

## حركية الباراسيتامول في افراخ الدجاج المعاملة بالمترونيدازول

سوسن محمد امين حسين

فرع الفلسفة والكيمياء والحياتية والأدوية، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل، الموصل، العراق

(الإستلام ٢٦ أيار ٢٠١٤؛ القبول ٧ أيار ٢٠١٧)

### الخلاصة

تم دراسة الحركية الدوائية للباراسيتامول وتأثير المترونيدازول عليها، الناتجة عن تجريب افراخ الدجاج يومياً بعمر ١٠-١٣ يوم بالمترونيدازول بجرعة ٣٥٠ ملغم/كغم من وزن الجسم وفي اليوم ١٣ من عمر الفرخ وبعد التجريب مباشرة تم حقن الباراسيتامول بجرعة ٥٠ ملغم/كغم من وزن الجسم بالخلب. ادى حقن الباراسيتامول بجرعة مفردة واحدة الى ظهوره في بلازما الدم بتركيز ٤٥,٠٠، ٥٢,٠٠، ٤٥,٠٠، ٤٠,٧٥، ٣٢,٧٥، ٢٣,٧٥، ٢٣,٢٥ مايكروغرام / مل خلال اوقات القياس ٠,٢٥، ٠,٥٠، ٠,٧٥، ١، ٢، ٤ ساعة على التوالي. وادت المعاملة بالمترونيدازول الى انخفاض معنوي في تركيز الباراسيتامول خلال اوقات القياس ٠,٢٥، ٠,٥٠، ٠,٧٥، ١، ٤ ساعة وظهوره بتركيز ٣٦,٦٢، ٣٥,٣٧، ٢٥,٦٢، ١٧,٣٧، ١١,٠٠ مايكرو غرام/ مل على التوالي. و انعكس هذا الانخفاض على المعايير الحركية للباراسيتامول اذ ادى الى زيادة في ثابت معدل الطرح بنسبة ٤٨ % ونقصان في عمر نصف الطرح من بلازما الدم بنسبة ٣٢ % وزيادة في حجم الانتشار الظاهري بنسبة ٢٩% وزيادة في التصفية بنسبة ٩٦ % وقلة في المساحة تحت المنحنى الوقت - التركيز لبلازما الدم بنسبة ٣٣ % وقلة المساحة تحت المنحنى الانفي بنسبة ٦٥ % وقلة معدل وقت بقاء الباراسيتامول في بلازما الدم بنسبة ٣٣ % مقارنة مع المجموعة غير المعاملة. تشير نتائج هذه الدراسة الى ان تجريب افراخ الدجاج بالمترونيدازول لمدة اربعة ايام متتالية ادى الى زيادة في معدل طرح الباراسيتامول خارج الجسم والذي يجب ان يؤخذ بنظر الاعتبار عند استخدامهما معا.

## Pharmacokinetics of paracetamol in chicks treated with metronidazole

S.M. Hussain

Department of Physiology, Biochemistry & Pharmacology, College of Veterinary Medicine, University of Mosul, Mosul, Iraq

### Abstract

Effect of metronidazole on the pharmacokinetics of paracetamol were examined in chicks. Chicks were dosed orally with metronidazole at 350 mg/kg of body weight daily (10 -13 days of age). On the last day of metronidazole dosing, chicks injected intraperitoneally with paracetamol at of 50 mg/kg of body weight. Paracetamol appeared in chick plasma at 52.00, 45.00, 40.75, 32.75, 23.25  $\mu\text{g/ml}$  after 0.25, 0.50, 0.75, 1, 2, 4 hours of injection respectively. A significantly decreased the concentration paracetamol at times of 0.25, 0.50, 0.75, 1, 4 hours post injection and appeared at concentrations of 36.62, 35.37, 25.62, 20.50, 11.00  $\mu\text{g/ml}$ . These was reflected by changes in the pharmacokinetics of paracetamol as show by the increase elimination rate constant (48%) and decrease in the half-life (32 %) and increase in volume distribution (29%) and increase in clearance by (96%) and decrease in the area under the plasma curve (33%) and decrease in the area under moment curve 65% and lack mean residence time (33%). These results indicate that oral dosing of chicks with metronidazole for four consecutive days and this effect increase in the elimination rate of paracetamol and this effect must be considered when therapy with paracetamol when given during metronidazole therapy.

