

АД'ЮВАНТНІ СТРАТЕГІЇ ПІДСИЛЕННЯ ДІЇ МЕЛОКСИКАМУ: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ АНАЛГЕЗІЇ

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

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

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

Морозов С. О.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5543-5958>

¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

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

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

УДК 615.212.7:615.015.8-092.9

DOI

АД'ЮВАНТНІ СТРАТЕГІЇ ПІДСИЛЕННЯ ДІЇ МЕЛОКСИКАМУ: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ АНАЛГЕЗІЇ

Матвеєнко М. С., Гладких Ф. В., Чиж М. О., Морозов С. О.

Актуальність. Мелоксикам (МЕЛ) як переважно селективний інгібітор ЦОГ-2 знижує потребу в опіоїдах у післяопераційних пацієнтів, однак вибір дози й ад'ювантів лишається невирішеною клінічною задачею. Поєднання препаратів у межах мультимодальної аналгезії (ММА) покликане підсилити ефективність і зменшити небажані ефекти.

Мета роботи – оцінити вплив ад'ювантних анальгетиків (габапентин (ГАБ), прегабалін (ПРЕГ), амітриптиліну гідрохлорид (АМІ), кетаміну гідрохлорид (КТМ), дексметомідину гідрохлорид (ДММ)) на вираженість знеболювальної дії МЕЛ в моделі гострого вісцерального болю.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 56 статевозрілих самцях білих нелінійних мишей, рандомізованих у 8 груп по 7 тварин. Для моделювання вісцерального болю використовували тест «оцтових корчів». Еталонном виступав морфін 6,2 мг/кг; мелоксикам застосовували в дозі 1,9 мг/кг, у тому числі в комбінаціях з ГАБ, ПРЕГ, АМІ, КТМ та ДММ.

Результати та їх обговорення. Монотерапія МЕЛ зменшувала кількість «корчів» до 36 [33; 37] ($p < 0,001$), що відповідало 33,3% редукції больової відповіді відносно контролю; при цьому ефект МЕЛ був нижчим за морфін на 63,9% ($p < 0,05$). Додавання ад'ювантів поетапно підсилювало аналгезію: МЕЛ+ГАБ – 26 [22; 30] ($p < 0,001$ проти контролю; $p = 0,02$ проти МЕЛ), МЕЛ+ПРЕГ – 24 [22; 30] ($p < 0,001$ проти контролю; $p = 0,03$ проти МЕЛ), МЕЛ+АМІ – 20 [18; 23] ($p < 0,001$ проти контролю; $p = 0,03$ проти МЕЛ), МЕЛ+КТМ – 21 [17; 25] ($p < 0,001$ проти контролю; $p < 0,001$ проти МЕЛ), МЕЛ+ДММ – 17 [15; 19] ($p < 0,001$ проти контролю; $p < 0,001$ проти МЕЛ). Упорядкований ряд медіан 36→26→24→20→21→17 відображає ієрархію посилення анальгетичного

ефекту; найглибшу та найстабільнішу редукцію больових реакцій продемонстрували комбінації з дексмедетомідином і амітриптиліном.

Висновки. Мелоксикам у тесті «оцтових корчів» демонструє базову анальгетичну активність, а додавання габапентину, прегабаліну, амітриптиліну, кетаміну чи дексмедетомідину достовірно підсилює знеболення. Найкращі результати отримано для комбінацій МЕЛ+ДММ та МЕЛ+АМІ.

Ключові слова: мелоксикам, мультимодальна аналгезія, ад'ювантні анальгетики, габапентин, прегабалін, амітриптилін, кетамін, дексмедетомідин, оцтові корчі, вісцеральний біль, експеримент на тваринах.

UDC 615.212.7:615.015.8–092.9

DOI

ADJUVANT STRATEGIES TO ENHANCE THE ANALGESIC EFFECT OF MELOXICAM: EXPERIMENTAL RATIONALE FOR MULTIMODAL ANALGESIA

Matvieienko M. S., Hladkykh F. V., Chyzh M. O., Morozov S. O.

