

Pengaruh pemberian rifampisin terhadap profil farmakokinetika glipizid pada orang sehat

Luciana Kuswibawati¹, Iwan Dwiprahasto², Erna Kristin²

¹ Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi,
Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta

² Bagian Farmakologi
Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Luciana Kuswibawati, Iwan Dwiprahasto, Erna Kristin - *The effect of rifampicin administration on the pharmacokinetic profile of glipizid in normal subjects*

Background: The use of antituberculosis drugs among diabetic patients is not infrequent. Among these, glipizide is one of the widely used antidiabetic drugs. The use of this second generation sulfonylurea in combination with rifampicin is common. Rifampicin is known as enzyme inducer that can influence other drugs metabolism used in combination.

Objective: To investigate the effect of rifampicin pretreatment on the pharmacokinetic parameters of glipizide among 12 Indonesian healthy volunteers.

Methods: Using randomized crossover design, volunteers were divided into two groups, i.e control and rifampicin pretreatment groups. Before starting the experiment, the pretreatment group was given 450 mg of rifampicin orally which should be taken daily for 7 days. Subsequently, a single dose of 5 mg glipizide was ingested to control and the pretreatment group as well. After oral administration of single dose of 5 mg glipizide, the samples were collected serially at 0; 0.5; 0.75; 1; 1.5; 2; 2.5; 3; 4; 5; 7; 9 and 12 hours to analyze blood glipizide level. High Performance Liquid Chromatography (HPLC) method was used to analyze glipizide pharmacokinetic profile. From the data obtained, the pharmacokinetic parameters were calculated using noncompartment model.

Results: The results showed that there were no significant change in the value of T_{max}, C_{max}, K_a, significant increases clearance (Cl) 101.8% and elimination rate constant (K_{el}) 116.7% of the rifampicin pretreatment group. The elimination half life (T_{1/2}) were shortened 39.5% from 3.8 to 2.3 hours (p<0.01). AUC₀₋₁₂ dan AUC_{0-∞} of the rifampicin pretreatment group decreased by 38.7% and 44.0% respectively (p<0.05).

Conclusion: Pretreatment with rifampicin 450 mg once daily for 7 days did not change absorption pharmacokinetic parameters of glipizid single dose of 5 mg but accelerated the elimination pharmacokinetic parameters of glipizide.

Key words: rifampicin-glipizide-drug interaction-pharmacokinetic-DM

ABSTRAK

Luciana Kuswibawati, Iwan Dwiprahasto, Erna Kristin - *Pengaruh pemberian rifampisin terhadap profil farmakokinetika glipizid pada orang sehat*

Latar belakang: Antituberkulosis tidak jarang dipakai bersama antidiabetes pada penderita DM. Salah satu antidiabetes oral (OAD) yang banyak digunakan adalah glipizid, suatu OAD golongan sulfonilurea generasi kedua, sedangkan salah satu antituberkulosis yang banyak dipakai adalah rifampisin. Rifampisin dikenal sebagai induktor enzim yang dapat meningkatkan efektivitas metabolisme obat lain jika diberikan bersama.

Tujuan: mengetahui pengaruh pemberian rifampisin terhadap profil farmakokinetika glipizid pada 12 relawan sehat orang Indonesia.

Bahan dan cara: Penelitian dilakukan secara *randomized crossover design*, subyek menjalani dua kali uji sebagai kontrol dan kelompok praperlakuan rifampisin. Sebagai kontrol, relawan mendapat glipizid oral

dosis tunggal 5 mg dan sebagai kelompok praperlakuan, relawan mendapat glipizid oral dosis tunggal 5 mg setelah mendapat praperlakuan rifampisin 1 kali sehari 450 mg selama 7 hari. Sampel serum untuk pengukuran kadar glipizid diambil secara serial pada jam ke 0; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 7; 9 dan 12 sesudah minum glipizid 5 mg. Kadar glipizid dalam serum dianalisis dengan kromatografi cair kinerja tinggi (*High Performance Liquid Chromatography* = HPLC) selanjutnya perhitungan parameter farmakokinetika dianalisis menggunakan model nonkompartemen.

