

8. *Психологическая составляющая здоровья человека в современных условиях* / В. Ф. Москаленко, С. Д. Максименко, В. Е. Милерян, Ю. В. Быць // *Клініч. та експерим. патологія*. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 5-8.

9. *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними* / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. — К.: Авіценна, 2002. — 156 с.

10. *Доклинические исследования лекарственных средств (Метод. рекомендации)* / Под ред. чл.-кор. АМН Украины О. В. Стефанова. — К.: Авиценна, 2001. — 528 с.

11. *Лукьянчук В. Д., Немайх О. Д.* Современный взгляд на фармакологию α -липоевой кислоты (Берлитиона) // *Журнал практ. лікаря*. — 2003. — № 3. — С. 61-65.

12. *Pershad Singh H. A.* Alpha-lipoic acid: physiologic mechanisms and indications for the treatment of metabolic

syndrome // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. — 2007. — Vol. 16, N 3. — P. 291-302.

13. *Компендиум-2000/2001* — лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. — К.: Морион, 2001. — 1456 с.

14. *Yaworek D., Gruber W., Bergmeyer H. U.* Adenosin-5'-triphosphat. Bestimmung mit 3-phosphoglycerat-kinase // *Bergmeyer H. U. Methoden der enzymatischen Analyse*. — Verlag Chemic Weinheim, 1974. — S. 2147-2151.

15. *Yaworek D., Gruber W., Bergmeyer H. U.* Adenosin-5'-diphosphat und Adenosin-5'-monophosphat Bestimmung mit 3-phosphoglycerat-kinase // *Bergmeyer H. U. Methoden der enzymatischen Analyse*. — Verlag Chemic Weinheim, 1974. — S. 2178-2181.

16. *Барабой В. А.* Биоантиоксиданты. — К.: Книга плюс, 2006. — 462 с.

УДК 615.212.7:615.276

В. І. Опришко

ВИВЧЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ КОМБІНАЦІЇ ТРАМАДОЛУ З НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ

Дніпропетровська державна медична академія

Минуле сторіччя ознаменувалося значними досягненнями в дослідженні шляхів регуляції функцій ноци- й антиноцицептивної систем мозку. Однак і дотепер деякі важливі аспекти цієї проблеми залишаються не розв'язаними. Зокрема, не до кінця розроблені способи посилення ефективності знеболювання при болях різного ступеня інтенсивності, а також методи профілактики й корекції побічних ефектів аналгетиків різних груп. У зв'язку з цим важливим кроком для покращання медикаментозної аналгезії є розробка нових комбінацій лікарських засобів, що мають більш сильний аналгезивний ефект і не потребують підвищення дози компонентів для його досягнення, а також поєднують значну знеболювальну здатність із задовільною переносимістю та зниженням побічних ефектів [1; 2].

Трамадолу гідрохлорид належить до групи опіоїдних анал-

гетиків. Як агоніст опіатних мю-рецепторів він також активує норадренергічну й серотонін-ергічну протибольові системи, внаслідок чого пригнічує передачу больових імпульсів на спінальному рівні. Це сприяє отриманню швидкої й досить сильної аналгезії, що проявляється як в експерименті [3], так і в клініці. Трамадол — четвертий за частотою вживання аналгетик у світі [4]. Установлена його висока аналгетична активність при малих хірургічних втручаннях у дітей [5] і в післяопераційному періоді у дорослих [6], у хворих травматологічного й ортопедичного профілю [7]; значний ефект відзначався при «судинних» болях, пов'язаних із запальним ураженням судин [8], при болях в онкології (є основним препаратом симптоматичної терапії в лікуванні болю помірної інтенсивності у даної категорії хворих) [9]. Цінним є те, що цей сильнодіючий аналгетик (поступається морфіну за знеболюваль-

ною активністю усього у 4–5 разів) зовсім несуттєво пригнічує дихання [10] і практично не впливає на серцево-судинну систему, має невеликий наркотичний потенціал [11; 12] і виявляє слабкий розвиток толерантності при тривалому застосуванні [2].

