

اثر تداخل دارویی فنیل بوتازون بر فاکتورهای فارماکوکینتیک تیوپنتال در سگ ماده

سعید مرادی نژاد^۱، مهدیه رئیس زاده^{۲*} و حمید رجاییان^۳

تاریخ دریافت: ۹۵/۸/۱۵

تاریخ پذیرش: ۹۶/۲/۲

چکیده

تداخلات فارماکوکینتیک یکی از انواع مهم تداخلات دارویی در مباحث فارماکولوژی می باشد که به تبع می تواند بر فعالیت فارماکولوژیکی دارو در بدن تأثیرگذار باشد. هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر فنیل بوتازون بر فاکتورهای فارماکوکینتیک تیوپنتال در سگ ماده بود. هشت قلاده سگ ماده به دو گروه کنترل و آزمایش به طور تصادفی تقسیم شدند. با اندازه گیری فاکتورهای بیوشیمیایی و هماتولوژی سلامت حیوانات مورد تأیید قرار گرفت. در گروه کنترل سالین نرمال ۰/۹ درصد (۰/۱ میلی لیتر به ازای کیلوگرم) و گروه آزمایش فنیل بوتازون ۲۰ درصد با همان دوز گروه کنترل قبل از تجویز تیوپنتال ۵ درصد (۰/۳۴ میلی لیتر به ازای کیلوگرم) داخل وریدی تجویز شد. با خون گیری در زمان های مختلف بعد از بیهوشی، غلظت تیوپنتال در سرم با روش HPLC اندازه گیری شد. فاکتورهای فارماکوکینتیک از جمله ضریب حذف، نیمه عمر، حجم توزیع و کلیرانس به صورت غیرمحفظه ای با نمودار غلظت-زمان تیوپنتال محاسبه شد. نتایج نشان داد، نیمه عمر و حجم توزیع تیوپنتال در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری دارد. اما سرعت حذف دارو و کلیرانس در گروه آزمایش به صورت معنی دار کمتر از گروه کنترل بود ($P < 0.05$). بنابراین حضور فنیل بوتازون می تواند سبب افزایش نیمه عمر و حجم توزیع تیوپنتال در سگ ماده شود.

کلمات کلیدی: تیوپنتال، فاکتورهای فارماکوکینتیک، فنیل بوتازون، سگ ماده

مقدمه

تجویز دوزهای مختلف داروها و یا زمانی که نیاز به نگهداشتن بیمار برای زمان طولانی در یک وضعیت وجود داشته باشد، اتفاق می افتد. بنابراین، در نظر گرفتن و آگاه بودن از واکنش های مولکولی که شامل هر دو حالت است، به عنوان یک مهارت و دانش مهم در فارماکولوژی بالینی می باشد (Reitman et al. 2011).

تیوپنتال یک باریتورات بسیار سریع الاثر می باشد که به طور وسیع در پزشکی و دامپزشکی برای بیهوشی مورد استفاده قرار می گیرد. همچنین در درمان آسیب های مغزی ناشی از هیپوکسی و ایسکمی و همچنین در درمان صرع

تداخلات دارویی یکی از شاخه های علم فارماکولوژی بالینی می باشد. یکی از انواع آن، تداخلات فارماکوکینتیک است. تداخل فارماکوکینتیک داروها ممکن است، در زمان جذب، توزیع، متابولیسم و یا دفع یک دارو صورت گیرد و در یک یا چندین مرحله باعث اعمال تغییر در اثرات بالینی دارویی شود (Caldwell et al. 1995).

اساساً مخلوط کردن داروهای بیهوشی با هم یا با برخی مواد دیگر، امنیت، بازدهی، عمق بیهوشی و یا دوز داروی بیهوشی را تغییر می دهد (Ross and Ross 2008). حیدری و همکاران (۱۳۹۳). تداخل دارویی معمولاً بعد از

^۱ دانشجوی دکتری حرفه ای، دانشکده دامپزشکی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی

^{۲*} استادیار گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی

^۳ استادیار گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز

اندازه‌گیری وزن آن‌ها و بازه‌ی وزنی ۲۲-۱۸ کیلوگرم، سگ‌ها در قفس‌های جداگانه و تحت مراقبت و تغذیه یکسان نگهداری شدند.

برای اطمینان از صحت و سلامت بدنی حیوان، دو نمونه‌ی خون هیپارینه و بدون هیپارین جهت انجام آزمایش‌های خونی از جمله اندازه‌گیری PCV، CBC، پروتئین تام خون و آنزیم‌های کبدی ALT، AST گرفته شد.