Hasil penelitian: Ditemukan bahwa praperlakuan rifampisin 1 x 450 mg selama 7 hari tidak mengubah nilai T_{maks} , C_{maks} , K_a ($p > 0,05$); meningkatkan kinetika eliminasi glipizid dosis tunggal 5 mg ($p < 0,01$) yaitu memperbesar nilai kliren (Cl) sebesar 101,8%; memperpendek waktu paro ($T_{1/2}$) sebesar 39,5%; dan mempercepat nilai tetapan eliminasi (K_{el}) sebesar 116,7% ($p < 0,01$). Memperkecil nilai AUC₀₋₁₂ sebesar 38,7% dan AUC_∞ sebesar 44,0% ($p < 0,05$).

Simpulan: Praperlakuan rifampisin tidak mempengaruhi kinetika absorpsi, meningkatkan kinetika eliminasi glipizid dosis tunggal 5 mg.

(B.I.Ked. Vol. 34, No. 1: 9-14, 2002)

PENGANTAR

Prevalensi diabetes mellitus (DM) di Indonesia berdasarkan survei kesehatan rumah tangga tahun 1992 berkisar antara 1,4 - 2,3%. Menurut Asdie¹ (2000) angka prevalensi diabetes pada orang dewasa berkisar antara 3-6%, dan 90%-nya adalah DM tipe II.

Situasi hiperglikemia pada DM dapat mengganggu fungsi leukosit sebagai mekanisme pertahanan tubuh sehingga dapat meningkatkan kepekaan terhadap infeksi. Penderita DM lebih mudah terinfeksi tuberkulosis paru dibandingkan dengan bukan penderita DM karena penderita DM mengalami penurunan fungsi pertahanan tubuh seperti fungsi leukosit dalam kemotaksis, fagositosis maupun aktivitas bakterisidal intraselular. Semua proses ini terutama penting untuk membatasi invasi bakteri piogenik dan bakteri yang lain^{2,3,4,5}.

Prevalensi DM dengan tuberkulosis paru di Indonesia masih cukup tinggi. Di Rumah Sakit Umum Pusat Dr Sardjito selama 2 tahun (Januari 1999 - Desember 2000) ditemukan 17,47% penderita DM dengan tuberkulosis paru⁶. Penderita yang secara bersamaan menderita DM dengan tuberkulosis ini akan mendapat pengobatan untuk kedua penyakit tersebut (terapi konkomitan) sehingga memungkinkan terjadinya interaksi obat antara antidiabetes oral (OAD) dengan antituberkulosis. Obat yang digunakan untuk DM tipe 2 adalah golongan sulfonilurea, biguanida, dan obat golongan lain yaitu penghambat alfa-glukosidase, thiazolinonedione, dan repaglinide. Untuk obat anti tuberkulosis biasa digunakan bakterisid seperti

rifampisin, isoniazid, pirazinamid, streptomisin, dan bakteriostatik seperti etambutol^{7,8}.

Glipizid adalah OAD golongan sulfonilurea generasi kedua yang digunakan untuk pengobatan DM tipe II. Glipizid mempunyai masa aksi yang pendek. Hampir seluruhnya (90%) dimetabolisme di dalam hepar. Jalur metabolisme utama glipizid melalui reaksi oksidasi yaitu 3-cis-hidroksilasi (65% dalam 24 jam) dan 4-trans-hidroksilasi (15% selama 24 jam) dengan melibatkan enzim MFO (Mixed Function Oxidation) terutama sitokrom P 450 isoenzim CYP2C9^{9,10}.

