



МАТВЄЄНКО М.С.¹, ГЛАДКИХ Ф.В.^{1,2}, ЧИЖ М.О.³,
ЛЯДОВА Т.І.¹, ЛЯШОК А.Л.¹

КЕТОПРОФЕН У ПОЄДНАННІ З ДЕКСМЕДЕТОМІДИНОМ ТА КЕТАМІНОМ ПІДСИЛЮЄ ВІСЦЕРАЛЬНУ АНАЛГЕЗІЮ: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ПІДҐРУНТЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ АНАЛГЕЗІЇ

¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, м. Харків, Україна

² Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

³ Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України,
м. Харків, Україна

Актуальність. Нестероїдні протизапальні засоби є ключовими в мультимодальній анальгезії; поєднання кетопрофену з центральними ад'ювантами може посилювати анальгезію завдяки впливу на центральну сенситизацію.

Мета роботи – дослідити ефективність комбінацій кетопрофену з габапентином, прегабаліном, амітриптиліну гідрохлоридом, кетаміну гідрохлоридом і дексмететомідином у моделі гострого вісцерального болю.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на самцях мишей (n=56), рандомізованих на 8 груп по 7 особин. В якості моделі гострого вісцерального болю обрано тест «оцтово-кислих корчів». Інтенсивність ноцицепції кількісно оцінювали як число «корчів» упродовж 20 хв після ін'єкції альгогену.

Результати та їх обговорення. Кетопрофен зменшував кількість «корчів» на 47,8 % порівняно з контролем (p<0,001). Поєднання кетопрофену з габапентином, прегабаліном, амітриптиліну гідрохлоридом, кетаміну гідрохлоридом та дексмететомідином забезпечували підвищення анальгетичної активності на 53,7 %, 58,6 %, 56,4 %, 66,3 % та 69,3 % відповідно (p<0,001 порівняно з групою контролю). Порівняно з монотерапією кетопрофеном комбінації з кетаміном і дексмететомідином додатково підвищували анальгезію на 35,5 % та 41,2 % (p<0,001 та p=0,003 відповідно).

Висновки. Отримані дані експериментально обґрунтовують стратегію мультимодальної анальгезії, що включає нестероїдний протизапальний засіб та центральний ад'ювант для гострого вісцерального болю. Підтверджено, що комбінації кетопрофену з кетаміном та дексмететомідином забезпечують найбільше підсилення й стабільність анальгезії; інші ад'юванти дають додатковий, але м'якший ефект.

Ключові слова: кетопрофен, мультимодальна анальгезія, ад'ювантні анальгетики, кетаміну гідрохлорид, дексмететомідин, експеримент.

ВСТУП

Незважаючи на прогрес ERAS-підходів (Enhanced Recovery After Surgery – покращене відновлення після операцій), до 60–80 % пацієнтів у першу добу після операції повідомляють про середній або значний біль, що асоціюється з ускладненнями, затримкою мобілізації та зростанням використання опіоїдів. Концепція мультимодальної анальгезії (ММА) – поєднання засобів із різними механізмами дії та/або регіонарних технік, стала

стандартом опіоїд-зберезувальної терапії в більшості хірургічних спеціальностей. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) посідають центральне місце в цих схемах завдяки інгібуванню периферичної та частково центральної простагландин-опосередкованої сенситизації й доведеному зменшенню потреби в опіоїдах [1, 2].

Кетопрофен (КЕТ) є представником пропійонових НПЗЗ з широкою доступністю пероральних та ін'єкційних форм, що сьогодні широко викори-

Для кореспонденції: МАТВЄЄНКО МАРІЯ СЕРГІЇВНА – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, кафедра загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини;
Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua

стовується як компонент ММА. Дані багаточентрових рандомізованих досліджень свідчать, що включення кетопрофену до комбінованих схем із парацетамолом або нефопамом, знижує післяопераційне споживання морфіну та інтенсивність болю при втручаннях на черевній порожнині [3, 4, 5]. Основний механізм дії кетопрофену полягає у пригніченні активності ЦОГ-1 і ЦОГ-2, що призводить до зменшення утворення простагландину (ПГ) та інших медіаторів запалення [6]. Зниження рівня ПГЕ₂ і брадикининів супроводжується зменшенням периферичної сенситизації ноцицепторів і зниженням інтенсивності больових реакцій [7]. Окрім цього центральний анальгетичний ефект, зумовлений пригніченням ПГ-опосередкованої активації нейронів спинного мозку та модуляцією глутаматергічної, ГАМК-ергічної і серотонінергічної нейротрансмісії [8]. КЕТ проявляє швидкий початок дії, забезпечує зменшення спонтанної больової активності та пригнічує розвиток гіпералгезії. При короткочасному застосуванні характеризується сприятливим профілем безпеки, що робить його доцільним для використання як базового компонента ММА [9].

Питання безпеки (кровотечі, функція нирок, серцево-судинні події) залишаються ключовими для широкої імплементації. Наявні огляди й метааналізи показують відсутність значущого зростання крововтрати при короткочасному хірургічному застосуванні НПЗЗ, а поточні проспективні дослідження, зокрема після кардіохірургічних втручань, покликані конкретизувати профіль безпеки кетопрофену в групах високого ризику [3, 10, 11].

Сукупно це формує підстави для подальшого уточнення ролі кетопрофену в ММА з урахуванням типу операції, віку, супутніх станів, залучення ад'ювантів тощо.

