

SIMULTÁNNÍ KONCENTRACE RIFAMPICINU A TRIMETHOPRIMU V KREVNÍM SÉRU ČLOVĚKA PO PERORÁLNÍ APLIKACI RIFAPRIMU R

M. HEJZLAR, M. PAROUBEK, V. SEDMIDUBSKÝ, J. ŠTEFCOVÁ
Vojenský ústav hygieny, epidemiologie a mikrobiologie, Praha
(náčelník: pplk. MUDr. V. Kotlář, CSc.)

Úvod

Mezi chemoterapeutiky zaujímají velmi důležité místo látky, které jsou schopny účinkovat

tzv. „dvojím blokem“ na jednu a tutéž důležitou metabolickou dráhu bakteriální buňky. Příkladem takové úspěšné kombinace je kotrimoxazol (kombinace trimethoprimu se sulfametho-

xazolem], dostatečně známý v ČSSR a hojně používaný u onemocnění močového a respiračního traktu pod obchodními názvy Septrin, Eusaprim, Biseptol. Určitou analogií je kombinace trimethoprimu s rifampicinem, kterou připravila italská firma Lepetit pod názvem Rifaprim^R. Chemoterapeutikum trimethoprim inhibuje reduktázu kyseliny dihydrolistové, antibiotikum rifampicin inhibuje přímo syntézu RNK. Prvá látka tedy působí výraznou redukci prekursorů DNK a RNK, druhá přímou zástavu syntézy RNK. Obě tedy zasahují tutéž metabolickou cestu. Poté, co Kerry a spol. prokázali, že kombinace rifampicinu s trimethoprimem má široké spektrum účinku, vysoký baktericidní účinek, často působí synergicky u gramnegativních bacilů i fekálních streptokoků a výrazně potlačuje vznik rezistence vůči rifampicinu (Kerry a spol. 1975), stoupal postupně zájem o tuto novou kombinaci. Objevily se i první farmakokinetické studie (Acocella a Scotti 1976; Hamilton-Miller a Brumfitt 1976, Emerson a spol. 1978). Pro praktickou terapii má velký význam distribuce antibakteriální látky v organismu. U kombinovaných preparátů nás především zajímá aktuální podíl jednotlivých složek v různých časových intervalech po aplikaci — a to především v krevním séru, případně v tělních tekutinách a tkáních. Zaměřili jsme se na sledování sérových koncentrací, abychom si ověřili reálnou možnost účinné interakce obou složek preparátu Rifaprim^R in vivo.

Testovací mikroorganismy

Stanovení koncentrace rifampicinu v séru prováděno pomocí standardního kmene *Sarcina lutea* ATCC 9341, přirozeně rezistentního vůči trimethoprimu.

Trimethoprim stanovován pomocí kmene *Bacillus pumilus* L 55, s uměle navozenou rezistencí vůči rifampicinu.

Oba kmeny pocházejí z laboratoří firmy Lepetit Co., Milano, Itálie.

Testovací půda

Mueller-Hinton Agar Difco, plněný po 20 ml do Petriho misek o rozměrech 100 × 20 mm.

Metoda stanovení hladin jednotlivých složek

Použili jsme dlouho známou a dobře propracovanou agarovou difúzní metodu. Do agarové půdy jsme vyrazili kalibrovaným korkovrtem dírky o průměru 8 mm — a to na každé plotně 4, přičemž vždy 2 jamky sloužily vlastnímu testu, zbylé 2 obsahovaly vždy referenční koncentraci jak u standardních, tak i u pokusných řad. Při konstrukci standardních přímek jak rifampicinu, tak i trimethoprimu použili jsme neředěné báze obou látek, které jsme do konečných koncentrací ředili v inaktivovaném séru ORh+. Vyšetřované vzorky sér jsme vždy rozdělili na dvě porce a separátně titrovali pomocí obou shora uvedených testovacích kmenů. Získané výsledky jsme přepočítávali z přímek rifampicinu a trimethoprimu, konstruovaných na

semilogaritmickém papíru, vždy s přihlédnutím k příslušnému ředicímu koeficientu a referenční korekci. Pro všechny jamky na agarových plotnách bylo použito stejné množství plnicí „směsi“ — a to 0,1 ml. Celý test byl vždy proveden na čerstvě připravených půdách, prováděna predifúze antimikrobních látek 3 hodiny při 8 °C a poté inkubována 20 hodin při 36,5 °C. Inhibiční zóny odčítány pomocí optického odečítacího přístroje Zone reader Eli Lilly Co.

