



جامعة الموصل
كلية الطب البيطري

التأثيرات الدوائية والسُمِّية للـكيتوـبروفين وتداخله مع الزايلازين في الفئران

خليل عبدالله خليل الجبوري

أطروحة دكتوراه فلسفة
الطب البيطري / الأدوية البيطرية

بإشراف

الأستاذ الدكتور

منى حازم ابراهيم

الأستاذ الدكتور

يعرب جعفر موسى

الخلاصة

كان الهدف من هذه الدراسة بيان التأثيرات الدوائية أو السمية الدوائية للكيثوبروفين عند إعطائه لوحده وبيان مدى تداخل الزايلازين معه وذلك لأهمية التداخل الدوائي - الدوائي في تغيير الفاعلية الدوائية أو السمية للأدوية عند إعطائها معاً وأجريت هذه الدراسة على أنموذج الفئران.

كانت الجرعة الفاعلة الوسطية (الجف ٥٠) المسكنة للألم للكيثوبروفين والزايلازين لوحدهما في الفئران هي ٢,٥٢ و ٦,٦٣ ملغم/كغم على التوالي عند الحقن في الخلب وأدى إعطاء الزايلازين مع الكيثوبروفين إلى الانخفاض في الجف - ٥٠ المسكنة للألم للكيثوبروفين وصارت ٠,٨٣ ملغم/كغم في الخلب، بينما كانت الجرعة المميّة الوسطية الحادة (الجم ٥٠) للكيثوبروفين والزايلازين لوحدهما في الفئران ٣٥٩,٧٥ و ٧٠,٧٨ ملغم/كغم على التوالي في الخلب وأدى إعطاء الزايلازين مع الكيثوبروفين إلى الانخفاض في الجم ٥٠ للكيثوبروفين وصارت ٢٦٨ ملغم/كغم وكانت نسبة الانخفاض ٢٦% من جرعة الجم ٥٠ الحادة للكيثوبروفين لوحده.

كان المعيار العلاجي TI للكيثوبروفين والزايلازين هو ٢٨٦ و ١٠,٦٨ على التوالي فتبين أن درجة أمان الكيثوبروفين أكبر بكثير من الزايلازين في الفئران. وأدى إعطاء الكيثوبروفين في الفئران بجرع مختلفة الجف ٢٥% والجف ٥٠% والجف ١٠٠% (٠,٦٣ و ١,٢٦ و ٢,٥٢) ملغم/كغم على التوالي في الخلب إلى إحداث التسكين من الألم الحاد المحدث بالصفحة الساخنة وحقت الجرعة ٢,٥٢ ملغم/كغم زيادة معنوية في وقت التسكين من الألم.

عمل إعطاء الكيثوبروفين بالجرعة (٢,٥٢ ملغم/كغم) في الخلب على إحداث أفضل وقت للتسكين من الألم الحاد عند الأوقات ١٥ و ٣٠ و ٦٠ دقيقة بعد الحقن وبصورة معنوية. سبب حقن الكيثوبروفين في الفئران بجرعة ٢,٥٢ ملغم/كغم بالحقن في الخلب وقبل ١٥ دقيقة من حقن حامض الخليك (بتركيز ١% وبحجم حقن ١٠ مل لكل ١ كغم من وزن الجسم في الخلب) إحداث تسكين معنوي من الألم الحاد مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة (حامض الخليك) بينما أدى إعطاء الزايلازين بجرعة ١٣,٢٦ ملغم/كغم بالحقن في الخلب مع الكيثوبروفين إلى إحداث زيادة معنوية في التسكين من الألم الحاد مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة ومجموعة الكيثوبروفين لوحده.

أدّى حقن الكيتوبروفين بالجرعة ٢,٥٢ ملغم/كغم في الخلب في الفئران والمحقونة بالفورمالديهايد (بتركيز ٠,١ % وحجم حقن ٠,٠٥ مل لإحداث الالتهاب عند حقنه في باطن القدم) إلى التقليل المعنوي من الالتهاب الحاد كما سبب حقن الزايلازين بجرعة ١٣,٢٦ ملغم/كغم بالحقن داخل الخلب مع الكيتوبروفين إلى تقليل معنوي من الالتهاب الحاد مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة الكيتوبروفين لوحده.

