

УДК: 615.214.2:615.212.7:615.275:616-009.7:599.323  
https://doi.org/10.31612/2616-4868.3.2026.08

## СИНЕРГІЗМ АНАЛГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ МЕТАМІЗОЛУ НАТРІЮ З КЕТАМІНОМ І ДЕКСМЕДЕТОМІДИНОМ У МУЛЬТИМОДАЛЬНІЙ АНАЛГЕЗІЇ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ВІСЦЕРАЛЬНОГО БОЛЮ

Марія С. Матвєєнко<sup>1</sup>, Микола О. Чиж<sup>2</sup>, Федір В. Гладких<sup>1,3</sup>, Ольга В. Басараб<sup>1</sup>, Мадона О. Гогія<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, Україна

<sup>3</sup>Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

### Резюме

**Вступ.** Мультимодальна аналгезія є провідною опіоїд-збережувальною стратегією лікування гострого болю. Метамізол – неопіоїдний аналгетик із периферичними та центральними механізмами дії, проте потенціал його підсилення центральними ад'ювантами потребує подальшого експериментального підтвердження.

**Мета.** Експериментально оцінити та порівняти аналгетичну ефективність метамізолу в режимі монотерапії та в комбінації з центральними ад'ювантними аналгетиками у мишей, а також визначити, які поєднання забезпечують найбільше підсилення знеболення відносно метамізолу та референтного аналгетика.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено на самцях мишей (n = 91), рандомізованих на 13 груп по 7 тварин в кожній. Як модель гострого вісцерального болю обрано тест «оцтовокислих корчів». Антиноцицептивний ефект оцінювали за кількістю поведінкових реакцій болю. Результати порівнювали з інтактними тваринами, опіоїдним контролем та монотерапією.

**Результати.** У тесті «оцтовокислих корчів» метамізол натрію в монотерапії достовірно зменшував кількість корчів до 28 [22;33] (-48,1 % проти контролю, p < 0,001). Додавання центральних ад'ювантів забезпечувало різний ступінь підсилення: комбінації з габапентином, прегабаліном або амітриптиліном інгібували больову відповідь на 59,3-63,0%, однак без стабільної статистичної переваги над монотерапією (p = 0,22-0,08). Поєднання з кетаміном достовірно потенціювало аналгезію (17 [15;21] корчів; -68,5 % проти контролю; -39,3 % проти монотерапії метамізолом, p = 0,01). Найбільш виражений ефект спостерігався при комбінації з дексмететомідином (13 [12;18] корчів; -75,9%), що було зіставним із морфіном (p = 0,45) та достовірно перевищувало ефективність монотерапії (p = 0,01).

**Висновки.** Отримані дані підтверджують доцільність застосування метамізолу як базового неопіоїдного компонента мультимодальної аналгезії. Найбільш перспективними ад'ювантами в дослідженій моделі є дексмететомідин і кетамін.

**Ключові слова:** мультимодальна аналгезія, опіоїд-збережувальна стратегія, метамізол, дексмететомідин, кетамін, вісцеральний біль, експериментальне дослідження

### ВСТУП

Ефективне знеболення залишається одним із пріоритетних завдань сучасної медицини, де ключову роль відіграє баланс між аналгетичною активністю та профілем безпеки препаратів. Метамізол натрію

(анальгін, дипірон (ММ-Na)) – неопіоїдний аналгетик із вираженими антипіретичними та спазмолітичними властивостями, який широко використовується в клінічній практиці багатьох країн Європи та Латинської Америки. За даними масштабних досліджень, проведених у Німеччині та Швейцарії,

частота призначень ММ-На стабільно зростає, охоплюючи мільйони пацієнтів [1, 2]. Водночас, попри його високу ефективність, існують значні відмінності в регуляторних підходах – від широкого

застосування в Німеччині, Швейцарії та Латинській Америці до заборони в США та Великобританії, що зумовлено ризиком рідкісних, але тяжких побічних ефектів [1, 3, 4].

Таблиця 1

## Використання метамізолу у світі

Регион / Країна	Статус використання	Ключові особливості (згідно з джерелами)
Німеччина та Швейцарія	Високе споживання	У Швейцарії за період 2014-2019 рр. зафіксовано ріст споживання на 84%. Препарат є «золотим стандартом» для пацієнтів похилого віку, яким протипоказані класичні НПЗП через ризик для нирок [1, 2].
Бразилія та Латинська Америка	Масове використання	ММ-На є найбільш вживаним аналгетиком, що продається без рецепта. Він вважається частиною культурної медичної традиції [5].
США, Великобританія, Австралія	Заборонено	Препарат виведено з ринку ще у 1960-70-х роках через побоювання щодо агранулоцитозу [3, 5].
Європейський Союз	Дозволено з обмеженнями	Останні перегляди Комітету з оцінки ризиків фармаконадзора Європейського агентства з лікарських засобів (2024-2025 рр.) підтверджують, що користь препарату переважає ризики, але вимагають посиленого лабораторного моніторингу крові [4, 6].

Фармакологічний профіль ММ-На дозволяє ефективно застосовувати його для контролю гострого післяопераційного болю [7, 8], зниження інтенсивності болю при скелетно-м'язових розладах [9] та як засіб першої лінії при лихоманці у дітей, де він демонструє ефективність, порівнянну з ібупрофеном [10]. Крім того, препарат посідає важливе місце в паліативній медицині як альтернатива або доповнення до опіоїдів [11]. ММ-На є похідним піразолону, пригнічує синтез простагландинів як центрально, так і периферично, а також впливає на канабіноїдну та опіоїдну системи організму [7, 12].