Pokusné osoby

Kinetika obou složek preparátu Rifaprim^R sledována u 10 dobrovolníků (5 mužů a 5 žen) ve věku od 22 do 51 let po aplikaci 2 dražé na lačno. Obsah jedné dražé: 300 mg rifampicinu a 80 mg trimethoprimu. U dobrovolníků bylo přihlédnuto i k tělesné váze, která se pohybovala v rozmezí 56–80 kg. Žádná z pokusných osob neměla v anamnéze precitlivělost na antibiotika, žádné známky onemocnění jater, ledvin, srdce, popřípadě hematopoetického systému, nikdo nepožil za posledních 14 dnů látku s antibakteriálním efektem. Vedle dobrovolníků byly sledovány sérové hladiny rovněž u dvaceti pacientů s infekcemi močového traktu, jimž byl podáván Rifaprim^R podle schématu: 2 dražé v 22,00 a 1 dražé v 06,00 denně, tedy 3 dražé denně, zpravidla po 7 dnů. Sérové hladiny byly zjišťovány v různých intervalech zpravidla prvé 2–4 dny terapie.

Výsledky

Ve studii na dobrovolnících prokázáno rychlé vstřebávání rifampicinu a trimethoprimu po aplikaci dvou dražé na lačno. Již za jednu hodinu po aplikaci vytváří obě látky relativně vysoké terapeutické hladiny, rifampicin v průměru 8,80 mikrogramů na mililitr, trimethoprim 1,80 mikrogramů. Individuální relace koncentrace obou látek se pohybuje od 3:1 až do 10:1 RIF:TMP. Špičkové úrovně je dosaženo za 2 hodiny po aplikaci, kdy průměrná koncentrace RIF dosahuje 15,88 a TMP 2,10 mikrogramů na mililitr. Ještě za 12 hodin jsme naměřili solidní terapeutické koncentrace obou látek v krevním séru. Podrobné informace podává tabulka č. 1.

Obdobnou studii jsme provedli na větší skupině pacientů s močovými infekcemi. Jednotlivé pacienty samozřejmě musíme posuzovat individuálně, přesto je však možné provést určitá zobecnění — a to tím spíše, že jsme do sestavy nezařadili pacienty, u nichž by kreatininová klírens poklesla pod 50 ml/min. Rozsah patologických změn a průběh onemocnění se přirozeně značně lišily, proto jsme neprováděli žádné průměrování naměřených hodnot. Studie na pacientech potvrzuje skutečnost, že jak RIF, tak i TMP se rychle vstřebávají ze zažívacího traktu a v prvních 4 hodinách po podání vytvářejí vysoké sérové koncentrace, které přes zřetelný pokles mají ještě za 10–12 hodin po podání dobrou terapeutickou úroveň. Terapie

Tab. 1

Sérové koncentrace rifampicinu a trimethoprimu u dobrovolníků po aplikaci dvou dražé Rifaprim Lepetit na lačno

Dobro- volník č.	Sérové koncentrace složek v mikrogramech na mililitr za hod.							
	1		2		4		12	
	RIF	TMP	RIF	TMP	RIF	TMP	RIF	TMP
1 M	11,6	1,2	18,0	2,0	10,0	1,0	1,5	0,5
2 M	8,0	1,5	12,0	2,5	8,0	2,0	2,0	0,75
3 Ž	10,4	1,75	14,0	2,0	12,0	1,5	3,0	0,5
4 M	6,0	2,0	14,0	1,75	10,0	1,5	2,0	1,0
5 Ž	8,0	2,0	12,0	2,5	8,0	1,0	2,0	0,75
6 Ž	11,6	1,75	18,0	2,0	12,0	1,5	3,0	1,0
7 M	6,0	1,5	16,0	1,75	12,0	1,5	4,0	1,2
8 Ž	12,0	2,0	18,0	2,0	14,0	1,0	3,0	0,75
9 M	10,4	1,75	20,8	2,5	16,0	2,0	4,0	1,0
10 Ž	6,0	2,5	16,0	2,0	12,0	1,75	3,0	0,75
Aritm. průměr	8,80	1,80	15,88	2,10	11,40	1,48	2,75	0,82