МЕТА РОБОТИ

Дослідити й обґрунтувати ефективність мультимодальних комбінацій кетопрофену з центральними ад'ювантами для підсилення анальгезії в моделі гострого вісцерального болю в експерименті.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослід виконали на 56 статевозрілих мишах-самцях масою 28–32 г. Тварин утримували у виварії на стандартному раціоні з необмеженим доступом до корму й води (*ad libitum*) за сталих умов мікроклімату: температура 22±2 °С, світловий режим 12/12 год «день/ніч».

Для моделювання периферичного знеболювального ефекту застосовували класичний тест «оцтово-кислі корчі», що відтворює вісцеральний біль. Інтраперитонеальне введення розчину оцтової кислоти ініціює місцеве вивільнення медіаторів запалення та болю (брадикинін, гістамін, серотонін,

ПГ, лейкотрієни), що проявляється типовими поведінковими реакціями: латеральні вигини тулуба, розгинання задніх кінцівок, вигинання спини, тертя та вилизування живота, а також ритмічні скорочення черевних м'язів із періодами розслаблення. Інтенсивність ноцицепції кількісно оцінювали як число «корчів» упродовж 20 хв після ін'єкції альгогену [12, 13].

Для перевірки гіпотези щодо посилення анальгетичної активності (АНА) кетопрофену було підбрано ад'юванти з різними механізмами центральної дії: габапентин (ГАБ), прегабалін (ПРЕГ), амітриптиліну гідрохлорид (АМІ), кетаміну гідрохлорид (КТМ) і дексметомідин (ДММ).

В експерименті було використано 56 мишей, яких рандомізовано розподілили на 8 груп по 7 тварин у кожній. Усім тваринам, незалежно від групи, в якості альгогену внутрішньоочеревинно вводили 0,75 % розчин оцтової кислоти в дозі 0,1 мл/10 г маси тіла для моделювання вісцерального болю. Схеми анальгезії відрізнялися між групами залежно від застосованого препарату чи їх комбінацій.

Група I (негативний контроль): мишам вводили лише альгоген (оцтову кислоту) без будь-якої анальгетичної терапії.

Група II (опіоїдна анальгезія): тваринам внутрішньом'язово (в/м) вводили морфін (МОРФ) у дозі 6,2 мг/кг за 10 хв до введення оцтової кислоти.

Група III (монотерапія): мишам в/м вводили кетопрофен (KET) у дозі 35,1 мг/кг за 30 хв до альгогену.

У групах IV–VIII вивчали мультимодальні схеми анальгезії, де кетопрофен комбінували з центральними ад'ювантами:

Група IV (KET + ГАБ): кетопрофен 35,1 мг/кг (в/м) за 30 хв та габапентин ентерально в дозі 393,6 мг/кг за 120 хв до оцтової кислоти.

Група V (KET + ПРЕГ): кетопрофен 35,1 мг/кг (в/м) за 30 хв та прегабалін 65,8 мг/кг ентерально за 60 хв до альгогену.

Група VI (KET + АМІ): кетопрофен 35,1 мг/кг (в/м) за 30 хв та амітриптиліну гідрохлорид (АМІ) 19,7 мг/кг за 20 хв до введення оцтової кислоти.

Група VII (KET + КТМ): кетопрофен 35,1 мг/кг (в/м) за 30 хв та кетаміну гідрохлорид (КТМ) 8,0 мг/кг за 20 хв до альгогену.

Група VIII (KET + ДММ): кетопрофен 35,1 мг/кг (в/м) за 30 хв та дексметомідин у дозі 0,01 мг/кг за 60 хв до введення оцтової кислоти.

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) [14].

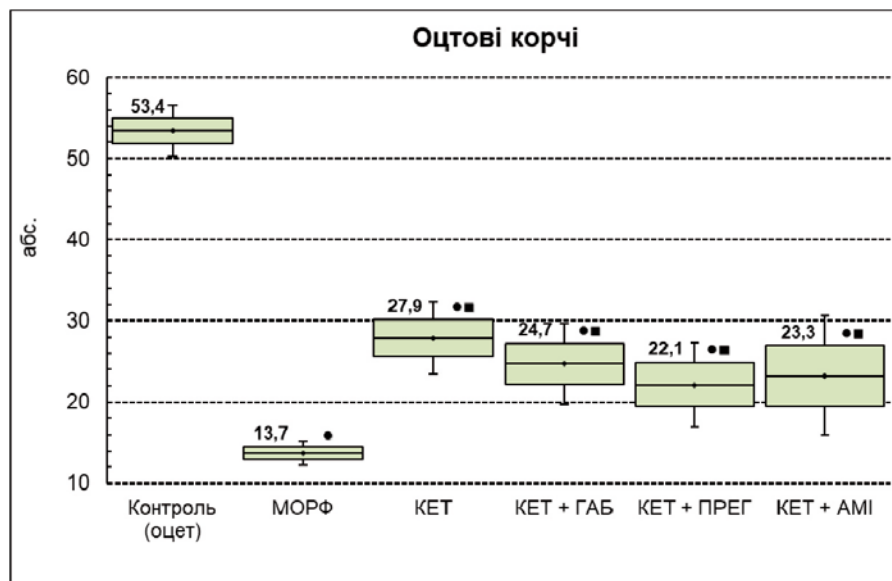


Рис. 1. Вплив габапентину (ГАБ), прегабаліну (ПРЕГ), амітриптиліну гідрохлориду (АМІ) на знеболюючу активність КЕТ в експерименті.