Однак, незважаючи на широке застосування, терапія ММ-На пов'язана з ризиком специфічних побічних реакцій, що вимагає перегляду підходів до його дозування та комбінування [3, 12]. Саме концепція мультимодальної аналгезії (ММА), яка передбачає використання ад'ювантних засобів для підсилення дії основного аналгетика, може стати ключем до оптимізації терапії ММ-На.

Хоча ММ-На має сприятливіший профіль безпеки щодо шлунково-кишкового тракту (ШКТ) порівняно з класичними нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) [13], його застосування асоціюється з рідкісними, але життєзагрозливими ускладненнями. До них належать агранулоцитоз, ризик розвитку якого, за останніми даними, пов'язують з наявністю фармакогенетичних маркерів, що пояснює, чому певні популяції більш вразливі до цього стану [5, 6]. Саме тому для ранньої діагностики рекомендується регулярний контроль показників крові, особливо в перші тижні терапії [6, 7].

Останніми роками зростає увага до уражень печінки. База даних LiverTox та дослідження Weber et al. ідентифікували характерні прояви медикаментозного ураження печінки, викликаного ММ-На, який часто має імунологічні ознаки та

може проявлятися через кілька тижнів після початку прийому [14, 15]. Зниження кумулятивної дози ММ-На шляхом використання ад'ювантів дозволило б мінімізувати ці ризики.

Крім цього особливої уваги заслуговує взаємодія з аспірином. Дослідження Petermichl et al. показало, що введення ММ-На може перешкоджати антиагрегантному ефекту аспірину у пацієнтів після аортокоронарного шунтування, що має критичне значення для кардіологічної практики [12, 16]. Водночас комбінації з опіоїдами, такими як тилідин, демонструють складний профіль ефективності та переносимості в експериментальних моделях холододового болю [17].

Сучасні протоколи знеболання пацієнтів з опіками базуються на ММА з поєднанням неопіоїдних аналгетиків, регіонарних методик і центральних ад'ювантів (кетамін,  $\alpha_2$ -агоністи, габапентиніди). Такий підхід вважається ключовим щодо зниження опіоїдного навантаження, особливо під час процедурного знеболання (перев'язки, дебридмент) [9]. У паліативній медицині систематичні огляди й доказово-орієнтовані рекомендації розглядають ММ-На як альтернативу іншим неопіоїдним аналгетикам при онкологічному больовому синдромі [11]. В обох варіантах центральним практичним викликом залишається не стільки доцільність застосування ММ-На, скільки раціональний підбір ад'ювантів, здатних підсилити аналгезію без неприйнятної зростання ризиків і поліпрагмазії. Показовим є підхід опіоїд-зберігальної аналгезії при великих абдомінальних втручаннях, де ММ-На комбінували з парацетамолом та ко-аналгетиками (зокрема кетаміном і лідокаїном), що супроводжувалося зменшенням інтра- та післяопераційної потреби в опіоїдах, однак такий дизайн не дозволяє однозначно приписати ефект саме взаємодії ММ-На з кетаміном (КТМ) [7, 15, 18].

З позиції фармакології комбінації ММ-На з КТМ (антагоніст NMDA-рецепторів) виглядають найбільш обґрунтованими для послаблення центральної сенситизації та опіоїд-індукованої гіпералгезії, особливо за умов високоінтенсивного ноцицептивного стимулу (абдомінальні та торакальні операції, опікові процедури). Водночас сучасні клінічні публікації частіше описують КТМ як елемент ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) протоколу поряд із неопіоїдами, ніж як додавання саме до ММ-На, що зумовлює потребу в факторіальних дизайнах і заздалегідь визначених аналізах підгруп для коректного розділення внеску компонентів [15, 18].

Дексмететомідин (селективний  $\alpha 2$ -агоніст (ДММ)) розглядають як ад'ювант, що може зменшувати симпатичну реактивність, тривожність, потребу в опіоїдах і частоту післяопераційної нудоти й блювоти, тобто потенційно підвищувати якість відновлення в ситуаціях, де важливий контроль болю при збереженні керованої седації. Настави PROSPECT (Procedure-Specific Postoperative Pain Management) для краніотомії підкреслюють наявність доказів для ДММ, але відсутність переконливих даних щодо ММ-На в цьому контексті, тобто його роль лишається невизначеною на рівні рекомендацій [8, 19].

Габапентиноїди та антидепресанти у поєднанні з ММ-На мають різні терапевтичні цілі: анагетичну (вплив на нейропатичний компонент і гіпералгезію) та психоемоційну (тривога, катастрофізація болю, сон). У педіатричній торакальній хірургії рандомізовані дослідження габапентину (ГАБ) демонструють зменшення опіоїдного споживання та інтенсивності болю в складі ММА. При цьому ММ-На часто використовується як препарат «порятунку», а потреба в ньому слугує непрямим індикатором достатності базового знеболення [13].

Таким чином, дані сучасних досліджень за останнє десятиліття підтверджують ММ-На як ефективний компонент ММА при больовому синдромі, але водночас висвітлюють критичну методологічну прогалину. Отже, оптимальний підбір ад'ювантних анагетиків (АДА) саме до ММ-На недостатньо обґрунтований прямими порівняльними дослідженнями і потребує подальших досліджень.

