

تداخل دارویی بین آهن و جذب اکسی تتراسایکلین در خوک

دکتر سید محمد فقیهی* دکتر ریچارد اف. بویل**

واژه‌های کلیدی: تداخل دارویی، آهن، جذب، اکسی تتراسایکلین، خوک

خلاصه:

آهن به عنوان ماده تداخل کننده با جذب مشتقات تتراسایکلین که بطور همزمان تجویز شده باشد شناخته شده است. برای اجتناب از بروز اینگونه تداخل دارویی، بایستی یک فاصله زمانی مناسب بین تتراسایکلین‌ها و آهن به هنگام تجویز در نظر گرفت. وقوع چنین تداخل دارویی احتمالاً مربوط به تشکیل ترکیبات پایدار در لوله گوارش می‌باشد. یک فاصله زمانی حدود ۳ ساعت برای پرهیز از بروز تداخل دارویی بین آهن و تتراسایکلین‌ها مناسب است. مطالعه حاضر با هدف نشان دادن تداخل بین آهن و جذب تتراسایکلین‌ها در خوک بوده که برای اولین بار انجام شده است. لیکن تحت تأثیر قرار نگرفتن مشخص جذب تتراسایکلین تجویز شده بطور همزمان احتمالاً مربوط به مقدار و یا نوع آهن مصرفی بوده است.

مقدمه:

اکثر مشتقات تتراسایکلین به سرعت ولی به طور ناقص از لوله گوارش جذب می‌گردند (۴). نظر به اینکه این مواد عموماً باکتریواستاتیک می‌باشند، بهتر است در خلال درمان عیار پلاسمایی آنها هرگز به پایین تر از حداقل غلظت مهار (MIC)^۱ نرسد (۲، ۳، ۵، ۱۹ و ۲۲). بنابراین پرهیز از شرایطی که ممکن است جذب را مختل نموده و منجر به غلظت‌های پلاسمایی ناکافی از نظر درمان شناسی شود، از اهمیت بالایی برخوردار است. مشخص شده است که شیر، مواد ضداسید، کاتیون‌های دو و سه ظرفیتی، جذب تتراسایکلین‌ها را احتمالاً با تشکیل ترکیبات پایدار کاهش

می‌دهند (۲۰ و ۱۶، ۱۳، ۱۲، ۱۱). همچنین به خوبی مشخص شده است که جذب مشتقات مختلف تتراسایکلینی از لوله گوارش توسط بسیاری از کاتیون‌های دو و سه ظرفیتی متأثر می‌شود (۱۰ و ۷، ۶، ۱). به عنوان مثال، تجویز خوراکی آلومینیوم، منیزیم، کلسیم یا آهن ممکن است با جذب تتراسایکلین‌ها تداخل نمایند. مطالعات زیادی در ارتباط با اثر کاتیون‌های دو و سه ظرفیتی روی جذب تتراسایکلین‌ها توسط بسیاری از محققین صورت گرفته است (۲۳ و ۱۸، ۱۷، ۱۵، ۸). برخی از داروها از جمله تتراسایکلین‌ها از طریق آب آشامیدنی تجویز می‌گردند. گاهی اوقات دامداران از

* - گروه آموزشی علوم پایه دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران - ایران.

** - گروه آموزشی علوم بیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ایلینوی، اوربانا - شامپین، اوربانا - امریکا.

1 - Minimum inhibitory concentration

بشکه‌های آهنی به عنوان مخازن آب استفاده می‌نمایند. در چنین شرایط این داروها ممکن است با آهن موجود در آب (آهن اکسید شده) ترکیب پایدار ایجاد نمایند. لذا هدف از مطالعه حاضر، بررسی تداخل دارویی بین آهن موجود در آب (آهن اکسید شده) و جذب اکسی‌تتراسایکلین از لوله گوارش بود.