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.

Статистичний аналіз проведено за допомогою «Microsoft Office Excel 2016». За нормального розподілу застосовували t-критерій Ст'юдента. Дані подано як $M \pm m$ (або $M \pm SE$) або $Me [LQ; UQ]$, за потреби доповнюючи 95 % довірчими інтервалами (ДІ).

РЕЗУЛЬТАТИ

Встановлено, що КЕТ у тесті «оцтових корчів» характеризувався вираженою АНА, що підтверджується зниженням кількості абдомінальних скорочень до $27,9 \pm 2,3$ (95%ДІ: 23,4–32,3) при $p < 0,001$, що відповідало зменшенню больових реакцій на 47,9 % порівняно з інтактними тваринами. Отримані дані свідчать про типовий для НПЗЗ периферичний механізм дії, пов'язаний з інгібуванням ЦОГ та зниженням рівня простагландинів, що беруть участь у формуванні ноцицептивної гіпералгезії. Водночас, порівняно з МОРФ, поєднання КЕТ із ГАБ, ПРЕГ та АМІ забезпечували нижчий знеболювальний ефект і не досягали рівня еталонної опіоїдної аналгезії (рис. 1, табл. 1).

Комбінація КЕТ із ГАБ спричиняла помітне посилення АНА, про що свідчило додаткове зменшення кількості «корчів» до $24,7 \pm 2,5$ (95%ДІ: 19,8–29,7) при $p < 0,001$, що відповідало зниженню больових проявів на 53,7 %. При цьому порівняння з ефектом КЕТ без ад'юванта показало тенденцію

до покращення ($p=0,4$). Вірогідно, це свідчить про синергізм периферичного та центрального компонентів аналгезії, зумовлений комбінацією КЕТ, що блокує синтез простагландинів, та ГАБ, який знижує активність збуджувальних нейронів шляхом зв'язування з α_2 - δ -субодиницями кальцієвих каналів [1, 15].

При поєднанні КЕТ із ПРЕГ спостерігалось ще більш виражене підсилення АНА. Кількість абдомінальних скорочень зменшувалася до $22,1 \pm 2,7$ (95%ДІ: 16,9–27,4) при $p < 0,001$, що відповідало зниженню больової реакції на 58,6 % порівняно з інтактними тваринами. Отримані нами результати свідчать про підвищення ефективності комбінації, що пояснюється більш потужним впливом ПРЕГ на центральні структури ЦНС у порівнянні з ГАБ, завдяки вираженому блокуванню кальцієвих каналів та пригніченню вивільнення глутамату й субстанції Р [15, 16].

Комбінація КЕТ із АМІ також продемонструвала високу ефективність. Показник кількості «корчів» знижувався до $23,3 \pm 3,7$ (95%ДІ: 16,0–30,6) при $p < 0,001$, що відповідало 56,4 % зменшенню больових реакцій. Хоча порівняння з монотерапією КЕТ не виявило достовірної різниці ($p=0,3$). Отже, комбінована дія перевищувала ефект кожного компонента ізольовано, що може бути пов'язано з потенціюванням серотонінергічної й норадре-

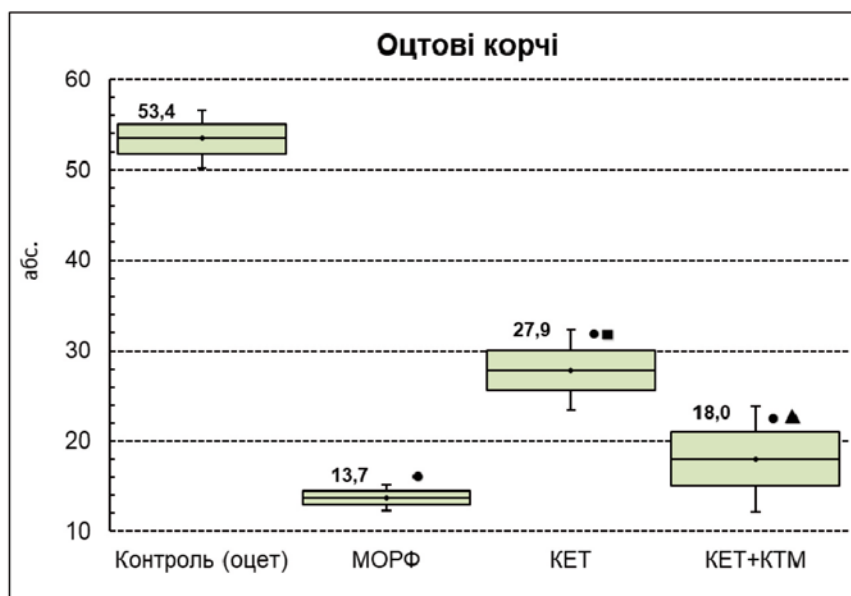


Рис. 2. Вплив кетаміну гідрохлориду (КТМ) на знеболювальну активність КЕТ в експерименті.

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.

нергічної передачі в поєднанні з периферичною блокадою ЦОГ [1, 16, 17].

