



Katedra za farmakologiju i toksikologiju

Doze i doziranje lekova

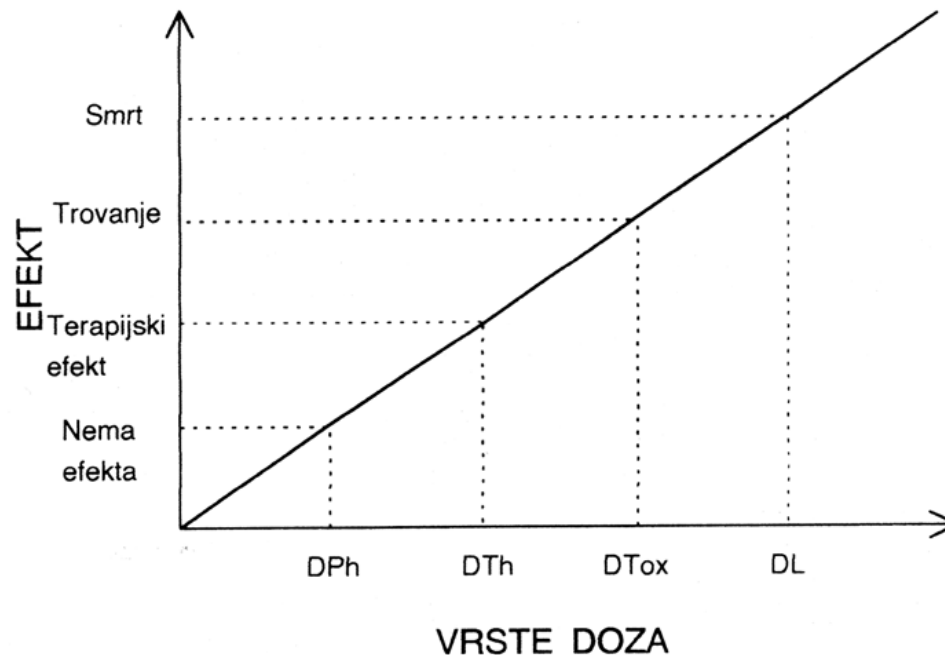
Prof. dr Mirjana Milovanović

- Doza je određena količina leka koja se pod određenim uslovima i na određen način daje životinji ili čoveku u cilju preveniranja ili lečenja bolesti.

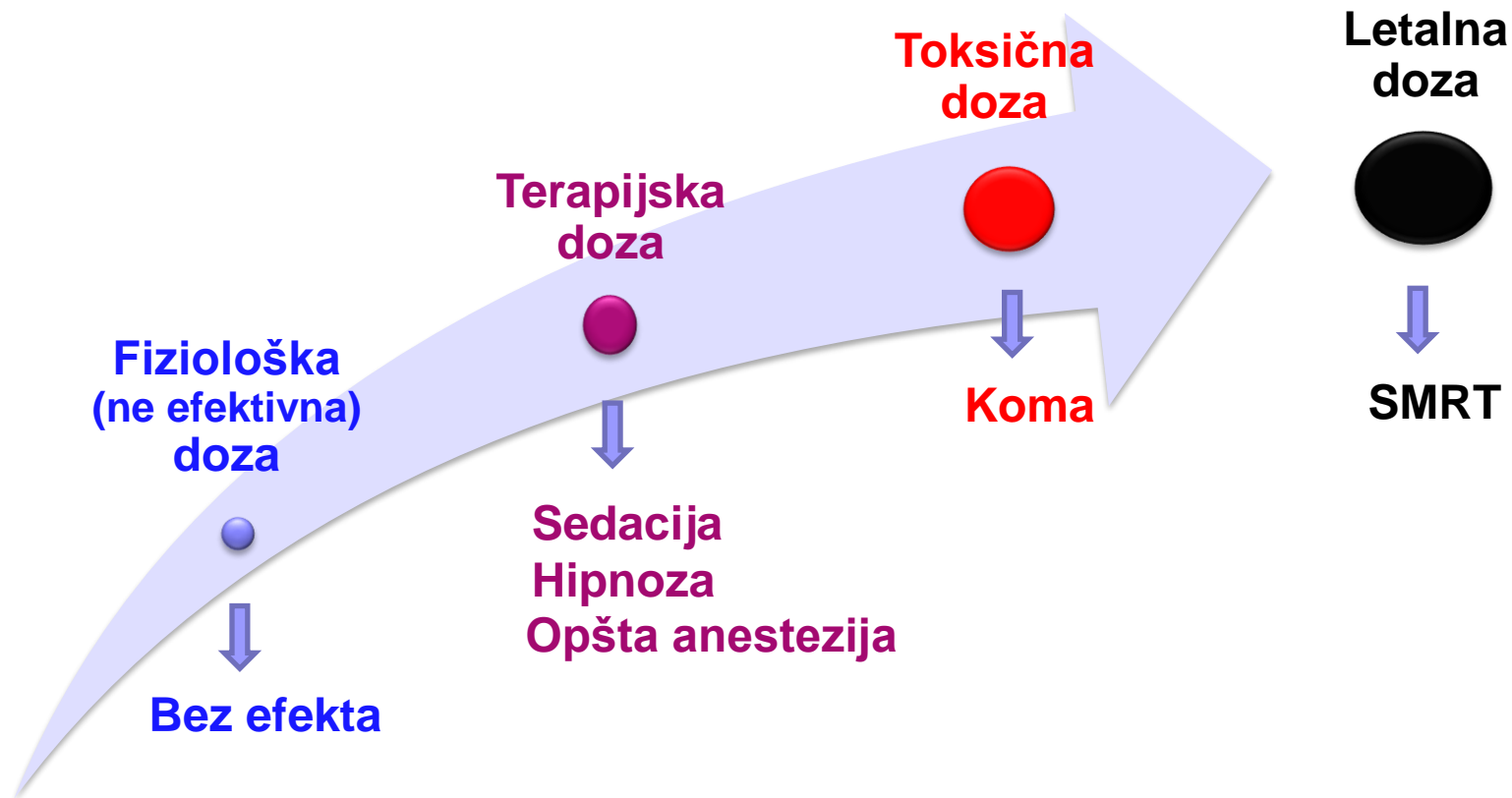
- Vrste doza
 - Fiziološka doza (neefektivna doza) je mala količina leka koja, uprkos prisustva u organizmu, ne prouzrokuje bilo kakve vidljive (ili merljive) efekte.