مواد و روش کار :

الف - حیوانات :

پنج رأس خوک از نژاد Durocs به وزن ۴۵-۶۵ کیلوگرم که به‌طور اتفاقی انتخاب گردیدند. قبل از شروع تجویز داروها، نمونه‌های خون و ادرار از هر دام تهیه و جهت اطمینان از عدم وجود تتراسایکلین در بدن آنها آزمایش شد. برای تسهیل جمع‌آوری نمونه‌های خون، خوک‌ها را با مخلوطی از اکسید نیتروژن و هالوتان بیهوش نموده و با عمل جراحی، کانول خونگیری در ورید رانی آنها قرار داده شد. متعاقب جراحی، دام‌ها در قفس‌های انفرادی متابولیسم جهت عادت یافتن به محیط به مدت یک هفته نگهداری شدند. دام‌ها به دو گروه : تحت درمان (سه رأس) و شاهد (دو رأس) تقسیم شدند.

ب - تعیین مقادیر لازم دارو و نحوه تجویز آن :

پس از محاسبه مقدار اکسی‌تتراسایکلین مورد نیاز از محلول ۵٪ براساس مقدار خوراکی آن به میزان ۴/۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن برای هر رأس خوک، حجم داروی مربوط به هر دام با نمونه‌های مختلف آب به حجم ۱۰۰ میلی‌لیتر رسانده شد. بدین ترتیب که حجم داروی مربوط به خوک شماره ۱ در گروه تحت درمان را با نمونه آب حاوی ۱۹۲ ساعت آهن اکسید شده به ۱۰۰

میلی‌لیتر افزایش داده شد. حجم داروهای مربوط به دو رأس دام دیگر گروه تحت درمان را با نمونه آب حاوی ۲۴ ساعت آهن اکسید شده به ۱۰۰ میلی‌لیتر رسانده شد. نهایتاً حجم داروهای مربوط به دو رأس خوک گروه شاهد را با نمونه آب معمولی (فاقد آهن اکسید شده) به میزان ۱۰۰ میلی‌لیتر افزایش داده و تمام محلول‌های آماده شده از طریق لوله معدی به دام‌ها تجویز گردیدند.

ج - روش‌های جمع‌آوری نمونه :

نمونه‌های خون و ادرار متعاقب تجویز دارو در زمانهای معین (طبق جداول شماره ۱ و ۲) جمع‌آوری شد. تمام نمونه‌های خون (تا ۷۲ ساعت) با برچسب زمان نمونه‌برداری مشخص شده و به مدت ۱۰ دقیقه به میزان ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ گشته و پس از برداشت پلاسما آنها تا انجام آزمایش در یخچال نگهداری شدند. حجم تمام نمونه‌های ادرار (تا ۱۶۸ ساعت) ثبت و با برچسب زمان نمونه‌برداری مشخص شده و حدود ۳۰ میلی‌لیتر از آن تا انجام آزمایش در ظروف پلاستیکی خاص در فریزر نگهداری شد.

د - روش تجزیه :

تعیین غلظت‌های اکسی‌تتراسایکلین در نمونه‌های پلاسما و ادرار به وسیله روش استانداردهای داخلی و بکارگیری روش عصاره‌گیری گزارش شده برای تتراسایکلین‌ها (۲۱) انجام گردید. مقادیر اکسی‌تتراسایکلین موجود در نمونه‌های خون و ادرار پس از تزریق به ستون مربوط به دستگاه کروماتوگرافی با کاربرد عالی (HPLC)^۱ به دست آمد. مقادیر آهن موجود در نمونه‌های آب حاوی آهن اکسید شده به وسیله تجزیه توسط

1 - High performance liquid chromatography

دستگاه اسپکتروفتومتر جذب اتمی اندازه گیری شد.

بحث :

نتایج :

غلظت های پلاسمایی اکسی تتراسایکلین و درصدی از کل مقدار داروی تجویز شده که از طریق ادرار خوک ها دفع شده شده به ترتیب در جداول شماره ۱ و ۲ نشان داده شده است. در مورد تتراسایکلین ها موضوع وجود ارتباط مستقیم مقادیر دفع ادراری به غلظت پلاسمایی آنها و نیز وابستگی مقدار تتراسایکلین های تغییر شکل نیافته دفعی به کل مقدار داروهای جذب شده به خوبی مشخص گردیده است (۹ و ۴).

