

УДК 615.276:615.21:616-009.7:599.323.4  
DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-3-9>

**Марія МАТВЕЄНКО**

доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини, Харківський національний університет Каразіна, [mariia.matvieienko@karazin.ua](mailto:mariia.matvieienko@karazin.ua)

ORCID: 0000-0002-0388-138X

**Федір ГЛАДКИХ**

доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент, кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини, Харківський національний університет

Каразіна, старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини, Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», [fedir.hladkykh@gmail.com](mailto:fedir.hladkykh@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7924-4048

**Микола ЧИЖ**

кандидат медичних наук, старший дослідник, завідувач відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, [n.chizh@ukr.net](mailto:n.chizh@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-0085-296X

**Ольга ОЛІЙНИК**

асистент кафедри педіатрії, асистент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини, Харківський національний університет Каразіна, [olha.oliinyk@karazin.ua](mailto:olha.oliinyk@karazin.ua)

ORCID: 0009-0002-8385-0627

## СИНЕРГІЯ ІНГІБІЦІЇ ЦОГ-2 ТА ЦЕНТРАЛЬНОЇ МОДУЛЯЦІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ: АД'ЮВАНТНІ СТРАТЕГІЇ ДЛЯ ПАРЕКОКСИБУ НАТРІЮ

Саме нестероїдні протизапальні препарати вважаються одним з головних компонентів мультимодальної аналгезії. Парекоксиб натрію, як парентеральний селективний інгібітор ЦОГ-2, забезпечує швидкий початок дії, однак його ефект може бути недостатнім при вираженій ноцицепції. Ад'ювантні анальгетики з центральними механізмами ( $\alpha_2$ -агоністи, NMDA-антагоністи, модулятори  $\alpha_2\delta$ -субодиниці кальцієвих каналів, трициклічні антидепресанти) здатні потенціювати периферичну дію нестероїдних протизапальних препаратів.

**Мета роботи** – оцінити вплив ад'ювантних анальгетиків різних фармакологічних груп на інтенсивність анальгетичного ефекту парекоксибу натрію в моделі гострого вісцерального болю.

**Матеріали та методи.** Дослід виконано на мишах-самцях ( $n=56$ ), рандомізованих на 8 груп по 7 особин. В якості моделі гострого вісцерального болю використали тест «оцтово-кислих корчів». Реєстрація кількості абдомінальних скорочень протягом 20 хв після введення 0,75% розчину оцтової кислоти внутрішньоочеревинно свідчила про вираженість больового синдрому у дослідних тварин.

**Результати та їх обговорення.** Парекоксиб натрію при монотерапії зменшував число «корчів» на 33,2% проти контролю. Комбінація з ад'ювантними анальгетиками посилювала знеболюючий ефект. Різниця між монотерапією та комбінацією з габапентином, прегабаліном і амітриптиліном не досягала статистичної значущості. Найпотужніші ефекти реєструвались при комбінації з кетаміном – 48,9% ( $27,3 \pm 2,5$ ;  $p=0,04$  відносно монотерапії) та дексмедетомідіном – 51,3% ( $26,0 \pm 1,7$ ;  $p=0,01$  відносно монотерапії).

**Висновки.** Експериментально підтверджено, що додавання ад'ювантних анальгетиків різних фармакологічних груп до парекоксибу натрію підсилює його знеболювальну дію у моделі гострого вісцерального болю. Найвищу ефективність продемонстрували комбінації парекоксибу натрію з дексмедетомідіном і кетаміном, ефект яких наближався до морфіну та свідчив про виражену синергію периферичної ЦОГ-2-блокади з центральною NMDA- або  $\alpha_2$ -адренергічною модуляцією.

**Ключові слова:** парекоксиб натрію, мультимодальна аналгезія, ад'ювантні анальгетики, дексмедетомідин, кетамін.

# **Mariia Matvieienko, Fedir Hladkykh, Mykola Chyzh, Olga Oliinyk. SYNERGY OF COX-2 INHIBITION AND CENTRAL MODULATION IN EXPERIMENTAL MODELS: ADJUVANT STRATEGIES FOR PARECOXIB SODIUM**

*Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are regarded as core components of multimodal analgesia. Parecoxib sodium, a parenteral selective COX-2 inhibitor, provides a rapid onset of action; however, its effect may be insufficient under pronounced nociceptive input. Centrally acting adjuvant analgesics ( $\alpha_2$ -adrenergic agonists, NMDA-receptor antagonists, modulators of the  $\alpha_2\delta$  subunit of voltage-gated calcium channels, and tricyclic antidepressants) can potentiate the peripheral actions of NSAIDs.*

**Purpose** – to assess the impact of adjuvant analgesics from different pharmacological classes on the magnitude of the analgesic effect of parecoxib sodium in a model of acute visceral pain.

