

ชื่อวิทยานิพนธ์ ผลของยาตีโตโคนาโซลและไอทราโคนาโซลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาพราสิควอนเทลขนาดรับประทานครั้งเดียวในอาสาสมัครสุขภาพปกติ

ผู้เขียน นาง กุลภัลลร์ รัศมีมณฑล

สาขาวิชา เภสัชวิทยา

ปีการศึกษา 2546

บทคัดย่อ

ยาพราสิควอนเทลเป็นอนุพันธ์ของไพราซิโนไอโซควิโนลีนซึ่งมีฤทธิ์กว้างในการต้านเชื้อพยาธิตัวตืดและตัวแบนได้เกือบทุกชนิด ยาพราสิควอนเทลถูกแปรรูปที่ตับโดยเอนไซม์ไซโตโครม-พี450 โดยเฉพาะ CYP3A ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทในการเกิดปฏิกิริยาไฮดรอกซิเลชันของยาพราสิควอนเทล ส่วนยาตีโตโคนาโซลและไอทราโคนาโซลเป็นยาด้านเชื้อราในกลุ่มอะโซลสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ซึ่งจะทำให้ยาที่ถูกแปรรูปผ่านเอนไซม์ชนิดนี้มีระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยาตีโตโคนาโซลหรือไอทราโคนาโซล ดังนั้นในกรณีที่มีการใช้ยาตีโตโคนาโซลหรือไอทราโคนาโซลร่วมกับยาพราสิควอนเทล ยาตีโตโคนาโซลหรือไอทราโคนาโซลอาจมีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาพราสิควอนเทลได้เช่นกัน จุดประสงค์ในการวิจัยครั้งนี้เพื่อศึกษาผลของยาตีโตโคนาโซลและไอทราโคนาโซลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาพราสิควอนเทลในกรณีที่ให้ยาร่วมกัน

การวิจัยครั้งนี้ได้ทำการศึกษาแบบเปิดเผยในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพปกติจำนวน 10 คน และแบ่งการทดลองออกเป็น 3 ตอนและในแต่ละตอนจะมีช่วงห่าง 2 สัปดาห์ กล่าวคือในตอนที่ 1 อาสาสมัครรับประทานยาพราสิควอนเทลในขนาดรับประทานครั้งเดียว 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเพียงอย่างเดียว ตอนที่ 2 อาสาสมัครทุกคนจะต้องรับประทานยาตีโตโคนาโซลขนาด 400 มิลลิกรัม วันละครั้งหลังอาหารเช้าเป็นเวลา 5 วันติดต่อกันก่อนรับประทานยาพราสิควอนเทลครั้งเดียวในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในวันทำการทดลอง (Day 6) ตอนที่ 3 อาสาสมัครทุกคนจะต้องรับประทานยาไอทราโคนาโซลขนาด 200 มิลลิกรัม วันละครั้งหลังอาหารเช้าเป็นเวลา 5 วันติดต่อกันก่อนรับประทานยาพราสิควอนเทลครั้งเดียวในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในวันทำการทดลอง (Day 6) ทำการเจาะเลือดและวิเคราะห์หาความเข้มข้นของ

ยาพาราซิควอนเทลในพลาสมาที่เวลาต่างๆ (0, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 และ 24 ชั่วโมง) โดยใช้วิธี HPLC เพื่อนำไปหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

ผลการทดลองในตอนที่ 1 พบว่าเมื่อได้รับยาพาราซิควอนเทลในขนาดรับประทานครั้งเดียว 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ระดับยาในพลาสมาสูงสุด (C_{max}), พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลาตั้งแต่ 0-12 ชม. (AUC_{0-12}), พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลาตั้งแต่ 0-∞ ชม. ($AUC_{0-∞}$), ค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา (K_a), ค่าคงที่อัตราการกำจัดยา (λ_z), ค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยา ($T_{1/2}$), ระยะเวลาที่ระดับยาในพลาสมาสูงสุด (T_{max}), อัตราการชำระยา (Cl/f), ปริมาตรการกระจายยา ($V_{z/f}$) และระยะเวลาเฉลี่ยที่โมเลกุลของยาอยู่ในร่างกาย (MRT) มีค่าเท่ากับ 183.38 ± 138.82 ng/ml, 793 ± 895 ng/ml.hr, 956 ± 973 ng/ml.hr, 0.48 ± 0.40 hr⁻¹, 0.29 ± 0.22 hr⁻¹, 3.80 ± 3.03 hr, 2.05 ± 1.14 hr, 2.65 ± 2.03 l/kg/hr, 10.75 ± 6.55 l/kg และ 6.35 ± 3.20 hr. ตามลำดับ

ในตอนที่ 2 อาสาสมัครทุกคนรับประทานยาคีโตโคนาโซลร่วมกับยาพาราซิควอนเทลในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมรับประทานครั้งเดียว พบว่ายาคีโตโคนาโซลทำให้ C_{max} , K_a , AUC_{0-12} และ $AUC_{0-∞}$ เพิ่มขึ้น 102.48% (371.31 ± 141.10 ng/ml vs 183.38 ± 138.82 ng/ml; $P < 0.01$), 119.96% (1.06 ± 0.41 hr⁻¹ vs 0.48 ± 0.40 hr⁻¹; $P < 0.01$) 97.09% (1563 ± 756 ng/ml.hr vs 793 ± 895 ng/ml.hr; $P < 0.01$) และ 92.78% (1843 ± 1064 ng/ml.hr vs 956 ± 973 ng/ml.hr; $P < 0.01$) ตามลำดับ ส่วนค่า Cl/f และ $V_{z/f}$ ลดลง 58.11% (1.11 ± 1.09 l/kg/hr vs 2.65 ± 2.03 l/kg/hr; $P < 0.01$) และ 58.88% (4.42 ± 2.06 l/kg vs 10.75 ± 6.55 l/kg; $P < 0.01$) ตามลำดับ สำหรับ λ_z , $T_{1/2}$, T_{max} และ MRT ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาพาราซิควอนเทลเพียงอย่างเดียว