عمل الكيتوبروفين بجرعة ٢,٥٢ ملغم/كغم في الفئران والمحقونة بخميرة الخباز بجرعة ١٣٥ ملغم/كغم في الخلب إلى إحداث انخفاض معنوي في درجة حرارة الفئران في مجموعة الكيتوبروفين في الأوقات ٣ و ٤ ساعة مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة والمحقونة بخميرة الخباز بجرعة ١٣٥ ملغم/كغم في الخلب وأدّى حقن الزايلازين بجرعة ١٣,٢٦ ملغم/كغم في الخلب مع الكيتوبروفين إلى زيادة الفاعلية الخافضة للحرارة للكيتوبروفين وإحداث انخفاض معنوي في الأوقات ٢ و ٣ و ٤ ساعة من الحقن.

أدّى حقن الكيتامين لوحده (سيطرة موجبة) والكيتوبروفين والزايلازين بالجرع ١٠٠ و ٢,٥٢ و ١٣,٢٦ ملغم/كغم على التوالي في الخلب إلى إحداث زيادة في مدة التسكين من الألم الحراري الحاد وانخفاض معنوي في معدل درجة الحرارة في مجموعة الكيتامين والكيتوبروفين معاً وانخفاض معنوي في عدد مرات التنفس وزيادة معنوية في مدة النوم والإفاقة في مجموعة الكيتامين والزايلازين مقارنة مع مجموعة الكيتامين لوحده.

كان نوع التداخل بين الكيتوبروفين والزايلازين تآزرياً في التسكين من الألم الحراري الحاد في الفئران باستعمال طريقة تحليل الأيزوبوليكرافك عند إعطاء الكيتوبروفين والزايلازين معاً بنسبة ٠,٥:٠,٥ من الجف ٥٠ لكل منهما (٢,٥٢ و ٦,٦٣ ملغم/كغم)؛ إذ انخفضت الجف ٥٠ لهما لتصير (٠,٨٥٢ و ٣,٠٧ ملغم/كغم) وكانت قيمة Y ٠,٩٣.

أدّى إعطاء الكيتوبروفين والزايلازين بجرعة كامنة من الجرعة الدوائية لهما وكانت (٠,١٣ و ٠,٦٦ ملغم/كغم على التوالي في الخلب) ولمدة ٥ و ١٠ و ٢٠ يوم إلى إحداث تغيرات سلوكية وعصبية في الفئران بالتقليل المعنوي من النشاط الحركي في الفئران؛ إذ انخفض عدد المربعات المقطوعة وعدد مرات الوقوف على القوائم الخلفية وعدد مرات إدخال الراس في الثقوب ومراتب السباحة بينما ارتفع الوقت اللازم لإنهاء اختبار الانتحاء الأرضي السالب وعدد مرات التبول وعدد كرات البراز، وأدّى إعطاء الزايلازين مع الكيتوبروفين إلى زيادة فاعلية الكيتوبروفين في إحداث هذه التغيرات.

أحدث إعطاء الكيتوبروفين والزايلازين في الفئران بالجرع ٧١,٩٥ و ١٤,١٦ ملغم/كغم على التوالي في الخلب ولمدة ٥ و ١٠ و ٢٠ يوم تغيير معنوي في بعض المعايير الحيوية لوظائف الكبد والكلى ومنها الزيادة في تراكيز كل من الكرياتينين وحامض اليوريك وناقلة أمين الأسبارتيت AST وناقلة أمين الالانين ALT وكذلك حدوث تغيرات نسيجية مرضية في نسيج الدماغ والكبد والكلى، وأنَّ إعطاء الزايلازين مع الكيتوبروفين زاد بشكل معنوي من شدة هذه الأعراض.

