

ชื่อวิทยานิพนธ์	ผลของไรรแฟมปีนต่อเภสัชจลนศาสตร์ของริสเพอริโดนขนาด รับประทานครั้งเดียวในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพปกติ
ผู้เขียน	นางธารินี นนทพุท
สาขาวิชา	เภสัชวิทยา
ปีการศึกษา	2548

### บทคัดย่อ

ริสเพอริโดนเป็นยารักษาผู้ป่วยโรคทางจิตเวช และใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท (schizophrenia) ริสเพอริโดนถูกแปรรูปที่ตับโดยเอนไซม์ไซโตโครม พี 450 (CYP) โดยเฉพาะ CYP 2D6 ซึ่งมีบทบาทในการเกิดปฏิกิริยาไฮดร็อกซิเลชันของริสเพอริโดน ส่วนไรรแฟมปีนเป็นยาต้านจุลชีพซึ่งมีฤทธิ์แรงมากในการเหนี่ยวนำเอนไซม์ไซโตโครม พี 450 โดยเฉพาะอย่างยิ่ง CYP 3A4 ซึ่งทำให้ยาที่ถูกแปรรูปผ่านเอนไซม์ชนิดนี้มีระดับความเข้มข้นของยาในเลือดลดลงเมื่อใช้ร่วมกับไรรแฟมปีน ดังนั้นในกรณีที่มีการใช้ไรรแฟมปีนและริสเพอริโดนร่วมกัน ไรรแฟมปีนอาจมีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาริสเพอริโดนได้เช่นกัน จุดประสงค์ในการวิจัยครั้งนี้เพื่อศึกษาผลของไรรแฟมปีนต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาริสเพอริโดนในกรณีที่ให้ยาทั้งสองชนิดนี้ร่วมกัน

ในการวิจัยครั้งนี้ได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพปกติจำนวน 10 คนแบบเปิดและแบ่งเป็น 2 ตอน กล่าวคือ ในตอนที่ 1 อาสาสมัครจะได้รับริสเพอริโดนโดยวิธีรับประทานครั้งเดียว ในขนาด 4 มิลลิกรัมเพียงชนิดเดียว และในตอนที่ 2 จะได้รับไรรแฟมปีนวันละ 600 มิลลิกรัมเป็นเวลา 5 วัน ก่อนที่จะได้รับริสเพอริโดนโดยวิธีรับประทานครั้งเดียวในขนาด 4 มิลลิกรัม วิเคราะห์หาความเข้มข้นของริสเพอริโดนในพลาสมาที่เวลาต่าง ๆ (0, 10, 20, 30, 45 นาที, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, และ 48 ชั่วโมง) โดยวิธี HPLC เพื่อหาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์

ผลการศึกษาในอาสาสมัครทั้ง 10 คน พบว่าเมื่อได้รับริสเพอริโดนร่วมกับไรรแฟมปีนพบว่าไรรแฟมปีนทำให้ริสเพอริโดนถูกกำจัดออกจากร่างกายเร็วขึ้น  $81\%$  ( $0.05 \pm 0.01$  vs  $0.27 \pm 0.18$  l/kg/hr ;  $P < 0.05$ ) ความเข้มข้นสูงสุดของริสเพอริโดนในพลาสมาและพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นและเวลา ตั้งแต่ 0-48 ชม. ลดลง  $50\%$  ( $32.44 \pm 0.05$  vs  $16.16 \pm 2.73$  ng/ml ;  $P < 0.05$ ) และ  $72\%$  ( $157.49 \pm 48.80$  vs  $42.66 \pm 7.81$  ng/l/hr ;  $P < 0.01$ ) ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับริสเพอริโดนเพียงชนิดเดียว

โดยสรุปไรรแฟมปีน ทำให้ความเข้มข้นของริสเพอริโดนในพลาสมาลดลง เนื่องจากการกำจัดยาออกจากร่างกายเพิ่มมากขึ้น ทั้งนี้อาจเกิดจากไรรแฟมปีนมีผลไปเหนี่ยวนำเอนไซม์

CYP 450 ที่ตับโดยเฉพาะในกลุ่ม CYP 2D6 อย่างไรก็ดี เนื่องจาก metabolite มีฤทธิ์ใกล้เคียงกับยา นี้ ดังนั้นหากมีความจำเป็นต้องใช้ยา 2 ชนิดนี้ร่วมกัน อาจจะต้องปรับขนาดของริสเพอริโดนให้เหมาะสมเพื่อให้การใช้ริสเพอริโดนมีประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด หรือหากเป็นไปได้ควรพิจารณาหลีกเลี่ยงการใช้ยาโรเฟมปีนร่วมกับริสเพอริโดน

**Thesis Title** Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of Risperidone in Healthy Thai Male Volunteers  
**Author** Mrs. Tharinee nontaput  
**Major Program** Pharmacology  
**Academic Year** 2005

## ABSTRACT

Risperidone (Risperdal<sup>®</sup>), a psychotropic agent, is mainly used to treat schizophrenia. Risperidone is extensively metabolized in the liver by cytochrome P450 2D6 (CYP 2D6) enzymes by hydroxylation. Rifampin, an antimicrobial agent, is a potent inducer of CYP 3A4. It has been known to markedly decrease plasma concentrations of various drugs which are concomitantly administered during treatment. Therefore, rifampin may alter the pharmacokinetics of risperidone when these two drugs are coadministered. The objective of this study is to examine the effect of rifampin on the pharmacokinetics of a single oral dose of risperidone in healthy volunteers.

In the present study, the pharmacokinetic parameters of risperidone were determined in 10 healthy male volunteers. An open, randomized, two-phases crossover design was used in this study. In phase 1, each subject ingested a single dose of 4 mg risperidone alone and in phase 2, each subject ingested the same dose of risperidone after pretreatment with 600 mg of given orally rifampin once daily for 5 days. Plasma concentrations of risperidone at the specific times (0, 10, 20, 30, 45 min, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, and 48 hr) were determined by HPLC method. The results showed that rifampin increased the clearance (Cl) of risperidone by 81% ( $0.05 \pm 0.01$  vs  $0.27 \pm 0.18$  l/kg/hr ;  $P < 0.05$ ) and the  $C_{max}$  and  $AUC_{0-48}$  were significantly decreased by 50% ( $32.44 \pm 6.05$  vs  $16.16 \pm 2.73$  ng/ml ;  $P < 0.05$ ) and 72% ( $157.49 \pm 48.80$  vs  $42.66 \pm 7.81$  ng/l/hr ;  $P < 0.01$ ), respectively, when compared with the administration of risperidone alone group. In conclusion, the alteration in the risperidone pharmacokinetic parameters may be due to induction of CYP 450s including of CYP 2D6. However, as the metabolite of risperidone is also active. Therefore, clinicians should be careful for increasing the dose of risperidone in the patient who is taking rifampin especially if the patient does not respond to an initial

treatment with risperidone or if it is possible, rifampin should not be coadministered with risperidone in order to maximise the therapeutic efficacy of risperidone.