 - Terapijska doza (efektivna doza) je količina leka koja prouzrokuje koristan ili željeni terapijski efekt.
 - Ona može da bude minimalna, srednja i maksimalna terapijska doza.
 - ED_1 , ED_{50} i ED_{100} .
 - U praksi se najčešće propisuje srednja terapijska doza leka (ED_{50}) koja će kod većine tretiranih pacijenata da prouzrokuje željeni terapijski efekat.

- **Toksična doza** je količina leka koja prouzrokuje teške štetne efekte i simptome trovanja.
- **Letalna doza** je količina leka koja prouzrokuje smrt.
- **Jačina dejstva leka** posle primene pomenutih vrsta doza zavisi od postignute **koncentracije** leka na mestu dejstva u organizmu.
- Od upotrebljene doze zavisi da li će efekt leka uopšte nastati, da li će on biti terapijski koristan ili će prouzrokovati znake trovanja.



- Efekti različitih vrsta doza najbolje se mogu videti na primeru barbiturata (depresori CNS).



Izražavanje doza lekova

- Doze lekova se najčešće izražavaju u mg/kg ali i u $\mu\text{g/kg}$, g/kg telesne mase pacijenta.
- Pojedini antibiotici, hormoni, vitamini, vakcine doziraju se u internacionalnim jedinicama (i.j./iu).
- **IJ** (*International unit-IU*) je jedinica mere za količinu supstance koja se zasniva na merenju bioloških efekata.
- Precizna definicija **IJ** se razlikuje od supstance do supstance, i predstavlja međunarodni dogovor za svaku supstancu.

Maseni ekvivalenti za 1 IJ sledećih vitamina su:

Vitamin A: 1 IJ je biološki ekvivalent za 0,3 μg retinola, ili 0,6 μg β -karotena;

Vitamin C: 1 IJ je biološki ekviv. Za 50 μg L-askorbinske kiseline;

Vitamin D: 1 IJ je biološki ekviv. za 0,025 μg holekalciferola/ergokalciferola;

Vitamin E: 1 IJ je biološki ekviv. za 0,667 mg d- α -tokoferola (tačno 2/3 mg), ili za 1 mg dl- α -tokoferol-acetata

- Doze lekova koji se primenjuju spolja, izražavaju se u procentnim koncentracijama (%).



- U veterinarskoj medicini neki lekovi se doziraju na kg hrane ili litar vode za piće.