أكدت هذه الدراسة أنَّ إعطاء الكيتوبروفين لوحده أو مع الزايلازين بالجرع ٢,٥٢ و ١٣,٢٦ ملغم/كغم على التوالي في الخلب أدَّى إلى انخفاض معنوي في تركيز ونشاط إنزيم الأكسدة الحلقية ٢ COX2 في مصل دم الفئران بنسبة ٥٨% للكيتوبروفين لوحده ونسبة ٩٤% للكيتوبروفين والزايلازين معًا مقارنة مع مجموعة السيطرة.

أدَّى حقن الكيتوبروفين لوحده بجرعة ٢,٥٢ ملغم/كغم داخل الخلب في الفئران إلى ظهور الكيتوبروفين في بلازما الدم خلال الأوقات ٠,٢٥، ٠,٥٠، ١، ٢، ٤، ٢٤ ساعة على التوالي عند قياس التركيز باستعمال جهاز الاستشراب السائل عالي الاداء High Performance Liquid Chromatography (HPLC) وأدَّى حقن الزايلازين معه إلى حدوث زيادة معنوية في تركيز الكيتوبروفين في بلازما الدم خلال الأوقات نفسها المذكورة مقارنة مع مجموعة الكيتوبروفين لوحده.

وفي هذه الدراسة أوجدنا المعايير الحركية الدوائية للكيتوبروفين عند إعطائه بجرعة واحدة منفردة ٢,٥٢ ملغم/كغم داخل الخلب في الفئران وأوضحت أن الكيتوبروفين يمتلك حجم انتشار واطئ نسبيا وأنَّ إعطاء الزايلازين معه سبب تغيرات في المعايير الحركية الدوائية للكيتوبروفين وسبب زيادة معنوية في حجم الانتشار للكيتوبروفين.

بينت نتائج الدراسة أنَّ إعطاء الكيتوبروفين بالجرع الدوائية يسبب تأثيرات جيدة في التسكين من الألم الحاد وخفض درجة حرارة الجسم والتقليل من حدوث الالتهاب وكذلك يمتلك تأثيرات سمية ضارة على مستوى انسجة الكبد والكلى والدماغ عند إعطائه بالجرع العالية كما أنَّ إعطاء الزايلازين معه سبب زيادة معنوية في التأثيرات الدوائية والسمية للكيتوبروفين على حد سواء بتغييره من حركية الكيتوبروفين الدوائية والتداخل التآزري بينهما في الفئران.

University of Mosul
College of Veterinary Medicine



Pharmacological and Toxicological Effects of Ketoprofen and its Interaction with Xylazine in mice

Khalil Abdullah Khalil

Ph.D. / Dissertation

Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology

Supervised by

Professor

Dr. Yaareb Jaafer Mousa

Professor

Dr. Muna Hazim Ibrahim

2023 A.D.

1445 A.H.

Abstract

The aim of this study is to demonstrate the pharmacological and toxic effects of ketoprofen when given alone and to demonstrate the effect of giving xylazine with ketoprofen on the toxic and pharmacological effects of ketoprofen, due to the importance of pharmacokinetic interaction in changing the efficacy or toxicity of drugs when given together in humans and animals. This study was conducted on a rat model.

The median effective dose (ED-50) of ketoprofen and xylazine in mice was 2.52 and 6.63 mg/kg, respectively, by intraperitoneal injection. Giving xylazine with ketoprofen led to a decrease in the median effective dose (ED-50) of ketoprofen, which was 0.83 mg/kg. While the acute median LD50 for ketoprofen and xylazine in mice was 359.75 and 70.78 mg/kg, respectively, by intraperitoneal injection, administration of xylazine with ketoprofen led to a decrease in the acute LD50 for ketoprofen, which was 268 mg/kg. Xylazine increased the toxic effects of ketoprofen when given together in mice, and the reduction was 26% from the acute dose of ketoprofen alone. The therapeutic index (TI), the certain safety factor (C.S.F.), and the standard safety margin (S.S.M.) for ketoprofen and xylazine were found in mice, and they are measures used to determine the degree of safety for each drug and the difference between the drug dose and the toxic dose in different drugs.