Rifampisin adalah antibiotika semi sintetik golongan makrolida, yang di klinik lebih banyak digunakan sebagai antituberkulosis. Rifampisin telah dikenal sebagai penginduksi enzim mikrosomal hepar yaitu sitokrom P-450, isoenzim CYP3A4 dan CYP2C9 kuat yang berperan dalam metabolisme obat lain. Dengan demikian, pemberian rifampisin dapat meningkatkan efektivitas metabolisme senyawa lain yang dimetabolisme oleh enzim sitokrom P-450 khususnya isoenzim CYP3A4 dan CYP2C9, jika diberikan bersama.

Beberapa obat yang metabolismenya dipengaruhi oleh rifampisin yaitu: midazolam¹¹, zolpidem¹², ondansetron¹³, repaglinid¹⁴, fexofenadin,¹⁵ dan gliburid¹⁰. Rifampisin mempengaruhi pembentukan enzim dalam sistem MFO, yang berperan dalam reaksi oksidasi fase pertama pada proses metabolisme obat. Lebih lanjut telah diketahui bahwa rifampisin merangsang pembentukan enzim sitokrom P-450 IIIA (CYP3A4) dan CYP2C9 pada manusia^{10,11,12,13,14}.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui 1) pengaruh pemberian rifampisin 450 mg selama 7

hari sebelum pemberian glipizid 5 mg terhadap profil farmakokinetika glipizid.

BAHAN DAN CARA

Penelitian dilakukan pada dua belas relawan sehat orang Indonesia suku Jawa, berumur antara 21 - 40 tahun, dengan indek masa tubuh normal pada 2 jenis kelamin. Relawan dalam keadaan sehat, dibuktikan dari hasil pemeriksaan fisik, dan laboratorik (pemeriksaan laboratorium darah dan urin rutin, pemeriksaan fungsi hati, pemeriksaan fungsi ginjal, dan pemeriksaan *Test Tolerance Glucose Oral* (TTGO). Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah individu yang mempunyai riwayat alergi terhadap obat, mempunyai kebiasaan merokok, kebiasaan minum alkohol, pada pemeriksaan didapatkan hipotensi, hipertensi, kelainan jantung/ginjal/hati atau riwayat penyakit hati, diabetes, menggunakan kontrasepsi hormonal, dan menggunakan obat dalam waktu 2 minggu sebelum penelitian.

Protokol penelitian telah mendapat surat kelaikan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedik pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Relawan secara sukarela menyetujui ikut berpartisipasi dalam penelitian dengan mengisi *informed consent*.

Penelitian dilakukan dengan rancangan sama subyek, *cross over design*. Setiap subyek akan menjalani dua kali uji. Subyek secara random dikelompokkan menjadi dua, satu kelompok mendapat

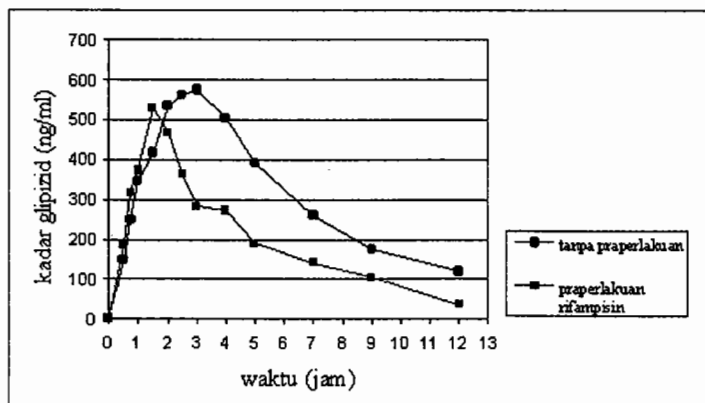
praperlakuan rifampisin 1 kali sehari 450 mg selama 7 hari dan perlakuan glipizid dosis tunggal 5 mg, kelompok yang lain sebagai kontrol hanya diberi perlakuan glipizid dosis tunggal 5 mg. Setelah *wash-out period* 16 hari, masing-masing kelompok akan mendapat perlakuan sebaliknya. Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada pada bulan Desember 2001 - Januari 2002.

