

615.452 Rifaprim-092.4/.9

IN VITRO A IN VIVO STUDIE ÚČINNOSTI PREPARÁTU RIFAPRIM[®] LEPETIT

M. HEJZLAR, V. SEDMIDUBSKÝ, J. ŠTEFCOVÁ, M. PAROUBEK
Vojenský ústav hygieny, epidemiologie a mikrobiologie, Praha

F. VYROUBAL, M. JAROŠ, J. NAVRÁTIL

III. interní oddělení Ústřední vojenské nemocnice, Praha

L. HYRŠL, A. JELÍNEK

Urologické oddělení Ústřední vojenské nemocnice, Praha

Úvod

Preparát Rifaprim[®] je určitou analogií kotrimoxazolu, ale namísto dvou chemoterapeutik je zde kombinováno antibiotikum rifampicin a chemoterapeutikum trimethoprim. Jak rifampicin (RMP), tak i trimethoprim (TMP) účinkují primárně na biosyntézu nukleových kyselin. TMP působí především inhibicí bakteriální reduktázy kyseliny dihydrolisové, což ve svých důsledcích vede ke snížení potřebného množství thyminu pro syntézu DNK, RMP má účinek na DNK — dependentní RNK — polymerázu. Znamená to tedy, že obě místa zásahu antibakteriálních látek leží na jedné a téže metabolické cestě, a přitom právě té nejdůležitější pro život bakterie. Tento typ sekvenční blokády vede jak teoreticky, tak i prakticky dosti často k synergickému nebo alespoň aditivnímu působení. O rifampicinu je známo, že patří k antibiotikům se širším spektrem účinku, který se uplatňuje často již ve velmi nízkých koncentracích, ale značnou nevýhodou je relativně častý a rychlý vznik RMP — rezistentních variant. Cílem naší studie bylo ověřit účinek RMP i TMP in vitro odděleně i v kombinaci, dále sledovat kinetiku obou látek a ověřit léčebný účinek — především u infekcí močového traktu.

Materiál a metody**Antibiotika**

Rifaprim[®] dodán ve formě dražé s obsahem 300 mg RMP a 80 mg TMP. Laboratorní stan-

dardy rifampicinu a trimethoprimu dodány firmou Lepetit, stejně jako směsný preparát. Standardy v odvážených množstvích pro testy in vitro jsme rozpouštěli těsně před použitím. Základní ředění rifampicinu prováděno v dimethylsulfoxidu, další a konečná ředění pak v destilované vodě a testovací půdě. TMP ředěn v sterilní destilované vodě a nakonec v testovací půdě.

Testované mikroorganismy

K testům stanovujícím minimální inhibiční koncentrace (MIC) jednotlivých látek i jejich kombinovaný účinek vybrali jsme různé bakteriální kmeny izolované v letech 1976—1978 z klinického materiálu. Z grampozitivních koků jsme zvolili rody *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus faecalis* — a to vždy po 50 kmenech. Z gramnegativních tyčinek jsme zvolili rody *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa* — rovněž po 50 kmenech.

Stanovení MIC

Všechny kmeny byly pasážovány na Muellerově-Hintonově agaru Difco, streptokoky na téže půdě s přídavkem 7% defibrinované beraní krve. Po kultivaci 20 hodin při 37 °C kmeny vyočkovány do Toddova-Hewittova bujónu, inkubovány 3 hodiny a poté provedeno naředění fyziologickým roztokem NaCl na denzitu 2,5 až $6,0 \times 10^6$ /ml. Z tohoto ředění očkované Petriho misky (rozměrů 100 × 20 mm), plněné 20 ml Muellerova-Hintonova agaru. Očkováno s pod-

loženou šablonou v množství po 0,025 ml každého kmene ve formě kapek. Test inkubován 20 hodin při teplotě 36,5 °C a prostým okem odečítána nepřítomnost kolonií na plotnách s antibiotiky, svědčící pro přítomnost účinné koncentrace (koncentrací) antimikrobních látek v porovnání s kontrolními plotnami bez inhibičních látek, kde byl patrný bohatý růst kolonií v očkovacích místech.

Testování kombinovaného účinku

Synergismus, aditivní nebo indiferentní účinek posuzován podle indexů frakcionální inhibiční koncentrace (FIC — Grüneberg a Emerson 1977). Frakcionální inhibiční koncentraci určíme, když dělíme MIC látky působící v kombinaci hodnotou MIC látky působící samostatně. Suma obou hodnot FIC látek působících v kombinaci odpovídá FIC — indexu. Jinak postupováno analogicky jako u určování MIC.