سگ‌ها بعد از مقید شدن و آماده‌سازی، به طور تصادفی به دو گروه مساوی کنترل و آزمایش تقسیم‌بندی و داروهای مربوطه به ترتیب زیر از طریق داخل ورید سفالیک تزریق گردید:

گروه کنترل: تجویز وریدی تیوپنتال سدیم ۵ درصد (ویال ۰/۵ گرمی ساخت شرکت ساندوز اتریش Lot No.:150566) با دوز ۱۷ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، ۵ دقیقه پس از تجویز داخل رگی سالی نرمال (ساخت شرکت سرم‌سازی شهید قاضی تبریز) به میزان ۰/۱ میلی‌لیتر به ازای کیلوگرم (Bruce et al. 1980).

گروه آزمایش: تجویز وریدی تیوپنتال سدیم ۵ درصد با دوز ۱۷ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم ۵ دقیقه پس از تزریق داخل رگی فنیل بوتازون ۲۰ درصد (وتانیل، ساخت شرکت ابوریحان 1009 Batch. No.) به میزان ۰/۱ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم (Bruce et al. 1980).

در هر دو گروه کنترل و آزمایش، در بازه‌های زمانی ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲، ۳، ۴/۵، ۶، ۹ و ۱۲ ساعت بعد از تزریق داروی تیوپنتال حدود ۱۰ میلی‌لیتر خون از ورید سفالیک حیوان گرفته و به مدت ۱۵ دقیقه در ۱۰۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ انجام شد. سرم خون در هر نمونه جدا و در لوله‌های اپندرف در فریزر ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری و سپس برای اندازه‌گیری غلظت تیوپنتال با روش HPLC ارسال گردید.

محلول رسوب دهنده‌ی پروتئین، با مخلوط نمودن ۱۰۰ میلی‌لیتر از متانول با ۰/۵ گرم سولفات روی و ۱ میلی‌لیتر اتیلن گلیکول آماده شد. یک‌صد میکرولیتر از

نیز استفاده می‌گردد (Coppa et al. 2001).

فنیل‌بوتازون جزو داروهای ضد درد، ضد تب و ضد التهاب غیراستروئیدی می‌باشد که برای کاهش التهاب‌های خفیف تا متوسط و دردهای ارگان‌های سوماتیک و احشایی مورد استفاده قرار می‌گیرد (Arrijoja-Dechert 2003).

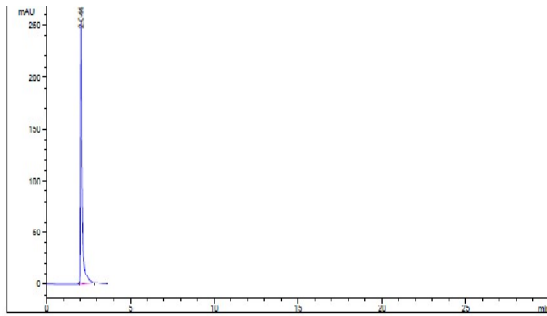
تحقیقات نشان داده‌اند که استفاده از داروهای NDAIDs قبل از اعمال جراحی مانند تعویض مفصل ران و یا مشکلات دیگر مربوط به آسیب‌های استوآرتريت در سگ و گربه، سبب به تعویق انداختن زمان شروع درد بعد از عمل شده و همچنین منجر به کاهش دوز مصرفی داروهای ضد درد و ضد التهاب و مؤثر واقع شدن آنها خواهد شد (Fischer and Simanski 2005). این مسئله می‌تواند به علت مهار در آزاد شدن ناقل‌های شیمیایی مسئول درد و التهاب بوده که سبب مدیریت مناسب درد بعد از عمل خواهد شد (Barkin and Barkin 2001).

از طرف دیگر داروهای با باند بالای پروتئین‌های پلازما از جمله کتوپروفن، فنیل بوتازون و ... در شرایط تداخلات دارویی، حائز اهمیت ویژه می‌باشند (Arrijoja-Dechert 2003). زیرا سبب تغییر در فرم آزاد و فعال داروهای دیگر و در نتیجه اثرات منفی یا مثبتی را در پی خواهد داشت.

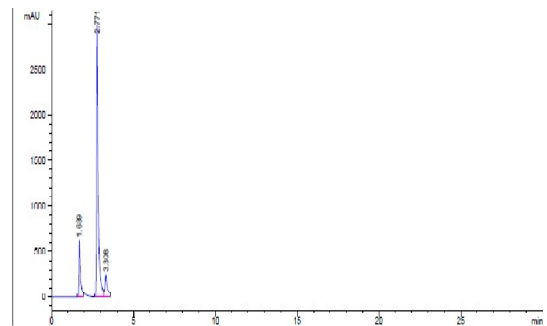
با توجه به اهمیت استفاده از داروهای ضد درد و ضد التهاب قبل یا در حین بیهوشی و با توجه به کاربرد داروی فنیل بوتازون در این میان، پژوهش اخیر با دیدگاه بررسی تأثیر فنیل بوتازون بر تغییرات فاکتورهای فارماکوکینتیک تیوپنتال انجام شد، به نحوی که دستیابی به نتایج این تحقیق می‌تواند با اطمینان بیش‌تری نسبت به اثرات بالینی تداخل این دو دارو مؤثر واقع شود.

