

ชื่อวิทยานิพนธ์ ผลของยาไรแฟมปีซินต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาพราลิวอนเทล
ขนาดรับประทานครั้งเดียวและหลายครั้งในอาสาสมัครสุขภาพ
ปกติ

ผู้เขียน นางสาวจรรุรัตน์ ปัญญา

สาขาวิชา เภสัชวิทยา

ปีการศึกษา 2544

บทคัดย่อ

พราลิวอนเทลเป็นอนุพันธ์ของไพราซิโนไอโซควิโนลีนซึ่งมีฤทธิ์กว้างในการ
ต้านเชื้อพยาธิทั้งพยาธิตัวคืดและพยาธิตัวแบนได้เกือบทุกชนิด พราลิวอนเทลถูก
แปรรูปที่ตับโดยอาศัยเอนไซม์ไซโตโครม พี450 โดยเฉพาะ CYP3A ซึ่งมีบทบาทในการ
เกิดปฏิกิริยาไฮดรอกซิเลชันของพราลิวอนเทล ส่วนไรแฟมปีซินเป็นยารักษาวัณโรคซึ่ง
มีฤทธิ์แรงมากในการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 ซึ่งทำให้ยาที่ถูกแปรรูปผ่านเอนไซม์
ชนิดนี้มีระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาลดลงเมื่อใช้ร่วมกับไรแฟมปีซิน ดังนั้นใน
กรณีที่มีการใช้ไรแฟมปีซินและพราลิวอนเทลร่วมกัน ไรแฟมปีซินอาจมีผลเปลี่ยน
แปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาพราลิวอนเทลได้เช่นกัน จุดประสงค์ในการวิจัยครั้งนี้เพื่อ
ศึกษาผลของไรแฟมปีซินต่อเภสัชจลนศาสตร์ของพราลิวอนเทลในกรณีที่ให้ยาทั้งสอง
ชนิดนี้ร่วมกัน

ในการวิจัยครั้งนี้ได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพปกติจำนวน 10
คนแบบเปิดเผยและแบ่งช่วงของการศึกษาออกเป็น 2 การศึกษา แต่ละการศึกษาจะมี 2
ตอน กล่าวคือในการศึกษาที่ 1 อาสาสมัครจะได้รับพราลิวอนเทลในขนาดรับประทาน
ครั้งเดียว 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเพียงอย่างเดียว (ตอนที่1) หรือได้รับไรแฟมปีซินวันละ
600 มิลลิกรัมเป็นเวลา 5 วันก่อนที่จะได้รับพราลิวอนเทลโดยการรับประทานครั้งเดียว
ในขนาด 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (ตอนที่ 2) สำหรับในการศึกษาที่ 2 อาสาสมัครจะได้
รับพราลิวอนเทลโดยการรับประทาน 3 ครั้งๆละ 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมห่างกัน 6
และ 12 ชม.เพียงอย่างเดียว (ตอนที่1) หรือได้รับไรแฟมปีซินวันละ 600 มิลลิกรัมเป็น

เวลา 5 วันก่อนที่จะได้รับพลาสมาคือนเทิลโดยการรับประทาน 3 ครั้งๆละ 25 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัมห่างกัน 6 และ 12 ชม. (ตอนที่ 2) ความเข้มข้นของพลาสมาคือนเทิลในพลาสมาที่ เวลาต่างๆ (0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, และ 24 ชม.) วัดโดยใช้วิธี HPLC เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์