Background. Meloxicam (MEL), a predominantly selective COX-2 inhibitor, is known to reduce opioid requirements in postoperative patients; however, the choice of optimal dose and adjuvant combinations remains an unresolved clinical challenge. The combination of drugs within the framework of multimodal analgesia (MMA) aims to enhance efficacy and minimize adverse effects.

Purpose – to evaluate the influence of adjuvant analgesics (gabapentin (GAB), pregabalin (PREG), amitriptyline hydrochloride (AMI), ketamine hydrochloride (KTM), and dexmedetomidine hydrochloride (DMM)) on the analgesic potency of MEL in a model of acute visceral pain.

Materials and Methods. The study was conducted on 56 mature male white outbred mice randomized into 8 groups of 7 animals each. Visceral pain was modeled using the acetic acid-induced writhing test. Morphine (6.2 mg/kg) served as the reference drug. Meloxicam was administered at a dose of 1.9 mg/kg, both alone and in combination with GAB, PREG, AMI, KTM, or DMM.

Results. Meloxicam monotherapy reduced the number of writhes to 36 [33; 37] ($p < 0.001$), corresponding to a 33.3% reduction in pain response versus control; however, its effect was 63.9% lower than that of morphine ($p < 0.05$). The addition of adjuvants progressively enhanced analgesia: MEL+GAB – 26 [22; 30] ($p < 0.001$ vs control; $p = 0.02$ vs MEL), MEL+PREG – 24 [22; 30] ($p < 0.001$ vs control; $p = 0.03$ vs MEL), MEL+AMI – 20 [18; 23] ($p < 0.001$ vs control; $p = 0.03$ vs MEL), MEL+KTM – 21 [17; 25] ($p < 0.001$ vs control; $p < 0.001$ vs MEL), MEL+DMM – 17 [15; 19] ($p < 0.001$ vs control; $p < 0.001$ vs MEL). The ordered sequence of medians (36 → 26 → 24 → 20 → 21 → 17) reflects a consistent hierarchy of analgesic enhancement, with the deepest and most stable reduction in pain reactions observed for combinations with dexmedetomidine and amitriptyline.

Conclusions. In the acetic acid writhing test, meloxicam exhibits baseline analgesic activity, while the addition of gabapentin, pregabalin, amitriptyline, ketamine, or dexmedetomidine significantly enhances the analgesic effect. The most pronounced and stable results were observed for MEL+DMM and MEL+AMI combinations.

Key words: meloxicam, multimodal analgesia, adjuvant analgesics, gabapentin, pregabalin, amitriptyline, ketamine, dexmedetomidine, acetic acid writhing test, visceral pain, animal experiment.

Актуальність та постановка проблеми. Гострий післяопераційний біль вражає значну кількість пацієнтів і пов'язаний з різними ускладненнями, такими як вища частота хронічного післяопераційного болю, а також підвищена схильність до декомпенсації коморбідних станів і смертність [1; 2]. Системне застосування мелоксикаму є безпечним та ефективним методом лікування післяопераційного болю. Його відносна селективність до ЦОГ-2 може сприяти покращенню переносимості. Мелоксикам (МЕЛ) послідовно знижує потребу пацієнтів в опіоїдах приблизно на 40% [1; 3].

Низка досліджень щодо ролі мелоксикаму в лікуванні нейропатичного болю продемонстрували значну роль спинномозкової ЦОГ-2 у патофізіології нейропатичного болю. Інtrateкальний мелоксикам справді запобігав розвитку нейропатичного болю та активації спінальної глії, але не усунув механічну аллодинію або термічну гіпералгезію. Системне застосування МЕЛ частково усунуло існуючу аллодинію та гіпералгезію. Автори дійшли висновку, що спинномозкова ЦОГ-2 може опосередковувати розвиток нейропатичного болю, а периферична ЦОГ-2 може покращити підтримку нейропатичного болю [3; 4].