Stanovení obsahu antibiotika a trimethoprimu v klinickém vzorku

Určení koncentrace RMP v séru prováděno pomocí standardního kmene *Sarcina lutea* ATCC 9341, přirozeně rezistentního vůči trimethoprimu. TMP stanovován pomocí kmene *Bacillus pumilus* L 55, s uměle navozenou rezistencí vůči RMP. Oba kmeny pocházejí z laboratoří firmy Lepetit Co., Milano, Itálie. Jako testovací půda sloužil Mueller-Hinton Agar Difco, plněný po 20 ml do standardních Petriho misek 20 × 100 mm, průměry jamek 8 mm (4 na jednu Petriho misku: 2 pro vlastní test, 2 pro referenční koncentraci). Standardní přímkový jak RMP, tak i TMP konstruovány obvyklým postupem na semilogaritmickém papíru. Odečítáno pomocí přístroje Zone reader Eli Lilly Co.

Průkaz RMP a TMP v séru dobrovolníků

Kinetika obou složek preparátu Rifaprim^R sledována u 10 dobrovolníků (5 mužů a 5 žen) ve věku od 22 do 51 let, s váhovým rozmezím 54—88 kg. Aplikovány jednorázově 2 dražé, tj. 600 mg RMP a 160 mg TMP, na lačno. Žádná z pokusných osob neměla v anamnéze přecitlivělost na antibiotika, žádné známky onemocnění jater, ledvin, srdce, popřípadě hematopoetického systému, nikdo nepožil za posledních 14 dnů látku s antibakteriálním účinkem. Vedle dobrovolníků byly sledovány sérové hladiny rovněž u dvaceti pacientů s infekcemi močového traktu, jimž byl podáván Rifaprim podle schématu: 2 dražé v 22.00 a 1 dražé v 6.00 denně na lačno, celkem tedy 3 dražé denně — a to zpravidla po 7 dnů. Sérové hladiny byly zjišťovány v různých intervalech a s ohledem na klinický stav, zpravidla prvé 2 až 4 dny aplikace.

Sledování klinického účinku Rifaprimu^R

Rifaprim^R jako nový a slibný preparát pro léčení močových infekcí byl použit především

u pacientů s rekurentní infekcí močových cest, cystopyelitidou, pyelonefritidou. Jako kritérium pro použití tohoto preparátu jsme zvolili pacienti se známkami akutního vzplanutí choroby, se signifikantní bakteriurií. Rifaprim^R jsme nepodávali pacientům, u nichž byl 48 hodin před přijetím aplikován jiný antibakteriální preparát, dále mladším 18 let, těhotným ženám, osobám se známkami přecitlivělosti na antibiotika, s abnormálními jaterními funkcemi, poruchami krvetvorby, s poškozením ledvin a poklesem renální clearance kreatininu pod 40 ml/min. Podmínkou použití Rifaprimu^R byla rovněž citlivost etiologického agens na obě složky preparátu. Výsledky terapie posuzovány podle bakteriologického a biochemického rozboru moči, klinického obrazu, normalizace či výrazného zlepšení laboratorních biochemických testů (vyšetření sérových a močových parametrů, obvyklých u infekcí moč. traktu).

Výsledky

Sledování účinku in vitro prokázalo vysoký efekt rifampicinu na pyogenní streptokoky, když 96 % testovaných kmenů bylo citlivých k MIC v rozmezí 0,002—0,8 mikrogramů (dále mcg) na mililitr. Vysokou citlivost vykazaly i pyogenní stafylokoky, zatímco fekální streptokoky měly MIC v rozmezí 0,05—6,0 mcg/ml, tzn. tři čtvrtiny kmenů dobře citlivých. U gramnegativních tyčinek je rozmezí citlivosti daleko širší a setkáváme se zde s kmeny velmi citlivými i rezistentními. Vysoké procento citlivých kmenů měl v naší sestavě rod *E. coli* (64 %) a *Proteus mirabilis* (72 %). Inhibiční koncentrace trimethoprimu se pohybovala od 0,1 do 2,5 mcg/ml u citlivých kmenů, přičemž s výjimkou pseudomonád bylo u všech rodů přes 50 % kmenů dobře citlivých. Situaci dokumentuje podrobně tabulka č. 1.