اختلافات کمی بین غلظت های پلاسمایی و مقادیر دفع ادراری اکسی تتراسایکلین در گروه های تحت درمان و شاهد وجود دارد (جداول شماره ۱ و ۲). نشان داده شده که سولفات آهن دو ظرفیتی (Fe^{++}) مانع جذب مشتقات تتراسایکلینی می گردد (۱۴). فاصله زمانی بین تجویز خوراکی نمک آهن و تتراسایکلین ها به مانند خواص دارویی هر دو فرآورده، دارای اثرات مهم روی بروز چنین تداخل دارویی است (۱۵).

جدول ۱ - غلظت های پلاسمایی اکسی تتراسایکلین در خوک ها (برحسب میکروگرم به ازاء هر میلی لیتر)

گروه شاهد	گروه تحت درمان			زمان نمونه برداری (ساعت)		
	خوک شماره ۵ با آب معمولی	خوک شماره ۴ با آب معمولی	خوک شماره ۳ با آب حاوی ۲۴ ساعت آهن اکسید شده		خوک شماره ۲ با آب حاوی ۲۴ ساعت آهن اکسید شده	خوک شماره ۱ با آب حاوی ۱۹۲ ساعت آهن اکسید شده
	۴/۰	۳/۰	۳/۰	۲/۱	۱/۷	۰/۵
	۳/۶	۳/۴	۳/۴	۲/۸	۱/۹	۱
	۲/۸	۲/۶	۲/۲	۲/۲	۲/۰	۲
	۲/۲	۱/۶	۱/۴	۱/۵	۱/۲	۳
	۱/۶	۱/۴	۱/۳	۱/۰	۱/۰	۴
	۱/۳	۱/۰	۰/۸	۰/۸	۰/۶	۶
	۱/۰	۰/۷	۰/۵	۰/۸	۰/۴	۸
	۰/۸	۰/۴	۰/۲	۰/۴	۰/۴	۱۲
	۰/۴	۰/۲	۰	۰/۴	۰/۲	۱۶
	۰/۱	۰/۱	۰	۰	۰	۲۴
	۰/۱	۰	۰	۰	۰	۳۰
	۰	۰	۰	۰	۰	۳۶
	۰	۰	۰	۰	۰	۴۸
	۰	۰	۰	۰	۰	۶۰
	۰	۰	۰	۰	۰	۷۲

جدول ۲ - درصدی از کل مقدار اکسی تتراسایکلین تجویز شده که در ادرار یافت شده است

گروه شاهد		گروه تحت درمان			زمان
خوک شماره ۵ با آب معمولی	خوک شماره ۴ با آب معمولی	خوک شماره ۳ با آب حاوی ۲۴ ساعت آهن اکسید شده	خوک شماره ۲ با آب حاوی ۲۴ ساعت آهن اکسید شده	خوک شماره ۱ با آب حاوی ۱۹۲ ساعت آهن اکسید شده	نمونه برداری (ساعت)
۰/۱	۰/۱	۰	۰	۰	۰/۵
۰/۴	۰/۱	۰/۶	۰/۴	۰/۲	۱
۰/۳	۰/۸	۰/۸	۰/۴	۰/۷	۲
۰/۷	۱/۱	۲/۵	۱/۶	۰/۷	۳
۰/۹	۱/۲	۰/۹	۰/۹	۰/۶	۴
۳/۵	۲/۵	۰/۶	۲/۲	۰/۸	۶
۱/۵	۰/۹	۱/۰	۱/۲	۰/۶	۸
۱/۶	۱/۲	۱/۸	۱/۳	۰/۷	۱۲
۱/۱	۰/۸	۰/۹	۰/۷	۰/۵	۱۶
۱/۱	۱/۰	۱/۰	۰/۸	۰/۶	۲۴
۰/۴	۰/۴	۰/۴	۰/۳	۰/۳	۳۰
۰/۲	۰/۳	۰/۳	۰/۲	۰/۲	۳۶
۰/۳	۰/۳	۰/۳	۰/۲	۰/۲	۴۸
۰/۱	۰/۱	۰/۲	۰/۱	۰/۱	۶۰
۰	۰/۱	۰/۱	۰/۱	۰	۷۲
۰	۰	۰/۱	۰	۰	۸۴
۰	۰	۰/۱	۰	۰	۹۶
۰	۰	۰/۱	۰	۰	۱۰۸
۰	۰	۰/۲	۰	۰	۱۲۰
۰	۰	۰/۱	۰	۰	۱۴۴
۰	۰	۰/۱	۰	۰	۱۶۸