مواد و روش کار

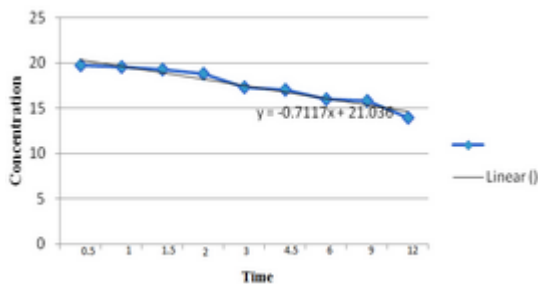
هشت قلاده سگ ماده، در این تحقیق به کار گرفته شد. بعد از بررسی سن آن‌ها در بازه‌ی بین ۲-۱ سال از روی سایش دندان‌های پیشین مرکزی و میانی فک پایین و



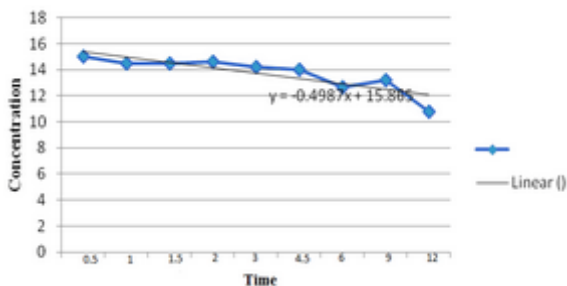
نمودار ۱: پیک گرفته شده از نمونه‌ی استاندارد تیوپنتال



نمودار ۲: از سمت چپ پیک اول فنیل بوتازون و پیک دوم تیوپنتال



نمودار ۳: غلظت تیوپنتال (میکروگرم بر میلی لیتر) بر حسب زمان (ساعت) در یک سگ ماده گروه کنترل



نمودار ۴: غلظت تیوپنتال (میکروگرم بر میلی لیتر) بر حسب زمان (ساعت) در یک سگ ماده گروه آزمایش

سرم با ۲۰۰ میکرولیتر از محلول رسوب دهنده‌ی پروتئین، برای مدت ۱۰ ثانیه مخلوط و سپس ۲۰۰ میکرولیتر از محلول تری کلرواستیک اسید ۱۰ درصد به آن اضافه شد. سپس مجدداً برای مدت ۲۰ ثانیه مخلوط و با دور ۴۵۰۰g برای مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید. سپس ۲۰ میکرولیتر از محلول رویی به دستگاه HPLC تزریق گردید (Altmayer et al. 1987).

مدل دستگاه BFRL دارای پمپ و UV-detector مدل (FY-8100)، ستون (150 mm, 5.0 μm particle) و Ec lips XDB- C18 (4.6×size) دستی انجام گرفت.

فاز متحرک اسید استیک ۱ درصد استونیتیل به نسبت ۶۰ به ۴۰ در نظر گرفته شد. سرعت جریان ۰/۸ میلی لیتر در دقیقه استونیتیل و ۱/۲ میلی لیتر در دقیقه اسید استیک ۱ درصد در دمای اتاق و طول موج ۲۶۰ نانومتر در نظر گرفته شد (Altmayer et al. 1987).

اندازه‌گیری غلظت تیوپنتال در زمان‌های مختلف با روش HPLC بعد از آماده‌سازی دستگاه صورت گرفت (نمودار ۱ و ۲). سپس برای اندازه‌گیری ثابت سرعت تیوپنتال، نمودار غلظت بر حسب زمان برای هر کدام از حیوانات گروه‌های کنترل و آزمایش رسم شد (نمودار ۳ و ۴) و بر اساس معادلات مربوطه با استفاده از مدل غیرمحفظه‌ای برخی فاکتورهای کینتیک تیوپنتال محاسبه شد. ضریب حذف دارو (kel) از روی شیب نمودار لگاریتم غلظت بر حسب زمان محاسبه گردید.

نیمه‌ی عمر دارو با استفاده از رابطه‌ی $t_{1/2} = 0.7 / kel$ تعیین گردید.