Сьогодні для лікування больового синдрому рекомендується мультимодальна анальгезія (ММА), що поєднує препарати, методики та нефармакологічні втручання. Важливу роль відіграють ад'ювантні анальгетики (Ад-Ан) в комбінації з нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) та інші ненаркотичні анальгетики з метою загального зменшення споживання опіоїдів та зменшення негативних ефектів кожного окремого компоненту ММА [5; 6; 7]. Нещодавній метааналіз демонструє високу ефективність неопіоїдних анальгетиків та допоміжних засобів, зокрема дексметомідину, кетаміну, лідокаїну, магнію та пероральних габапентиноїдів, що значно зменшують вживання опіоїдів та мінімізують побічні ефекти, такі як нудота та блювання. Крім того, використання кетаміну знижує ризик післяопераційних легеневих ускладнень, тоді як дексметомідин та лідокаїн зменшують кількість госпіталізацій до відділення інтенсивної терапії та скорочують перебування у стаціонарі [6]. Рандомізоване клінічне дослідження OPTION-DM показало високу ефективність амітриптиліну, прегабаліну та дулоксетину як при монотерапії, так і їх комбінацій. Причому передбачувано монотерапія супроводжувалась більш високим рівнем побічних ефектів (запаморочення, нудота, сухість у роті) на фоні використання максимально переносимих добових доз (75 мг на день для амітриптиліну, 120 мг на день для дулоксетину та 600 мг на день для прегабаліну) [8].

Мелоксикам – переважно селективний інгібітор ЦОГ-2, який забезпечує анальгезію через зниження синтезу простагландинів. Водночас за вищих доз (близько 15 мг/добу) він частково пригнічує й ЦОГ-1, що підвищує ризик побічних ефектів, пов'язаних із ЦОГ-1: гастропатії, порушення агрегації тромбоцитів і ниркової дисфункції. Попри створення селективних та переважно селективних ЦОГ-2 інгібіторів, повністю реалізувати переваги вибіркового блокування ЦОГ-2 без ускладнень, зумовлених супутнім пригніченням ЦОГ-1, досі не вдається [9]. Експериментальні та клінічні данні демонструють широкий діапазон доз МЕЛ з анальгетичною ефективністю, яка значно відрізняється залежно від різних досліджуваних моделей або процедур [10].

Отже, оптимізація застосування МЕЛ вибір дози, тривалості і особливо потенційних ад'ювантів для зменшення небажаних явищ при збереженні ефективності залишається невирішеною клінічною проблемою.

Мета роботи – визначити вплив ад'ювантних анальгетиків (габапентин (ГАБ), прегабалін (ПРЕГ), амітриптиліну гідрохлорид (АМІ), кетаміну гідрохлорид (КТМ) та дексмететомідину гідрохлорид (ДММ)) на вираженість знеболювальної дії МЕЛ в моделі гострого вісцерального болю в експерименті.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведено на 56 мишах-самцях масою 28-32 г. Тварини знаходилися на стандартному водно-харчовому раціоні з вільним доступом (*ad libitum*) до їжі та води в умовах віварію (температура $22\pm 2^\circ\text{C}$, світловий/темний цикл 12/12 год).

Для вивчення механізмів периферичної анальгетичної дії препаратів нами було використано модель вісцерального болю «оцтово-кислі корчі». Введення розчину оцтової кислоти активує місцеве вивільнення брадикініну, гістаміну, серотоніну, простагландинів та лейкотриєнів [11], що призводить до розвитку больових поведінкових реакцій у вигляді характерних торсійних реакцій (больових «корчів») – бокових згинань тулуба, витягувань задніх кінцівок та прогинанням спини, тертя животом по підлозі, вилизувань живота, мимовільних скорочень черевних м'язів живота, які чергуються із їх розслабленням. Впродовж 20 хв після в/о введення оцтової кислоти підраховували кількість корчів, що дозволяло кількісно оцінити інтенсивність больової реакції [12].