حاوی آهن اکسید شده، شکل فعال و مؤثر برای تشکیل چنین ترکیب پایداری نمی باشد. همانطور که از مطالعه Neuvonen و Turakka در سال ۱۹۷۴ استنتاج می گردد، نوع نمک آهن مصرفی ممکن است جذب تجویز همزمان خوراکی تتراسایکلین ها را تحت تأثیر قرار دهد. لذا احتمال دارد که آهن اکسید شده موجود در آب، نوع نمک مناسب برای به وجود آمدن تداخل بین آهن و جذب اکسی تتراسایکلین از روده نباشد.

مقدار آهنی که با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر جذب اتمی تجزیه شد در نمونه های آب حاوی ۲۴ ساعت آهن اکسید شده به میزان ۳/۵ قسمت در میلیون (ppm)^۱، و در مورد نمونه های آب حاوی ۱۹۲ ساعت آهن اکسید شده به مقدار ۲۰ قسمت در میلیون (ppm) اندازه گیری شد. لذا، در مطالعه حاضر این مقدار آهن موجود در آب حاوی آهن اکسید شده احتمالاً برای تشکیل ترکیب پایدار با اکسی تتراسایکلین کافی نبوده و یانوع آهن موجود در آب

1 - Part per million

- 19 - Rao, B.S. and Rao, K.S. 1992 : Studies on the role of iron binding ligands and the intestinal brush border receptors in iron absorption. *Indian J. Biochem. Biophys.* 29(2): 214-218.
- 20 - Sakaguchi, T., Toma, M., Yoshida, T., Omural, H. and Takasu, H. 1958 : Metal chelate compounds with tetracycline derivatives: The structure of tetracycline chelates. *Chem. Pharm. Bull.* 6: 1.
- 21 - Sharma, J.P. and Beville, R.F. 1978 : Improved high-performance liquid chromatographic procedure for the determination of tetracyclines in plasma, urine and tissues. *J. Chrom.* 166: 213.
- 22 - Thomson, A.B.R. and Valberg, L.S. 1980 : Passage of iron out of the intestinal mucosa of the rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 58(2): 129-133.
- 23 - Warnner, M., Nietlispach, G., Sutler, H.M. 1990 : Influence of citric acid and calcium on the bioavailability of orally administered oxytetracycline in piglets. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift.* 97(12): 515-518, Abst. 4429.

References :

