ІПКСФ НФаУ

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Кафедра клінічної фармакології

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ (TOPICAL ISSUES OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY)

Матеріали науково-практичної
Internet-конференції з міжнародною участю
28 жовтня 2025 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2025

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІНСТИТУТ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ (TOPICAL ISSUES OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY)

Матеріали науково-практичної
Internet-конференції з міжнародною участю

28 жовтня 2025 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2025

УДК 615.1:615.03
А 43

Редакційна колегія та оргкомітет: проф. Кухтенко О. С. (голова), проф. Кузнєцова В. Ю. (співголова), доц. Суріков О. О. (керівник секції), доц. Артюх Т. О. (керівник секції), проф. Бутко Я. О. (керівник секції), проф. Міщенко О. Я. (керівник секції, відповідальний секретар), проф. Ткачова О. В. (керівник секції), проф. Бондарєв Є. В. (керівник секції), доц. Файзуллін О. В. (керівник секції), доц. Халєєва О. Л. (керівник секції), доц. Березняков А. В. (керівник секції), проф. Риженко І. М., проф. Кіреєв І. В., проф. Подольський І. М., доц. Козар В. В., доц. Шаповалова О. В., асист. Тимченко Ю. В., асист. Андріяненков О. В., асист. Кузенков Р. В.

Реєстраційне посвідчення в Укр ІНТЕІ № 327 від 14 березня 2025 р.

Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації (Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy): матеріали наук.-практ. Internet-конф. з міжнар. участю (28 жовт. 2025 р., м. Харків) / редкол. : О. Я. Міщенко, Я. О. Бутко, Є. В. Бондарєв та ін. – Харків : НФаУ, 2025. – 385 с.

У збірнику опубліковані матеріали науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації». У матеріалах конференції висвітлено клініко-фармакологічні доказові аспекти застосування лікарських засобів, зокрема у сфері підтримання ментального здоров’я; актуальні питання діяльності клінічного фармацевта у закладах охорони здоров'я та адміністрування антимікробних препаратів як мультидисциплінарного підходу протидії антибіотикорезистентності; питання безпеки фармакотерапіїі та системи фармаконагляду; роль інформаційних технологій в клінічній фармакології та клінічній фармації; організаційно-управлінські підходи забезпечення раціонального застосування лікарських засобів; оцінка технологій охорони здоров’я, фармакоекономічні дослідження та формулярна система як складові забезпечення раціональної фармакотерапії.

Наведено технологічні аспекти розробки, впровадження та використання лікарських засобів; доклінічні та клінічні дослідження лікарських засобів.

Розглянуто сучасні методичні аспекти викладання клінічної фармакології та клінічної фармації в Україні та світі.

Видання представляє інтерес для наукових, педагогічних та практичних фармацевтичних та медичних працівників.

Матеріали подаються мовою оригіналу. За достовірність інформації відповідальність несуть автори.

УДК 615.1:615.03

© НФаУ, 2025

УДК: 615.212:615.03:616-001.8-092.9(043.3)

МУЛЬТИМОДАЛЬНА МОДУЛЯЦІЯ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПАРАЦЕТАМОЛУ: ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ГАБАПЕНТИНУ, ПРЕГАБАЛІНУ, АМІТРИПТИЛІНУ ГІДРОХЛОРИДУ, КЕТАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА ДЕКСМЕДЕТОМІДИНУ ГІДРОХЛОРИДУ У МОДЕЛІ «ОЦТОВИХ КОРЧІВ» У МИШЕЙ

Матвєєнко М. С.[1], Гладких Ф. В.[1,2], Лядова Т. І.[1], Чиж М.О.[3]

[1]Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України
Кафедра загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини
[2]ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України»
Відділ радіології
[3]Інститут проблем кріобіології і кріомедицини
Національної академії наук України
Відділ експериментальної кріомедицини
м. Харків, Україна
mariia.matvieienko@karazin.ua

Вступ. Парацетамол, як один із найуживаніших неопіоїдних анальгетиків, поєднує центральні та периферичні механізми дії, має сприятливий профіль безпеки, проте характеризується дозозалежною гепатотоксичністю, що обмежує можливість його ескалації.

Мета – оцінити вплив габапентину, прегабаліну, амітриптиліну гідрохлориду, кетаміну гідрохлориду та дексмедетомідину гідрохлориду на знеболювальну активність парацетамолу у моделі «оцтових корчів» у мишей.

