗.๔ (๑๔๕ - ๒๒๖)
LDL-C เฉลี่ย (ช่วง) (มก./ดล.)	๑๒๘.๐ (๘๖ - ๑๘๘)	๑๓๖	๑๖๔	๑๑๒.๗ (๘๙ - ๑๘๐)	๑๐๙ (๘๔ - ๑๕๖)
Triglyceride เฉลี่ย (ช่วง) (มก./ดล.)	๘๙.๓ (๕๑ - ๑๓๖)	๙๓	๑๔๖	๘๐.๓ (๔๙ - ๑๑๙)	๗๑.๖ (๓๗ - ๙๙)
HDL-C เฉลี่ย (ช่วง) (มก./ดล.)	๖๒ (๓๙ - ๘๖)	๕๘	๕๖	๖๔.๗ (๔๕ - ๙๒)	๖๔.๗ (๔๘ - ๙๖)
AST เฉลี่ย (ช่วง) (ยูนิต/ลิตร)	๒๑.๖ (๑๒ - ๓๙)	๓๕	๔๒	๑๘.๑ (๑๔ - ๒๖)	๑๗.๗ (๑๔ - ๒๕)
ALT เฉลี่ย (ช่วง) (ยูนิต/ลิตร)	๒๘.๘ (๖ - ๘๘)	๖๗	๘๑	๑๖.๖ (๕ - ๔๑)	๑๖.๗ (๖ - ๔๕)

	กลุ่มที่ได้รับ capsaicin ชนิดแคปซูล (n = ๑๐)			กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (n = ๙)	
	ผู้ที่ได้รับ capsaicin ทั้งหมด	ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษา จนสิ้นสุด (n = ๑)		หลัง	
	ก่อน (n = ๑๐)	ก่อน	หลัง		
BUN เกลี่ย (ช่วง) (มก./ดล.)	๑๑.๘ (๗ - ๑๙)	๑๑	๑๑	๑๐.๗ (๔ - ๑๖)	๘.๘ (๗ - ๑๑)
Serum creatinine เกลี่ย (ช่วง) (มก./ดล.)	๐.๘ (๐.๖ - ๑.๒)	๑.๐	๐.๙	๐.๗ (๐.๖ - ๑)	๐.๗ (๐.๖ - ๑.๐)
Hemoglobin เกลี่ย (ช่วง) (กรัม/ดล.)	๑๒.๙ (๑๑.๖ - ๑๕.๖)	๑๒.๗	๑๒.๙	๑๒.๙ (๑๐.๙ - ๑๕.๕)	๑๒.๗ (๑๐.๗ - ๑๔.๘)
Hematocrit เกลี่ย (ช่วง) (ร้อยละ)	๓๘.๖ (๓๓.๘ - ๔๗.๐)	๓๙.๓	๓๙.๕	๓๘.๖ (๓๓.๓ - ๔๕.๔)	๓๗.๗ (๓๑.๘ - ๔๓.๓)
MCV เกลี่ย (ช่วง) (ลบ. ไมโครเมตร)	๘๑.๕ (๖๒.๗ - ๘๘.๑)	๗๙.๒	๗๘.๙	๗๙.๘ (๖๒ - ๙๒)	๗๙.๙ (๖๒.๐ - ๙๑.๑)
MCH เกลี่ย (ช่วง) (pg)	๒๗.๒ (๒๐.๔ - ๓๐.๑)	๒๕.๕	๒๕.๗	๒๖.๖ (๒๐.๒ - ๓๑.๕)	๒๗.๐ (๒๐.๒ - ๓๐.๘)
MCHC เกลี่ย (ช่วง) (ร้อยละ)	๓๓.๔ (๓๒.๒ - ๓๔.๓)	๓๒.๒	๓๒.๙	๓๓.๓ (๓๐.๙ - ๓๔.๔)	๓๓.๗ (๓๒.๕ - ๓๔.๕)
Platelet เกลี่ย (ช่วง) (/ลิตร)	๒๙๖.๓ (๒๐๑ - ๓๕๙)	๒๙๒	๓๐๙	๒๗๔.๓ (๑๖๖ - ๓๖๗)	๒๗๒.๑ (๑๗๙ - ๓๖๐)
WBC เกลี่ย (ช่วง) (/ลิตร)	๖.๙ (๔.๕ - ๑๑.๖)	๖.๕	๖.๘	๕.๙ (๓.๖ - ๘.๖)	๕.๗ (๔.๓ - ๘.๙)
FBS เกลี่ย (ช่วง) (มก./ดล.)	๘๖.๒ (๗๑.๐ - ๙๒.๐)	๘๒	๘๔	๘๔.๑ (๖๗ - ๙๘)	๘๗.๙ (๗๔ - ๙๗)
CPK เกลี่ย (ช่วง) (IU/ลิตร)	๑๑๗.๘ (๕๗.๐ - ๑๙๒.๐)	๑๖๗.๐	๒๐๘	๖๕.๗ (๒ - ๑๒๒)	๘๓.๘ (๔๕ - ๑๓๗)

เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างมีจำนวนน้อยมาก จึงสามารถไม่นำมาวิเคราะห์ทางสถิติ แต่จะเห็นว่าผู้ที่ได้รับสารสกัดพริกชนิดแคปซูลจนครบ ๔ สัปดาห์มี total cholesterol, LDL-C, triglyceride และ CPK สูงขึ้นจากค่าก่อนได้รับสารดังกล่าว อย่างไรก็ตาม ผลนี้ได้จากผู้ที่ใช้สารสกัดพริกชนิดแคปซูลเพียงรายเดียวเท่านั้น

เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก โดยรวมไม่พบสัญญาณชีพ ผลการตรวจร่างกาย หรือ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ AST, ALT, BUN, serum creatinine, hemoglobin, hematocrit, MCV, MCH, MCHC, platelet และ fasting blood sugar ที่ผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกทั้งก่อนและหลังได้รับสารสกัดพริกชนิดแคปซูลหรือยาหลอก

ทั้งสองกลุ่มมีผลการทดสอบ occult blood เป็นลบทุกรายทั้งก่อนและหลังการศึกษา และมีความร่วมมือในการใช้สารสกัดพริกชนิดแคปซูลร้อยละ ๑๐๐ และ ๙๑.๒ (๗๑ - ๑๐๐) ตามลำดับ

ผู้ที่ได้รับสารสกัดพริก ๒ มิลลิกรัมชนิดแคปซูล รับประทานวันละ ๒ ครั้งเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ แสบร้อนกลางอก และ ปวดท้อง โดยอาสาสมัครที่ทนอาการไม่พึงประสงค์ของสารสกัดพริกชนิดแคปซูลได้ โดยรับประทานจนครบ ๒ สัปดาห์ อาจเนื่องจากมีน้ำหนักตัวมาก (๑๒๐ กิโลกรัม) จึงได้รับ capsaicin/กิโลกรัมในขนาดที่ต่ำกว่าผู้อื่นประมาณ ๒ เท่า

ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน ๓ คน (ร้อยละ ๓๓.๓) เกิดอาการแสบร้อนกลางอก และ ท้องอืด (แสดงดังตารางที่ ๒๒) และไม่มีรายใดเกิดความผิดปกติที่ระบบอื่น

ตารางที่ ๒๒ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังได้รับสารสกัดพริกชนิดแคปซูลหรือยาหลอก

