Effect of Azole Antimycotics (Ketoconazole and itraconazole) on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Single Oral Dose of Quinine in Healthy Volunteers

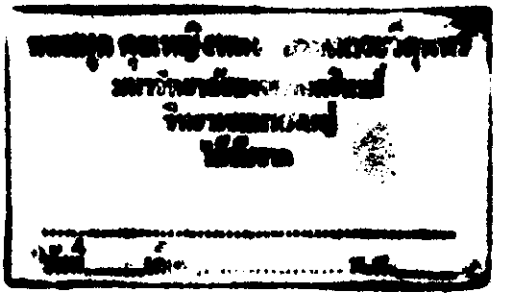
Wibool Ridtitid, Malinee Wongnawa and Prasit Phaipenkong
Department of Pharmacology, Faculty of Science, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla 90112, Thailand

Abstract

The objective of this study is to examine the effect of ketoconazole or itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of quinine in 9 healthy volunteers after receiving quinine 300 mg as an oral single dose in 3 occasions (randomized cross over study design) : (a) quinine alone (b) and (c) after pretreatment with ketoconazole 400 mg or itraconazole 200 mg, respectively given orally once daily for 4 days prior to quinine administration on day 4. The plasma quinine concentrations during 48 hours after dosing were measured using High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Statistical analysis using Student's *t*-test indicated that when quinine and ketoconazole were coadministered, the apparent oral clearance (CL/f), the elimination rate constant (Ke) and the apparent volume of distribution (Vd/f) were reduced by 2.2-fold (0.17 ± 0.08 vs 0.077 ± 0.03 l/hr/kg ; $P < 0.01$), 1.6-fold (0.08 ± 0.02 vs 0.05 ± 0.02 hr^{-1} ; $P < 0.01$) and 1.3-fold (1.97 ± 0.61 vs 1.53 ± 0.27 l/kg ; $P < 0.01$), respectively. The elimination half-life ($t_{1/2}$), the area under the concentration time curves (AUC) and the time to peak (T_{max}) increased by 1.7-fold (9 ± 2.13 vs 15.26 ± 4.9 hr ; $P < 0.01$) and 2-fold (36.06 ± 14 vs 74.76 ± 26.9 mg/l.hr; $P < 0.01$) and 1.6-fold (1.76 ± 0.59 vs

2.8 ± 0.83 hr ; $P < 0.01$), respectively. Pretreatment with itraconazole resulted in an increase of AUC and t ½ by 2-fold (36.06 ± 14 vs 70.8 ± 35.76 mg/l.hr ; $P < 0.01$) and 1.7-fold (9 ± 2.13 vs 15.4 ± 7.2 hr ; $P < 0.01$), respectively. The Ke and CL/f reduced by 1.6-fold (0.08 ± 0.02 vs 0.051 ±0.02 hr^{-1}; $P < 0.01$) and 1.8-fold (0.17 ± 0.08 vs 0.096 ± 0.067 l/hr/kg ; $P < 0.01$), respectively. According to the present study, the alteration of quinine pharmacokinetic parameters may result from the inhibition of CYP 3A4 mainly in the liver by ketoconazole and itraconazole. For the pharmacodynamic study, most of all blood pressure, pulse rate and QT_c interval were not significantly altered when compared with before study and all quinine phases.

However, concomitant use of quinine with ketoconazole or itraconazole in clinical practice may produce serious drug interactions because the usual dose of quinine in malaria treatment is 2-fold higher than the quinine dose used in this study. Thus, monitoring of quinine concentration was considered in some cases.