Матеріали та методи. Експеримент проведено на 49 статевозрілих самцях білих мишей (28–32 г), поділених на 7 груп. Для відтворення гострого вісцерального болю застосовано тест «оцтових корчів».

Результати. Комбінації парацетамолу з кетаміном та дексмедетомідином спричинили достовірне зниження кількості больових реакцій порівняно з монотерапією ($p=0,02$ та $p=0,01$ відповідно), що свідчить про синергічне підсилення анальгетичної активності. Інші поєднання (з габапентином, прегабаліном і амітриптиліном) не показали статистично значущої різниці.

Висновки. Поєднання парацетамолу з кетаміном і дексмедетомідином демонструє перспективність у межах мультимодальної аналгезії.

Ключові слова: *парацетамол, мультимодальна аналгезія, габапентин, прегабалін, амітриптилін гідрохлорид, кетамін гідрохлорид, дексмедетомідин гідрохлорид, оцтові корчі, вісцеральний біль, анальгетична активність, синергія, доклінічне дослідження*

UDC: 615.212:615.03:616-001.8-092.9(043.3)

A COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTS OF GABAPENTIN, PREGABALIN, AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE, KETAMINE HYDROCHLORIDE, AND DEXMEDETOMIDINE HYDROCHLORIDE ON THE ANALGESIC ACTIVITY OF PARACETAMOL WITHIN THE FRAMEWORK OF MULTIMODAL MODULATION IN THE MOUSE "ACETIC ACID WRITHING" MODEL

Matvieienko M.S., Hladkykh F.V., Liadova T.I., Chyzh M.O.
[1]V. N. Karazin Kharkiv National University
Ministry of Education and Science of Ukraine
Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine
[2]SI "S. P. Grigoriev Institute of Medical Radiology and Oncology"
National Academy of Medical Sciences of Ukraine
Department of Radiology
[3] Institute of Problems of Cryobiology and Cryomedicine
National Academy of Sciences of Ukraine
Department of Experimental Cryomedicine
Kharkiv, Ukraine
mariia.matvieienko@karazin.ua

Paracetamol, one of the most widely used non-opioid analgesics, combines central and peripheral mechanisms of action and has a favorable safety profile; however, it is characterized by dose-dependent hepatotoxicity, which limits dose escalation.

Objective – to evaluate the effects of gabapentin, pregabalin, amitriptyline hydrochloride, ketamine hydrochloride, and dexmedetomidine hydrochloride on the analgesic activity of paracetamol in the mouse "acetic acid writhing" model.

Materials and methods. The experiment was performed on 49 adult male white mice (28–32 g) allocated to 7 groups. Acute visceral pain was modeled using the "acetic acid writhing" test.

Results. Combinations of paracetamol with ketamine and with dexmedetomidine produced a significant reduction in the number of pain responses compared with paracetamol monotherapy ($p=0.02$ and $p=0.01$, respectively), indicating synergistic enhancement of analgesic activity. Other combinations (with gabapentin, pregabalin, and amitriptyline) showed no statistically significant difference.

Conclusions. Combining paracetamol with ketamine or dexmedetomidine appears promising within multimodal analgesia.

Keywords: *paracetamol, multimodal analgesia, gabapentin, pregabalin, amitriptyline hydrochloride, ketamine hydrochloride, dexmedetomidine hydrochloride, acetic acid writhing, visceral pain, analgesic activity, synergy, preclinical study.*

Вступ. Біль є однією з найпоширеніших клінічних проблем, що суттєво впливає на якість життя пацієнтів і потребує раціонального підходу до знеболення з урахуванням патогенетичних механізмів його розвитку. У сучасній медицині дедалі більшого значення набуває концепція мультимодальної аналгезії (ММА), яка ґрунтується на поєднанні лікарських засобів з різними механізмами дії для досягнення вираженішого та стабільнішого знеболювального ефекту при мінімізації ризику побічних реакцій. Застосування принципів ММА дозволяє цілеспрямовано впливати як на периферичні, так і на центральні ланки ноцицептивної системи, знижуючи інтенсивність больового синдрому й потребу в опіоїдах [1, 2, 3].

