جامعة الموصل

كلية الطب البيطري

التداخل الدوائي بين الترامادول و الكلورفينيرامين على مستوى تسكين الألم والسلوك العصبي في نموذج الفئران

علي إسماعيل ذنون المشهداني

رسالة ماجستير

الطب البيطري / الأدوية والسموم البيطرية

بإشراف

الأستاذ الدكتورة

غادة عبد المنعم فارس

١٤٤٤هـ **٢٠٢3م**

الخلاصة

تشمل الفوائد المحتملة لإستخدام الأدوية بشكل مركبات القدرة على زيادة التأثيرات العلاجية وتقليل الآثار الجانبية المرافقة نتيجة لذلك تم إعطاء الترامادول والكلورفين معاً لتوفير تأثيرٍ تآزري مسكن للألم , ولتقليل الجرع المطلوبة فضلاً عن التخفيف من التأثيرات الجانبية لهما.

كان الهدف من دراستنا الحالية التقييم الكمي والنوعي للتداخل الدوائي بين الترامادول (المسكن الافيوني التقليدي) والكلورفينيرامين (مضاد الهستامين H1) على مستوى التسكين من الألم الحراري (الصفيحة الساخنة) والألم الحشوي (منعكس التلوي) باستخدام نموذج الفئران.

كانت الجرعة الفاعلة الوسطية المسكنة (الجف$_{50}$) للترامادول والكلورفينيرامين كلاً لوحده والمعطاة عن طريق الحقن بالخلب 12.08 و 18.48 ملغم/كغم من وزن الجسم, على التوالي باستخدام طريقة الصعود والنزول بالجرعة وجهاز الصفيحة الساخنة. واظهرت الحيوانات علامات التسدير وعدم الحركة.

كانت الجرعة المميتة الوسطية (الجم$_{50}$) الحادة للترامادول والكلورفينيرامين 146.85 , 92.38 ملغم/كغم من وزن الجسم, في الخلب على التوالي باستخدام الطريقة الصعود والنزول.

وبالإعتماد على الجف$_{50}$ و الجم$_{50}$ للترامادول والكلورفينيرامين كان المعيار العلاجي T.I. الترامادول 12 أعلى من الكلورفينيرامين 5 .

كان نوع التداخل بين العقارين تآزرياً على مستوى التسكين من الألم الحراري الحاد وتأكد ذلك بحقن جرعة ثابتة من الكلورفينيرامين 18.4 ملغم/كغم بالخلب أدت إلى التقليل من الجف$_{50}$ للترامادول لتصبح 3.15 ملغم/كغم في الخلب بإستخدام طريقة الصعود والنزول.

تأكد التداخل التآزري بين العقارين بإستخدام نسب مختلفة من الجف$_{50}$ لكل عقار وإعطائهما معاً إذ أدى إلى التقليل من الجف$_{50}$ للترامادول والكلورفينيرامين بنسبة 59 و 59 % عند حقنهما معاً بنسبة 0.5:0.5 وبنسبة 54 و 54 % عند حقنهما بنسبة 1:1 من الجف$_{50}$ لكل منهما بالإعتماد على تحليل الايزوبولوكرافيك وقيمة مؤشر التداخل Y .

وكان التداخل تآزرياً على مستوى الألم الحشوي عند حقن العُقارين معاً بالجرعة المضاعفة للجف$_{50}$ تمثل بالمنع الكلي 100% للتلوي المحدث بحقن حمض الخليك بتركيز 1%

وبجرعة 0.1 مل/10غم في الخلب في اختبار منعكس التلوي مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة لكل عقار لوحده.

وأدى حقن الفئران بجرع متعددة من الترامادول 6 ، 12 و 24 ملغم/كغم في الخلب إلى تسكين الألم الحراري و بشكل معتمد على الجرعة وكانت جرعة 24 ملغم/كغم أفضل جرعة مسكنة سجلت أعلى تسكين للألم 58% عند الوقت 30 دقيقة من الحقن واستمر التسكين لغاية 4 ساعات بعد الحقن.

في حين كانت جرعة الكلورفينيرامين 36.8 ملغم/كغم في الخلب أفضل جرعة مسكنة لتسجل أفضل تسكين للألم عند الدقيقة 30 من الحقن واستمر التسكين لغاية 50 دقيقة بعد الحقن.

نجح حقن الترامادول و الكلورفينيرامين معاً في الخلب بالجرع تحت المسكنة (3 , 4 ملغم/كغم) على التوالي في إحداث تسكين كامل للألم الحراري الحاد وبنسبة 100% مقارنة مع السيطرة ومع إعطاء كل عقار لوحده بالجرعة نفسها ولم يسجل أي تأثيرات جانبية مرافقة.

أدى حقن الترامادول أو الكلورفينيرامين كلاً لوحده بجرعة (3 , 4 ملغم/كغم) في الخلب على التوالي إلى تثبيط معنوي في النشاط الحركي داخل الميدان المفتوح وعدد مرات الوقوف على الأرجل الخلفية وفي الوقت اللازم لانهاء اختبار الإنتحاء الأرضي السالب والزيادة المعنوية في وقت استجابة السكون الظهري مقارنة مع مجموعة السيطرة و أدى حقنهما معاً بالجرع نفسها إلى زيادة معنوية في التأثير المثبط على مستوى السلوك العصبي والنشاط الحركي مقارنة مع مجموعة السيطرة ومع إعطاء كل عقار لوحده.

وفي اختبار التحدي الدوائي, أدى حقن الترامادول والكلورفينيرامين كلاً لوحده أو معاً بجرعة (3 , 4 ملغم/كغم) من وزن الجسم, بالخلب على التوالي إلى انخفاض معنوي في وقت بدء النوم و زيادة معنوية في مدة النوم المحدث بالكيتامين والزايلازين مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بالكيتامين والزايلازين لوحده وأدى حقنهما معاً إلى انخفاض معنوي في وقت بدء النوم مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بكل عقار لوحده.

وكان التأثير المضاد للكآبة لمزيج الترامادول والكلورفينيرامين بالجرع المضاعفة للجف$_{50}$ لكل منهما أفضل من إعطائهما معاً بالجف$_{50}$ لتفوقه وبشكل معنوي في التقليل من مدة السكون في إختبار السباحة الإجباري وإختبار الذيل المعلق مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بكل عقار لوحده.

نستنتج الدراسة الحالية أن التداخل الدوائي بين الترامادول والكلورفينيرامين تآزرياً على مستوى التسكين من الألم الحاد الحراري والحشوي والتأثير المثبط على مستوى السلوك العصبي والنشاط الحركي فضلاً عن التأثير المضاد للكآبة. وإن إعطاء العقارين معاً بالجرع تحت الحادة وفر تسكيناً ممتازاً للألم مع عدم ترافق ذلك باي تأثيرات جانبية على الحيوانات وهذا قد يعد مفيداً في التطبيقات السريرية على حيوانات المزرعة.

University of Mosul
College of veterinary medicine

The Pharmacological Interaction between Tramadol and Chlorpheniramine on the Level of Analgesia and Neurobehavior in Mice Model

Ali Ismael Dhannoon

M.Sc. Thesis
Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology and Toxicology

Supervised by

Professor

Dr. Gada Abdul-munem Faris

2023 A.D. **1444 A.H.**

Abstract

The potential benefit of employing combination medication includes the capacity to boost therapeutic effects while reducing related side effects. Analgesic medications were therefore used as combinations to have synergistic analgesic effects. Lowering dosage requirement and lesser side effects. So that the objective of our current study was to quantitatively and qualitatively assess the type of drug interaction between tramadol (a conventional opioid analgesic) and chlorpheniramine (H_1 antihistamine) at the analgesic level of thermal (hot plate) and visceral (writhing reflex) pain in mice model.

Using the dose–up and down approach and hot plate device, the median effective dose of tramadol and chlorpheniramine each alone administered intraperitoneally was 12.08 and 18.48 mg/kg body weight, respectively. The animals displayed sedation and immobility whereas the individual lethal dose of tramadol and chlorpheniramine was 145.85 and 92.38 mg/kg body weight, respectively using the same approach.

Depending on the LD_{50} and ED_{50} of tramadol and chlorpheniramine the safety margin (T.I) of tramadol 12 was higher than that of chlorpheniramine.

The type of interaction between the two drugs was synergistic at the antinociceptive level of acute thermal pain, and this was confirmed by injecting a fixed dose of chlorpheniramine which result in a reduction in the ED_{50} of tramadol to 3.15 mg i.p. using multiple doses of tramadol and depending on up and down approach.

The synergistic interaction between the two drugs was confirmed using different ratios of ED_{50} for each drug and administered simultaneously, which resulted in a reduction in the ED_{50} dose of

tramadol and chlorpheniramine 59 and 59 % respectively when they were injected simultaneously at a ratio of 0.5:0.5 and by 54 , 54 % at ratio 1:1 of ED_{50} for each according to isobolographic analysis and Y value.

When the two drugs were injected simultaneously at a double dose of ED_{50} each, the interaction was synergistic at the level of visceral pain, represented by 100% prevention of writhing caused by I.P. injection of acetic acid in writhing reflex when compared to the control group and the group treated with each alone.

Multiple intraperitoneal doses of tramadol at 6, 12, and 24 mg/kg produce dose-dependent analgesia at the hot plate in mice. The optimum analgesic dose for pain was 24 mg/kg which recorded a maximal pain reduction 58% at 30 minutes after injection and the analgesia lasted up to 4 hours after injection.

While the dose of chlorpheniramine 36.8 mg/kg I.P. was the best analgesic dose which recorded the best analgesic effect at 30 minutes of injection and analgesia persist for 50 minutes after injection.

Simultaneously intraperitoneal injection of tramadol and chlorpheniramine at sub-analgesic (3 & 4) mg/kg, respectively successful in producing 100% analgesia compared to control & with each drug alone at the same dose with no concomitant side effects.

Intraperitoneal injection of tramadol and chlorpheniramine at (3 & 4) mg/kg, respectively significantly inhibit motor activity in the open field, increased the time needed to complete the negative geotaxis test, and increased the time of dorsal immobility response compared to the control group. While simultaneously I.P. injection of two drugs at the same doses significantly increased the inhibitory effect on the level of

neurobehavioral and motor activity compared to control and with each drug alone.

In the pharmacological challenge test I.P. administration of tramadol and chlorpheniramine alone or together at (3 & 4) mg/kg, respectively induced significantly increased the duration of sleep induced by Ketamine and Xylazine compared to control group (Ketamine and Xylazine alone) whereas simultaneously I.P. injection of two drugs at the same doses significantly decreased the time of onset of sleep compared to the control and each drug alone.

The anti-depressant effect of tramadol and chlorpheniramine combination at a double dose of ED_{50} of each was better than simultaneously administration of two drugs at individual ED_{50} as significantly reduced the accumulation time of immobility in forced swimming test and tail suspension test compared to control group and each drug alone.

The current study concluded that the pharmacological interaction between tramadol and chlorpheniramine was synergistic on the analgesic level of thermal and visceral pain and the inhibitory effect on the level of neurobehavioral and motor activity as well as the anti-depressant effect.

The combination of two drugs at sub-analgesic doses provides excellent analgesia with no side effects in the animals and this could be useful in clinical trials on farm animals.