У літературі небагато даних про взаємодію трамадолу з іншими лікарськими засобами. Повідомляється про посилення його аналгезивного ефекту в поєднанні з напроксеном, ібупрофеном, парацетамолом [13] — уже створений комплексний препарат Залдіар, що містить невеликі дози парацетамолу й трамадолу; розроблені схеми комплексного лікування післяопераційного больового синдрому із застосуванням комбінацій трамадолу й кеторолаку, ацетилсаліцилової кислоти [14]. Взаємодія інших нестероїдних препаратів із трамадалом не вивчена, хоча їхні комбінації патогенетично виправдані й сприяють посиленню центральних



знеболювальних ефектів опіат-ергічного препарату, доповнюючи їх центральними й периферичними антипростагландиновими ефектами, що проявляється пригніченням проведення імпульсів по висхідних волокнах спинного мозку [15], а також опосередкованими через бета-ендорфінові механізми впливами [16].

Метою даного дослідження було вивчення знеболювальної дії трамадолу при комбінованому введенні його з ненаркотичними анагетиками.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 90 безпородних інтактних білих щурах обох статей масою 160–180 г. Для оцінки антиноцицептивної активності досліджуваних комбінацій препаратів використовувався альгометричний тест, що ґрунтується на соматосенсорній реакції тварин із застосуванням методу електрошкірного подразнення кореня хвоста [17]. Тварині дистальніше

10 мм від кореня хвоста під шкіру вводили сталеві голчасті електроди (діаметр 0,5 мм) із фіксованою міжелектродною відстанню (10 мм). Оцінку больової чутливості здійснювали у вихідному стані й через 30, 60, 90, 120 хв після введення препаратів у відповідь на поступово наростаюче електричне подразнення від стимулятора ЕСЛ-1. Тривалість кожного подразнення (частота імпульсів 50 Гц, тривалість 0,5 мс) — 1 с. Критерієм реакції на біль були відсмикування хвоста й вокалізація, тобто вивчалася складна рефлекторна відповідь, у формуванні якої брали участь різні рівні регуляції ЦНС — як сегментарні, так і надсегментарні.

Усі препарати вводили внутрішньочеревинно (в/ч) (табл. 1 і 2) у таких дозах: трамадол (Трамал, KRKA) 20 мг/кг; диклофенак натрію (Дарниця) 5 і 10 мг/кг, парацетамол (Панадол, Smith Cline Bichem) 300 мг/кг (після розчинення у ТВІН), кетопрофен (Кетонал, LEK) 10 мг/кг, целекоксиб (Целебрекс, Pharmacia

Corporation) 0,2 мг/кг (після розчинення у ТВІН), рофекоксиб (Рофика, Micro Labs) 3 мг/кг. Контрольна група тварин одержувала фізіологічний розчин в/ч у відповідних дозах.

Результати дослідження та їх обговорення

Наші дослідження показали, що трамадол спричиняв максимальний знеболювальний ефект уже на 30-й хвилині після введення (120,3 %; $P < 0,05$) і мав тенденцію до зниження впливу наприкінці другої години експерименту (80,9 %; $P < 0,05$).

Введення трамадолу в поєднанні з диклофенаком (5 і 10 мг/кг) приводило до істотного посилення знеболювального ефекту наркотичного анагетика. Не змінюючи реакцію на больове подразнення, що проявлялася відсмикуванням хвоста, комбінація з диклофенаком у дозі 5 мг/кг за тестом вокалізації більш ніж утричі, порівняно із введенням одного трамадолу, збільшувала поріг болу вже на 30-й хвилині експери-