ผลของยาต้านเชื้อรากลุ่มอะโซล (คีโตโคนาโซลและไอทราโคนาโซล) ต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาควินินในอาสาสมัครสุขภาพปกติ

วิบูลย์ ฤทธิทิศ มาลินี วงศ์นาวา และ ประสิทธิ์ ไฝเป็นคง
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
อ. หาดใหญ่ จ. สงขลา 90112

บทคัดย่อ

การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของคีโตโคนาโซลและไอทราโคนาโซลต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของควินินโดยทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพปรกติจำนวน 9 คนโดยวิธี randomized cross over study โดยให้รับประทานยาควินินขนาด 300 มิลลิกรัมใน 3 กรณี (ก) ควินินอย่างเดียว (ข) และ (ค) คีโตโคนาโซลขนาด 400 มิลลิกรัมหรือไอทราโคนาโซลขนาด 200 มิลลิกรัมวันละครั้งเป็นเวลา 4 วัน ก่อนรับประทานยาควินินในวันที่ 4 ทำการวัดระดับความเข้มข้นของยาควินินในพลาสมาภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาควินินโดย HPLC เปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์โดยใช้ Student 's *t*-test พบว่าการให้คีโตโคนาโซลร่วมกับควินินทำให้ค่าอัตราการกำจัดยา (CL/f), ค่าคงที่ของการกำจัดยา (Ke) และค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา (Vd/f) ลดลง 2.2 เท่า (0.17 ± 0.08 vs 0.077 ± 0.03 l/hr/kg ; $P < 0.01$), 1.6 เท่า (0.08 ± 0.02 vs 0.05 ± 0.02 hr^{-1} ; $P < 0.01$) และ 1.3 เท่า (1.97 ± 0.61 vs 1.53 ± 0.27 l/kg ; $P < 0.01$) ตามลำดับ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$), ค่าพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) และเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุด (T_{max}) เพิ่มขึ้น 1.7 เท่า (9 ± 2.13 vs 15.26 ± 4.9 hr ; $P < 0.01$), 2 เท่า (36.06 ± 14 vs 74.76 ± 26.9 mg/l.hr; $P < 0.01$) และ 1.6 เท่า (1.76 ± 0.59 vs 2.8 ± 0.83 hr ; $P < 0.01$) ตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบกับควินินอย่างเดียว ส่วนการให้ไอทราโคนาโซลร่วมกับควินินทำให้ค่า AUC และ $t_{1/2}$ เพิ่มขึ้น 2 เท่า (36.06 ± 14 vs 70.8 ± 35.76 mg/l.hr ; $P < 0.01$) และ 1.7 เท่า ($9 \pm$

2.13 vs 15.4 ± 7.2 hr ; $P < 0.01$) ตามลำดับ, ค่า CL/f และ Ke ลดลง1.8 เท่า (0.17 ± 0.08 vs 0.096 ± 0.067 l/hr/kg ; $P < 0.01$) และ 1.6 เท่า (0.08 ± 0.02 vs 0.051 ± 0.02 hr^{-1}; $P <$ 0.01) ตามลำดับ ในการศึกษาครั้งนี้คีโตโคนาโซลและไอทราโคนาโซลอาจจะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์CYP3A4ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการแปรรูปยาที่ตับ สำหรับค่าเภสัชพลศาสตร์ที่ทำการศึกษาในครั้งนี้พบว่าโดยส่วนใหญ่แล้วค่าความดันโลหิต, อัตราการเต้นชีพจรและค่า QT_c ก่อนทำการทดลองและหลังรับประทานยาควินินในทุกกรณีมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ

อย่างไรก็ตามขนาดของควินินที่ใช้ในทางคลินิกในการรักษาโรคมาเลเรียมากกว่าขนาดที่ใช้ในการทดลองครั้งนี้ถึง 2 เท่า ดังนั้นจึงอาจเป็นไปได้ว่าการใช้ยาควินินร่วมกับคีโตโคนาโซลหรือไอทราโคนาโซลร่วมกันในขนาดที่ใช้ในการรักษาอาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์ได้ จึงควรพิจารณาวัดระดับยาควินินเพื่อป้องกันอาการพิษที่อาจจะเกิดขึ้นจากยาควินิน