Найбільш виражений ефект серед усіх досліджених комбінацій виявлено при поєднанні КЕТ із КТМ (рис. 2). Кількість абдомінальних скорочень зменшувалася до $18,0 \pm 3,0$ (95%ДІ: 12,2–23,8) при $p < 0,001$, що відповідало зниженню больових проявів на 66,3 % порівняно з інтактними. Водночас відмінність від КЕТ без ад'юванта була статистично високодостовірною ($p < 0,001$), а порівняння з ефектом МОРФ як еталонного анальгетика також показало високий рівень Ана комбінації ($p = 0,2$; 31,3%). Це вказує на потужний синергізм між периферичним і центральним механізмами анальгезії, де КЕТ блокує периферичну фазу ноцицепції, а КТМ, як антагоніст NMDA-рецепторів, пригнічує центральну сенситизацію [17].

Найнижчий показник кількості «корчів» і найвищий рівень Ана спостерігався при комбінації КЕТ із ДММ (рис. 3) – $16,4 \pm 2,0$ (95%ДІ: 12,5–20,4). Відносно зниження больових реакцій становило 69,3 % порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,001$) та 19,8 % відносно групи МОРФ ($p = 0,2$). Виявлено достовірну різницю порівняно з монотерапією КЕТ ($p = 0,003$). Це свідчить про високу ефективність комбінації, зумовлену активацією центральних α_2 -адренергічних рецепторів ДММ у

поєднанні з периферичною протизапальною дією КЕТ [18].

Загалом динаміка показників у низхідному порядку $27,9 \rightarrow 24,7 \rightarrow 22,1 \rightarrow 23,3 \rightarrow 18,0 \rightarrow 16,4$ чітко демонструє наростання Ана при додаванні ад'ювантів із різним механізмом дії (табл. 1). Серед них найвищу ефективність забезпечували КТМ і ДММ, що реалізують анальгетичний потенціал через пригнічення центральної сенситизації. ГАБ, ПРЕГ і АМІ показали середню вираженість дії, яка однак достовірно перевищувала КЕТ без ад'юванта за більшістю параметрів ($p < 0,05$). Така закономірність свідчить про адитивно-синергічний тип взаємодії між компонентами, що має важливе значення для формування мультимодальних схем анальгезії [1].

Слід підкреслити, що КЕТ у комбінації з ад'ювантами характеризувався не лише зростанням ступеня Ана, але й зменшенням варіабельності ефекту, про що свідчать вужчі межі 95%ДІ: для КТМ (12,2–23,8) і ДММ (12,5–20,4) порівняно з монотерапією (23,4–32,3). Це вказує на більш відтворювану дію та стабільність ефекту в межах групи. Відповідно, комбінації КЕТ+КТМ і КЕТ+ДММ можна розглядати як найбільш перспективні з точки зору ефективності та прогнозованості результату. Отримані результати узгоджуються з даними

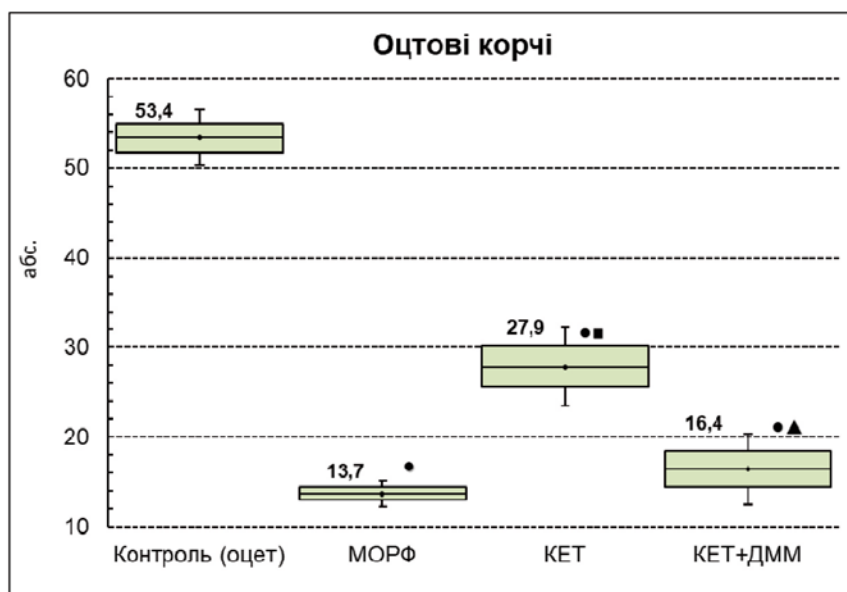


Рис. 3. Вплив дексметомедину (ДММ) на знеболюючу активність КЕТ в експерименті.

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.

Таблиця 1. Показники анальгетичної активності різних схем аналгезії в меделі вісцерального болю.

Група	n	Кількість корчів, $M \pm m$	95% ДІ	P ₁	P ₂	P ₃
Група I (негативний контроль)	7	53,4±1,6	50,3-56,6	-	<0,001 [74,3%]	-
Група II МОРФ	7	13,7±0,7	12,3-15,2	<0,001 [74,3%]	-	<0,001 [50,8%]
Група III (монотерапія)	7	27,9±2,3	23,4-32,3	<0,001 [47,9%]	<0,001 [50,8%]	-
Група IV КЕТ + ГАБ	7	24,7±2,5	19,8-29,7	<0,001 [53,7%]	<0,001 [20,2%]	0,4 [11,3%]
Група V КЕТ + ПРЕГ	7	22,1±2,7	16,9-27,4	<0,001 [58,6%]	<0,001 [61,5%]	0,1 [20,5%]
Група VI КЕТ + АМІ	7	23,3±3,7	16,0-30,6	<0,001 [56,4%]	<0,001 [69,8%]	0,3 [31,9%]
Група VII КЕТ + КТМ	7	18,0±3,0	12,2-23,8	<0,001 [66,3%]	0,2 [31,3%]	<0,001 [35,4%]
Група VIII КЕТ + ДММ	7	16,4±2,0	12,5-20,4	<0,001 [69,3%]	0,2 [19,8%]	0,003 [41,0%]

Примітки.