Kombinovaný účinek RMP a TMP byl posuzován na základě výsledných FIC-indexů, kdy hodnota do 0,30 odpovídá synergismu, hodnoty mezi 0,30—0,60 aditivnímu účinku a hodnoty nad 0,60 indiferentnímu účinku. Výsledky studie ukazují relativně málo častý synergismus in vitro, a to v 18—26 % u gram pozitivních koků, v 2—14 % u gramnegativních tyčinek. Převažoval indiferentní účinek kombinace, pohybující se v rozmezí 52—94 % testovaných kmenů.

Sledování sérových hladin RMP a TMP po aplikaci Rifaprimu^R u dobrovolníků ukázalo vysokou úroveň koncentrace RMP v prvních šesti hodinách po aplikaci a přijatelnou terapeutickou hladinou po 12 hodinách. Koncentrace trimethoprimu se udržovaly na dobré terapeutické úrovni po celých 12 hodin.

Sledování sérových koncentrací RMP a TMP u léčených pacientů s infekcemi močového traktu má přirozeně zcela jinou povahu ve srovnání se studií na dobrovolnících. Nepokoušíme se zde proto o žádné průměrování, ale

Tab. 1

Účinek rifampicinu a trimethoprimu na některé mikroorganismy in vitro (agarová diluční metoda)

Mikroorganismus	R M P		T M P	
	Rozmezí MIC citlivých kmenů	Procento citlivých kmenů	Rozmezí MIC citlivých kmenů	Procento citlivých kmenů
Streptococcus pyogenes	0,002–0,8	96	0,1–1,2	84
Streptococcus faecalis	0,05–6,0	74	0,1–2,0	70
Staphylococcus aureus	0,08–2,0	80	0,1–2,0	68
Escherichia coli	1,0–12,0	64	0,1–1,5	76
Proteus mirabilis	0,5–12,0	72	0,5–2,5	80
Enterobacter aerogenes	2,0–16,0	30	0,2–2,6	56
Klebsiella pneumoniae	0,5–12,0	38	0,1–2,0	52
Pseudomonas aeruginosa	2,0–16,0	22	1,0–2,5	12

Poznámka: Hodnoty MIC udány v mikrogramech na mililitr

jako příklad uvádíme pro určitou představu sérové hladiny u několika vybraných případů, a to v korelaci s MIC etiologického agens (podle testu in vitro). Jak můžeme vidět z tabul-

Tab. 2

Sumární přehled účinku kombinace RMP + TMP in vitro na základě FIC – indexů u kmenů jednotlivých bakteriálních rodů

Mikroorganismus	Procento kmenů vykazujících účinek		
	synergický	aditivní	indiferentní
Streptococcus pyogenes	26	22	52
Streptococcus faecalis	18	24	58
Escherichia coli	14	22	64
Proteus mirabilis	12	22	66
Enterobacter aerogenes	2	14	84
Klebsiella pneumoniae	4	20	76
Pseudomonas aeruginosa	2	4	94

ky č. 4, u tří případů cystitidy a pěti případů pyelonefritidy šlo o velmi pestré etiologii: 3krát Enterobacter cloacae, 2krát E.coli, 2krát Proteus spp. a 1krát Staphylococcus aureus. Dá se říci, že u všech pacientů, kde měla terapie Rifaprimu^R úspěch, převyšovaly sérové koncentrace RMP a TMP alespoň na určitou dobu in vitro zjištěné MIC etiologického agens. Právě naopak tomu bylo u obou případů selhání.

Další tabulka č. 5 podává souhrnný přehled pacientů léčených Rifaprimem^R. Je v ní uveden věk a pohlaví pacientů, doba trvání léčby, etiologické agens a výsledek léčby, případně v poznámce některé doplňky. Z 28 léčených

Tab. 3

Sérové koncentrace RMP a TMP u 10 dobrovolníků po jednorázové aplikaci 2 dražé Rifaprim^R na lačno