Таблиця 1

Вплив комбінацій трамадолу з нестероїдними протизапальними засобами на показники больової чутливості щурів за реакцією відсмикування хвоста, $M \pm m$, % від ВФ

| Група тварин | Реакція відсмикування хвоста, хв | | | | |
|--|----------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | Вих. фон | 30 | 60 | 90 | 120 |
| Контроль (фіз. р-н в/ч) | 1,13±0,28 | 0,83±0,30 -26,5 % | 0,78±0,12 -30,3 % | 0,83±0,13 -26,5 % | 0,85±0,17 -24,8 % |
| Трамадол (20 мг/кг в/ч) | 0,88±0,18 | 1,75±0,09 +98,5 %* | 1,64±0,15 +86,1 %* | 1,53±0,13 +73,4 %* | 1,47±0,12 +67,3 %* |
| Трамадол (20 мг/кг в/ч) + диклофенак (5 мг/кг в/м) | 1,07±0,20 | 2,36±0,19 +120,1 %* | 2,80±0,18 +160,3 %* | 1,92±0,09 +78,4 %* | 1,78±0,14 +66,0 %* |
| Трамадол (20 мг/кг в/ч) + диклофенак (10 мг/кг в/м) | 1,21±0,39 | 3,10±0,13 +156,4 %* | 3,75±0,21 +210,1 %* | 3,37±0,13 +179,0 %* | 3,02±0,18 +149,3 %* |
| Трамадол (20 мг/кг в/ч) + парацетамол (300 мг/кг в/ч) | 0,80±0,23 | 1,73±0,12 +116,7 %* | 2,05±0,20 +156,6 %* | 1,83±0,19 +128,4 %* | 1,34±0,11 +67,4 %* |
| Трамадол (20 мг/кг в/ч) + кетопрофен (10 мг/кг в/ч) | 1,01±0,21 | 2,30±0,14 +110,3 %* | 2,79±0,22 +176,4 %* | 2,54±0,28 +151,4 %* | 1,80±0,17 +78,5 %* |
| Трамадол (20 мг/кг в/ч) + анальбен (1 мг/кг в/ч) | 0,93±0,31 | 1,91±0,14 +105,3 %* | 2,49±0,11 +168,4 %* | 1,83±0,15 +96,4 %* | 1,28±0,45 +37,3 % |
| Трамадол (20 мг/кг в/ч) + целекоксиб (0,2 мг/кг в/ч) | 1,05±0,21 | 2,24±0,16 +113,8 %* | 2,60±0,21 +127,7 %* | 2,08±0,16 +98,0 %* | 1,70±0,02 +61,8 %* |
| Трамадол (20 мг/кг в/ч) + рофекоксиб (3 мг/кг в/ч) | 1,00±0,25 | 2,21±0,27 +121,3 %* | 2,79±0,33 +179,3 %* | 2,51±0,22 +151,4 %* | 1,82±0,12 +82,4 %* |

Примітка. У табл. 1 і 2: * — різниця вірогідна, $P < 0,05$ по відношенню до вказаних груп; відсотки змін наведені по відношенню до вихідного фону (ВФ).



Вплив комбінацій трамадолу з нестероїдними протизапальними засобами на показники больової чутливості щурів за реакцією вокалізації, $M \pm m$, % від ВФ