ผลการทดลองในการศึกษาที่ 1 เมื่อได้รับพลาสมาคือนเทิลในขนาด 40 มิลลิกรัม ต่อ กิโลกรัมร่วมกับไรแฟมปีซิน พบว่ามีอาสาสมัคร 3 คนเท่านั้นที่สามารถตรวจพบ ความเข้มข้นของยาพลาสมาคือนเทิลในพลาสมา โดยพบว่าไรแฟมปีซินทำให้ พลาสมาคือนเทิลถูกกำจัดออกเร็วขึ้น 684% (8.66 ± 0.75 vs 67.92 ± 41.22 l/kg/hr; $P > 0.05$) ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาลดลง 45% (2.96 ± 0.46 vs 1.64 ± 0.82 hr; $P > 0.05$) ความเข้มข้นสูงสุดของพลาสมาคือนเทิลในพลาสมาและพื้นที่ใต้กราฟระหว่าง ความเข้มข้นและเวลาดั้งแต่ 0-12 ชม. ลดลง 81% (740.00 ± 209.52 vs 143.33 ± 50.33 ng/ml; $P < 0.05$) และ 85% (4240.42 ± 435.22 vs 629.58 ± 347.77 ng/ml; $P < 0.01$) ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับพลาสมาคือนเทิลเพียงอย่างเดียว ส่วนอีก 7 คนที่ไม่ สามารถตรวจพบความเข้มข้นของพลาสมาคือนเทิลในพลาสมา พบว่าไรแฟมปีซินทำให้ ความเข้มข้นสูงสุดของพลาสมาคือนเทิลในพลาสมา และพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความ เข้มข้นและเวลาดั้งแต่ 0-12 ชม. ลดลง 99% (1145.71 ± 434.96 vs 12.25 ± 0.00 ng/ml; $P < 0.001$) และ 94% (4666.87 ± 1578.54 vs 147.00 ± 0.00 ng/ml.hr; $P < 0.001$) ตาม ลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับพลาสมาคือนเทิลเพียงอย่างเดียว ส่วนผลการทดลองใน การศึกษาที่ 2 เมื่อได้รับพลาสมาคือนเทิลในขนาด 25 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัม 3 ครั้งร่วมกับไรแฟมปีซิน พบว่ามีอาสาสมัคร 5 คนเท่านั้นที่สามารถตรวจพบความ เข้มข้นของพลาสมาคือนเทิลในพลาสมา โดยพบว่าไรแฟมปีซินทำให้พลาสมาคือนเทิลถูก กำจัดออกเร็วขึ้น 375% (8.06 ± 2.32 vs 38.29 ± 15.82 l/kg/hr; $P < 0.02$) ค่าครึ่งชีวิตของ การกำจัดยาลดลง 43% (3.24 ± 0.80 vs 1.85 ± 0.30 hr; $P < 0.05$) ความเข้มข้น สูงสุดของพลาสมาคือนเทิลในพลาสมา และพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นและเวลา ตั้งแต่ 0-12 ชม. ลดลง 74% (734.00 ± 377.07 vs 194.00 ± 42.79 ng/ml; $P < 0.05$) และ 80% (3018.00 ± 1066.81 vs 601.75 ± 251.30 ng/ml; $P < 0.01$) ตามลำดับ เมื่อเทียบกับ กลุ่มที่ได้รับพลาสมาคือนเทิลเพียงอย่างเดียว ส่วนอีก 5 คนที่ไม่สามารถตรวจพบความเข้ม ข้นของพลาสมาคือนเทิลในพลาสมา พบว่าไรแฟมปีซินทำให้ความเข้มข้นสูงสุด

ของพราสิควอนเทลในพลาสมาและพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นและเวลาดั้งแต่ 0-12 ชม. ลดลง 98% (793.00 ± 421.76 vs 12.25 ± 0.00 ng/ml; $P < 0.02$) และ 89% (2655.25 ± 1143.51 vs 147.00 ± 0.00 ng/ml.hr; $P < 0.01$) ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับพราสิควอนเทลเพียงอย่างเดียว โดยสรุปไรแฟมปีซินมีผลทำให้ความเข้มข้นของพราสิควอนเทลในพลาสมาลดลงเนื่องจากการแปรรูปเพิ่มมากขึ้นและถูกกำจัดออกจากร่างกายเร็วขึ้น ทั้งนี้อาจเกิดจากไรแฟมปีซินไปเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP450 ที่ตับโดยเฉพาะในกลุ่มของ CYP3A และอาจมีกลไกอื่นที่สามารถเป็นไปได้คือการเหนี่ยวนำเอนไซม์ UDP-glucuronyl-transferase โดยไรแฟมปีซิน ดังนั้นหากจำเป็นต้องใช้ยา 2 ชนิดนี้ร่วมกัน ควรจะปรับขนาดของพราสิควอนเทลให้เหมาะสม เพื่อให้การใช้ยาพราสิควอนเทลมีประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด

Thesis Title The Effect of Rifampicin on the Pharmacokinetics of
Single and Multiple Oral Doses of Praziquantel in Healthy
Volunteers

