

7个自愿者合用羧苄青霉素对核糖霉素药物动力学的影响

朱振峰、马统勋 (河南医科大学临床药理教研室, 郑州 450052, 中国)

Influence of carbenicillin on pharmacokinetics of ribostamycin in 7 volunteers when they were used combinedly

ZHU Zhen-Feng, MA Tong-Xun
(Department of Clinical Pharmacology, He-nan Medical University, Zhengzhou, 450052, China)

ABSTRACT The experiment consists of two groups, namely the ribostamycin (Rib) group and the Rib and carbenicillin (Car) combination group. There were 7 healthy volunteers in each group. The Rib concentration in blood and urine was detected with the improved microbiology method. The organism tested was *Bacillus pumilus*. The results demonstrated that the drug serum level was in line with the one-compartment open model. The parameters such as K , K_1 , T_1 , $T_{1/2}$, T_p , C_{max} , and AUC in the Rib group and the combination group were 0.43 ± 0.03 and $0.41 \pm 0.04 \text{ h}^{-1}$, 3.09 ± 1.37 and $2.82 \pm 1.48 \text{ h}^{-1}$, 1.61 ± 0.12 and $1.72 \pm 0.17 \text{ h}$, 0.26 ± 0.12 and $0.31 \pm 0.15 \text{ h}$, 0.91 ± 0.20 and $1.01 \pm 0.31 \text{ h}$, 37 ± 4 and $34 \pm 6 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, 123 ± 17 and $120 \pm 16 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$, respectively. The 24-h urinary recovery rates of the 2 groups were $84 \pm 3\%$ and $84 \pm 5\%$, respectively. There was no significant difference ($P > 0.05$) between the parameters of the 2 groups. The results indicate that Car has no apparent effect on the pharmacokinetics of Rib in the healthy volunteers

KEY WORDS ribostamycin; carbenicillin; pharmacokinetics; combination drug therapy

提要 为探讨人体合用时羧苄青霉素(Car)对核糖霉素(Rib)药物动力学的影响, 本文进行了 Rib 单用组与 Rib 和 Car 合用组的试验。以微生物法检测 Rib 血和尿中的浓度, 证明两组 Rib im 均符合一房室模型, 合用组 Rib 的 T_1 , 24 h 尿中回收率分别为 $1.72 \pm 0.17 \text{ h}$ 和 $84 \pm 5\%$, 以及其它各项药动学参数与单用组者相比无显著性差异, 表明 Car 对 Rib 的药动学无明显影响。

Received 1989 Dec 30

Accepted 1990 Sep 28

关键词 核糖霉素; 羧苄青霉素; 药物动力学; 联合药物治疗

核糖霉素(ribostamycin, Rib)为一氨基甙类抗生素, 具有耳、肾毒性低的优点⁽¹⁾。尚未见与 β -内酰胺类抗生素合用药物动力学相互作用的报道, 为此本文进行探讨联合用药时羧苄青霉素(carbenicillin, Car)对 Rib 药物动力学的影响, 以便了解两药合用时 Rib 的安全性, 为临床合理用药提供药物动力学的依据。

MATERIALS AND METHODS

注射用核糖霉素(Rib), 注射用羧苄青霉素(Car)与 Rib 标准品(1 mg 相当 668 单位)均为上海第四制药厂产品; 短小芽胞杆菌(*Bacillus pumilus*)由中科院上海药物研究所抗生素室提供。PC-1010 型电子计算机为美国 IBM 公司产品; 自动化药物动力学微机程序软件 MCPKP 由中国农业科学院兽医研究所编制。

血和尿中 Rib 微生物法测定 培养基及检测菌液按中国药典方法制备。将含菌液培养基 30 ml 倒入消毒玻璃大方盘(16 cm \times 16 cm)中, 水平待凝, 等距离打孔(6 \times 6 个), 用微量进样器取 10 μl , 随机加入各孔内, 1 式 2 份, 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 8 h, 以精密度 0.02 mm 游标卡尺分别量取标准液和样品液抑菌圈直径, 计算出样品浓度。

体外配伍血清中 Car 对 Rib 测定的影响 分别将 Rib 单用及 Rib 与 Car 合用时(Car 10 倍于 Rib 的量)的 Rib 2, 4, 8, 16, 32, 64 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的血清标准液在大方盘中点样, 1 式 3 份, 观察两种标准液的抑菌圈直径有无差异, 确定两药体外有无相互作用。

