

DOI 10.31718/2077-1096.26.1.137

УДК: 615.212.7:615.015.8-092.9

Матвєєнко М. С.¹, Гладких Ф. В.^{1,2}, Чиж М. О.³, Карафуліді О. В.⁴, Козлова Т. В.¹**АД'ЮВАНТИ ДЛЯ МОДИФІКАЦІЇ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна² Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна³ Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, Україна⁴ Комунальний неприбутковий заклад «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова» Харківської міської ради, Харків, Україна

Актуальність. Опіоїд-збережувальні стратегії зумовили перехід до мультимодальної аналгезії, у якій нестероїдні протизапальні засоби відіграють ключову роль завдяки інгібуванню простагландин-опосередкованої периферичної сенситизації та прогнозованому профілю безпеки при короткочасному застосуванні. *Мета роботи* – визначити ад'ювантний потенціал габапентину, прегабаліну, амітриптиліну гідрохлориду, кетаміну гідрохлориду та дексмететомідину гідрохлориду щодо модифікації анальгетичної активності диклофенаку натрію у моделі гострого вісцерального болю. *Матеріали та методи.* Самці білих мишей ($n=56$; 28–32 г) були рандомізовані у 8 груп ($n=7$): I група (негативний контроль); II група (опіоїдний еталон); III група (монотерапія диклофенаком натрію); IV група комбінація диклофенаком натрію з габапентином; V група – комбінація з прегабаліном; VI група – комбінація з амітриптиліну гідрохлоридом; VII група – комбінація з кетаміну гідрохлоридом; VIII група – комбінація з дексмететомідину гідрохлоридом. Використано модель «оцтово-кислих корчів». *Результати та їх обговорення.* Монотерапія диклофенаком натрію зменшувала кількість «корчів» до $33,1 \pm 2,6$ (95% ДІ: 28,1–38,2), що відповідало 38,0% зниженню порівняно з контролем ($p < 0,001$). Додавання габапентину, прегабаліну або амітриптиліну гідрохлориду підсилювало ефект (відповідно $27,0 \pm 2,5$; $25,4 \pm 3,2$; $25,9 \pm 2,6$; $p < 0,001$ проти контролю), однак без достовірної переваги над монотерапією ($p \approx 0,09-0,10$). Найбільший приріст анальгетичної активності отримано з комбінацією з кетаміну гідрохлориду ($21,7 \pm 2,1$) та дексмететомідину гідрохлориду ($19,1 \pm 1,8$), що достовірно краще за контроль ($p < 0,001$) і за монотерапію ($p \leq 0,001$). Зниження кількості корчів відносно монотерапії становило 34,5% для комбінації диклофенаку натрію з кетаміну гідрохлоридом та 42,2% для комбінації диклофенаку натрію з дексмететомідину гідрохлоридом, з силою ефекту що наближалась до опіоїдної аналгезії. *Висновки.* У моделі гострого вісцерального болю комбінації диклофенаку натрію з кетаміну гідрохлоридом або дексмететомідину гідрохлоридом забезпечують виражений синергізм і статистично значуще підсилюють аналгезію порівняно з монотерапією диклофенаком натрію, тоді як інші ад'юванти демонструють помірний додатковий ефект без достовірної переваги.

Ключові слова: диклофенак натрію, мультимодальна аналгезія, габапентин, прегабалін, амітриптиліну гідрохлорид, кетаміну гідрохлориду, дексмететомідину гідрохлориду.

Всі матеріали поширюються на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License International CC-BY, яка дозволяє іншим розповсюджувати роботу з визнанням авторства цієї роботи і першої публікації в цьому журналі © Всі автори, 2025

Надійшла/Received: 30.10.2025. Прийнята/Accepted: 25.12.2025. Опублікована/Published: 9.02.2026.

ISSN 2077-1096 (print), ISSN 2077-1126 (online)

Вступ

Опіоїд-збережувальні стратегії у післяопераційному знеболенні зумовили перехід до збалансованої (мультимодальної) аналгезії (ММА), що поєднує опіоїдні та неопіоїдні засоби для підсилення аналгезії й зменшення опіоїд-асоційованих небажаних явищ [1, 2].

Критична необхідність ММА, в тому числі, обумовлена високою поширеністю неадекватного знеболення. Дослідження показують, що сильний гострий біль після операцій турбує близько 80% пацієнтів, причому 75% з них повідомляють про біль помірної або високої інтенсивності [3, 4]. Неадекватне періопераційне знеболення може призводити до розвитку гострих післяопераційних ускладнень, збільшення часу до одужання та, що найбільш важливо, формування

постійного післяопераційного больового синдрому. Успішні протоколи ММА зазвичай комбінують неопіоїдні анальгетики, опіоїди та ад'юванти (такі як, кетамін та регіонарні методики знеболення) [5, 6]. Аналіз післяопераційної документації гінекологічних пацієнток підтвердив значну перевагу груп, які отримували ад'юванти чи центральну блокаду, оскільки вони значно рідше відчували будь-який біль порівняно з групою, що отримувала лише опіоїди та неопіоїди [7, 8].

У цій парадигмі НПЗЗ посідають провідне місце, оскільки не спричиняють депресії дихання, закріпив, нудоти чи надмірної седації [9] і мають прогнозовано зрозумілий профіль ризику при короткостроковому застосуванні [10].

Диклофенак натрію (Д-На), забезпечує периферичну аналгезію та протизапальний ефект через інгібування ЦОГ-1/ЦОГ-2 і зниження син-

тезу простагландинів, тромбоксану A_2 та інших медіаторів запалення, додатково впливають на ліпооксигеназний шлях і фосфоліпазу A_2 , що посилює периферичну протизапальну дію [4, 10, 11]. Для ефективного лікування гострого післяопераційного болю вирішальне значення має швидкість досягнення терапевтичної концентрації препарату. Клінічно Д-На характеризується швидким початком ефекту, достатньою тривалістю анальгезії та ефективністю при в/м введенні, співставною або вищою за окремі опіодні та спазмолітичні комбінації [2, 4].