- ppm – (Parts per million) mg/kg hrane; g/t hrane
- g/100l vode



- **Većina citostatika dozira se na površinu tela.**

$$\text{Površina tela (m}^2\text{)} = \frac{10,1 \text{ (10 za mačke)} \times (\text{tel. masa u gramima})^{2/3}}{10.000}$$

- **Doziranje lekova na celu životinju**
 - lekovi blagog dejstva (npr. MgSO_4 , NaHCO_3 , BaSO_4 ...)
 - hormonski implantati (npr. deslorelin, hronolon, melatonin..)
 - lekovi sa specifičnom namenom (npr. mamak vakcina protiv besnila)
- **Pojedinačno (individualno) doziranje lekova**
- **Grupno doziranje lekova**

Faktori koji utiču na doziranje lekova

- **Individualna osetljivost** (razlike u osetljivosti receptora, strukturi ili aktivnosti enzima)
- **Telesna težina / telesna površina** (direktno proporcionalna brzini metabolizma-npr citostatici)



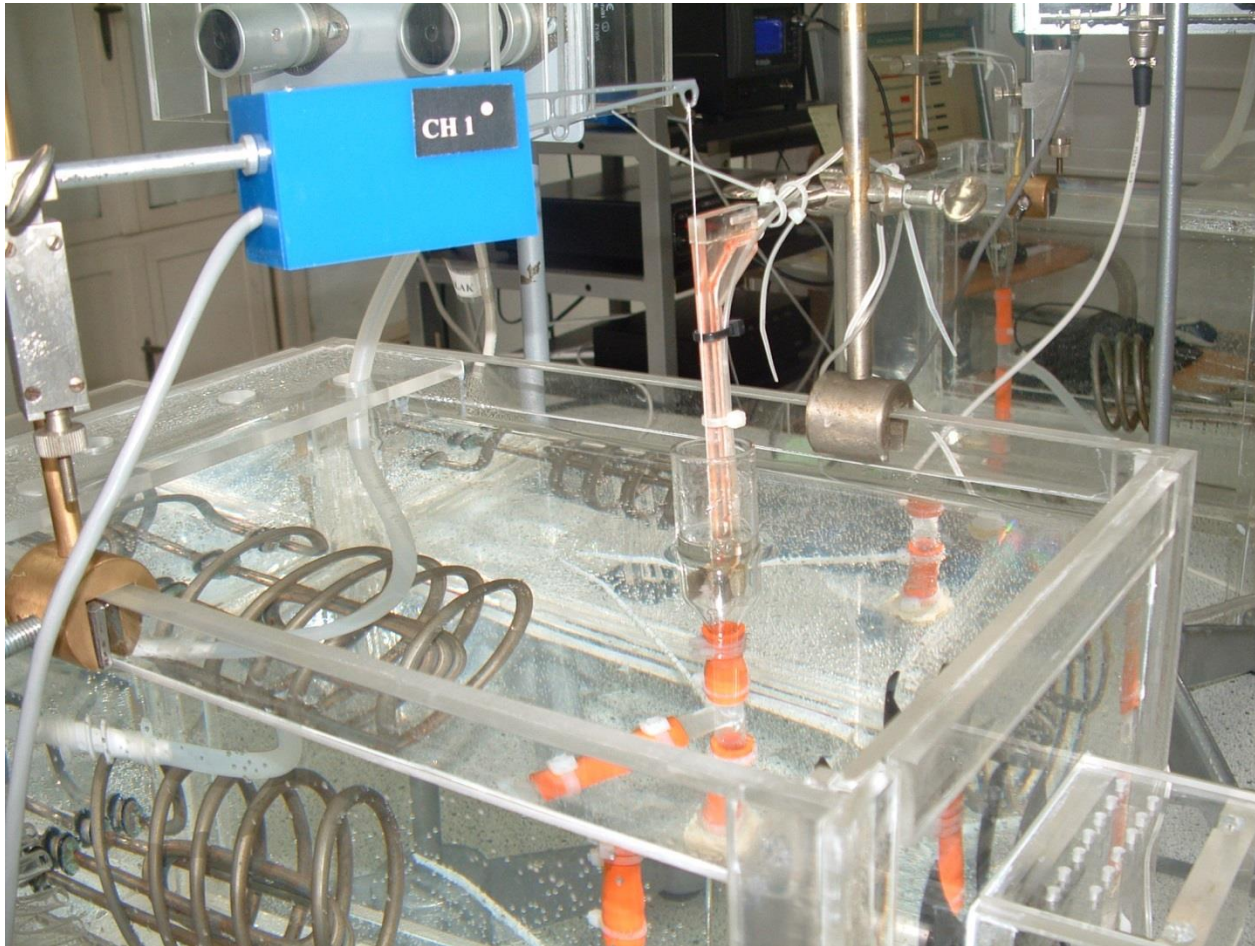
Odnos između doze i efekta leka

- U idealnim uslovima, koji se mogu ostvariti u farmakološkim ispitivanjima *in vitro*, odnos između doze (koncentracije) i efekta leka je proporcionalan.
- Sa povećanjem doze povećava se i efekat leka, što je jedna od osnovnih zakonitosti u farmakologiji i toksikologiji.
- Za precizno proučavanje odnosa doze i efekta koriste se jednostavni biološki sistemi, kao što su izolovani organi oglednih životinja (**ileum, srce, krvni sud, skeletni mišić**).