The therapeutic index for ketoprofen and xylazine was 286 and 10.68, respectively, while it was Certain safety factors C.S.F. for ketoprofen and xylazine were 2.88 and 0.11, respectively, while the standard margin of safety (S.S.M.) for ketoprofen and xylazine was 188 and 89, respectively. These values show that the degree of safety of ketoprofen is much greater than that of xylazine.

The administration of ketoprofen in mice at different doses (ED25, ED50, and ED-100 of the average effective dose) by injection into the paw resulted in analgesia from acute pain. Jif-100 was the best dose for acute pain in this trial.

Ketoprofen, when given in a double dose of ED50 (2.52 mg/kg) by intraperitoneal injection, achieved the best time for analgesia from acute pain at 15, 30, and 60 minutes after injection, and the average analgesia time was 3.20, 3.40, and 3.20 seconds, respectively, while the average analgesia time decreased by 2.60 seconds after 120 minutes, and the decrease continued by 2.20 seconds at a time of 240 minutes, which confirms that the best time for analgesia was between 15 and 60 minutes of ketoprofen injection.

In mice, ketoprofen was injected at a dose of 2.52 mg/kg by intraperitoneal injection 15 minutes before the injection of acetic acid at a concentration of 1% and at an injection volume of 10 ml per 1 kg of body weight. Intraperitoneal injection caused analgesia from visceral pain and a decrease in the rate of repetition of the number of times of the after reaction compared to the control group that was injected with physiological saline and acetic acid. The percentage decrease was 38%, while the administration of xylazine at a dose of 13.26 mg/kg by intraperitoneal injection with ketoprofen increased the percentage decrease in the number of times of the meta-reflex to 64%.

Injection of ketoprofen at a dose of 2.25 mg/kg intraperitoneally in mice and 15 minutes before the injection of formaldehyde at a concentration of 0.1% and an injection volume of 0.05 ml caused inflammation when injected into the soles of the feet in mice and when measuring the thickness of the foot 60 minutes after the injection of formaldehyde. In the ketoprofen group, there was a significant difference compared with the control group, which was injected with physiological

saline at an injection volume of 10 ml/kg into the intraperitoneal and 15 minutes before the injection of formaldehyde at a concentration of 0.1% and an injection volume of 0.05 ml for inflammation when injected into the soles of the foot. The percentage of the decrease in the thickness of the foot was 87%, while this percentage increased when injecting xylazine at a dose of 13.26 mg/kg by intraperitoneal injection with ketoprofen and was 90%.

The action of ketoprofen at a dose of 2.25 mg per kg of body weight by injection into the calf in mice and 30 minutes before the injection of the Baker yeast at a dose of 270 mg/kg by injection into the intraperitoneal caused a significant decrease in the temperature of mice in the ketoprofen group at 3 times and 4 hours, while there was a comparison with the positive control group, which was injected with Albacore yeast at a dose of 270 mg/kg by injection into the intraperitoneal, while the injection of xylazine at a dose of 13.26 mg/kg by injection into the calf with ketoprofen increased the antipyretic activity of ketoprofen and caused a significant decrease in the blood pressure. The times are 2, 3, and 4 hours after the injection.

Injection of ketamine at a dose of 100 mg/kg and ketamine and ketoprofen together in mice at doses of 100 and 2.52 mg/kg, respectively, and ketamine and xylazine together at doses of 100 and 13.26 mg/kg, respectively, into mice resulted in an increase in the duration of analgesia from acute thermal pain, a significant decrease in Significant in the rate of temperature, a significant decrease in the rate of breathing times, and an increase in the efficiency of ketamine in inducing sleep and causing a significant increase in the duration of sleep and awakening. and the duration of sleep in the group of ketamine and xylazine was very long compared with each of the groups of ketamine and ketoprofen and the group of ketamine alone.

