

Cílem dizertace bylo zjistit, zda by bylo možné zvýšit analgetickou účinnost novějších neopioidních analgetik selektivně nebo preferenčně tlumících COX-2, a to koxibů nebo meloxicamu (které jsou šetrnější vůči GIT než starší nesteroidní antirevmatika-antiflogistika), kombinacemi s dalšími látkami. Za tímto účelem bylo použito několik běžně využívaných postupů.

Na základě údajů dostupných v odborné literatuře byli zvoleni dva zástupci ze skupiny selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2, celecoxib a etorikoxib, a byly zkoumány jejich potenciální interakce se zástupcem slabých opioidů kodeinem. Analgetický účinek látek samotných a jejich kombinací byl hodnocen pomocí preklinického modelu akutní viscerální bolesti (peritoneálního dráždění – *writhing* testu) na myších a vzájemné interakce hodnoceny pomocí statistické metody izobolografické analýzy. Následně byly stejnými metodami vyhodnoceny interakce paracetamolu a ibuprofenu s kodeinem, tedy kombinace, které se běžně používají v klinické praxi. Zjištěna byla sub-aditivní interakce mezi etorikoxibem a kodeinem, zatímco u kombinace celecoxibu s kodeinem byla pozorovaná aditivita. Na druhé straně, interakce paracetamolu i ibuprofenu s kodeinem byly synergní.

V druhé části práce byl kladen důraz na možné zlepšení farmakologických vlastností meloxicamu po uvedení do komplexu s farmaceutickou pomocnou látkou beta-cyklodextrinem. Beta-cyklodextrin-meloxicam měl v porovnání s nemodifikovaným meloxicamem výraznější analgetický účinek v preklinickém modelu tepelné hyperalgesie (*plantar* testu) u potkanů, stejně jako v modelu akutní viscerální bolesti u myší. Následně byl pozorován i vyšší nárůst koncentrace meloxicamu v krevním séru u potkanů po perorálním podání v komplexní formě v porovnání s nemodifikovanou formou.

Výsledky experimentální práce naznačují, že pravděpodobně není možné očekávat potenciaci analgetického účinku u kombinací selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 s kodeinem, na rozdíl od klinicky běžně využívaných kombinací kodeinu s neselektivním inhibitorem cyklooxygenáz ibuprofenem a neopioidním analgetikem-antipyretikem paracetamolem. Na druhé straně se ukázalo, že meloxicam vázaný v komplexu s beta-cyklodextrinem může mít zlepšený analgetický účinek, stejně jako rychlejší nárůst hladin v plazmě po perorálním podání.