Available online at <http://www.vetmedmosul.org/ijvs>

وخافض للحرارة (٢٠١). التأثير الدوائي له يظهر من خلال التثبيط الاختياري لتصنيع البروستوكلاندين في الجهاز العصبي المركزي بالدرجة الاولى وبشكل محدد في الجهاز العصبي المحيطي (٤٠٣). وهو سريع وكامل الامتصاص من الجهاز

### المقدمة

الباراسيتامول دواء مصنع غير افينيوي ويدعى ايضا بالاسيتامينوفين. وهو عقار واسع الاستخدام كمسكن من الالم

الطبية. نينوى. العراق) بجرعة ٣٥٠ ملغم / كغم من وزن الجسم بالفم لمدة ٤ ايام متتالية وفي اليوم الرابع وبعد التجريع مباشرة تم حقن كلا المجموعتين بجرعة الباراسيتامول (من مصنع الادوية في نينوى) بجرعة ٥٠ ملغم / كغم من وزن الجسم في الخلب. تم اخذ عينات الدم (بقطع الوريد الوداجي) من الافراخ في المجموعة الاولى والثانية بعد ٠,٢٥ و ٠,٥٠ و ٠,٧٥ و ١ و ٢ و ٤ ساعة من حقن الباراسيتامول على التوالي ويتألف كل وقت من ٤ افراخ. جمعت عينات الدم في انابيب حاوية على الهيبارين (شركة Castenrory / هولندا) بنسبة ١:١٠ (١١) ثم نقلت عينات الدم الى جهاز الطرد المركزي للحصول على البلازما لاستخدامها في قياس تركيز الباراسيتامول. تم قياس تركيز الباراسيتامول عند طول موجي ٤٣٠ نانوميتر بالاعتماد على الطريقة اللونية المحورة من قبل الباحثين Archer and Richardson (١٢).

تم حساب تركيز الباراسيتامول في الاوقات المختلفة بالاعتماد على تحضير تراكيز قياسية من المحلول المائي للباراسيتامول تراوحت ما بين (٠,١٤٧-٠,٠٠٤) ملغم / لتر وتم قراءة امتصاصها.

تم قياس الحركية الدوائية بعد الحصول على تراكيز الباراسيتامول في بلازما الدم خلال الاوقات المختلفة لمعرفة مدى تأثر المعايير الحركية الدوائية للباراسيتامول في الافراخ المعاملة وغير المعاملة بالمترونيدازول.

تم قياس معايير الحركية الدوائية للباراسيتامول في بلازما الدم بالاعتماد على معدل التركيز في البلازما باستخدام برنامج Windows- based computer program (١٣).

#### التحليل الاحصائي

حللت البيانات باستخدام اختبار way analysis of varianc Two ثم اخضعت النتائج لاختبار الفرق المعنوي الادنى Significant Difference test (١٤). باستخدام برنامج SPSS وكان مستوى الاختلاف المعنوي للاختبار عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥ (أ > ٠,٠٥).

#### النتائج

سبب حقن الباراسيتامول لوحدة في افراخ الدجاج بجرع ٥٠ ملغم / كغم من وزن الجسم في الخلب الى ظهوره في بلازما الدم بتركيز ٥٢,٠٠، ٤٥,٠٠، ٤٠,٧٥، ٣٢,٧٥، ٢٣,٧٥، ٢٣,٢٥ مايكروغرام / مل خلال اوقات القياس ٠,٢٥، ٠,٥٠، ٠,٧٥، ١، ٢، ٤ ساعة على التوالي بعد حقن الباراسيتامول (الجدول ١ و الشكل ١).

بينما سبب تجريع المترونيدازول في افراخ الدجاج انخفاضاً معنوياً في تركيز الباراسيتامول في بلازما الدم وظهوره بتركيز ٣٦,٦٢، ٣٥,٣٧، ٢٥,٦٢، ٢٠,٥٠، ١٧,٣٧، ١١,٠٠ مايكروغرام / مل وكان هذا النقص معنوياً خلال اوقات القياس ٠,٢٥،

الهضمي و ينتشر في معظم الانسجة، نسبة الارتباط ببروتينات البلازما قليلة ويتأريض في الكبد وي طرح عن طريق الكلية فعند اعطاء جرعة ١٢٠٠ ملغم/ بالفم فان حوالي ٢% تطرح بدون تغير و ٥٢% و ٤١% من الجرعة ترتبط مع الكبريتات والكلوكويورونيدات على التوالي و ٤% ترتبط مع حمض المراكبتوريك (٥-٧).

