

抗生素药物相互作用的体外微生物学研究

J. R. Dungore等 (印度, 那各浦尔大学药理学系)

贾丹兵译 张紫洞校

提要: 氨苄青霉素与解热药、止痛药、维生素、降糖药及抗组织胺药的相互作用, 通过稀释大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的方法对其进行研究。结果表明, 除某些例子不存在药物相互作用外, 大多数试验的药物与氨苄青霉素显示出拮抗或协同的相互作用。

治疗疾病过程中涉及多种药物的应用, 更增加药物治疗的复杂性。这就导致药物活性的抑制或增强。使用微生物做模型的体外实验研究证明抗生素和不同药物之间有相互作用。氨苄青霉素是一种常规应用的广谱抗生素, 然而它与止痛药、解热药、抗炎药、维生素类、降糖药和抗组织胺药等各类药物相互作用, 目前尚无报道。这促使我们把其他药物对氨苄青霉素抗大肠杆菌和金黄色葡萄球菌活性的干扰进行了研究。

实 验

采用序列稀释法测定氨苄青霉素和药物的最低抑菌浓度, 并用双倍浓度营养肉汤作为培养基以及大肠杆菌和金黄色葡萄球菌作

为实验微生物。

定性的相互作用研究

9个试管分别为1、2、3等编号, 每试管中含有5ml双倍浓度营养肉汤, 加不同浓度的氨苄青霉素和药物(见表1)。每管体积加无菌蒸馏水至10ml, 振摇, 接种生长18小时的0.1ml的实验微生物, 并在37℃培养24小时。如果在1、2、4、5、7和8试管中未生长微生物, 则氨苄青霉素和药物间记录为有协同的相互作用, 而在3、6和9试管中有微生物生长, 则记录为有拮抗的相互作用、若微生物生长在1、2、4、5、7和8试管, 而在3、6和9试管中没有生长, 则说明无相互作用。

表 1

氨苄青霉素和使用药物浓度的定性相互作用研究

药物浓度 (微克/毫升)	氨苄青霉素的最低抑菌浓度 (微克/毫升)		
	1/4 最低抑菌浓度	1/2 最低抑菌浓度	最低抑菌浓度
25	1*	2	3
50	4	5	6
100	7	8	9

*表明试管号。

定量相互作用的研究

10支试管每管(三份)含营养肉汤5ml加一种药物(10、20或30微克/毫升), 并且比氨苄青霉素的最低抑菌浓度的量增加或减少, 分别地作为协同或拮抗相互作用的评价。每管体积加无菌蒸馏水至10ml, 接种0.1ml微生物混悬液, 并在37℃培养24小

时。观察试管中氨苄青霉素初始最低抑菌浓度的改变。药物存在中氨苄青霉素活性的百分率计算如下:

协同作用

$$\text{氨苄青霉素活性的增加}\% = \frac{(x-y)}{x} \cdot 100$$

$x = \text{氨苄青霉素初始最低抑菌浓度}, y =$

药物存在中氨苄青霉素的最低抑菌浓度, 而 $y < x$ 时, 表明由于相互作用氨苄青霉素的活性增加。把初始氨苄青霉素最低抑菌浓度看作是100%的活性。

∴ 药物存在中氨苄青霉素的活性 =

$$100 + \frac{(x-y)}{x} 100$$

使用同种方法计算拮抗作用

药物存在中氨苄青霉素的活性% =

$$100 - \frac{(y-x)}{y} 100$$

这里 $y > x$ 表明由于药物的相互作用氨苄青霉素的活性减少。

全部实验均进行三次得到确证。每个实验同时用阳性和阴性对照。

用“配对-样品 t 检验”测定0.01水平的显著性。

结果与讨论

初始氨苄青霉素平均最低抑菌浓度在药物治疗前发现为2微克/毫升与0.03微克/毫升, 可分别对抗大肠杆菌和金黄色葡萄球菌。除阿司匹林(最低抑菌浓度900微克/毫升)和保泰松(最低抑菌浓度1000微克/毫升)仅表现出对金黄色葡萄球菌的抑制作用外, 其它药物本身并不产生任何作用。表2、表3可见除某些情况无相互作用外, 全部实验药物证明与氨苄青霉素有拮抗或协同的相互作用。药物存在中氨苄青霉素活性的百分率经证明与药物浓度及所用细菌培养基有关。用统计学“配对样品 t 检验”进行分析, 说明本研究所用的全部药物明显地影响氨苄青霉素的活性。

