

25 1 80
Concurrent Administration of Erythromycin and Cimetidine on the
Pharmacokinetics of Acetaminophen in Healthy Volunteers / 4c



Duangkhae Rukthai

Order Key.....12408
BIB Key.....194528

T
เลขที่ RM 301.5 D82 1997
เลขทะเบียน.....
23/ธ.ค. 2540/

Master of Science Thesis in Pharmacology

Prince of Songkhla University

1997

ชื่อวิทยานิพนธ์ ผลของการบริหารยาอีริโทรมัยซินและไซเมทิดีนร่วมกันต่อ
 เกสัชจลนศาสตร์ของยาอะเซตามิโนเฟนในอาสาสมัครที่มี
 สุขภาพปกติ
 ผู้เขียน นางดวงแข รักไทย
 สาขาวิชา เกสัชวิทยา
 ปีการศึกษา 2540

บทคัดย่อ

ยาอะเซตามิโนเฟน(พาราเซตามอล) เป็นยาแก้ปวด-ลดไข้ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน จึงอาจมีการใช้ร่วมกับยาอีริโทรมัยซินและไซเมทิดีน เนื่องจากเป็นยาที่มีการใช้กันมากเช่นกัน ยาอีริโทรมัยซินและไซเมทิดีนมีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ไซโตโครมพี - 450 (CYP) โดยอีริโทรมัยซินมีผลยับยั้ง CYP3A4 และไซเมทิดีนมีผลยับยั้ง CYP3 (Gonzalez, 1989; Gonzalez and Idle, 1994) ซึ่งCYP3A4 เป็นเอ็นไซม์ที่เกี่ยวข้องในการแปรรูปยาอะเซตามิโนเฟนที่ใช้ในขนาดเพื่อการรักษา (Thummel, et al., 1993) การวิจัยนี้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาผลของการบริหารยาอีริโทรมัยซินและไซเมทิดีนร่วมกันต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเซตามิโนเฟนในอาสาสมัครสุขภาพปกติจำนวน 7 คน โดยศึกษาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเซตามิโนเฟนหลังจากที่ได้รับประทานยาอะเซตามิโนเฟนขนาด 1,000 มก.ครั้งเดียว ใน 3 ระยะเวลาคือ (ก) ได้รับยาอะเซตามิโนเฟนอย่างเดียว (ข) หลังจากรับประทานยาอีริโทรมัยซินขนาด 250 มก. วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน และ (ค) หลังจากรับประทานยาอีริโทรมัยซินขนาดและระยะเวลาเดียวกันร่วมกับไซเมทิดีน ขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน ความเข้มข้นของยาอะเซตามิโนเฟนในพลาสมาวัดโดย High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาอะเซตามิโนเฟน เช่น AUC, t_{max} , C_{max} , etc. คำนวณจากค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมา ณ เวลาต่างๆ

ในช่วงเวลา 8 ชั่วโมง หลังรับประทานยา การทดสอบทางสถิติโดยวิธีวิเคราะห์ค่าความแปรปรวน (ANOVA) ผลปรากฏว่าไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ($P > 0.05$) ในค่าพารามิเตอร์ใดๆของยาอะเซตามิโนเฟนทั้ง 3 ระยะเวลา จากผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาอีริโทรมัยซินและไซเมทีดีนร่วมกับอะเซตามิโนเฟนในขนาดที่ใช้เพื่อการรักษานั้น จะไม่ทำให้เกิดปฏิกิริยาสัมพันธ์ทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยาทั้ง 3 ชนิดนี้

Academic Year 1997

ABSTRACT

Acetaminophen (paracetamol) is widely used as an analgesic-antipyretic drug and usually prescribed in combination with many drugs including erythromycin or/and cimetidine. Erythromycin and cimetidine have been known to be able to inhibit the cytochrome P-450 (CYP) mixed function oxidases, CYP3A4 and CYP3, respectively (Gonzalez, 1989; Gonzalez and Idte, 1994). These enzymes are involved in the minor metabolic pathway of acetaminophen in therapeutic dosage (Thummel, et al., 1993). The objective of this study is to examine the effect of coadministration of erythromycin and cimetidine on the pharmacokinetics of acetaminophen. The pharmacokinetics of acetaminophen were determined in 7 healthy volunteers after receiving acetaminophen 1000 mg as an oral single dose in 3 occasions : (a) acetaminophen alone, (b) after pretreatment with erythromycin 250 mg given orally 4 times daily for 7 days, and (c) after pretreatment with erythromycin at the same dose and duration and cimetidine 400 mg given orally twice daily for 7 days. The pharmacokinetic

Thesis Title Concurrent Administration of Erythromycin and Cimetidine on the Pharmacokinetics of Acetaminophen in Healthy Volunteers

Author Mrs. Daungkhae Rukthai

Major Program Pharmacology

Academic Year 1997

ABSTRACT

Acetaminophen (paracetamol) is widely used as an analgesic-antipyretic drug and usually prescribed in combination with many drugs including erythromycin or/and cimetidine. Erythromycin and cimetidine have been known to be able to inhibit the cytochrome P-450 (CYP) mixed function oxidases, CYP3A4 and CYP3, respectively (Gonzalez, 1989; Gonzalez and Idle, 1994). These enzymes are involved in the minor metabolic pathway of acetaminophen in therapeutic dosage (Thummel, et al., 1993). The objective of this study is to examine the effect of coadministration of erythromycin and cimetidine on the pharmacokinetics of acetaminophen. The pharmacokinetics of acetaminophen were determined in 7 healthy volunteers after receiving acetaminophen 1000 mg as an oral single-dose in 3 occasions : (a) acetaminophen alone, (b) after pretreatment with erythromycin 250 mg given orally 4 times daily for 7 days, and (c) after pretreatment with erythromycin at the same dose and duration and cimetidine 400 mg given orally twice daily for 7 days. The pharmacokinetic

parameters were determined from plasma acetaminophen concentrations during 8 hours using High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Statistical analysis using analysis of variance (ANOVA) indicated that there were no significant difference ($P > 0.05$) in all pharmacokinetic parameters among the 3 studies. Therefore, the results suggest that clinical combination of erythromycin, cimetidine and acetaminophen in therapeutic dosages are not likely to produce pharmacokinetic interactions.

My sincere thanks are extended to my advisors, Dr. Phatthanatrakul, M.D., my

co-advisors, for their valuable contributions and advice related in this study. Sincere thanks are extended to Miss Wandee Udomuksorn, the junior lecturer of the Department of Pharmacology, and Mr. Wattana Kattanasorn, the graduated student of the Department of Pharmacology, for their help in blood sample collection in volunteers throughout this study.

My indebtedness are extended to the staff of Department of Pharmacology, Faculty of Science for their contribution and supporting various chemicals and equipments for the successful of this study.

Finally, I would like to express my thanks to the Faculty of Graduate Studies, Prince of Songkla University for the financial support to this research study and to the National Science and Technology Development Agency for the scholarship.

Duangkhae Rukthai