## МЕТА

Експериментально оцінити та порівняти анагетичну ефективність метамізолу в режимі монотерапії та в комбінації з центральними ад'ювантними анагетиками (габапентином, прегабаліном, кетаміном, амітриптиліном і дексмететомідином) у мишей, а також визначити, які поєднання забезпечують найбільше підсилення знеболення відносно метамізолу та референтного анагетика.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано на статевозрілих мишах-самцях ( $n = 91$ ) масою 28-32 г. Тварин утримували у стандартних умовах виварію (температура  $22 \pm 2$  °C; світловий/темний режим 12/12 год) із вільним доступом до корму та води (*ad libitum*). Експериментальну частину роботи проведено з дотриманням етичних принципів поводження з лабораторними тваринами та відповідно до вимог законодавства України (Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження», № 3447-IV), Директиви ЄС 2010/63/EU, Європейської конвенції (Страсбург, 1986), чинних нормативних документів МОЗ і МОН України, а також керівництва ARRIVE 2.0 (2020) [20]. Протокол комплексної програми досліджень попередньо розглянуто та погоджено Комісією з етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (витяг з протоколу № 9 від 6 травня 2025 р.).

Для оцінки периферичного компонента анагезії застосовано модель гострого вісцерального болю «оцтовокислі корчі». Внутрішньоочеревинне введення оцтової кислоти індукує локальне вивільнення медіаторів запалення та альгогенів (брадикініну, гістаміну, серотоніну, простагландинів, лейкотриєнів), що запускає ноцицептивну поведінкову відповідь [21]. Після ін'єкції альгогену реєстрували кількість торсійних реакцій (характерні «корчі») протягом 20 хв, що дозволяло кількісно оцінити інтенсивність болю та ефективність анагезії [22].

Дизайн дослідження передбачав 13 груп. Мишей рандомізували по 7 тварин у кожній групі. Альгоген вводили внутрішньоочеревинно. Як альгоген використовували 0,75 % розчин оцтової кислоти у дозі 0,1 мл/10 г маси тіла. Групи відрізнялися режимом анагезії та часом введення препаратів відносно ін'єкції альгогену.

Добір ад'ювантів (габапентин, прегабалін, амітриптилін, кетамін, дексмететомідин) обґрунтували необхідністю порівняти потенціал підсилення анагезії ММ-На представниками різних фармакологічних класів із відмінними механізмами антиноцицептивної дії.

Первинною кінцевою точкою була загальна кількість «корчів» упродовж 20 хв після введення оцтової кислоти [21, 22].

*Статистичний аналіз.* Обробку даних виконували у Microsoft Office Excel 2016. За нормального розподілу використовували t-критерій Ст'юдента; за відхилення від нормальності – U-критерій Манна-Вітні. Для порівнянь у випадку повторних вимірювань застосовували T-критерій Вілкоксона. Результати подавали як  $M \pm m$  (або  $M \pm SE$ ) чи  $Me$  [LQ; UQ]; за потреби додатково наводили 95 % довірчі інтервали.

**Розподіл тварин за групами та схемами знеболення  
(оцтовикислотний тест), n=91**

Група	Характеристика групи	Знеболювальна терапія (доза, шлях, час до введення альгогену)	n
Група I	(негативний контроль)		7
Група II	референтний препарат	морфін 6,2 мг/кг за 10 хв до альгогену	7
<b>Монотерапія</b>			
Група III	Метамізол натрію	метамізол 105,2 мг/кг за 60 хв до альгогену.	7
Група IV	Габапентин	393,6 мг/кг за 120 хв	7
Група V	Прегабалін	65,8 мг/кг за 60 хв	7
Група VI	Амітриптилін	19,7 мг/кг за 20 хв	7
Група VII	Кетамін	8,0 мг/кг за 20 хв	7
Група VIII	Дексмететомідин	0,01 мг/кг за 60 хв	7
<b>Мультимодальна аналгезія</b>			
Група IX	Метамізол з габапентином	метамізол 105,2 мг/кг за 60 хв + габапентин 393,6 мг/кг за 120 хв до альгогену.	7
Група X	Метамізол з прегабаліном	метамізол 105,2 мг/кг + прегабалін 65,8 мг/кг (обидва за 60 хв до альгогену).	7
Група XI	Метамізол з амітриптиліном	метамізол 105,2 мг/кг за 60 хв + амітриптилін 19,7 мг/кг за 20 хв до альгогену.	7
Група XII	Метамізол з кетаміном	метамізол 105,2 мг/кг за 60 хв + кетамін 8,0 мг/кг за 20 хв до альгогену.	7
Група XIII	Метамізол з дексмететомідином	метамізол 105,2 мг/кг + дексмететомідин 0,01 мг/кг (обидва за 60 хв до альгогену).	7

## РЕЗУЛЬТАТИ

У тесті «оцтових корчів» ММ-На проявляв виразну Ана, що узгоджується з його комбінованим периферично-центральною механізмом дії. У групі без ад'юванта показник становив 28 [22;33] при  $p < 0,001$  щодо інтактних

тварин, що відповідало зниженню больових реакцій на 48,1%. Такий результат свідчить про чітку ефективність ММ-На як неопіоїдного аналгетика з високим потенціалом на моделі гострого вісцерального болу, а також про наявність достатнього рівня центрального пригнічення ноцицепції (табл. 2).