| Група тварин | Реакція вокалізації, хв | | | | |
|--|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | Вих. фон | 30 | 60 | 90 | 120 |
| Контроль (фіз. р-н в/ч) | 1,81±0,71 | 2,71±0,53 +49,7 % | 2,41±0,30 +33,1 % | 2,10±0,29 +16,0 % | 1,63±0,21 -9,9 % |
| Трамадол (20 мг/кг в/ч) | 1,95±0,28 | 4,29±0,39 +120,3 %* | 4,10±0,42 +110,3 %* | 3,97±0,28 +103,5 %* | 3,53±0,67 +80,9 %* |
| Трамадол (20 мг/кг в/ч) + диклофенак (5 мг/кг в/м) | 1,55±0,24 | 4,80±0,45 +209,6 %* | 5,08±0,51 +227,7 %* | 3,66±0,45 +136,1 %* | 3,50±0,53 +125,8 %* |
| Трамадол (20 мг/кг в/ч) + диклофенак (10 мг/кг в/м) | 1,45±0,39 | 5,53±0,60 +281,4 %* | 5,56±0,49 +283,4 %* | 5,31±0,46 +266,2 %* | 5,13±0,59 +253,8 %* |
| Трамадол (20 мг/кг в/ч) + парацетамол (300 мг/кг в/ч) | 1,98±0,29 | 4,82±0,35 +143,4 %* | 5,35±0,53 +170,5 %* | 5,17±0,42 +161,3 %* | 5,13±0,49 +159,3 %* |
| Трамадол (20 мг/кг в/ч) + кетопрофен (10 мг/кг в/ч) | 2,33±0,37 | 5,32±0,33 +128,5 %* | 8,17±0,85 +250,5 %* | 7,84±0,47 +236,7 %* | 4,94±0,13 +112,2 %* |
| Трамадол (20 мг/кг в/ч) + анальбен (1 мг/кг в/ч) | 2,10±0,29 | 4,75±0,76 +126,3 %* | 6,16±0,31 +193,3 %* | 5,66±0,58 +169,5 %* | 3,41±0,32 +62,4 %* |
| Трамадол (20 мг/кг в/ч) + целекоксиб (0,2 мг/кг в/ч) | 1,83±0,26 | 4,13±0,22 +125,6 %* | 4,75±0,35 +159,5 %* | 3,87±0,21 +115,7 %* | 3,38±0,32 +84,7 %* |
| Трамадол (20 мг/кг в/ч) + рофекоксиб (3 мг/кг в/ч) | 1,96±0,21 | 4,80±0,34 +144,8 %* | 6,13±0,58 +212,7 %* | 5,08±0,30 +159,2 %* | 3,21±0,34 +64,6 %* |

менту відносно вихідного фону. Посилення аналгезії було ще більш помітним на 60-й хвилині дослідження (+227,7 %; $P < 0,05$), але на 90-й хвилині знеболювальний ефект комбінації не так значно відрізнявся від дії самого трамадолу.

Збільшення дози диклофенаку натрію до 10 мг/кг сприяло посиленню й збільшенню тривалості аналгезії за тестом вокалізації більш ніж удвічі порівняно з трамадалом на 30-й хвилині (+281,3 %; $P < 0,05$). Як і в попередньому випадку, ефект реалізувався більшою мірою на надсегментарному рівні.

Спільне застосування трамадолу з парацетамолом у дозі 300 мг/кг також супроводжувалося приростом аналгезії. Збільшувався, порівняно із трамадалом, поріг болю за тестом вокалізації вже на 30-й хвилині (+143,4 %; $P < 0,05$), досягаючи максимуму на 60-й хвилині (+170,5 %; $P < 0,05$) і поступово знижуючись до кінця другої години. Інші показники больової реакції або були подібними до трамадолу (збільшення порога за тестом відсмикування хвос-

та на 60-й хвилині спостереження), або виявилися невірогідними порівняно з реакцією за тестом «відсмикування хвоста».

Введення кетопрофену дозою 10 мг/кг сумісно з трамадалом сприяло більш ніж трикратному посиленню ефективності знеболювання на 60-й хвилині дослідження за тестом вокалізації (+250,5 %; $P < 0,05$). При вивченні реакції сегментарного рівня відзначалося вірогідне, але менше, ніж при використанні трамадолу як монопрепарату, знеболювання.

Застосування анальбену (1 мг/кг) приводило до більш значного підвищення больового порога за тестом вокалізації порівняно з трамадалом. Аналгезія при введенні препаратів проявлялася вже на 30-й хвилині спостереження, становлячи +126,3 % ($P < 0,05$) і зберігалася на більш високому рівні на 60-й хвилині (+193,3 %; $P < 0,05$). За тестом «відсмикування хвоста» аналгезія максимально проявлялася на 60-й хвилині експерименту, приріст больового порога становив при цьому +168,4 % ($P < 0,05$).