Статевозрілих самців білих нелінійних мишей ($n = 56$) рандомізували 8 груп по 7 тварин у кожній (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл експериментальних тварин за групами

Група	Кількість, $n = 56$	Опис втручання й варіант знеболення
I група	7	внутрішньоочеревинно (в/о) вводили 0,75% розчин оцтової кислоти у дозі 0,1 мл/10 г маси тіла (контроль негативний)
II група	7	за 10 хв до введення альгогену вводили морфін (МОРФ) у дозі 6,2 мг/кг (еталон опіоїдної анальгезії)
III група	7	за 60 хв до введення оцтової кислоти вводили мелоксикам (МЕЛ) у дозі 1,9 мг/кг;
IV група	7	за 60 хв та 120 хв до введення альгогену відповідно вводили МЕЛ у дозі 1,9 мг/кг та ГАБ у дозі 393,6 мг/кг;
V група	7	за 60 хв до введення альгогену нарізно вводили МЕЛ у дозі 1,9 мг/кг та ПРЕГ у дозі 65,8 мг/кг;
VI група	7	за 60 хв та 20 зв до введення альгогену вводили МЕЛ у дозі 1,9 мг/кг та АМІ у дозі 19,7 мг/кг;
VII група	7	за 60 хв та за 20 хв до введення альгогену вводили МЕЛ у дозі 1,9 мг/кг та КТМ у дозі 8,0 мг/кг;
VIII група	7	за 60 хв до введення альгогену нарізно вводили МЕЛ у дозі 1,9 мг/кг та ДММ у дозі 0,01 мг/кг.

Для оцінки знеболювального ефекту мелоксикаму в комбінації з Ад-Ан нами було обрано ряд препаратів з анальгетичною дією різних фармакологічних груп – ГАБ, ПРЕГ, АМІ, КТМ та ДММ.

Статистичний аналіз проведено за допомогою «Microsoft Office Excel 2016». За нормального розподілу застосовано t-критерій Ст'юдента, за ненормального –

U-критерій Манна-Вітні та T-критерій Вілкоксона для повторних вимірювань. Дані подано як $M \pm m$ (або $M \pm SE$) чи $Me [LQ; UQ]$; за потреби – з 95% ДІ.

Результати. Встановлено, що МЕЛ у тесті «оцтових корчів» забезпечував виразну анальгетичну активність (АНА), про що свідчить зниження кількості абдомінальних скорочень до 36 [33; 37] при $p < 0,001$, зі зменшенням больової відповіді на 33,3% порівняно з контролем. Ефект МЕЛ був нижчим на 63,9% порівняно з морфіном ($p < 0,05$). Цей профіль відображає типовий для НПЗЗ вплив на периферичні ланки ноцицепції, що є релевантним для гострого вісцерального болю на моделі «оцтових корчів» [11; 12]. На цьому фоні додавання АД-АН поетапно підсилювало АНА МЕЛ, причому ступінь підсилення залежав від фармакодинамічної спрямованості ад'юванта (див. рис. 1).

Поєднання МЕЛ з ГАБ супроводжувалося переходом до 26 [22; 30] при $p < 0,001$, що відповідало 51,9% зниженню больових реакцій щодо контрольних тварин, порівняно з МЕЛ без ад'юванта відмінність була статистично значущою ($p = 0,02$; 27,8%), так само як і зіставлення з ГАБ окремо ($p = 0,04$; 18,8%). Еталонний опіоїд забезпечував в двічі вищий анальгетичний ефект, $p < 0,001$. Такий результат свідчить про реальне підсилення МЕЛ завдяки центральній модуляції, притаманній ГАБ, у поєднанні з периферичною дією МЕЛ [9; 10]; сумарний ефект вказує на багаторівнєве гальмування ноцицепції.