1. p₁ – рівень статистичної вірогідності розбіжності відносно показників щурів, яким вводили тільки оцтову к-ту;
2. p₂ – рівень статистичної вірогідності розбіжності відносно показників щурів, яким вводили морфін;
3. p₃ – рівень статистичної вірогідності розбіжності відносно показників щурів, яким вводили тільки НПЗЗ або ННА без ад'юванта;
4. [%] – значення розбіжностей показників у відсотках.

інших експериментів, де комбінування НПЗЗ із препаратами центральної дії приводило до більш глибокої аналгезії без істотного підвищення токсичності. Виявлене підсилення Ана при поєднанні КЕТ з ад'ювантами може бути наслідком мультифакторної взаємодії, яка охоплює периферичні, спінальні та супраспінальні рівні ноцицептивного контролю. Цей факт підтверджує ефективність

мультимодальних комбінацій, що поєднують різні шляхи впливу на больову систему [1, 3, 17, 18, 19].

ОБГОВОРЕННЯ

Проведене нами дослідження демонструє послідовне посилення Ана, яке спостерігається при додаванні центральних ад'ювантів до КЕТ на моделі гострого вісцерального болю – «оцтових

корчів»: від монотерапії КЕТ (47,9 % відносно контролю) до комбінацій з ГАБ (53,7 %), ПРЕГ (58,6 %), АМІ (56,4 %), і максимальних ефектів із КТМ (66,3 %) та ДММ (69,3 %). Вказана ієрархія ефектів є патогенетично очікуваною, оскільки периферичне гальмування ПГ-залежної сенситизації, забезпечене КЕТ, успішно поєднується з таргетною модуляцією центральної ноцицепції (через NMDA-, α_2 -адренергічні та кальцієво-канальні механізми), що знижує «установку» збудливості ноцицептивної системи. Валідність обраної моделі для оцінки саме вісцерального компоненту гострого болю підтверджується її широким застосуванням у сучасних доклінічних дослідженнях, зокрема при тестуванні НПЗЗ та їх комбінацій, а також поведінкових панелей для анальгетиків [20, 21].

Ключовий висновок нашої роботи – комбінації КЕТ+КТМ і КЕТ+ДММ забезпечують не лише найбільше пригнічення больової відповіді, але й меншу міжіндивідуальну варіабельність (вужчі 95% ДІ) відносно КЕТ-монотерапії. Така «стабілізація» ефекту узгоджується з даними про здатність КТМ та ДММ зменшувати інтенсивність ноцицептивних реакцій і опіоїдну потребу в межах мультимодальних схем. У клініці додавання кетаміну до ММА асоціюється зі зниженням інтенсивності болю та опіоїдної залежності після операцій, включно з кардіохірургією, що підсилює трансляційний потенціал наших результатів [22, 23]. За даними літератури для ДММ доведено антиноцицептивні ефекти у мишей і покращення кардіореспіраторної стабільності при ноцицептивних стимулах – ефект, що може пояснювати нижчу дисперсію анальгезії в нашій роботі [24].

Механістично, синергізм КЕТ із КТМ ймовірний завдяки одночасному впливу на периферичну фазу запалення (інгібування ЦОГ-1/ЦОГ-2, редукція ПГЕ₂) та пресинаптичне/спинальне гальмування NMDA-залежної центральної сенситизації. Сучасні огляди й експериментальні роботи підтверджують, що додавання NMDA-антагоніста до неопіоїдних анальгетиків підсилює анальгезію та зменшує потребу в супутніх седативно-анальгетичних агентах [23]. Для ДММ, як високоселективного агоніста α_2 -адренорецепторів, анальгезія реалізується через зниження вивільнення збуджувальних медіаторів та нейровегетативну стабілізацію. Нещодавні дослідження на мишах демонструють зменшення показників ноцицепції та потреби в інгаляційних анестетиках при додаванні дексмедетомідину до нестероїдних анальгетиків [24]. Низка досліджень, що вивчають біологічні механізми, також описують протизапальні та нейропротекторні процеси (такі як каскади PI3K/AKT, TLR/NF- κ B/ERK), які забезпечують знеболювальну дію ДММ. Ці дані узгоджуються з більш вираженим і відтво-

рюваним ефектом, який ми спостерігали у нашому експерименті [25].