حجم توزیع داروی تیوپنتال با استفاده از رابطه‌ی $Vd = Dose / C_0$ محاسبه شد.

برای محاسبه کلیرانس نیز از رابطه‌ی $Cl = Vd \times kel$ استفاده به عمل آمد.

داده‌های فاکتورهای کینتیک به دست آمده به صورت $Mean \pm SEM$ مشخص گردید.

میانگین نیمه‌عمر در گروه آزمایش بیش‌تر از گروه کنترل شد (نمودار ۵).

کم‌ترین حجم توزیع داروی تیوپنتال در گروه کنترل و آزمایش در سگ‌های تحت آزمایش به ترتیب 810 ml/kg و 1031 ml/kg تعیین شد. بیش‌ترین مقدار حجم توزیع در گروه کنترل تقریباً 900 ml/kg و در گروه آزمایش 1310 ml/kg محاسبه گردید. میانگین مقدار حجم توزیع در گروه کنترل $840 \pm 18/6 \text{ ml/kg}$ و در گروه آزمایش $1201 \pm 42/3 \text{ ml/kg}$ محاسبه شد. اختلاف معنی‌داری ($P < 0/05$) بین حجم توزیع در گروه کنترل و آزمایش وجود داشت (نمودار ۵).

کم‌ترین میزان کلیرانس تیوپنتال در سگ‌های گروه کنترل و در گروه آزمایش به ترتیب تقریباً 550 ml/min و 70 ml/min تعیین شد. بیش‌ترین مقدار کلیرانس در گروه کنترل 610 ml/min و در گروه آزمایش 560 ml/min محاسبه شد.

میانگین مقدار کلیرانس در گروه کنترل $310 \pm 19/8 \text{ ml/min}$ و در گروه آزمایش $570 \pm 14/5 \text{ ml/min}$ اندازه‌گیری شد. اختلاف معنی‌داری ($P < 0/05$) بین مقادیر کلیرانس در گروه‌های کنترل و آزمایش وجود دارد. اختلاف آماری معنی‌داری بین وزن سگ‌ها در گروه آزمایش و کنترل وجود نداشت ($P > 0/05$). بنابراین بعید به نظر می‌رسد اختلاف مربوط به فاکتورهای فارماکوکینتیک بین دو گروه کنترل و آزمایش ناشی از تأثیر تفاوت‌های جزئی وزن حیوانات باشد (نمودار ۵).

با توجه به غیرپارامتریک بودن داده‌ها، از آزمون من ویتنی (Mann-whitney test) که همان t-test شرایط پارامتریک است، استفاده شد. برای بررسی اختلاف آماری معنی‌دار معادل $P < 0/05$ داده‌های به دست آمده با نرم‌افزار SPSS شماره ۱۸ به صورت میانگین و انحراف استاندارد مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج

بر اساس نتایج به دست آمده از این مطالعه، کم‌ترین ثابت سرعت حذف داروی تیوپنتال از بدن (kel) در گروه کنترل $39/6 \text{ min}^{-1}$ و در گروه آزمایش 3 min^{-1} محاسبه شد. بیش‌ترین مقدار پارامتر فوق در گروه کنترل $42/6 \text{ min}^{-1}$ و در گروه آزمایش $29/4 \text{ min}^{-1}$ تعیین شد. همچنین بر اساس رتبه‌بندی آزمون من ویتنی میانگین ثابت سرعت حذف دارو در گروه کنترل بیش‌تر از گروه آزمایش شد.

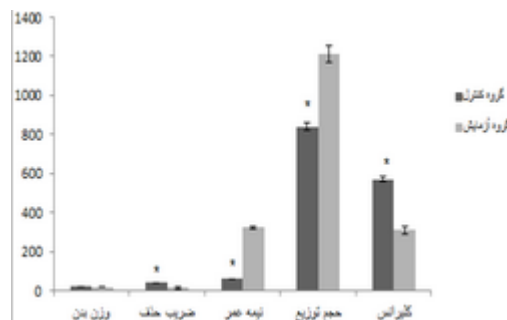
میانگین مقدار ثابت سرعت حذف دارو در گروه کنترل $40/2 \pm 0/6 \text{ min}^{-1}$ و در گروه آزمایش این مقدار به $15/6 \pm 5/4 \text{ min}^{-1}$ محاسبه شد. در این ارتباط، بین گروه کنترل و گروه آزمایش تفاوت معنی‌داری ($P < 0/05$) وجود دارد (نمودار ۵).