อาการไม่พึงประสงค์	กลุ่มที่ได้รับ capsaicin (๑ ราย)	กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ)
ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
ผลต่อ ocular	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
ผลต่อระบบหลอดเลือดและหัวใจ	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
ผลต่อระบบทางเดินหายใจ	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
ผลต่อระบบทางเดินอาหาร	๑ (๑๐๐.๐)	๓ (๓๓.๓)
แสบร้อนกลางอก	๑ (๑๐๐.๐)	๓ (๓๓.๓)
ปวดท้อง	๑ (๑๐๐.๐)	๐ (๐.๐)
ท้องอืด	๐ (๐.๐)	๑ (๑.๑)
ท้องร่วง	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
ท้องผูก	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
คลื่นไส้	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
อาเจียน	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
ผลต่อระบบเลือด	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
ผลต่อระบบทางเดินปัสสาวะและระบบ สืบพันธุ์	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
ผลต่อระบบประสาทและกล้ามเนื้อ	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)
ผลต่อผิวหนัง	๐ (๐.๐)	๐ (๐.๐)

ผลการศึกษาระยะที่ ๑ ความปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิดแคปซูลในอาสาสมัครสุขภาพดี

จากผลการศึกษาที่พบว่าการได้รับสารสกัดพริก ๔ มิลลิกรัมทั้งชนิดเม็ดและแคปซูล (ประกอบด้วย capsaicin ๕.๘ – ๖.๒ มิลลิกรัมต่อวัน) ทำให้อาสาสมัครส่วนใหญ่ไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารของยาได้ และมีอัตราการหยุดการศึกษาถึงร้อยละ ๕๕.๖ และ ๙๐.๐ ตามลำดับ ขณะที่กลุ่มยาหลอกมีอัตราดังกล่าวเพียงร้อยละ ๐.๐ และ ๑๐.๐

ตามลำดับ ดังนั้น คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จึงมีความเห็นให้ยุติการศึกษา เนื่องจากเหตุผลเรื่องความปลอดภัยของสารสกัดพริกเป็นหลัก

๒.๒. การศึกษาระยะที่ ๒ - ๔ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของสารสกัดพริกในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

ไม่ได้ดำเนินการเนื่องจากพบความไม่ปลอดภัยของการใช้สารสกัดพริกชนิดเม็ดและแคปซูล ในขนาดใช้จากการศึกษาระยะที่ ๑

บทที่ ๕

บทสรุป

สรุปและอภิปรายผลการวิจัย

ผลการเตรียมยาเม็ดสารสกัดพริกพบว่ามีคุณสมบัติ ได้แก่ ความแปรปรวนของน้ำหนัก ความหนา ความแข็ง เวลาที่ใช้แตกตัวอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด (มีการแตกกระจายของเม็ดยาภายในเวลา ๓ นาที) ผลการวิเคราะห์ปริมาณ capsaicin ในยาเม็ดพริก ๒ มิลลิกรัมหลังเคลือบมีค่า ๒.๙ – ๓.๑ มิลลิกรัม/เม็ด

สำหรับผลการศึกษาความปลอดภัยของสารสกัดพริก ๒ มิลลิกรัมชนิดเม็ด (ประกอบด้วย capsaicin ๒.๙ – ๓.๑ มิลลิกรัม/เม็ด) จำนวน ๒ เม็ด รับประทานครั้งเดียว เป็นเวลา ๒ สัปดาห์ มีอาสาสมัครสุขภาพดีเข้าร่วม ๑๒ ราย เป็นกลุ่มสารสกัดพริก จำนวน ๙ ราย และยาหลอก ๓ ราย อย่างไรก็ตาม กลุ่มสารสกัดพริกชนิดเม็ด ๕ ราย (ร้อยละ ๕๕.๖) ขอหยุดการศึกษาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง ขณะที่ในกลุ่มยาหลอกทั้ง ๓ รายไม่มีรายใดออกจากการศึกษาเลย

จากการที่อาสาสมัครส่วนใหญ่เกิดอาการแสบร้อนในคอขณะกลืนสารสกัดพริกชนิดเม็ด ซึ่งคาดว่าเกิดจากการแตกตัวของเม็ดยา โดยอาจแตกตัวเร็วกว่าจากการตรวจสอบในห้องปฏิบัติการที่พบว่าเกิดขึ้นภายใน ๓ นาที ผู้วิจัยจึงเปลี่ยนรูปแบบผลิตภัณฑ์เป็นแคปซูล รับประทาน ๒ เวลา (เช้าและเย็น) แทน เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารที่เกิดขึ้น และลดอาการแสบร้อนในคอที่อาจเกิดจากการแตกตัวที่เร็วเกินไปของสารสกัดในรูปแบบเม็ด

ผลการศึกษาความปลอดภัยของสารสกัดพริก ๒ มิลลิกรัมชนิดแคปซูล วันละ ๒ ครั้ง เป็นเวลา ๒ สัปดาห์ พบว่ากลุ่มสารสกัดพริก ๙ จาก ๑๐ ราย (ร้อยละ ๙๐) ออกจากการศึกษาจากการเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดแสบร้อนท้อง และท้องร่วง โดยอาสาสมัครที่ทนอาการไม่พึงประสงค์ของสารสกัดพริกชนิดแคปซูลได้ อาจเนื่องจากมีน้ำหนักตัวมาก (๑๒๐ กิโลกรัม) จึงได้รับ capsaicin/กิโลกรัมในขนาดที่ต่ำกว่าผู้อื่นประมาณ ๒ เท่า

ผลการทบทวนวรรณกรรมถึงขนาดใช้ capsaicin ที่มีผลต่อระบบทางเดินอาหารพบว่าการได้รับ capsaicin ขนาดต่ำ (๐.๑ – ๐.๘ มก.) สามารถลดการหลั่งกรด เพิ่มการไหลเวียนของเลือดที่เยื่อทางเดินอาหาร เพิ่มการหลั่งเมือก จึงป้องกันการทำลายเยื่อทางเดินอาหารของอาสาสมัครสุขภาพดีได้^{๖๐, ๖๑, ๖๒} ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาหนึ่งพบว่าได้รับ capsaicin ๐.๘๔ มิลลิกรัมทางหลอดอาหารของอาสาสมัครสุขภาพดีทำให้เกิดอาการแสบร้อนยอดอก (retrosternal burning และ epigastric burning) ภายใน ๑๔ – ๒๒ นาทีแรกหลังได้รับ^{๗๘, ๗๙} และอีกการศึกษาหนึ่งที่อาสาสมัครสุขภาพดีเกิดความรู้สึก gastric sensation of pain แสบร้อนยอดอกและรู้สึกร้อนภายใน ๑๐ – ๑๕ นาทีแรกหลังรับประทาน capsaicin ชนิดแคปซูลขนาด ๐.๗๕ มิลลิกรัม โดยอาการทวีความรุนแรง

มากที่สุดที่ ๒๐ - ๓๐ นาทีหลังรับประทานแคปซูลอย่างไรก็ตาม อาการหายไปภายใน ๒ นาทีหลังจิบ น้ำเปล่า^{๗๖} สำหรับการศึกษานี้ยังพบอีกว่าการได้รับ capsaicin ๑.๕ มิลลิกรัมก่อให้เกิดอาการไม่พึง ประสงค์ของระบบทางเดินอาหารที่รุนแรง^{๗๖} ขณะที่การได้รับ capsaicin ขนาดสูง (๕.๕ - ๑๐ มิลลิกรัม) ทางลำไส้เล็กของอาสาสมัครสุขภาพดีทำให้เกิดความรู้สึกร้อน ปวดเกร็ง pressure warmth และคลื่นไส้ โดยอาการต่าง ๆ หายไปหลังหยุดสารละลาย capsaicin เป็นเวลา ๑๐ นาที^{๗๖}