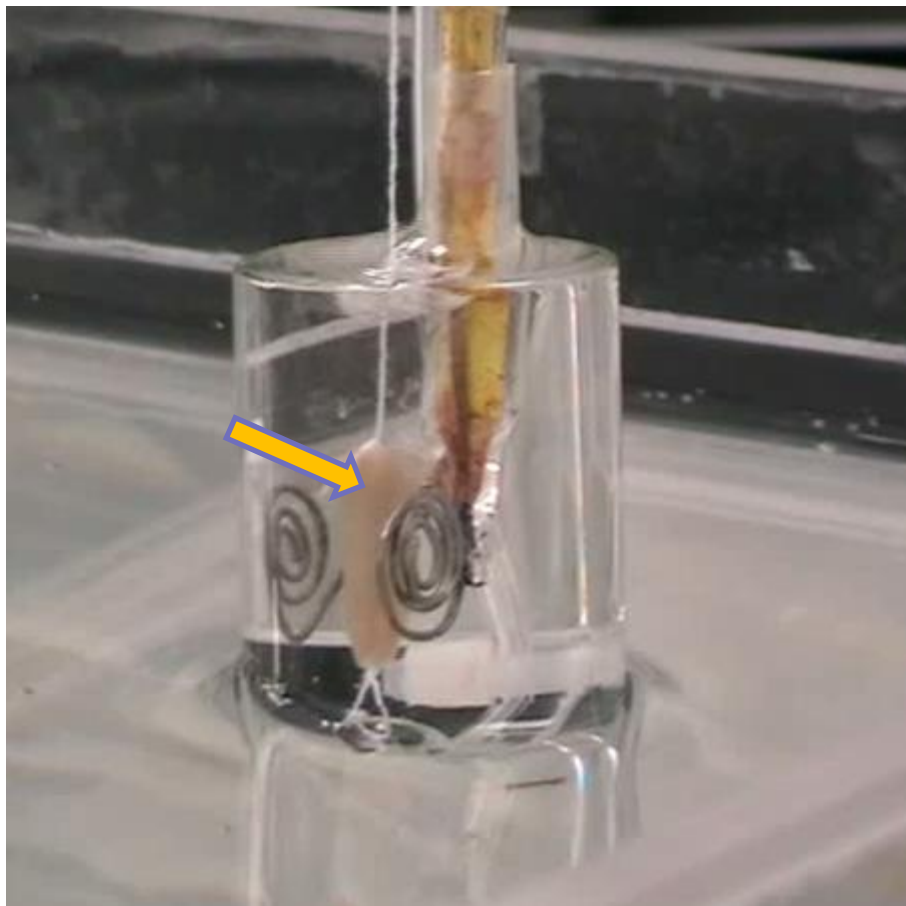
Laboratorija za farmakodinamska ispitivanja lekova