При використанні коксибів (целекоксибу й рофекоксибу) для посилення трамадалової аналгезії більш виражені ефекти також реєструвалися на рівні надсегментарних реакцій (за тестом вокалізації). Більш виражену аналгетичну активність виявляв рофекоксиб: його введення в дозі 3 мг/кг у поєднанні з трамадалом сприяло істотному підвищенню больового порога — на +212,8 % ($P < 0,05$) на 60-й хвилині порівняно з вихідним фоном, а також удвічі на 60-й хвилині дослідження та в 1,5 рази — на 90-й хвилині спостереження порівняно з трамадалом. Ослаблення сегментарних реакцій було найбільш виражене на 60-й хвилині експерименту, при цьому приріст больового порога становив +179,3 % ($P < 0,05$). Целекоксиб, за нашими даними, у комбінації з трамадалом проявляв більш слабе посилення аналгезивної дії: приріст больового порога за тестом вокалізації був не значно вищим, ніж при використанні трамадолу як монопрепарату. Аналогічні зміни больової чутливості проявлялися і на сегментарному рівні.



При виборі препаратів для комбінування із трамадолом виходили з даних про ефективність самостійного клінічного застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) із метою знеболювання. Як показали наші дослідження, комбінації диклофенаку й кетопрофену із трамадолом спричиняють виражене зниження больової чутливості і є перспективними для подальшого клінічного вивчення й застосування в практичній медицині. Препарати мають сильну периферичну антипростагландинову й виражену центральну знеболювальну дію, причому переважають центральні механізми знеболювання: більш чутливим є тест вокалізації, що відбиває надсегментарні механізми регуляції больової чутливості. Для пояснення цього феномена можна навести дані про взаємодію ненаркотичних аналгетиків з опіатергічною системою ЦНС: вивільнення бета-ендорфінів у гіпоталамусі під дією диклофенаку [16], дослідження [18], в яких доведено, що утворені в аденогіпофізі ПГ E2 є локальними модуляторами вивільнення бета-ендорфінів, а аналгезія, викликана введенням диклофенаку натрію системно або в структури мозку, послабляється налоксоном [19]. Є дані про те, що простагландини й НПЗЗ беруть участь у реалізації дії нейропептидів і збудливих амінокислот на структури мозку [20; 21].

Ефекти препаратів мають дозозалежний характер, що проявляється в посиленні аналгезії при збільшенні дози диклофенаку натрію з 5 до 10 мг/кг. Динаміка розвитку в часі додаткового аналгетичного ефекту препаратів також відрізняється (при комбінуванні трамадолу з диклофенаком спостерігається більш швидкий і сильний ефект, ніж при комбінуванні з кетопрофеном), починаючи вже з 30-ї хвилини досліджу, що зумовлене високою

біодоступністю препарату, в тому числі завдяки відсутності ефекту першого проходження через печінку.

Істотними відмінностями протизапальних препаратів, які, можливо, мають значення для розвитку аналгезивного ефекту, є відмінності в здатності пригнічувати циклооксигеназу (ЦОГ) у різних тканинах. Препарат із групи селективних блокаторів ЦОГ-2 рофекоксиб, за даними літератури, також має сильний знеболювальний ефект при больовому синдромі як запального, так і незапального генезу [22]. Це, а також дещо більш висока безпека застосування коксибів стосовно шлунково-кишкового тракту (може давати перевагу при призначенні пацієнтам з ураженням шлунково-кишковим трактом, в онкології — хворим із післяпроменевими мукозитами) дозволяє рекомендувати препарати рофекоксибу в різних клінічних ситуаціях. Слід корегувати схеми й тривалість його застосування, а також враховувати можливі побічні ефекти з боку серцево-судинної системи. Наші дані підтверджують ефективність рофекоксибу як аналгетика у поєднанні з трамадолом й обґрунтовують доцільність використання, після проведення відповідних досліджень, у клініці за необхідності посилення аналгезії трамадолом. Менше побічних ефектів з боку серцево-судинної системи викликає цефеккоксиб, у зв'язку з чим застосування цього препарату може бути більш безпечним, що може компенсувати його трохи менший, за нашими даними, знеболювальний ефект.