Dobrovolník č.	Koncentrace rifampicinu za hodin					Koncentrace trimethoprimu za hodin				
	1	2	4	6	12	1	2	4	6	12
1.	11,6	20,0	13,0		2,5	3,2	5,0	1,0		0,75
2.	8,0	12,0		10,0		2,0	2,5		1,2	
3.	14,0	18,2	10,0		1,8	1,2	2,5	4,0		1,2
4.	10,4	16,0		7,0		3,2	0,75		1,7	
5.	6,0	20,0	16,0		2,0	1,4	1,0	1,5		0,4
6.	9,2	16,0		8,0		1,2	2,5		2,5	
7.	8,0	12,0	8,0		1,0	2,0	1,2	1,8		0,75
8.	14,0	14,0		6,0		1,2	2,0		1,2	
9.	10,4	20,0	14,0		2,5	1,2	2,5	2,0		1,0
10.	6,0	18,2		9,3		2,0	2,5		1,0	
Aritmet. průměr	9,76	16,64	12,20	8,04	1,96	1,86	2,25	2,06	1,56	0,82
Poměr RMP : TMP	≅ 5:1	≅ 7,5:1	≅ 6:1	≅ 5:1	≅ 2,5:1					

Tab. 4

Porovnání sérových hladin RMP a TMP u vybraných pacientů s MIC etiologického agens

Pacient a diagnóza	Etiologické agens	MIC	mcg/ml	Rozmezí sérových koncentrací v mikrogramech/ml	
		RMP	TMP	RMP	TMP
				mezi 1–8 hod.**	1–8 hod.**
1. Ž Pyelonephritis recurrens	Enterobacter cloacae	8,0	4,0	1,5–12,0	0,75–3,0 selhání
12. M Pyelonephritis acuta	Proteus mirabilis	8,0	0,75	2,0–18,0	0,75–1,5 vyléčen
18. M Cystitis acuta	Staphylococcus aureus	0,2	0,5	0,5– 8,0	0,30–1,0 vyléčen
20. M Cystitis acuta	E. coli	1,5	0,5	1,5– 8,0	0,75–2,0 vyléčen
22. M Cystitis acuta	E. coli	3,0	0,75	2,5–12,0	0,5–2,0 vyléčen
24. M Pyelonephr. chron.	Ent. cloacae	8,0	2,5	3,0–14,0	0,7–2,0 selhání
25. M Pyelonephr. ac.	P. morganii	2,0	1,0	– –	– vyléčen
27. M Pyelonephr. chron.	Ent. cloacae	3,0	0,75	4,0–20,0	1,5–5,0 vyléčen

Pozn.:** rozumí se 1–8 hodin po aplikaci 2 tablet Rifaprimu^R na lačno v 1.–4. dnu terapie, udány minimální a maximální hladiny obou složek preparátu

a plně dokumentovaných pacientů šlo 14krát o různé formy zánětů močových cest, 14krát o různé formy pyelonefritidy. Ukončená terapie Rifaprimem^R ve 4 případech selhala, ve 24 případech měla úspěch. Bližší podrobnosti udává tabulka č. 5.

V další části studie byli sledováni urologičtí pacienti, u nichž byla indikována prostatektomie. Operativně odejmutou tkáň jsme chtěli použít ke stanovení průniku jednotlivých složek Rifaprimu^R. Za tím účelem byla každému pacientovi před operací večer v 22.00–23.00 podána dávka 2 tablet Rifaprimu, další den byli pacienti operováni. Byl zaznamenán čas operace, kdy byla současně odejmuta prostatická tkáň a vzorek krevního séra. Vzorky transportovány ihned do laboratoře, kde propláchnuta prostatická tkáň destil. vodou, homogenizována, zvážena a assayována. Vzorek séra byl zpracován obvyklým způsobem. Tabulka č. 6 podává přehledně výsledky porovnání tkáňových a sérových koncentrací jak RMP, tak i TMP.

Diskuse

Testy in vitro prokázaly, že RMP i TMP mají dobrý účinek na grampozitivní bakterie a z gramnegativních především na E.coli a Pro-

