

# ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

## Кафедра медичної та біоорганічної хімії



Науковий семінар,  
присвячений  
Дню ментального здоров'я

### **«Експериментальне вивчення протибольової дії периферичного генезу коксибів (целекоксибу та рофекоксибу) та їх композицій з лікопідом і кофеїном**

Доповідає: доцент кафедри, к. техн. н.,  
Козуб Світлана Миколаївна

**Жовтень, 2023 р.**

# ВСТУП

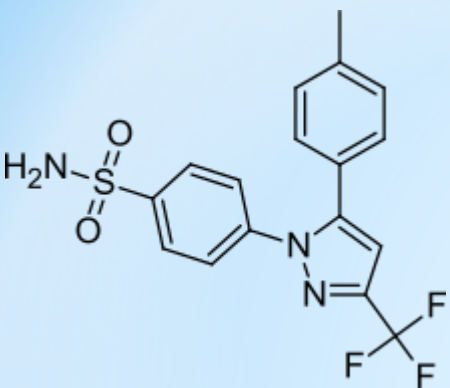
Анальгетична активність периферичного ґенезу було вивчено за периферичним компонентом ноцицептивної реакції. Порівняльна характеристика анальгетичної дії коксибів, кофеїну та їх фармацевтичних композицій проводилася за скринінговою моделлю «оцтовокислі корчі». У механізмі розвитку патології під впливом оцтової кислоти відбувається активація калікреїн-кінінової системи, простагландинів, біогенних амінів, лейкотриєнів, які є ендogenousними медіаторами запалення і сприяють розвитку судом черевних м'язів, що супроводжується витягуванням задніх кінцівок і прогинанням спини.



## МЕТОДИКА ПРОВЕДЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Корчі викликали однократним внутрішньочеревинним введенням 0,6 % розчину оцтової кислоти. Досліджувані лікарські засоби та їх композиції, а також 3 % крохмальний слиз вводили за 1 годину до введення флогогена. За тваринами спостерігали протягом 20 хвилин після введення оцтової кислоти і підраховували кількість корчів у щурів. Тварини були розділені на 10 груп по 6 тварин в кожній.

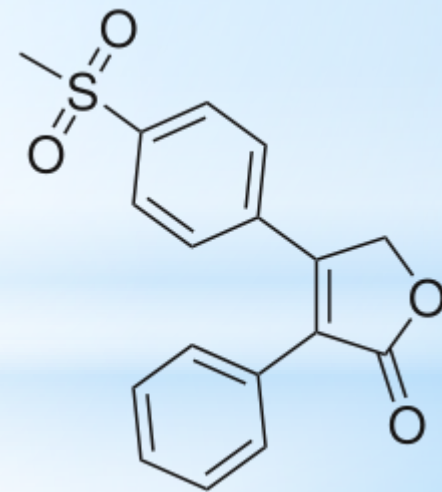
Тварини 1-ї групи були контролем, їм однократно в/шл вводили 3 % крохмальний слиз (2 мл на 200 г щура). Тваринам 2-ї-10-ї груп однократно в/шл у вигляді суспензії на 3 % крохмальному слизу вводили дослідні лікарські засоби та їх композиції: тваринам 2-ї групи - лікопід (1 мг на 1 кг ваги тварини), 3-ї групи - рофекоксиб (1,5 мг на 1 кг ваги тварини), 4-ї групи - целекоксиб (5 мг на 1 кг ваги тварини), 5-ї групи - кофеїн (0,6 мг на 1 кг ваги тварини), 6-ї групи - композицію целекоксиба (5 мг на 1 кг ваги тварини) з кофеїном (0,6 мг на 1 кг ваги тварини), 7-ї групи - композицію рофекоксиба (1,5 мг на 1 кг ваги тварини) з кофеїном (0,6 мг на 1 кг ваги тварини), 8-ї групи - композицію целекоксиба (5 мг на 1 кг ваги тварини) з лікопідом (1,5 мг на 1 кг ваги тварини), 9-ї групи - композицію рофекоксиб (1,5 мг на 1 кг ваги тварини) з лікопідом (1 мг на 1 кг ваги тварини), 10-ї групи - диклофенак натрію (8,0 мг на 1 кг ваги тварини).