Однак, за даними метааналізу відомо, що високі дози Д-На демонструють ризики для серцево-судинної системи, подібні до ризиків селективних інгібіторів ЦОГ-2. Для пацієнтів із високим початковим ризиком (наприклад, 2% судинних подій на рік) лікування високими дозами Д-На може призводити до 7-8 додаткових великих судинних подій на 1000 пацієнтів на рік, частина з яких можуть бути летальними. З огляду на це, пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі слід застосовувати Д-На у найнижчих ефективних дозах протягом якомога коротшого періоду часу, що включає навіть разові періопераційні дози [12]. Результати дослідження свідчать про те, що при низькій або помірній добовій дозі та короткотривалому періоді лікування найпоширеніші НПЗЗ, включаючи целекоксиб, диклофенак, ібупрофен та напроксен, мають подібні профілі безпеки для серцево-судинної системи [13].

Дослідження показують, що короткострокове періопераційне використання НПЗЗ як частини ММА не було асоційоване зі збільшенням післяопераційних кардіоваскулярних або ниркових ускладнень порівняно з пацієнтами, які не отримували НПЗЗ. Таким чином, Д-На може бути безпечно включений у ММА, якщо тривалість лікування строго обмежена гострим післяопераційним періодом (як правило, 3-5 днів) [12, 14].

Нещодавно систематичний огляд показав, що короткочасне використання НПЗЗ для післяопераційного знеболення не асоціюється зі статистично значущим зростанням ризику періопераційної кровотечі [9]. Водночас оптимізація режимів Д-На – вибір дози, тривалості та доцільних ад'ювантів залишається актуальною клінічною задачею.

Мета роботи

Визначити ад'ювантний потенціал габапентину (ГАБ), прегабаліну (ПРЕГ), амітриптиліну гідрохлориду (АМІ), кетаміну гідрохлориду (КТМ) та дексметомідину гідрохлориду (ДММ) щодо модифікації анальгетичної активності Д-На у моделі гострого вісцерального болю.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальне дослідження було здійснено на когорті, що складалася з 56 статевозрі-

лих самців білих мишей. Ретельний контроль маси тіла тварин був обов'язковим для забезпечення однорідності когорти, оскільки всі дози препаратів розраховувались на одиницю ваги. Тварини, використані у цьому дослідженні, мали початкову масу тіла у вузькому діапазоні 28-32 г.

Загальна популяція ($n=56$) була піддана контрольованій рандомізації для формування 8 експериментальних груп. Це гарантує, що можлива варіабельність індивідуальних больових порогів рівномірно розподіляється між усіма групами, підвищуючи внутрішню валідність експерименту. Розмір кожної групи становив 7 тварин ($n=7$) (табл. 1).

Для забезпечення мінімального стресу та максимальної відтворюваності, утримання тварин проводилося у стандартизованих умовах віварію. Температурний режим був суворо контрольований та підтримувався на рівні $22\pm 2^\circ\text{C}$. Цей параметр є ключовим, оскільки значні коливання температури можуть впливати на метаболізм та поведінкові реакції гризунів. Крім того, застосовувався регульований штучний фотоперіод: цикл 12 годин світла / 12 годин темряви. Регуляція світлового режиму є необхідною для синхронізації циркадних ритмів тварин, що також впливає на гормональний фон і, відповідно, на реакцію на ноцицептивний стимул. Тварини мали необмежений (*ad libitum*) доступ до їжі та чистої питної води.

Усі процедури проводили відповідно до вимог національного законодавства України («Про захист тварин від жорстокого поводження»), Директиви 2010/63/ЄС, Європейської конвенції (Страсбург, 1986), чинних наказів МОЗ та МОН України, а також із дотриманням рекомендацій ARRIVE 2.0 (2020) [15].

З метою дослідження периферичних анальгетичних механізмів дії досліджуваних сполук, була застосована загальноприйнята фармакологічна модель вісцеральної ноцицепції, відома як тест на абдомінальні скорочення або «оцтовокислі корчі». Хімічна іритация очеревини викликає швидкий каскад локальних запальних реакцій, що супроводжується активним вивільненням прозапальних медіаторів, таких як брадикінін, гістамін, серотонін, простагландини та лейкотриєни. Цей периферичний процес є безпосереднім тригером для розвитку характерних больових поведінкових відповідей [16, 17].

Ноцицептивна реакція у тварин індукувалася шляхом внутрішньоочеревинного (в/о) введення розчину оцтової кислоти. Кількісна оцінка больової відповіді проводилася шляхом підрахунку сумарної кількості зафіксованих торсійних епізодів. Спостереження розпочиналося негайно після внутрішньоочеревинного введення ноцицептивного агента та тривало протягом стандартизованого часового інтервалу, що становив 20 хвилин [16, 17].