Таблиця 2

**Показники знеболюючої активності різних схем аналгезії в експериментальній моделі ( $M \pm m$  (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n=91)**

ННА → Ад'ювант ↓	Ад'ювант без ММ-На	ММ-На	
n	7	7	
ММ-На	Оцтова к-та	28 [22; 33]	
	53,4±1,6 (95% ДІ: 50,3-56,6)	$p_1 < 0,001$ [48,1%]	
	$p_2 < 0,001$ [74,3%]	$p_3 < 0,001$ [53,6%]	
ДММ	27,3±4,5 (95% ДІ: 18,4-36,2)	13 [12; 18]	
	$p_1 < 0,001$ [48,9%]	$p_1 < 0,001$ [75,9%]	$p_3 = 0,01$ [53,6%]
	$p_2 = 0,02$ [49,7%]	$p_2 = 0,45$ [0,0%]	$p_4 = 0,06$ [55,2%]
КТМ	29,7±3,8 (95% ДІ: 22,3-37,2)	17 [15; 21]	
	$p_1 < 0,001$ [44,4%]	$p_1 < 0,001$ [68,5%]	$p_3 = 0,01$ [39,3%]
	$p_2 = 0,01$ [53,8%]	$p_2 < 0,05$ [30,8%]	$p_4 = 0,01$ [45,2%]
АМІ	32 [30; 35]	20 [18; 23]	
	$p_1 < 0,01$ [40,7%]	$p_1 < 0,001$ [63,0%]	$p_3 = 0,08$ [28,6%]
	$p_2 < 0,001$ [59,4%]	$p_2 < 0,001$ [53,8%]	$p_4 = 0,01$ [37,5%]
ПРЕГ	33 [27; 37]	20 [18; 22]	
	$p_1 = 0,01$ [38,9%]	$p_1 < 0,001$ [63,0%]	$p_3 = 0,11$ [28,6%]
	$p_2 < 0,001$ [60,6%]	$p_2 < 0,001$ [53,8%]	$p_4 = 0,01$ [39,4%]
ГАБ	32 [29; 38]	22 [19; 32]	
	$p_1 < 0,01$ [40,7%]	$p_1 < 0,001$ [59,3%]	$p_3 = 0,22$ [21,4%]
	$p_2 < 0,001$ [59,4%]	$p_2 = 0,01$ [69,2%]	$p_4 = 0,04$ [31,3%]

Примітки.

1.  $p_1$  – рівень статистичної вірогідності розбіжності відносно показників щурів, яким вводили тільки оцтову кислоту;
2.  $p_2$  – рівень статистичної вірогідності розбіжності відносно показників щурів, яким вводили морфін;
3.  $p_3$  – рівень статистичної вірогідності розбіжності відносно показників щурів, яким вводили тільки НПЗЗ або ННА без ад'юванта;
4.  $p_4$  – рівень статистичної вірогідності розбіжності відносно показників щурів, яким вводили тільки ад'ювант;
5. [%] – значення розбіжностей показників у відсотках.

Додавання ГАБ зумовлювало подальше зниження кількості абдомінальних скорочень до 22 [19;32] при  $p < 0,001$  відносно інтакту, що відповідало 59,3 % зменшенню больової відповіді. Різниця з ММ-На без ад'юванта не була достовірною ( $p = 0,22$ ; 21,4 %), проте відмінність із ГАБ окремо мала статистичну значущість ( $p = 0,04$ ; 31,3 %), що свідчить про помірне синергічне посилення ефекту. Така взаємодія вказує на оптимальне поєднання периферичної дії ММ-На та центральної модуляції ГАБ, що разом забезпечують більш збалансоване пригнічення ноцицепції [23, 24].

Поєднання ММ-На з ПРЕГ зумовлювало подальше зменшення кількості абдомінальних скорочень до 20 [18;22] при  $p < 0,001$  щодо групи інтактних тварин, що відповідало 63,0 % зниженню больової реакції. Різниця з ММ-На без ад'юванта не досягла статистичної значущості ( $p = 0,11$ ; 28,6 %), тоді як порівняння з ПРЕГ окремо виявило достовірний ефект ( $p = 0,01$ ; 39,4 %) (табл. 2). Це свідчить, що підсилення зумовлене переважно центральним внеском ПРЕГ, який покращує ефективність анальгезії на фоні периферичної активності ММ-На, хоча взаємодія лишається асиметричною, без вираженого взаємного потенціювання [23, 24].

Подібний результат отримано для комбінації ММ-На з АМІ (табл. 2), де показник також становив 20 [18;23] при  $p < 0,001$  щодо інтактних тварин, що відповідало 63,0 % зменшенню больових проявів. Відмінність від ММ-На без ад'юванта не була статистично значущою ( $p = 0,08$ ; 28,6 %), але порівняння з АМІ окремо виявило достовірну різницю ( $p = 0,01$ ; 37,5 %). Це вказує, що комбінація з АМІ підсилює анальгетичний ефект за рахунок центрального моноамінергічного механізму, хоча рівень взаємодії зберігає помірний характер [25].

Більш глибокий ефект відзначено при застосуванні комбінації ММ-На з КТМ (табл. 2). Кількість абдомінальних скорочень зменшувалася до 17 [15;21] при  $p < 0,001$  щодо інтакту, що відповідало 68,5 % зниженню больових реакцій. Відмінності від ММ-На без ад'юванта ( $p = 0,01$ ; 39,3 %) і від КТМ окремо ( $p = 0,01$ ; 45,2 %) були статистично достовірними. Це вказує на істинну синергію між периферичною дією ММ-На та центральною NMDA-блокадою КТМ. Таке поєднання є найбільш раціональним з точки зору мультимодальної концепції, адже обидві ланки ноцицепції – периферична та центральна – зазнають скоординованого пригнічення [17, 26].