เมื่อพิจารณาจากการศึกษานี้พบว่า capsaicin เป็นขนาดใช้ที่สูงกว่าขนาดที่มีรายงานว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร รวมถึงขนาดใช้ ๑.๕ มิลลิกรัมที่พบว่าเกิดอาการของระบบทางเดินอาหารที่รุนแรง จึงทำให้ผู้เข้าร่วมการศึกษาทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ไม่ได้จนต้องหยุดการศึกษา อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาจากโครงการที่วางแผนได้จะพบว่ามีภาระขนาดสารสกัดพริก ๔ , ๘ และ ๑๖ มิลลิกรัม/วัน แต่จากการเตรียมสารสกัดพริก ๒ มิลลิกรัมชนิดเม็ดได้ปริมาณ capsaicin ถึง ๒.๙ - ๓.๑ มิลลิกรัม/เม็ด และอาสาสมัครต้องรับประทานวันละ ๒ เม็ด หรือ แคปซูล

การนำผลการศึกษาไปใช้ประโยชน์

Capsaicin ๕.๘ – ๖.๒ มิลลิกรัม/วันเป็นขนาดรับประทานที่สูงและเป็นพิษต่อระบบทางเดินอาหาร แต่ผลการศึกษาไม่ควรเป็นข้อจำกัดของการนำ capsaicin ไปใช้ประโยชน์ ควรเริ่มศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากขนาดใช้ capsaicin ที่ต่ำจนไม่พบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารจากการทบทวนวรรณกรรม เช่น ๐.๑ มิลลิกรัมต่อวัน

ข้อจำกัดในการศึกษา

ผู้เข้าร่วมศึกษาเป็นอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวนน้อย และอาสาสมัครส่วนใหญ่ออกจากการศึกษาเนื่องจากเกิดการไม่พึงประสงค์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการของระบบทางเดินอาหาร จึงไม่สามารถบรรลุวัตถุประสงค์ของการศึกษาได้

ข้อเสนอแนะและแนวทางการแก้ไขปัญหา

ในกรณีที่ต้องการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ capsaicin ในข้อบ่งใช้อื่น หรือสำหรับลดไขมันในเลือด ควรเริ่มใช้ capsaicin ในขนาดต่ำ เช่น ๐.๑ มิลลิกรัม เพื่อป้องกันหรือลดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร และถ้ายังเกิดอาการพึงประสงค์ อาจต้องลดขนาดใช้ลงไปอีก

เอกสารอ้างอิง

๑. เยาวลักษณ์ ปรปักษ์ขาม, พรพันธุ์ บุญยรัตพันธุ์. การสำรวจสภาวะสุขภาพอนามัยของประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ ๓ พ.ศ. ๒๕๔๖ - ๒๕๔๗. กรุงเทพฯ: สำนักงานกิจการโรงงานพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึกในพระบรมราชูปถัมภ์. ๒๕๔๐.
๒. ข้อมูลจากโรงพยาบาลพุทธชินราช
๓. Fedrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport and lipoproteins—an integrated approach to mechanisms and disorders. N Engl J Med. ๑๙๖๗;๒๗๖:๓๔-๔๔, ๙๔-๑๐๓, ๑๔๘-๑๕๖, ๒๑๕-๒๒๕, ๒๗๓-๒๘๑.
๔. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. Ann Intern Med. ๑๙๗๙;๙๐:๘๕-๙๑.
๕. Huissein O, Schlezinger S, Rosenblat M, et al. Reduced susceptibility of low density lipo-protein (LDL) to lipid peroxidation after fluvastatin therapy is associated with the hypo-cholesterolemia effect of the drug and its binding to the LDL. Atherosclerosis ๑๐๐๗; ๑๒๘:๑๑-๑๘.
๖. Chisolm GM, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: An overview. Free Radic Biol Med ๒๐๐๐;๒๘:๑๘๑๕-๒๖.
๗. Nakajima K, Nakano T, Tanaka A. the oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: The comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. Clinica Chimica Acta ๒๐๐๖;๓๖๗:๓๖-๔๗.
๘. ชวนพิศ อรุณรังสีกุล พริก: พี่น้าพิศวง (๑๑ กันยายน ๒๕๔๙) <http://www.agric-prod.mju.ac.th/web-veg/article/new๑๒๘.htm>
๙. บัญญัติ สุขศรีงาม. ๒๕๒๗. เครื่องเทศที่ใช้เป็นสมุนไพร เล่ม ๑. กรุงเทพฯ: อมรการพิมพ์.
๑๐. Bennett DJ, Kirby GW. Constitution and biosynthesis of capsaicin. ๑๙๖๘;๔:๔๔๒-๖.
๑๑. Mozsik G, Past T, Abdel-Salam OMEA, Kuzma M, Perjesi P. Interdisciplinary review for correlation between the plant origin capsaicinoids, non-steroidal

antiinflammatory drugs, gastrointestinal mucosal damage and prevention in animals and human beings. Inflammopharmacol. ๒๐๐๙;๑๗:๑๑๓-๕๐.

๑๒. เขมิกา โขมพัตร, นันทิการ์ เสนแก้ว, สาวิตรี เขมวงศ์. ศึกษาปริมาณสารกลุ่ม capsaicinoids ในพริกสายพันธุ์ต่าง ๆ ในพื้นที่ภาคใต้ตอนล่าง. สำนักงานวิจัยและพัฒนาการเกษตร เขตที่ ๘ จ. สงขลา.
๑๓. Thapa B, Skalko-Basnet N, Takano A, Masuda K, Basnet P. High-performance liquid chromatography analysis of capsaicin content in ๑๖ Capsicum fruits from Nepal. J Med Food. ๒๐๐๙;๑๒:๙๐๘-๑๓.
๑๔. Holzer P, Pabst MA, Lippe IT, Intragastric capsaicin protects against aspirin-induced lesion formation and bleeding in rat gastric mucosa, Gastroenterology. ๑๙๘๙;๙๖:๑๔๒๕-๓๓.
๑๕. Szolcsányi J. Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology. Neuropeptide. ๒๐๐๔;๓๘:๓๗๗-๘๔.
๑๖. Maggi CA. Tachykinins and calcitonin gene-related peptide (CGRP) as co-transmitters released from peripheral endings of sensory nerves. Prog Neurobiol. ๑๙๙๕;๕๕:๑-๙๘.
๑๗. Holzer P, Maggi C.A. Dissociation of dorsal root ganglion neurons into afferent and efferent-like neurons. Neuroscience. ๑๙๙๘; ๘๖:๓๘๙-๙๘.
๑๘. Pintér E, Helyes Z, Szolcsányi J. Inhibitory effect of somatostatin on inflammation and nociception. Pharmacol Ther. ๒๐๐๖; ๑๑๒:๔๔๐-๕๖.
๑๙. Delany NS, Hurlle M, Facer P, Alnadaf T, Plumpton C, Kinghorn I, et al. identification and characterization of a novel human vanilloid receptor-like protein, VRL-๒. Physiol Genomics. ๒๐๐๑;๔:๑๖๕-๗๔.
๒๐. Hayes P, Meadows HJ, Gunthorpe MJ, Harries MH, Duckworth DM, Cairns W, et al. Cloning and functional expression of a human orthologue of rat vanilloid receptor-๑. Pain. ๒๐๐๐;๘๘:๒๐๕-๑๕.
๒๑. Holzer P. Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system. Pharmacol Ther. ๒๐๑๑;๑๓๑:๑๔๒-๗๐.