Парацетамол (ПАР) посідає провідне місце серед неопіоїдних анальгетиків завдяки поєднанню периферичного та центрального механізмів дії, сприятливому профілю безпеки та доведеній ефективності при лікуванні гострого й післяопераційного болю. Але навіть при терапевтичному застосуванні він має межі безпеки: у разі передозування ПАР викликає дозозалежну гепатотоксичність, яка залишає центральне місце серед причин медикаментозно індукованої печінкової недостатності [4, 5]. У межах концепції ММА поєднання ПАР з препаратами, що мають центральні або змішані механізми впливу, розглядається як перспективний напрямок посилення анальгетичної активності (АнА) і зменшення дозового навантаження [6, 7, 8].

Серед найперспективніших ад'ювантних анальгетиків (АД-АН) для комбінування з ПАР розглядаються габапентин (ГАБ), прегабалін (ПРЕГ), амітриптиліну гідрохлорид (АМІ), кетаміну гідрохлорид (КТМ) та дексмедетомідину гідрохлорид (ДММ). Ці сполуки характеризуються різними фармакодинамічними мішенями – від блокади кальцієвих каналів до активації α_2-адренергічних рецепторів – і потенційно здатні підсилювати АнА ПАР за рахунок мультисайтової модуляції больової передачі.

Для об'єктивного вивчення таких ефектів у доклінічних умовах доцільним є застосування моделі гострого вісцерального болю – тесту «оцтових корчів», який є чутливим як до препаратів периферичної, так і до засобів центральної дії. Ця модель дозволяє кількісно оцінювати вираженість ноцицептивної відповіді після введення розчину оцтової кислоти та використовувати її як критерій для визначення АнА різних комбінацій.

Отже, вивчення комбінованої дії ПАР з АД-АН різного фармакологічного спрямування є важливим кроком до оптимізації підходів до лікування гострого болю, підвищення ефективності знеболення та зменшення потреби в опіоїдних анальгетиках.

Мета дослідження – оцінити вплив габапентину, прегабаліну, амітриптиліну гідрохлориду, кетаміну гідрохлориду та дексмедетомідину гідрохлориду на знеболювальну активність парацетамолу у моделі «оцтових корчів» у мишей з метою визначення можливості підсилення його ефективності у складі мультимодальної аналгезії.

Матеріали та методи. Тест «оцтові корчі» проведено на 49 статевозрілих самцях білих нелінійних мишей масою 28–32 г, рандомізованих на 7 групи по 7 особин у кожній з урахуванням базової рухової активності:

I група – мишам (n=7) внутрішньоочеревинно (в/о) вводили 0,75% розчин оцтової кислоти у дозі 0,1 мл/10 г маси тіла (контроль негативний);

II група – мишам (n=7) за 60 хв до введення альгогену вводили морфін (МОРФ) у дозі 6,2 мг/кг (еталон опіоїдної аналгезії);

III група – мишам (n=7) за 60 хв до введення оцтової кислоти вводили парацетамол (ПАР) у дозі 131,6 мг/кг;

IV група – мишам (n=7) за 60 хв до введення альгогену нарізно (з інтервалом 30 хв) вводили ПАР у дозі 131,6 мг/кг та габапентин (ГАБ) у дозі 393,6 мг/кг;

V група – мишам (n=7) за 60 хв до введення альгогену нарізно (з інтервалом 30 хв) вводили ПАР у дозі 131,6 мг/кг та прегабалін (ПРЕГ) у дозі 65,8 мг/кг;

VI група – мишам (n=7) за 60 хв до введення альгогену нарізно (з інтервалом 30 хв) вводили ПАР у дозі 131,6 мг/кг та амітриптилін гідрохлорид (АМІ) у дозі 19,7 мг/кг;

VII група – мишам (n=7) за 60 хв до введення альгогену нарізно (з інтервалом 30 хв) вводили ПАР у дозі 131,6 мг/кг та кетамін гідрохлорид (КТМ) у дозі 8,0 мг/кг або дексмедетомідин гідрохлорид (ДММ) у дозі 0,01 мг/кг.

Тест «оцтових корчів» застосовували для відтворення гострого вісцерального болю, зумовленого подразненням серозних оболонок у мишей після внутрішньоочеревинного (в/о) введення 0,75% розчину оцтової кислоти у дозі 0,1 мл/10 г маси тіла [9]. У тварин фіксували характерні скорочення абдомінальної мускулатури з розгинанням задніх кінцівок. Кількість корчів реєстрували одразу після введення оцтової кислоти протягом 20 хв спостереження [10].