*Структурна формула  
целекоксибу*

Целекоксиб – синтетичний препарат, що є представником коксибів та належить до групи нестероїдних протизапальних препаратів. Механізм дії препарату, як і інших представників групи нестероїдних протизапальних препаратів, полягає у інгібуванні ферменту циклооксигенази, яка забезпечує перетворення арахідонової кислоти у простагландини. Але особливістю фармакологічних властивостей целекоксибу є те, що він є першим представником селективних інгібіторів ізоформи циклооксигенази ЦОГ-2, яка утворюється виключно у вогнищах запалення. Целекоксиб був уперше допущений до застосування в клінічній практиці в США 31 грудня 1998 року під торговою маркою «Целебрекс», і виключний патент на препарат до березня 2014 року належав корпорації «Pfizer»

Особливістю фармакологічних властивостей рофекоксибу є те, що він є представником селективних інгібіторів ізоформи циклооксигенази ЦОГ-2, яка утворюється виключно у вогнищах запалення. Активність рофекоксибу, як і інших препаратів групи коксибів, до ізоформи ЦОГ-2 пояснюється особливістю структури активного центру ЦОГ-2 та молекули коксибів. Активний центр ЦОГ-2, на відміну від ЦОГ-1, має додаткову гідрофільну порожнину, яка пов'язана із заміною молекули ізoleyцину на молекулу валіну в амінокислотній послідовності ферменту. У молекулах коксибів, натомість, є ригідний боковий ланцюг, який і дозволяє цим препаратам проникати всередину порожнини у молекулі ЦОГ-2, та взаємодіяти саме з цією ізоформою циклооксигенази



*Структурна формула  
рофекоксибу*

## РОЗРАХУНОК РЕЗУЛЬТАТІВ

Анальгетичну активність оцінювали за здатністю коксибів (целекоксибу та рофекоксибу), кофеїну, їх фармакологічних композицій та диклофенаку натрію зменшувати кількість корчів у дослідних групах тварин порівняно з контрольною і виражали у відсотках за формулою:

$$AA = \frac{C_k - C_d}{C_k} \cdot 100\%$$

де AA - анальгетична активність в %;

C<sub>к</sub> - середня кількість “корчів” у контрольній групі;

C<sub>д</sub> - середня кількість “корчів” у дослідній групі.

Також порівнювали анальгетичну активність коксибів, кофеїну при їх моно введенні з анальгетичною активністю при введенні їх композицій (целекоксиб+кофеїн і рофекоксиб+кофеїн) та з референс-препаратом.

Порівняльна характеристика вивчення протибольової дії периферичного ґенезу при моноведенні коксибів (целекоксибу та рофекоксибу) та їх фармакологічних композицій з кофеїном та лікопідом

Групи тварин	Кількість корчів	Анальгетична активність, %
Контроль	22,00 ± 0,856	--
Лікопід	22,00 ± 0,516	--
Рофекоксиб	9,67 ± 0,211 */**/***/****/*****/*	55,9
Целекоксиб	11,17 ± 0,307 */**/***/****/*****/*	49,1
Кофеїн	7,81 ± 0,477 */**/***/****/*****/*	64,5
Целекоксиб + кофеїн	7,63 ± 0,43 */**/***/****/*****/*	65,3
Рофекоксиб + кофеїн	7,08 ± 0,43 */**/***/****/*****/*	67,8
Целекоксиб + лікопід	11,2 ± 0,31 */**/***/****/*****/*	49,1
Рофекоксиб + лікопід	9,7 ± 0,211 */**/***/****/*****/*	55,9
Диклофенак натрію	7,20 ± 0,167 */**/***/****/*****/*	67,3

Примітка 1. (середні ± помилка середньої) \* вірогідність результатів у відношенні до контрольної групи, P < 0,05;

Примітка 2. (середні ± помилка середньої) \*\* - вірогідність результатів у відношенні до моноведення рофекоксибу, P < 0,05;

Примітка 3. (середні ± помилка середньої) \*\*\* - вірогідність результатів у відношенні до моноведення целекоксибу, P < 0,05;

Примітка 4. (середні ± помилка середньої) \*\*\*\* - вірогідність результатів у відношенні до моноведення кофеїну, P < 0,05;

Примітка 5. (середні ± помилка середньої) \*\*\*\*\* - вірогідність результатів у відношенні до введення композиції целекоксибу з кофеїном, P < 0,05;

Примітка 6. (середні ± помилка середньої) \*\*\*\* - вірогідність результатів у відношенні до введення композиції рофекоксибу з кофеїном, P < 0,05;

Примітка 7. (середні ± помилка середньої) \*\*\*\*\* - вірогідність результатів у відношенні до моноведення диклофенаку натрію, P < 0,05.

## Висновки

1. Аналіз результатів експериментальних досліджень вказує на те, що досліджені фармацевтичні препарати виявилися анальгетично активними, крім лікопіду. За АА їх можна розташувати в ряд:

Диклофенак натрію > Кофеїн > Рофекоксиб > Целекоксиб > Лікопід

2. Фармацевтична композиція рофекоксибу з кофеїном в експерименті на лабораторних щурах виявилася більш анальгетично ефективною (67,8%), ніж референс-препарат (67,3%).

3. Кофеїн також потенціював підвищення анальгетичної дії целекоксибу (49,1%), фармацевтична композиція виявила анальгетичну дію (65,3%).

4. Композиції лікопіду з коксибами не виявили підвищення їх анальгетичної дії, що потребує інших умов експерименту.

5. Вважаємо фармацевтичні композиції вивчених нами коксибів перспективними для подальшого вивчення.



**ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!!!**