22. Holzer P. Neural emergency system in the stomach. *Gastroenterology*. 1998; 114:1211-1218.
23. Holzer P. TRPV1 and the gut: from a tasty receptor for a painful vanilloid to a key player in hyperalgesia. *Eur J Pharmacol*. 2004; 500:121-130.
24. Barthó L, Benkó R, Patacchini R, Pethő G, Holzer-Petsche U, Holzer P. Effects of capsaicin on visceral smooth muscle: a valuable tool for sensory neurotransmitter identification. *Eur J Pharmacol*. 2004; 500:141-148.
25. Barthó L, Benkó R, Holzer-Petsche U, Holzer P, Undi S, Wolf M. Role of extrinsic afferent neurons in gastrointestinal motility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008; 32(Suppl. 1):12-18.
26. Mozsik G, Szolcsanyi J, Domotor A. Capsaicin research as a new tool to approach of the human gastrointestinal physiology, pathology and pharmacology. *Inflammopharmacol*. 2007; 19: 121-130.
27. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev*. 1999; 51:1-60.
28. Kollarik M, Brozmanova M. Cough and gastroesophageal reflux: insights from animal models. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008; 21:100-108.
29. Kallner G. Release and effects of calcitonin gene-related peptide in myocardial ischaemia. *Scand Cardiovasc J*. 1998; 32(Suppl):1-8.
30. Zhou FW, Li YJ, Deng HW. Early and delayed protection by capsaicin against reperfusion injury in rat hearts. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1998; 19:121-126.
31. Peng J, Lu R, Deng HW, Li YJ. Involvement of alpha-calcitonin gene-related peptide in monophosphoryl lipid A-induced delayed preconditioning in rat hearts. *Eur J Pharmacol*. 2002; 438:121-126.
32. Peng J, Lu R, Xiao L, Deng HW, Li YJ. Involvement of alpha-calcitonin gene related peptide in heat stress-induced delayed preconditioning in rat hearts. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002; 29:121-126.

33. Abdel-Salam OME, Szolcsányi J, Mózsik G, Capsaicin and its analogue resiniferatoxin inhibit gastric acid secretion in pylorus-ligated rats, *Pharmacol Res.* 1997;39:141-5.
34. Evangelista S. Role of sensory neurons in restitution and healing of gastric ulcers. *Curr Pharm Des.* 2006;12:2577-84.
35. Evangelista S. Role of calcitonin gene-related peptide in gastric mucosal defense and healing. *Curr Pharm Des.* 2007;13:1111-6.
36. Adams MJ, Ahuja KD, Geraghty DP. Effect of capsaicin and dihydrocapsaicin on in vitro blood coagulation and platelet aggregation. *Thromb Res.* 2007;119:111-8.
37. Hogaboam CM, Wallace JL. Inhibition of platelet aggregation by capsaicin. An effect unrelated to actions on sensory afferent neurons. *Eur J Pharmacol.* 1999;366:125-31.
38. Harper AG, Brownlow SL, Sage SO. A role for TRPV1 in agonist-evoked activation of human platelets. *J Thromb Haemost.* 2007;7:1110-4.
39. Wong GY, Gawwa NR. Therapeutic potential of vanilloid receptor TRPV1 agonists and antagonists as analgesics: recent advances and setbacks. *Brain Res Rev.* 2007;54:157-71.
40. Cordell GA, Araujo OE. Capsaicin: identification, nomenclature, and pharmacotherapy. *Ann Pharmacother* 2008(12):1110-6.
41. Macho A, Sancho R, Minassi A, Appendino G, Lawen A, Munoz E. Involvement of reactive oxygen species in capsaicinoid-induced apoptosis in transformed cells. *Free Radic Res.* 2008;42:111-20.
42. Yang ZH, Wang XH, Wang HP, Hu LQ, Zheng XM, Li SW. Capsaicin mediates cell death in bladder cancer T24 cells through reactive oxygen species production and mitochondrial depolarization. *Urology.* 2010;75:111-20.

๔๓. Joo JI, Kim DH, Choi JW, Yun JW. Proteomic analysis for antiobesity potential of capsaicin on white adipose tissue in rats fed with a high fat diet. *J. Proteome Res.* ๒๐๑๐;๙:๒๘๗๗-๘๗.
๔๔. Ma L, Zhong J, Zhao Z, Luo Z, Ma S, Sun J, et al. Activation of TRPV๑ reduces vascular lipid accumulation and attenuates atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* ๒๐๑๑. Sept ๙.
๔๕. Lee M, Kim C, Kim I, Kim Y. Effects of capsaicin on lipid catabolism in ๓T๓-L๑ adipocytes. *Phytother Res.* ๒๐๑๑;๒๕:๙๓๕-๙.
๔๖. Hsu CL, Yen GC. Effects of capsaicin on induction of apoptosis and inhibition of adipogenesis in ๓T๓-L๑ cells. *J Agric Food Chem* ๒๐๐๗;๕๕:๑๗๓๐-๖.
๔๗. Kawada T, Hagihara K, Iwai K. Effects of capsaicin on lipid metabolism in rats fed a high fat diet. *J Nutr* ๑๙๘๖;๑๑๖:๑๒๗๒-๘.
๔๘. สุวรรณ อธิวรรพจน์, สมลักษณ์ พวงชมพู. โครงการผลของสารสกัดพริกและผลิตภัณฑ์ต่อระบบไหลเวียนโลหิตและไขมันในเลือดของหนูขาวที่มีระดับ cholesterol ในเลือดสูง. กรุงเทพฯ: สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย; ๒๕๕๐.
๔๙. Manjunatha H, Srinivasan K. Hypolipemic and antioxidant effects of curcumin and capsaicin in high-fat-fed rats. *Can J Physiol Pharmacol.* ๒๐๐๗;๘๕:๕๘๘-๙๖.
๕๐. Thimmayamma BV, Rao P, Radhaiah G. Use of spices and condiments in the dietaries of urban and rural families. *Indian J Nutr Diet.* ๑๙๘๓;๒๐:๑๕๓-๖๒.
๕๑. Ahuja KDK, Ball MJ. Effects of daily ingestion of chilli on serum lipoprotein oxidation in adult men and women. *B J Nutri* ๒๐๐๖;๑๐๖:๒๓๐-๒๔๒.
๕๒. Ahuja KDK, Kunde DA, Ball MJ, Geragthy DP. Effects of capsaicin, dihydrocapsaicin and curcumin on copper-induced oxidation of human serum lipid. *J Agric Food Chem* ๒๐๐๖;๕๔: ๖๔๓๖-๓๐.
๕๓. Kempaiah RK, manjunatha H, Srinivasan K. Protective effect of dietary capsaicin on induced oxidation of low-density lipoprotein in rats. *Mol Cell Biochem* ๒๐๐๕;๒๗๕:๗-๑๓.