المترونيدازول مضاد حيوي مصنع قاتل للبكتريا يستخدم في علاج الامراض الخمجية التي تحدث بسبب البكتريا اللاهوائية والاولي الطفيلية (٨٠١). يظهر التأثير المضاد للبكتريا من خلال اختراق الخلايا الهدف بواسطة الانتشار البسيط ومن ثم اختزال مجموعة النايترو الموجودة في تركيبه والتي تؤدي الى تكوين مواد ايفية سامة يكون هدفها DNA او RNA اوجزيات برونتية كبيرة ويظهر التأثير الكبير من خلال تحطيم DNA ومن ثم موت الخلية (٩). المترونيدازول جيد الامتصاص الفموي حيث يبلغ اكثر من ٩٠% وينتشر في جميع انسجة وسوائل الجسم نسبة الارتباط ببروتينات البلازما قليل. العضو الرئيسي لايضه الكبد وي طرح بنسبة كبيرة عن طريق الكلية (١٠,٩). وكان الهدف من الدراسة هو قياس حركية الباراسيتامول في الافراخ المعاملة بالمترونيدازول.

#### المواد وطرائق العمل

##### الحيوانات

استخدمت افراخ دجاج اللحم من كلا الجنسين وكانت اوزانها تتراوح ما بين (٧٢ - ١٧٤,٤) غم بواقع ٢٤ فرخ في كل مجموعة. تم جلب الافراخ بعمر يوم واحد ووضعت في اقفاص التربية وجهزت بالظروف القياسية الخاصة مع توفير الظروف الملائمة الاخرى من التهوية ودرجات الحرارة والفرشة والاضاءة والعلف المركز والماء لحين اجراء التجربة عليها بعمر ١٠-١٣ يوم.

##### تحضير الادوية للحقن والتجريع

حضر معلق المترونيدازول من مزج المترونيدازول Metronidazole base مع مادة Tween 80 (20%) (من Al-Razipharma) اما بالنسبة للباراسيتامول تم تحضيره باستخدام البروبلين كلايكول (40%) (لونا/ ايطالية) والماء المقطر (60%). وكان حجم الجرعة المعطاة لكلاهما هو ٥ مل / كغم من وزن الجسم في الخلب او الفم.

##### قياس حركية الباراسيتامول في الافراخ المعاملة بالمترونيدازول

استخدمت في هذه الدراسة افراخ الدجاج بعمر ١٠ ايام. قسمت الافراخ بصورة عشوائية على مجموعتين. جرعت المجموعة الاولى (بروبلين كلايكول و الماء مقطر) وعدت مجموعة السيطرة في حين تم تجريع المجموعة الثانية بالمترونيدازول (الشركة العامة لصناعة الادوية والمستلزمات

مايكروغرام / مل بعد ٠,٢٥ ساعة من الحقن في الخلب (الجدول ٢).

في حين ادى اعطاء المترونيدازول والباراسيتامول معا الى تغيير في المعايير الحركية للباراسيتامول في بلازما الدم مقارنة بالمجموعة المعاملة بالباراسيتامول لوحده (مجموعة السيطرة) اذ ادى الى زيادة معنوية في ثابت معدل الطرح بنسبة ٤٨ % ونقصان معنوي في عمر النصف للطرح من بلازما الدم بنسبة ٣٢ % وزيادة معنوية في حجم الانتشار الظاهري بنسبة ٢٩ % وزيادة في التصفية بنسبة ٩٦ % وقلة معنوية في المساحة تحت منحنى الوقت - التركيز لبلازما الدم بنسبة ٣٣ % وقلة معنوية في المساحة تحت المنحنى الانى بنسبة ٦٥ % وقلة معنوية في معدل وقت بقاء الباراسيتامول في بلازما الدم بنسبة ٣٣ % و كان اعلى تركيز للباراسيتامول ٣٦,٦٢ ميكروغرام / مل بعد ٠,٢٥ ساعة من الحقن في الخلب (الجدول ٢).