Для забезпечення порівнянності з клінічними умовами було проведено перерахунок середньотерапевтичних доз людини на ізоефективні для мишей за методикою [11] із використанням прийнятих коефіцієнтів конверсії (Km): для людини – 37, для миші – 3. Отже, коефіцієнт перерахунку становив 12,3, а ізоеквівалентну дозу для мишей визначали за формулою: доза для миші (мг/кг) = доза для людини (мг/кг) × 12,3.

Отримані значення узгоджували з даними літератури щодо ефективних і безпечних доз у попередніх експериментах на мишах, що забезпечувало надійність і коректність перерахунку. Для габапентину (ГАБ; 13–51 мг/кг у людини) еквівалентні для мишей межі становили 159,9–627,3 мг/кг; у досліді застосовано дозу 393,6 мг/кг, що відповідає середній терапевтичній ефективності. Прегабалін (ПРЕГ; 2,1–8,6 мг/кг у людини) після масштабування відповідав 25,8–105,8 мг/кг для мишей; обрано дозу 65,8 мг/кг, яка демонструє оптимальне співвідношення ефективності та безпеки. Для амітриптиліну гідрохлориду (1,1–2,1 мг/кг у людини) еквівалент становив 13,5–25,8 мг/кг; у роботі використано

19,7 мг/кг, що відтворює фармакологічно активний, але безпечний рівень. Для кетаміну гідрохлориду (КТМ; 0,4–0,9 мг/кг у людини) еквівалентні дози для мишей становили 4,9–11,1 мг/кг; досліджувана доза 8,0 мг/кг відповідає ізоанальгетичному рівню, придатному для порівняння комбінацій. Дексмедетомідин гідрохлорид (ДММ; 0,0006–0,0011 мг/кг у людини) при масштабуванні відповідав 0,007–0,014 мг/кг для мишей, у дослідах застосовано 0,01 мг/кг – дозу, що не перевищує межі безпеки і водночас забезпечує прояв фармакодинамічного ефекту. Для морфіну (МОРФ; 0,14–0,86 мг/кг у людини) розрахована ізоеквівалентна доза для мишей становила 1,7–10,6 мг/кг; у досліді використано 6,2 мг/кг, що відповідає стандартному рівню АнА. ПАР вводили в дозі 131,6 мг/кг.

Статистичну обробку даних проведено у «Microsoft Office Excel 2016» з дотриманням принципів біостатистики. За нормального розподілу міжгрупові відмінності оцінювали t-критерієм Ст'юдента, за ненормального – U-критерієм Манна-Вітні; при повторних вимірюваннях – Т-критерієм Вілкоксона. Дані подано як M±m (M±SE) або Me [LQ; UQ]; у разі потреби – з 95%ДІ.

Результати та їх обговорення. Базовий рівень больової реакції у щурів, яким вводили лише оцтову к-ту, становив 53,4±1,6 при 95%ДІ 50,3–56,6 (рис. 1), що підтверджує адекватність моделі та відтворюваність вісцерального ноцицептивного патерну.

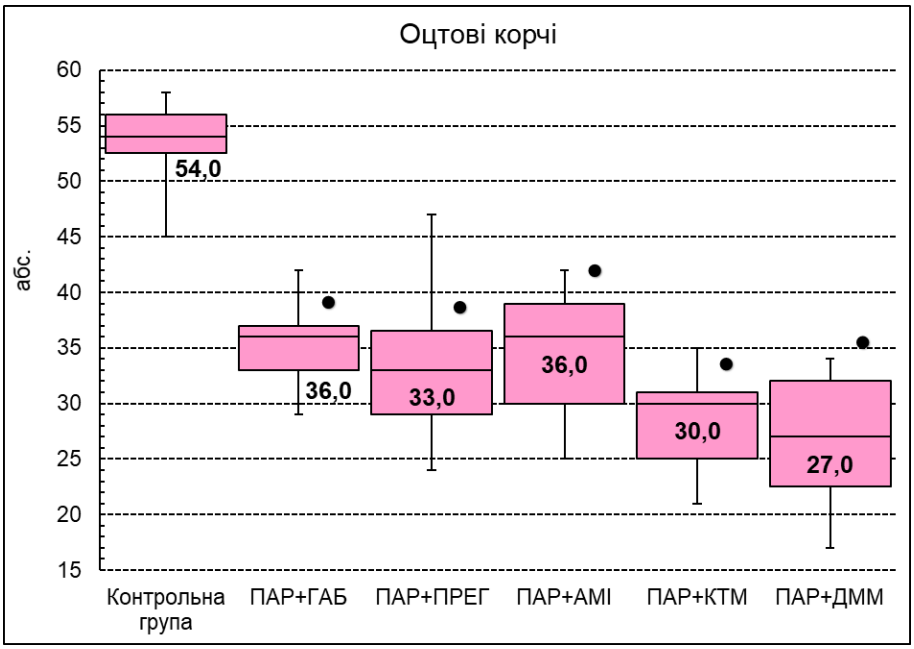

Рис. 1 Вплив габапентину (ГАБ), прегабаліну (ПРЕГ), амітриптиліну гідрохлориду (АМІ), кетаміну гідрохлориду (КТМ) та дексмедетомідину гідрохлориду (ДММ) на знеболюючу активність парацетамолу у тесті «оцтових корчів» у мишей

Примітки:

1.Розподіл величин ненормальний.

2.Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю, вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення.

3.Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана.

4.● – $p < 0,05$ відносно показників щурів, яким вводили тільки оцтову кислоту без знеболюючих засобів (контрольна група).

Порівняння цього базового рівня з еталонною опіоїдною аналгезією вказує на значущу відмінність, про що свідчить $p<0,001$ з величиною розбіжності 74,3%, що є очікуваним маркером високої чутливості тесту до фармакологічної модуляції ноцицепції. На цьому тлі вплив ПАР у режимі монотерапії проявився зниженням інтенсивності больової відповіді до 35 [32; 38] з вірогідною різницею відносно оцтової кислоти ($p=0,01$; 35,2%) і водночас істотною відмінністю відносно еталона опіоїдної анальгезії ($p<0,001$; 62,9%), що вказує на очікувану проміжну ефективність ПАР у моделі вісцерального болю й задає відправну точку для оцінки потенціалу ММА через додавання ад'ювантів. Логіка подальшого зіставлення фокусується на тому, чи здатні ад'юванти підвищувати анальгетичну активність (АнА) ПАР настільки, щоб досягти статистично значущої різниці не лише з негативним контролем, але й у прямому порівнянні з монотерапією ПАР, що є критерієм синергійного або принаймні адитивного посилення знеболення в умовах даної моделі.

Дослідження показало, що на тлі введення ГАБ до ПАР медіана інтенсивності больової відповіді становила 36 [33; 37] при наявності переконливих відмінностей відносно оцтової к-ти ($p<0,001$; 33,3%) і морфіну ($p<0,001$; 176,9%). Водночас безпосереднє співставлення з ПАР без ад'юванта не продемонструвало вірогідної різниці ($p=0,42$; 2,9%), що вказує на відсутність додаткового виграшу у зниженні больової реакції за цієї комбінації. Такий результат є узгодженим із уявленнями про те, що ГАБ, будучи ефективним за нейропатичних компонентів і центральної сенситизації, у гострій вісцеральній моделі може не забезпечувати істотної додаткової АнА понад досягнуту ПАР у межах досліджуваних доз і часових параметрів введення. Отже, чутливість моделі до центральних механізмів модулюється фазою ноцицептивної відповіді, і в вісцеральному тесті «оцтових корчів» потенціал ГАБ у складі ММА з ПАР виявився обмеженим.

Оцінка ПАР у поєднанні з ПРЕГ продемонструвала медіану 33 [29; 37] з вірогідним зниженням показників відносно оцтової к-ти ($p<0,001$; 38,9%) і вірогідною різницею відносно морфіну ($p<0,001$; 153,8%). Водночас у порівнянні з ПАР без ад'юванта відмінності залишилися статистично незначущими ($p=0,22$; 5,7%), що якісно повторює патерн, встановлений для ГАБ. Подібність профілів ПРЕГ і ГАБ у межах цієї моделі може відображати механістичну спорідненість їх дії на α2δ-залежні шляхи за умов, коли гострий вісцеральний компонент домінує над центральною сенситизацією, а часовий інтервал і дози не дозволяють виявити потенційний додатковий ефект на інтегра-

тивні процеси модулювання ноцицепції. Таким чином, для ПРЕГ, як і для ГАБ, критерій підсилення АнА ПАР за цим дизайном експерименту не виконаний.

Інша ситуація спостерігалася при поєднанні ПАР з АМІ: медіана больової відповіді становила 36 [30; 39] із переконливими відмінностями відносно оцтової к-ти (p<0,001; 33,3%) і морфіну (p<0,001; 176,9%). Водночас у безпосередньому зіставленні з ПАР без ад'юванта різниця залишалася статистично незначущою (p=0,42; 2,9%). Такий результат вказує, що за умов гострої вісцеральної моделі АМІ не продемонстрував додаткової клінічно значущої АнА понад ефект ПАР, попри те, що трициклічні агенти часто виявляють виражений вплив у контексті нейропатичних або змішаних больових синдромів із залученням центральної сенситизації. Ймовірно, часові параметри індукції моделі і фармакокінетика АМІ зумовлюють відсутність відчутного приросту АнА щодо монотерапії ПАР у межах оцінюваного 20-хвилинного вікна реакції.

Показники для ПАР у комбінації з КТМ засвідчили медіану 30 [25; 31] із вірогідними розбіжностями відносно оцтової к-ти (p<0,001; 44,4%) і морфіну (p<0,001; 130,8%). Ключовим є те, що порівняння з ПАР без ад'юванта виявило статистично значущу перевагу комбінації (p=0,02; 14,3%), що чітко відмежовує її від попередніх поєднань. За рахунок додаткового залучення механізмів, пов'язаних із NMDA-залежною модуляцією ноцицепції, КТМ у складі ММА з ПАР забезпечив додаткове пригнічення больових патернів у тесті «оцтових корчів» у межах застосованого часово-дозового протоколу. Встановлений ефект підсилення АнА має не лише статистичне, а й потенційно практичне значення, оскільки демонструє доцільність таргетування центральних площин процесингу болю навіть у вісцеральній моделі, коли ці шляхи можуть опосередковано впливати на інтеграцію ноцицептивних сигналів у гострому інтервалі спостереження []. Відсутність вірогідних розбіжностей за іншим напрямком порівняння у межах комірки не нівелює основного висновку щодо p=0,02, який підтверджує приріст ефекту саме проти монотерапії ПАР.

Ще більш виразний тренд посилення АнА виявлено для ПАР у поєднанні з ДММ: медіана 27 [23; 32] супроводжувалася вірогідними відмінностями відносно оцтової к-ти (p<0,001; 50,0%) і морфіну (p<0,001; 107,7%), а також статистично значущою різницею у безпосередньому порівнянні з ПАР без ад'юванта (p=0,01; 22,9%). Саме останній результат фіксує якісну межу переходу від нейтральних або слабко виражених ад'ювантних ефектів до клінічно й експериментально релевантного підсилення АнА у складі ММА. Беручи до уваги фармакодинамічний профіль ДММ із впливом на α2-адренергічні шляхи та низхідні антиноцицептивні системи, виявлений ефект є патогенетично обґрунтованим і узгодженим із сучасними уявленнями про мультисайтову модуляцію ноцицепції, де поєднання ПАР із засобами центральної дії потенціює сукупний вплив на аферентні та спінобульбарні ланки больової системи. Таким чином, ДММ у складі ММА із ПАР продемонстрував найбільш переконливий приріст АнА серед протестованих комбінацій у межах даної моделі.

Поглиблений розгляд клініко-патофізіологічної релевантності таких знахідок потребує врахування особливостей моделі «оцтових корчів», яка є чутливою до засобів із різними механізмами дії, але переважно відображає вісцеральний компонент гострого болю з залученням периферичних медіаторів і рефлекторних відповідей ЦНС. У цьому контексті комбінації з КТМ та ДММ логічно виявилися найперспективнішими, оскільки додають до базового впливу ПАР.

Висновки. Оцінка цілісності отриманих результатів у межах одного експериментального блоку дозволяє сформулювати кілька взаємодоповнюючих висновків.

1.Асі варіанти застосування ПАР – як у монотерапії, так і в комбінаціях із ГАБ, ПРЕГ, АМІ, КТМ та ДММ – були статистично відмінними від негативного контролю з оцтовою к-тою (для кожної комбінації $p<0,001$), що підтверджує стабільність і відтворюваність АнА у моделі «оцтових корчів» та валідність порівнянь у площині ММА.