در ارتباط با نیمه‌عمر داروی تیوپنتال ($t_{1/2}$) کم‌ترین نیمه‌عمر در گروه کنترل برابر با $58/8 \text{ min}$ و در گروه آزمایش $85/2 \text{ min}$ و بیش‌ترین مقدار نیمه‌عمر در گروه کنترل $63/6 \text{ min}$ و در گروه آزمایش 840 min شد. به طوری که میانگین مقدار نیمه‌عمر در گروه کنترل $61/8 \pm 0/6 \text{ min}$ تقریباً یک ساعت و در گروه آزمایش $324 \pm 5/2 \text{ min}$ بیش از پنج ساعت به دست آمد. میانگین نیمه‌عمر تیوپنتال بین دو گروه کنترل و آزمایش تفاوت معنی‌داری ($P < 0/05$) را نشان داد، به نحوی که رتبه‌ی

می توان به تأثیر فنیل بوتازون بر تغییرات فاکتورهای فارماکوکینتیک تیوپنتال اطمینان حاصل کرد.

در این مطالعه، اندازه گیری غلظت تیوپنتال در دو گروه کنترل و آزمایش و برخی از فاکتورهای فارماکوکینتیک از جمله ضریب حذف دارو، نیمه عمر، حجم توزیع و کلیرانس محاسبه گردید. نتایج به دست آمده نشان داد که در تمام چهار فاکتور فارماکوکینتیک اختلاف آماری معنی داری بین گروه آزمایش و گروه کنترل وجود دارد. به طوری که این اختلاف برای سرعت حذف دارو در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان داد ($P < 0.05$). نیمه عمر در گروه آزمایش نسبت به کنترل افزایش معنی داری داشت. حجم توزیع تیوپنتال در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل افزایش یافت. از این رو می توان نتیجه گرفت که حضور فنیل بوتازون موجب افزایش حجم توزیع و متعاقباً کاهش غلظت اولیه تیوپنتال می شود. متعاقب افزایش حجم توزیع به دلیل تمایل تیوپنتال به بافت عضله و چربی سرعت حذف دارو کم تر و به تبع نیمه عمر دارو در گروه آزمایش افزایش می یابد. همچنین سرعت پاک سازی تیوپنتال (کلیرانس دارو) در گروه آزمایش نسبت به کنترل کاهش معنی داری را نشان داد ($P < 0.05$).

در مطالعه ای با عنوان بررسی تداخل دارویی فنیل بوتازون بر پارامترهای کلینیکی بازگشت از بیهوشی تیوپنتال که روی سگ های ماده ی ولگرد با وزن ۲۴-۸ کیلوگرم انجام شد، اعلام شد زمان ریکاوری تیوپنتال در گروه تداخل با فنیل بوتازون بیش تر از گروه کنترل بود. همچنین زمان ریکاوری در سگ های بالای ۱۸ کیلوگرم بیش تر از سگ های با وزن کم تر از ۱۸ کیلوگرم شد. در این مطالعه علت احتمالی این اختلاف را به حلالیت در چربی بالای تیوپنتال نسبت داده شد به نحوی که در شرایط تداخل دارویی فنیل بوتازون به سبب افزایش فرم آزاد تیوپنتال، زمان ریکاوری افزایش می یابد (Raeeszadeh et al. 2013).



نمودار ۵: مقایسه میانگین وزن و فاکتورهای کینتیک تیوپنتال

بین گروه کنترل و آزمایش سگ های ماده

وزن بدن (Kg)، ضریب حذف (min^{-1})، نیمه عمر (min)، حجم توزیع (ml/kg)، کلیرانس تیوپنتال (ml/min)
* اختلاف آماری معنی دار ($P < 0.05$) بین گروه کنترل و آزمایش در پارامترهای فارماکوکینتیک تیوپنتال

بحث

امروزه توجه به تداخل دارویی (Drug interaction) یکی از مهم ترین جنبه های درمان است. تداخلات فارماکوکینتیک یکی از انواع تداخلات بوده که می تواند علاوه بر تغییر کینتیک دارویی موجب تغییر مقدار تأثیر دارو گردد. لذا اطلاع از تداخلات دارویی و بررسی موارد مرتبط، به انتخاب مسیر صحیح درمان کمک می کند (Teatro 2001).

در روش های معمول مصرف دارو، دارو در سراسر بدن توزیع و تمام بخش های بدن تحت تأثیر آن قرار می گیرد. در موارد تداخلات دارویی شاید با استفاده از فناوری نانو بتوان به دارورسانی هدفمند دست یافت و میزان انتشار دارو را محدود نمود و به تبع، عوارض جانبی آن را کاهش داد (معتکف کاظمی ۱۳۸۸، غفاری و همکاران ۱۳۹۲). دوز مورد نیاز و متابولیسم تیوپنتال می تواند تحت تأثیر عواملی از قبیل کاهش حجم خون، سوختگی، ازتمی، نارسایی کبدی، کاهش پروتئین خون و تداخلات دارویی تغییر کند. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر تداخل دارویی فنیل بوتازون بر فاکتورهای کینتیک تیوپنتال در سگ ماده بود.

در این پژوهش با توجه به انجام آزمایشات هماتولوژی و بیوشیمیایی سگ ها و تأیید سلامت نسبی بدنی آنها

حذف دارو $11/5 \pm 1$ ساعت، کلیرانس $0/150 \pm 0/063$ لیتر بر دقیقه گزارش شد (Morgan et al. 1981). بر اساس مطالعات انجام شده، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی با میزان باند بالا به پروتئین می‌توانند در بیهوشی با تیوپنتال سبب افزایش زمان خواب در حیوانات آزمایشگاهی می‌شود. بنابراین لازم است میزان تجویز داروی تیوپنتال کاهش یابد (Branson et al. 2001). در مطالعه‌ی اخیر نیز با توجه به باند بالای فنیل بوتازون با پروتئین‌های پلاسما ($>95\%$) می‌توان گفت حضور فنیل بوتازون نیز سبب افزایش نیمه‌عمر و حجم توزیع تیوپنتال می‌شود.

با توجه به کاربرد داروهای ضد درد و ضدالتهاب قبل یا در حین بیهوشی به عنوان کنترل کننده‌ی درد بعد از عمل، مطالعات مختلفی در خصوص تأثیر این داروها بر انواع داروهای بیهوشی انجام شده است. به عنوان مثال در مطالعه‌ی دیگر، تجویز داروهای ضدالتهاب مانند کتورولاک سبب کاهش دوز داروی بیهوشی استنشاقی ایزوفلوران در عمل جراحی واژینال هیستریکتومی گزارش شد (Moss et al. 1992). از طرفی در مطالعه‌ی دیگر تجویز کاپروفن قبل از عمل جراحی سبب کاهش MAC هالوتان و ایزوفلوران در سگ، نشد (Ko et al. 2000). تجویز داروی کتوپروفن در عمل، جراحی برداشت تخمدان در سگ سبب کاهش دوز مورد نیاز تیوپنتال نمی‌شود. اما در ۴ و ۶ ساعت بعد از عمل درد در گروه کتوپروفن نسبت به سالین نرمال کاهش معنی‌داری را نشان داد اما این مسئله در زمان‌های دیگر با گروه کنترل معنی‌دار نبود (Lemke et al. 2002).

بر اساس این مطالعه، حضور فنیل بوتازون سبب افزایش نیمه‌عمر تا حدود ۵ برابر، کاهش سرعت حذف دارو تا حدود ۶۰ درصد و کاهش کلیرانس داروی تیوپنتال تا حدود ۵۰ درصد در گروه آزمایش نسبت به کنترل در سگ ماده شد. به نحوی که اصلاح و کاهش دوز تیوپنتال در شرایط استفاده از فنیل بوتازون در سگ ماده پیشنهاد می‌شود.

در مطالعه‌ی دیگری در سال ۱۹۹۳ توسط Hu و همکاران، ممانعت تأثیر ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی بر کاهش میزان اتصال تیوپنتال به پروتئین‌های پلاسما در انسان گزارش گردید. در این تحقیق چهار دارو از گروه ضدالتهاب غیراستروئیدی به نام‌های ناپروکسن، ایبوپروفن، اسیدسالیسیلیک و آسپرین باعث افزایش معنی‌دار فرم آزاد تیوپنتال شدند.

در مطالعه‌ای که Khan و همکاران در سال ۲۰۰۸ انجام دادند، اعلام نمودند که تداخلات دارویی سبب تغییر در میزان اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسما از جمله آلبومین شده که نتیجه‌ی آن می‌تواند بر سرعت حذف دارو تأثیرگذار باشد. بر اساس نتایج مطالعه‌ی اخیر نیز حضور فنیل بوتازون برای اتصال به آلبومین سبب، کاهش سرعت حذف دارو در گروه آزمایش سگ‌ها شد.

Morgan و همکارانش در سال ۱۹۸۱ در مورد فارماکوکینتیک و اتصال به پروتئین پلاسما در بیهوشی با تیوپنتال روی بیماران تحت جراحی تحقیقی انجام دادند. فاکتورهای فارماکوکینتیکی و اتصال به پروتئین‌های پلاسما در مورد تیوپنتال برای ۴ بیمار جنس ماده که برای القای بیهوشی عمل جراحی روده از تیوپنتال استفاده شده بود، با میزان اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسما در افراد سالم داوطلب با کمک روش دیالیز تعادلی و اولترافیلتراسیون اندازه‌گیری شد. غلظت پلاسمایی تیوپنتال نیز با روش HPLC فاز معکوس اندازه‌گیری شد. در افراد سالم میزان اتصال دارو به پروتئین پلاسما به غلظت وابسته است. درصد باند شده معادل $96/7$ درصد ($n=4$) در غلظت 150 میکروگرم بر میلی‌لیتر پلاسما بود. بنابراین، سایت‌های اتصال دارو به پروتئین پلاسما در حین توزیع دارو به سرعت اشغال می‌گردد. میزان باند دارو به پروتئین پلاسما در بیماران تحت جراحی مانند افراد سالم بود. میانگین پارامترهای فارماکوکینتیکی در بیماران تحت جراحی: حجم توزیع اولیه $13/81 \pm 9/4$ لیتر، حجم توزیع ظاهری 2331 ± 98 لیتر، حجم توزیع در زمان غلظت ثابت یا پلاتو $97/51 \pm 40$ لیتر، نیمه‌عمر

بوتازون، توجه به دوز تیوپنتال در این تداخل دارویی پیشنهاد می‌گردد.

در یک نتیجه‌گیری کلی می‌توان گفت، تداخل دارویی فنیل بوتازون اثرات چشم‌گیری بر فاکتورهای فارماکوکینتیک تیوپنتال می‌گذارد، بنابراین توجه به تنظیم دوز و کاهش آن در این تداخل توصیه می‌شود.

استفاده از آرامبخش‌ها مانند بنزودیازپین یا کلونیدین، شرایط بیمار، سن، جنس و توده‌ی بدن از نظر چاقی و لاغری مواردی است که در تعدیل و اصلاح دوز تیوپنتال در مطالعات انجام شده عنوان گردیده است (Bruce et al. 1980). در این مطالعه نیز با توجه به تغییرات قابل توجه فاکتورهای فارماکوکینتیک تیوپنتال در حضور فنیل

منابع

- pharmacotherapeutic selection. Southern Medical Journal, 94(8): 756-70.
- Bruce, A.; Andersson, M.; Arvidsson, B. and Isaksson, B. (1980). Body composition. Prediction of normal body potassium, body water and body fat in adults on the basis of body height, body weight and age. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 40: 461-473.
- Caldwell, J.; Gardner, I. and Swales, N. (1995). An introduction to drug disposition: the basic principles of absorption, distribution, metabolism, and excretion. Toxicol. Pathol, 23(2): 102-114.
- Coppa, G.; Testa, R.; Gambini, A.M.; Testa, I.; Tocchini, M. and Bonfigli, A.R. (2001). Fast, simple and cost-effective determination of thiopental in human plasma by a new HPLC technique. Clinical Chimica Acta: International Journal of Clinical Chemistry, 305(1-2): 41-45.
- Fischer, H.B. and Simanski, C.J. (2005). A procedure-specific systemic review and consensus recommendation for analgesia after total hip replacement. Anesthesia, 60(12): 1189-1202.
- Hu, O.Y.; Chu, K.M.; Liu, H.S.; Chiao, S.F.; Ho, W. and Ho, S.T. (1993). Reinduction of hypnotic effects of thiopental with NSAIDs by decreasing thiopental plasma protein binding in humans. 37(3): 258-261.
- Khan, S.A.; Epstein, J.H.; Olival, K.J.; Hassan, M.M.; Hossain, M.B.; Rahman, K.B.M.A. et al. (2011). Hematology and serum chemistry reference values of stray dogs in Bangladesh. Open Veterinary Journal, 1: 13-20.
- Khan, S.N.; Islam, B.; Rajeswari, M.R.; Usmani, H and Khan, A.U. (2008). Interaction of anesthetic supplement thiopental with human serum albumin. Acta Biochimica Polonica. 55(2): 399-409.
- معتکف کاظمی، نگار (۱۳۸۸). نانو حامل‌ها در سیستم‌های دارورسانی، ماهنامه فناوری نانو، شماره ۱۴۸، صفحات ۳۸-۴۱.
- غفاری، مصطفی؛ خسروانی‌زاده، علی؛ قرایی، احمد؛ صالحی، حسن؛ ابطحی، بهروز و راهداری، بهروز (۱۳۹۲). اثرات بیهوش کننده اسانس میخک بارگذاری شده با نانو ذرات آهن در ماهی آنجل، مجله دامپزشکی ایران، دوره نهم، شماره ۳، صفحات ۸۹-۸۱.
- حیدری، بختیار؛ پیغان، رحیم؛ اسماعیلی‌راد، امین؛ نجف-زاده‌ورزی، حسین؛ بیتا، سراج و پورمهدی‌بروجنی، مهدی (۱۳۹۳). تأثیر استفاده از اشکال مختلف اکسید منیزیم بر بیهوشی بچه ماهی‌های کپور معمولی با کتامین. مجله دامپزشکی ایران، دوره دهم، شماره ۱، صفحات ۳۰-۲۳.
- Altmayer, P.; Büch, U. and Büch, H.P. (1987). Sensitive HPLC assay for thiopental in human serum after simple preparation of the samples. Its application for clinical research. Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 9(12): 817-822.
- Arrijoja-Dechert, A. editor. (2003). Compendium of veterinary products, CD edition. Port Huron, MI: North American Compendiums, Inc.
- Branson, K.R.; Gross, M.E. and Booth, N.H. (2001). Opioid analgesics. In: Adams, H. R. (Ed), Veterinary pharmacology and therapeutics, 8th Edition, Iowa State university Press, Ames, USA. Pp: 274-310
- Barkin, R.L. and Barkin, D. (2001). Pharmacologic management of acute and chronic pain: focus on drug interactions and patient-specific

- Ko, J.C.; Lange, D.N.; Mandsager, R.E.; Payton, M.E.; Bowen, C.; Kamata, A. et al. (2000). Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217: 1025-1028.
- Lemke, K.A.; Runyon, C.L. and Horney, B.S. (2002). Effects of preoperative administration of ketoprofen on anesthetic requirements and signs of postoperative pain in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(9) 1: 1268-1275.
- Morgan, D.J.; Blackman, G.L.; Paull, J.D. and Wolf, L.J. (1981). Pharmacokinetics and plasma binding of thiopental. II: Studies at cesarean section. *Anesthesiology*, 54(6): 474-480.
- Moss, J.T.; Baysinger, C.L.; Boswell, G.W. and Sayson, S. (1992). Possible intraoperative anesthetic-sparing effect of parenteral ketorolac. *The Annals of Pharmacotherapy*, 26: 922-924.
- Raezadeh, M.; Rajaian, H.; Fattahian, H.R. and Safi, SH. (2013). Interaction between phenylbutazone and thiopental sodium in female stray dogs: The effect on the recovery from anesthesia. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, 19 (5): 779-782.
- Reitman, M.L.; Chu, X.; Cai, X.; Yabut, J.; Venkatasubramanian, R.; Zajic, S. et al. (2011). Rifampin's acute inhibitory and chronic inductive drug interactions: experimental and model-based approaches to drug-drug interaction trial design. *Clinical Pharmacology Therapeutics*, 89(2): 234-242.
- Ross, L.G. and Ross, B. (2008). *Anaesthetic and sedative techniques for aquatic animals*. Blackwell Publishing, 3th Edition: 137-149.
- Teatro, D.E. (2001). *Drug interaction facts*. 1st edition. Nolters Kluwer. Philadelphia, Pp: 1075-1093.

The effect of drug interactions of phenylbutazone on pharmacokinetics parameters of thiopental sodium in female dog

Moradinejade, S.¹; Raeeszadeh, M.² and Rajaian, H.³

Received: 05.11.2016

Accepted: 22.04.2017

Abstract

Pharmacokinetics drug interactions are one of the most important drug interactions in clinical pharmacology science which can consequently affect the pharmacological activities of drugs. The aim of this study was to investigate the effect of phenylbutazone on various pharmacokinetics parameters of thiopental in drug interactions in female dogs. On this basis, eight female dogs were randomly divided into two groups (control and test groups). The biochemical and hematological parameters were measured and were found to be at the normal range. Normal saline of 0.9% (0.1 ml/kg) and thiopental sodium of 5% (0.34 ml/kg) were intravenously administered to animals in the control group. An equivalent dose of thiopental sodium was also administered following the injection of phenylbutazone 20% via the same route. Serum was separated by centrifugation and thiopental concentration was measured using HPLC method. Pharmacokinetics factors including the rate of elimination, half-life, volume of distribution, and clearance were calculated using non-compartmental analysis of the concentration-time curves. The results of this study showed that in comparison with the control group, half-life, distribution volume of thiopental were significantly increased in the test group ($P < 0.05$). The elimination rate of the thiopental and clearance were also reduced in test group compared to control group significantly ($P < 0.05$). Therefore, phenylbutazone increases half-life and volume of distribution of thiopental in female dog.

Key words: Thiopental, Pharmacokinetics, Phenylbutazone, Female dog

1- DVM, Faculty of Veterinary Medicine, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran

2- Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran

3- Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

Corresponding Author: Raeeszadeh, M., E-mail: vet_mr@yahoo.com