

ชื่อวิทยานิพนธ์	ผลของไรรแฟมปีซินและคีโตโคนาโซลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ ไดเอธิลคาร์บามาซีนขนาดรับประทานครั้งเดียวในอาสาสมัครสุขภาพปกติ
ผู้เขียน	นายอรรถรัตน์ พัฒนวงศา
สาขาวิชา	เภสัชวิทยา
ปีการศึกษา	2548

### บทคัดย่อ

ไดเอธิลคาร์บามาซีน (Diethylcarbamazine, DEC) เป็นยาชนิดแรกที่ใช้ในการควบคุมและรักษาโรคพยาธิเท้าช้างและ tropical pulmonary eosinophilia ที่เกิดจากเชื้อ *Wuchereria bancrofti* และ *Brugia malayi* โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อต้องการลดปริมาณของเชื้อไมโครฟิลาเรียในเลือดและการติดต่อโดยอาศัยยุงเป็นพาหะ วิธีการแปรรูปไม่ทราบแน่ชัดแต่เนื่องจาก DEC ถูกแปรรูปที่ตับ ส่วนไรรแฟมปีซินและคีโตโคนาโซลเป็นยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคและเชื้อราตามลำดับ ซึ่งมีฤทธิ์เหนี่ยวนำและยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450s (CYPs) ที่แรงมากในคน ซึ่งจะทำให้ประสิทธิภาพของยาหลายชนิดเพิ่มขึ้นหรือลดลงได้เมื่อใช้ร่วมกัน การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของยาไรรแฟมปีซินและคีโตโคนาโซลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของไดเอธิลคาร์บามาซีน ในกรณีที่ได้รับยา 2 ชนิดร่วมกัน ซึ่งได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพปกติ 12 คน โดยให้ได้รับยา DEC ขนาด 6 มก./กก. ใน 3 กรณีคือ (ก) ได้รับยา DEC อย่างเดียว (ข) หลังจากได้รับ ยาไรรแฟมปีซินขนาด 600 มก. วันละครั้งติดต่อกันเป็นเวลา 5 วัน ก่อนรับประทานยา DEC (ค) หลังจากได้รับยาคีโตโคนาโซลขนาด 400 มก. วันละครั้งติดต่อกันเป็นเวลา 5 วัน ก่อนรับประทานยา DEC โดยมี separated period 1 เดือน วัดความเข้มข้นของยา DEC ในพลาสมาโดยใช้ HPLC และนำข้อมูลมาเปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ทดสอบความแตกต่างทางสถิติโดยใช้ two-way ANOVA พบว่าค่าพารามิเตอร์เมื่อให้ DEC อย่างเดียว และเมื่อให้ ไรรแฟมปีซินหรือคีโตโคนาโซลร่วมกับ DEC เรียงตามลำดับ; ความเข้มข้นสูงสุดของ DEC ในพลาสมา [ $C_{max}$  (ng/ml); 2243.54 ± 393.83 vs. 2274.38 ± 526.55 vs. 2211.99 ± 335.63;  $P=0.475$ ], พื้นที่ใต้กราฟของ DEC [ $AUC_{0-48}$  (ng.h/ml); 20484.81 ± 8931.84 vs. 23610.91 ± 5790.97 vs. 24027.14 ± 8239.23;  $P=0.095$  และ  $AUC_{0-\infty}$  (ng.h/ml); 21287.97 ± 9176.35 vs. 24249.57 ± 6097.74 vs. 24718.18 ± 8490.30;  $P=0.101$ ], ค่าครึ่งชีวิตของยา DEC [ $t_{1/2}$  (h); 5.14 ± 1.84 vs. 4.83 ± 1.62 vs. 5.48 ± 2.54;  $P=0.414$ ], เวลาที่ระดับยา DEC สูงสุดในพลาสมา [ $t_{max}$  (h); 2.31 ± 0.66 vs. 2.64 ± 0.78 vs. 2.42 ± 0.65;  $P=0.843$ ], ค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา [ $k_a$  ( $h^{-1}$ ); 1.126 ± 0.604 vs. 0.953 ± 0.697 vs. 1.075 ± 0.623;  $P=0.931$ ], ค่าคงที่อัตราการกำจัดยา [ $k_e$  ( $h^{-1}$ ); 0.154 ± 0.0285 vs. 0.164 ±