2.Комбінації з ГАБ, ПРЕГ та АМІ не продемонстрували статистично значущого виграшу порівняно з ПАР без ад'юванта у межах заданого дизайну (відповідно $p=0,42$; $p=0,22$; $p=0,42$), що слід інтерпретувати як відсутність доказів додаткового ефекту, а не як доказ неефективності цих комбінацій загалом; потенціал таких поєднань може розкриватися за інших моделей болю, часових вікон або дозувань.

3.Поєднання ПАР з КТМ і ДММ забезпечило статистично значущий приріст АнА порівняно з ПАР без ад'юванта, відповідно $p=0,02$ (14,3%) і $p=0,01$ (22,9%). Ці значення p задовольняють суворому критерію вірогідності і мають узгоджене спрямування ефекту, що підвищує довіру до висновку про їх перевагу в аналізованому контексті.

Перелік використаних джерел інформації:

1. Helander, E. M., Menard, B. L., Harmon, C. M., Homra, B. K., Allain, A. V., Bordelon, G. J., Wyche, M. Q., Padnos, I. W., Lavrova, A., & Kaye, A. D. (2017). *Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations. Current Pain and Headache Reports, 21*(1), 3. https://doi.org/10.1007/s11916-017-0607-y
2. Kaye, A. D., Urman, R. D., Rappaport, Y., Siddaiah, H., Cornett, E. M., Belani, K., Salinas, O. J., & Fox, C. J. (2019). *Multimodal analgesia as an essential part of enhanced recovery protocols in the ambulatory settings. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology, 35*(Suppl 1), S40–S45. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_51_18
3. Hinther, A., Nakoneshny, S. C., Chandarana, S. P., Matthews, T. W., Hart, R., Schrag, C., Matthews, J., McKenzie, C. D., Fick, G. H., & Dort, J. C. (2021). *Efficacy of multimodal analgesia for postoperative pain management in head and neck cancer patients. Cancers (Basel), 13*(6), 1266. https://doi.org/10.3390/cancers13061266
4. Mayoral Rojals, V., Charaja, M., De Leon Casasola, O., Montero, A., Narvaez Tamayo, M. A., & Varrassi, G. (2022). *New insights into the pharmacological management of postoperative pain: A narrative review. Cureus, 14*(3), e23037. https://doi.org/10.7759/cureus.23037
5. Chidiac, A. S., Buckley, N. A., Noghrehchi, F., & Cairns, R. (2023). *Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: Mechanism, treatment, prevention measures, and estimates*

of burden of disease. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 19(5), 297–317. https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2223959
6. Rotundo, L., & Pyrsopoulos, N. (2020). *Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. World Journal of Hepatology, 12*(4), 125–136. https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i4.125
7. Prescott, L. F. (2024). *Paracetamol (acetaminophen) poisoning: The early years. British Journal of Clinical Pharmacology, 90*(1), 127–134. https://doi.org/10.1111/bcp.15903
8. Koshurba, I. V., Chyzh, M. O., Hladkykh, F. V., Komorovskyi, R. R., & Marchenko, M. M. (2023). *Role of cryopreserved placenta extract in prevention and treatment of paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. Scripta Medica, 54*(2), 133–139. https://doi.org/10.5937/scriptamed54-44663
9. Nair, A. B., & Jacob, S. (2016). *A simple practice guide for dose conversion between animals and humans. Journal of Basic and Clinical Pharmacy, 7*(2), 27–31. https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703
10. Gawade, S. P. (2012). *Acetic acid-induced painful endogenous infliction in the writhing test on mice. Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics, 3*(4), 348. https://doi.org/10.4103/0976-500X.103699
11. Mamun-Or-Rashid, M., Islam, A., Amran, M. S., & Hossain, M. A. (2017). *Evaluation of analgesic activity by acetic acid-induced writhing method of crude extracts of Acacia nilotica. Scholars Academic Journal of Pharmacy, 6*(4), 126–138. https://doi.org/10.21276/sajp

УДК: 615.015.8:612.357:616.36-092.9

БІЛКОВИЙ ПРОФІЛЬ ПЛАЗМИ ЯК МІШЕНЬ ТЕРАПІЇ НІМЕСУЛІДНОЇ ГЕПАТОПАТІЇ: ІНТЕГРАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ БЕЗКЛІТИННИХ БІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Студент В. О.[1], Гладких Ф. В.[1,2], Лядова Т. І.[1],
[1]Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України
Кафедра загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини
[2]ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України»
м. Харків, Україна
fedir.hladkykh@gmail.com

Нестероїдні протизапальні препарати широко застосовують у клінічній практиці, проте їх тривале використання супроводжується ризиком розвитку гепатотоксичності. Одним із найвідоміших прикладів є німесулід, який викликає порушення білкового обміну, гіпоальбумінемію та зниження альбумін-глобулінового співвідношення.

