BRIEF REPORT

Investigation of Rifampin Serum Levels in Patients Diagnosed with Tuberculosis Treated with the Drug Regimen Mazandaran, 2020-2021

Lotfollah Davoodi[1]
Mohammad Yassin Mousavi[2]
Golnar Rahimzadeh[3]
Hamideh Abbaspour Kasgari[4]

[1] Associate Professor, Antimicrobial Resistance Research Center, Department of Infectious Diseases, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Medical Student, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Assistant Professor, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Assistant Professor, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received July 1, 2023; Accepted November 4, 2023)

Abstract

Background and purpose: Tuberculosis is one of the leading causes of death from infectious diseases worldwide. Rifampin, a drug used to treat tuberculosis, has recently come under the spotlight. It is particularly important for the treatment of tuberculosis, and a reduction in its bioavailability has a significant impact on patient treatment and drug resistance. Therefore, this study aims to investigate the serum levels of rifampin in patients with tuberculosis.

Materials and methods: The current study is descriptive-cross-sectional. In the years 2019-2020, plasma samples were collected from 30 patients treated for tuberculosis in educational-therapeutic centers in Mazandaran province. Only patients between 18 and 65 years of age who had been definitively diagnosed with tuberculosis, who were not pregnant or breastfeedingand who were being treated with a drug regimen were included in the study. Rifampin levels in the collected samples were measured using HPLTC.

Results: According to the data, 30% of patients had a rifampin level of less than 8, while 16.7% had a rifampin level of more than 24. The study found that there was a significant association between rifampin serum levels and full or empty stomach status. However, there was no significant association between rifampin serum level and the age, sex, liver toxicity, and mortality rate of the patients.

Conclusion: It has been observed that many tuberculosis patients do not reach the required rifampin serum level, which may lead to treatment failure. To minimize this failure, it is recommended to take the drug on an empty stomach.

Keywords: Bioavailability, Drug resistance, Rifampin, Tuberculosis

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (Supple 1): 327-332 (Persian).

Corresponding Author: Hamideh Abbaspour Kasgari, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: h.abbaspour@mazums.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-13]

گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره ویژه نامه ۱ آبان سال ۱۴۰۲ (۳۲۷-۳۳۲)

بررسی سطح سرمی ریفامپین در بیماران با تشخیص سل تحت درمان با رژیم دارویی، مازندران، سال ۱۴۰۰ -۱۳۹۹

لطف اله داودی[۱]
محمد یاسین موسوی[۲]
گلنار رحیم زاده[۳]
حمیده عباسپور کاسگری[۴]

چکیده

سابقه و هدف: سل یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های عفونی در جهان است. یکی از داروهایی که در سال‌های اخیر، در درمان سل، به آن توجه شده است، ریفامپین است. ریفامپین نقشی کلیدی در درمان سل ایفا می‌کند و کاهش فراهم زیستی آن تأثیرات گسترده در درمان بیماران و افزایش مقاومت به دارو دارد؛ لذا، هدف از این مطالعه بررسی سطح سرمی ریفامپین در بیماران مبتلا به سل است.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر توصیفی و مقطعی است. نمونه‌ی پلاسمای ۳۰ بیمار از مراکز آموزشی و درمانی استان مازندران در طی سال ۱۴۰۰-۱۳۹۹ جمع‌آوری شد. معیارهای ورود بیماران تشخیص قطعی سل درباره آن‌ها و تحت درمان بودن با رژیم دارویی یا جدا از هم، سن ۱۸ تا ۶۵ سال، باردار نبودن و عدم شیردهی بود. سطح ریفامپین در نمونه‌ها با استفاده از کروماتوگرافی (HPLTC) تعیین شد.

یافته‌ها: ۳۰ درصد از بیماران سطح ریفامپین کم‌تر از ۸ و ۱۶/۷ درصد از بیماران سطح ریفامپین بیش‌تر از ۲۴ داشتند. بین سطح سرمی ریفامپین و پر یا خالی بودن معده، ارتباط معنی داری وجود داشت. ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی ریفامپین و سن، جنس، توکسیسیته کبدی و میزان مورتالیتی بیماران وجود نداشت.

استنتاج: بخش زیادی از بیماران مبتلا به سل به سطح سرمی نامناسبی از ریفامپین می‌رسند که ممکن است در شکست درمان، نقشی کلیدی داشته باشد. برای کاهش تداخل، توصیه به استفاده از دارو با معده خالی در بیماران، ضروری به نظر می‌رسد.

