

ชื่อวิทยานิพนธ์	ผลของยาคีโตโคนาโซลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมโฟลควิน ขนาดรับประทานครั้งเดียวในอาสาสมัครสุขภาพปกติ
ผู้เขียน	นางสาวนันทิศา เรืองศรี
สาขาวิชา	เภสัชวิทยา
ปีการศึกษา	2546

### บทคัดย่อ

เมโฟลควินเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษามาลาเรียที่เกิดจากเชื้อ *Plasmodium falciparum* ที่ดื้อต่อยาหลายชนิดซึ่งใช้ได้ทั้งในการรักษาและการป้องกัน มาลาเรีย เป็นยาในอุดมคติสำหรับใช้ในการป้องกันมาลาเรียเพราะสามารถให้ได้โดยการรับประทานครั้งเดียวและมีอาการข้างเคียงน้อยกว่าควินิน วิธีการแปรรูปไม่ทราบแน่ชัดแต่เนื่องจากมีโครงสร้างคล้ายยาควินิน จึงอาจมีวิถีเดียวกันกับยาเมโฟลควินโดยผ่านทาง CYP 3A4 ส่วนคีโตโคนาโซลเป็นยาที่ใช้ในการรักษาเชื้อราซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ที่แรงมากในคนโดยเฉพาะอย่างยิ่งเอนไซม์ CYP 3A4 ซึ่งจะทำให้ประสิทธิภาพของยาหลายชนิดเพิ่มขึ้นได้เมื่อใช้ร่วมกัน ดังนั้นในกรณีที่มีการใช้ยาคีโตโคนาโซลและเมโฟลควินร่วมกัน ยาคีโตโคนาโซลอาจมีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมโฟลควินได้

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของยาคีโตโคนาโซลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมโฟลควินในกรณีที่ให้ยาทั้ง 2 ชนิดนี้ร่วมกัน ซึ่งได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพปกติจำนวน 8 คนโดยให้ได้รับยาเมโฟลควินขนาด 500 มิลลิกรัมในสองกรณีคือ (ก) ได้รับยาเมโฟลควินอย่างเดียว (ข) หลังจากได้รับประทานยาคีโตโคนาโซลขนาด 400 มิลลิกรัมวันละครั้งเป็นเวลา 5 วันก่อนรับประทานยาเมโฟลควินและยังคงรับประทานยาคีโตโคนาโซลขนาด 400 มิลลิกรัม ต่อไปอีกเป็นเวลา 5 วัน วัดความเข้มข้นของยาเมโฟลควินและสารแปรรูป (mefloquine carboxylic metabolite) ในพลาสมาโดยใช้ HPLC และนำข้อมูลมาเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ ทดสอบความแตกต่างทางสถิติโดยใช้ One-way ANOVA พบว่าการให้คีโตโคนาโซลร่วมกับเมโฟลควินทำให้ปริมาตรการกระจายของยาเมโฟลควินลดลง ( $V_d/f$ ) 1.4 เท่า (จาก  $1.40 \pm 0.20$  เป็น  $1.00 \pm 0.21$  l/kg;  $P < 0.05$ ) ความเข้มข้นสูงสุดของเมโฟลควินในพลาสมาเพิ่มขึ้น ( $C_{max}$ ) 1.7 เท่า (จาก  $345.10 \pm 43.22$  เป็น  $567.65 \pm 88.69$  ng/ml;  $P < 0.001$ ) และพื้นที่ใต้กราฟของเมโฟลควิน ( $AUC_{0-last}$ ) และ