Додавання ПРЕГ спричиняло зниження показника до 24 [22; 30] з $p < 0,001$ щодо контролю, що відповідало 55,6% зменшенню больової відповіді, тоді як 84,6% різниця на користь еталону була статистично значущою ($p < 0,001$); порівняно з монотерапією МЕЛ різниця була достовірною ($p = 0,03$; 33,3%), а зіставлення з ПРЕГ окремо також підтверджувало підсилення ($p = 0,02$; 27,3%). У цьому

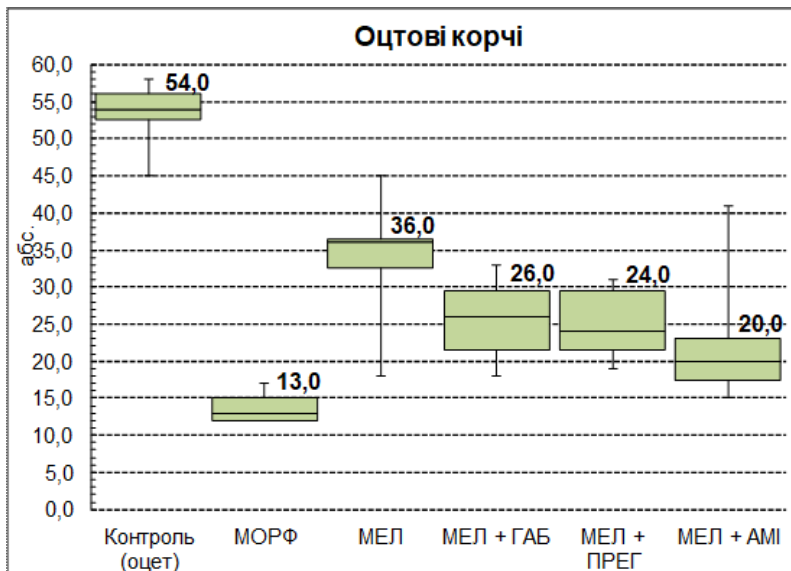


Рис. 1. Вплив габапентину (ГАБ), прегабаліну (ПРЕГ), амітриптиліну гідрохлориду (АМІ), кетаміну гідрохлориду (КТМ) та дексметомідину гідрохлориду (ДММ) на знеболюючу активність мелоксикаму (МЕЛ) в експерименті

випадку додатковий центральний компонент ПРЕГ, поєднаний з периферичною протизапальною активністю МЕЛ, забезпечував більш глибоке пригнічення болювих реакцій порівняно з кожним компонентом ізольовано [6; 7; 8].

Комбінація МЕЛ з АМІ демонструвала ще більш виразне посилення Ана: перехід до 20 [18; 23] супроводжувався $p < 0,001$ щодо контролю зі зниженням болювих проявів на 63,0% і різницею на користь еталону у 53,8% ($p < 0,001$). Порівняно з МЕЛ без ад'юванта відмінність була значущою ($p = 0,03$; 44,4%), як і при співставленні з АМІ окремо ($p = 0,01$; 37,5%). Отримана конфігурація ефектів вказує на суттєве посилення Ана через центральну моноамінергічну модуляцію на фоні периферичної дії МЕЛ [8]; така комбінація є змістовним прикладом мультимодального підходу до контролю болю.

Поєднання МЕЛ з КТМ зумовлювало перехід до 21 [17; 25] з $p < 0,001$ щодо контролю та на додачу – достовірною різницею проти МЕЛ без ад'юванта ($p < 0,001$; 41,7%) і проти КТМ окремо ($p = 0,03$; 32,3%). Відповідні зниження болювих реакцій становили 61,1% і 61,5%. Сукупність значущих «р» підтверджує синергічну взаємодію: МЕЛ впливає переважно на периферичний компонент, тоді як КТМ адресує центральну сенситизацію; їх поєднання дає збіжний ефект, що виходить за межі простої суми окремих дій [6].

Максимально низький рівень «корчів» спостерігався у групі МЕЛ+ДММ – 17 [15; 19] при $p < 0,001$ щодо контролю і $p = 0,02$ щодо еталону; різниця порівняно з МЕЛ без ад'юванта була також статистично достовірною ($p < 0,001$; 52,8%). Відносні зміни сягали 68,5% та 30,8% відповідно. Це поєднання демонструє найбільш глибоку Ана серед усіх варіантів із МЕЛ, що узгоджується з центральним впливом ДММ у поєднанні з периферичним профілем МЕЛ і підтверджує концепцію доцільності мульти-мішеневого контролю болю [6].