ตอนที่ 3 อาสาสมัครทุกคนรับประทานยาไอทราโคนาโซลร่วมกับยาพาราซิควอนเทลในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมรับประทานครั้งเดียว พบว่ายาคีโตโคนาโซลทำให้ C_{max} และ K_a เพิ่มขึ้น 70.58% (312.81 ± 204.98 ng/ml vs 183.38 ± 138.82 ng/ml; $P < 0.05$) 83.38% (0.88 ± 0.45 hr⁻¹ vs 0.48 ± 0.40 hr⁻¹; $P < 0.01$) ตามลำดับ สำหรับ AUC_{0-12} , $AUC_{0-∞}$, λ_z , $T_{1/2}$, T_{max} , Cl/f , $V_{z/f}$ และ MRT ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาพาราซิควอนเทลเพียงอย่างเดียว

โดยสรุปยาคีโตโคนาโซลมีผลทำให้ความเข้มข้นของยาพาราซิควอนเทลในพลาสมาเพิ่มขึ้นเนื่องจากการลดการแปรรูปและการกำจัดยา ทั้งนี้อาจเกิดจากยาคีโตโคนาโซลมีผลไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP450 ที่ตับและทางเดินอาหาร

Thesis Title Effects of Ketoconazole and Itraconazole on the Pharmacokinetics of
 a Single Oral Dose of Praziquantel in Healthy Volunteers

Author Mrs. Kunrapad Ratsamemonthon

Major Program Pharmacology

Academic Year 2003

ABSTRACT

Praziquantel, a pyrazinoisoquinoline derivative, is a broadspectrum anthelmintics against trematodes (flukes) and cestodes (tapeworms). Praziquantel undergoes extensive metabolism by cytochrome P450 (CYP), especially of CYP3A. These enzymes play a major role in hydroxylation of praziquantel. Ketoconazole and itraconazole,azole antimycotics, are potent inhibitors of CYP 3A4 activity that can increase plasma concentrations of various drugs when concomitantly administered during treatment. Therefore, ketoconazole and itraconazole may alter the pharmacokinetics of praziquantel when these drugs are coadministered. The objective of this study is to examine the effect of ketoconazole or itraconazole on the pharmacokinetics of a single oral dose of praziquantel in healthy volunteers.

In the present study, ten Thai male volunteers were divided into 3 groups. The study was performed using an open randomized three phase crossover design. The washout period between each study phase was 2 weeks. In phase I, each volunteer received a single oral dose of 20 mg/kg praziquantel alone while in phase II and III, each volunteer received an oral dose of 400 mg ketoconazole and 200 mg itraconazole, respectively once daily after breakfast (at 7.00 AM.) for 5 days prior to praziquantel administration. In day 6 of phase II and phase III (after pretreatment with ketoconazole and itraconazole for 5 days), after an overnight fast, each volunteer took a 20 mg/kg praziquantel. Blood samples (5 ml) were collected at the specific time points (0, 0.5,

0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 and 24 hours) and plasma praziquantel concentrations were determined by HPLC method for pharmacokinetic analysis.

In phase I (praziquantel alone), mean C_{max} , AUC_{0-12} , $AUC_{0-\infty}$, K_a , λ_{z2} , $T_{1/2}$, T_{max} , Cl/f , V_z/f and MRT values of praziquantel were 183.38 ± 138.82 ng/ml, 793 ± 895 ng/ml.hr, 956 ± 973 ng/ml.hr, 0.48 ± 0.40 hr⁻¹, 0.29 ± 0.22 hr⁻¹, 3.80 ± 3.03 hr, 2.05 ± 1.14 hr, 2.65 ± 2.03 l/kg/hr, 10.75 ± 6.55 l/kg and 6.35 ± 3.20 hr, respectively. In phase II, ketoconazole significantly increased the mean C_{max} , K_a , AUC_{0-12} and $AUC_{0-\infty}$ of praziquantel when compared with phase I by 102.48% (371.31 ± 141.10 ng/ml vs 183.38 ± 138.82 ng/ml; $P < 0.01$), 119.96% (1.06 ± 0.41 hr⁻¹ vs 0.48 ± 0.40 hr⁻¹; $P < 0.01$), 97.09% (1563 ± 756 ng/ml.hr vs 793 ± 895 ng/ml.hr; $P < 0.01$) and 92.78% (1843 ± 1064 ng/ml.hr vs 956 ± 973 ng/ml.hr; $P < 0.01$), respectively, whereas it significantly decreased mean Cl/f and V_z/f by 58.11% (1.11 ± 1.09 l/kg/hr vs 2.65 ± 2.03 l/kg/hr; $P < 0.01$), and 58.88% (4.42 ± 2.06 l/kg vs 10.75 ± 6.55 l/kg; $P < 0.01$), respectively. In phase III, itraconazole significantly increased the mean C_{max} and K_a by 70.58% (312.81 ± 204.98 ng/ml vs 183.38 ± 138.82 ng/ml; $P < 0.05$) and 83.38% (0.88 ± 0.45 hr⁻¹ vs 0.48 ± 0.40 hr⁻¹; $P < 0.01$) respectively. Thus, ketoconazole increased C_{max} , K_a and AUC of praziquantel whereas itraconazole increased C_{max} and K_a of praziquantel. If ketoconazole or itraconazole is coadministered with praziquantel, the dose of praziquantel should be adjusted to maximize the therapeutic efficacy and to reduce the cost of therapy.