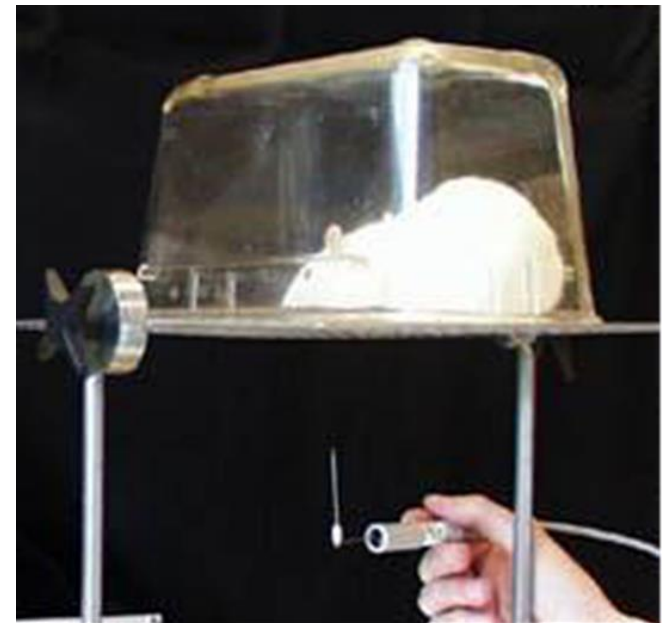
Vodeno kupatilo za izolovane organe



Izolovana dijafragma pacova u vodenom kupatuu

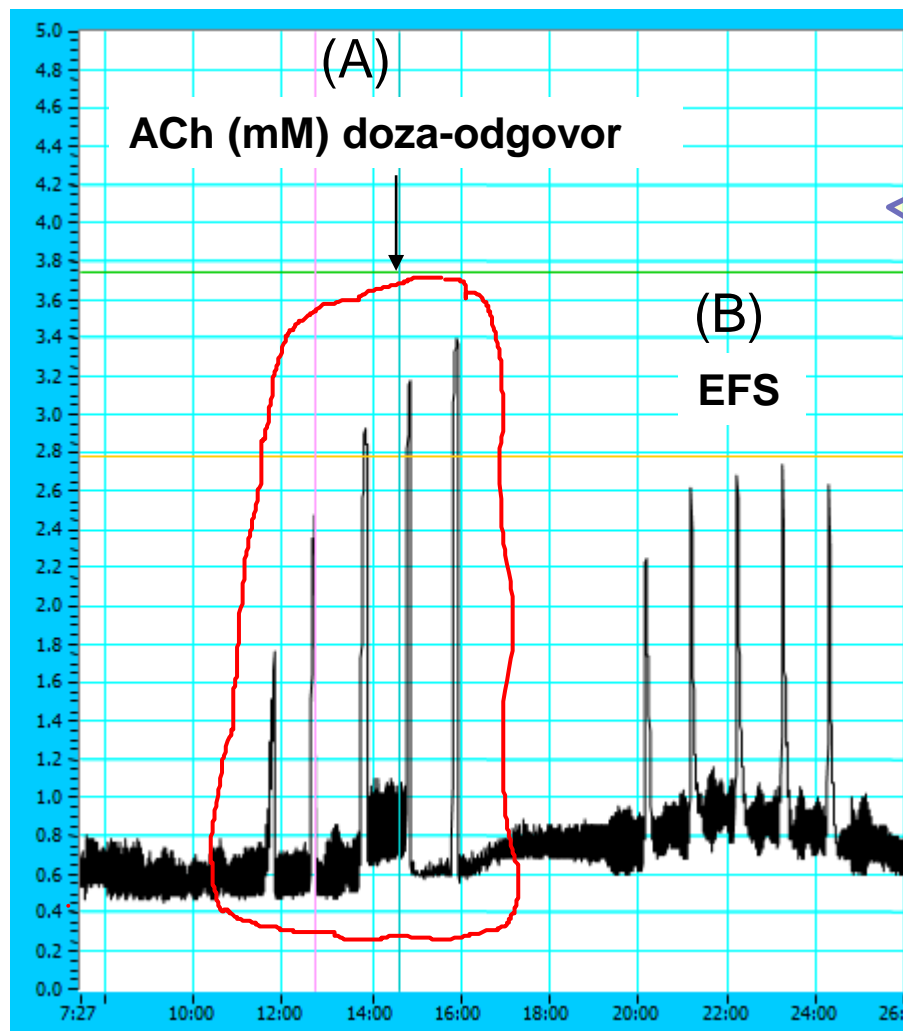


- Daleko je teže sprovesti ispitivanje odnosa doze i efekta na celom organizmu, jer se tada dejstvu leka suprostavljaju mnogi fiziološki regulatorni mehanizmi.
- Ukoliko se intaktnoj ogleđnoj životinji intravenski ubrizgava lek koji snižava krvni pritisak, zbog istovremenog izazivanja refleksne tahikardije lek ne može da postigne pun efekat.
- Sa povećanjem doze kod cele životinje javljaju se i mnogi nespecifični efekti leka koji još više otežavaju izučavanje odnosa između doze i efekta.



Stupnjevit ili postepeni odnos doze i efekta

- Stupnjevit odnos doze i efekta ispituje se na jednom biološkom sistemu (izolovani organ, organski sistem, jedinka)
- Nastaje kada se intenzitet efekta leka proporcionalno povećava sa povećanjem primenjene doze (koncentracije).
- Intenzitet efekta leka je obično najjači u početku njegove primene (tj. posle aplikacije manjih doza).
- Sa povećanjem doza (koncentracija), **intenzitet farmakološkog efekta se pojačava** ali pri tome dva puta veća doza nikada ne prouzrokuje i dva puta veći efekat.
- Stepenn povećanja intenziteta efekta leka je sve manji sa povećanjem doze dok se ne postigne maksimalni efekat, kada svako dalje povećanje doza ne prouzrokuje bilo kakvu merljivu farmakološku promenu, odnosno, **priraštaj u povećanju intenziteta efekta opada sa povećanjem doze leka.**