Сумарно, низхідний ряд медіан/інтервалів 36 [33; 37] → 26 [22; 30] → 24 [22; 30] → 20 [18; 23] → 21 [17; 25] → 17 [15; 19] відтворює ієрархію посилення Ана МЕЛ у присутності різних АД-АН. Найвиразніший приріст щодо МЕЛ без ад'юванта фіксувався для МЕЛ+ДММ ($p < 0,001$; 52,8%) та МЕЛ+КТМ ($p < 0,001$; 41,7%), що засвідчує реальний синергізм із залученням центральних механізмів у поєднанні з периферичною протизапальною активністю (рис. 1).

З клінічних і патогенетичних позицій отримані дані узгоджуються з принципами ММА. Поєднання МЕЛ з препаратами, що діють на різні ланки ноцицептивного шляху, послідовно зменшує болюві реакції, що дозволяє очікувати меншу потребу в ескаляції доз і, відповідно, нижче токсикологічне навантаження без втрати ефективності [3; 7]. У разі вісцерального болю, якому властива змішана (периферична й центральна) сенситизація, найбільш обґрунтованою є комбінація МЕЛ з ад'ювантами центральної дії, що забезпечує стійку неопіїдну аналгезію [6; 8].

Висновки. У тесті «оцтових корчів» мелоксикам демонструє базову анальгетичну активність. Додавання габапентину, прегабаліну, амітриптиліну гідрохлориду, кетаміну гідрохлориду або дексмететомідину гідрохлориду достовірно підсилює аналгезію порівняно з монотерапією мелоксикамом. Найвираженіше та найстабільніше пригнічення болювої відповіді спостерігалось для комбінацій із дексмететомідином і амітриптиліном. Для всіх комбінацій збережено статистично значущі відмінності відносно контрольної групи ($p < 0,001$), що підтверджує чутливість і внутрішню узгодженість моделі. Перехід від монотерапії до комбі-

нованих режимів супроводжувався закономірним зниженням медіани інтенсивності больової відповіді та звуженням міжквартильного розмаху, що відображає підсилення й стабілізацію анальгетичного ефекту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kummer, I., Lüthi, A., Klingler, G., Anderegg, L., Urman, R. D., Luedi, M. M., & Stieger, A. (2024). Adjuvant Analgesics in Acute Pain – Evaluation of Efficacy. *Current pain and headache reports*, 28(9), 843–852. <https://doi.org/10.1007/s11916-024-01276-w>
2. Annaji, M., Mita, N., Heard, J., Kang, X., Poudel, I., Boddu, S. H. S., Tiwari, A. K., & Babu, R. J. (2024). Long-Acting Drug Delivery Technologies for Meloxicam as a Pain Medicine. *Critical reviews in therapeutic drug carrier systems*, 41(5), 111–150. <https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2024048988>
3. Bekker, A., Kloepping, C., & Collingwood, S. (2018). Meloxicam in the management of postoperative pain: Narrative review. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 34(4), 450–457. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_133_18
4. Gupta, A. K., Mena, S., Jin, Z., Gan, T. J., & Bergese, S. (2021). Postoperative pain: a review of emerging therapeutic options. *Expert review of neurotherapeutics*, 21(10), 1085–1100. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1974840>
5. Podder, D., Stala, O., Hirani, R., Karp, A. M., & Etienne, M. (2025). Comprehensive Approaches to Pain Management in Postoperative Spinal Surgery Patients: Advanced Strategies and Future Directions. *Neurology international*, 17(6), 94. <https://doi.org/10.3390/neurolint17060094>
6. Carron, M., Tamburini, E., Linassi, F., Pettenuzzo, T., Boscolo, A., & Navalesi, P. (2024). 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*, 133(6), 1234–1249. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.08.009>
7. O'Neill, A., & Lirk, P. (2022). Multimodal Analgesia. *Anesthesiology clinics*, 40(3), 455–468. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2022.04.002>
8. 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 (2022). 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)*, 400(10353), 680–690. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01472-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01472-6)
9. Haffar, A., Fillingham, Y. A., Breckenridge, L., Gursay, D., Lonner, J. H. Meloxicam versus celecoxib for postoperative analgesia after total knee arthroplasty: safety, efficacy and cost. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Global research & reviews*. 2022. 6(4), e22.00032. DOI: <https://doi.org/10.5435/JAAOSGlobal-D-22-00032>
10. Antiorio, A. T. F. B., Alemán-Laporte, J., de Freitas, A. P. P., Yamamoto, P. K., Cintra, L., & Mori, C. M. C. (2022). Administration of meloxicam to improve the welfare of mice in research: a systematic review (2000 – 2020). *Veterinary research communications*, 46(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s11259-021-09868-2>
11. 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>
12. Стефанов, О. В. (Ред.). (2001). *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації*. Київ: Авіцена. 527 с. URL: <https://pubmed.com.ua/xmlui/handle/123456789/77>