٠,٥٠، ٠,٧٥، ١، ٤ ساعة على التوالي بعد حقن الباراسيتامول بجرعة واحدة منفردة ٥٠ ملغم / كغم من وزن الجسم في الخلب مقارنة مع المجموعة المعاملة بالباراسيتامول لوحده وقد انعكس هذا النقصان في التراكم على المعايير الحركية للباراسيتامول. ففي افراخ الدجاج للمجموعة المعاملة بالباراسيتامول بجرعة واحدة مفردة حيث كان ثابت معدل الطرح ( Elimination rate constant) ٠,٢١ ساعة<sup>-١</sup> وعمر النصف للطرح من بلازما الدم (Elimination half-life) ٣,٣٣ ساعة وحجم الانتشار (Volume of distribution) ١,٢٣ لتر / كغم والتصفية (Clearance) ٠,٢٤ لتر / ساعة / كغم والمساحة تحت منحنى الوقت - التركيز لبلازما الدم (Area under plasma concentration-time curve) ١٠٩,٢٩ ميكرو غرام / ساعة / مل والمساحة تحت المنحنى الانى (Area under the moment curve) ١٠٥,٩٨ ميكروغرام / ساعة<sup>٢</sup> / مل ومعدل بقاء الباراسيتامول في بلازما الدم (Mean residence time) ٥,٠٩ ساعة واعلى تركيز ٥٢

الجدول ١: تركيز الباراسيتامول في بلازما الدم خلال الاوقات المختلفة في الأفراخ المعاملة وغير المعاملة بالمترونيدازول

وقت قياس تركيز الباراسيتامول (ساعة)						المجماميع
٤	٢	١	٠,٧٥	٠,٥٠	٠,٢٥	
±٢٣,٢٥	±٢٣,٧٥	±٣٢,٧٥	±٤٠,٧٥	±٤٥,٠٠	±٥٢,٠٠	المجموعة المعاملة بالباراسيتامول بجرعة ٥٠ ملغم/كغم بالخلب
٠,٥٢	١,٢٩	٤,٩٠	٣,٣٦	٥,٠٢	٢,٢١	
±١١,٠٠	±١٧,٣٧	±٢٠,٥٠	±٢٥,٦٢	±٣٥,٣٧	±٣٦,٦٢	المجموعة المعاملة بالباراسيتامول بجرعة ٥٠ ملغم /كغم بالخلب +المترونيدازول بجرعة ٣٥٠ ملغم/كغم بالفم لمدة ٤ ايام متتالية
*١,٦٢	٢,٩٦	*٣,١٦	*١,٧٧	*٢,٤٧	*٠,٥٥	

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لـ ٤ افراخ / وقت، \* القيمة تختلف معنوية عن المجموعة غير المعاملة بالمترونيدازول (أ > ٠,٠٥).

الجدول ٢: تأثير المترونيدازول في المعايير الحركية للباراسيتامول في افراخ الدجاج

المعايير الحركية	المجموعة المعاملة بالباراسيتامول بجرعة ٥٠ ملغم /كغم، بالخلب +المترونيدازول بجرعة ٣٥٠ ملغم/كغم، بالفم	المجموعة المعاملة بالباراسيتامول بجرعة ٥٠ ملغم/كغم، بالخلب	النسبة المئوية للتغير عن المجموعة الغير معاملة بالمترونيدازول
ثابت معدل الطرح (ساعة <sup>-١</sup> )	٠,٣١	٠,٢١	↑٤٨
عمر النصف للطرح (ساعة)	٢,٢٥	٣,٣٣	↓٣٢
حجم الانتشار (لتر/كغم)	١,٥٩	١,٢٣	↑٢٩
التصفية (لتر/ساعة/كغم)	٠,٤٧	٠,٢٤	↑٩٦
المساحة تحت منحنى الوقت-التركيز لبلازما الدم (مايكرو غرام×ساعة/مل)	٧٣,٧٥	١٠٩,٢٩	↓٣٣
المساحة تحت المنحنى الانى (مايكرو غرام×ساعة <sup>٢</sup> /مل)	٣٦٢,٧٤	١٠٥٠,٩٨	↓٦٥
معدل وقت بقاء الباراسيتامول في بلازما الدم (ساعة)	٣,٤٠	٥,٠٩	↓٣٣
اعلى وقت (ساعة)	٠,٢٥	٠,٢٥	٠
اعلى تركيز (مايكروغرام / مل)	٣٦,٦٢	٥٢	↓٣٠

