جامعة الموصل
كلية الطب البيطري

التأثيرات الدوائية للأميتريبتيلين و تداخله مع بعض الأدوية المسكنة في أفراخ الدجاج

عبد السلام محمد صالح محمد

رسالة ماجستير
الطب البيطري / الأدوية والسموم البيطرية

بإشراف
الأستاذ المساعد الدكتور
ياسر محمد امين البدراني

١٤٤٧ هـ
٢٠٢٥م

الخلاصة

هدفت الدراسة إلى تقييم الفعالية الدوائية للأميتريبتيلين من خلال تحديد الجرعة المسكنة الوسطية فمويًا باستخدام جهاز التحفيز الكهربائي، ودراسة التأثير المسكن المعتمد على الجرعة مع مرور الوقت. كما جرى تحديد الجرعة المسكنة الوسطية لكل من الباراسيتامول و الديكلوفيناك والترامادول بالحقن داخل الخلب، مع تقصي طبيعة التداخل الدوائي مع الأميتريبتيلين. إضافةً إلى ذلك، شملت الدراسة تقييم التأثيرات المضادة للالتهابات للأميتريبتيلين باستخدام نموذجي الفورمالين وحبيبات القطن، والتأثيرات الخافضة للحرارة للأميتريبتيلين المعتمدة على الجرعة.

حددت الجرعة المميتة الوسطية الحادة للأميتريبتيلين في أفراخ الدجاج حيث استخدمت أفراخ دجاج بعمر ٧ ايام وبمعدل اوزان من ١١٠ – ١٣٠ غرام وبناءا على تجارب أولية، ، تم تحديد الجرعة المميتة الوسطية للأميتريبتيلين وهي ٣١٥,٢٥ ملغم/كغم.

تم تحديد الجرعة المسكنة الوسطية للاميتريبتيلين في افراخ الدجاج حيث استخدمت أفراخ دجاج بعمر ٧ ايام و بعدل اوزان يتراوح من ١٢٠- ١٤٠ غرام و باستخدام الجهاز المحفز الكهربائي، وبناءا على تجارب اولية حددت الجرعة المسكنة الوسطية وكانت قيمة هذه الجرعة هي ٢٢,٥٩ ملغم/كغم.

تم تحديد التأثير المسكن للأميتريبتيلين عن طريق الفم ولجرع مختلفة ومع مرور الوقت باستخدام الجهاز المحفز الكهربائي، حيث استخدمت أفراخ دجاج بعمر ٧ ايام وبمعدل أوزان يتراوح بين ١١٠-١١٣٠ غرام. حيث لوحظ ان التأثير المسكن بدأ بعد ساعة من المعاملة بالأميتريبتيلين من خلال الزيادة المعنوية في الفولتية المسببة للألم مقارنة بالوقت صفر واستمر التسكين إلى الساعة الثالثة بعد المعاملة.

تم تحديد الجرعة المسكنة الوسطية للباراسيتامول والدايكلوفيناك والترامادول في أفراخ الدجاج وعن طريق الحقن داخل الخلب وبطريقة الصعود والنزول وباستخدام الجهاز المحفز الكهربائي حيث كانت قيمة هذ الجرعة هي (١١,٧٤ و٦,٥٧ و٠,٩٨) ملغم/كغم على التوالي.

حدد نوع التداخل الدوائي للأميتريبتيلين مع كل من الباراسيتامول والدايكلوفيناك والترامادول واعتماد التحليل الآيزوبولوكرافي وقيمة Y الحسابية بنسبة ٠,٥:٠,٥ و١:١ من قيمة الجرعة المسكنة الوسطية لكل دواء، وكان التداخل تآزري، حيث لوحظ أن التداخل بين الأميتريبتيلين مع البراسيتامول كان الاقوى ومن ثم مع الدايكلوفيناك ومن ثم الترامادول بعد ساعة واحدة من المعاملة.