Відповідно до наших результатів, у механізмах розвитку аналгетичного ефекту коксибів спінальний (сегментарний) рівень знеболювання є більш значним, ніж у неселективних блокаторів ЦОГ-2. Для розуміння цього ефекту мають значення дані [23] про те, що ЦОГ-2 є

ферментом, експресованим у ЦНС і спинному мозку, а його активність відіграє велику роль у розвитку гіпералгезії: його експресія при периферичному запаленні й гіпералгезії супроводжується підвищенням рівня простагландинів у спинномозковій рідині, селективні ж блокатори ЦОГ-2 припиняють запальну гіпералгезію, тобто ЦОГ-2 регулює всі рівні проходження больового імпульсу — локальний, спінальний і центральний.

Анальбен проявляє виражені аналгезивні, протизапальні, жарознижуючі й антиоксидантні властивості, не виявляючи при цьому ульцерогенної та гепатотоксичної дії [24]. Підвищення аналгетичної активності трамадолу в поєднанні з анальбеном за рівнем приросту займало проміжне положення між показниками комбінацій трамадолу із цефеккоксибом і рофекоксибом, було більш вираженим, ніж при використанні парацетамолу, але короткочаснішим.

Ацетамінофен (парацетамол) широко застосовується для усунення больового синдрому як самостійно, так і в комбінаціях з іншими аналгезивними засобами: трамадолом (Залдіар), диклофенаком (Доларен, Оксалгін), кодеїном (Еффералган з кодеїном, Прордеїн). Завдяки низькій токсичності парацетамолу і його незначним (у терапевтичних дозах) гастроінтестинальним побічним ефектам, комбінація трамадолу з парацетамолом вже застосовується в клініці, ефективність її в даній роботі вивчалася як «комбінація порівняння». Наші дослідження підтвердили добру аналгетичну активність комбінації, встановлену при вивченні больової чутливості методом електрошкірного подразнення хвоста за вокалізацією і в меншому ступені — за реакцією відсмикування хвоста, що свідчить про збіг результатів лабораторних і клінічних спостережень, а також про



коректність і можливості екстраполювання даних, отриманих в експерименті, на людину.

Висновки

1. Усі досліджувані нестероїдні протизапальні засоби проявляли в комбінації з трамадолом значну анальгезивну активність. Максимально виражені потенціюючі ефекти виявлені у неселективних блокаторів ЦОГ диклофенаку натрію (у дозі 10 мг/кг) і кетопрофену та селективного блокатора ЦОГ-2 рофекоксибу — препаратів із вираженою протизапальною активністю. Отримано дані про виражену знеболювальну дію комбінації трамадолу й анальбену. Підтверджені анальгетичні властивості комбінації трамадолу й парацетамолу.

2. У розвитку посилення анальгетичної дії трамадолу більшістю досліджуваних нестероїдних протизапальних засобів (крім коксибів) переважне значення мають центральні (надсегментарні) механізми больового реагування, про що свідчать більш значні зміни больового порога за тестом вокалізації. При вивченні ефектів комбінацій із коксибами встановлене включення як надсегментарних, так і сегментарних механізмів регуляції анальгезії, про що свідчили підвищення больового порога за тестами вокалізації та відсмикування хвоста.

