ชื่อวิทยานิพนธ์ ผลของอีฟาวิเร็นซ์ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของคีโตโคนาโซลในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

ผู้เขียน นายสมชาย ศรีวิริยะจันทร์

สาขาวิชา เภสัชวิทยา

ปีการศึกษา 2549

บทคัดย่อ

อีฟาวิเร็นซ์เป็นยากลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors ซึ่งมีฤทธิ์ชักนำเอนไซม์ CYP3A4 ส่วนคีโตโคนาโซลเป็นยากลุ่ม imidazole และมีวิถีการแปรรูปผ่าน CYP450 วัตถุประสงค์ของการศึกษาคือ เพื่อให้ทราบผลของยาอีฟาวิเร็นซ์ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาคีโตโคนาโซลในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 12 ราย ในระยะแรกผู้ป่วยทุกรายได้รับคีโตโคนาโซลขนาด 400 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียวในวันที่ 1 ของการทดลอง ส่วนในระยะที่ 2 ผู้ป่วยจะได้รับยาต้านไวรัสคืออีฟาวิเร็นซ์ขนาด 600 มิลลิกรัมวันละครั้งร่วมกับลามิวูดีน ขนาด 150 มิลลิกรัมและสตาวูดีนขนาด 30 หรือ 40 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 2 ถึง 16 ของการทดลอง ในวันที่ 16 ของการทดลองผู้ป่วยจะได้รับคีโตโคนาโซลร่วมในขนาด 400 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียว การศึกษาเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ของคีโตโคนาโซลในวันที่ 1 และ 16 ผลการศึกษาของผู้ป่วยในระยะที่ 2 พบว่า อีฟาวิเร็นซ์ทำให้คีโตโคนาโซลถูกกำจัดออกเร็วขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ 201.67% (10.76±11.17 vs 32.46±36.73 L/h; $p<0.05$) ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาลดลง 58.40% (5.00±3.99 vs 2.08±1.27 h; $p<0.05$) ส่วนความเข้มข้นสูงสุดของคีโตโคนาโซลในพลาสมา และพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาและเวลาตั้งแต่ 0-24 ชั่วโมงลดลง 43.97% (10.62±4.23 vs 5.95±3.20 μg/ml; $p<0.05$) และ 72.01% (68.53±52.89 vs19.18±9.76 μg.h/ml; $p<0.05$) ตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบกับระยะแรก

จากการศึกษาสรุปได้ว่าอีฟาวิเร็นซ์มีฤทธิ์ชักนำเอนไซม์ที่แรงและมีผลต่อวิถีการแปรรูปของคีโตโคนาโซล ดังนั้นในการบริหารคีโตโคนาโซลร่วมกับอีฟาวิเร็นซ์ควรมีการติดตามผลการรักษาประกอบกับระดับยาในระหว่างการบริหารยาคีโตโคนาโซล เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด

Thesis Title	Effect of Efavirenz on the Pharmacokinetics of Ketoconazole in HIV-infected Patients
Author	Mr. Somchai Sriwiriyajan
Major Program	Pharmacology
Academic Year	2006

ABSTRACT

Efavirenz, a reverse transcriptase inhibitor, has been shown to be an inducer of CYP3A4. Ketoconazole, a imidazole antifungal agent, is metabolized by the cytochrome P450 isozyme system. The objective of this study was to investigate the effect of efavirenz on ketoconazole pharmacokinetics in HIV-infected patients. Twelve patients participated in the study. In phase 1 patients received 400 mg of ketoconazole as a single oral dose on days 1. In phase 2 they also received 600 mg of efavirenz once daily in combination with 150 mg of lamivudine and 30 or 40 mg of stavudine twice daily on day 2 to 16. On day 16 ketoconazole was added to the regimen as a single oral dose. Ketoconazole pharmacokinetics were studied on days 1 and 16. The results of phase 2 showed that efavirenz significantly increased the Cl/f of ketoconazole by 201.67% (10.76±11.17 vs 32.46±36.73 L/h; $p<0.05$). The $t_{½}$ was significantly shorter by 58.40% (5.00±3.99 vs 2.08±1.27 h; $p<0.05$). C_{max} and AUC_{0-24} were significantly decreased by 43.97% (10.62±4.23 vs 5.95±3.20 μg/ml; $p<0.05$) and 72.01% (68.53±52.89 vs 19.18±9.76 μg.h/ml; $p<0.05$), respectively, when compared to phase 1.

In conclusion, efavirenz has a strong inducing effect on the metabolism of ketoconazole. The dosage of ketoconazole should be monitored during co-administration with efavirenz in order to optimize the clinical outcome.