୫୫. Szolcsányi J, Barthó L. Capsaicin-sensitive afferents and their role in gastroprotection: an update. *J Physiol Paris*. ୨୦୦୭;୧୫:୧୫୧-୫.
୫୬. Saeki T, Ohno T, Boku K, et al. Mechanism of prevention by capsaicin of ethanol-induced gastric mucosal injury: a study in the rat using intravital microscopy. *Aliment Pharmacol Ther* ୨୦୦୦;୧୫ Suppl ୧:୩୩୫-୫.
୫୭. Hayashi H, Ohno T, Nishiyama K, et al. Transient prevention of ethanol-induced gastric lesion by capsaicin due to release of endogenous calcitonin gene-related peptide in rats. *Jpn J Pharmacol* ୨୦୦୭;୯୩:୩୫୧-୫.
୫୮. Mózsik G, Dömötör A, Abdel-Salam OME. Molecular pharmacological approach to drug actions on the afferent and efferent fibres of the vagal nerve in the gastric mucosal protection in rats. *Inflammopharmacol* ୨୦୦୬;୧୫:୨୫୩-୫.
୫୯. Mózsik G, Past T, Dömötör A, Kuzma M, Perjési P. Production of orally applicable new drugs or drug combinations from natural origin capsaicinoids from human medical therapy. *Curr Pharm Des*. ୨୦୧୦;୧୬:୧୧୫୩-୨୦୫.
୬୦. Abdel-Salam OME, Szolcsányi J, Mózsik Gy. Effect of resiniferatoxin on stimulated gastric acid secretion in pylorus-ligated rats. *J Physiol (Paris)* ୧୯୯୫;୯୯:୩୫୩-୫.
୬୧. Mózsik G, Debreceni A, Abdel Salam OME, Szabó I, Figler M, Ludány A, et al. Small doses capsaicin given intragastrically inhibit gastric secretion in healthy human subjects. *J Physiol(Paris)* ୧୯୯୯;୯୩:୫୩୩-୬.
୬୨. Mózsik G, Szolcsányi J, Racz I. Gastroprotection induced by capsaicin in healthy human subjects. *World J Gastroenterol*. ୨୦୦୫;୧୧:୫୧୫୦-୫. ୫୦୫୫-୫.
୬୩. Debreceni A, Abdel-Salam OME, Juricskay I, Szolcsányi J, Mózsik G. Capsaicin increases gastric emptying rate in healthy human subjects measured by ୧୩C-labeled octanoic acid breath test. *J Physiol (Paris)*. ୧୯୯୯;୯୩:୫୫୫-୬୦.
୬୪. Kang JY, Teng CH, Wee A, Chen FC. Effect of capsaicin and chilli on ethanol induced gastric mucosal injury in the rat. *Gut*. ୧୯୯୫;୩୬:୬୬୫-୫.

64. Holzer P, Sametz W. Gastric mucosal protection against ulcerogenic factors in the rat mediated by capsaicin-sensitive afferent neurones. *Gastroenterol.* 1986; 90:1381-1386.
65. Kang JY, Yeoh KG, Chia HP, Lee HP, Chia YW, Guan R, et al. Chilli-protective factor against peptic ulcer? *Dig Dis Sci.* 1995;40:1116-1121.
66. Yeoh KG, Kang JY, Yap I, Guan R, Tan CC, Wee A, et al. Chili protects against aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in humans. *Dig Dis Sci.* 1995; 40:1380-1384.
67. Satyanarayana MN. Capsaicin and gastric ulcers. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46:1211-1218.
68. Teng CH, Kang JY, Wee A, et al. Protective action of capsaicin and chilli on haemorrhagic shock-induced gastric mucosal injury in the rat. *J gastroenterol hepatol* 2008;23:1007-1012.
69. Szolcsányi J. A pharmacological approach to elucidation of the role of different nerve fibres and receptor endings in mediation of pain. *J Physiol Paris.* 1987;81:121-125.
70. Pabst MA, Schoeninkle E, Holzer P. Ablation of capsaicin-sensitive afferent neurons impairs defense but not rapid repair of rat gastric mucosa. *Gut.* 1988; 29:1287-1290.
71. Gray JL, Bunnet NW, Orloff SL, Mulvihill SJ, Debas HT. Role for calcitonin gene-related peptide in protection against gastric ulceration. *Ann Surg.* 1984;200: 138-142.
72. Whittle BJR, Lopez-Belmonte J. Interactions between the vascular peptide endothelin-1 and sensory neuropeptides on gastric mucosal injury. *Br J Pharmacol.* 1989;102:540-544.
73. Abdel-Salam OME, Szolcsányi J, Mózsik G. The indomethacin-induced gastric mucosal damage in rats. Effect of gastric acid, acid inhibition, capsaicin-type agents and prostacyclin. *J Physiol (Paris).* 1987;81:125-128.

෧෪. Mozsik G, Vince A, Szolcsanyi J. Four response stages of capsaicin-sensitive primary afferent neurons to capsaicin and its analog: Gastric acid secretion, gastric mucosal damage and protection. J Gastroenterol Hepatol. ෨෦෦෧;෧෬: ෧෦෧෪-෧෦෧෭.
෧෫. [No authors listed]. Final report on the safety assessment of Capsicum annuum extract, Capsicum annuum fruit extract, Capsicum annuum resin, Capsicum annuum fruit powder, Capsicum frutescens fruit, Capsicum frutescens fruit extract, Capsicum frutescens resin, and capsaicin. Int J Toxicol. ෨෦෦෩;෨෨(Suppl ෧):෪෧-෫෦.
෧෬. Hammer J, Vogelsang H. Characterization of sensations induced by capsaicin in the upper gastrointestinal tract. Neurogastroenterol Motil. ෨෦෦෩;෧෫:෧෦෦෪-෧෦෦෭.
෧෭. Drewes AM, Drewes AM, Schipper KP, Dimcevski G, Petersen P, Gregersen H, et al. Gut pain and hyperalgesia induced by capsaicin: a human experimental model. Pain. ෨෦෦෩;෧෦෫:෧෦෦෪-෧෦෦෭.
෧෮. Kindt S, Vos R, Blondeau K, Tack J. Influence of intra-oesophageal capsaicin instillation on heartburn induction and oesophageal sensitivity in man. Neurogastroenterol Motil. ෨෦෦෪;෨෬:෧෦෦෪-෧෦෦෭.
෧෯. Chen CL, Liu TT, Yi CH, Orr WC. Effects of capsaicin-containing red pepper sauce suspension on esophageal secondary peristalsis in humans. Neurogastroenterol Motil. ෨෦෦෫;෨෭:෧෦෦෪-෧෦෦෭.
෨෦. Ahuja KDK, Robertson IK, Geraghty DP, et al. The effect of ෪-week chilli supplementation on metabolic and arterial function in humans. Eur J Clin Nutr. ෨෦෦෭;෬෧:෧෦෦෪-෧෦෦෭.
෨෧. Gonlachanvit S, Fongkam P, Wittayalerpanya S, Kullavanikaya P. Red chili induces rectal hypersensitivity in healthy humans: possible role of 5-HT receptors on capsaicin-sensitive visceral nociceptive pathways. Aliment Pharmacol Ther. ෨෦෦෭;෨෭:෧෦෦෪-෧෦෦෭.

12. Führer M, Hammer J. Effect of repeated, long term capsaicin ingestion on intestinal chemo- and mechanosensation in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2008; 20:119-127.
13. Graham DY, Smith JL, Opekun AR. Spicy food and the stomach. Evaluation by videoendoscopy. *JAMA.* 1998;279:1111-1115.
14. Myers BM, Smith JL, Graham DY. Effect of red and black pepper on the stomach. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1111-1115.
15. Takanohashi T, Isaka M, Ubukata K, Mihara R, Bernard BK. Studies of the toxicological potential of capsinoids, XIII: inhibitory effects of capsaicin and capsinoids on cytochrome P450 3A4 in human liver microsomes. *Int J Toxicol.* 2000;19(Suppl):12S-15S.
16. Reilly CA, Yost GS. Structural and enzymatic parameters that determine alkyl dehydrogenation/hydroxylation of capsaicinoids by cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos.* 2005;33:1111-1115.
17. Han Y, Tan TMC, Lim L. Effects of capsaicin on P-gp function and expression in Caco-2 cells. *Biochem Pharmacol.* 2006;71:1111-1115.
18. Monsermusorn Y. Subchronic toxicity studies of capsaicin and capsicum in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1998;10:111-115.
19. Saito A, Yamamoto M. Acute oral toxicity of capsaicin in mice and rats. *J Toxicol Sci.* 2006; 31(10):1111-1115.
20. Glinsukon T, Stitmunnaithum V, Toskulkao C, Buranawuti T, Tangkrisanavinont V. Acute toxicity of capsaicin in several animal species. *Toxicol.* 1998;10:111-115.
21. Villaseñor IM, de Ocampo E. Clastogenicity of red pepper (*Capsaicum frutescens* L.) extracts. *Mutat Res.* 1998;411:111-115.
22. Reilly CA, Taylor JL, Lanza DL, Carr BA, Crouch DJ, Yost GS. Capsaicinoids cause inflammation and epithelial cell death through activation of vanilloid receptors. *Toxicol Sci.* 2008;104:111-115.