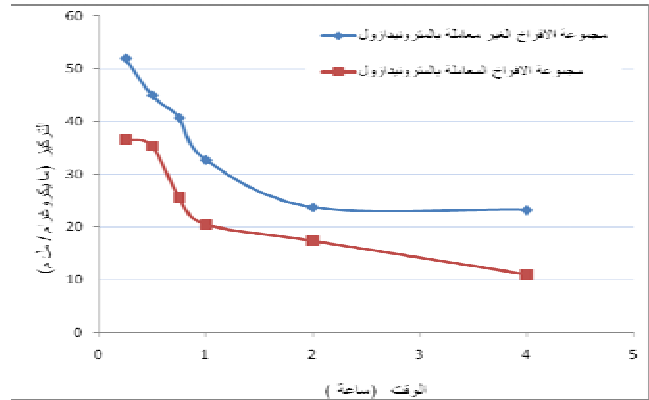
للباراسيتامول في البول ونقصان في اعادة الامتصاص reabsorption مما يزيد من معدل طرح الباراسيتامول خارج جسم الفرخ. وهذا النوع من التداخل يكون على مستوى التغير في عملية الطرح اي ان التداخل بين العقارين كان على مستوى الحركية pharmacokinetic interaction وهو مشابه للتداخل الذي يحدث بين acetazoleamide و quinine (٢٥) وقد يؤثر المترونيدازول في ابيض الباراسيتامول وهذا يحتاج الى دراسات اخرى في هذا المجال. وتشير نتائج الدراسة الى ان تجريع افراخ الدجاج بالمترونيدازول لمدة اربعة ايام متتالية يعمل على زيادة في معدل طرح الباراسيتامول خارج الجسم والذي يجب ان يؤخذ بالاعتبار عند استخدام العقارين معا للاغراض السريرية.

### شكر وتقدير

تم دعم هذا البحث من قبل كلية الطب البيطري، جامعة الموصل.

### المصادر

1. Plumb DC. Veterinary drug hand book. 6<sup>th</sup> ed. Iow: Black Well; 2008.5-6p.
2. Dark TNC. N tp chemical repository data sheet : acetaminophen (4-hydroxyacetanilide). National Toxicology Program, 1991.
3. Botting RM, Harvey W. Mechanism of action of acetaminophen : is there acycloxygenase 3. Clin Infect. 2000;s202-s210.
4. Högestätt EA, Jönsson BA, Ermund A, Andersson DA, Björk H. Converion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM4D4 via fatty acid amide hydrolase dependentr arachidonic acid conjugation in the nervous system. J Bio Chem. 2005;280:31405–31412.
5. Gazzad BG, Ford–Hutchinson AW, Smith MJ, Williams R. The binding of paracetamol to plasma protin of man and pig. J Pharm Pharmacol. 1973;25:964-967.
6. Mitchell JR, Thorgerirsson SS, Potter WZ, Jollow DJ, Keijer H. Acetaminophen-induced hepatic injury: protective role of glutathione in man and rational for therapy. Clin Pharmacol. 1974;16:676–684.
7. Miller RP, Roberts RJ, Fischer LI. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children and adults. Clin Pharmaco Ther. 1976;19(3):284-294.
8. Hsu WH. Hand book of veterinary pharmacology. Iowa: wiley-black well; 2008.253-254p.
9. Kedderis GL, Argenbright IS, Miwa GT. Covalent of 5-nitroimidazoles with DNA and protein in vitro: mechanism of reductive activation. Chem Res Toxicol. 1989;2:146-149.
10. Baxterhed. Metronidazole. 2013. Available from: [www.med safe.govt.nz/.../data sheet/m/metronidazole baxterirf.pdf](http://www.med safe.govt.nz/.../data sheet/m/metronidazole baxterirf.pdf).
11. Coles EH. Veterinary clinical pathology. Saunders, Philadelphia. 1986;12-27p.
12. Archer CT, Richardson RA. Animproved colometric method for the determination of plasma paracetamol. Ann Clin Biochem. 1080;17:45-46.
13. Laub PB, Gallo JM. NCOMP-a windows-based computer program for noncompartmental analysis of pharmacokinetic data. J pharmaco Sci. 1999;85:393-395.
14. Petrie A, Watson P. Statistics for veterinary and animal science. Oxford Black well Science. 1999;138–140p.



الشكل ١ : تراكيز الباراسيتامول في بلازما دم افراخ الدجاج المعاملة وغير المعاملة بالمترونيدازول بعد حقنها بجرعة ٥٠ ملغم / كغم من وزن الجسم.