0.072 vs.  $0.152 \pm 0.067$ ;  $P=0.666$ ], อัตราการชำระยา [C<sub>1</sub>/F (L/h);  $17.16 \pm 5.02$  vs.  $16.01 \pm 3.52$  vs.  $16.36 \pm 4.06$ ;  $P=0.351$ ], ปริมาตรการกระจายของยา DEC [V<sub>d</sub>/F (L);  $117.79 \pm 24.87$  vs.  $108.02 \pm 34.80$  vs.  $118.08 \pm 30.97$ ;  $P=0.757$ ] ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P>0.05$ ) ค่าความเป็นกรด-ด่างของปัสสาวะทั้ง 3 กรณี ( $5.93 \pm 0.44$  vs.  $5.77 \pm 0.44$  vs.  $5.91 \pm 0.50$ ;  $P=0.372$ ) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P>0.05$ ) ซึ่งถือได้ว่าความเป็นกรด-ด่างของปัสสาวะไม่มีอิทธิพลต่อการขับออกของยา DEC การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าไรแฟมปีซินและคีโตโคนาโซลไม่มีผลต่อการแปรรูปของ DEC ผ่านทาง CYPs ซึ่งจะไม่ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยา DEC เปลี่ยนแปลง ดังนั้นในจึงสามารถใช้ยา DEC ร่วมกับไรแฟมปีซิน หรือคีโตโคนาโซลได้ โดยไม่ต้องปรับขนาดของยา DEC

**Thesis Title** Effects of Rifampicin and Ketoconazole on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of Diethylcarmazine in Healthy Volunteers

**Author** Mr. Attarat Pattanawongsa

**Major Program** Pharmacology

**Academic Year** 2005

### ABSTRACT

Diethylcarbamazine (DEC) is the first-line drug which has been used for control and treatment of lymphatic filariasis and for therapy of tropical pulmonary eosinophilia caused by *Wuchereria Bancrofti* and *Brugia malayi*. Most microfilarial forms of susceptible filarial species are affected by DEC, which elicits rapid disappearance of these development forms of *W. bancrofti* and *B. malayi* from human blood. DEC metabolism is unknown but it is rapidly and extensively metabolized in liver. Rifampicin, an antituberculosis and ketoconazole, an antifungal drug, are respectively potent inducer and inhibitor of hepatic cytochrome P450 (CYP) enzyme system resulting in numerous clinically significant drug interactions. Therefore, if rifampicin or ketoconazole is co-administered with DEC during treatment, they may alter the pharmacokinetics of DEC resulting in alteration of the efficacy of DEC in the treatment of filarial infection. The objective of this study is to examine the effects of co-administration of rifampicin or ketoconazole on the pharmacokinetics of DEC in healthy volunteers. The pharmacokinetic parameters of DEC were determined in 12 Thai male healthy volunteers. An open, three-phase crossover design was used in this study. In phase 1, healthy volunteers received a single oral dose of 6 mg/kg DEC alone. In phase 2, they received a single oral dose of 6 mg/kg DEC after pretreatment with 600 mg rifampicin for 5 days, and phase 3, they received a single oral dose of 6 mg/kg DEC after pretreatment with 400 mg ketoconazole for 5 days. Each phase of each study was separated by a 1-month separated period. The plasma DEC concentrations during 48 hours were measured using High Performance Liquid Chromatographic (HPLC) method. Statistical analysis using two-way ANOVA, with significant level 0.05 indicated that neither rifampicin nor ketoconazole significantly altered the pharmacokinetics of DEC. The pharmacokinetic parameters of DEC obtained from the treatment of DEC alone, DEC after pretreatment with rifampicin, and DEC after pretreatment with ketoconazole were the mean  $C_{max}$  (ng/ml); (2243.54 ± 393.83 vs.

2274.38 ± 526.55 vs. 2211.99 ± 335.63;  $P=0.475$ ),  $AUC_{0-48}$  (ng.h/ml); (20484.81 ± 8931.84 vs. 23610.91 ± 5790.97 vs. 24027.14 ± 8239.23;  $P=0.095$ ),  $AUC_{0-\infty}$  (ng.h/ml); (21287.97 ± 9176.35 vs. 24249.57 ± 6097.74 vs. 24718.18 ± 8490.30;  $P=0.101$ ),  $t_{1/2}$  (h); (5.14 ± 1.84 vs. 4.83 ± 1.62 vs. 5.48 ± 2.54;  $P=0.414$ ),  $t_{max}$  (h); (2.31 ± 0.66 vs. 2.64 ± 0.78 vs. 2.42 ± 0.65;  $P=0.843$ ),  $k_a$  ( $h^{-1}$ ); (1.126 ± 0.604 vs. 0.953 ± 0.697 vs. 1.075 ± 0.623;  $P=0.931$ ),  $k_c$  ( $h^{-1}$ ); (0.154 ± 0.0285 vs. 0.164 ± 0.072 vs. 0.152 ± 0.067;  $P=0.666$ ),  $Cl/F$  (L/h); (17.16 ± 5.02 vs. 16.01 ± 3.52 vs. 16.36 ± 4.06;  $P=0.351$ ),  $V_d/F$  (L); (117.79 ± 24.87 vs. 108.02 ± 34.80 vs. 118.08 ± 30.97;  $P=0.957$ ). There were not significant differences among the mean urine pH values of 3 phases (5.93 ± 0.44 vs. 5.77 ± 0.44 vs. 5.91 ± 0.50;  $P=0.372$ ). Thus, urine pH did not affect the excretion of DEC throughout this study. This study indicated that DEC may not be mainly metabolized by the CYP. Therefore, co-administration of DEC with rifampicin or ketoconazole did not affect the efficacy and toxicity of DEC and there is no need to adjust the dose of DEC.