၈၈. Lin CC, Li TC, Lai MM. Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. *Eur J Endocrinol* ၂၀၀၆;၁၆၈:၆၈၉-၆၉၁.

ภาคผนวก

บทความสำหรับการเผยแพร่

เนื่องจากต้องหยุดการศึกษาก่อนกำหนด ทำให้ไม่บรรลุวัตถุประสงค์ของการศึกษา จึง
ไม่ได้จัดทำบทความสำหรับการเผยแพร่

กิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการนำผลจากโครงการไปใช้ประโยชน์

ไม่มี

ตารางที่ ๒๓ วัตถุประสงค์ กิจกรรมที่วางแผนไว้ และกิจกรรมที่ดำเนินการมาและผลที่ได้รับตลอด
โครงการ

วัตถุประสงค์	กิจกรรมหลัก	กิจกรรมรอง	กิจกรรมที่ดำเนินการ
การศึกษาระยะที่ ๑			
๑. เพื่อให้ได้อาสาสมัคร สุขภาพดีเข้าร่วม โครงการ วิจัย	๑.๑ คัดเลือก อาสาสมัครที่มี คุณสมบัติตาม เกณฑ์ที่ กำหนด	๑.๑.๑ ประกาศรับอาสาสมัครที่มี คุณสมบัติตามที่กำหนด ๑.๑.๒ ให้ข้อมูลเกี่ยวกับโครงการวิจัย แก่อาสาสมัคร ๑.๑.๓ อาสาสมัครลงลายมือชื่อแสดง ความยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ๑.๑.๔ เก็บข้อมูลพื้นฐานของ อาสาสมัคร	๑.๑.๑ ประกาศรับอาสาสมัครที่มี คุณสมบัติตามที่กำหนด ๑.๑.๒ ให้ข้อมูลเกี่ยวกับโครงการวิจัยแก่ อาสาสมัคร ๑.๑.๓ อาสาสมัครลงลายมือชื่อแสดง ความยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ๑.๑.๔ เก็บข้อมูลพื้นฐานของ อาสาสมัคร
	๑.๒ แบ่ง อาสาสมัคร	๑.๒.๑ แบ่งกลุ่มอาสาสมัครเป็น ๓ กลุ่ม โดยการสุ่ม	๑.๒.๑ แบ่งกลุ่มอาสาสมัครเป็น ๓ กลุ่ม โดยการสุ่ม
๒. เพื่อเตรียมผลิตภัณฑ์	๒.๑ เตรียมยา หลอกและสาร สกัดพริกชนิด เม็ด		๒.๑.๑ สั่งซื้อสารสกัดพริก แบ่งข้าวโพด ๒.๑.๒ ทำการเคลือบสารสกัดพริกชนิด เม็ด
	๒.๒ ตรวจสอบ คุณสมบัติของ สารสกัดพริก ชนิดเม็ด		๒.๒.๑ สุ่มตรวจคุณสมบัติของสารสกัด พริกชนิดเม็ด
	๒.๑ เตรียมยา หลอกและสาร สกัดพริก แคปซูล	๒.๑.๑ สั่งซื้อสารสกัดพริกแบ่งข้าวโพด และแคปซูลเปล่า ๒.๑.๒ ทำการเคลือบสารสกัดพริกเพื่อ บรรจุในแคปซูล ๒.๑.๓ บรรจุสารสกัดพริกและแบ่ง ข้าวโพดในแคปซูล	๒.๑.๑ สั่งซื้อสารสกัดพริกแบ่งข้าวโพด และแคปซูลเปล่า ๒.๑.๒ ทำการเคลือบสารสกัดพริกเพื่อ บรรจุในแคปซูล ๒.๑.๓ บรรจุสารสกัดพริกและแบ่ง ข้าวโพดในแคปซูล
	๒.๒ ตรวจสอบ คุณสมบัติของ สารสกัดพริก แคปซูล	๒.๒.๑ สุ่มตรวจคุณสมบัติของสารสกัด พริกแคปซูล	๒.๒.๑ สุ่มตรวจคุณสมบัติของสารสกัด พริกแคปซูล
๓. เพื่อควบคุมการ รับประทานสารสกัด พริก	๓.๑ ให้ข้อมูลแก่ อาสาสมัคร เกี่ยวกับการ รับประทาน สารสกัดพริก		๓.๑.๑ ชี้แจงการบันทึกเวลาในการ รับประทานสารสกัดพริกชนิดเม็ด

วัตถุประสงค์	กิจกรรมหลัก	กิจกรรมรอง	กิจกรรมที่ดำเนินการ
๔. เพื่อประเมินความร่วมมือในการ รับประทานสารสกัด พริกและความ ปลอดภัยให้แก่ อาสาสมัคร	๔.๑ ประเมิน ความร่วมมือ ในการ รับประทาน สารสกัดพริก		๔.๑.๑ ตรวจสอบบันทึกเวลา รับประทานสารสกัดพริกชนิดเม็ด และนับเม็ดที่เหลือ
	๔.๒ ประเมิน ความ ปลอดภัย		๔.๒.๑ ตรวจร่างกาย วัดความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ น้ำหนัก ที่สัปดาห์ที่ ๐ และ ๔ ๔.๒.๒ เจาะเลือดเพื่อตรวจการทำงานของ ตับและไต ที่สัปดาห์ที่ ๐ และ ๔ ๔.๒.๓ เจาะเลือดตรวจ CBC และตรวจ stool occult blood ก่อนและ หลังการศึกษา
๕. เพื่อให้ได้ผลสรุปของ โครงการวิจัย	๕.๑ สรุปผลจาก ข้อมูลที่ รวบรวมได้		๕.๑.๑ รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับ ประสิทธิภาพและความ ปลอดภัยของสารสกัดพริกชนิด เม็ด ๕.๑.๒ อภิปรายและสรุปผลการศึกษา
๖. เพื่อควบคุมการ รับประทานสารสกัด พริก	๖.๑ ให้ข้อมูลแก่ อาสาสมัคร เกี่ยวกับการ รับประทาน สารสกัดพริก	๖.๑.๑ ชี้แจงการบันทึกเวลาในการ รับประทานสารสกัดพริก	๖.๑.๑ ชี้แจงการบันทึกเวลาในการ รับประทานสารสกัดพริกชนิด แคปซูล
๗. เพื่อประเมินความร่วมมือในการ รับประทานสารสกัด พริกและความ ปลอดภัยให้แก่ อาสาสมัคร	๗.๑ ประเมิน ความร่วมมือ ในการ รับประทาน สารสกัดพริก	๗.๑.๑ ตรวจสอบบันทึกเวลา รับประทานสารสกัดพริก และนับ เม็ดแคปซูลที่เหลือ	๗.๑.๑ ตรวจสอบบันทึกเวลา รับประทานสารสกัดพริก และนับ เม็ดแคปซูลที่เหลือ
	๗.๒ ประเมิน ความ ปลอดภัย	๗.๒.๑ ตรวจร่างกาย วัดความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ น้ำหนัก ที่ สัปดาห์ที่ ๐ และ ๔ ๗.๒.๒ เจาะเลือดเพื่อตรวจการทำงานของ ตับและไต ที่สัปดาห์ที่ ๐ และ ๔ ๗.๒.๓ เจาะเลือดตรวจ CBC และตรวจ stool occult blood ก่อนและ หลังการศึกษา	๗.๒.๑ ตรวจร่างกาย วัดความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ น้ำหนัก ที่สัปดาห์ที่ ๐ และ ๔ ๗.๒.๒ เจาะเลือดเพื่อตรวจการทำงานของ ตับและไต ที่สัปดาห์ที่ ๐ และ ๔ ๗.๒.๓ เจาะเลือดตรวจ CBC และตรวจ stool occult blood ก่อนและ หลังการศึกษา