**Materials and Methods.** Male mice ( $n=56$ ) were randomized into eight groups of seven animals each. Acute visceral pain was modeled using the acetic acid induced writhing test. The number of abdominal constrictions ("writhes") recorded over 20 minutes after intraperitoneal injection of 0.75% acetic acid served as the nociception index.

**Results.** Parecoxib sodium as monotherapy reduced the number of writhes by 33.2% versus control. Combining parecoxib with adjuvant analgesics further enhanced the analgesic effect; differences for combinations with gabapentin, pregabalin, and amitriptyline did not reach statistical significance. The largest effects were observed for combinations with ketamine – 48.9% ( $27.3 \pm 2.5$ ;  $p=0.04$  vs monotherapy) and dexmedetomidine – 51.3% ( $26.0 \pm 1.7$ ;  $p=0.01$  vs monotherapy).

**Conclusions.** Experimental data confirm that adding adjuvant analgesics from different pharmacological classes to parecoxib sodium augments its analgesic action in an acute visceral pain model. The most effective combinations were parecoxib sodium with dexmedetomidine or ketamine, whose effects approached that of morphine and indicate pronounced synergy between peripheral COX-2 blockade and central NMDA- or  $\alpha_2$ -adrenergic – mediated modulation.

**Key words:** parecoxib sodium, multimodal analgesia, adjuvant analgesics, dexmedetomidine, ketamine.

**Вступ.** Попри суттєвий прогрес у знеболювальній терапії, проблема ефективного контролю болю в післяопераційному періоді залишається вкрай актуальною мультидисциплінарною проблемою. Загальновідомо, що застосування традиційних опіоїдних анальгетиків, що тривалий час вважалися «золотим стандартом», супроводжується ризиками пригнічення дихання, нудоти, звикання, пролонгації перебування у відділенні інтенсивної терапії та подовження терміну госпіталізації. У цьому контексті загальної уваги набула мультимодальна аналгезія (ММА), спрямована на комбінацію препаратів із різних класів з різними механізмами дії для досягнення синергічного ефекту при мінімізації побічних реакцій [2, 9].

Саме нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) вважаються одним з головних компонентів ММА. Однак, ця група препаратів використовується вкрай обережно, через побоювання щодо потенційних побічних ефектів, таких як збільшення періопераційної кровотечі, гостре ураження нирок, серцево-судинні та шлунково-кишкові ускладнення, загострення астми, тощо [5, 9]. НПЗП конкурентно пригнічують активність циклооксигеназ (ЦОГ), що безпосередньо призводить до припинення біосинтезу простагландинів (ПГ), які є ключовими медіаторами запалення. Серед них ПГЕ 2 вважається домінуючим простагландином, який викликає типові симптоми запалення, такі як біль, лихоманка, набряк та анафілактичні реакції. Рівень продукції ПГ головним чином залежить від експресії ЦОГ у запальних тканинах, особливо ЦОГ-2 [6, 10]. Парексикс натрію (ПКК-На), як водорозчинний попередник валдекоксибу, поєднує швидкий початок дії з переважною селективністю до ЦОГ-2, знижуючи синтез ПГ у вогнищі запалення та при цьому мінімально впливаючи на ЦОГ-1, що асоційовано з кращою гастроінтестинальною переносимістю.

Проте його анальгетичний потенціал може бути недостатнім у випадках вираженого ноцицептивного компоненту. Крім цього, нещодавні дослідження наводять зв'язок застосування інгібіторів ЦОГ-2 з підвищеною частотою серцево-судинних порушень та можливим підвищеним ризиком серцевого нападу, утворення тромбів та інсульту [6, 11]. З огляду на це, актуальним є пошук ад'ювантних стратегій, які б посилювали ефективність ПКК-На за рахунок залучення центральних механізмів аналгезії без використання опіоїдів [10, 11].