Максимальне посилення Ана спостерігалось при поєднанні ММ-На з ДММ (табл. 2). Показник знижувався до 13 [12;18] при  $p < 0,001$  щодо

інтактних,  $p = 0,45$  щодо морфіну, що відповідало 75,9 % і 0,0 % змінам больової відповіді. Відмінність порівняно з ММ-На без ад'юванта була статистично значущою ( $p = 0,01$ ; 53,6 %), що підтверджує істотне підсилення анальгетичного ефекту. Порівняння з ДММ окремо ( $p = 0,06$ ; 55,2 %) не досягло формальної достовірності, проте засвідчило виразну тенденцію до синергії. Комбінація ММ-На+ДММ демонструє найвищий рівень пригнічення больової реакції серед усіх варіантів і може розглядатися як найбільш ефективна для реалізації мультимодального знеболення [18, 19].

Використані в експерименті варіанти монотерапії та досліджені комбінації з ад'ювантами загалом не забезпечили антиноцицептивного ефекту, порівнянню з морфіном. Виняток становила комбінація ММ-На з ДММ, яка досягала рівня анальгезії, статистично зіставного з опіоїдним контролем ( $p = 0,45$ ) (табл. 2).

У контексті ММА найефективнішими слід вважати комбінації ММ-На+КТМ і ММ-На+ДММ, які демонструють достовірне статистичне підсилення з відповідним зниженням больових реакцій понад 50 %. Комбінації з ГАБ, ПРЕГ та АМІ зберігають тенденцію до покращення, хоча не досягають достовірних меж, що зумовлено близькістю їх центральних механізмів дії. Загалом результати вказують, що навіть при відносно помірній базовій активності ММ-На комбінування з ад'ювантами центральної дії дозволяє значно підвищити ефективність анальгезії без необхідності застосування опіоїдів (табл. 2).

ММ-На, будучи представником неопіоїдних анальгетиків із подвійним механізмом, мав вихідний показник 28 [22;33] при  $p < 0,001$ . Комбінація з ГАБ знижувала його до 22 [19;32] при  $p = 0,04$ , з ПРЕГ і АМІ – до 20 [18;22] та 20 [18;23] ( $p = 0,01$  у кожному випадку), з КТМ – до 17 [15;21] ( $p = 0,01$ ), а з ДММ – до 13 [12;18] ( $p = 0,01$ ). Відмінності мали достовірний характер і демонстрували найглибше пригнічення больових реакцій серед усіх поєднань у таблиці. Саме комбінації ММ-На+КТМ і ММ-На+ДММ забезпечували понад 50% зниження кількості больових реакцій, що є критерієм клінічно значущої синергії.

## ДИСКУСІЯ

Отримані результати демонструють, що в обраній нами експериментальній моделі ММ-На забезпечує виражений антиноцицептивний ефект, а додавання центральних ад'ювантів має потенціал подальшого посилення анальгезії, наближаючи її до референтного опіоїдного контролю. Така картина логічно вкладається в концепцію ММА як

комбінування препаратів різних фармакологічних класів із впливом на різні ланки ноцицептивної системи з метою підвищення ефективності та зменшення потреби в опіоїдах [27].

Відомо, що ММ-На метаболізується з утворенням активних метаболітів. Його анальгетичний ефект реалізується завдяки поєднанню периферичних і центральних механізмів пригнічення болю: інгібуванню простагландин-залежних шляхів, модулюванню спінальних і супраспінальних нейронних шляхів із залученням низхідних антиноцицептивних систем, а також взаємодії з ендоканабіноїдними та опіоїдєргічними компонентами [28, 29]. Відповідно, ММ-На є потенційно ефективним у моделях, де поєднуються периферично зумовлена запальна ноцицепція та центральна модуляція больової передачі.

Достатньо виражене посилення анальгезії, опосередкованої ММ-На, у нашому дослідженні спостерігалось при його поєднанні з КТМ. Такий ефект є патофізіологічно обґрунтованим. КТМ, будучи антагоністом NMDA-рецепторів, пригнічує ключові ланки центральної сенситизації та зменшує нейрональне підсилення ноцицептивної передачі на рівні спинного мозку. Вказане визначає його доцільність як центрального ад'юванта в схемах опіоїд-збережувальної ММА. Узагальнені дані клінічних настанов і систематичних оглядів підтверджують ефективність субанестетичних доз КТМ в лікуванні гострого та періопераційного болю, зокрема як доповнення до базової анальгезії [27]. У контексті «корчів» (вісцеральний біль із запальним компонентом) така комбінація може відображати одночасне пригнічення простагландин-залежної периферичної генерації болю за рахунок ММ-На і центрального підсилення ноцицепції за рахунок КТМ.

Комбінація ММ-На з ДММ виглядає однією з найсильніших серед отриманих результатів. ДММ зменшує симпатичну реактивність і модулює ноцицептивну передачу на супраспінальному та спінальному рівнях, завдяки чому в клінічних протоколах його часто розглядають як елемент ERAS та мультимодальних схем для зменшення потреби в опіоїдах і покращення раннього відновлення [18, 30].

Комбінації з габапентиноїдами в подібних експериментальних моделях нерідко демонструють додатковий анальгетичний ефект. Його пов'язують із впливом цих препаратів на  $\alpha 2\delta$ -субодиниці потенціалзалежних кальцієвих каналів та зменшенням нейрональної збудливості. Рандомізовані дослідження у торакальній хірургії також описують зниження інтенсивності болю та потреби в опіоїдах в окремих групах пацієнтів [31]. Водночас сучасні огляди наголошують на тому, що габапентиноїди можуть

підвищувати ризики седації та респіраторної депресії, особливо в комбінації з іншими депресантами ЦНС, тому їх рутинне додавання до будь-якої мультимодальної схеми не завжди виправдане й потребує дозо- та ризик-орієнтованого підходу [23, 24].