วัตถุประสงค์	กิจกรรมหลัก	กิจกรรมรอง	กิจกรรมที่ดำเนินการ
๕. เพื่อให้ได้ผลสรุปของโครงการวิจัย	๖.๑ สรุปผลจากข้อมูลที่รวบรวมได้	๖.๑.๑ รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัย ๖.๑.๒ อภิปรายและสรุปผลการศึกษา	๖.๑.๑ รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัย ๖.๑.๒ อภิปรายและสรุปผลการศึกษา
การศึกษาระยะที่ ๒ – ๔			
๑. เพื่อให้ได้อาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ วิจัย	๑.๑ คัดเลือกอาสาสมัครที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนด	๑.๑.๑ ประกาศรับอาสาสมัครที่มีคุณสมบัติตามที่กำหนด ๑.๑.๒ ให้ข้อมูลเกี่ยวกับโครงการวิจัยแก่อาสาสมัคร ๑.๑.๓ อาสาสมัครลงลายมือชื่อแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ๑.๑.๔ เก็บข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร	
	๑.๒ แบ่งอาสาสมัคร	๑.๒.๑ แบ่งกลุ่มอาสาสมัครเป็น ๔ กลุ่มโดยการสุ่ม	
๒. เพื่อเตรียมผลิตภัณฑ์	๒.๑ เตรียมยาหลอกและสารสกัดพริกแคปซูล	๒.๑.๑ สั่งซื้อสารสกัดพริกแบ่งข้าวโพดและแคปซูลเปล่า ๒.๑.๒ ทำการเคลือบสารสกัดพริกเพื่อบรรจุในแคปซูล ๒.๑.๓ บรรจุสารสกัดพริกและแบ่งข้าวโพดในแคปซูล	
	๒.๒ ตรวจสอบคุณสมบัติของสารสกัดพริกแคปซูล	๒.๒.๑ สุ่มตรวจคุณสมบัติของสารสกัดพริกแคปซูล	
๓. เพื่อควบคุมอาหารร่วมกับการรับประทานยาหลอกเป็นเวลา ๔ สัปดาห์	๓.๑ ให้ข้อมูลแก่อาสาสมัครเกี่ยวกับการรับประทานอาหารและออกกำลังกาย	๓.๑.๑ อธิบายและแจกเอกสารแผ่นพับเกี่ยวกับการรับประทานอาหารและออกกำลังกาย ๓.๑.๒ ชี้แจงการบันทึกรายละเอียดเกี่ยวกับการรับประทานอาหารและออกกำลังกาย	
๔. เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยให้แก่อาสาสมัคร	๔.๑ ประเมินประสิทธิภาพ	๔.๑.๑ เจาะเลือดวัดระดับ LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride และ cholesterol ที่สัปดาห์ที่ ๐ และ ๔ ของการศึกษาระยะที่ ๒	

วัตถุประสงค์	กิจกรรมหลัก	กิจกรรมรอง	กิจกรรมที่ดำเนินการ
	๔.๒ ประเมิน ความ ปลอดภัย	๔.๒.๑ ตรวจร่างกาย วัดความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ น้ำหนัก ที่ สัปดาห์ที่ ๐ และ ๔ ๒.๒.๒ เจาะเลือดเพื่อตรวจการทำงานของ ตับและไต ที่สัปดาห์ที่ ๐ และ ๔ ๒.๒.๓ เจาะเลือดตรวจ CBC และตรวจ stool occult blood ก่อนและ หลังการศึกษา	
๕. เพื่อประเมิน ประสิทธิภาพและ ความปลอดภัยให้แก่ อาสาสมัคร	๕.๑ ประเมิน ประสิทธิภาพ	๕.๑.๑ เจาะเลือดวัดระดับ LDL- cholesterol, HDL- cholesterol, triglyceride และ cholesterol ที่สัปดาห์ที่ ๐, ๔, ๘ และ ๑๒ ของการศึกษาระยะที่ ๓	
	๕.๒ ประเมิน ความ ปลอดภัย	๕.๒.๑ ตรวจร่างกาย วัดความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ น้ำหนัก ทุก ๑ เดือน ๕.๒.๒ เจาะเลือดเพื่อตรวจการทำงานของ ตับและไต ทุก ๑ เดือน ๕.๒.๓ เจาะเลือดตรวจ CBC และตรวจ stool occult blood ก่อนและ หลังการศึกษา	
๖. เพื่อให้ได้ผลสรุปของ โครงการวิจัย	๖.๑ สรุปผลจาก ข้อมูลที่ รวบรวมได้	๖.๑.๑ รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย ๖.๑.๒ อภิปรายและสรุปผลการศึกษา	

ตารางที่ ๒๔ ระดับความรุนแรงของอาการทางคลินิกหรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ระดับความรุนแรง	รายละเอียด
๑	เกิดขึ้นและหายเอง หรือเกิดในระดับไม่รุนแรง ไม่มีผลต่อกิจวัตรประจำวัน ไม่ต้องการการรักษา
๒	มีผลต่อกิจวัตรประจำวันในระดับน้อยถึงปานกลาง อาจต้องได้รับการช่วยเหลือบางอย่าง อาจต้องได้รับการรักษา
๓	มีผลต่อกิจวัตรประจำวันอย่างชัดเจน อาจต้องได้รับการช่วยเหลือบางอย่าง ต้องการการรักษา หรือเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล
๔	มีผลต่อกิจวัตรประจำวันอย่างมาก ต้องได้รับการช่วยเหลือบางอย่าง ต้องการการรักษา หรือเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล

ตารางที่ ๒๕ เกณฑ์การแบ่งระดับความรุนแรงของอาการทางคลินิกหรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ความรุนแรง	ระดับ ๑	ระดับ ๒	ระดับ ๓	ระดับ ๔
ระบบเลือด				
Hemoglobin (กรัม/เดซิลิตร)	๘.๐-๙.๔	๗.๐-๗.๙	๖.๕-๖.๙	<๖.๕
Absolute neutrophil counts (จำนวน/ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	๑,๐๐๐-๑,๕๐๐	๗๕๐-๗๙๙	๕๐๐-๗๔๙	<๕๐๐
Platelet (จำนวน/ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	๗๕,๐๐๐-๙๙,๐๐๐	๕๐,๐๐๐-๗๔,๙๐๐	๒๐,๐๐๐-๔๙,๙๙๙	<๒๐,๐๐๐
ระดับโซเดียมในเลือด (mEq /ลิตร)				
Hyponatremia	๑๓๐-๑๓๕	๑๒๓-๑๒๙	๑๑๖-๑๒๒	<๑๑๖
Hypernatremia	๑๔๖-๑๕๐	๑๕๑-๑๕๗	๑๕๘-๑๖๕	>๑๖๕
ระดับโพแทสเซียมในเลือด (mEq /ลิตร)				
hypokalemia	๓.๐-๓.๔	๒.๕-๒.๙	๒.๐-๒.๔	<๒.๐
hyperkalemia	๕.๖-๖.๐	๖.๑-๖.๕	๖.๖-๗.๐	>๗.๐
ระดับ bilirubin ในเลือด (จำนวนเท่าของค่าปกติที่สูงสุด)				
Hyperbilirubinemia	>๑.๐-๑.๕	>๑.๕-๒.๕	>๒.๕-๕.๐	>๕.๐
ระดับน้ำตาลในเลือด (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)				
Hypoglycemia	๕๕-๖๔	๔๐-๕๔	๓๐-๓๙	<๓๐
Hyperglycemia (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	๑๑๖-๑๖๐	๑๖๑-๒๕๐	๒๕๑-๕๐๐	>๕๐๐
ระดับไขมันในเลือด (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)				
Triglycerides	๒๐๐-๓๙๙	๔๐๐-๗๕๐	๗๕๑-๑,๒๐๐	>๑,๒๐๐
ความรุนแรง	ระดับ ๑	ระดับ ๒	ระดับ ๓	ระดับ ๔
การทำงานของไต (จำนวนเท่าของค่าปกติที่สูงสุด)				
Creatinine	>๑.๐-๑.๕	>๑.๕-๓.๐	>๓.๐-๖.๐	>๖.๐