واژه های کلیدی: سل، ریفامپین، فراهمی زیستی، مقاومت دارویی

مقدمه

تخمین زده می‌شود که یک‌چهارم جمعیت جهان به *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* مبتلا هستند. اکثر افراد آلوده بدون علامت هستند و در دسته مبتلایان به عفونت سل نهفته قرار می‌گیرند. تقریباً ۵ تا ۱۰ درصد از افراد

مولف مسئول: حمیده عباسپور کاسگری- ساری: کیلومتر ۱۷ جاده‌ی فرح‌آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده‌ی داروسازی E-mail: h.abbaspour@mazums.ac.ir
۱. دانشیار، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، گروه بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استادیار، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده‌ی بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. استادیار، گروه داروسازی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۲/۴/۱۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۲/۴/۲۱ تاریخ تصویب :۱۴۰۲/۸/۱۳

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-13]

مبتلا به سل نهفته، اگر بیماری‌شان درمان نشود، در طول زندگی خود، به بیماری سل دچار می‌شوند(۲- ۱). طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی، ۳/۳ درصد از موارد جدید سل و ۱۸ درصد از مواردی که قبلاً درمان شده‌اند، به ریفامپین و چند داروی دیگر مقاوم هستند(۳). تنوع ژنتیکی ممکن است بر جذب دارو، آنزیم‌های متابولیسم و دفع تأثیر بگذارد(۴). هم‌چنین، استفاده هم‌زمان ریفامپین و غذا می‌تواند از طریق تداخل غذا با جذب دارو، سبب کاهش جذب دارو شود و به علت درگیری مسیرهای متابولیسمی با فرایند هضم غذا، ممکن است در متابولیزه شدن ریفامپین تأخیر ایجاد شود یا در میزان متابولیت‌های دارو تغییراتی به وجود آید که سبب تسریع در کلیرانس آن شود(۴). در پی تأکید سازمان بهداشت جهانی و همه‌گیری استفاده از داروهای ترکیبی، نگرانی‌ها از کیفیت درمان و فراهم زیستی کافی ریفامپین، باتوجه‌به نقش تعیین‌کننده‌ی آن در درمان سل، افزایش یافت(۹- ۵). ازآن‌جایی‌که ریفامپین نقشی کلیدی در درمان سل ایفا می‌کند و کاهش فراهم زیستی آن تأثیرات گسترده در درمان بیماران مبتلا به سل و افزایش مقاومت به دارو دارد، هدف این مطالعه ارزیابی سطح سرمی ریفامپین در بیماران با تشخیص قطعی سل، تحت درمان با رژیم دارویی، در مراکز درمانی رازی قائم‌شهر و امام خمینی ساری است.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع توصیفی و مقطعی است. نمونه‌ها از مراکز آموزشی و درمانی رازی قائم‌شهر و امام خمینی ساری و مراکز بهداشت شهرستان‌های ساری و قائم‌شهر در طی سال ۱۴۰۰-۱۳۹۹ جمع‌آوری شدند. معیارهای ورود بیماران تشخیص قطعی سل درباره آن‌ها و تحت درمان بودن با رژیم دارویی یا جدا از هم، سن ۱۸ تا ۶۵ سال، باردار نبودن و عدم شیردهی بود. معیار خروج از مطالعه مبتلا بودن بیماران به ایدز بود. از بیمارانی که حداقل دو روز دارو دریافت کرده بودند، دو ساعت پس از دریافت دوز صبحگاهی دارو، خون گرفته شد و پس از سانتریفیوژ، پلاسما جداسازی شد. سطح ریفامپین در نمونه‌ها با متد کروماتوگرافی High-performance thin-layer chromatography (HPLTC) اندازه‌گیری شد. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS ورژن ۲۴ تجزیه‌وتحلیل آماری شدند.

یافته‌ها و بحث

طبق نتایج مطالعه حاضر، ۱۶ بیمار (۵۳/۳ درصد) مرد و ۱۴ بیمار (۴۶/۷ درصد) زن بودند و میانگین سنی بیماران ۴۵ سال بود. ۳۰ درصد از بیماران سطح ریفامپین کمتر از ۸ و ۱۶/۷ درصد از بیماران سطح ریفامپین بیشتر از ۲۴ داشتند. به عبارتی، ۴۶/۷ درصد از بیماران به سطح سرمی نامناسبی رسیده بودند. در مطالعه Widhiartini و همکاران، میانگین سطح سرمی ریفامپین ۵/۷ mg/L گزارش شد. علت سطح سرمی پایین‌تر در جمعیت موردمطالعه ممکن است با کلیرانس سریع‌تر ریفامپین در جمعیت موردمطالعه مرتبط باشد(۱۰).