teus mirabilis (64–96 % citlivých kmenů). Kerry se spolupracovníky testovali 386 kmenů 9 rodů obvyklých nemocničních patogenů. Při testování kombinovaného účinku prokázali u 304 kmenů synergický nebo aditivní účinek, přičemž se synergie uplatňovala u streptokoků a proteových kmenů. Pouze u stafylokoků byl pozorován antagonismus (Kerry a spol. 1975). Italští autoři Arioli, Berti a spol. studovali účinek kombinace RMP + TMP na gramnegativní bakterie in vitro a též na myším modelu. Prokázali, že kombinace obou látek významně snižuje počet bakteriálních buněk rezistentních na jednu nebo druhou látku. Také v experimentu in vivo se zvýšilo procento přežívajících myší (Arioli a spol. 1977). Grüneberg a Emmerson sledovali účinek RMP a TMP na 100 patogenních kmenů vyvolávajících močové infekce. Zřetelný synergismus pozorovali u 1 kmene E.coli a 1 kmene Staphylococcus albus. Naznačený synergismus byl pozorován u 15 kmenů. U ostatních kmenů, zvláště u Klebsiella spp. nebyl pozorován žádný synergismus. Hodnoty MIC u řady mikroorganismů byly do jisté míry podobné našim výsledkům, ale vykazovaly menší rozpětí aktuálních MIC (Grüneberg a Emmerson 1977). Farrell a spolupracovníci sledovali účinek kombinace RMP +

Tab. 5

Výsledky terapie Rifaprimem^R u pacientů s infekcemi močového traktu

Pac. č.	Pohlaví	Věk (roky)	Diagnóza	Etiologické agens	Výsledek léčby	Trvání léčby	Poznámka
1	Ž	31	Pyelonephritis recurrens	Ent. cloacae	selhání	7 dnů	vysoké MIC RMP i TMP
2	Ž	39	U. T. I., Bakteriurie	Ps. aeruginosa	úspěch léčby	7	střední MIC, vys. hlad.
3	Ž	32	U. T. I., bakteriurie	E. coli	úspěch léčby	7	dobrá citl. in vitro
4	M	48	Pyelonephr. chronica	E. coli	realaps. neúspěch	7	v moči E. coli 10 ³⁻⁴
5	M	32	Pyelonephr. acuta	E. coli	úspěch léčby	7	dobrá citl. in vitro
6	M	22	Cystitis acuta (U. T. I.)	E. coli	úspěch léčby	7	střední citl. na RMP
7	M	35	Cystitis acuta (U. T. I.)	P. mirabilis	úspěch léčby	7	MIC RMP = 6,0 mcg/ml
8	M	55	Pyelonephr. ac.	E. coli	úspěch léčby	7	nízké MIC. střed. hlad.
9	M	49	Cystitis ac. (U. T. I.)	E. coli	úspěch léčby	7	MBC RMP = 1,0 a TMP = 0,5 v kombinaci
10	M	44	Pyelonephr. acuta	P. mirabilis	úspěch léčby	7	MIC RMP = 8,0; sérum = 18,0
11	M	37	Pyelonephr. acuta	E. coli	úspěch léčby	7	nízké MIC
12	M	60	Cystitis chron. (U. T. I.)	P. mirabilis	úspěch léčby	7	nízké MIC
13	M	56	Pyelonephr. subac.	E. coli	úspěch léčby	7	MIC RMP = 5,0 mcg/ml
14	M	27	Cystitis acuta (U. T. I.)	P. vulgaris	úspěch léčby	7	vysoká baktericidie
15	M	23	Pyelonephr. subac.	E. coli	úspěch léčby	7	nízká MIC TMP, RMP = 5,0
16	M	21	U. T. I., bakteriurie	E. coli	úspěch léčby	7	nízké MIC, synergie
17	Ž	53	Cystitis ac. (U. T. I.)	P. vulgaris	úspěch léčby	7	nízké MIC
18	M	45	Cystitis ac. (U. T. I.)	St. aureus	úspěch léčby	7	MIC RMP = 0,2-TMP = 0,5
19	M	56	Pyelonephr. recur.	C. coli	úspěch léčby	10	MIC RMP = 6,0-TMP = 1,0
20	M	62	Cystitis ac. (U. T. I.)	E. coli	úspěch léčby	7	nízké MIC, dobré hlad.
21	M	49	Cystitis subac. (U. T. I.)	E. coli	úspěch léčby	7	nízké MIC
22	M	54	Cystitis ac. (U. T. I.)	E. coli	úspěch léčby	7	
23	Ž	37	Cystitis ac. (U. T. I.)	E. coli	úspěch léčby	7	nízké MIC
24	M	55	Pyelonephr. chron.	Ent. cloacae	selhání	10	nízká baktericidie
25	M	59	Pyelonephr. ac.	P. morganii	úspěch léčby	14	
26	M	65	Cystopyelitis ac.	P. mirabilis	úspěch léčby	10	nízké MIC
27	M	76	Pyelonephr. chron.	Ent. cloacae	úspěch léčby	9	
28	M	54	Pyelonephr. chron.	E. coli	selhání	7	nízké hladiny