3. Взаємний потенціюючий ефект наркотичних анальгетиків і НПЗЗ уможливорює зменшення дози окремих компонентів комбінації, і відповідно — одержання доброї анальгезії зі зменшенням проявів токсичних і фармакодинамічних побічних ефектів анальгетиків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мамчур В. И., Опрышко В. И., Кущинская А. И. Трамадол повышает судорожную готовность головного мозга в условиях гипоксической гипоксии // Тез. докл. междунар. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения академика С. В. Аничкова — Л., 1992. — С. 135.
2. Frenk Hanan. Pro- and anticonvulsant actions of morphine and the endogenous opioids: involvement and interactions of multiple opiate and non-opiate system // Exp. Brain Res. — 1993. — Vol. 6, N 2 — P. 197-210.
3. Зайцев А. А., Игнатюв Ю. Д., Харьковский А. О. Влияние наркотических анальгетиков на ноцицептивные реакции висцеральной и соматической природы // Фармакол. и токсикология. — 1992. — Т. 55, № 4. — С. 9-11.
4. Ананьева Л. П. Рациональная терапия боли — комбинация анальгетиков // РМЖ. — 2003. — Т. 12, № 5.
5. Применение трамала при малых хирургических вмешательствах у детей / И. Ф. Острейков, В. Н. Сеньков, Е. С. Курилова и др. // Анест. и реаниматол. — 1993. — № 3. — С. 23-31.
6. Клиническое применение трамала у больных в раннем послеоперационном периоде / Р. Н. Лебедева, А. В. Бондаренко, В. В. Аббакумов и др. // Там же. — 1989. — № 5. — С. 50-54.
7. Боль и трамадол / Й. Дриновец, С. Прегель, Б. Т. Билынский и др. // Укр. мед. часопис. — 1998. — № 2. — С. 126-128.
8. Гусева Н. Г., Алекперова Р. Т., Аникина Н. В. Трамадол при сосудистых болях у больных системной склеродермией и другими ревматическими заболеваниями // Тер. архив. — 1994. — Т. 86, № 1. — С. 20-24.
9. Обезболивание при раке и паллиативное лечение / ВОЗ. — Женева, 1992. — 76 с.
10. The effect of the interaction of opiate analgetics on the respiratory system in mouse / B. Bonic, U. Jakovljevic, B. Milicevic // Acta Biolog. Jugosl. — 1991. — Vol. 27, N 3. — P. 233-241.
11. Трамадол. Резюме научных публикаций — М., 1985. — 152 с.
12. Кириченко П. А. Применение трамадола гидрохлорида в широкой клинической практике // РМЖ. — 2004. — Т. 12, № 8.
13. Raffa R. D. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain // J. Clin. Pharmacy and Therapeutics. — 2001. — Vol. 26. — P. 257-264.
14. Осипова Н. А. Трамадол (Трамал) в лечении острых и хронических болевых синдромов // РМЖ. — 2001. — Т. 11, № 4.
15. Тринус Ф. П., Бухтиярова Т. А. Фармакологический анализ участия моноаминергических систем в механизме анальгезирующего действия НПВП // Фармакология и токсикология. — К., 1989. — Вып. 24. — С. 89-92.
16. Sacerdote P., Mouza G., Mantegazza P. Diclofenak and pirofen modify pituitary and hypothalamic beta-endorphine concentrations // Pharmacol. Res. Commun. — 1988. — Vol. 17, N 8. — P. 679.
17. Михайлович В. А., Игнатюв Ю. Д. Болевой синдром. — Л.: Медицина, 1990. — 336 с.
18. Власковска М., Сурчева С., Овчаров Р. Значение эндогенных опиоидов и простагландинов в действии анальгина (метамизола) и верапамила // Фармакология и токсикология. — 1989. — Т. 52, № 3. — С. 25-29.
19. Bjorkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. — 1995. — Vol. 103. — Suppl. — P. 1-44.
20. The classification of cyclooxygenase Inhibitors / P. Lipsky, S. Abranson, L. Crofford et al. A. // The J. of Rheumatol. — 1998. — Vol. 25, N 12. — P. 2298-2303.
21. Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. / R. Bjorkman, K. M. Hallman, I. Hedner // Pain. — 1994. — Vol. 57, N 3. — P. 259-264.
22. Викторов А. П., Проценко Г. А., Базика О. Е. Рофекоксиб: рациональная фармакотерапия обоснована, контроль за безопасностью продолжается // Укр. ревматол. журнал. — 2006. — № 2. — С. 45-53.
23. Насонов В. А. Значение ЦОГ-2 в развитии боли // Тер. архив. — 2000. — № 5. — С. 56-64.
24. Вивчення фармакокінетики наркотичного анальгетика — анальбену / Л. В. Яковлева, О. М. Шаповал, І. І. Серикова, Н. П. Безугла // Клініч. фармація. — 1999. — № 1. — С. 96-98.