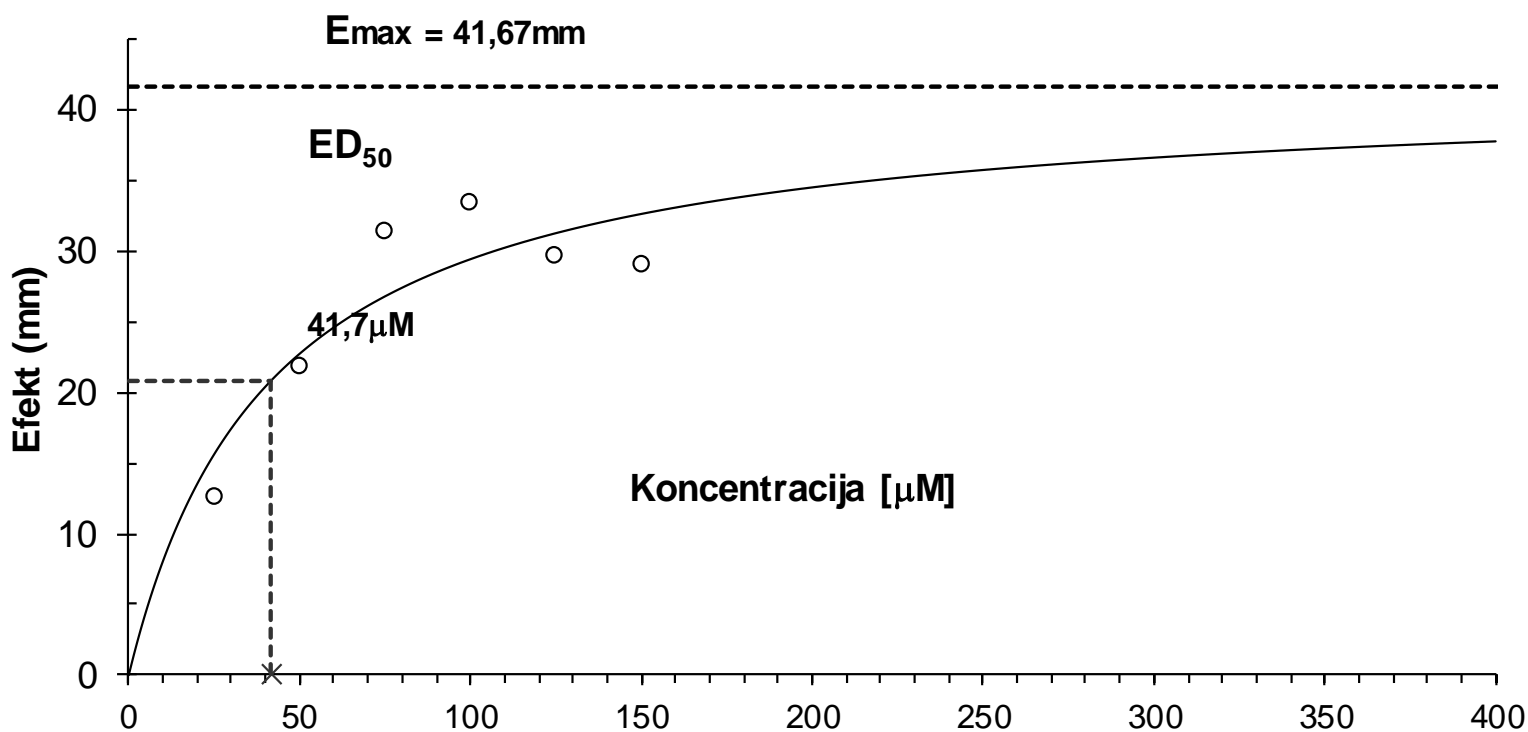


Električna mreža
niskog napona:
 $f=50\text{Hz}$
 $\Omega=220\text{v}$

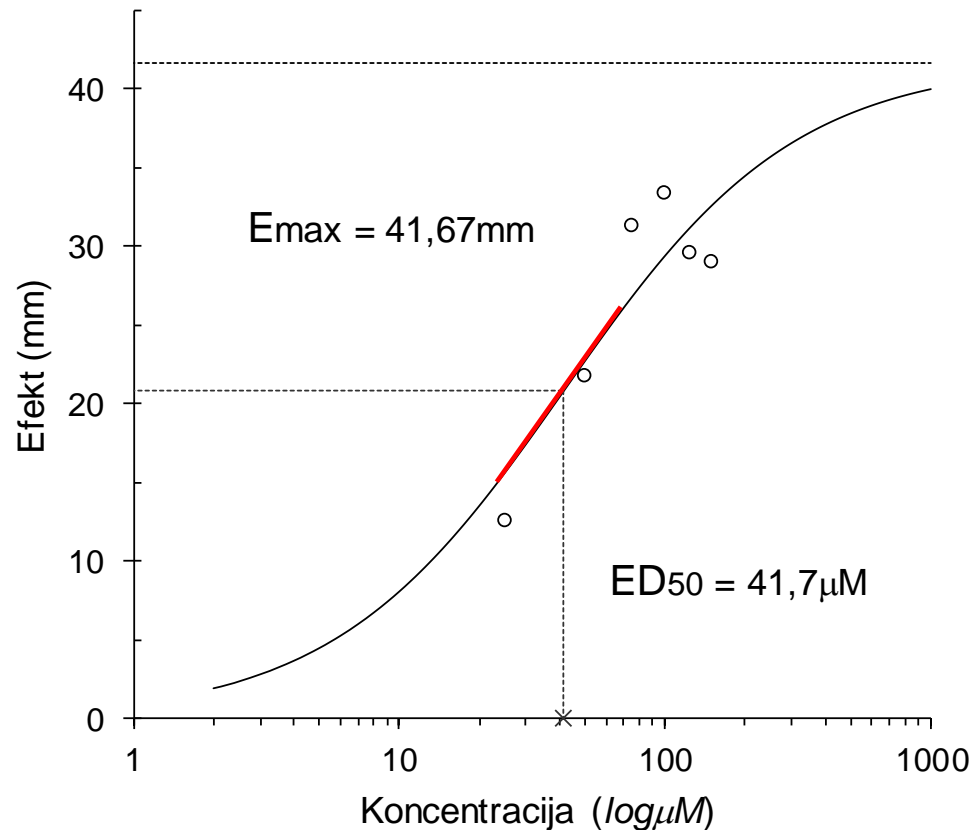
EFS parametri:
Frek. $f=50-90\text{Hz}$
Napon $\Omega=100-150\text{v}$