+ TMP na 61 gramnegativních bakterií rezistentních vůči gentamicinu. Nepozorovali antagonismus, naproti tomu synergii ve 43 %. Pokud brali v úvahu dosažitelné sérové hladiny, synergie byla jen u ojedinělých kmenů (Farrell a sp. 1977). Angličtí autoři dokládají na 15 kmenech *Serratia marcescens* synergický účinek kombinace RMP + TMP. Všechny kmeny byly inhibovány 15 mikrogramy RMP a 1,5 mikrogramu TMP. Autoři dokládají, že těchto koncentrací je možné dosáhnout v séru dávkováním 600 mg rifampicinu a 160 mg trimethoprimu (Acocella a Scotti 1976, Hamilton-Miller a sp. 1977). Francouzští autoři poukazují na své zkušenosti svědčící, že kombinace rifampicinu s různými antibiotiky se chovají většinou indiferentně vůči grampozitivním bakteriím, naproti tomu aditivně nebo i synergicky vůči gramnegativním (Cluzel a sp. 1972). Naše

vlastní poznatky ukazují na vzácný výskyt synergismu u pseudomonád, klebsií a enterobakterů, častější u proteových kmenů a *E. coli*, téměř v pětině případů u fekálních streptokoků a ve čtvrtině případů u pyogenních streptokoků. Aditivní účinek je častější, ale jeho význam pro poměry in vivo je dubiozní. V 50 až více než 90 % se chovala kombinace RMP + TMP indiferentně, antagonismus jsme nepozorovali.

Sérové koncentrace RMP a TMP po aplikaci preparátu Rifaprim^R dávají dobré předpoklady pro přímý účinek jednotlivých složek, popřípadě pro aditivní a snad i synergický účinek. Naše výsledky se (pokud se týče studie na dobrovolnících) zásadně neliší od údajů z práce italských autorů (Acocella a Scotti 1976). Hamilton-Miller a Brumfitt prokázali ve studii na dobrovolnících, že poločas rifampicinu je

Tab. 6

Koncentrace rifampicinu a trimethoprimu v krevním séru a prostatické tkáni po jedné dávce 2 tablet Rifaprimu[®] (600 mg RMP, 160 mg TMP) na lačno

Pac. č.	Odběr za hodin po aplikaci	Koncentrace v mikrogramech na mililitr či gram			
		Sérum (ml)		Prostatická tkáň (g)	
		RMP	TMP	RMP	TMP
1	9	3,50	1,00	2,50	1,00
2	9	2,50	0,70	2,00	0,40
3	11	5,00	0,65	2,40	1,20
4	12	2,00	0,70	1,20	0,60
5	12	3,50	0,50	1,20	0,50
6	12	0,25	0,30	—	—
7	13	1,20	0,30		
	14			0,40	0,10
8	13	1,60	1,20	1,20	2,00
9	13	1,40	1,00	1,00	0,75
10	13	1,00	0,60	0,70	0,50
11	13	2,00	0,75	2,00	0,80
12	14	1,00	0,40	0,70	0,50
13	14	1,00	0,35	0,30	0,25
14	13	1,80	0	0,40	0
15	14	0,75	0,75	0,15	0,10

Poznámka: RMP = rifampicin
TMP = trimethoprim

v prvních dnech 2,8, sedmý den pak 1,64 hod. Znamená to tedy, že se při opakované aplikaci postupně zkracuje. Podobně poklesá i poločas trimethoprimu z 9,22 na 7,28 hod. Toxicita neprokázána (Hamilton-Miller a Brumfitt 1976).

Sledování účinku Rifaprimu[®] u vybraných pacientů s infekcí močového traktu (viz tabulku č. 4) ukazuje zcela zřetelně, že výsledek terapie je závislý hlavně na tom, zda sérové hladiny RMP i TMP přesahují alespoň na určitý čas in vitro zjištěné hodnoty MIC. Posuzování aditivního a zvláště synergického účinku in vivo je dubiální. V naší sestavě pacientů se uplatnil režim 2 + 1 dražé Rifaprimu[®] denně zpravidla po 7 dnů jako velmi účinný, protože 24 z 28 pacientů s močovými infekcemi, z toho polovina s postižením ledvin, bylo vyléčeno (posuzováno podle klinického a bakteriologického nálezu).