Ад'ювантні анальгетики (Ад-Ан), такі як габапентин, прегабалін, амітриптилін, кетамін, дексмедетомідин мають різні точки фармакологічної дії ( $\alpha_2\delta$ -субодиниці кальцієвих каналів, NMDA-рецептори,  $\alpha_2$ -адренорецептори, серотонінергічні шляхи) й потенційно здатні доповнювати периферичну дію НПЗП центральною модуляцією больової передачі [1, 8, 12]. Більшість досліджень, що наявні у відкритому доступі мають недоліки, оскільки вони не включали НПЗП або специфічні інгібітори ЦОГ-2, і таким чином переваги кетаміну над цими базовими анальгетиками залишаються невідомими [5]. Кілька рандомізованих контрольованих досліджень та метааналізів повідомляли про зниження інтенсивності болю та потреби в опіоїдах при інфузії дексмедетомідину. Однак, як і у випадку з кетаміном, маються суттєві недоліки, включаючи відсутність використання базових анальгетиків та варіабельність дози та тривалості введення [3, 5, 7].

Отже, оптимальні схеми використання комбінацій НПЗП та Ад-Ан в межах мультимодальної аналгезії залишаються дискусійними. Дослідження ефективності таких комбінацій на експериментальних моделях гострого болю дозволяє оцінити можливість формування збалансованого анальгетичного профілю без застосування опіоїдів.

**Мета роботи** – оцінити роль Ад-Ан різних фармакологічних груп на інтенсивність анальгетичного ефекту парексиди натрію (Parcoxib sodium, ПКК-На) у моделі гострого вісцерального болю в експериментальних умовах.

**Матеріали та методи дослідження.** Експеримент виконано на статевозрілих мишах-самцях ( $n=56$ ) масою  $29,6 \pm 1,8$  г, яких утримували в умовах віварію за стандартного водно-харчового режиму з вільним доступом до корму та води при температурі  $22 \pm 2$  °C і світловому циклі 12/12 год.

Для моделювання вісцерального болю та оцінки периферичних механізмів анальгетичної дії досліджуваних препаратів застосовували модель «оцтово-кислі корчі» [4]. Локальне вивільнення брадикініну, гістаміну, серотоніну, простагландинів і лейкотрієнів було спричинено введенням оцтової кислоти у черевну порожнину, що зумовлювало появу характерних поведінкових реакцій болю: торсій тулуба, прогинання спини, витягування задніх кінцівок, тертя та вилизування живота, ритмічних скорочень і розслаблень черевних м'язів.

Протягом 20 хв після внутрішньоочеревинного (в/о) введення кислоти реєстрували кількість таких реакцій, що дозволяло кількісно оцінити інтенсивність больової відповіді [4, 13].

У ході експерименту передбачалося дослідити, як Ад-Ан (габапентин (ГАБ), прегабалін (ПРЕГ), амітриптиліну гідрохлорид (АМІ), кетаміну гідрохлорид (КТМ) та дексметомідину гідрохлорид (ДММ)) впливають на знеболювальну активність ПКК-На у моделі гострого вісцерального болю.

Мишей розподіляли методом рандомізації на вісім груп по сім тварин у кожній: тваринам I-ої контрольної групи ( $n = 7$ ) в/о вводили 0,75% розчин оцтової кислоти у дозі 0,1 мл/10 г маси тіла; II-ої еталонної групи ( $n = 7$ ) за 10 хв до введення альгогену вводили морфін (МОРФ) у дозі 6,2 мг/кг; III-ої групи ( $n = 7$ ) за 60 хв до введення оцтової кислоти вводили ПКК-На у дозі 10,5 мг/кг; IV-ої групи ( $n = 7$ ) за 60 хв та 120 хв до введення альгогену відповідно вводили ПКК-На у дозі 10,5 мг/кг та ГАБ у дозі 393,6 мг/кг; V-ої групи ( $n = 7$ ) за 60 хв до введення альгогену нарізно вводили ПКК-На у дозі 10,5 мг/кг та ПРЕГ у дозі 65,8 мг/кг; VI-ої групи ( $n = 7$ ) за 60 хв та 20 хв до введення альгогену вводили ПКК-На у дозі 10,5 мг/кг та АМІ у дозі 19,7 мг/кг; VII-ої групи ( $n = 7$ ) за 60 хв та за 20 хв до введення альгогену вводили ПКК-На у дозі 10,5 мг/кг та КТМ у дозі 8,0 мг/кг; VIII-ої групи ( $n = 7$ ) за 60 хв до введення альгогену нарізно вводили ПКК-На у дозі 10,5 мг/кг та ДММ у дозі 0,01 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 –  $T$ -критерієм Вілкоксона. Дані подано як  $M \pm m$  ( $M \pm SE$ ) або  $Me$  [LQ; UQ], у разі потреби – з 95% ДІ.

