

مطالعه تأثیر فنیل بوتازون بر شاخص‌های مختلف فارماکوکینتیک تیوپنتال در سگ نر

منصور خورشیدی مطلق^۱، مهدیه رئیس‌زاده^{۲*}، حمید رجاییان^۳

۱. دانش‌آموخته دکتری عمومی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج- ایران.
۲. استادیار، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج- ایران.
۳. استاد، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز- ایران.

پذیرش: ۲۵ آبان‌ماه ۹۸

دریافت: ۲۶ اسفندماه ۹۷

چکیده

برهمکنش‌های دارویی می‌تواند روی عوامل فارماکوکینتیک داروهای بی‌هوشی تأثیر گذارد. هدف از این پژوهش بررسی تأثیر فنیل‌بوتازون بر عوامل فارماکوکینتیک تیوپنتال در سگ نر بود. دوازده قلاده سگ نر به‌صورت تصادفی به دو گروه (کنترل و آزمایش) تقسیم شد. سلامتی حیوانات با انجام آزمایش‌های کلینیکی تأیید گردید. در گروه کنترل سالی‌نرمال ۰/۱ میلی‌لیتر بر کیلوگرم قبل از تجویز داخل وریدی، تیوپنتال ۱۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم و در گروه آزمایش فنیل‌بوتازون ۲۰ درصد به میزان ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل وریدی تزریق شد. پس از بی‌هوشی نمونه‌های خون در فواصل زمانی مشخص جمع‌آوری و سپس با سانتریفیوژ سرم آن جداسازی شد. غلظت تیوپنتال با روش HPLC اندازه‌گیری گردید. سرعت حذف دارو، نیمه‌عمر، حجم توزیع و کلیرانس به‌صورت غیرمحفظه‌ای با نمودار غلظت-زمان تیوپنتال به دست آمد. نتایج نشان از اختلاف بین شاخص‌های فارماکوکینتیک تیوپنتال در گروه آزمایش و کنترل داشت به‌نحوی که سرعت حذف دارو و کلیرانس در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل کاهش اما نیمه‌عمر و حجم توزیع در گروه آزمایش افزایش یافت. این مسأله ممکن است نتیجه جابجایی جایگاه‌های پیوندیافته فنیل‌بوتازون باشد، در نتیجه عوامل فارماکوکینتیک و همچنین مدت زمان عملکرد تیوپنتال تغییر یابد.

واژه‌های کلیدی: فارماکوکینتیک، تداخل دارویی، تیوپنتال، فنیل‌بوتازون، سگ نر.

مقدمه

فارماکولوژیکی دارویی مرتبط با زمانی است که دارو گیرنده‌ی ویژه‌ی خود را در بافت‌ها اشغال می‌کند. اتصال دارو با پروتئین‌های پلاسما می‌تواند توزیع دارو را محدود کند به نحوی که با افزایش پیوند با پروتئین‌های پلاسما توزیع دارو کاهش یافته و بالعکس با کاهش میزان باند با پروتئین‌های پلاسما کارآیی درمانی دارو به سبب افزایش فرم آزاد دارو بیشتر می‌شود (۱۱).

در زمان بی‌هوشی از چندین دارو از گروه‌های مختلف استفاده می‌شود، به‌علاوه در زمان جراحی، حیوانات داروهای مختلفی را نیز دریافت می‌کنند. داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) یکی از گروه‌های وسیع و پرکاربرد دارویی در این میان است. تداخلات دارویی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیکی مختلفی از این

در شرایطی که برای بیماران از چند نوع دارو استفاده می‌شود، خطر برهمکنش‌های دارویی افزایش می‌یابد. در نظر گرفتن سازوکار تداخلات دارویی می‌تواند موجب پیش‌گویی پیامدهای مصرفی در شرایط درمان‌های ترکیبی دارویی در شرایط بالینی شود، به‌نحوی که تداخلات دارویی جزئی از مباحث فارماکولوژی بالینی به شمار می‌رود.

معمول‌ترین تداخلات دارویی که اتفاق می‌افتد مربوط به تداخلات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیکی است که می‌تواند ناشی جابجایی داروها از جایگاه‌های پیوند به پروتئین‌های پلاسما باشد (۴ و ۷). پدیده اتصال با پروتئین‌های پلاسمایی می‌تواند به‌طور مستقیم اثر بر فارماکوکینتیک و کارآیی درمان داشته باشد. فعالیت



(۱۹).