AUC<sub>0-∞</sub>) เพิ่มขึ้น 1.8 เท่า (จาก  $159.66 \pm 33.28$  เป็น  $286.05 \pm 64.25$  mg/l.hr;  $P < 0.001$ ) และ 1.8 เท่า (จาก  $205.22 \pm 32.58$  เป็น  $360.49 \pm 81.98$  mg/l/hr;  $P < 0.001$ ) ตามลำดับ ค่าครึ่งชีวิต( $t_{1/2}$ )ของยาเมโฟลควินเพิ่มขึ้น 1.4 เท่า (จาก  $322.68 \pm 99.95$  เป็น  $448.41 \pm 103.88$  hr;  $P < 0.05$ ) ขณะที่ค่า Ke และ Cl/f ลดลง 1.4 เท่า (จาก  $0.0022 \pm 0.0006$  เป็น  $0.0016 \pm 0.0003$  hr<sup>-1</sup>;  $P < 0.05$ ) และ 2.1 เท่า (จาก  $0.0031 \pm 0.0007$  เป็น  $0.0015 \pm 0.0003$  l/hr/kg;  $P < 0.001$ ) ตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีผลทำให้ปริมาตรการกระจาย (Vd/f) ของสารแปรรูปเมโฟลควินเพิ่มขึ้น 1.4 เท่า (จาก  $0.77 \pm 0.40$  เป็น  $1.09 \pm 0.16$  l/kg;  $P < 0.05$ ) ความเข้มข้นสูงสุดของสารแปรรูปเมโฟลควินในพลาสมา ( $C_{max}$ ) ลดลง 1.4 เท่า (จาก  $606.11 \pm 184.00$  เป็น  $419.65 \pm 45.02$  ng/ml;  $P < 0.05$ ) และพื้นที่ใต้กราฟของสารแปรรูปเมโฟลควิน (AUC<sub>0-last</sub>) ลดลง 1.4 เท่า (จาก  $492.43 \pm 141.66$  เป็น  $352.29 \pm 47.08$  mg/l/hr;  $P < 0.05$ ) จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าคีโตโคนาโซลมีผลทำให้ยาเมโฟลควินถูกแปรรูปลดลงโดยยับยั้งการทำงานผ่านเอนไซม์ CYP 3A4 และ P-glycoprotein ซึ่งจะทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยาเมโฟลควินเพิ่มขึ้นหรืออาจทำให้เกิดพิษจากยาได้ ดังนั้นในระหว่างการใช้ยาคีโตโคนาโซลจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเมโฟลควินและคีโตโคนาโซลร่วมกัน เพื่อลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษของยาเมโฟลควินได้ ถ้าจำเป็นต้องใช้ร่วมกันต้องลดขนาดของยาเมโฟลควินลง



ketoconazole increased the mean of mefloquine  $AUC_{0-last}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $t_{1/2}$ , and  $C_{max}$  when compared to mefloquine alone (phase 1) by 1.8 fold ( $159.66 \pm 33.28$  vs  $286.05 \pm 64.25$  mg/l/hr;  $P < 0.001$ ), 1.8 fold ( $205.22 \pm 32.58$  vs  $360.49 \pm 81.98$  mg/l/hr;  $P < 0.001$ ), 1.4 fold ( $322.68 \pm 99.95$  vs  $448.41 \pm 103.88$  hr;  $P < 0.05$ ) and 1.7 fold ( $345.10 \pm 43.22$  vs  $567.65 \pm 88.69$  ng/ml;  $P < 0.001$ ), respectively, whereas  $K_e$ ,  $V_d/f$  and  $Cl/f$  were significantly decreased by 1.4 fold ( $0.0022 \pm 0.0006$  vs  $0.0016 \pm 0.0003$  hr<sup>-1</sup>;  $P < 0.05$ ), 1.4 fold ( $1.40 \pm 0.20$  vs  $1.00 \pm 0.21$  l/kg;  $P < 0.05$ ) and 2.1 fold ( $0.0031 \pm 0.0007$  vs  $0.0015 \pm 0.0003$  l/hr/kg;  $P < 0.001$ ), respectively. In addition, the  $AUC_{0-last}$  and  $C_{max}$  of mefloquine metabolite were decreased by 1.4 fold ( $492.43 \pm 141.66$  vs  $352.29 \pm 47.08$  mg/l/hr;  $P < 0.05$ ) and 1.4 fold ( $606.11 \pm 184.00$  vs  $419.65 \pm 45.02$  ng/ml;  $P < 0.05$ ), respectively, whereas  $V_d/f$  was significantly increased by 1.4 fold ( $0.77 \pm 0.40$  vs  $1.09 \pm 0.16$  l/kg;  $P < 0.05$ ) when compared to mefloquine alone. The  $Cl/f$  was not significantly increased when compared to mefloquine alone. The alteration in mefloquine pharmacokinetic parameters may be mainly due to the inhibition of CYP3A4 isozyme and P-glycoprotein by ketoconazole. Therefore, if mefloquine is co-administered with ketoconazole, the dose of mefloquine should be adjusted to minimize the toxic.