Таблиця 1
Розподіл експериментальних тварин за групами

Група	Кількість, n = 56	Опис втручання й варіант знеболення
I група (негативний контроль)	7	внутрішньоочеревинно (в/о) вводили 0,75% розчин оцтової кислоти у дозі 0,1 мл/10 г маси тіла
II група (опіоїдний еталон)	7	за 10 хв до введення альгогену вводили морфін (МОРФ) у дозі 6,2 мг/кг
III група (Д-На монотерапія)	7	за 40 хв до введення оцтової кислоти вводили Д-На у дозі 19,7 мг/кг мг/кг
IV група (Д-На+ГАБ)	7	за 40 хв та 120 хв до введення альгогену відповідно вводили Д-На у дозі 19,7 мг/кг та ГАБ у дозі 393,6 мг/кг
V група (Д-На+ПРЕГ)	7	за 40 хв до введення альгогену нарізно вводили Д-На у дозі 19,7 мг/кг та ПРЕГ у дозі 65,8 мг/кг
VI група (Д-На+АМІ)	7	за 40 хв та 20 зв до введення альгогену вводили Д-На у дозі 19,7 мг/кг та АМІ у дозі 19,7 мг/кг
VII група (Д-На+КТМ)	7	за 40 хв та за 20 хв до введення альгогену вводили Д-На у дозі 19,7 мг/кг та КТМ у дозі 8,0 мг/кг
VIII група (Д-На+ДММ)	7	за 40 хв до введення альгогену нарізно вводили Д-На у дозі 19,7 мг/кг та ДММ у дозі 0,01 мг/кг

Для верифікації анальгетичного потенціалу Д-На в комбінації з Ад-Ан нами було обрано ряд препаратів з антиноцицептивною активністю різних фармакологічних груп - ГАБ, ПРЕГ, АМІ, КТМ та ДММ.

Статистична обробка даних була реалізована за допомогою програмного забезпечення «Microsoft Office Excel 2016». Для аналізу даних з нормальним розподілом застосовувався двосторонній t-критерій Ст'юдента. для повторних (залежних) вимірювань – Т-критерій Вілкоксона. Дані подано як $M \pm m$ (або $M \pm SE$), за потреби – з 95% ДІ.

Результати дослідження

Аналіз антиноцицептивної активності засвідчив, що Д-На у тесті на абдомінальні скорочення продемонстрував типовий механізм дії НПЗЗ (рис. 1). У групі тварин, яким вводили Д-На без ад'юванта, кількість абдомінальних скорочень становила $33,1 \pm 2,6$ (95%ДІ:28,1–38,2) при $p < 0,001$, що відповідало 38,0% зниженню больових реакцій порівняно з інтактними тваринами (група негативного контролю). Вірогідно, анальгезія досягається переважно за рахунок інгібування ЦОГ-залежного біосинтезу простагландинів, що ефективно знижує периферичну сенситизацію ноцицептивних закінчень. Водночас, цей механізм є обмеженим, оскільки не забезпечує повного усунення центрального компонента болю, характерного для моделі вісцеральної ноцицепції.

При поєднанні Д-На із ГАБ ефект посилювався: кількість «корчів» знижувалася до $27,0 \pm 2,5$ (95%ДІ:22,0–32,0), $p < 0,001$, $p < 0,001$, що відповідало 49,5% порівняно з інтактними тваринами. Хоча порівняння з монотерапією Д-На не досягало статистичної значущості ($p = 0,1$), відзначено тенденцію до синергізму. Враховуючи, що ГАБ зменшує пресинаптичне вивільнення глутамату, такий результат можна пояснити комбінацією периферичної ЦОГ-блокади і центрального гальмівного впливу на передачу больового сигналу.

Додавання ПРЕГ до Д-На забезпечувало подальше зростання Ана: середня кількість «корчів» знижувалася до $25,4 \pm 3,2$ (95%ДІ:19,1–31,7) при $p < 0,001$ порівняно з групою негативного контролю, що відповідало 52,4% зниженню больових реакцій. Відмінність від монотерапії Д-На була близькою до вірогідної ($p = 0,09$). Отже, комбінація Д-На+ПРЕГ забезпечувала виражене підсилення анальгезії за рахунок поєднання протизапального впливу з блокадою кальцієвих каналів, що пригнічує гіпералгезію на рівні спинального нейронального ланцюга.

Комбінація Д-На з АМІ демонструвала подібну закономірність. Показник кількості «корчів» становив $25,9 \pm 2,6$ (95%ДІ:20,7–31,0) при $p < 0,001$ відповідно до інтакту, що відповідало зменшенню больових реакцій на 51,6%. Відмінність від монотерапії Д-На не була статистично значущою ($p = 0,1$), що вказує на потенціювання центрального серотонінергічного і норадренергічного компонентів анальгезії на тлі периферичної ЦОГ-блокади. Цей ефект узгоджується з уявленнями про можливість підсилення дії НПЗЗ через підвищення порогу больової чутливості за участі моноамінергічних механізмів [1, 18].

Водночас комбінації Д-На з ГАБ, ПРЕГ або АМІ поступалися МОРФ за вираженістю анальгезії й не досягали еталонного рівня опіоїдної анальгезії (рис. 1).

Ще виразніше підсилення Ана спостерігалось при поєднанні Д-На з КТМ. Кількість абдомінальних скорочень зменшувалася до $21,7 \pm 2,1$ (95%ДІ:17,5–25,9), з високою вірогідністю порівняно з інтактною групою ($p < 0,001$) та групою монотерапії ($p < 0,001$), що відповідало 88,5% і 34,5% зниженню больових проявів (рис. 2). Сутність ефекту полягає у взаємодії периферичного інгібування ЦОГ Д-На та центральної NMDA-блокади КТМ, що разом забезпечують глибоке пригнічення гіпералгезії, у тому числі центрального компонента, який не повністю усувається монотерапією НПЗЗ [1, 19].

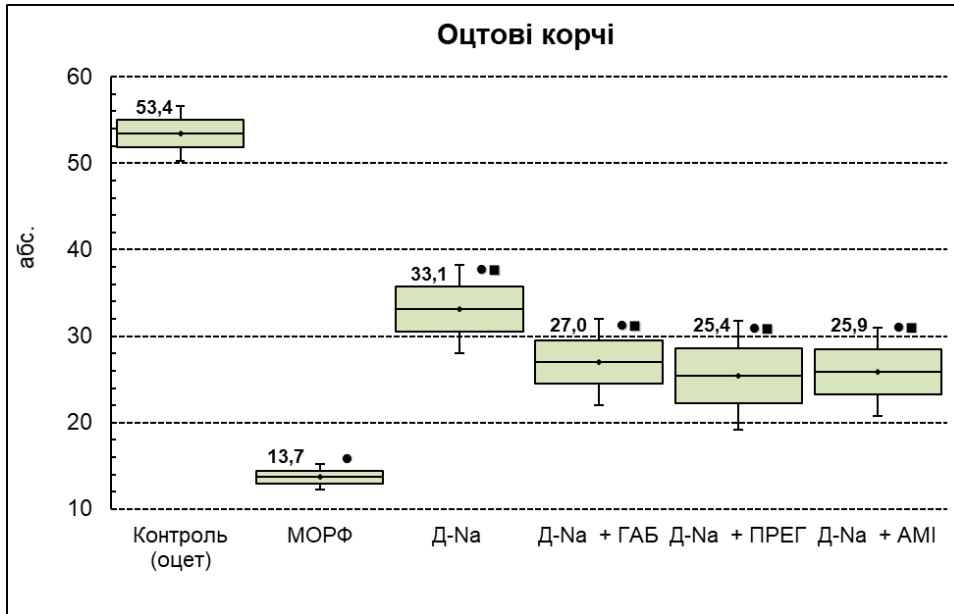


Рис. 1 Вплив габапентину (ГАБ), прегабаліну (ПРЕГ), амітриптиліну гідрохлориду (АМІ), кетаміну гідрохлориду (КТМ) та дексмедетомідину гідрохлориду (ДММ) на знеболюючу активність Д-На в експерименті

- Примітки. 1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний;
 2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % довірчий інтервал;
 3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення;
 4. ● – $p < 0,05$ відносно показників групи негативного контролю;
 5. ■ – $p < 0,05$ відносно показників групи опіоїдної теалії;
 6. ▲ – $p < 0,05$ відносно показників при монотерапії НПЗЗ.

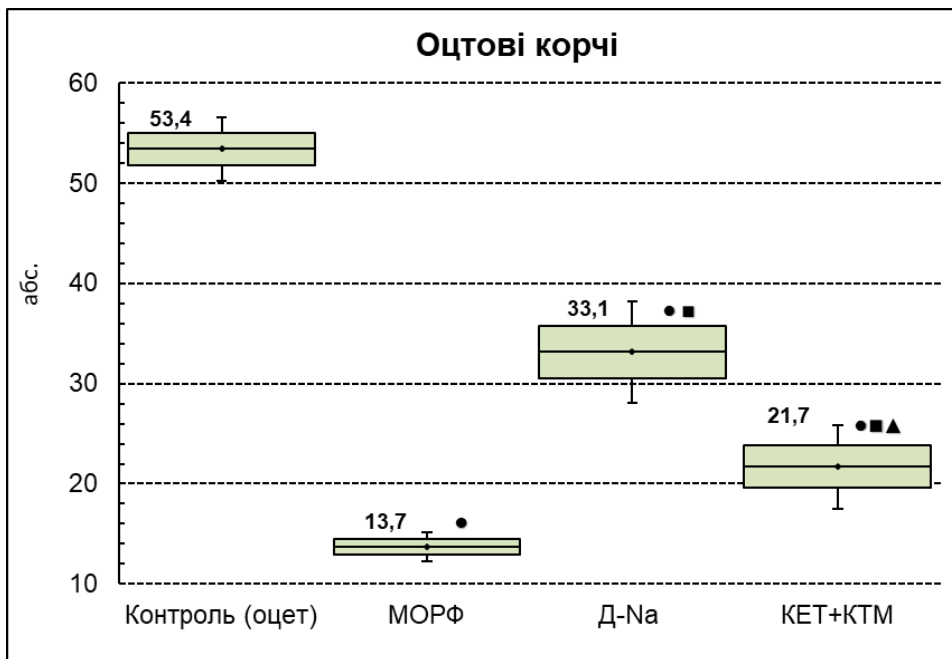


Рис. 2 Вплив кетаміну гідрохлориду (КТМ) на знеболюючу активність Д-На в експерименті

- Примітки. 1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний;
 2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % довірчий інтервал;
 3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення;
 4. ● – $p < 0,05$ відносно показників групи негативного контролю;
 5. ■ – $p < 0,05$ відносно показників групи опіоїдної теалії;
 6. ▲ – $p < 0,05$ відносно показників при монотерапії НПЗЗ.

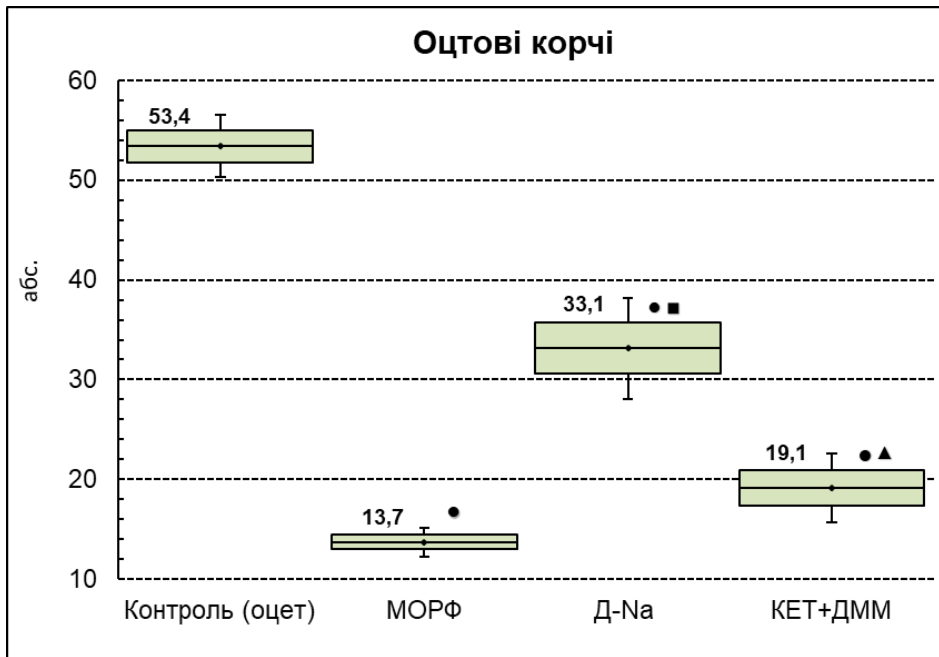


Рис. 3 Вплив дексмететомідину (ДММ) на знеболюючу активність Д-На в експерименті

- Примітки. 1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний;
 2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % довірчий інтервал;
 3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення;
 4. ● – $p < 0,05$ відносно показників групи негативного контролю;
 5. ■ – $p < 0,05$ відносно показників групи опіоїдної теапії;
 6. ▲ – $p < 0,05$ відносно показників при монотерапії НПЗЗ.

Найнижчі значення больових реакцій отримано у групі з комбінацією Д-На і ДММ – $19,1 \pm 1,8$ (95%ДІ: 15,7–22,6). Порівняно з інтактними тваринами кількість скорочень зменшувалася на 64,2% ($p < 0,001$), а з монотерапією – на 42,2% ($p = 0,001$). Поєднання периферичного протизапального ефекту з центральним α_2 -адренергічним пригніченням ноцицепції формує потужну АНА, близьку за силою до опіоїдної, але без властивих опіоїдам ризиків залежності.

Таким чином, отримані результати демонструють поступове зростання АНА при послідовному додаванні ад'ювантів до Д-На. Динаміка показників у порядку зниження кількості «корчів» $33,1 \rightarrow 27,0 \rightarrow 25,4 \rightarrow 25,9 \rightarrow 21,7 \rightarrow 19,1$ чітко відображає наростання анальгетичного потенціалу в напрямку від ГАБ та ПРЕГ до КТМ і ДММ. Статистично достовірні відмінності від монотерапії ($p < 0,05$) для КТМ і ДММ підтверджують синергізм дії, який виходить за межі простої адитивності ефектів. Це дозволяє припускати, що поєднання Д-На з ад'ювантами, які впливають на центральні механізми, формує оптимальну мультимодальну анальгезію, здатну забезпечити високу ефективність при нижчому ризику периферичних побічних реакцій [10, 19, 20].

Обговорення одержаних результатів

Отримані дані повністю відповідають концепції мультимодальної анальгезії, де адресне пригнічення різних ланок ноцицепції зменшує

центральну сенситизацію і опіоїдне навантаження [1]. Так наш експеримент демонструє, що Д-На у комбінаціях з ад'ювантами забезпечує більш глибоку та стійку АНА, ніж при монотерапії, при цьому КТМ і ДММ виявляються найефективнішими модуляторами. Зменшення кількості абдомінальних скорочень до рівнів $21,7 \pm 2,1$ і $19,1 \pm 1,8$, а також вужчі межі 95%ДІ: свідчать про підвищену відтворюваність ефекту та його стабільність.

Відомо, що тест «оцтових корчів» відображає переважно простагландин-опосередкований, периферичний компонент болю [16, 17]. Д-На, як потужний неселективний інгібітор ЦОГ, закономерно зменшує периферичну сенситизацію. Додатковою біологічною основою для поглиблення анальгезії може слугувати його імуномодулювальний профіль (зниження IL-6 і підвищення IL-10) [21]. Внесок альтернативних шляхів метаболізму арахідонової кислоти (лейкотрієнів) також можливий, хоча вважається вторинним до ЦОГ-блокади [9, 21].

У цілому, порівняння дії Д-На з іншими НПЗЗ підтверджує його виражений анальгетичний потенціал і високу здатність до синергізму при комбінуванні з ад'ювантами. Найбільш перспективними для подальшого дослідження є комбінації Д-На+КТМ і Д-На+ДММ, які забезпечують глибоку анальгезію, близьку до рівня опіоїдної, але без характерних системних побічних ефектів. Таким чином, отримані результати мають важливе патогенетичне значення для об'рунту-

вання мультимодальних схем аналгезії, орієнтованих на поєднання D-Na з ад'ювантами центральної дії як оптимального напрямку для підвищення ефективності та безпеки знеболювання.

Перевага комбінацій D-Na з КТМ та ДММ має чітке нейрофармакологічне обґрунтування.

У низьких дозах КТМ виступає антагоністом NMDA-рецепторів, ефективно зменшуючи феномен центральної сенситизації («wind-up»). Численні метааналізи підтверджують його опіоїд-зберігаючий ефект, а клінічні дослідження підтверджують синергію з НПЗЗ [19].

ДММ, як α_2 -адренорецепторний агоніст, пригнічує вивільнення нейропептидів та гіперполяризує ноцицептивні нейрони на спінальному й супраспінальному рівнях [20]. Це забезпечує виражену антиноцицепцію та опіоїд-зберігаючий ефект, що пояснює максимальний приріст аналгезії у поєднаннях D-Na+ДММ та D-Na+КТМ.

Натомість ад'юванти з груп габапентиноїдів та трициклічних антидепресантів проявили м'якший внесок у гострій вісцеральній моделі. Це узгоджується з даними метааналізів, які не підтвердили клінічно значущого ефекту габапентиноїдів при лікуванні гострого післяопераційного болю, і, натомість вказують на більшу частоту побічних ефектів (запаморочення та зорові порушення). Ряд досліджень також демонструють дані щодо ризику розвитку делірію та пневмонії у літніх пацієнтів [3, 19, 22]. Помірна користь була зафіксована лише у вузьких нішах (ортопедія, спондилохірургія), що підтримує їхнє цільове, а не рутинне застосування [23].

Клінічні дані підтверджують трансляційну релевантність результатів, так внутрішньом'язове введення D-Na ефективно знижує післяопераційний біль та споживання морфіну, а його короткострокове застосування має прийнятний профіль безпеки [4, 24]. Останні систематичні огляди не виявляють зростання ризику кровотечі від короткострокового застосування НПЗЗ, проте застерігають щодо пацієнтів із високим базовим ризиком або при одночасному прийомі антикоагулянтів [25].

Результати переконливо демонструють, що в умовах гострого вісцерального болю комбінація D-Na з α_2 -агоністом або антагоністом NMDA-рецепторів забезпечує найбільший аналгетичний приріст порівняно з монотерапією. Це повністю узгоджується із сучасною парадигмою мультимодальної та опіоїд-зберігаючої аналгезії [1, 18]. На підставі цього, трансляційно обґрунтованою є пріоритизація схем D-Na+ДММ або D-Na+КТМ у подальших клінічних дослідженнях, з обов'язковим ретельним моніторингом гемодинаміки, нейропсихічних ефектів та індивідуалізацією ризику кровотечі при застосуванні НПЗЗ [14, 20].

Висновки

1. Диклофенак натрію як монотерапія досто-

вірно зменшує простагландин-опосередковану вісцеральну ноцицепцію (зменшення кількості «корчів» на 38% порівняно з контролем, $p < 0,001$), підтверджуючи ефективність периферичної ЦОГ-блокади.

2. Комбінації диклофенаку натрію з габапентиноїдами або амітриптиліном додатково знижують інтенсивність болю ($p < 0,001$ порівняно з контролем), однак не перевершують монотерапію статистично значуще у вибраній моделі моделі.

3. Комбінації диклофенаку натрію з кетаміну гідрохлоридом та дексмететомідину гідрохлоридом демонструють найбільший приріст аналгезії - 34,5% та 42,2% відносно монотерапії відповідно. Це вказує на справжній синергізм периферичної ЦОГ-блокади з центральною NMDA-антагонізацією або α_2 -адренергічною модуляцією.

4. За силою ефекту комбінації диклофенаку натрію з кетаміну гідрохлоридом та дексмететомідину гідрохлоридом наближаються до опіоїдної аналгезії, що підтримує їх розгляд у ролі опіоїд-збережувальних компонентів ММА.

ORCID авторів

Матвеєнко М. С.¹ – <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>

Гладких Ф. В.^{1,2} – <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>

Чиж М. О.³ – <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>

Карафуліді О.В.⁴ – <https://orcid.org/0009-0008-4669-6708>

Козлова Т. В.¹ – <https://orcid.org/0000-0003-0432-6967>

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом відомчої науково-дослідної роботи (НДР) кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України «Клініко-патогенетичні особливості, удосконалення діагностики, прогнозування ускладнень та індивідуалізація лікувальних стратегій при травматичних ушкодженнях» (номер державної реєстрації 0125U002755, термін виконання: 2025–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри, доктор філософії, доцент Матвеєнко М.С.).

Особистий внесок авторів

Матвеєнко М.С. - а) концепція та дизайн; б) адміністративна підтримка; в) надання матеріалів для дослідження; г) збір та узагальнення даних; д) аналіз та інтерпретація результатів; е) написання рукопису; ж) редагування рукопису; з) остаточне затвердження рукопису.

Гладких Ф.В. - збір та узагальнення даних; д) аналіз та інтерпретація результатів; ж) редагування рукопису.

Чиж М.О. - в) надання матеріалів для дослі-

дження; г) збір та узагальнення даних; д) аналіз та інтерпретація результатів.

Карафуліді О.В. - в) надання матеріалів для дослідження; г) збір та узагальнення даних.

Козлова Т.В. - б) адміністративна підтримка; д) аналіз та інтерпретація результатів; ж) редагування рукопису.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів

References

- O'Neill A, Lirk P. Multimodal analgesia. *Anesthesiol Clin*. 2022 Sep;40(3):455-468. doi: 10.1016/j.anclin.2022.04.002.
- Kissin I, Vlassakov KV. Nonopioid drugs for postoperative pain: a selection governed by choices of the authors of academic articles. *Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology*. 2025;20(2):158-167. doi: 10.2174/0127724328327509240919102209.
- Kharasch ED, Avram MJ, Clark JD. Rational perioperative opioid management in the era of the opioid crisis: reply. *Anesthesiology*. 2020 Oct 1;133(4):942-943. doi: 10.1097/ALN.0000000000003497.
- McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. Single dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 28;8(8):CD012498. doi: 10.1002/14651858.CD012498.pub2.
- Correll DJ, Vlassakov KV, Kissin I. No evidence of real progress in treatment of acute pain, 1993-2012: scientometric analysis. *J Pain Res*. 2014 Apr 11;7:199-210. doi: 10.2147/JPR.S60842.
- Yang J, Bauer BA, Wahner-Roedler DL, Chon TY, Xiao L. The modified WHO analgesic ladder: is it appropriate for chronic non-cancer pain? *J Pain Res*. 2020 Feb 17;13:411-417. doi: 10.2147/JPR.S244173.
- Murdoch I, Carver AL, Sultan P, O'Carroll JE, Blake L, Carvalho B, et al. Comparison of different nonsteroidal anti-inflammatory drugs for cesarean section: a systematic review and network meta-analysis. *Korean J Anesthesiol*. 2023 Dec;76(6):597-616. doi: 10.4097/kja.23014.
- Kanta B, Sonali D, Gazala P, Yunus K, Kiran K. A randomised comparative study of transversus abdominis plane block with or without intravenous diclofenac sodium as a component of multimodal regimen for post-operative analgesia following caesarean section. *Indian J Anaesth*. 2021 Apr;65(4):316-320. doi: 10.4103/ija.ija_761_20.
- Bongiovanni T, Lancaster E, Ledesma Y, Whitaker E, Steinman MA, Allen IE, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and operative bleeding in the perioperative period. *J Am Coll Surg*. 2021 May; 232(5):765-790.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.01.005.
- Hladkykh F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: therapeutic and undesirable effects, ways of their optimization. *Vinnitsia: Tvory*; 2022. 216 p. doi: 10.46879/2022.1. (Ukrainian)
- Hladkykh F, Chyzh M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a modern understanding of the mechanisms of damage to the digestive tract, the shortcomings of pathogenetic drugs and prospects for biological therapy of NSAID-induced esophagogastronterocolonopathy. *GASTRO*. 2020 Sep

- 6;54(4):253-266. doi: 10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714. (Ukrainian)
- Thöne K, Kollhorst B, Schink T. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of acute myocardial infarction in the general German population: a nested case-control study. *Drugs Real World Outcomes*. 2017 Sep;4(3):127-137. doi: 10.1007/s40801-017-0113-x.
- Dong YH, Chang CH, Wu LC, Hwang JS, Toh S. Comparative cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with hypertension: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 May;84(5):1045-1056. doi: 10.1111/bcp.13537.
- Komatsu R, Singleton MD, Dinges EM, Wu J, Bollag LA. Association between perioperative non-steroidal anti-inflammatory drug use and cardiovascular complications after non-cardiac surgery in older adult patients. *JA Clin Rep*. 2024 Apr;10(1):29. doi: 10.1186/s40981-024-00712-5.
- American Veterinary Medical Association. AVMA guidelines for the euthanasia of animals: 2020 edition [Internet]. Schaumburg (IL): American Veterinary Medical Association; 2020. 121 p. Available from: <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/Guidelines-on-Euthanasia-2020.pdf>
- Gawade SP. Acetic acid induced painful endogenous inflection in writhing test on mice. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012 Oct;3(4):348. doi: 10.4103/0976-500X.103699.
- Stefanov OV, editor. Preclinical studies of medicinal products: methodological recommendations. Kyiv: Avitsena; 2001. 527 p. (Ukrainian).
- Ghai B, Jafrá A, Bhatia N, Chanana N, Bansal D, Mehta V. Opioid sparing strategies for perioperative pain management other than regional anaesthesia: a narrative review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2022 Jan-Mar;38(1):3-10. doi: 10.4103/joacp.JOACP_362_19.
- Verret M, Lauzier F, Zarychanski R, Perron C, Savard X, Pinard AM, et al. Perioperative use of gabapentinoids for the management of postoperative acute pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*. 2020 Aug;133(2):265-279. doi: 10.1097/ALN.0000000000003428.
- Liu Y, Zhao G, Zang X, Lu F, Liu P, Chen W. Effect of dexmedetomidine on opioid consumption and pain control after laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Videosurgery and other minimally-invasive techniques*. 2021 Sep;16(3):491-500. doi: 10.5114/wiitm.2021.104197.
- Mahdy AM, Galley HF, Abdel-Wahed MA, el-Korny KF, Sheta SA, Webster NR. Differential modulation of interleukin-6 and interleukin-10 by diclofenac in patients undergoing major surgery. *Br J Anaesth*. 2002 Jun;88(6):797-802. doi: 10.1093/bja/88.6.797.
- Park CM, Inouye SK, Marcantonio ER, et al. Perioperative gabapentin use and in-hospital adverse clinical events among older adults after major surgery. *JAMA Intern Med*. 2022 Nov;182(11):1117-1127. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.3680.
- Tsai SHL, Hu CW, El Sammak S, Durrani S, Ghaith AK, Lin CCJ, et al. Different gabapentin and pregabalin dosages for perioperative pain control in patients undergoing spine surgery: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023 Aug 1;6(8):e2328121. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.28121.
- Pal A, Biswas J, Mukhopadhyay P, Sanyal P, Dasgupta S, Das S. Diclofenac is more effective for post-operative analgesia in patients undergoing lower abdominal gynecological surgeries: a comparative study. *Anesth Essays Res*. 2014 May-Aug;8(2):192-196. doi: 10.4103/0259-1162.134502.
- Chen WLK, Suter E, Miyazaki H, Velazquez J, Lauffenburger DA, Griffith LG, et al. Synergistic action of diclofenac with endotoxin-mediated inflammation exacerbates intestinal injury in vitro. *ACS Infect Dis*. 2021 Apr;7(4):838-848. doi: 10.1021/acsinfectdis.0c00762.

Summary

ADJUVANTS FOR MODULATING THE ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF DICLOFENAC SODIUM: AN EXPERIMENTAL STUDY
Matvieienko M.S.¹, Hladkykh F.V.^{1,2}, Chyzh M.O.³, Karafulidi O.V.⁴, Kozlova T.V.¹

Keywords: diclofenac sodium, multimodal analgesia, gabapentin, pregabalin, amitriptyline hydrochloride, ketamine hydrochloride, dexmedetomidine hydrochloride.

Background. Opioid-sparing strategies have driven a shift toward multimodal analgesia, in which nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) play a key role by inhibiting prostaglandin-mediated peripheral sensitization and offering a predictable safety profile with short-term use.

Purpose: to determine the adjuvant potential of gabapentin, pregabalin, amitriptyline hydrochloride, ketamine hydrochloride, and dexmedetomidine hydrochloride in modifying the analgesic activity of diclofenac sodium in a model of acute visceral pain.

Materials and Methods. Male albino mice (n=56; 28–32 g) were randomized into eight groups (n=7 each): I – negative control; II – opioid reference; III – diclofenac sodium monotherapy; IV – diclofenac sodium + gabapentin; V – diclofenac sodium + pregabalin; VI – diclofenac sodium + amitriptyline hydrochloride; VII – diclofenac sodium + ketamine hydrochloride; VIII – diclofenac sodium + dexmedetomidine hydrochloride. The acetic acid-induced writhing test was used.

Results. Diclofenac sodium monotherapy reduced the number of writhes to 33.1 ± 2.6 (95% CI: 28.1–38.2), a 38.0% decrease versus control ($p < 0.001$). Adding gabapentin, pregabalin, or amitriptyline hydrochloride enhanced the effect (27.0 ± 2.5 ; 25.4 ± 3.2 ; 25.9 ± 2.6 , respectively; $p < 0.001$ vs control), but without a statistically significant advantage over monotherapy ($p = 0.09–0.10$). The largest gain in analgesic activity was achieved with ketamine hydrochloride (21.7 ± 2.1) and dexmedetomidine hydrochloride (19.1 ± 1.8) combinations, both significantly better than control ($p < 0.001$) and monotherapy ($p \leq 0.001$). Relative to monotherapy, writhes decreased by 34.5% with diclofenac sodium + ketamine hydrochloride and by 42.2% with diclofenac sodium + dexmedetomidine hydrochloride, with effect sizes approaching the opioid reference.

Conclusions. In an acute visceral pain model, combining diclofenac sodium with ketamine hydrochloride or dexmedetomidine hydrochloride yields marked synergy and significantly potentiates analgesia compared with diclofenac sodium alone, whereas the other adjuvants provide a modest additional effect without a significant advantage.

DOI 10.31718/2077-1096.26.1.144

УДК 616.314.17:616.714-001:612.08:54

Назаренко С.М.

ВПЛИВ ЕПІГАЛОКАТЕХІН-3-ГАЛАТУ НА УТВОРЕННЯ АКТИВНИХ ФОРМ ОКСИГЕНУ ТА НІТРОГЕНУ У М'ЯКИХ ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Полтавський державний медичний університет

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) супроводжується розвитком системних патофізіологічних змін, серед яких важливе місце займає оксидативно-нітрозативний стрес, що призводить до ушкодження периферичних тканин, зокрема пародонта. Перспективним напрямом корекції цих порушень є застосування природних поліфенолів, зокрема епігалокатехін-3-галату (EGCG), здатного модулювати редоксчутливі сигнальні шляхи. Метою роботи було вивчення впливу EGCG на утворення активних форм оксигену та нітрогену в м'яких тканинах пародонта щурів після експериментальної черепно-мозкової травми. Дослідження проведено на щурах лінії Вістар ($n=21$), розподілених на 3 групи: контроль (хибнотравмовані тварини), тварини з експериментальною ЧМТ та тварини з ЧМТ, яким протягом 7 діб вводили EGCG (1 мг/кг). Оцінювали продукцію супероксидного аніон-радикала, активність NO-синтази (NOS) та її ізоформ, індекс спряження конститутивного ізоферменту (сNOS) і вміст пероксинітритів. Встановлено, що ЧМТ супроводжується значним підвищенням продукції супероксидного аніон-радикала та активацією нітрозативного стресу, що проявляється збільшенням активності загальної NOS та її індукційної ізоформи (iNOS), зниженням активності сNOS та індексу її спряження, а також накопиченням пероксинітритів. Застосування EGCG призводило до достовірного зниження вироблення супероксидного аніон-радикала мітохондріями ($-21,9\%$) і NADPH-оксидазою лейкоцитів ($-20,1\%$), зменшення активності загальної NOS ($-33,5\%$) та iNOS ($-41,6\%$), підвищення сNOS ($+61,7\%$) і відновлення її спряження ($+83,9\%$), а також зниження вмісту пероксинітритів ($-22,4\%$). Висновки. Застосування EGCG за умов експерименту супроводжується нормалізацією показників системи NO в м'яких тканинах пародонта: зменшенням загальної та індукційної активності NOS, підвищенням активності та відновленням спряження сNOS, а також зниженням концентрації пероксинітриту, що свідчить про зменшення проявів нітрозативного стресу. Встановлені ефекти епігалокатехін-3-галату вказують на його здатність відновлювати редокс-гомеостаз у тканинах пародонта після ЧМТ.

Ключові слова: епігалокатехін-3-галат, черепно-мозкова травма, оксидативний стрес, нітрозативний стрес, супероксидний аніон-радикал, NO-синтаза, пероксинітрит, пародонт.

Робота є фрагментом НДР «Високо- та низько інтенсивні фенотипи системної запальної відповіді: молекулярні механізми та нові медичні технології їх профілактики та корекції» (державний реєстраційний номер: 0124U000092).

Всі матеріали поширюються на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License International CC-BY, яка дозволяє іншим розповсюджувати роботу з визнанням авторства цієї роботи і першої публікації в цьому журналі © Всі автори, 2025

Надійшла/Received: 8.12.2025. Прийнята/Accepted: 28.01.2025. Опублікована/Published: 9.02.2026.

ISSN 2077-1096 (print), ISSN 2077-1126 (online)

Вступ

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з провідних причин інвалідизації та смертності у світі, супроводжуючись розвитком системних порушень, які виходять за межі центральної нервової системи (ЦНС) та охоплюють численні периферичні органи і тканини. У посттравматич-

ному періоді формується комплекс нейроендокринних, імунних та метаболічних змін, що сприяють генералізації запальної відповіді та розвитку віддалених ускладнень [1,2]. Зокрема, сучасні дослідження вказують на зв'язок ЧМТ із процесами прискореного старіння, хронічного запалення та клітинної сенесценції, що посилює сис-