Rib 与 Car 合用的药动学 健康受试者 7

人, 男 3 人, 女 4 人, 均为本室工作人员. 年龄 $28 \pm SD 10$ yr, 体重 $58 \pm SD 4$ kg. 肝、肾功能正常, 以自身为对照, 先后进行两组试验, 即 Rib 单用组及 Rib 与 Car 合用组, 两组间隔时间为 14 d. 单用组: 受试者 7 人, im Rib 0.5 g (生理盐水溶解), im 后 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 h 分别于指尖取血 70 μ l, 分离血清, 并收集 im 后 0-3, 3-6, 6-12 和 12-24 h 尿液, 测量各时间内尿量, 4 $^{\circ}$ C 保存待测. 合用组: 受试者 7 人, 将 Car 2 g 溶于 10 ml 生理盐水中, 10 min 内 iv 完后, 立即 im Rib 0.5 g, 血和尿样收集同单用组. 用改进的微量微生物法(待发表资料)测定血清及尿中 Rib 的浓度, 每人可得出 10 对血药浓度—时间数据, 用 MCPKP 软件经计算机自动拟合选择最佳房室模型, 绘出血药浓度—时间曲线, 并求出各项药动学参数. 尿药数据用计算器算出各时间内尿中 Rib 的排出量及 24 h 尿中回收率.

RESULTS

体外配伍血清中 Car 对 Rib 测定的影响

用含有短小芽胞杆菌的 pH 8.5 的培养基在大方盘中测试 Rib 单用及 Rib 与 Car 合用标准液的抑菌作用, 结果证明(Tab 1), 两药在血清中同时存在时, Car 对 Rib 的浓度测定无明显影响.

Tab 1. Diameters of ribostamycin (Rib) and Rib+Car (carbenicillin) (1:10) in vitro against *Bacillus pumillus*. n=3, $\bar{x} \pm SD$.

Concn (μ g \cdot ml $^{-1}$)	Diameters (mm) of zone of Rib		A-B
	Rib (A)	Rib+Car (B)	
2	6.74 \pm 0.13	6.67 \pm 0.05	0.07
4	9.03 \pm 0.06	9.11 \pm 0.08	0.08
8	11.33 \pm 0.14	11.17 \pm 0.08	0.16
16	13.43 \pm 0.09	13.35 \pm 0.05	0.07
32	15.75 \pm 0.07	15.65 \pm 0.06	0.11
64	17.88 \pm 0.07	17.81 \pm 0.01	0.07
r	0.9999	0.9998	

Rib 与 Car 合用人体的药动学

1 血、尿中 Rib 浓度的测定 Rib 单用组及 Rib 与 Car 合用组血清浓度见 Tab 2. 单用组 Rib 吸收相的血清浓度稍高于合用组, 但两组消除相各时间的血清浓度非常接近. 单用组和合用组的达峰时间分别为 0.75 和 1 h, 峰浓度分别为 $37 \pm SD 4$ 和 $36 \pm SD 5$ μ g \cdot ml $^{-1}$, 8 h 的血清浓度分别为 $2.4 \pm SD 0.4$ 和 $2.7 \pm SD 0.8$ μ g \cdot ml $^{-1}$, im 后不同时间 Rib 尿药平均浓度及排出量见 Tab 3, 证明两组间 24 h 尿排出量及回收率相差甚小.

2 联合用药时 Car 对 Rib 药动学的影响

Tab 2. Rib serum level (μ g \cdot ml $^{-1}$) in 7 volunteers after im Rib 0.5 g. $\bar{x} \pm SD$.

Time (h)	Rib	Rib + Car
0.25	17.4 \pm 4.7	14.6 \pm 7.9
0.50	30.6 \pm 5.8	25.8 \pm 8.8
0.75	37.5 \pm 4.5	32.4 \pm 8.1
1.00	37.0 \pm 3.1	35.7 \pm 5.1
1.50	33.4 \pm 4.1	32.9 \pm 3.6
2.00	28.8 \pm 4.7	26.9 \pm 4.4
3.00	18.2 \pm 4.2	17.1 \pm 2.4
4.00	11.8 \pm 3.1	11.4 \pm 2.9
6.00	4.6 \pm 0.9	5.6 \pm 1.6
8.00	2.4 \pm 0.4	2.7 \pm 0.8

Tab 3. Influence of Car on the 24-h urinary excretion of Rib in 7 health volunteers. $\bar{x} \pm SD$, * P > 0.05.

		Rib	Rib + Car
0-3 h	μ g \cdot ml $^{-1}$	947 \pm 451	677 \pm 287
	mg	214 \pm 35	237 \pm 39
3-6 h	μ g \cdot ml $^{-1}$	549 \pm 380	600 \pm 156
	mg	142 \pm 35	119 \pm 22
6-12 h	μ g \cdot ml $^{-1}$	148 \pm 78	123 \pm 83
	mg	46 \pm 20	42 \pm 26
12-24 h	μ g \cdot ml $^{-1}$	34 \pm 15	47 \pm 38
	mg	17 \pm 9	21 \pm 17
urinary excretion	mg	420 \pm 15	420 \pm 25*
excretion rate	%	84 \pm 3	84 \pm 5*