Pengambilan sampel darah untuk pengukuran kadar glipizid dalam serum diambil pada jam ke 0; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12 setelah minum glipizid dosis tunggal. Kadar glipizid dalam serum ditetapkan dengan *Performance Liquid Chromatography* (HPLC) dengan kolom Verspack C 18, 250 x 4.1, 10 mm. Deteksi dilakukan dengan sinar UV panjang gelombang 230 nm dengan fase gerak yang terdiri dari asetonitril: 10mm asam ortofosforik dengan perbandingan 1:1 dan kecepatan aliran 1 ml/menit¹⁶.

Dari data kadar glipizid yang diperoleh dilakukan perhitungan parameter farmakokinetika. Selanjutnya nilai parameter farmakokinetika glipizid kelompok uji kontrol dan kelompok uji praperlakuan dianalisis secara statistik dengan menggunakan uji t berpasangan dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Kurva kadar glipizid dalam serum rata-rata vs. waktu setelah pemberian glipizid dosis tunggal 5 mg tanpa, dan setelah praperlakuan rifampisin satu kali sehari 450 mg yang diberikan selama 7 hari



GAMBAR 1. Kurva kadar glipizid dalam serum pada kelompok tanpa dan dengan praperlakuan rifampisin satu kali 450 mg selama 7 hari

berturut-turut dari 12 relawan sehat diperlihatkan pada GAMBAR 1.

Tampak dalam GAMBAR 1, kurva kadar glipizid vs. waktu pada kelompok tanpa praperlakuan rifampisin menunjukkan gambaran bifasik, sedangkan pada kelompok dengan praperlakuan rifampisin menunjukkan gambaran trifasik, sehingga dalam perhitungan parameter farmakokinetika kedua kelompok perlakuan digunakan model non-kompartemen. Tampak fase absorpsi glipizid pada kedua kelompok perlakuan hampir berimpit. Pada kelompok tanpa praperlakuan absorpsi sedikit lebih lambat dibandingkan kelompok dengan praperlakuan rifampisin, yaitu pada jam 0 sampai 2,5 vs. jam 0 sampai 2. Fase eliminasi pada kelompok tanpa praperlakuan mulai terjadi setelah jam ke-3, sedangkan pada kelompok dengan praperlakuan dimulai setelah jam ke-2. Terlihat kadar glipizid serum dengan praperlakuan rifampisin lebih cepat menurun dibandingkan tanpa praperlakuan rifampisin.

Hasil penelitian pengaruh pemberian rifampisin terhadap profil farmakokinetika glipizid dosis tunggal 5 mg, selengkapnya dapat dilihat pada TABEL 1. Parameter farmakokinetika dari data kadar glipizid vs. waktu pada kedua kelompok perlakuan dihitung dengan model nonkompartemen. Parameter farmakokinetika yang diuji meliputi T_{maks} , K_a , C_{maks} , AUC_{0-12} , $AUC_{0-\infty}$, K_{el} , $T_{1/2}$, dan Cl . Secara keseluruhan nilai parameter pada kedua kelompok perlakuan mempunyai SEM (*standard error of the mean*) yang besar. Hal ini disebabkan oleh variasi

nilai parameter farmakokinetika yang besar yang disebabkan karena variasi biologis dari subyek penelitian.

Parameter kinetika absorpsi yang meliputi nilai T_{maks} , C_{maks} dan K_a kelompok dengan praperlakuan dibandingkan dengan tanpa praperlakuan rifampisin tidak berbeda secara bermakna (uji t berpasangan, $p > 0,05$). Nilai T_{maks} lebih cepat 26,9% (1,9 jam vs. 2,6 jam); nilai K_a lebih besar 34,4% (1,21/jam vs. 0,87/jam) dan nilai C_{maks} lebih kecil 19,3% (584,5 ng/ml vs. 724,7 ng/ml). Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya bahwa dengan praperlakuan rifampisin menurunkan nilai C_{maks} gliburid, dan glipizid¹⁰, midazolam¹¹; zolpidem¹²; ondansetron¹³; fexofenadine¹⁵; dan simvastatin¹⁶.

