

# Rifampisiini vähentää oraalisen ja suonensisäisen hydromorfonin plasmapitoisuuksia

Terhi J. Lohela<sup>1,2,3</sup>, Satu Poikola<sup>2,3</sup>, Mikko Neuvonen<sup>1,3</sup>, Mikko Niemi<sup>1,3</sup>, Janne T. Backman<sup>1,3</sup>, Klaus T. Olkkola<sup>2,3</sup>, Tuomas O. Lilius<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Kliinisen farmakologian osasto, Helsingin yliopisto ja HUS, <sup>2</sup>Anestesiologian, tehohoidon ja kivunhoidon klinikka, Helsingin yliopisto ja HUS, <sup>3</sup>Individrug-tutkimusohjelma, Tutkimusohjelmayksikkö, Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

**TUTKIMUKSEN TARKOITUS.** Sytokromi P450 (CYP) -järjestelmän entsyymi CYP3A metaboloii useita opioideja, kuten oksikodonia ja fentanylia. Näiden opioidien ja entsyymi-induktoreiden, kuten rifampisiinin, yhteiskäyttö saattaa johtaa opioidin plasmapitoisuuksien pienenemiseen ja opioidin tehon menetykseen<sup>1,2</sup>. Koska hydromorfonin CYP-metabolia on vähäistä, tutkimme, voisiko hydromorfoni olla tehokas ja turvallinen opioidi yhteiskäytössä rifampisiinin tai muiden entsyymi-induktorien kanssa.

**AINEISTO JA MENETELMÄT.** Parillisessa ja satunnaistetussa tutkimuksessa 12 tervettä vapaaehtoista sai vaihtuvuoroisesti joko rifampisiinia (600 mg/päivä) tai lumetta 8 päivän ajan. Koehenkilöt saivat hydromorfonia oraalisesti 2,6 mg päivänä 6 ja suonensisäisesti 0,02 mg/kg päivänä 8. Hydromorfonin ja sen 3-glukuronidimetaboliitin (HM3G) plasma-

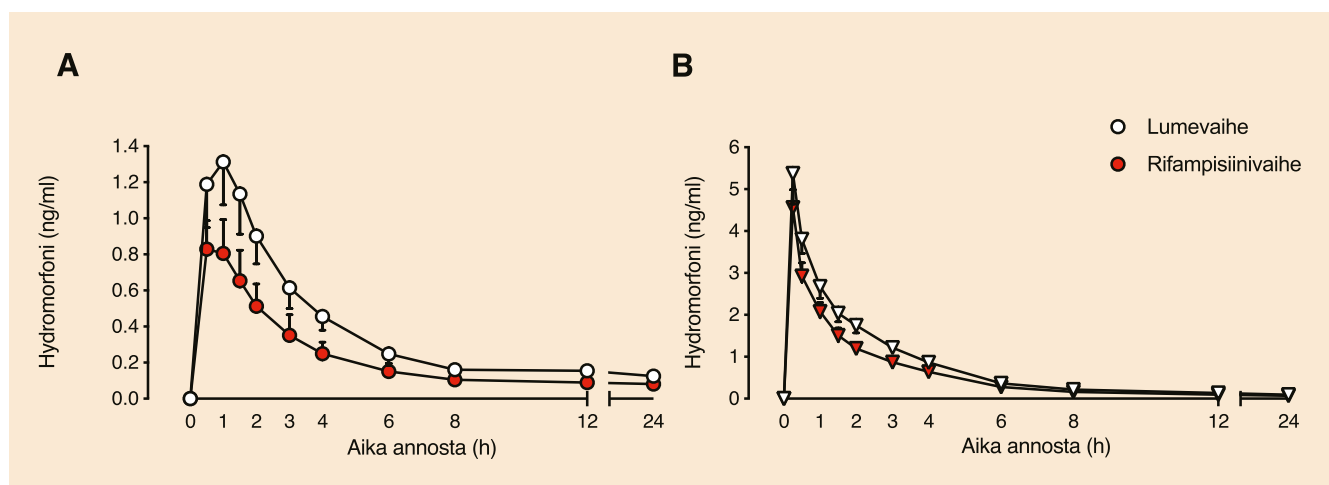
pitoisuudet määritettiin 24 h aikana, ja psykomotorisia vasteita arvioitiin 6 h ajan. Päätemuuttuja oli rifampisiinin aiheuttama muutos plasman hydromorfonialtistuksessa ( $AUC_{0-1ast}$ ). Muutokset farmakodynaamisissa vasteissa ja muissa farmakokineettisissä suureissa olivat toissijaisia päätemuuttujia.

**TULOKSET.** Rifampisiini vähensi hydromorfonialtistusta ( $AUC_{0-1ast}$ ) 43 % (suhdeluku 0,57, 90 % luottamusväli, LV: 0,50–0,65) oraalisessa annossa ja 26 % (suhdeluku 0,74, 90 % LV 0,69–0,79). Hydromorfonin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) laski oraalisessa annossa 37 % (suhdeluku 0,63, 90 % LV 0,55–0,72) ja hyötöosuus pieneni 33 %:sta 26 %:iin (suhdeluku 0,79, 90 % LV: 0,67–0,91). HM3G:n ja hydromorfonin metaboliasuhde suureni oraalisessa annossa 50 % ja suonensisäisessä annossa 42 %. Rifampisiini ei vaikuttanut hydromorfonin farmakodynaamisiin vasteisiin.

**JOHTOPÄÄTÖKSET.** Rifampisiinin yhteiskäyttö laskee hydromorfonin plasmapitoisuuksia merkittävästi sekä oraalisen että suonensisäisen annon jälkeen. Yhteisvaikutus johtuu luultavasti lisääntyneestä ensikierrosta ja systeemisestä metaboliasta. Rifampisiini todennäköisesti indusoi CYP3A-entsyymien lisäksi myös hydromorfonia glukuronidoivia entsyymejä. Vaikka interaktio ei ole yhtä voimakas kuin esimerkiksi oksikodonin kanssa, tämä rifampisiinin ja hydromorfonin yhteisvaikutus on hyvä huomioida kliinisessä työssä. ■

## Viitteet

- Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Pertovaara A, Neuvonen M, Laine K, Neuvonen PJ, Olkkola KT: Rifampin greatly reduces the plasma concentrations of intravenous and oral oxycodone. *Anesthesiology* 2009; 110:1371–8.
- Morii H, Chiba M, Konishi H, Endo Y, Yamaji A: Failure of pain control using transmucosal fentanyl during rifampicin treatment. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33:5–6.



Kuva 1. Rifampisiinin vaikutus plasman hydromorfonipitoisuuksiin oraalisen annon (2,6 mg, A) ja suonensisäisen annon (0,02 mg/kg, B) jälkeen 12 terveessä vapaaehtoisessa. Tulokset on esitetty geometrisinä keskiarvoina 90 % luottamusvälein.