Author Miss. Jarurat Panyo

Major Program Pharmacology

Academic Year 2001

ABSTRACT

Praziquantel, a pyrazinoisoquinoline derivative, is a broadspectrum anthelmintic against trematode and cestode infections. Praziquantel is highly metabolized in the liver by cytochrome P450 isozymes, especially of CYP3A. There were evidences, which support that CYP3A enzymes are involved in the hydroxylation of praziquantel. In addition, praziquantel is also metabolized by conjugation processes. Rifampicin, an antituberculosis drug which is a potent inducer of CYP3A4. It has been known to markedly decrease plasma concentrations of various drugs which are concomitantly administered during treatment. Therefore, rifampicin may alter the pharmacokinetics of praziquantel when these two drugs are coadministered. The objective of this study is to examine the effect of rifampicin on the pharmacokinetics of single and multiple oral doses of praziquantel in healthy volunteers.

In the present study, the pharmacokinetic parameters of praziquantel were determined in 10 healthy male volunteers. An open, randomised two-phase crossover design was used in each study of single or multiple doses.

In single dose study, each subject ingested single dose of 40 mg/kg praziquantel alone (phase 1) or received the same dose after pretreatment with 600 mg of oral rifampicin once daily for 5 days (phase 2). In multiple doses study, all participants received multiple doses of 3 x 25 mg/kg praziquantel alone (phase 1) or received the same dose after a 5-days pretreatment with 600 mg of oral rifampicin once daily (phase 2). Plasma concentrations of praziquantel at the specific times (0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 hr.) were determined by the HPLC method for pharmacokinetic analysis.

The results in single dose study showed that plasma concentrations of praziquantel could only be detected in 3 out of 10 subjects after pretreatment with rifampicin. In 3 subjects with measurable concentrations, rifampicin increased the Cl of praziquantel by 684% (8.66 ± 0.75 vs 67.92 ± 41.22 l/kg/hr; $P > 0.05$), and the $t_{1/2}$ was shorter by 45% (2.96 ± 0.46 vs 1.64 ± 0.82 hr; $P > 0.05$), the C_{max} and AUC_{0-12} significantly decreased by 81% (740.00 ± 209.52 vs 143.33 ± 50.33 ng/ml; $P < 0.05$) and 85% (4240.42 ± 435.22 vs 629.58 ± 347.77 ng/ml; $P < 0.01$), respectively, when compared with the administration of praziquantel alone group. The C_{max} and AUC_{0-12} of praziquantel in 7 subjects with undetectable concentrations after rifampicin pretreatment compared to those values after praziquantel alone reduced by 99% (1145.71 ± 434.96 vs 12.25 ± 0.00 ng/ml; $P < 0.001$) and 94% (4666.87 ± 1578.54 vs 147.00 ± 0.00 ng/ml.hr; $P < 0.001$), respectively.

In multiple dose study, the results showed that plasma concentrations of praziquantel could only be detected in 5 out of 10 subjects after pretreatment with rifampicin. In the 5 subjects with measurable concentrations, rifampicin increased the Cl of praziquantel by 375% ($8.06 \pm$

2.32 vs 38.29 ± 15.82 l/kg/hr; $P < 0.02$), and the $t_{1/2}$ was shorter by 43% (3.24 ± 0.80 vs 1.85 ± 0.30 hr; $P < 0.05$), the C_{\max} and AUC_{0-12} significantly decreased by 74% (734.00 ± 377.07 vs 194.00 ± 42.79 ng/ml; $P < 0.05$) and 80% (3018.00 ± 1066.81 vs 601.75 ± 251.30 ng/ml; $P < 0.01$), respectively, when compared with the administration of praziquantel alone group. The C_{\max} and AUC_{0-12} of praziquantel in the 5 subjects with undetectable concentrations after rifampicin pretreatment compared to those values after praziquantel alone were reduced by 98% (793.00 ± 421.76 vs 12.25 ± 0.00 ng/ml; $P < 0.02$) and 89% (2655.25 ± 1143.51 vs 147.00 ± 0.00 ng/ml.hr; $P < 0.01$), respectively.

The alteration in praziquantel pharmacokinetic parameters may be due to the induction of CYP450, mainly CYP3A isozyme, and other possible mechanisms. For example, induction of UDP-glucuronyl-transferase enzyme by rifampicin. Therefore, clinicians should consider increasing the dose of praziquantel in the patient who is taking rifampicin especially if the patient does not respond to an initial treatment with praziquantel or if it is possible, rifampicin should not be coadministered with praziquantel in order to maximise the therapeutic efficacy of praziquantel.