Nilai AUC_{0-12} dan $AUC_{0-\infty}$ kelompok dengan praperlakuan dibandingkan tanpa praperlakuan rifampisin menunjukkan nilai yang lebih kecil secara bermakna (uji t berpasangan, $p < 0,05$). Nilai AUC_{0-12} pada kelompok dengan praperlakuan rifampisin dibandingkan dengan kelompok tanpa praperlakuan rifampisin lebih kecil 38,7% (2266,3 ng/ml.jam vs. 3689,2 ng/ml.jam). Praperlakuan rifampisin memperkecil nilai $AUC_{0-\infty}$ sebesar 44,0%, yaitu 4340,5 ng/ml.jam pada kelompok tanpa praperlakuan menjadi 2429,4 ng/ml.jam pada kelompok dengan praperlakuan rifampisin. Hasil perbedaan nilai AUC suatu obat oleh karena pemberian bersama rifampisin ini sesuai dengan penelitian sebelumnya. Rifampisin menurunkan AUC gliburid dan glipizid¹⁰, ondansetron¹³; repaglinid¹⁴; simvastatin¹⁷, dan profenon¹⁸.

TABEL 1. - Parameter farmakokinetika AUC_{0-12} , $AUC_{0-\infty}$, C_{maks} , T_{maks} , $T_{1/2}$, Cl , dan K_{el} glipizid dosis tunggal 5 mg pada kelompok tanpa (kontrol) dan dengan praperlakuan rifampisin (praperlakuan).

Parameter	Kontrol (mean ± SEM)	Praperlakuan (mean ± SEM)
AUC_{0-12} (ng/ml.jam)	3689,2 ± 563,9*	2266,3 ± 346,1*
$AUC_{0-\infty}$ (ng/ml.jam)	4340,5 ± 659,7 *	2429,4 ± 382,9 *
C_{maks} (ng/ml)	724,7 ± 106,1	584,5 ± 83,75
T_{maks} (jam)	2,6 ± 0,2	1,9 ± 0,2
$T_{1/2}$ (jam)	3,8 ± 0,3**	2,3 ± 0,3 **
Cl (ml/menit)	1363,9 ± 154,6**	2752,3 ± 461,3 **
K_{el} (jam ⁻¹)	0,18 ± 0,05 **	0,39 ± 0,18 **

Keterangan:

* = perbedaan bermakna secara statistik (uji-t pasangan, $p < 0,05$)

** = perbedaan bermakna secara statistik (uji-t pasangan, $p < 0,01$)

Parameter farmakokinetika eliminasi yaitu Cl , K_{el} dan $T_{1/2}$ antara kelompok tanpa dengan kelompok praperlakuan rifampisin menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik (uji t berpasangan, $p < 0,01$). Dibandingkan tanpa praperlakuan, kelompok praperlakuan menunjukkan nilai Cl yang lebih besar (101,8%) yaitu 1363,9 ml/mnt vs. 2752,3 ml/mnt. Nilai K_{el} kelompok dengan praperlakuan lebih cepat sebesar 116,7% yaitu 0,39/jam vs. 0,18/jam; sedangkan nilai $t_{1/2}$ memendek sebesar 39,5%, yaitu 2,3 jam vs. 3,8 jam.