The type of interaction between ketoprofen and xylazine in analgesia from acute pain was determined using the isopolygraphic analysis method when ketoprofen and xylazine were administered together at a ratio of 0.5:0.5 of the average effective dose of each in mice by intraperitoneal injection, as the average effective dose of both drugs decreased and was (0.582 and 3.07 mg/kg), respectively, which indicates that the type of interaction between ketoprofen and xylazine is synergistic, and this is confirmed by finding the value of Y , which was 0.93, which indicates that the type of interaction was synergistic. Giving ketoprofen and xylazine at a subtle dose of their drug dose, which was 0.13 and 0.66 mg/kg, respectively, by intraperitoneal injection for a period of 5, 10, and 20 days resulted in behavioural and neurological changes in the mice by reducing their locomotor activity. The number of cut squares, the number of standing times, the number of times the head was inserted into the holes, and the swimming mattresses decreased, while the negative geotaxis test time, the number of urination times, and the number of faecal balls increased.

Giving xylazine with ketoprofen increased the effectiveness of ketoprofen in bringing about these changes. The administration of ketoprofen and xylazine in mice at doses of 71.95 and 14.16 mg/kg, respectively, which represent 10% of LD₅₀ by intraperitoneal injection for 5, 10, and 20 days, caused significant changes in some vital parameters of liver and kidney functions. Ketoprofen alone causes harmful side effects, including an increase in the concentrations of creatinine, uric acid, aspartate aminotransferase (AST), and alanine aminotransferase (ALT), which indicates a defect in liver and kidney functions due to the high dose of ketoprofen and xylazine, which led to damage to the tissues of the liver and kidneys, as well as the occurrence of harmful side effects in the tissues of the brain, liver, and kidneys.

Giving xylazine with ketoprofen clearly increased the incidence of these symptoms, and the severity of these symptoms is proportional to the duration of administration of ketoprofen and xylazine. This study confirmed that giving ketoprofen alone or giving it with xylazine at doses of 2.52 and 13.26 mg/kg, respectively, by intraperitoneal injection inhibited the concentration and activity of the enzyme COX2 in the blood serum of mice. Using ketoprofen alone caused a significant decrease in the concentration of cyclooxygenase-2. While comparing to the control group, the percentage of decrease was 58%, and the percentage of inhibition went up when xylazine was added. It was 94% compared to the control group, which shows that ketoprofen is effective at blocking cyclooxygenase 2 and that adding xylazine makes ketoprofen even more effective.

Intraperitoneal injection of ketoprofen at a dose of 2.52 mg/kg in mice resulted in the appearance of ketoprofen in blood plasma at concentrations of 19.07, 18.94, 14.66, 6.53, 5.44, and 5.54 µg/ml during the following times. 0.25, 0.50, 1, 2, 3, 4, and 24 hours, respectively, when measuring the concentration using the HPLC device. Injections of ketoprofen and xylazine together resulted in a significant increase in the concentration of ketoprofen in blood plasma during the same times mentioned above, compared with.

In the ketoprofen group alone, the increase in ketoprofen concentration was 51, 56, 5, 100, 169, and 116%. In this study, the kinetic parameters of ketoprofen were found when it was administered in a single dose of 2.52 mg/kg intraperitoneally in mice. Ketoprofen alone, and this change was a decrease in the value of each of the elimination rate constants, the volume of diffusion, and the total clearance, and on the other hand, an increase in the value of each of the areas under the time curve: the concentration of blood plasma in percentage, the area under the

instantaneous curve, the average survival time in percentage, the half-life of elimination, and the maximum time. And the maximum concentration confirms the hypothesis that xylazine works to change the pharmacokinetics of ketoprofen when given together.

The results of our study suggest that ketoprofen, when given in pharmacological doses, has good effects on analgesic acute pain, lowering body temperature, and reducing inflammation. It also has harmful toxic effects when given in high doses, and the severity of these symptoms increases with the longer the administration period. Also, the administration of xylazine with ketoprofen caused a significant increase in the pharmacological effects of ketoprofen in low doses and a significant increase in the toxic effects of ketoprofen in high doses. Plasma and consequently increased concentration of unbound ketoprofen and increased delivery of ketoprofen to tissues, which explains the increase in the toxic and pharmacological effects of ketoprofen.