

## 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 LD<sub>50</sub>
- 3) **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 znečitlivění a ztrátu vnímání bolesti (se zachováním svalových pohybů)
- **MÚ: blokáda Na<sup>+</sup> kanálů** – zamezují vzniku a vedení akčního potenciálu
- Další farmakoterapeuticky využitelné účinky:
  - vazodilatační (blokáda vláken sympatiku)
  - antiarytmický (ovlivnění Na<sup>+</sup> kanálů v myokardu)

Nežádoucí účinky:

- Vyplývající z MÚ: ovlivnění  $\text{Na}^+$  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  $\text{Na}^+$  kanál má disociovaná forma ( $\text{LAH}^+$ )**
- 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% +  $\text{H}^+$  → 90%  $\text{LAH}^+$  působí  
                 75%  $\text{LAH}^+$       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% +  $\text{H}^+$  → 90%  $\text{LAH}^+$  působí  
                 96%  $\text{LAH}^+$       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, jícn, dýchací cesty, močové cesty

#### Infiltrační anestezie

- infiltrace partií, v nichž bude výkon proveden
- subkutánní, intradermální, intramuskulární
- blokáce senzoričných 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