**Результати та обговорення.** Дослідження проведено з метою визначення впливу ад'ювантних анальгетиків на анальгетичну активність (АНА) ПКК-На у моделі гострого вісцерального болю. Введення оцтової кислоти викликало типову больову поведінкову реакцію у тварин, середнє значення якої становило  $53,4 \pm 1,6$  (95 % ДІ: 50,3-56,6) (рис. 1). Це підтверджує відтворюваність моделі та надійність її використання для кількісної оцінки знеболювальної дії.

Встановлено, що застосування ПКК-На без Ад-Ан забезпечував достовірне зниження кількості больових реакцій на 33,2% ( $p < 0,001$ ) порівняно з контрольною групою, що вказує на помірно виражену АНА з переважним периферичним механізмом дії. Проте рівень знеболення залишався нижчим, ніж при введенні морфіну ( $p < 0,001$ ), що очікувано з огляду на різницю в механізмах дії препаратів. Такий результат характеризує типовий ефект НПЗЗ, який ґрунтується на блокаді периферичного синтезу простагландинів і зниженні запального компоненту ноцицепції (рис. 1).

Поєднання ПКК-На з ГАБ призводило до зниження показника до  $33,9 \pm 1,8$  (95% ДІ: 30,3-37,4) при  $p < 0,001$  відносно контролю, що відповідало зменшенню больових проявів на 36,6%. При цьому ефективність комбінації залишалася істотно нижчою від морфіну з різницею 146,9% ( $p < 0,001$ ). Різниця між монотерапією ПКК-На і комбінацією з ГАБ не досягала статистичної значущості ( $p = 0,57$ ; 5,2%). Незважаючи на відсутність достовірного підсилення, відзначалася тенденція до додаткового зменшення ноцицепції, що може пояснюватися потенційним центральним впливом ГАБ при сумарному збереженні периферичної активності ПКК-На (рис. 1).

У групі мишей, яким вводили ПКК-На у комбінації з ПРЕГ, кількість «корчів» становила  $31,4 \pm 2,6$  (95% ДІ: 26,3-36,6) при  $p < 0,001$  щодо контролю, що відповідало 41,2% зниженню больових реакцій. Різниця порівняно з ПКК-На без ад'юванта ( $p = 0,27$ ; 12,0%) не була статистично значущою, але зберігалася чітка тенденція до зростання АНА (рис. 1). Ймовірно, додавання ПРЕГ створювало сприятливий фон для зменшення центральної сенситизації, проте не перевищувало поріг достовірності в умовах даного експерименту [2, 12].

Комбінація ПКК-На з АМІ характеризувалася більш виразним зниженням кількості больових скорочень –  $28,1 \pm 2,8$  (95% ДІ: 22,7-33,6), при  $p < 0,001$  відносно групи контролю, що відповідало 47,3% зменшенню больових реакцій. АМІ в якості Ад-Ан

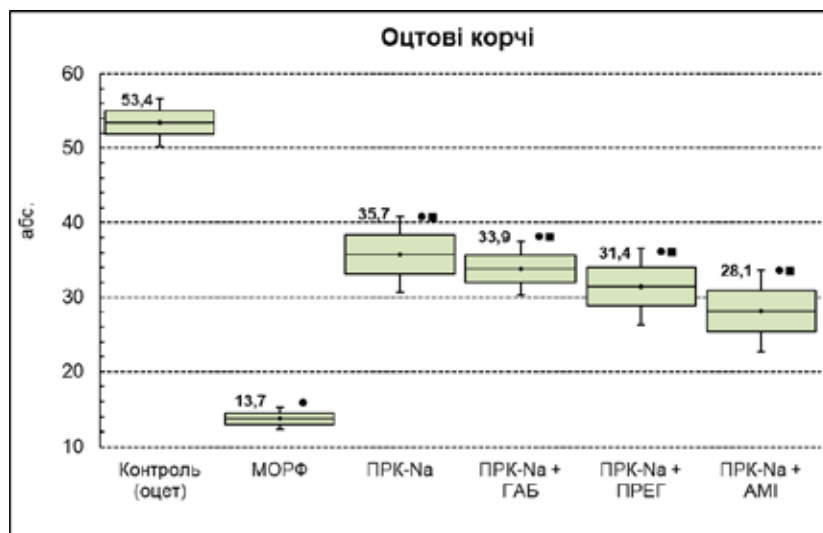
забезпечував потужніший ефект ( $p < 0,001$ ; 105,2% різниці відносно МОРФ), що свідчить про виражену участь серотонінергічної та норадренергічної модуляції у формуванні анальгезії. Незважаючи на меншу інтенсивність ефекту, порівняно з морфіном, комбінація може вважатися клінічно значущою через відсутність властивих опіоїдам побічних реакцій. Різниця порівняно з ПКК-На без ад'юванта наближалася до рівня значущості ( $p = 0,07$ ; 25,8%) (рис. 1). У цьому випадку комбінація формувала більш збалансований ефект, поєднуючи периферичну ПЗА з центральною модуляцією, хоча повна статистична достовірність не досягалася [2].