Серед «помірних» підсилювачів КЕТ у нашій роботі – ГАБ, ПРЕГ та АМІ. Їхній внесок відповідає даним про роль α_2 - δ -субодиниць кальцієвих каналів (для габапентиноїдів) і моноамінергічної низхідної модуляції (для трициклічних антидепресантів). Систематичні огляди 2020–2024 рр. підтверджують анальгетичний потенціал габапентиноїдів і доцільність їх використання у складі ММА для зниження опіоїдної потреби, тоді як у комбінаторних доклінічних моделях продемонстровано синергію ПРЕГ з іншими анальгетиками [26, 27, 28]. Зауважимо, що в нашому експерименті комбінації КЕТ з ГАБ/ПРЕГ/АМІ не досягали рівня опіоїдної анальгезії (МОРФ), що теж відповідає клінічним спостереженням: ефекти цих ад'ювантів є стійкими, але радше адитивними, ніж «проривними», якщо не залучити механізми центральної сенситизації вищого порядку (NMDA, α_2). Це пояснює вищі показники для пар «КЕТ+КТМ/ДММ» у нашому ряді.

Додатковим підтвердженням виявленої нами закономірності є результати досліджень інших комбінацій НПЗЗ із центральними модулювальниками на моделі «оцтових корчів». Так, дані літератури демонструють, що для декскетопрофену характерна участь центральних рецепторних ланок у анальгезії та синергізм із трамаолом при хімічно індукованому вісцеральному болю. Важливо, що ця комбінація також показала низьку частоту пошкодження слизової оболонки шлунку. Ці висновки методологічно збігаються з нашими результатами, які підтверджують ефективність ММА, що базується на різних механізмах дії [20, 29].

Сучасні доклінічні методи оцінки знеболювальних засобів рекомендують поєднувати показники поведінки, стимульованої болем («pain-stimulated»), та поведінки, пригніченої болем («pain-depressed»). Такий підхід знижує ризик неправильного тлумачення результатів, отриманих за допомогою лише одного тесту. Наші ж результати, які є узгодженими і взаємно підтверджуються в кількох групах, додатково посилюють внутрішню валідність нашого дослідження [21].

Порівняння наших результатів із наявними клінічними та доклінічними даними про ММА дозволяє нам запропонувати логічне пояснення. По-перше, КЕТ залишається ефективною «периферичною основою» ММА. Це підтверджується як на поведінкових моделях (включно з тими, де зміна способу введення прискорює початок його дії), так і у функціональних тестах, де КЕТ зменшує пригнічення поведінки, спричинене болем [30]. По-друге, додавання центрального модулятора до лікування має бути обґрунтованим з точки зору його механізму дії. Наприклад, антагоніст NMDA-ре-

цепторів (такий як КТМ) варто використовувати, коли очікується висока частка центральної сенситизації (поширеної чутливості нервової системи). З іншого боку, α_2 -агоніст (ДММ) є корисним, коли важливо додатково знизити симпатичну реактивність і пригнітити больові імпульси, уникаючи при цьому депресії дихання [23]. По-третє, габапентиноїди та трициклічні антидепресанти (такий як АМІ) є доречними як «фонові» препарати для посилення знеболення, якщо немає протипоказань. При цьому важливо пам'ятати про індивідуальні відмінності у реакції пацієнтів та можливу статеву диморфію у дії прегабаліну (ПРЕГ) в деяких дослідженнях. Наші помірні ефекти для цих класів ліків узгоджуються з неоднорідними даними, які існують у сучасній науці [26].

Важливо порівняти наші результати із співвідношенням ризику та користі при застосуванні НПЗЗ. Виявлена синергія КЕТ з центральними ад'ювантами дає можливість знизити загальну (кумулятивну) дозу НПЗЗ без втрати знеболювального ефекту. Цей підхід відповідає концепції ММА, яка дозволяє зменшити використання опіоїдів і ризик ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту та кровотеч у клініці, спричинених НПЗЗ. Зазначена стратегія додатково підтверджується метааналітичними даними, які свідчать про відсутність суттєвого збільшення крововтрати під час операцій при розумному короткочасному використанні НПЗЗ у періопераційному періоді. Це посилює аргумент безпеки на користь комбінованих схем із нижчими дозами КЕТ [1, 3, 10, 11, 31].

ВИСНОВКИ.

1. Отримані дані експериментально обґрунтовують стратегію мультимодальної анальгезії, що включає нестероїдний протизапальний засіб та центральний ад'ювант для гострого вісцерального болю. Комбінація з центральними ад'ювантами підсилює анальгетичну активність кетопрофену.

2. Кетопрофен у дозі 35,1 мг/кг достовірно зменшує кількість «корчів» майже в 2 рази у тесті оптової кислоти до $27,9 \pm 2,3$ (95% ДІ 23,4–32,3), $p < 0,001$.

3. Порівняно з монотерапією, комбінації кетопрофену з кетаміну гідрохлоридом ($p < 0,001$) та дексметомідіном ($p = 0,003$) забезпечують статистично значуще підсилення антиноцицептивної активності, інші ад'юванти демонструють тенденції без досягнення значущості.