Praperlakuan rifampisin tidak mempengaruhi parameter kinetika absorpsi glipizid oleh karena rifampisin tidak mempengaruhi fisiologi tubuh yang berperan dalam absorpsi obat, seperti perubahan derajat keasaman lambung, waktu pengosongan lambung, motilitas gastrointestinal, dan aliran darah pada tempat absorpsi. Praperlakuan rifampisin meningkatkan kinetika eliminasi glipizid karena rifampisin mampu meningkatkan efektivitas metabolisme glipizid. Rifampisin telah terbukti sebagai senyawa penginduksi enzim mikrosomal hepar yang poten, yang berperan dalam metabolisme obat lain. Sebagai senyawa penginduksi, rifampisin meningkatkan pembentukan enzim dalam sistem MFO, yang berperan dalam reaksi oksidasi fase pertama dalam metabolisme obat. Lebih jauh telah terbukti bahwa rifampisin dapat meningkatkan pembentukan sitokrom P-450 isoenzim CYP2C9^{10,11,12,13,14}. Karena glipizid dimetabolisme oleh CYP2C9 mikrosomal hepar, maka praperlakuan rifampisin akan meningkatkan efektivitas metabolisme glipizid. Hal ini ditandai dengan membesarnya nilai Cl dan K_{el} yang selanjutnya akan memperpendek $T_{1/2}$ sehingga akan memperkecil AUC kadar obat di dalam darah.

Hasil penelitian ini sama dengan hasil penelitian sebelumnya, yaitu bahwa pemberian suatu obat bersama rifampisin akan meningkatkan proses eliminasi obat tersebut sehingga parameter kinetika eliminasi Cl menjadi lebih besar, K_{el} obat menjadi lebih cepat dan $T_{1/2}$ obat menjadi lebih pendek. Beberapa penelitian sebelumnya yaitu meningkatkan kinetika eliminasi gliburid dan glipizid¹⁰, zolpidem¹², ondansetron¹³, dan repaglinid¹⁴.

Kinerja farmakologi obat salah satunya ditentukan oleh keberadaan obat dalam bentuk aktif di tempat kerjanya, yang ditentukan oleh kadar obat

di dalam darah selanjutnya ditentukan oleh aturan pemberian obat. Pergeseran nilai parameter farmakokinetika pada penelitian ini tentu saja bisa mempengaruhi kinerja farmakologi glipizid yang berdampak pada pergeseran manfaat klinis. Dampak menurunnya nilai AUC kadar glipizid dalam serum secara teoritis akan mengurangi kadar obat di tempat kerjanya sehingga akan mengurangi efek penurunan kadar glukosa darah glipizid.

SIMPULAN

Hasil penelitian pengaruh pemberian rifampisin 1 kali sehari 450 mg selama 7 hari terhadap profil farmakokinetika glipizid dosis tunggal 5 mg dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Nilai T_{maks} , C_{maks} , dan K_a glipizid dosis tunggal 5 mg tidak dipengaruhi oleh praperlakuan rifampisin 1 kali sehari 450 mg selama 7 hari.
2. Praperlakuan rifampisin 1 kali sehari 450 mg selama 7 hari memperbesar nilai Cl , meningkatkan K_{el} , dan memperpendek $T_{1/2}$ glipizid dosis tunggal 5 mg.

SARAN

Disarankan perlu dilakukan penelitian hubungan antara profil farmakokinetika dengan farmakodinamika dengan dosis tunggal maupun berulang baik glipizid maupun rifampisin untuk menggambarkan perubahan kinetika masing-masing obat dan seberapa besar mempengaruhi dinamikanya.

KEPUSTAKAAN

1. Asdie, A.H. Patogenesis dan Terapi Diabetes Mellitus tipe 2. Yogyakarta: Penerbit Medika Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada. 2000.
2. Hamzah, G., Bardiman, S., & Halim, H. Insiden penderita tuberkulosis paru dengan diabetes mellitus yang dirawat di Lab/UPF Penyakit Dalam FK UNSRI RSUP Palembang (1988-1992) in Acta Medica Indonesiana, XXI: 2 Maret-Juni 1993, Kongres Persatuan Penyakit Dalam Indonesia IX, Denpasar, 1993.
3. Patau, Y., Abdullah, A., Adam, J.M.F., & Djunaedi. Beberapa aspek klinik tuberkulosis paru pada penderita diabetes mellitus in Kumpulan Makalah Kopapdi VIII Yogyakarta jilid III, Persatuan Ahli Penyakit Dalam Indonesia Cabang Yogyakarta, 1989.
4. Yoesoef, H., Tanjung, R., Pelly, R., Aisyah, N. Tuberkulosa paru dengan diabetes mellitus di Laboratorium

- Ilmu Penyakit Dalam FK-USU RS.DR. Pirngadi Medan dalam Kumpulan Makalah Kopapdi VIII Yogyakarta jilid III, Persatuan Ahli Penyakit Dalam Indonesia cabang Yogyakarta, 1989.
5. Pozzilli, P., Signore, A., Leslie, R.D.G. Infection, immunity and diabetes in. K.G.M.M Alberti, R.A.P. Zimmet DeFonzo: International Textbook of Diabetes Mellitus. Toronto: John Wiley & Sons Ltd. 1997: 1231-41.
 6. Budiarto, L. dan Hisyam, B. Beberapa aspek klinik tuberkulosis paru dengan diabetes mellitus, Lab/UPF Penyakit Dalam FK-UGM/RSUP DR. Sardjito, Yogyakarta, 2001.
 7. Fordiastiko. Penatalaksanaan tuberkulosis paru pada penderita diabetes mellitus, Paru, 1995; 15(3): 105-110.
 8. Zhang, B.B. and Moller, D.E. New approaches in the treatment of type 2 diabetes, Current Opinion in Chemical Biology, 2000; 4: 461-87.
 9. Dolleri, C. Therapeutic Drugs, vol 1 & 2, Churchill Livingstone Medical Division of Longman Group UK, Edinburg, 1992.
 10. Niemi, M., Backman, J.T., Olkkala, K.T., Neuvonen, M., Neuvonen, P.J., Kivisto, K.T. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide and glipizide, Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 69: 400-406.
 11. Backman, J.T., Olkkala, K.T. & Neuvonen, P.J. Rifampicin drastically reduces plasma concentrations and effects of oral midazolam, Clin. Pharmacol. Ther. 1996; 59: 7-13.
 12. Villikka, K., Kivisto, K.T., Luurila, H. & Neuvonen, P.J. Rifampicin reduces plasma concentrations and effects of zolpidem, Clin. Pharmacol. Ther. 1997; 62: 629-34.
 13. Villikka, K., Kivisto, K.T. & Neuvonen, P.J. The effects of rifampicin on the pharmacokinetics of oral and intravenous ondansetron, Clin. Pharmacol. Ther. 1999; 65: 377-81.
 14. Niemi, M., Backman, J.T., Neuvonen, M., Neuvonen, P.J., Kivisto, K.T. Rifampicin decreases the plasma concentrations and effects of repaglinide, Clin. Pharmacol. Ther. 2000; 68: 495-500.
 15. Hamman, M.A., Bruce, M.A., Hachner-Daniels, B.D., Hall, S.D. The effect of rifampicin administration on the disposition of fexofenadine, Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 69: 114-21.
 16. Lunn, G. and Schmuft, N.R. HPLC Methods for Pharmaceutical Analysis, A Wiley-Interscience Publication. New York: John Wiley & Sons Inc. 1996.
 17. Kyrklund, C., Backman, J.T., Kivisto, K.T., Neuvonen, M., Laitila, J., and Neuvonn, P.J. Rifampicin greatly reduces plasma simvastatin and simvastatin acid concentrations, Clin. Pharmacol. Ther. 2000; 68: 592-7.
 18. Dilger, K., Hofmann, U., and Klotz, U. Enzyme induction in the elderly: Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propafenone, Clin. Pharmacol. Ther. 2000; 67: 512-20.