Tab. 2

Sérové koncentrace rifampicinu a trimethoprimu u nemocných s infekcemi močového traktu druhý až čtvrtý den terapie Rifaprimem (dávkování 900 mg rifampicinu plus 240 mg trimethoprimu denně) v různých intervalech po aplikaci dvou dražé (600 + 160 mg) na lačno (agarová difúzní metoda)

Pac. č.	Sérové koncentrace jednotlivých složek v mikrogramech na mililitr ... za hodin po aplikaci															
	1		2		3		4		6		8		10		12	
	RIF	TMP	RIF	TMP	RIF	TMP	RIF	TMP	RIF	TMP	RIF	TMP	RIF	TMP	RIF	TMP
1	11,6	3,2	20,0	5,0			13,0	4,0	10,0	3,5						
2			12,0	2,5							1,5	0,8				
3			16,0	2,0					8,0	1,5					1,5	0,5
4	8,0	0,25	14,0	1,0			10,0	1,2					3,0	1,0		
5							10,0	1,5					4,5	1,2		
6			12,0	1,5					3,5	1,0						
7			16,0	1,5			11,0	1,8							1,2	0,5
8	6,0	1,5	16,0	2,0							6,0	1,5			2,0	0,75
9									7,0	2,5					3,0	1,2
10	8,0	2,0	14,0	2,5									3,0	2,0		
11			12,0	1,5			8,0	2,0							1,0	0,75
12			18,0	1,75	14,0	1,5					9,0	1,5				
13											4,5	2,0				
14			16,0	1,0											3,0	0,75
15			12,0	1,2							6,5	2,0				
16			14,0	2,0									3,0	0,75		
17	12,0	0,75					9,0	2,0			4,0	1,2			2,0	0,75
18	11,6	3,2	20,0	4,0			13,0	4,0	10,0	3,5					5,0	2,0
19			16,0	3,0	14,0	3,0							6,0	1,75		
20	8,0	1,5	14,0	2,0	12,0	2,0					6,0	1,5				

Rifaprimem měla u převážné většiny pacientů výrazný efekt — zřejmě pro dobrou citlivost etiolog. agens, která se pohybovala většinou v rozmezí 1,0—4,0 mcg/ml RIF a 0,4—1,0 mcg/ml TMP. Individuální sérové hladiny ukazuje tabulka č. 2.

Diskuse

Studie na dobrovolnících i na pacientech prokázaly, že aplikace preparátu Rifaprim v dávce 600 mg RIF a 160 mg TMP umožňuje vytváření vysokých sérových koncentrací v počátečních intervalech a setrvání terapeutických hladin po 10–12 hodin, což umožňuje snadné klinické dávkování 2krát denně. Poměr obou složek je značně variabilní od 2:1 až do 40:1 (RIF:TMP), což odpovídá i variabilnímu vztahu ve smyslu synergického nebo aditivního působení. Konstantní podíl složek v preparátu, tj. 3,75 dílu RIF na 1 díl TMP, není pro interakci závazný, jak také zřetelně ukazuje farmakokinetika. Skutečností zůstává, že na gramnegativní tyčinkovité mikroorganismy účinkuje příznivě kombinace obou látek v různých poměrech, přičemž častěji je RIF v několikanásobné kvantitativní převaze, jak to prokázaly

testy in vitro, prováděné jednak přímo na izolátech získaných od pacientů, jednak na separátní sestavě mikroorganismů. Rifaprim Lepe- tit se zatím jeví jako velmi nadějně terapeutikum — zvláště u pacientů s močovými infekcemi.

Literatura

1. Acocella, G. - Scotti, R.: Kinetic studies on the combination rifampicin-trimethoprim in man. *Journ. of Antimicrob. Chemoth.*, 2, 1976, s. 271–277.
2. Emmerson, A. M. - Gruneberg, R. N. - Johnson, E. S.: The pharmacokinetics in man of a combination of rifampicin and trimethoprim. *Journ. of Antimicrob. Chemoth.*, 4, 1978, s. 315–327.
3. Hamilton-Miller, J. M. T. - Brumfitt, W.: Trimethoprim and rifampicin: pharmacokinetic studies in man. *Journ. of Antimicrob. Chemoth.*, 2, 1976, s. 181–188.
4. Kerry, D. W. - Hamilton-Miller, J. M. T. - Brumfitt, W.: Trimethoprim and rifampicin: in vitro activities separately and in combination. *Journ. of Antimicrob. Chemoth.*, 1, 1975, s. 417–427.