غلظت تیوپنتال با روش HPLC در سرم اندازه‌گیری شد. فاز متحرک استیک اسید ۱٪ و استونیتریل به نسبت ۶۰ به ۴۰ بود. این ترکیبات قبل از استفاده تحت خلأ با کاغذهای صافی با قطر منافذ ۰/۴۵ میکرومتر گاز زدایی شد. مقدار ۱۰۰ میکرولیتر از سرم را با ۲۰۰ میکرولیتر محلول رسوب‌دهنده پروتئین که شامل ۱۰۰ میلی‌لیتر متانول و ۱ میلی‌لیتر اتیلن گلیکول و نیم گرم سولفات روی بود، به مدت ۱۰ ثانیه مخلوط شد، سپس ۲۰۰ میلی‌لیتر تری کلرواستیک اسید به آن اضافه شد، آن‌گاه به مدت ۲۰ ثانیه ورتکس شدید شد و با دور ۴۵۰۰g به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید. ۲۰۰ میکرولیتر از محلول به دستگاه HPLC (مدل 1260 Infinity LC ساخت شرکت Agilent) با ستون C18 همراه با آشکارساز UV و طول موج ۲۶۰ نانومتر تزریق شد (۱).

برای اندازه‌گیری غلظت تیوپنتال، ابتدا نمودار غلظت بر حسب زمان به صورت غیرمحفظه‌ای برای تیوپنتال رسم شد. با کمک شیب نمودار سرعت حذف داروی تیوپنتال (Kel) محاسبه شد، سپس با فرمول $0/69/kel$ نیمه عمر داروی تیوپنتال اندازه‌گیری شد. با استفاده از کسر دوز بر غلظت در زمان صفر، حجم توزیع داروی تیوپنتال به دست آمد. از حاصل ضرب حجم توزیع در سرعت حذف دارو، میزان کلیرانس تیوپنتال از خون محاسبه شد (۷ و ۱۳). اطلاعات به دست آمده از پژوهش با نرم‌افزار SPSS 18 و Non-paired student t-test تجزیه و تحلیل آماری شد. سطح معنی‌داری $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج شاخص‌های بیوشیمیایی و هماتولوژی در سگ‌های گروه کنترل و آزمایش، نشان داد که این شاخص‌ها در حیوانات گروه کنترل و آزمایش در محدوده نرمال است به نحوی که سلامت نسبی حیوانات قبل از بی‌هوشی تأیید شد (۲، ۱۳ و ۱۴). نمودار غلظت تیوپنتال برحسب زمان در گروه کنترل و آزمایش در نمودار ۱ و ۲ مشخص شده است.

شاخص‌های مختلف فارماکوکینتیک تیوپنتال در جدول شماره ۱ بیان شده است. میانگین سرعت حذف تیوپنتال

گروه داروها در پژوهش‌های مختلف گزارش شده است باربیتورات‌ها یکی از داروهای بی‌هوشی تزریقی، آرام‌بخش و ضد تشنج هستند که اثرات بی‌دردی مناسبی از آن‌ها وجود ندارد (۳). تیوپنتال از گروه باربیتورات‌ها می‌تواند به‌عنوان داروی بی‌هوشی سریع‌الاثربا دوره تأثیر کوتاه در این میان اهمیت ویژه‌ای دارد.

فنیل بوتازون یکی از داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی است که سبب کاهش دردهای ملایم و متوسط عضلانی-اسکلتی و به‌ویژه به‌عنوان درمان دردهای بعد از عمل در حیواناتی مانند سگ، اسب و گوساله، استفاده می‌شود (۱۹)؛ بنابراین هدف از این پژوهش بررسی تأثیر فنیل بوتازون بر شاخص‌های فارماکوکینتیک تیوپنتال در سگ نر بود.

مواد و روش کار

در این پژوهش از ۱۲ قلاده سگ نر (سن ۲-۱ سال) با وزن ۱۸-۲۴ کیلوگرم استفاده شد. حیوانات به صورت تصادفی به دو گروه مساوی کنترل و آزمایش تقسیم شدند. این پژوهش مورد تأیید جامعه حمایت از حیوانات با کد IAEC- 1-12/2 قرار گرفت. نشانه‌های بالینی از جمله ضربه قلب، تنفس، دما و پاراکلینیکی از جمله آنزیم‌های کبدی (ALT, AST)، هموگلوبین، هماتوکریت، تعداد گلبول‌های قرمز و سفید ارزیابی گردید و بدین ترتیب سلامت نسبی حیوانات قبل از آزمایش تأیید شد.

در گروه آزمایش ۵ دقیقه قبل از تجویز داروی بی‌هوشی، تیوپنتال ۵٪ با دوز ۱۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داروی فنیل بوتازون ۲۰ درصد با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل وریدی تزریق شد. در گروه کنترل به‌جای فنیل بوتازون از سالیین نرمال ۰/۹ درصد به میزان ۰/۱ میلی‌لیتر به ازای کیلوگرم استفاده شد.

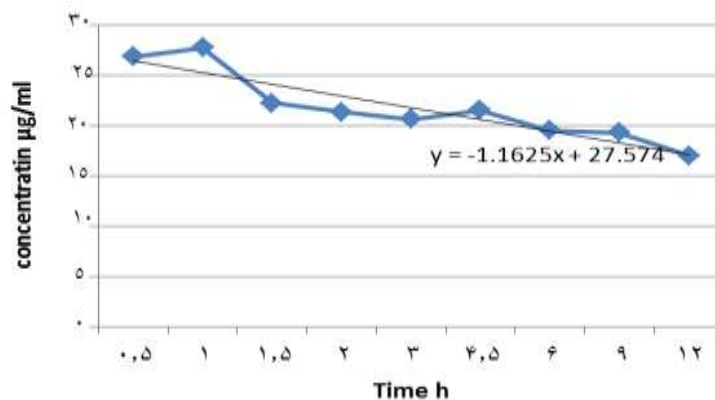
بعد از تزریق تیوپنتال در بازه‌های زمانی ۰/۵، ۱، ۱/۵، ۲، ۳، ۴/۵، ۶، ۹ و ۱۲ ساعت، به میزان ۵ میلی‌لیتر خون از سیاهرگ سفالیک حیوان گرفته شد. بعد از سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰g به مدت ۱۰ دقیقه سرم جداسازی و در دمای ۲۰-درجه به‌منظور اندازه‌گیری غلظت تیوپنتال نگه‌داری شد.

در گروه کنترل و آزمایش به ترتیب $1/16 \text{ h}^{-1}$ و $0/69 \text{ h}^{-1}$ شد. میانگین نیمه عمر داروی تیوپنتال در گروه آزمایش 1 h شد. این مقدار نسبت به گروه کنترل $0/6 \text{ h}$ حدوداً دو برابر افزایش را نشان می دهد. با توجه به کاهش غلظت تیوپنتال در زمان صفر در گروه آزمایش ($16 \pm 3/12$) نسبت به گروه کنترل $24 \pm 2/43$ میکروگرم بر میلی لیتر، حجم توزیع تیوپنتال در گروه آزمایش $0/94 \text{ L}$ و در گروه کنترل $0/66 \text{ L}$ به دست آمد که نشان دهنده افزایش آن در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل بود. در خصوص کلیرانس تیوپنتال در گروه آزمایش $0/64 \text{ L/h}$ و در گروه کنترل $0/76 \text{ L/h}$ شد (جدول ۲)؛ بنابراین سرعت حذف داروی تیوپنتال در گروه آزمایش کمتر از گروه کنترل، اما نیمه عمر تیوپنتال در گروه آزمایش بیشتر از گروه کنترل شد ($P < 0/05$). حجم توزیع داروی تیوپنتال در گروه آزمایش بیشتر از گروه کنترل بود و این اختلاف معنی داری شد. میزان پاک سازی داروی تیوپنتال (کلیرانس) در گروه آزمایش اختلاف معنی داری با گروه کنترل نداشت ($P > 0/05$).

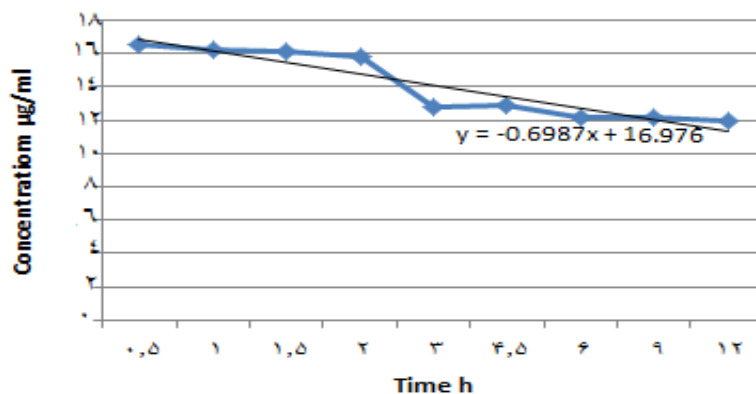
جدول ۱- شاخص های فارماکوکینتیک تیوپنتال گروه کنترل و آزمایش

کلیرانس (L/h)	حجم توزیع (L/Kg)	نیمه عمر (h)	سرعت حذف (h^{-1})	گروه ها (وزن)
$0/64 \pm 0/003$	$0/94 \pm 0/038^a$	$1/01 \pm 0/090^a$	$0/69 \pm 0/090^a$	تیمار ($19/7 \pm 0/8$ کیلوگرم)
$0/76 \pm 0/005$	$0/66 \pm 0/012^b$	$0/60 \pm 0/050^b$	$1/16 \pm 0/120^b$	کنترل ($18/7 \pm 0/7$ کیلوگرم)

گروه تیمار: دریافت فنیل بوتازون 20 میلی گرم بر کیلوگرم 5 دقیقه قبل از تجویز 17 میلی گرم بر کیلوگرم تیوپنتال. گروه کنترل: دریافت سالین نرمال $0/9$ درصد 5 دقیقه قبل از تجویز 17 میلی گرم بر کیلوگرم تیوپنتال. ^{a,b}حروف نامشابه در هر ستون بیان گر اختلاف آماری معنی دار بین دو گروه کنترل و تیمار است ($P < 0/05$).



نمودار ۱- نمودار غلظت برحسب زمان تیوپنتال به صورت غیر محافظه ای در گروه کنترل



نمودار ۲- نمودار غلظت برحسب زمان تیوپنتال به صورت غیر محافظه ای در گروه آزمایش

بحث

پلازما فرضیه محتمل تری برای این تداخل دارویی باشد (۱۲ و ۱۷).

Buherer و همکاران در سال ۱۹۹۴ گزارش کردند که تداخل بین دکس متومیدین و تیوپنتال، سبب کاهش دوز تیوپنتال برای انجام بی‌هوشی به سبب تغییرات شاخص‌های فارماکوکینتیک از جمله حجم توزیع و کلیرانس است (۵).

Marsot و همکاران در سال ۲۰۱۳ در پژوهش خود با تأثیر دادن امپرازول و تیوپنتال بر تعدادی از بیماران با افزایش فشار داخل مغزی، دریافتند که حجم توزیع و نیمه عمر تیوپنتال در این تداخل دارویی افزایش می‌یابد (۱۵). Yu و همکاران در پژوهش خود، افزایشی ۳ تا ۴ برابری در حجم توزیع تیوپنتال در زمان حضور سولفادی متوکسین گزارش دادند، اما کلیرانس تیوپنتال به نصف نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (۱۸).

Raezadeh و همکاران در سال ۲۰۱۳ اعلام کردند که تداخل بین فنیل بوتازون و تیوپنتال سبب افزایش فرم غیرباند تیوپنتال و سبب افزایش سرعت توزیع تیوپنتال در بافت مغز و افزایش مدت زمان بی‌هوشی در سگ می‌شود. به نحوی که زمان ریکاوری در سگ‌های سنگین وزن تر نسبت به وزن کمتر بیشتر شده است (۱۶). در پژوهش Hu و همکاران در سال ۱۹۹۳ تداخل داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی با تیوپنتال را سبب کاهش میزان باند تیوپنتال با پروتئین‌های پلازما دانستند. آنان از بین ۱۴ داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)، ناپروکسن، سالیسیلیک اسید و آسپرین را سبب افزایش فرم آزاد تیوپنتال در پلاسمای انسان گزارش دادند به نحوی که سبب افزایش عمق بی‌هوشی تیوپنتال و افزایش زمان ریکاوری از بی‌هوشی تیوپنتال شد (۱۲).

بر اساس نتایج به دست آمده، اختلاف در شاخص‌های فارماکوکینتیک تیوپنتال در سگ نر در زمان حضور فنیل بوتازون سبب جابجایی اتصال دارو روی پروتئین‌های پلازما شد. این امر موجب افزایش فرم آزاد داروی تیوپنتال و افزایش طول مدت عمل و ریکاوری از تیوپنتال در شرایط کلینیکی در سگ می‌شود.

قدردانی و تشکر

فنیل بوتازون یکی از داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی است. این دارو دارای قابلیت‌های بالا در ایجاد تغییرات فارماکوکینتیک داروهای دیگر است (۸) که این تداخلات می‌تواند اثرات مثبت و منفی بر ویژگی‌های فارماکولوژی گذارد.

در این پژوهش تداخلات فارماکوکینتیک تیوپنتال با فنیل بوتازون بررسی شد. با توجه به شاخص‌های بیوشیمیایی و هماتولوژیکی حیوانات قبل از بی‌هوشی، سلامت نسبی حیوانات تأیید شد (۲، ۱۲ و ۱۳)؛ بنابراین تغییرات دیده شده بین گروه آزمایش و کنترل را می‌توان به نتیجه تداخل این دو دارو نسبت داد (۳، ۶ و ۸).

شاخص‌های مختلف فارماکوکینتیک تیوپنتال از جمله سرعت حذف دارو، نیمه عمر، حجم توزیع و کلیرانس در گروه آزمایش و زمان حضور فنیل بوتازون نسبت به گروه کنترل متفاوت شد، به نحوی که سرعت حذف تیوپنتال در گروه آزمایش کمتر از کنترل اما نیمه عمر آن نسبت به گروه کنترل افزایش یافت. حجم توزیع تیوپنتال در گروه آزمایش بیشتر از کنترل و در عوض میزان پاک‌سازی دارویی آن (کلیرانس) در گروه آزمایش نسبت به کنترل کاهش یافت.

نتایج به دست آمده از این پژوهش، غلظت خونی تیوپنتال در زمان صفر در گروه آزمایش نسبت به کنترل کاهش را نشان می‌دهد و این مسأله با توجه به کاهش مخرج کسر، سبب افزایش حجم توزیع تیوپنتال در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل شده است. یکی از دلایل ممکن برای این مسأله رقابت در باند این دو دارو روی پروتئین پلازما (آلبومین) است به نحوی که فرم آزاد دارو بیشتر می‌شود و به دنبال این مسأله با توجه به تمایل بافتی تیوپنتال به مغز و بافت چربی میزان کلیرانس آن کاهش می‌یابد. نتایج به دست آمده، نشان‌دهنده تداخل دارویی فنیل بوتازون و تیوپنتال بود که اساس این تداخل به صورت فارماکوکینتیک بود، اما نتیجه آن احتمالاً تغییر تأثیرات فارماکولوژیکی داروی تیوپنتال از جمله طول مدت اثر بی‌هوشی است که در این مطالعه با افزایش مدت زمان ریکاوری حیوانات در گروه آزمایش نسبت به کنترل همراه بود (۱۷). به نظر می‌رسد رقابت برای باند با پروتئین‌های

- J. Proc Soc Exp Biol Med; 1973; 143: 667-671.
- 8-Coakley, CS; Alpert, S; Bolins, TS; Circulatory responses during anesthesia and patients on rauwolfia therapy. J. AMA; 1956; 161: 1143-1144.
- 9-Gabrielsson and Weiner. "PK/PD Data Analysis: Concepts and Applications". Apotekarsocieteten, Stockholm, Sweden, 2000.
- 10-Giacomini, KM; Huang, SM; Tweedie, DJ. et al; Membrane transporters in drug development. Nat Rev Drug Discov; 2010; 9(3):215-36.
- 11-Haq, SA and Sharma, SK; Pharmacokinetics of ceftazidime in buffalo calves following intravenous and intramuscular administration. Iranian J Vet Res; 2014; 15. 1(46): 18-22.
- 12-Hu, OY; Chu, KM; Liu, HS; et al; Reinduction of hypnotic effects of thiopental with NSAIDs by decreasing thiopental plasma protein binding in humans. Acta Anaesthesiol Scand, 1993; 37(3): 258-6.
- 13-Khan, SA; Epstein, KJ; Olival, MM; et al; Hematology and serum chemistry reference values of stray dogs in Bangladesh. Open Vet J; 2011; 1: 13-20.
- 14-Lumsden, JH; Mullen, K; McSherry, BJ; Canine hematology and biochemistry reference values. Can J Comp Med; 1997; 43: 125-131.

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج به سبب تأیید و حمایت پایان‌نامه دکتری عمومی دامپزشکی تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

منابع

- 1-Altmyer, P; Büch, U; Büch, HP; Sensitive HPLC assay for thiopental in human serum after simple preparation of the samples. Its application for clinical research. Clin Pharmacol; 1987; 9(12): 817-22.
- 2-Ariyibi, AA; Oyeyemi, MO and Ajadi RA; A comparative study of some hematology and biochemical parameters of clinically healthy Alsatian and local dogs. Afr. J. Biomed. Res; 2011; 5: 145-147.
- 3-Boothe, DM; Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 2001; 14: 293.
- 4-Bovill, JG; Adverse drug interactions in anesthesia. J. Clin Anesth; 1997; 9(6 Suppl): 3S-13S.
- 5-Bührer, M1; Mappes, A; Lauber, R; Dexmedetomidine decreases thiopental dose requirement and alters distribution pharmacokinetics. J. Anesthesiol; 1994; 80(6): 1216-27.
- 6-Campesi, I; Fois, M; Franconi, F; Sex and gender aspects in anesthetics and pain medication. J. Handb Exp Pharmacol; 2012; 214: 265-78.
- 7-Chaplin, MD; Roszkowski, AP; Richards, RK; Displacement of thiopental from plasma proteins by nonsteroidal anti-inflammatory agents.



- by sodium thiopental in male dogs. JCom Pathol; 2012; 9 (4): 847-856.
- 18-Yu, HY; Sawada, Y; Sugiyama, Y; Effect of sulfadimethoxine on thiopental distribution and elimination in rats. J Pharm Sci; 1981; 70 (3): 323-6.
- 19-Verbeeck, RK; Pharmacokinetic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Pharmacokinet; 1990; 19(1): 44-66.
- 15-Marsot, A; Goirand, F; Milési, N; et al; Interaction of thiopental with esomeprazole in critically ill patients. Eur J Clin Pharmacol; 2013; 69(9): 1667-72.
- 16-Raeeszadeh, M; Rajaian, H; Fattahian, HR; et al; Interaction Between Phenylbutazone and Thiopental Sodium in Female Stray Dogs: The effect on the recovery from anesthesia. Kafkas Univ Vet Fak Derg; 2013; 19 (5): 779-782.
- 17-Raeeszadeh, M; Rajaian, H; Fattahian, HR; The effect of Phenylbutazone on clinical parameters of anesthesia caused

Studing of the effect of phenylbutazone on various pharmacokinetic parameters of sodium thiopental in male dogs



Khorshidi-Motlagh, M.¹; Raeeszadeh, M.^{2*}; Rajaian, H.³

1. DVM graduate Student, 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.

Summary

Received: 16 March 2019

Accepted: 16 November 2019

Drug interactions may affect on pharmacokinetic parameters of anesthetic agents. The purpose of this research was to investigate the effect of phenylbutazone on various pharmacokinetic parameters of Sodium thiopental in the male dogs. Twelve male dogs were randomly divided into two (control and experimental) groups. Animal health was confirmed by clinical examination prior to testing. Equivalent doses of thiopental sodium (17 mg/kg) were intravenously administered following the injection of 0.9% normal saline (0.1 ml/kg) in control group and phenylbutazone 20% (20 mg/kg) via the same route in experimental group. After anesthesia, blood samples were collected at various time intervals and their sera were separated by centrifugation and assayed for thiopental concentration using HPLC method. Elimination rate constant (k_{el}), half-life ($t_{1/2}$), volume of distribution (V_d) and clearance (Cl) of thiopental were determined non-compartmental analysis of the concentration-time curves. Results show a significant difference in thiopental pharmacokinetic parameters. The elimination rate constant and clearance in the experimental group were found to be less than of those in the control group, but the half-life and V_d of thiopental were more than in the experimental group compared to the control group. This is probably as a result of displacement from binding sites by phenylbutazone which can lead to changes in pharmacokinetic parameters and duration action of thiopental.

Keywords: Pharmacokinetics, drug interaction, Thiopental, Phenylbutazone, male dog.

* Corresponding Author E-mail: mraes@iausdj.ac.ir