Studie u pacientů s operacemi prostaty ukázala velmi dobrý průnik RMP i TMP do prostatické tkáně. Hladiny obou antibakteriálních látek byly na dobré terapeutické úrovni i v době za 9–14 hodin po aplikaci 2 dražé Rifaprimu[®]. Důležitým poznatkem je, že u žádného pacienta se nevyskytly zřetelné vedlejší účinky a aplikovaný Rifaprim[®] zabránil ve všech případech vzniku jakékoliv infekční pooperační komplikace.

Souhrn

V testech in vitro prokázáno, že vysoké procento gram pozitivních bakterií je citlivé jak k rifampicinu, tak i trimethoprimu. Také 30 až 80 % gram negativních bakterií vykazuje dobrou citlivost, dokonce i menší část kmenů *Pseudomonas aeruginosa*. Sérové koncentrace RMP i TMP jsou dobrým ukazatelem terapeutického účinku, jestliže zřetelně překračují hodnoty MIC zjištěné in vitro. Terapeutický účinek Rifaprimu[®] Lepetit v dávce 2 dražé večer a 1 ráno (denní dávka 3 dražé = 900 mg rifampicinu + 240 mg trimethoprimu) po 7 dnů, výjimečně 9–14 dnů, u infekcí močového traktu je možné hodnotit jako velmi dobrý. Svědčí o tom 24 vyléčených ze sestavy 28 pacientů. V průběhu léčby nepozorovány závažnější vedlejší účinky Rifaprimu[®]. Kombinace antibiotika s chemoterapeutikem nemá sice příliš často synergický účinek, ale nesporně zpomaluje nebo brání výskytu rifampicin rezistentních variant. V separátní studii prokázán výborný průnik rifampicinu i trimethoprimu do prostatické tkáně člověka. Všechny zkušenosti svědčí pro to, že Rifaprim[®] může být velmi významným obohacením léčebného arsenálu, zvláště u infekcí močového traktu.

Doc. M. Hejzlar
Zavadilova 44
160 00 Praha 6

Literatura

1. Acocella, G. - Scotti, R.: Kinetic studies on the combination rifampicin-trimethoprim in man. *Journ. Antib. Chemother.*, 2, 1976, s. 271–277.
2. Arioli, V. - Berti, M. - Carniti, G. - Rossi, E. - Silvestri, L. G.: Interaction between rifampicin and trimethoprim in vitro and in experimental infections. *Journ. Antimicrob. Chemother.*, 3, 1977, s. 87–94.
3. Cluzel, R. - Sirot, J. - Cluzel, M. - Joly, B.: Activité bactéricide in vitro des associations de triméthoprime avec différents antibiotiques. *Path. Biol.*, 20, 1972, s. 871–879.
4. Emmerson, A. M. - Gruneberg, R. N. - Johnson, E. S.: The pharmacokinetics in man of a combination of rifampicin and trimethoprim. *Journ. Antimicrob. Chemother.*, 4, 1978, s. 523–531.
5. Farrell, W. - Wilks, M. - Drasar, F. A.: The action of trimethoprim and rifampicin in combination against Gram-negative rods resistant to gentamicin. *Journ. Antimicrob. Chemother.*, 3, 1977, s. 459–462.
6. Gruneberg, R. N. - Emmerson, A. M.: The interaction between rifampicin and trimethoprim: an in vitro study. *Journ. Antimicrob. Chemother.*, 3, 1977, s. 453 až 457.
7. Hamilton-Miller, J. M. T. - Brumfitt, W.: Trimethoprim and rifampicin: pharmacokinetic studies in man. *Journ. Antimicrob. Chemother.*, 2, 1976, s. 181–188.
8. Hamilton-Miller, J. M. T. - Kerry, D. W. - Brumfitt, W.: The use of antibiotic combinations in the treatment of *Serratia marcescens* infections. *Journ. Antimicrob. Chemother.*, 3, 1977 s. 193–194.
9. Kerry, D. W. - Hamilton-Miller, J. M. T. - Brumfitt, W.: Trimethoprim and rifampicin: in vitro activities separately and in combinations. *Journ. Antimicrob. Chemother.*, 1975, s. 417–427.