Grafički zapis kontrakcija izolovanog ileuma pacova – (A) u prisustvu acetilholina (ACh);
(B) EFS (strujnom stimulacijom)

- Grafički se odnos doze i efekta može da predstavi hiperbolom (ako se na apscisu nanesu doze u aritmetičkim veličinama) ili...



- Sigmoidnom krivom (ako se doze leka na apscisi predstave u logaritmima).
- Iz slike se vidi da srednji deo sigmoidne krive ima više ili manje linearni karakter i ovaj deo krive olakšava neke matematičke proračune u vezi sa lekom, kao što su ED_{50} ili LD_{50} .



- Pretvaranje hiperbole u sigmoidnu krivu nema uopšte nikakav biološki ili farmakološki značaj.
- Transformacija predstavlja samo pogodniji način matematičkog izražavanja odnosa doze i efekta u cilju upoređivanja dozno-efektnih linija u koordinatnom sistemu dva ili više leka.
- Stupnjeviti odnos doze i efekta je najjednostavnije utvrditi na izolovanim organima oglednih životinja (na primer ileum, krvni sud i dr.), na kojima je lako i precizno odrediti intenzitet efekta rastućih doza leka.
 - Ovaj odnos između doze i efekta predstavljen hiperbolom je vrlo sličan predstavljanju efekta koji se odigravaju po **zakonu aktivnih masa**.
 - Po ovom zakonu može se predvideti vezivanje između dva molekula ako postoji afinitet među njima.

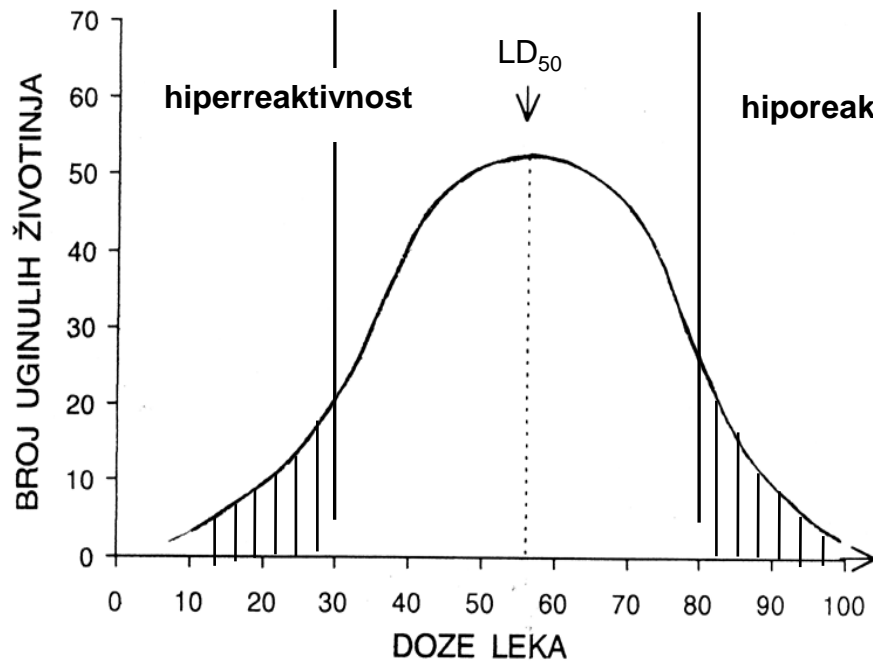
- Smatra se da je veličina farmakološkog efekta proporcionalna broju zauzetih (okupiranih) receptora pod dejstvom leka, pri čemu maksimalni intenzitet efekta odgovara potpunom zauzimanju svih farmakoloških receptora.
- U našem slučaju, prvi molekul je *lek* a drugi molekul je *receptor* za dejstvo leka.
- Vezivanje leka za receptor je reverzibilni proces u kome se stvara kompleks *lek-receptor*:



Kvantalni odnos doze i efekta

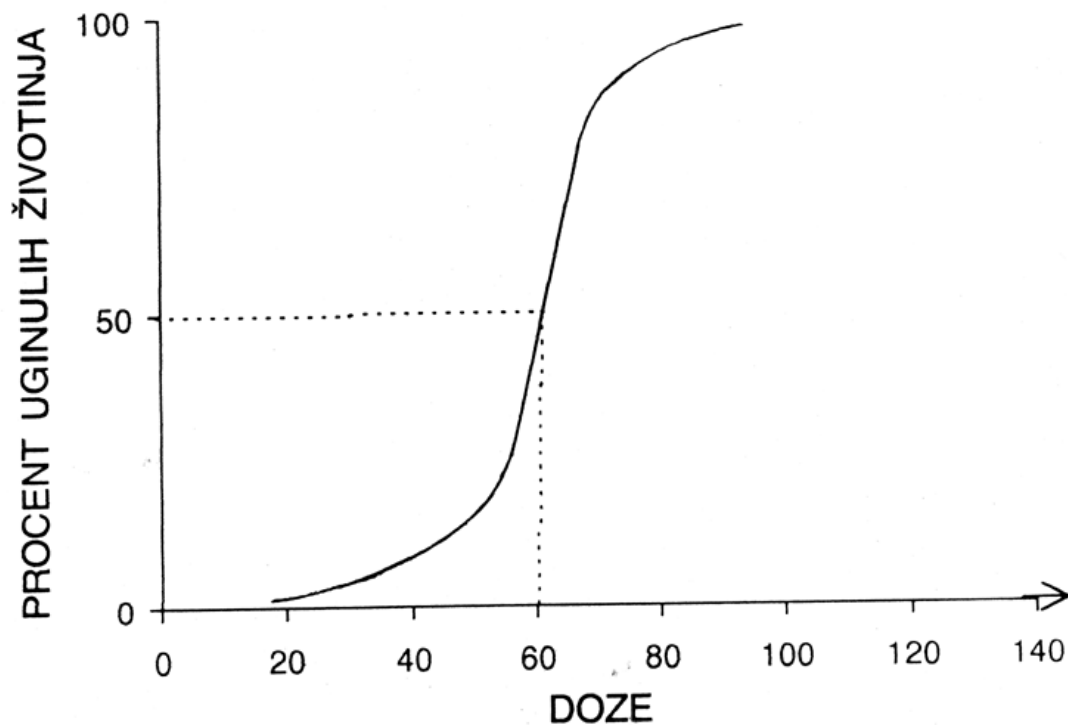
- Kvantalni odnos se ispituje na većem broju (populaciji) životinja.
- Kvantalni odnos između doze i efekta (ili odnos “sve ili ništa”) postoji kada se sa povećanjem doze povećava *broj bioloških jedinki* koje reaguju na lek.
- U kvantalnom odnosu reakcija prema leku (terapijska, toksična, letalna) **se javlja ili ne javlja**, ona nastaje po pravilu “sve ili ništa”, tj. životinja ili reaguje (npr. prisustvo konvulzija) ili ne reaguje (npr., bez konvulzija) na određenu dozu leka.

- Kod ovog odgovora se svakako sa povećanjem doze leka povećava i broj jedinki na kojima se ispoljava efekat.
- Primer za ovakav tip odnosa doze i efekta je **utvrđivanje akutnih letalnih doza u toku ispitivanja akutne toksičnosti leka.**
 - Pri tome, male doze leka prouzrokuju smrt kod malog broja životinja (tzv. hiperreaktivne jedinke), nešto veća doza prouzrokuje smrt kod najvećeg broja slučajeva (tzv. normoreaktivne jedinke) dok velike doze prouzrokuju uginuće velikog broja životinja pa čak i svih.
 - Doza koja prouzrokuje smrt kod najvećeg broja životinja naziva se ***srednja letalna doza (LD₅₀)***.



- **Gauss-ova kriva** pokazuje distribuciju akutnih letalnih doza u većoj grupi eksperimentalnih životinja.
- Za manji broj životinja (hiperreaktivi) dovoljna je mala doza leka da prouzrokuje letalni ishod.
- Nasuprot ovome, za mali broj životinja (hiporeaktivi) potrebno je aplikovati velike doze da bi se izazvao letalni ishod.
- Najveći broj životinja uginu posle primene tzv. srednje letalne doze (LD_{50}).
- