جامعة الموصل
كلية الطب البيطري

التأثيرات الدوائية للنيفوبام والميديتومدين لوحدهما او معاً في الفئران البالغة

حازم احمد خليل عبدو

رسـالة ماجسـتير

الطب البيطري / الأدوية والسموم البيطرية

بإشراف

الأستاذ الدكتورة

غادة عبد المنعم فارس

1447 هـ 2025م

الخـــلاصـــة

يعد التخفيف الفعال للألم في نموذج القوارض مع تقليل جرعة الدواء تحديا هاما، بالتالي كان الهدف من الدراسة الحالية فحص تأثير النيفوبام والميديتومدين كل لوحده او معا في تخفيف الالم الحاد في الفئران. وكشفت الدراسة نوع التداخل الدوائي بينهما على مستوى التسكين من الالم فضلا عن تقييم هامش الامان للدوائين في الفئران.

تم تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية للدوائين باستخدام اختبار الصفيحة الساخنة بدرجة 56±1 مئوية وبإعطاء جرع مختلفة لكل دواء عن طريق الحقن في الخلب وباستخدام طريقة الصعود والنزول فضلا عن استخدام اختبار التلوي للكشف عن كفاءة تسكين الالم الحشوي. وحددت السمية الحادة للدوائيين بحساب الجرعة المميتة الوسطية لكل منهما. كانت الجرعة الفاعلة الوسطية للنيفوبام 5.65.66 ملغم /كغم، في الخلب وللميديتومدين 93.05 مايكروغرام/كغم، في الخلب. وأدى حقن الميديتومدين بجرعة ثابتة مع النيفوبام الى انخفاض معنوي في الجرعة المسكنة الوسطية للنيفوبام بنسبة 44%.

أدى اعطاء الدوائيين معا بالجرعة المضاعفة للجرعة المسكنة الوسطية الى منع الالم الحشوي (المحدث بحمض الخليك) كليا 100% مقارنة مع اعطاء كل دواء لوحده ومع مجموعة السيطرة. وكشف تحليل الايزوبولوكرافيك، ان حقن الدوائيين معا بنسبة 1:1 و0.5:0.5 من الجرعة المسكنة الوسطية لكل منهما ادى الى تداخل تأزري على مستوى التسكين من الالم. وكانت قيمة معامل التداخل Y 0.92 و0.58 على التوالي.

كانت الجرعة المميتة الوسطية للنيفوبام والميديتومدين 78.41 ملغم /كغم، في الخلب و1230.75 مايكروغرام /كغم، في الخلب ومؤشر الامان 14 و13على التوالي مؤشرا هامش امان واسع لكلا الدوائين. ادى حقن جرع مختلفة من النيفوبام (3 و 6 و 12) ملغم/كغم، في الخلب والميديتومدين (50 و100و 200) مايكروغرام /كغم، في الخلب الى تسكين للألم معتمد على الجرعة وبلغ اعلى تسكين عند جرعة 200 ملغم/كغم للميديتومدين عند 30 دقيقة من الحقن 17.6±0.03 ثانية وكانت نسبة اعلى تأثير محتمل (%MPE) 84%. في حين كانت الجرعة العالية من النيفوبام 11.32 ملغم/ كغم الاعلى تأثيرا (12.50±0.56) وبنسبة (MPE%) 50% عند 30 دقيقة من الحقن مقارنة مع الجرع الاقل وفشلت جرعة الميديتومدين 50 ملغم/كغم والنيفوبام 2.83 ملغم/كغم في احداث التسكين، دلالة على ان تأثير الدوائين يعتمد على الجرعة.

ادى حقن الدوائين معا بجرع تحت مسكنة نيفوبام 2.83 ملغم /كغم والميديتومدين 45 مايكروغرام/كغم الى احداث تسكين للألم بنسبة 100% في حين فشل كل دواء لوحده عند

الجرع نفسها في احداث التسكين. احدث الميديتومدين تحويرا في حركية النيفوبام في بلازما الدم تمثل بالزيادة المعنوية في تركيز النيفوبام عند الاوقات المختلفة من الحقن فضلا عن الزيادة المعنوية في التركيز الاعلى (Cmax) بنسبة 59% والمساحة تحت المنحى التركيز 148AUC% وعمر النصف للطرح $t_{1/2}$ 71% في حين انخفضت معنويا نسبة التصفية الكلية للدواء 60% مقارنة مع النيفوبام لوحده. بالتالي اطال الميديتومدين بقاء النيفوبام في بلازما الدم وقلل طرحه في الفئران. مما يدل على ان التداخل بينهما تأزريا على مستوى الحركية.