REFERENCES

1. Kummer, I., Lüthi, A., Klingler, G., Anderegg, L., Urman, R. D., Luedi, M. M., & Stieger, A. (2024). Adjuvant Analgesics in Acute Pain – Evaluation of Efficacy. *Current pain and headache reports*, 28(9), 843–852. <https://doi.org/10.1007/s11916-024-01276-w>
2. Annaji, M., Mita, N., Heard, J., Kang, X., Poudel, I., Boddu, S. H. S., Tiwari, A. K., & Babu, R. J. (2024). Long-Acting Drug Delivery Technologies for Meloxicam as a Pain Medicine. *Critical reviews in therapeutic drug carrier systems*, 41(5), 111–150. <https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2024048988>
3. Bekker, A., Kloepping, C., & Collingwood, S. (2018). Meloxicam in the management of postoperative pain: Narrative review. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 34(4), 450–457. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_133_18
4. Gupta, A. K., Mena, S., Jin, Z., Gan, T. J., & Bergese, S. (2021). Postoperative pain: a review of emerging therapeutic options. *Expert review of neurotherapeutics*, 21(10), 1085–1100. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1974840>
5. Podder, D., Stala, O., Hirani, R., Karp, A. M., & Etienne, M. (2025). Comprehensive Approaches to Pain Management in Postoperative Spinal Surgery Patients: Advanced Strategies and Future Directions. *Neurology international*, 17(6), 94. <https://doi.org/10.3390/neurolint17060094>
6. Carron, M., Tamburini, E., Linassi, F., Pettenuzzo, T., Boscolo, A., & Navalesi, P. (2024). 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*, 133(6), 1234–1249. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.08.009>
7. O'Neill, A., & Lirk, P. (2022). Multimodal Analgesia. *Anesthesiology clinics*, 40(3), 455–468. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2022.04.002>
8. 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 (2022). 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)*, 400(10353), 680–690. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01472-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01472-6)
9. Haffar, A., Fillingham, Y. A., Breckenridge, L., Gursay, D., Lonner, J. H. Meloxicam versus celecoxib for postoperative analgesia after total knee arthroplasty: safety, efficacy and cost. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Global research & reviews*. 2022. 6(4), e22.00032. DOI: <https://doi.org/10.5435/JAAOSGlobal-D-22-00032>
10. Antiorio, A. T. F. B., Alemán-Laporte, J., de Freitas, A. P. P., Yamamoto, P. K., Cintra, L., & Mori, C. M. C. (2022). Administration of meloxicam to improve the welfare of mice in research: a systematic review (2000 – 2020). *Veterinary research communications*, 46(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s11259-021-09868-2>
11. 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>
12. Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Preclinical studies of medicinal products: Methodical recommendations*. Kyiv: Avicenna. 527 p. Retrieved from: <https://pubmed.com.ua/xmlui/handle/123456789/77> [in Ukrainian].

Дата надходження статті: 22.10.2025

Дата прийняття статті: 12.11.2025

Опубліковано: 22.12.2025