در مطالعه حاضر، درصد زیادی از بیماران به سطح سرمی نامناسبی از ریفامپین رسیدند و این امر می‌تواند سبب افزایش موارد شکست در درمان بیماران با دوز کمتر از ۸ mg/L و افزایش عوارض در بیماران با دوز بالاتر از پنجره درمانی شود؛ بنابراین، به علت تفاوت در فارماکودینامیک و فارماکوژنتیک در جمعیت‌های مختلف، لازم است برای موفقیت در درمان، دوز مناسب برای هر جمعیت تخمین زده شود. هم‌چنین، وجود بیماری‌های زمینه‌ای در افراد موردمطالعه ممکن است در بالا بودن تعداد بیماران با سطح سرمی نامناسب دخیل باشد. درصورتی‌که بیماری‌های زمینه‌ای در فرد کشف نشده باشد یا پزشک معالج دوز نامناسبی باتوجه‌به بیماری زمینه‌ای فرد تجویز کند، سطح سرمی دارو ممکن است به زیر سطح نرمال یا فراتر از حد نرمال برسد. باتوجه‌به اینکه بیماری‌های زمینه‌ای در مطالعه ما تعیین نشده بودند، ارزیابی مناسب در این باره مقدور

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-13]

نبود(۱۰). طبق نتایج به‌دست‌آمده از این مطالعه، بین سطح سرمی ریفامپین و پر یا خالی بودن معده، ارتباط معنی‌داری وجود داشت (جدول شماره ۱).

در مطالعه Lin و همکاران، نمونه‌های خون سریال در فواصل زمانی ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲، ۲/۵، ۳، ۴/۵، ۶ و ۸ ساعت پس از دوز، جمع‌آوری شدند. غلظت سرمی دارو به طور درخور توجهی پس از غذا نسبت به وضعیت ناشتا، پایین‌تر بود که همسو با مطالعه ما است(۱۱). هم‌چنین، مطالعه Peloquin و همکاران نشان داد که رژیم غذایی پرچرب جذب ریفامپین را کاهش می‌دهد(۱۲). در مطالعه حاضر، بین سطح سرمی ریفامپین و وزن بیماران ارتباط معناداری مشاهده نشد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: ارتباط بین سطح سرمی ریفامپین با معده‌ی پر و خالی، وزن، سن، مدت بستری بیماران

متغیرها	تعداد بیماران	سطح سرمی ریفامپین	سطح معنی داری e
معده‌ی پر	۱۶	۱۱/۳	۰/۰۴
معده‌ی خالی	۱۴	۱۸/۶	
وزن بیماران			
۷۵ >	۱۲	۴۰	
۷۵-۸۹	۹	۳۰	۰/۷۴
۹۰ <	۹	۳۰	
مدت‌زمان بستری			
۵ >	۹	۳۰	
۶-۹	۹	۳۰	۰/۸۶
۱۰ ≤	۱۲	۴۰	
سن بیماران			
۲۵ >	۸	۲۶/۷	
۲۶-۴۰	۳	۱۰	۰/۸۵
۴۱-۶۰	۵	۴۶/۷	
۶۱ ≤	۱۲	۵	

در مطالعه Gao و همکاران، هم‌بستگی مثبتی بین وزن بدن و کلیرانس دارو و حجم توزیع برای ریفامپین و پیرازین‌آمید وجود داشت(۴). هم‌چنین، در مطالعه Nishimura و همکاران که درباره‌ی فارماکوکینتیک ریفامپین در جمعیت ژاپن انجام شد، وزن بیماران بر فراهمی زیستی ریفامپین تأثیر داشت و هر دو این مطالعات با مطالعه ما ناهمسو بودند(۱۳). ازآنجاکه چاقی ممکن است سرعت متابولیسم را در افراد پایین آورد، پیش‌بینی می‌کردیم که افراد دارای BMI بالا سطح سرمی پایین‌تری از ریفامپین داشته باشند که این اتفاق نیفتاد؛ بنابراین، به نظر می‌رسد که درک ارتباط وزن با سطح سرمی ریفامپین به مطالعات بیشتری نیاز داشته باشد. مطالعه ما بین سطح سرمی ریفامپین و سمیت کبدی ارتباط معنی‌داری نشان نداد که هم‌راستا با مطالعه Onorato و Seijger بود(۱۴، ۱۵). این یافته می‌تواند نشان‌دهنده بی‌تأثیر بودن هپاتوتوکسیسیتی ریفامپین در موارد درمان با دوز مناسب باشد. مطالعه ما بین سطح سرمی ریفامپین و مورتالیتی در بیماران ارتباط معناداری نشان داد.

مطالعه Svensson نشان داد که با افزایش دوز ریفامپین، مرگ‌ومیر کاهش می‌یابد که این یافته ناهمسو با مطالعه ما بود(۱۶).