АМІ традиційно асоціюється з терапією хронічного й особливо нейропатичного болю, де його анальгетичний ефект пояснюють посиленням низхідних антиноцицептивних шляхів, а також додатковими нейромодуляторними механізмами [25, 26]. Тому помірний ад'ювантний внесок у гострій моделі вісцерального болю є біологічно можливим, але очікувано менш вираженим, ніж у станах із домінуванням центральної сенситизації або нейропатичного компонента.

ММ-На має доказову базу ефективності при гострому післяопераційному болю, хоча для окремих схем застосування та доз обсяг даних залишається обмеженим [8]. Це обґрунтовує його використання як неопіоїдного компонента мультимодальної анальгезії. Водночас призначення ММ-На потребує ретельної оцінки безпеки та потенційних взаємодій. Зокрема, слід враховувати ризик агранулоцитозу, підтверджений даними сучасного фармаконагляду, а також можливість ідіосинкратичного лікарсько-індукованого ураження печінки. Додатково важливими є клінічно значущі лікарські взаємодії, у тому числі пов'язані з індукцією СYP-ферментів [4, 15].

Отже, стратегія зниження доз окремих компонентів за рахунок синергії є клінічно обґрунтованою та потенційно практично значущою. Виражені комбінації, зокрема ММ-На з КТМ або з ДММ, теоретично можуть забезпечувати достатній анальгетичний ефект при меншій експозиції до опіоїдів і без необхідності застосування високих доз окремих неопіоїдних засобів.

## ВИСНОВКИ

У моделі гострого вісцерального болю метамізол натрію в режимі монотерапії забезпечував статистично значущий антиноцицептивний ефект, зменшуючи кількість больових реакцій на 48,1 % порівняно з контролем, що підтверджує його придатність як базового неопіоїдного компонента мультимодальної анальгезії.

Жодна з досліджених схем не досягла рівня анальгезії морфіну, за винятком поєднання метамізолу натрію з дексмететомідином, яке забезпечило антиноцицепцію, статистично зіставну з опіоїдним контролем ( $p = 0,45$ ).

Комбінації метамізолу з габапентином, прегабаліном та амітриптиліном знижували кількість

вісцеральних больових реакцій на 59,3-63,0 %, однак перевага над монотерапією метамізолом не досягала статистичної значущості ( $p = 0,22-0,08$ ), що свідчить про помірний або асиметричний ад'ювантний ефект у даній моделі.

Поєднання метамізолу з кетаміном забезпечувало істотне підсилення анальгезії й відповідало 68.5 % інгібуванню больової відповіді та було достовірно кращим за метамізол при монотерапії ( $p = 0,01$ ), підтверджуючи наявність фармакологічно значущої синергії між периферичною та центральною NMDA-опосередкованою модуляцією болю.

Найвищу антиноцицептивну ефективність продемонструвала комбінація метамізолу з дексмедетомідом, яка зменшувала кількість больових реакцій до 13 [12;18] (75,9 % зниження), була достовірно ефективнішою за метамізол у монотерапії ( $p = 0,01$ ) і статистично не відрізнялася від морфіну ( $p = 0,45$ ), що кількісно підтверджує її потенціал як опіоїд-збережувальної альтернативи.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані дані обґрунтовують необхідність подальших досліджень, розширення трансляційної значущості результатів доцільно буде здійснити шляхом валідації найбільш ефективних комбінацій у додаткових експериментальних моделях болю, зокрема у формаліновому тесті для оцінки запальної та центральної компонент, післяопераційній моделі, а також у моделях гіпералгезії та центральної сенситизації.

**Обмеження дослідження.** Автори рукопису свідомо засвідчують, що інтерпретація результатів обмежена модельними чинниками, а саме модель гострого вісцерального болю не покриває нейропатичні та післяопераційні фенотипи. Для зменшення впливів дотримано Настанов щодо повідомлення про дослідження на тваринах (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments – ARRIVE*) і Належної лабораторної практики (*Good Laboratory Practice – GLP*), стандартизовано протоколи, детально описано статистичні процедури. Результати є попередніми; підтвердження потребує багатоцентричних повторень, аналізу доза-ефект або дизайн із кількома дозами кожного компонента, включення обох статей.

## ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ

Автори рукопису свідомо засвідчують, що експериментальні дослідження проведено згідно з вимогами належної лабораторної практики GLP (*Good Laboratory Practice*), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються

в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та ін.

Дослідження схвалене Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (витяг з протоколу 9 від 6 травня 2025 р).

## ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи 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.).

Всі автори подали до редакції заповнену Єдину форму розкриття конфлікту інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів «ICMJE» (*International Committee of Medical Journal Editors*), яка доступна за посиланням: <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>. Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