ความรุนแรง	ระดับ ๑	ระดับ ๒	ระดับ ๓	ระดับ ๔
ระดับเอนไซม์ transaminases (จำนวนเท่าของค่าปกติที่สูงสุด)				
AST	๑.๒๕-๒.๕	>๒.๕-๕.๐	>๕.๐-๑๐.๐	>๑๐.๐
ALT	๑.๒๕-๒.๕	>๒.๕-๕.๐	>๕.๐-๑๐.๐	>๑๐.๐
GGT	๑.๒๕-๒.๕	>๒.๕-๕.๐	>๕.๐-๑๐.๐	>๑๐.๐
Alkaline phosphatase	๑.๒๕-๒.๕	>๒.๕-๕.๐	>๕.๐-๑๐.๐	>๑๐.๐
ระดับเอนไซม์จากตับอ่อน (จำนวนเท่าของค่าปกติที่สูงสุด)				
Amylase	>๑.๐-๑.๕	>๑.๕-๒.๐	>๒.๐-๕.๐	>๕.๐
Pancreatic amylase	>๑.๐-๑.๕	>๑.๕-๒.๐	>๒.๐-๕.๐	>๕.๐
Lipase	>๑.๐-๑.๕	>๑.๕-๒.๐	>๒.๐-๕.๐	>๕.๐
Lactate	<๒ โดยไม่มีภาวะ acidosis	>๒ โดยไม่มีภาวะ acidosis	ระดับ lactate สูงขึ้น โดยมี pH<๗.๓ และไม่อันตรายถึงชีวิต	ระดับ lactate สูงขึ้น โดยมี pH<๗.๓ แต่อันตรายถึงชีวิต
ระบบทางเดินอาหาร				
คลื่นไส้	เกิดและหายได้เอง หรือเกิดในระดับไม่รุนแรง รับประทานอาหารได้เหมือนเดิม	เกิดในระดับปานกลาง รับประทานอาหารได้ลดลงน้อยกว่า ๓ วัน	เกิดในระดับรุนแรง รับประทานอาหารได้น้อย เป็นเวลา มากกว่า ๓ วัน	ต้องเข้ารับการ รักษาใน โรงพยาบาล
อาเจียน	เกิดและหายได้เอง หรือเกิดในระดับไม่รุนแรง หรือเกิด ๒-๓ ครั้ง/วัน หรือ เกิดครั้งล่าสุด ใน เวลา ๑ สัปดาห์ ที่ผ่านมา	เกิดในระดับปานกลาง และอาการ ยังคงอยู่ หรือเกิด ๔-๕ ครั้ง/วัน หรือ เกิดครั้งล่าสุด เมื่อ มากกว่าช่วงเวลา ๑ สัปดาห์ ที่ผ่านมา	เกิดในระดับรุนแรง ไม่ว่าจะ รับประทานอาหาร หรือของเหลวใดๆ ใน ๒๔ ชั่วโมงที่ ผ่านมา หรือ เกิด orthostatic hypotension หรือต้องได้รับสาร น้ำทางหลอดเลือดดำ	เกิด hypotensive shock หรือ ต้องนอน โรงพยาบาลเพื่อ ได้รับสารน้ำทาง หลอดเลือดดำ
ท้องร่วง	เกิดและหายได้เอง หรือเกิดในระดับไม่รุนแรง หรือถ่ายเหลว ๓-๔ ครั้ง/วัน หรือท้องร่วง ครั้งล่าสุด ในเวลา ๑ สัปดาห์ที่ผ่านมา	เกิดในระดับปานกลาง และอาการ ยังคงอยู่ หรือเกิด ๕-๗ ครั้ง/วัน หรือ ท้องร่วงครั้งล่าสุด เมื่อมากกว่า ช่วงเวลา ๑ สัปดาห์ ที่ผ่านมา	ถ่ายเหลวเป็นมูก เลือด หรือถ่ายเหลวมากกว่า ๗-๘ ครั้ง/วัน หรือ เกิด orthostatic hypotension หรือ ต้องได้รับสาร น้ำทางหลอดเลือด	เกิด hypotensive shock หรือ ต้องนอน โรงพยาบาลเพื่อ ได้รับสารน้ำทาง หลอดเลือดดำ

ความรุนแรง	ระดับ ๑	ระดับ ๒	ระดับ ๓	ระดับ ๔
ระบบทางเดินหายใจ				
หอบเหนื่อย	มีอาการหอบเหนื่อยเมื่อออกกำลังกาย	มีอาการหอบเหนื่อยแต่ปฏิบัติกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ	มีอาการหอบเหนื่อยขณะพัก	มีอาการหอบเหนื่อยและต้องการ oxygen therapy
ผลตรวจปัสสาวะ				
Proteinuria โดยวิธี spot	๑+	๒+ ถึง ๓+	๔+	Nephrotic syndrome
Proteinuria โดยวิธี ๒๔-hr urine (ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ กรัม/วัน)	๐.๒-๑.๐	๑.๐-๒.-	๒.๐-๓.๕	>๓.๕ หรือ Nephrotic syndrome
Gross hematuria	Microscopic	Gross, no clots	Gross plus clots	Obstructive
อื่นๆ				
ไข้ (วัดทางปาก องศาเซลเซียส)	๓๗.๗-๓๘.๕	๓๘.๖-๓๙.๕	๓๙.๖-๔๐.๕	>๔๐.๕
ปวดศีรษะ	ปวดไม่รุนแรง ไม่ต้องได้รับการรักษา	ปวดระดับปานกลาง หรือใช้ยาแก้ปวดกลุ่ม non-narcotics	ปวดรุนแรง ตอบสนองต่อยาแก้ปวดกลุ่ม narcotics	intractable
ผื่น หรือ การเกิด hypersensitivity	Erythema, pruritus	Diffused maculopapular rash หรือ dry desquamation	Vesiculation หรือ moist desquamation หรือ ulceration	เกิดอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้ -mucous membrane involvement -Steven Johnson syndrome - Toxic epidermal necrolysis

ความรุนแรง	ระดับ ๑	ระดับ ๒	ระดับ ๓	ระดับ ๔
				- erythema multiforme - exfoliative dermatitis
Fatigue	จำกัดการทำ กิจกรรมลง ร้อยละ ๒๕	จำกัดการทำ กิจกรรมลง ร้อยละ ๒๕-๕๐	จำกัดการทำ กิจกรรมลง มากกว่าร้อยละ ๕๐ หรือ ไม่สามารถทำงาน ได้	ไม่สามารถ ดูแลตัวเองได้