**Výzkum a vývoj nových léčiv**

Fáze vývoje:

1. molekulové modelování vztahu receptor-ligand (*in silico* analýzy), syntéza a výběr nadějných chemických látek
2. **preklinické hodnocení**
* *in vitro:* buněčné linie, izolované orgány…
* *in vivo:* pokusná zvířata, zvířecí modely onemocnění
* součástí také studie toxicity (teratogenita, kancerogenita, mutagenita, reprodukční toxicita)
* stanovení LD50
1. **klinické hodnocení**

I. fáze – zdraví dobrovolníci

II. fáze – pilotní pokus s nemocnými

III. fáze – rozšířená studie s nemocnými, srovnání s dostupnou léčbou, placebem

při úspěchu následuje registrace léčiva

IV. fáze – poregistrační hodnocení

* pojem placebo, zaslepení studie, randomizace, informovaný souhlas
* hlášení nežádoucích účinků a farmakovigilance

**Registrace léčiv**

* bez registrace nesmí léčivo na trh – s určitými výjimkami, kt. povoluje MZČR
* vyžaduje podrobnou dokumentaci z předklinického a klinického hodnocení, např. také návrh obalu a PIL apod.
* generika – pouze průkaz bioekvivalence s existujícím přípravkem
* registrační řízení provádí SÚKL – odborné posouzení žádosti o registraci
* držitel registrace, rozhodnutí o registraci
* Národní procedura – pro ČR
* Evropská procedura – pro státy EU
* Vzájemné uznávání – zjednodušená procedura mezi státy EU

**Propagace léčiv:** Zákon č. 40/1995 Sb. o regulaci reklamy

* Reklama zaměřená na širokou veřejnost vs. reklama zaměřená na odborníky – jiné podmínky

**Lokální anestetika (LA)**

* vyvolávají místní znecitlivění a ztrátu vnímání bolesti (se zachováním svalových pohybů)
* **MÚ: blokáda Na+ kanálů** – zamezují vzniku a vedení akčního potenciálu
* Další farmakoterapeuticky využitelné účinky:
* vazodilatační (blokáda vláken sympatiku)
* antiarytmický (ovlivnění Na+ kanálů v myokardu)

Nežádoucí účinky:

* Vyplývající z MÚ: ovlivnění Na+ kanálů např. buněk CNS (trnutí jazyka, třes, křeče) a myokardu (poruchy srdečního rytmu)
* Nevyplývající z mechanismu účinku: alergie (i při lokální aplikaci)

**Chemická struktura LA**

LA jsou amfifilní látky: lipofilní aromatická skupina + hydrofilní dusíkatý zbytek (ionizovatelný)

propojeny esterovou nebo amidovou vazbou

Klasifikace a detail MÚ:

Estery – kokain, prokain, benzokain, tetrakain

* Průnik pouze do cytoplazmatické membrány (CM) → narušení funkce kanálu

Amidy – lidokain, trimekain, mepivakain, artikain, bupivakain, ropivakain, cinchokain

* Průnik přes CM do cytosolu → narušení funkce kanálu

Fyzikálně-chemické vlastnosti LA

* **Přes membrány proniká nedisociovaná forma (LA)**
* **Vlastní účinek v buňce na Na+ kanál má disociovaná forma (LAH+)**
* LA jsou slabé báze, jejich účinnost je závislá na pH tkáně = na poměru ionizované/neionizované formy

Fyziologická tkáň: pH = 7,35

LA.HCl 25% LA absorbuje se → v buňce: LA 10% + H+ → 90% LAH+ působí

 75% LAH+ neabsorbuje se

= Ve fyziologickém prostředí se absorbuje 25 % z podané dávky, v buňce se na aktivní formu přemění 90% z tohoto množství

Zánětlivá tkáň: pH = 6,4

LA.HCl 4% LA absorbuje se → v buňce: LA 10% + H+ → 90% LAH+ působí

 96% LAH+ neabsorbuje se

= V zánětlivé se absorbují pouze 4 % z podané dávky, v buňce se na aktivní formu přemění 90% z tohoto množství

**Farmakokinetika LA**

* Absorpce: závisí na koncentraci v místě vpichu, dávce LA, fyz-chem vlastnostech LA a na prokrvení tkáně (uplatňuje se jen při podání na kůži a sliznice)
* Průnik do nervu závisí na jeho průměru a myelinizaci (do 5 min.)
* Amidy – silná vazba na plazm. bílkoviny, dlouhý biolog. poločas, metabolizace v játrech (CYP450), nealergizují
* Estery – slabá vazba na plazm. bílkoviny, hydrolyzovány rozštěpením esterové vazby plazmatickými esterázami v krvi (metabolity – alergeny!)

**Vazokonstrikční přísady** (adrenalin, noradrenalin, nafazolin)

* Kompenzace vazodilatačního působení = zpomalují rychlost absorpce LA z místa aplikace do systémové cirkulace → prodlužují dobu účinku + zvýšení účinku
* Sníží hladinu LA v krvi o 30-50% → snížení NÚ, toxicity
* NÚ: riziko místní ischemické nekrózy

**Zástupci esterových LA**

* kokain – první známé LA (použití od 1884); dnes minimálně v oftalmologii, ORL – povrchová anestezie
* prokain – pomalý nástup účinku, infiltrační a svodná anestezii (nevstřebává se kůží)
* tetrakain – rychlý nástup účinku, toxicita → pouze pro povrchovou anestezii ústní dutiny a hltanu (kombinace s chlorhexidinem – antiseptikum)
* benzokain

**Zástupci amidových LA**

* trimekain – univerzální, pro všechny typy lokální anestezie, používán i jako antiarytmikum
* lidokain – univerzální lokální anestetikum, používán i jako antiarytmikum
* mepivakain - stomatologie, má vlastní vazokonstrikční účinek
* bupivakain, levobupivakain – epidurální anestezie v porodnictví, riziko kardiotoxicity
* prilokain – jen povrchová anestezie
* chinchokain – lokální anestezie u hemoroidů (masti, gely)

**Způsoby aplikace LA**

Povrchová anestezie

* nervová zakončení ve sliznici
* roztoky, gely, masti, spreje, čípky
* sliznice, rohovka, jícen, dýchací cesty, močové cesty

Infiltrační anestezie

* infiltrace partií, v nichž bude výkon proveden
* subkutánní, intradermální, intramuskulární
* blokace senzorických zakončení a drobných nervů
* nízké koncentrace LA i vazokonstrikční přísady

Svodná anestezie

* bloky velkých senzitivních nervů a pletení
* epidurální → blokáda kořenů míšních nervů

Subarachnoideální anestezie

* intrathekální (uvnitř mozkových plen), míšní, spinální, lumbální anestezie
* aplikace do páteřního kanálu, vždy bez vazokonstrikční přísady