Більш відчутне посилення ефекту спостерігалось при введенні ПКК-На разом із КТМ. Кількість абдомінальних скорочень зменшувалася до  $27,3 \pm 2,5$  (95%ДІ: 22,5–32,1) при  $p < 0,001$  відносно контролю, що відповідало 48,9% зниженню больових проявів. Комбінація з КТМ виявила високу АНА, але вірогідно нижчу за дію опіоїдів ( $p < 0,001$ ; різниця 99% відносно МОРФ), що демонструє високий потенціал NMDA-блокади для периферичного гальмування ноцицепції. Відмінність між ПКК-На без ад'юванта і комбінацією з КТМ була статистично значущою ( $p = 0,04$ ; 23,6%), що свідчить про синергічну взаємодію між периферичною ЦОГ-блокадою ПКК-На і центральною NMDA-блокадою КТМ (рис. 2). Такий результат підтверджує доцільність

комбінування НПЗЗ з препаратами центральної дії у межах ММА [1, 2, 9].

Максимальне посилення Ана ПКК-На спостерігалось при поєднанні з ДММ. Кількість абдомінальних скорочень становила  $26,0 \pm 1,7$  (95%ДІ: 22,7–29,3) при  $p < 0,001$  відносно контролю, що відповідало 51,3% зменшенню больових реакцій, не досягаючи морфін за інтенсивністю знеболення ( $p < 0,001$ ; різниця 89,6%). Відмінність порівняно з ПКК-На без ад'юванта була статистично достовірною ( $p = 0,01$ ; 27,2%), що підтверджує реальне підсилення ефекту. Отримані дані свідчать, що ММА на основі ПКК-На і ДММ має найбільш гармонійне поєднання периферичного та центрального компонентів анальгезії. Ймовірно це вказує на виражений синергічний ефект  $\alpha_2$ -адренергічної активації, що підсилює як центральну, так і периферичну анальгезію через пригнічення нейромедіаторного вивільнення та зниження сенситизації ноцицепторів [2, 8].

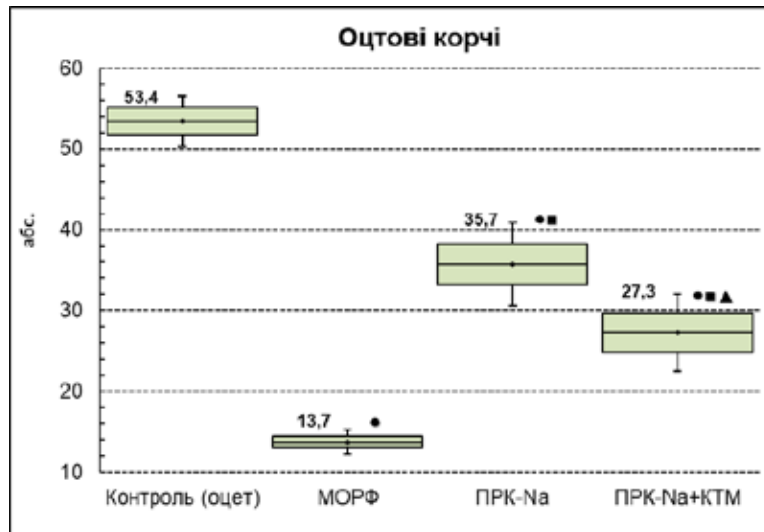
Отримані результати підтверджують ключову роль селективної блокади ЦОГ-2 у формуванні анальгетичної відповіді на гострий вісцеральний біль та демонструють потенціал Ад-Ан до посилення дії ПКК-На в умовах ММА. Помірний анальгетичний ефект ПКК-На при монотерапії (зниження кількості «корчів» на 33,2 % порівняно з контролем) узгоджується з даними про те, що селективні інгібітори ЦОГ-2 здатні ефективно зменшувати периферичний