## ВНЕСОК АВТОРІВ

Матвеєнко М. С.<sup>A, B, C, D, F</sup>

Чиж М. О.<sup>B, C, E</sup>

Гладких Ф. В.<sup>C, D, E</sup>

Басараб О. В.<sup>B, D, E</sup>

Гогія М. О.<sup>B, D</sup>

## REFERENCES

- Gut, S., Rauch, M., Haschke, M., Huber, C. A., Gaertner, J., Schur, N., Meier, C. R., & Spoendlin, J. (2024). Use of metamizole and other non-opioid analgesics in Switzerland between 2014 and 2019: an observational study using a large health insurance claims database. *Swiss medical weekly*, 154, 3535. <https://doi.org/10.57187/s.3535>
- Hoffmann, F., Bantel, C., von Rosen, F. T., & Jobski, K. (2020). Regional Differences in Prescribing Patterns of Metamizole in Germany Based on Data from 70 Million Persons. *International journal of environmental research and public health*, 17(11), 3892. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113892>
- Cascorbi, I., & Baron, R. (2026). Metamizole: Indications and Risks. *Deutsches Arzteblatt international*, (Forthcoming), arztebl.m2025.0214. Advance online publication. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2025.0214>
- Zinzi, A., Gaio, M., Ruggiero, D., Riccardi, C., Cagnotta, C., Pentella, C., Capuano, A., & Rafaniello, C. (2025). A systematic review and pharmacovigilance analysis of the risk of agranulocytosis associated with metamizole use. *Scientific reports*, 15(1), 42796. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-27009-6>
- Fidelis, G. F. S., Dagli-Hernandez, C., Martinelli, R. P., Marzuki, J. E., Baharuddin, B., Yue, Q. Y., Edwards, B., Pincinato, E. C., & Moriel, P. (2025). Pharmacogenetics of metamizole-induced agranulocytosis: a systematic review and drug regulation implications. *Frontiers in pharmacology*, 16, 1624044. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1624044>
- Stamer, U. M., Gundert-Remy, U., Biermann, E., Erlenwein, J., Meißner, W., Wirz, S., & Stammschulte, T. (2017). Metamizol: Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose [Dipyrone (metamizole): Considerations on monitoring for early detection of agranulocytosis]. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 31(1), 5-13. <https://doi.org/10.1007/s00482-016-0160-3>
- Hearn, L., Derry, S., & Moore, R. A. (2016). Single dose dipyrone (metamizole) for acute postoperative pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD011421. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011421.pub2>
- Romanowski, K. S., Carson, J., Pape, K., Bernal, E., Sharar, S., Wiechman, S., Carter, D., Liu, Y. M., Nitzschke, S., Bhalla, P., Litt, J., Przkora, R., Friedman, B., Popiak, S., Jeng, J., Ryan, C. M., & Joe, V. (2020). American Burn Association Guidelines on the Management of Acute Pain in the Adult Burn Patient: A Review of the Literature, a Compilation of Expert Opinion, and Next Steps. *Journal of burn care & research: official publication of the American Burn Association*, 41(6), 1129-1151. <https://doi.org/10.1093/jbcr/iraa119>
- Jeyaraman, N., Migliorini, F., Murugan, S., Ramasubramanian, S., Balaji, S., Maffulli, N., & Jeyaraman, M. (2024). Metamizole in the Management of Musculoskeletal Disorders: Current Concept Review. *Journal of clinical medicine*, 13(16), 4794. <https://doi.org/10.3390/jcm13164794>
- Alnajar, M., Saker, Z., Haji, F., Abdelsamed, M. A., Khaled, Z., & Abd-ElGawad, M. (2024). Antipyretic effect of oral dipyrone (Metamizole) compared to oral ibuprofen in febrile children: a systematic review and meta-analysis. *BMC pediatrics*, 24(1), 634. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05095-1>
- Schüchen, R. H., Mücke, M., Marinova, M., Kravchenko, D., Häuser, W., Radbruch, L., & Conrad, R. (2018). Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 9(7), 1235-1254. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12352>
- Brinkman, D. J., Hendriksen, L. C., Rigter, I. M., & Hollmann, M. W. (2025). Pharmacology and relevant drug interactions of metamizole. *British journal of clinical pharmacology*, 91(7), 2095-2102. <https://doi.org/10.1002/bcp.70101>
- Collares, E. F., & Troncon, L. E. A. (2019). Effects of dipyrone on the digestive tract. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 52(2), e8103. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20188103>
- Metamizole [Dipyrone]. (2025). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- Weber, S., Erhardt, F., Allgeier, J., Saka, D., Donga, N., Neumann, J., Lange, C. M., & Gerbes, A. L. (2025). Drug-Induced Liver Injury Caused by Metamizole: Identification of a Characteristic Injury Pattern. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 45(3), e70012. <https://doi.org/10.1111/liv.70012>
- Petermichl, W., Ellmayer, P. P., Benning, A., Zeman, F., Schmid, C., Stadlbauer, A., Heimerl, S., Seyfried, T., & Blecha, S. (2025). Impact of Dipyrone Administration on Postoperative Analgesia and Aspirin Effect in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: The Prospective Randomized DipASA Study. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 39(1), 121-130. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2024.10.009>
- Kleine-Borgmann, J., Wilhelmi, J., Kratel, J., Baumann, F., Schmidt, K., Zunhammer, M., &