در مطالعه حاضر، بین سطح سرمی ریفامپین و زمان بستری بیماران در بیمارستان ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. سطح سرمی بالاتر از پنجره درمانی ریفامپین، خود ممکن است سبب آسیب به کلیه شود و مدت بستری را از این طریق بالاتر ببرد. در مطالعه ما، بین سطح سرمی ریفامپین و سن بیماران ارتباط معنی‌داری وجود نداشت؛ اما مطالعه Thee(۱۷) نشان‌دهنده سطح سرمی ریفامپین کمتر از میزان مورد انتظار در بزرگ‌سالانی بود که دوز خوراکی مشابهی دریافت کرده بودند.

در مطالعه ما، تمام بیماران از نظر سنی، بالغ بودند. اگرچه بیماران جوان، میان‌سال و سالمند بودند، هیچ کودکی (زیر ۱۸ سال) در مطالعه ما نبود؛ بنابراین، علت ناهمسویی مطالعه ما با مطالعه Thee ممکن است به سرعت متابولیسم بالاتر کودکان نسبت به بالغان مرتبط باشد که فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک متفاوتی را در کودکان رقم می‌زند. مطالعه حاضر یگانه عامل مؤثر در سطح سرمی ریفامپین را مصرف هم‌زمان آن با وعده‌های غذایی معرفی کرد؛ در نتیجه، برای کاهش تداخل، توصیه به استفاده از دارو با معده خالی ضروری به نظر می‌رسد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-13]

سپاسگزاری

نویسندگان این مطالعه لازم می‌دانند از همه بزرگوارانی که در اجرایی شدن این طرح یاری کردند، به‌ویژه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، صمیمانه تشکر و قدردانی کنند. این مطالعه با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1399.636 به تصویب رسید.

References

1. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. American Journal of Transplantation 2020; 20(4): 1196-1206.
2. Chowdhury RR, Vallania F, Yang Q, et al. A multi-cohort study of the immune factors associated with M. Nature 2018; 560(7720): 644-648.
3. Kusmiati T, Mertaniasih NM, Putranto JNE, Suprapti B, et al. The role of C-Reactive protein as an inflammatory marker to predict prolonged QTc interval in rifampicin-resistant tuberculosis patients: A case-control study. Ann Med Surg (Lond) 2021; 70: 102899.
4. Gao Y, Davies Forsman L, Ren W, Zheng X, et al. Drug exposure of first- line anti-tuberculosis drugs in China: A prospective pharmacological cohort study. Br J Clin Pharmacol 2021; 87: 1347–1358.
5. Agrawal S, Kaur KJ, Singh I, Bhade SR, et al. Assessment of bioequivalence of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in a four-drug fixed dose combination with separate formulations at the same dose levels. Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 40(10): 474-481.
6. Monedero I, Caminero J. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. Int J Tuberc Lung Dis 2011; 15(4): 433-439.
7. Albanna AS, Smith BM, Cowan D, et al. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2013; 42(3): 721-732.
8. Boeree MJ, Diacon AH, Dawson R, et al. A dose-ranging trial to optimize the dose of rifampin in the treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191(9): 1058-1065.
9. Agrawal S, Singh I, Kaur KJ, et al. Comparative bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide from a four-drug fixed dose combination with separate formulations at the same dose levels Int J Pharm 2004; 276(1-2): 41-49.
10. Widhiartini I, Wirasuta M, Sukrama D, et al. Therapeutic drug monitoring of rifampicin, isoniazid, and pyrazinamide in newly-diagnosed pulmonary tuberculosis outpatients in Denpasar area. Int J Tuberc Lung Dis 2016; 20(7): 955-960.
11. Lin H-C, Yu M-C, Liu H-J, et al. Impact of food intake on the pharmacokinetics of first-line antituberculosis drugs in Taiwanese tuberculosis patients. J Formos Med Assoc 2014; 113(5): 291-297.
12. Peloquin CA, Namdar R, Singleton MD, et al. Pharmacokinetics of rifampin under fasting conditions, with food, and with antacids. Chest 1999; 115(1): 12-18.
13. Nishimura T, Kohno H, Nagai H, et al. The Population Pharmacokinetics of Rifampicin in Japanese Pulmonary Tuberculosis Patients. Drug Res (Stuttg) 2020; 70(5): 199-205.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-13]

14. Onorato L, Gentile V, Russo A, et al. Standard VS high dose of rifampicin in the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2021; 27(6): 830-837.
15. Seijger C, Hoefsloot W, Bergsma-de I, et al. High-dose rifampicin in tuberculosis: Experiences from a Dutch tuberculosis centre. PLoS One 2019; 14(3): e0213718.
16. Svensson EM, Dian S, Te Brake L, et al. Model-based meta-analysis of rifampicin exposure and mortality in Indonesian tuberculous meningitis trials. Clin Infect Dis 2020; 71(8): 1817-1823.
17. Thee S, Detjen A, Wahn U, et al. Rifampicin serum levels in childhood tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2009; 13(9): 1106-1111.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-06-13]