**Рис. 1. Вплив габапентину (ГАБ), прегабаліну (ПРЕГ), амітриптиліну гідрохлориду (АМІ) на знеболюючу активність ПКК-На в експерименті**

Примітки:

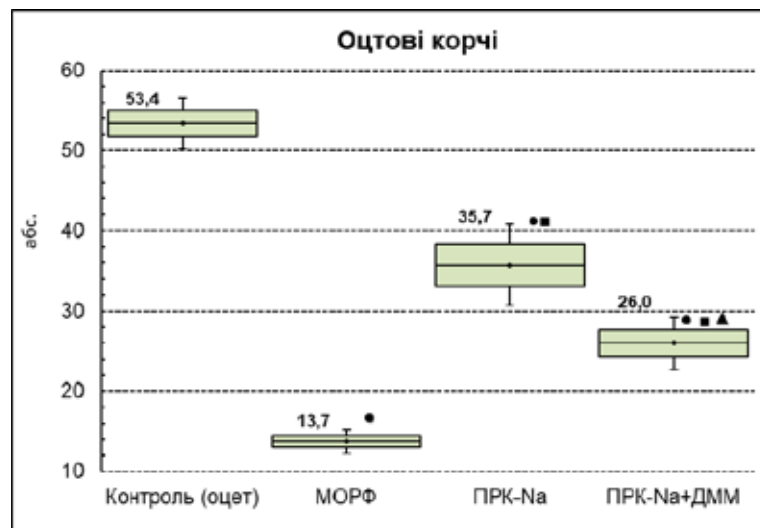
1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний;
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал;
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення;
4. • –  $p < 0,05$  відносно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



**Рис. 2. Вплив кетаміну гідрохлориду (КТМ) на знеболюючу активність парекоксибу натрію (ПКК-Na) 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 терапії;
6. ▲ –  $p < 0,05$  відносно показників при монотерапії НПЗЗ.



**Рис. 3. Вплив дексмететомідину (ДММ) на знеболюючу активність парекоксибу натрію (ПКК-Na) 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 терапії;
6. ▲ –  $p < 0,05$  відносно показників при монотерапії НПЗЗ.

ноцицептивний компонент за рахунок пригнічення синтезу простагландинів у вогнищі запалення, проте не завжди забезпечують достатній контроль інтенсивного болю без додаткових центральних механізмів модуляції [5, 6, 9, 11].

Сучасні концепції ММА підкреслюють важливість поєднання засобів із різними механізмами дії для досягнення синергії й одночасного зниження опіоїдного навантаження [1, 5, 9]. У цьому контексті отримані дані щодо комбінування ПМК-На з ад'ювантами різних фармакологічних груп добре вписуються у логіку раціональної ММА, описану рядом авторів [1, 5, 9]. ГАБ, ПРЕГ та АМІ у досліді продемонстрували тенденцію до підсилення анальгетичної дії ПМК-На, однак без досягнення статистично значущих відмінностей порівняно з монотерапією. Такий результат може відображати відомі з клінічних робіт особливості цих препаратів – відтермінований розвиток ефекту, більш виражений вплив при хронічному та нейропатичному болю, а також залежність відповіді від дози та тривалості застосування [8, 12].

Натомість комбінації ПМК-На з КТ та ДММ продемонстрували достовірно вищу АНА (зменшення кількості больових реакцій на 48,9% та 51,3% відповідно,  $p < 0,05$  порівняно з монотерапією). Такий результат узгоджується з сучасними уявленнями про ключову роль центральної NMDA-антагонізації та  $\alpha_2$ -адренергічної активації у профілактиці та

гальмуванні центральної сенситизації, особливо в умовах інтенсивного ноцицептивного імпульсу [1, 2, 5, 7, 8]. КТ у низьких дозах розглядається як ефективний компонент ММА, здатний зменшувати післяопераційне споживання опіоїдів і вираженість гіпералгезії, а ДММ активно інтегрують у ERAS-протоколи як засіб, що поєднує седативний, анагетичний та симпатолітичний ефекти [1, 7].