4. Комбінації кетопрофену з кетаміну гідрохлоридом і кетопрофену з дексметомідіном забезпечують рівень анальгезії, який наближається до рівня опіоїдної, що робить такі комбінації патогенетично обґрунтованими для створення мультимодальних схем.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень /

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 06.11.2025

Після доопрацювання / Revised: 18.11.2025

Прийнято до друку / Accepted: 25.11.2025

Опубліковано онлайн / Published online: 30.12.2025

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. O'Neill A, Lirk P. Multimodal analgesia. *Anesthesiol Clin*. 2022;40(3):455-468. doi:10.1016/j.anclin.2022.04.002.
2. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential elements of multimodal analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) guidelines. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(2):e115-e143. doi:10.1016/j.anclin.2017.01.018.
3. Hladkykh FV. Nesteroidni protyzapalni zasoby: terapevtychni ta nebazhani efekty, shliakhy yikh optymizatsii [in Ukrainian]. *Vimysia (Ukraine): Tvory*; 2022. 216 p. doi:10.46879/2022.1.
4. Beloeil H, Albaladejo P, Sion A, Durand M, Martinez V, Lasocki S, et al. Multicentre, prospective, double-blind, randomised controlled clinical trial comparing different non-opioid analgesic combinations with morphine for postoperative analgesia: the OCTOPUS study. *Br J Anaesth*. 2019;122(6):e98-e106. doi:10.1016/j.bja.2018.10.058.
5. Zeeni CA, Kaddoum RN, Aouad MT, Shebbo FM, Ramadan JG, Habli YA, et al. The effect of the addition of nefopam to intraoperative ketoprofen and acetaminophen on postoperative morphine requirements after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Minerva Anestesiol*. 2024;90(1-2):31-40. doi:10.23736/S0375-9393.23.17542-0.
6. Levoir N, Blondeau C, Guillaume C, Grandcolas L, Chretien F, Jouzeau JY, et al. Elucidation of the mechanism of inhibition of cyclooxygenases by acyl-coenzyme A and acylglucuronic conjugates of ketoprofen. *Biochem Pharmacol*. 2004;68(10):1957-1969. doi:10.1016/j.bcp.2004.07.015.
7. Atzeni F, Masala IF, Bagnasco M, Lanata L, Mantelli F, Sarzi-Puttini P, et al. Comparison of efficacy of ketoprofen and ibuprofen in treating pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Pain Ther*. 2021;10(1):577-588. doi:10.1007/s40122-021-00250-3.
8. Fazio LE, Raggio SJ, Romero JF, Membrebe J, Minervino AHH, et al. Safety study on ketoprofen in pigs: evaluating the effects of different dosing and treatment scheme on hematological, hepatic, and renal parameters. *Vet Sci*. 2021;8(2):30. doi:10.3390/vetsci8020030.
9. Nixon E, Chittenden JT, Baynes RE, Messenger KM, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of ketoprofen and flunixin at piglet castration and tail-docking. *J Vet Pharmacol Ther*. 2022;45(5):450-466. doi:10.1111/jvp.13083.
10. 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;232(5):765-790.e1. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2021.01.005.
11. Hladkykh FV, Chyzh MO. Nesteroidni protizapalni zasoby: suchasne uiavlennia pro mekhanizmy ushkodzhennia travnoho traktu, nedoliki preparativ patohenetychnoho likuvannia ta perspektivy biolohichnoi terapii NPZZ-indukovanoi ezofahohastroenterokolonopatii [in Ukrainian]. *Hastroenterolohiia*. 2020;54(4):253-266. doi:10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714.
12. Gawade SP. Acetic acid induced painful endogenous infliction in writhing test on mice. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(4):348. doi:10.4103/0976-500X.103699.
13. Stefanov OV, editor. *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: Metodichni rekomendatsii* [in Ukrainian]. Kyiv (Ukraine): Avitsena; 2001. 527 p. Available from: <https://pubmed.com.ua/xmlui/handle/123456789/77>
14. American Veterinary Medical Association. *AVMA guidelines for the euthanasia of animals: 2020 edition*. 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>
15. Meaadi J, Obara I, Eldabe S, Nazar H. The safety and efficacy of gabapentinoids in the management of neuropathic pain: a systematic