حدد التأثير الخافض للحرارة للأميتريبتيلين في أفراخ الدجاج ولأول مرة باستخدام خميرة الخباز لاستحداث الحرارة، حيث لوحظ ارتفاع في حرارة جسم الطائر بالساعة الثالثة بمجموعة السيطرة من المعاملة بالخميرة مقارنة بالوقت (٠ ،١،٢) مع نفس المجموعة. كما لوحظ أن التأثير الخافض للحرارة للأميتريبتيلين بالمجموعة المعاملة بجرعة ٥٠ ملغم/كغم استمر إلى الساعة السابعة من المعاملة مقارنة بمجموعة السيطرة، وبالمجموعة المعاملة بالأميتريبتيلين ١٠٠ مغلم/كغم استمر التأثير الخافض للحرارة إلى الساعة التاسعة من المعاملة.

قيمت التاثيرات المسكنة والضادة للألتهابات للأميتريبتيلين عنده حقن مادة الفورمالين ٠,٠٥ مل وتركيز ٠,١٪ في باطن القدم اليمنى للطائر، حيث لوحظ وجود زيادة معنوية في لحظة رفع القدم اليمنى (المعاملة)/ ثانية في المجاميع المعاملة بالأميتريبتيلين ٥٠ و١٠٠ ملغم/كغم (٣,٦٣ و٧,٧٢ ثانية) على التوالي مقارنة بمجموعة السيطرة (١,١٥ ثانية)، كما لوحظ وجود انخفاض معنوي في عدد مرات رفع القدم اليمنى (خلال ثلاث دقائق) بالمجاميع المعاملة بالأميتريبتيلين مقارنة بمجموعة السيطرة. حيث لوحظ ايضا وجود انخفاض معنوي في سمك باطن القدم اليمنى بالمجمامبع المعاملة بالأميتريبتيلين ٥٠ و١٠٠ ملغم/كغم حيث كان سمك باطن القدم اليمنى (٠,١٧ و٠,١٤ ملم) على التوالي مقارنة بمجموعة السيطرة (٠,٢٧ ملم)، حيث كانت نسبة التأثير الضاد للألتهاب في المجموعة المعاملة بالاميتريبتيلين ٥٠ ملغم/كغم ٣٧٪ وفي مجموعة الاميتريبتيلين ١٠٠ ملغم/كغم كانت ٤٨٪.

قيم التأثير الضاد للألتهاب للأميتريبتيلين من خلال استخدام حبيبات القطن لاستحداث الورم الحبيبي، حيث لوحظ أن الأميتريبتيلين ثبط من تطور الورم الحبيبي وبالأعتماد على الجرعة، حيث لوحظ أن المجموعة المعاملة بالأميتريبتيلين ١٠٠ ملغم/كغم قد انخفض وزن حبيبات القطن الرطبة والجافة بنسبة ١٧,٧٣٪ (١٣٥,٩١ ± ١,٠٥ ملغم مقارنة بمجموعة السيطرة ١٦٥,٢٠ ± ١,٤٢ ملغم) و٣٠,٩٤٪ (٤٩,١٠ ± ١,٠٢ ملغم مقارنة بمجموعة السيطرة ٧١,٠٨ ± ١,١٥ ملغم) على التوالي، كما لوحظ انخفاض بعدد خلايا الدم البيضاء بنسبة ٢٣,٢٪ (١٨١١٦ ± ٩٧ مقابل ٢٣٥٨٣ ± ٤١٠ خلية/ميكرولتر بمجموعة السيطرة)، مع انخفاضات ملحوظة في الخلايا غير المتجانسة، والخلايا الليمفاوية، والخلايا الحمضية، والخلايا القاعدية. تشير هذه النتائج إلى التأثير المضاد للالتهابات المزدوج للأميتريبتيلين، حيث يخفف من تكوين الأنسجة الحبيبية وعلى عدد كريات الدم البيضاء.

حدد ايضا التاثير المسكن مع مرور الوقت للأميتريبتيلين عند استخدامه مع كل من الباراسيتامول والدايكلوفيناك وباستخدام الجهاز المحفز الكهربائي، حيث كان التأثير المسكن لكل من الاميتريبتيلين والبراسيتامول والدايكلوفيناك ثلاث ساعات عند استخدام هذه الادوية بشكل

منفرد، حيث لوحظ ان استخدام (الاميتريبتيلين – باراسيتامول) و(الاميتريبتيلين-دايكلوفيناك) قد اطال من مدة التسكين إلى ست ساعات.