### المناقشة

هناك العديد من التداخلات للباراسيتامول مع ادويه ومواد كيميائية مختلفة. قد يكون التداخل على المستوى الحركي kinetic من خلال التغير في عملية الامتصاص المتمثل بالتسريع او تاخير من عملية الامتصاص مثل تداخل الباراسيتامول مع Ibuprofen، indomethacin (١٥،١٦) او قد يكون التداخل من خلال التغير في عملية الايض من خلال تنشيط او تثبيط انزيمات الايض مثل phenobarbitone, rifampicin, cimetidine, dimethyl sulphoxide, oleanolic acid heparin (١٧-٢٢). وفي دراستنا الحالية لوحظ ان تجريع الافراخ بالمترونيدازول لمدة اربعة ايام متتالية ادى الى تاثير واضح في الحركية الدوائية للباراسيتامول و سبب انخفاضاً معنوياً في تركيزه في بلازما الدم وقد انعكس ذلك على المعايير الحركية حيث ادى الى زيادة في ثابت معدل الطرح ونقصان في عمر نصف الطرح من بلازما الدم وزيادة في حجم الانتشار الظاهري وزيادة في التصفية ونقصان في المساحة تحت منحنى الوقت – التركيز لبلازما الدم وقلة المساحة تحت المنحنى الانى وقلة معدل وقت بقاء الباراسيتامول في بلازما الدم. وقد يعزى تاثير المترونيدازول في حركية الباراسيتامول الى كون المترونيدازول دواء قاعدي ضعيف قليل الوزن الجزيئي متوسط الازابة في الدهون وقليل الارتباط بروتينات البلازما ويطرح بصورة رئيسية عن طريق الكلية (٢٣). بينما الباراسيتامول دواء حامضي ضعيف ذو وزن جزيئي صغير و قليل الارتباط بروتينات البلازما ويطرح بصورة رئيسية عن طريق الكلية من خلال الترشيح الكبيبي يكون بشكل غير متاين في الادرار ويحصل له اعادة امتصاص reabsorption في حالة باها (PH) الفسلجية (٢٤). ربما مدة اربعة ايام كانت كافية لاجل تغير باها الادرار وتحويله نحو القاعدية مما يؤدي الى حصول تاين

20. Prescott LF, Critchley JAJH, Balali-Mood M, Pentland B. Effects of microsomal enzyme induction on paracetamol metabolism in man. *Brit J Clin Pharmacol*. 1981;12:149-153.
21. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen - induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. *J Pharmac Experimental Ther*. 1973;187:185-194.
22. Scott DO, Sorenson LR, Steele KL, Puckett DL, Lunte CE. In vivo microdialysis sampling for pharmacokinetic investigations. *Pharmaceutical Res*. 1991;8:389-392.
23. Neff-Davis CA, Davis LE, Gillette EL. Metronidazole : method for its determination in biological fluids and its disposition kinetics in the dog. *J Vet Pharmacol Ther*. 1981;4:121-127.
24. Mofft AC. Clarkers isolation and identification of drug. 2<sup>nd</sup> ed. England Pharmaceutical society of Great Britain. 1986;780:849p.
25. Willihnganz C. Basic pharmacology for nurses. 16 th. Canda ,Mosby affiliate of elsevier. 2013;19p.
15. Van AA, Olling M, Van J. Pharmacokinetic interactions between indomethacin and paracetamol in the rat. *Pharm-weekbl Sci*. 1985;7:15-19.
16. Issa MM, Nejem RM, El-Abadla NS. Effect of ibuprofen on the pharmacokinetics of Paracetamol. *J AL-Aqsaunv*. 2006;10(S.E):147-152.
17. Liu J, Liu Y, Madhu C, Klaasen CD. Protective effects of oleanolic acid on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *J Pharmac Experi Ther*. 1993;266:1607-1613.
18. Jeffery EH, Arndt K, Haschek WM. Mechanism of inhibition of hepatic bioactivation of paracetamol by dimethyl sulfoxide. *Drug Metabol Drug Interactions*. 1988;6:413-424.
19. Mitchell MC, Schenker A, Avant GR, Speeg KV. Cimetidine protects against acetaminophen hepatotoxicity in rats. *Gastroenterology*. 1981;81:1052-1060.