- review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pharm.* 2023;45(3):556-565. doi:10.1007/s11096-022-01528-y.
16. Karavis MY, Siafaka I, Vadalouca A, Georgoudis G. Role of microglia in neuropathic pain. *Cureus.* 2023;15(8):e43555. doi:10.7759/cureus.43555.
 17. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, White D, Bradburn M, Julious S, et al. 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.* 2022;400(10353):680-690. doi:10.1016/S0140-6736(22)01472-6.
 18. Kaye AD, Chernobylsky DJ, Thakur P, Siddaiah H, Kaye RJ, Eng LK, et al. Dexmedetomidine in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocols for postoperative pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2020;24(5):21. doi:10.1007/s11916-020-00853-z.
 19. Hladkykh FV, Stepaniuk NG, Stepaniuk HI. *Farmakodynamika ibuprofenu kriz pryzmu politropnosti vinboronu [in Ukrainian]. Vynnytsia (Ukraine): Tvory;* 2022. 120 p. doi:10.46879/2022.2.
 20. Noriega V, Sierralta F, Poblete P, Aranda N, Sotomayor-Zarate R, Prieto JC, Miranda HF. Receptors involved in dexketoprofen analgesia in murine visceral pain. *J Biosci.* 2020;45:94. PMID:32713857.
 21. Diester CM, Santos EJ, Moerke MJ, Negus SS. Behavioral battery for testing candidate analgesics in mice. I. Validation with positive and negative controls. *J Pharmacol Exp Ther.* 2021;377(2):232-241. doi:10.1124/jpet.120.000464. Epub 2021 Feb 23. PMID:33622770; PMCID:PMC8058504.
 22. Viderman D, Mukazhan D, Kapessova K, Tungushpayev M, Badenes R. The impact of ketamine on outcomes in acute pain management: an umbrella review. *J Clin Med.* 2024 Dec 17;13(24):7699. doi:10.3390/jcm13247699. PMID:39768621; PMCID:PMC11679605.
 23. Ma X, Yan J, Jiang H. Application of ketamine in pain management and the underlying mechanism. *Pain Res Manag.* 2023;2023:1928969. doi:10.1155/2023/1928969.
 24. Schiele AR, Henze IS, Bettschart-Wolfensberger R, Gent TC. Antinociceptive and cardiorespiratory effects of a single dose of dexmedetomidine in laboratory mice subjected to craniotomy under general anaesthesia with isoflurane and carprofen or meloxicam. *Animals (Basel).* 2024;14(6):913. doi:10.3390/ani14060913.
 25. Liaquat Z, Xu X, Zilundu PLM, Fu R, Zhou L. The current role of dexmedetomidine as neuroprotective agent: an updated review. *Brain Sci.* 2021;11(7):846. doi:10.3390/brainsci11070846.
 26. Chincholkar M. Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice. *Br J Pain.* 2020;14(2):104-114. doi:10.1177/2049463720912496.
 27. Boccella S, De Filippis L, Giorgio C, Brandolini L, Jones M, Novelli R, et al. Combination drug therapy for the management of chronic neuropathic pain. *Biomolecules.* 2023;13(12):1802. doi:10.3390/biom13121802.
 28. Nozawa K, Karasawa Y, Shidahara Y, Ushida T. Efficacy of combination therapy with pregabalin in neuropathic pain: a preclinical study in the rat L5 spinal nerve ligation model. *J Pain Res.* 2022;15:3469-3478. doi:10.2147/JPR.S383981.
 29. Franco de la-Torre L, Alonso-Castro AJ, Zapata-Morales JR, Rivas-Carrillo JD, Vidaurrazaga-Lugo J, Partida-Castellanos EM, et al. Antinociception and less gastric injury with the dexketoprofen-tapentadol combination in mice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2021;35(2):371-378. doi:10.1111/fcp.12625.
 30. Touitou E, Natsheh H, Boukeileh S, Avad R. Short onset and enhanced analgesia following nasal administration of non-controlled drugs in nanovesicular systems. *Pharmaceutics.* 2021;13(7):978. doi:10.3390/pharmaceutics13070978.
 31. Miranda-Cortés AE, Prado-Ochoa MG, Díaz-Torres R, Pérez-Sánchez AP, Del Río-García JC, Mota-Rojas D, Hernández-Avalos I. Comparison of the anxiolytic and analgesic effects of gabapentin and pregabalin in cats: a systematic review. *Animals (Basel).* 2025;15(16):2346. doi:10.3390/ani15162346.

MATVIEIENKO M.S.¹, HLADKYKH F.V.^{1,2}, CHYZH M.O.³, LIADOVA T.I.¹, LIASHOK A.L.¹

KETOPROFEN IN COMBINATION WITH DEXMEDETOMIDINE AND KETAMINE ENHANCES VISCERAL ANALGESIA IN MICE: AN EXPERIMENTAL BASIS FOR MULTIMODAL ANALGESIA

¹ V. N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

² State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

³ Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

ABSTRACT

Background. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are key components of multimodal analgesia; combining ketoprofen with centrally acting adjuvants may augment analgesia by attenuating central sensitization.

Purpose – to investigate the efficacy of ketoprofen combined with gabapentin, pregabalin, amitriptyline, ketamine, and dexmedetomidine in a model of acute visceral pain.

Materials and Methods. The study included male mice (n=56) randomized into eight groups of seven. The acetic acid-induced writhing test was used as a model of acute visceral pain. The primary endpoint was the number of writhes over 20 minutes following intraperitoneal acetic acid administration.

Results. Ketoprofen reduced the number of writhes by 47.8 % versus control (p<0.001). Combinations of ketoprofen with gabapentin, pregabalin, amitriptyline, ketamine, and dexmedetomidine produced analgesic increases of 53.7 %, 58.6 %, 56.4 %, 66.3 %, and 69.3%, respectively (all p<0.001 versus control). Compared with ketoprofen monotherapy, combinations with ketamine and dexmedetomidine provided additional gains of 35.5 % and 41.2 % (p<0.001 and p=0.003, respectively).

Conclusions. These data provide experimental support for a multimodal analgesia strategy incorporating a non-steroidal anti-inflammatory drug and a centrally acting adjuvant for acute visceral pain. Combinations of ketoprofen with ketamine or dexmedetomidine yielded the greatest and most consistent enhancement of analgesia; other adjuvants conferred additional but more modest benefits.

Keywords: ketoprofen, multimodal analgesia, adjuvant analgesics, ketamine, dexmedetomidine, animal experiment.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

МАТВЄЄНКО М. С. – концептуалізація та дизайн дослідження, проведення експериментального дослідження, статистичний аналіз отриманих даних, написання основного тексту рукопису та формулювання висновків.

ГЛАДКИХ Ф. В. – статистичний аналіз отриманих даних, написання основного тексту рукопису та формулювання висновків.

ЧИЖ М. О. – участь в експериментальному дослідженні, внесок у обговорення результатів та редагування рукопису.

ЛЯДОВА Т.І. – участь в експериментальному дослідженні, статистичний аналіз отриманих даних.

ЛЯШОК А.Л. – внесок у обговорення результатів та редагування рукопису.