单用组和合用组 Rib im 均符合一室模型特点 (Fig 1), 用 MCPKP 软件经微机处理, 亦是一室优于二室模型, 按一室模型求得的人体内 Rib 血清浓度随时间变化的动力学方程式, 单用组为: $C = 63.30 (e^{-0.418t} - e^{-2.926t})$, 合用组为: $C = 54.47 (e^{-0.377t} - e^{-3.907t})$, 据此方程式算出理论值与实测值非常接近 (Fig 1). 按一室模型求得单用组和合用组健康人体 Rib im 的药动学参数 ($\bar{x} \pm SD$) 及其平均值相差的显著性 t 检验结果见 Tab 4, 表明合用组 Car 对 Rib 的药动学无明显影响.

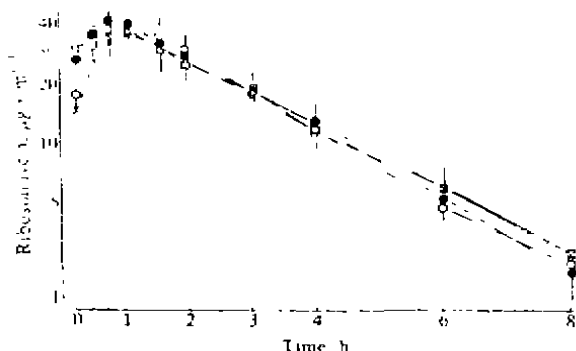


Fig 1. Serum ribostamycin (Rib) in 7 healthy volunteers. (○) Rib alone; (●) theoretical values in Rib alone group, (×) Rib + carbenicillin; (□) theoretical values in Rib + carbenicillin.

DISCUSSION

本文体外研究证明, Rib 单用及 Rib 与 Car 合用两种血清标准液在同一浓度下抑菌圈直径相差仅 1% 左右, 表明两药在血清中同时存在时, Car 不会干扰 Rib 的测定. 本文结果表明该方法适于 Rib 与 Car 联合用药时的测定, 推测 Car 等 β -内酰胺类抗生素同时存在对其它氨基甙类抗生素血、尿浓度的测定也可能无明显影响, 但尚需进一步研究证明.

本文结果证明, 正常人体合用组 Rib $T_{1/2}$ 、尿中 24 h 回收率以及其它各项药动学参数与 Rib 单用组相似, 均无明显差异, 表明合

Tab 4. Influence of Car on the pharmacokinetics of Rib in 7 volunteers. $\bar{x} \pm SD$, * $P > 0.05$.

Parameter	Rib	Rib + Car
$K (h^{-1})$	0.43 ± 0.03	$0.41 \pm 0.04^*$
$K_e (h^{-1})$	3.09 ± 1.37	$2.82 \pm 1.48^*$
$T_{1/2} (h)$	1.61 ± 0.12	$1.72 \pm 0.17^*$
$T_{1/2\alpha} (h)$	0.26 ± 0.12	$0.31 \pm 0.15^*$
$T_p (h)$	0.91 ± 0.20	$1.01 \pm 0.31^*$
$C_{max} (\mu g \cdot ml^{-1})$	37 ± 4	$34 \pm 6^*$
$AUC (\mu g \cdot h \cdot ml^{-1})$	123 ± 17	$120 \pm 16^*$

用时 Car 无增加 Rib 耳、肾毒性潜在的危险, 与文献^(2,3)报道氧哌嗪青霉素、头孢哌酮不影响妥布霉素或 GM 的药动学相似. 临床上对严重的 G⁻杆菌感染, 常联合应用 β -内酰胺类和氨基甙类抗生素, 但有报道⁽⁴⁾, CFT 与 GM 合用可致肾毒性增加, 可能与 CFT 使 GM 的 $T_{1/2}$ 延长有关. 本文结果表明 Car 与 Rib 合用在药动学方面较 CFT 与 GM 合用优越. 所以, 对临床上严重的 G⁻杆菌感染, 我们推荐 Car 与 Rib 合用的方案.

REFERENCE

- 1 Chen Z, Xu JZ, Li JM, et al. Studies on ototoxicity of ribostamycin, kanamycin and gentamicin in guinea pigs. *Chin J Antibiot* 1987; 12 : 97
- 2 Lau A, Lee M, Flascha S, Prasad R, Sharifi R. Effect of piperacillin on tobramycin pharmacokinetics in patients with normal renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24 : 533
- 3 Guglielmo BJ, Flaherty JF, Woods TM, LaFollette G, Gambertoglio JG. Pharmacokinetics of cefoperazone and tobramycin alone and in combination. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31 : 264
- 4 Cabanillas F, Burgos RC, Rodriguez RC, Baldizon C. Nephrotoxicity of combined cephalothin-gentamicin regimen. *Arch Inter Med* 1975; 135 : 850