**Висновки.** Представлене експериментальне дослідження підтвердило, що додавання Ад-Ан різних фармакологічних груп до ПМК-На сприяє посиленню його знеболювальної дії у моделі гострого вісцерального болю.

Комбінації ПМК-На з ДММ та КТ продемонстрували найвищу ефективність, що вказує на виражену синергію між периферичною ЦОГ-блокадою та центральною NMDA- або  $\alpha_2$ -адренергічною модуляцією.

Комбінації з АМІ, ПРЕГ і ГАБА виявили тенденцію до підсилення АНА, що може мати практичне значення у схемах пролонгованої аналгезії або при змішаних больових синдромах.

**Перспектива подальших досліджень.** Розробка персоналізованих мультимодальних схем на основі стратифікації за типом болю, супутньою патологією, фармакогенетичними особливостями та індивідуальною чутливістю до НПЗЗ, NMDA-антагоністів і  $\alpha_2$ -агоністів.

#### Література:

1. Carron M., Tamburini E., Linassi F., Pettenuzzo T., Boscolo A., Navalesi P. Efficacy of nonopioid analgesics and adjuvants in multimodal analgesia for reducing postoperative opioid consumption and complications in obesity: a systematic review and network meta-analysis. *British journal of anaesthesia*, 2024. 133(6), 1234–1249. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.08.009>
2. Chakravarthy K., Abd-Elseyed A. (Eds.). *Mechanisms of Pain* (1st ed.). CRC Press. 2025. <https://doi.org/10.1201/9781003094302>
3. Demiri M., Antunes T., Fletcher D., Martinez V. Perioperative adverse events attributed to  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists in patients not at risk of cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *British journal of anaesthesia*, 2019. 123(6), 795–807. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.029>
4. Gawade S. P. Acetic acid induced painful endogenous infliction in writhing test on mice. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*, 2012. 3(4), 348. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.103699>
5. Joshi G. P. Rational Multimodal Analgesia for Perioperative Pain Management. *Current pain and headache reports*, 2023. 27(8), 227–237. <https://doi.org/10.1007/s11916-023-01137-y>
6. Ju Z., Li M., Xu J., Howell D. C., Li Z., Chen F. E. Recent development on COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: The past 10 years. *Acta pharmaceutica Sinica. B*, 2022. 12(6), 2790–2807. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.01.002>
7. Kaye A. D., Chernobytsky D. J., Thakur P., Siddaiah H., Kaye R. J., Eng L. K., Harbell M. W., Lajaunie J., Cornett E. M. Dexmedetomidine in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocols for Postoperative Pain. *Current pain and headache reports*, 2020. 24(5), 21. <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00853-z>
8. Kummer I., Lüthi A., Klingler G., Anderegg L., Urman R. D., Luedi M. M., Stieger A. Adjuvant Analgesics in Acute Pain – Evaluation of Efficacy. *Current pain and headache reports*, 2024. 28(9), 843–852. <https://doi.org/10.1007/s11916-024-01276-w>
9. O'Neill A., Lirk P. Multimodal Analgesia. *Anesthesiology clinics*, 2022. 40(3), 455–468. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2022.04.002>
10. Stiller C. O., Hjemdahl P. Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose-response considerations and fair play in comparative trials. *Journal of internal medicine*, 2022. 292(4), 557–574. <https://doi.org/10.1111/joim.13505>
11. Tacconelli S., Capone M. L., Patrignani P. Clinical pharmacology of novel selective COX-2 inhibitors. *Current pharmaceutical design*, 2004. 10(6), 589–601. <https://doi.org/10.2174/1381612043453108>
12. Tesfaye S., Sloan G., Petrie J., White D., Bradburn M., Julious S., Rajbhandari S., Sharma S., Rayman G., Gouni R., Alam U., Cooper C., Loban A., Sutherland K., Glover R., Waterhouse S., Turton E., Horspool M., Gandhi R., Maguire D., OPTION-DM trial

group. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. *Lancet (London, England)*, 2022. 400(10353), 680–690. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01472-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01472-6)

13. Стефанов О. В. (Ред.). Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації. Київ: Авіцена. 527 с. 2001. URL: <https://pubmed.com.ua/xmlui/handle/123456789/77>

Дата надходження статті: 19.10.2025

Дата прийняття статті: 25.11.2025

Опубліковано: 29.12.2025