- 1 - Banerjee, S. and Chakrabarti, K. 1975 : The transport of tetracyclines across the mouse ileum in vitro: The effect of cations and other agents. *J. Pharm. Pharmac.* 28: 133-138.
- 2 - Barr, W.H. Adir, J. and Garrettson, L. 1971a : Decrease of tetracycline absorption in man by sodium bicarbonate. *Clin. Pharmac. Ther.* 12: 779.
- 3 - Daabis, N.A., Naggar, V.F., Khalil, S.A. and Motawi, M.M. 1976 : The effect of some additives on the absorption of tetracyclin hydrochloride on magnesium trisilicate and milk. *Pharmazie*, 31: 125.
- 4 - Faghihi, S. M. 1980 : The disposition of tetracycline in sheep. Thesis, University of Illinois, Urbana-champaign, USA.
- 5 - Furugouri, K. and Kawabata, A. 1979 : Iron absorption function of neonatal pig intestine. *Res. Vet. Sci.* 27(2): 175-179, Abst. 5156.
- 6 - Gothoni, G., Neuvonen, P.J., Mattila, M. and Hackman, R. 1972 : Iron-tetracycline intreraction: Effect of time interval between the drugs. *Acta. Med. Scand.* 191: 409-411.
- 7 - Heinrich, H.C., Oppitz, K.H. and Gabbe, E.E. 1974 : Inhibition of iron absorption in man by tetracycline. *Klin. Wschr.* 52: 493-498.
- 8 - Hurwitz, S. 1970 : On the inhibition of tetracycline absorption by dietary calcium. *Poult. Sci.* 49: 1183.
- 9 - Limpoka, M. 1979 : Disposition of oxytetracycline in cattle, sheep and swine. Thesis, University of Illinois, Urbana-Champaign, USA.
- 10 - Lund, I. 1971 : Influence of iron preparations on the absorption of tetracyclines. *Tidsskr. Nor Laegeforen.* 91: 2028.
- 11 - Mapp, R.K. and McCarthy, T.J. 1976 : The effect of zinc sulphate and of bicitropeptide on tetracycline absorption. *S.A. Med. J.* 50: 1829.
- 12 - Mattila, M.J., Neuvonen, P.J., Gothoni, G. and Hackman, C.R. 1972 : Interference of iron preparations and milk with the absorption of tetracyclines. In the proceedings of the European Society for the Study of Drug Toxicity, Vol. XIII. *Excerpta Medica*, Amsterdam. 128-133.
- 13 - Mitscher, L.A. and et. al. 1969 : Interaction of various tetracyclines with metallic cations in aqueous solutions as measured by circular dichroism. *Antimicrob. Agents Chemotherap.* 9: 111-115.
- 14 - Neuvonen, P.J. Gothoni, G., Hackman, R. and Bjorlsten, K. 1970 : Interference of iron with the absorption of tetracycline in man. *Br. Med. J.* 4: 532-534.
- 15 - Neuvonen, P.J. and Turakka, H. 1974 : inhibitory effect of various iron salts on the absorption of tetracycline in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 7: 357-360.
- 16 - Neuvonen, P.J. Pentikainen, P.J. and Gothoni, G. 1975 : Inhibition of iron absorption by tetracycline. *Br. J. Clin. Pharmac.* 2: 94-96.
- 17 - Nietlispach, G. 1989 : Influence of calcium and citric acid on the bioavailability of orally administered oxytetracucline in piglets. *Schweizer Archiv fur Tierheikunde*, 131(1): 50-51.
- 18 - Penttilae, O., Hurme, H. and Neuvonen, P.J. 1975 : Effect of zinc sulphate on the absorption of tetracycline and doxyccline in man. *J. Clin. Pharmac.* 9: 131.

Drug interaction between iron and oxytetracycline absorption in swine

Faghihi, S.M.* Bevill, R.F.**

Key words : Drug-interaction, Iron, Absorption, Oxytetracycline, Swine

Summary :

Iron is known to interfere with the absorption of simultaneously taken tetracycline derivatives. In order to avoid this interaction a suitable time interval should be regarded between the administration of tetracycline and iron in swine. The drug interaction is probably due to the formation of chelates in the gastrointestinal tract. A time interval of about 3 hours however is sufficient to avoid drug interaction between iron and tetracyclines.

The present study was intended to demonstrate the interference between iron (in rusty water) and oxytetracycline absorption in swine. But the amount and/or the type of iron used, may not significantly influence the absorption of simultaneously ingested tetracycline.

* - Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Tehran University, Tehran - Iran.

** - Department of Biosciences, College of Veterinary Medicine, University of Illinois, Urbana - Champaign, Urbana - USA.