ادى حقن النيفوبام والميديتومدين بالجرع الواطئة 2.83 ملغم /كغم و45 مايكروغرام/كغم، على التوالي الى انخفاض معنوي في السلوك العصبي والنشاط الحركي للفئران تمثل بانخفاض معنوي في عدد المربعات المقطوعة وعدد مرات الوقوف على الارجل الخلفية ومرات الشم ووضعية القنفذ داخل الميدان المفتوح مقارنة مع كل دواء لوحده ومع السيطرة. فضلا عن الزيادة المعنوية في فترة اختبار الاستجابة للسكون الظهري ومدة اختبار الانتحاء الارضي السالب.

تستنتج الدراسة وجود تداخل دوائي تآزري بين النيفوبام والميديتومدين على المستوى الديناميكي والحركية في تسكين الالم الحاد الحراري والحشوي في الفئران البالغة. ودمجهما معا يقلل من الجرع المطلوبة والاثار الجانبية المرافقة لحقن كل عقار لوحده، بالتالي يكون هذا المزيج مفيدا لتطوير علاجات أكثر امان وفعالية وبجرع اقل لتسكين الالم ويستفاد منه في بروتوكولات العلاج متعدد الوسائط.

University of Mosul

College of Veterinary Medicine

Pharmacological effects of Nefopam and Medetomidine each alone or in combination in adult mice

Hazem Ahmed Khalil Abdo

M. Sc. Thesis

In Veterinary Medicine / pharmacology and Toxicology

Supervised By

Professor

Dr. Ghada Abdul-Moneim Faris

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

Abstract

Effective pain relief in rodent models while reducing drug dosage is an important challenge. Therefore, the aim of the current study was to examine the effect of nefopam and medetomidine individually or in combination for acute pain relief in mice. The study revealed the type of drug interaction between them at the level of pain analgesia, as well as evaluating the safety margin of both drugs in mice.

The median effective dose for both drugs was determined using the hot plate test at 55±1°C by administering various doses of each drug via intraperitoneal injection using the up-and-down method. The writhing test was also used to detect the efficiency of visceral pain relief. Acute toxicity of both drugs was determined by calculating the median lethal dose for each.

The median effective dose of nefopam was (5.66) mg/kg, intraperitoneally, and for medetomidine (93.05) mg/kg, intraperitoneally. Injection of medetomidine at a fixed dose with nefopam led to a significant decrease in the median analgesic dose of nefopam by (44)%. Administration of both drugs together at twice the median analgesic dose completely prevented visceral pain (induced by acetic acid) (100)% compared to administering each drug alone and with the control group.

Isobolographic analysis revealed that injecting both drugs together at a ratio of 1:1 and 0.5:0.5 of the median analgesic dose of each resulted in a synergistic interaction at the level of pain relief. The interaction coefficient (Y) values were 0.92 and 0.58, respectively. The median lethal dose for nefopam and medetomidine was (78.41) mg/kg, intraperitoneally, and (1230.75) mg/kg, intraperitoneally, with safety indices of 14 and 13 respectively, indicating a wide safety margin for both drugs.

Injection of different doses of nefopam (3, 6, and 12) mg/kg, intraperitoneally, and medetomidine (50, 100, and 200) mg/kg, intraperitoneally, resulted in dose-dependent pain relief. The highest analgesia was achieved at a dose of 200 mg/kg of medetomidine at 30 minutes post-injection (17.6±0.03) seconds, with the percentage of maximum possible effect (%MPE) at 90%. While the high dose of nefopam 12 mg/kg had the highest effect (12.50±0.56) with %MPE of 80% at 30 minutes post-injection compared to lower doses. The medetomidine dose of 50 mg/kg and nefopam dose of 3 mg/kg failed to produce analgesia, indicating that the effect of both drugs is dose-dependent.

Injecting both drugs together at sub-analgesic doses (nefopam 3 mg/kg and medetomidine 45 mg/kg) produced pain relief at a rate of (100%), while each drug alone at the same doses failed to produce analgesia. Medetomidine caused a modification in the kinetics of nefopam in blood plasma, represented by a significant increase in nefopam concentration at different times post-injection. There was also a significant increase in maximum concentration (Cmax) by 59%, area under the concentration curve (AUC) by 148%, and elimination half-life (t1/2) by 71%, while the total clearance of the drug significantly decreased by 60% compared to nefopam alone. Thus, medetomidine prolonged the stay of nefopam in blood plasma and reduced its elimination in mice, indicating a synergistic interaction at the kinetic level.

Injection of nefopam and medetomidine at low doses (3 and 45 mg/kg, respectively) led to a significant decrease in neurological behavior and motor activity in mice, represented by a significant decrease in the number of squares crossed, rearing frequency, sniffing frequency, and hedgehog posture in the open field compared to each drug alone and with the control. There was also a significant increase in the period of the

dorsal immobility response test and the duration of the negative geotaxis test.

The study concludes that there is a synergistic drug interaction between medetomidine and nefopam at both dynamic and kinetic levels in relieving acute thermal and visceral pain. Combining them reduces the required doses and side effects associated with injecting each drug alone, thus making this combination useful for developing safer and more effective treatments with lower doses for pain relief, which can be utilized in multimodal therapy protocols.