Мета – визначити вплив безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів на порушення білкового гомеостазу за умов німесулід-індукованої гепатопатії.

Матеріали та методи. Ураження печінки моделювали введенням німесуліду у дозі 80 мг/кг маси тіла. Безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби

Tsyvunin V.V., Shtrygol' S.Yu.
EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF THE USE
OF "NON-ANTIEPILEPTIC" DRUGS IN COMPLEX
PHARMACOTHERAPY OF REFRACTORY EPILEPSY …… 282

Хома Р.Є., Еберле Л.В., Страшнова І.В., Карич А.М.,
Гельмбольдт В.В.
ВПЛИВ N-ЗАМІСНИКІВ НА АНТИМІКРОБНУ
АКТИВНІСТЬ АМІНОМЕТАНСУЛЬФОНАТУ НАТРІЮ ……... 283

Хома Р.Є., Еберле Л.В., Страшнова І.В.,
Кононченко А.Р., Водзінський С.В.
ОЦІНКА АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ
ПРОДУКТІВ ВЗАЄМОДІЇ МОНОЕТАНОЛАМІНУ
ІЗ N-АЛКІЛПОХІДНИМИ АМІНОМЕТАНСУЛЬФОНОВОЇ
КИСЛОТИ …….. 285

Єрмоленко Т.І., Шаповал О.М.
ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ МАЗЕЙ
З КВЕРЦЕТИНОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТИТІВ …… 286

Драпак Я.М., Піняжко О.Р., Матійчук Ю.Е.,
Іванків О.Л., Драпак І.В., Зіменковський Б.С.
ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ 2,5-ДИМЕТИЛ-N-[5-
(4-ХЛОРОБЕНЗИЛ)-1,3-ТІАЗОЛ-2-ІЛ]ФУРАН-3-КАРБОКСАМІДУ ….. 288

Матвєєнко М. С., Гладких Ф. В., Лядова Т. І., Чиж М.О.
МУЛЬТИМОДАЛЬНА МОДУЛЯЦІЯ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ
АКТИВНОСТІ ПАРАЦЕТАМОЛУ: ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА
ВПЛИВУ ГАБАПЕНТИНУ, ПРЕГАБАЛІНУ, АМІТРИПТИЛІНУ
ГІДРОХЛОРИДУ, КЕТАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА
ДЕКСМЕДЕТОМІДИНУ ГІДРОХЛОРИДУ У МОДЕЛІ «ОЦТОВИХ
КОРЧІВ» У МИШЕЙ …… 289

Студент В. О., Гладких Ф. В., Лядова Т. І.,
БІЛКОВИЙ ПРОФІЛЬ ПЛАЗМИ ЯК МІШЕНЬ ТЕРАПІЇ
НІМЕСУЛІДНОЇ ГЕПАТОПАТІЇ: ІНТЕГРАЛЬНА ОЦІНКА
ЕФЕКТИВНОСТІ БЕЗКЛІТИННИХ БІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ …... 297

Білик Я.О., Стравський Я.С., Олещук О.М., Федонюк Л.Я.
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИПРОБУВАННЯ ДІЇ ІНСЕКТИЦИДІВ
У БОРОТЬБІ З ІКСОДОВИМИ КЛІЩАМИ …… 305

Наукове видання

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ (TOPICAL ISSUES OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY)

Матеріали науково-практичної
Internet-конференції з міжнародною участю

28 жовтня 2025 року
м. Харків

Формат 60х84/16. Ум. друк. арк. 14,25. Тираж 100 пр. Зам. № 1121/10-24.

Національний фармацевтичний університет
вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, 61002
Свідоцтво серії ДК № 3420 від 11.03.2009 р.

Надруковано з готового оригінал-макета у друкарні ФОП В. В. Петров
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.
Запис № 24800000000106167 від 08.01.2009 р.
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. (057) 78-17-137.
e-mail: bookfabrik@mail.ua