تُظهر نتائج هذه الدراسة أن للأميتريبتيلين فعالية ملحوظة كمسكن للألم ومضاد للالتهابات في أفراخ الدجاج. كما تبين أن التداخل الدوائي بين الأميتريبتيلين وكل من الباراسيتامول والدايكلوفيناك كان قويًا، في حين كان أقل وضوحًا مع الترامادول، وقد ظهر هذا التداخل بشكل ملحوظ بعد ساعة واحدة من المعاملة. بالإضافة إلى ذلك، أظهر الأميتريبتيلين تأثيرًا خافضًا للحرارة المستحدثة بواسطة خميرة الخباز.

University of Mosul

College of Veterinary Medicine

Pharmacological effects of amitriptyline and its interaction with some analgesics in chicks

Abdeslam Mohammed Saleh Mohammed

M. Sc. Thesis

In Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology and Toxicology

Supervised By
Assist. Prof.
Dr. Yasser Mohammed Amen Al-Badrany

2025 A.D. **1447 A.H.**

Abstract

The study aimed to evaluate the pharmacological efficacy of amitriptyline by determining the median effective analgesic dose orally using an electro-stimulator device, and to investigate the dose-dependent analgesic effect over time. In addition, the median effective analgesic doses of paracetamol, diclofenac, and tramadol were determined via intraperitoneal injection, with an assessment of the nature of their pharmacological interactions with amitriptyline. Furthermore, the study included an evaluation of the anti-inflammatory effects of amitriptyline using both the formalin and cotton pellet models, as well as the dose-dependent antipyretic effects of amitriptyline.

The acute median lethal dose (LD_{50}) of amitriptyline was determined in 7-day-old chicks weighing 110–130 g. Based on preliminary experiments, the LD_{50} of amitriptyline was established at 315.25 mg/kg.

The median effective analgesic dose (ED_{50}) of amitriptyline was determined in 7-day-old chicks weighing 120–140 g. using an electro-stimulation device. Based on preliminary trials, the ED_{50} was established at 22.59 mg/kg.

The analgesic effect of orally administered amitriptyline at different doses over time was evaluated using an electro-stimulation device in 7-day-old chicks weighing 110–130 g. It was observed that the analgesic effect began one hour after treatment, as indicated by a significant increase in pain-inducing voltage compared with time zero, and the effect persisted until the third hour post-administration.

The median analgesic dose of paracetamol, diclofenac and tramadol was determined in chicks by intraperitoneal injection, up-and-down method and using electrical stimulator, where the value of this dose was (11.74, 6.57 and 0.98) mg/kg, respectively.

The drug interaction type of amitriptyline with paracetamol, diclofenac and tramadol was determined by isobolographic analysis and the Y value was calculated at a ratio of 0.5:0.5 and 1:1 of the median analgesic dose of each drug. The interaction was synergistic, as it was noted that the interaction between amitriptyline with paracetamol was the strongest, followed by diclofenac and then tramadol.

The antipyretic effect of amitriptyline was assessed in chicks for the first time using yeast to induce heat, where an increase in the body temperature of the bird was observed at the third hour in the control group treated with yeast compared to the times (0,1,2) with the same group. It was also noted that the antipyretic effect of amitriptyline in the group treated with a dose of 50 mg/kg continued until the seventh hour of treatment compared to the control group, while in the group treated with amitriptyline at 100 mg/kg, the antipyretic effect lasted until the ninth hour of treatment.

The analgesic and anti-inflammatory effects of amitriptyline were evaluated after injecting formalin (0.05 ml 0.1%) into the paw of the right foot of the bird. A significant increase was observed in the time of raising the right foot (treatment) / seconds in the groups treated with amitriptyline 50 and 100 mg/kg (3.63 and 7.72 seconds, respectively) compared to the control group (1.15 seconds). There was also a significant decrease in the number of times the right foot was raised (over three minutes) in the groups treated with amitriptyline compared to the control group. It was also observed that there was a significant decrease in the thickness of the right paw foot in the groups treated with amitriptyline at doses of 50 and 100 mg/kg, where the thickness of the right paw foot was (0.17 and 0.14 mm) respectively, compared to the control group (0.27 mm). The percentage of

anti-inflammatory effect in the group treated with amitriptyline at 50 mg/kg was 37%, and in the group treated with 100 mg/kg it was 48%.

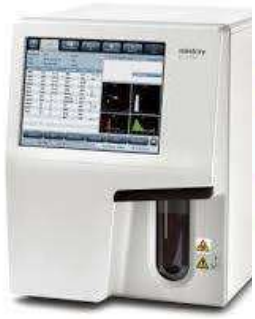
The anti-inflammatory effect of amitriptyline was evaluated by using cotton pellets to induce granulomas. It was observed that amitriptyline inhibited granuloma development in a dose-dependent manner. The group treated with amitriptyline 100 mg/kg had a decrease in the wet and dry weight of cotton pellets by 17.73% (135.91 ± 1.05 mg compared to the control group 165.20 ± 1.42 mg) and 30.94% (49.10 ± 1.02 mg compared to the control group 71.08 ± 1.15 mg), respectively. A decrease in the number of white blood cells was observed by 23.2% (18116 ± 97 compared to 23583 ± 410 cells/microliter in the control group), with notable decreases in heterophiles cells, lymphocytes, eosinophils, and basophils. These results indicate the dual anti-inflammatory effect of amitriptyline, as it alleviates granulation tissue formation and reduces the number of white blood cells.

The analgesic effect over time of amitriptyline was also determined when used with both paracetamol and diclofenac using an electrical stimulator. The analgesic effect of amitriptyline, paracetamol, and diclofenac was three hours when used alone. It was noted that the use of (amitriptyline-paracetamol) and (amitriptyline-diclofenac) prolonged the analgesic period to six hours.

The results of this study demonstrate that amitriptyline possesses significant analgesic and anti-inflammatory activities in chicks. Drug–drug interactions between amitriptyline and both paracetamol and diclofenac were strong, whereas the interaction with tramadol was less pronounced, with these interactions becoming evident one hour after treatment. In addition, amitriptyline exhibited a notable antipyretic effect against yeast-induced hyperthermia.

Pharmacological effects of amitriptyline and its interaction with some analgesics in chicks

Author: Abdeslam Mohammed Saleh Advisor: Al-Badrany, Y. M. Publisher: University of Mosul

HIGHLITS	GRAPHICAL ABSTRACT
• Amitriptyline is a tricyclic compound prescribed for the treatment of depression. It was first approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in 1961 under the trade name Elavil. It was later utilized in the management of anxiety, migraine, insomnia, autism, and fibromyalgia. • Several clinical studies have demonstrated the efficacy of antidepressants in treating certain health conditions beyond the field of psychiatry, including pain, neurological disorders, and gastrointestinal and urinary diseases.	

Keywords:

Amitriptyline

analgesic

chicks

Anti-inflammatory

Antidepressant

Interaction

ABSTRACT

The study aimed to evaluate the pharmacological efficacy of amitriptyline by determining the median effective analgesic dose orally using an electro-stimulator device, and to investigate the dose-dependent analgesic effect over time. In addition, the median effective analgesic doses of paracetamol, diclofenac, and tramadol were determined via intraperitoneal injection, with an assessment of the nature of their pharmacological interactions with amitriptyline. Furthermore, the study included an evaluation of the anti-inflammatory effects of amitriptyline using both the formalin and cotton pellet models, as well as the dose-dependent antipyretic effects of amitriptyline. The acute median lethal dose (LD_{50}) of amitriptyline was determined in 7-day-old chicks weighing 110–130 g. Based on preliminary experiments, the LD_{50} of amitriptyline was established at 315.25 mg/kg. The median effective analgesic dose (ED_{50}) of amitriptyline was determined in 7-day-old chicks weighing 120–140 g. using an electro-stimulation device. Based on preliminary trials, the ED_{50} was established at 22.59 mg/kg. The analgesic effect of orally administered amitriptyline at different doses over time was evaluated using an electro-stimulation device in 7-day-old chicks weighing 110–130 g. It was observed that the analgesic effect began one hour after treatment, as indicated by a significant increase in pain-inducing voltage compared with time zero, and the effect persisted until the third hour post-administration. The median analgesic dose of paracetamol, diclofenac and tramadol was determined in chicks by intraperitoneal injection, up-and-down method and using electrical stimulator, where the value of this dose was (11.74, 6.57 and 0.98) mg/kg, respectively. The drug interaction type of amitriptyline with paracetamol, diclofenac and tramadol was determined by isobolographic analysis and the Y value was calculated at a ratio of 0.5:0.5 and 1:1 of the median analgesic dose of each drug. The interaction was synergistic, as it was noted that the interaction between amitriptyline with paracetamol was the strongest, followed by diclofenac and then tramadol. The antipyretic effect of amitriptyline was assessed in chicks for the first time using yeast to induce heat, where an increase in the body temperature of the bird was observed at the third hour in the control group treated with yeast compared to the times (0,1,2) with the same group. It was also noted that the antipyretic effect of amitriptyline in the group treated with a dose of 50 mg/kg continued until the seventh hour of treatment compared to the control group, while in the group treated with amitriptyline at 100 mg/kg, the antipyretic effect lasted until the ninth hour of treatment. The analgesic and anti-inflammatory effects of amitriptyline were evaluated after injecting formalin (0.05 ml 0.1%) into the paw of the right foot of the bird. A significant increase was observed

	in the time of raising the right foot (treatment) / seconds in the groups treated with amitriptyline 50 and 100 mg/kg (3.63 and 7.72 seconds, respectively) compared to the control group (1.15 seconds). There was also a significant decrease in the number of times the right foot was raised (over three minutes) in the groups treated with amitriptyline compared to the control group. It was also observed that there was a significant decrease in the thickness of the right paw foot in the groups treated with amitriptyline at doses of 50 and 100 mg/kg, where the thickness of the right paw foot was (0.17 and 0.14 mm) respectively, compared to the control group (0.27 mm). The percentage of anti-inflammatory effect in the group treated with amitriptyline at 50 mg/kg was 37%, and in the group treated with 100 mg/kg it was 48%. The anti-inflammatory effect of amitriptyline was evaluated by using cotton pellets to induce granulomas. It was observed that amitriptyline inhibited granuloma development in a dose-dependent manner. The group treated with amitriptyline 100 mg/kg had a decrease in the wet and dry weight of cotton pellets by 17.73% (135.91 ± 1.05 mg compared to the control group 165.20 ± 1.42 mg) and 30.94% (49.10 ± 1.02 mg compared to the control group 71.08 ± 1.15 mg), respectively. A decrease in the number of white blood cells was observed by 23.2% (18116 ± 97 compared to 23583 ± 410 cells/microliter in the control group), with notable decreases in heterophiles cells, lymphocytes, eosinophils, and basophils. These results indicate the dual anti-inflammatory effect of amitriptyline, as it alleviates granulation tissue formation and reduces the number of white blood cells. The analgesic effect over time of amitriptyline was also determined when used with both paracetamol and diclofenac using an electrical stimulator. The analgesic effect of amitriptyline, paracetamol, and diclofenac was three hours when used alone. It was noted that the use of (amitriptyline-paracetamol) and (amitriptyline-diclofenac) prolonged the analgesic period to six hours. The results of this study demonstrate that amitriptyline possesses significant analgesic and anti-inflammatory activities in chicks. Drug–drug interactions between amitriptyline and both paracetamol and diclofenac were strong, whereas the interaction with tramadol was less pronounced, with these interactions becoming evident one hour after treatment. In addition, amitriptyline exhibited a notable antipyretic effect against yeast-induced hyperthermia. **2025 M.Sc. Thesis @Univ. of Mosul, College of VET. MED. Dept. Pharmacology and Toxicology.(https://www.uomosul.edu.iq/).**