表2

定量的氨苄青霉素-药物拮抗相互作用

药 物 (浓度10微克/毫升)	药物存在中氨苄青霉素的最低抑菌浓度 (微克/毫升)		药物存在中氨苄青霉素活性的%	
	大肠杆菌	金葡萄球菌	大肠杆菌	金葡萄球菌
安乃近	2.9	0.18	68.97	44.82
消炎痛	3.0	0.23	66.67	35.36
盐酸硫胺(维生素B ₁)	2.9	0.20	68.97	40.27
核黄素(维生素B ₂)	2.8	(—)	71.43	(—)
盐酸吡多辛(维生素B ₆)	2.7	0.16	74.07	50.53
抗坏血酸(维生素C)	2.6	0.12	76.93	67.94
氯磺丙脲	(—)	0.22	(—)	36.57
甲磺丁脲	3.2	0.20	62.50	40.27
盐酸安他心	3.3	0.18	60.61	44.82
抗感明	2.9	0.14	68.97	57.94
扑尔敏	3.4	(—)	58.83	(—)
盐酸苯海拉明	2.5	0.22	80.00	36.57
降糖灵	3.0	0.22	66.67	36.57

* = 三次重复实验的平均值。(—) = 无相互作用。

观察到的药物协同或拮抗相互作用的机理, 可能这些药物与氨苄青霉素之间形成复合物, 使得细菌细胞壁结构变化, 因此改变抗生素对细菌细胞壁的穿透性, 这就是为什

么同一药物对一种微生物显出有相互作用, 而对另一种微生物则显出无相互作用。用分光光度法分析去证实复合物的形成正在进行研究。

目前的研究表明, 氨苄青霉素-药物之间相互作用是十分常见的现象。

表3 定量的氨苄青霉素—药物协同相互作用

药 物 (浓度10微克/毫升)	药物中氨苄青霉素的 最低抑菌浓度 (微克/毫升)		药物中氨苄青霉素活 性的% (微克/毫升)	
	大肠杆菌	金葡球菌	大肠杆菌	金葡球菌
扑热息痛	1.1	(—)	145	(—)
阿司匹林	1.1	0.02	145	175
保泰松	0.9	0.02	155	175
羟基保泰松	0.7	(—)	165	(—)

* = 三次重复实验的平均值。(—) = 无相互作用。

[Indian Journal of pharmaceutical Sciences 《印度药科学杂志》, (1~2): 1988 (英文)]

异搏定与利福平、异烟肼、乙胺丁醇

汤 真译 张紫洞校

利福平降低口服异搏定的生物利用度。二者合用时应增加异搏定的口服剂量, 以便产生一个治疗的血药浓度。

曾对抗结核药影响异搏定的血浆浓度进行了研究。6名应用抗结核药治疗至少6个月的病人和6名健康志愿者(对照组)参加本研究。使用的抗结核药是利福平(日用量450~600mg)、异烟肼(日用量5mg/kg)和乙胺丁醇(日用量15mg/kg)。服用这些抗结核药最终剂量后12小时, 口服异搏定40mg, 同时对照组亦使用相同剂量的异搏定。采集血样并分析其中异搏定及代谢产物去甲异搏定的量。同时测量卧位血压和心率。再用二名仅使用利福平的病人重复此试验。

对4名病人和4名健康志愿者各静脉注射异搏定3mg, 收集并分析血样。

同对照组比较发现, 抗结核药显著地降

低异搏定的生物利用度。中止使用异烟肼和乙胺丁醇得到同样的结果。单独服用利福平则表明此作用是由利福平引起的。

静注异搏定时, 抗结核药对其处置没有影响, 从对照组所得的药动学参数与病人获得的相似。

可以认为相互作用的机理是由于利福平诱导药物代谢的肝酶, 因此口服后增加了异搏定的首过效应, 而当静注异搏定时则无影响。

结论说, 在现有研究的基础上, 可以假定使用利福平的病人口服异搏定的生物利用度将严重地下降。因此对这种病人必须增加钙拮抗剂的口服剂量, 以便产生一种治疗的血浆浓度。

[AJP《澳大利亚药学杂志》, 68(11), 782, 1987(英文)]