- Bingel, U. (2021). Tilidine and dipyrone (metamizole) in cold pressor pain: A pooled analysis of efficacy, tolerability, and safety in healthy volunteers. *Clinical and translational science*, 14(5), 1997-2007. <https://doi.org/10.1111/cts.13058>
18. Kaye, A. D., Chernobylsky, D. J., Thakur, P., Siddaiah, H., Kaye, R. J., Eng, L. K., Harbell, M. W., Lajaunie, J., & Cornett, E. M. (2020). Dexmedetomidine in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocols for Postoperative Pain. *Current pain and headache reports*, 24(5), 21. <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00853-z>
19. Mestdagh, F. P., Lavand'homme, P. M., Pirard, G., Joshi, G. P., Sauter, A. R., Van de Velde, M., & PROSPECT Working Group\* of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy (ESRA) (2023). Pain management after elective craniotomy: A systematic review with procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendations. *European journal of anaesthesiology*, 40(10), 747-757. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001877>
20. 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>
21. Gawade S. P. (2012). Acetic acid induced painful endogenous infliction in writhing test on mice. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*, 3(4), 348. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.103699>
22. Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). Preclinical studies of medicinal products: Methodical recommendations. Kyiv: Avicenna. 527 p. Available at: <https://pubmed.com.ua/xmlui/handle/123456789/77> [in Ukrainian]
23. Kharasch, E. D., Clark, J. D., & Khetarpal, S. (2020). Perioperative Gabapentinoids: Deflating the Bubble. *Anesthesiology*, 133(2), 251-254. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003394>
24. Hannon, C. P., Fillingham, Y. A., Browne, J. A., Schemitsch, E. H., Mullen, K., Casambre, F., Visvabharathy, V., Hamilton, W. G., & Della Valle, C. J. (2020). The Efficacy and Safety of Gabapentinoids in Total Joint Arthroplasty: Systematic Review and Direct Meta-Analysis. *The Journal of arthroplasty*, 35(10), 2730-2738.e6. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.05.033>
25. Moore, R. A., Derry, S., Aldington, D., Cole, P., & Wiffen, P. J. (2015). Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(7), CD008242. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008242.pub3>
26. Obata H. (2017). Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *International journal of molecular sciences*, 18(11), 2483. <https://doi.org/10.3390/ijms18112483>
27. Schwenk, E. S., & Mariano, E. R. (2018). Designing the ideal perioperative pain management plan starts with multimodal analgesia. *Korean journal of anesthesiology*, 71(5), 345-352. <https://doi.org/10.4097/kja.d.18.00217>
28. Lampl, C., & Likar, R. (2014). Metamizol: Wirkmechanismen, Interaktionen und Agranulozytoserisiko [Metamizole (dipyrone): mode of action, drug-drug interactions, and risk of agranulocytosis]. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 28(6), 584-590. <https://doi.org/10.1007/s00482-014-1490-7>
29. Jasięcka, A., Maślanka, T., & Jaroszewski, J. J. (2014). Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish journal of veterinary sciences*, 17(1), 207-214. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0030>
30. Viderman, D., Aubakirova, M., Nemeranova, A., Salamat, A., & Abdildin, Y. G. (2024). The Effects of Dexmedetomidine on Pain-Related Outcomes in Craniotomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World neurosurgery*, 190, e93-e108. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.07.034>
31. Tomaszek, L., Fenikowski, D., Maciejewski, P., Komotajtys, H., & Gawron, D. (2020). Perioperative Gabapentin in Pediatric Thoracic Surgery Patients-Randomized, Placebo-Controlled, Phase 4 Trial. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 21(8), 1562-1571. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz207>

**Abstract****SYNERGISM OF THE ANALGESIC ACTIVITY OF METAMIZOLE SODIUM WITH KETAMINE AND DEXMEDETOMIDINE IN MULTIMODAL ANALGESIA IN A MODEL OF ACUTE VISCERAL PAIN**Mariia V. Matvieienko<sup>1</sup>, Mykola O. Chyzh<sup>2</sup>, Fedir V. Hladkykh<sup>1,3</sup>, Olha V. Basarab<sup>1</sup>, Madona O. Gogiya<sup>1</sup><sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine<sup>2</sup>Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine<sup>3</sup>State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

**Introduction.** Multimodal analgesia is a cornerstone of opioid-sparing strategies for acute pain management. Metamizole is a widely used non-opioid analgesic with combined peripheral and central mechanisms; however, its potentiation by central adjuvants requires further experimental validation.

**Aim.** To evaluate and compare the analgesic efficacy of metamizole administered alone and in combination with central adjuvants (gabapentin, pregabalin, ketamine, amitriptyline, dexmedetomidine) in mice, and to identify regimens providing the greatest enhancement relative to monotherapy and an opioid reference.

**Materials and methods.** Male mice (n=91) were randomized into 13 groups (7 animals each). Acute visceral pain was modeled using the acetic acid-induced writhing test. Antinociceptive activity was quantified by counting pain-related behaviors. Results were compared with intact controls, an opioid control, and monotherapy regimens.

**Results.** Metamizole sodium (MM-Na) monotherapy significantly reduced writhing to 28 [22;33], corresponding to a 48.1% decrease versus control ( $p < 0.001$ ). Addition of central adjuvants produced heterogeneous effects. Combinations with gabapentin, pregabalin, or amitriptyline reduced writhes to 22 [19;32], 20 [18;22], and 20 [18;23], corresponding to 59.3-63.0% inhibition; however, superiority over MM-Na alone did not consistently reach statistical significance ( $p = 0.22-0.08$ ). In contrast, MM-Na plus ketamine significantly potentiated analgesia, decreasing writhes to 17 [15;21] (-68.5% vs control; -39.3% vs MM-Na,  $p=0.01$ ). The most pronounced effect was observed with MM-Na plus dexmedetomidine (13 [12;18] writhes; -75.9%), statistically comparable to morphine ( $p = 0.45$ ) and significantly superior to MM-Na monotherapy ( $p = 0.01$ ), indicating near-opioid-level analgesia within a non-opioid multimodal approach.

**Conclusions.** Metamizole is a rational basic component of multimodal analgesia. Dexmedetomidine and ketamine demonstrated the greatest potential for enhancing its analgesic effect in this experimental model.

**Keywords:** analgesia, multimodal, pain, visceral, metamizole, ketamine, dexmedetomidine, analgesics, non-narcotic

Received: 20.02.2026

Accepted: 06.04.2026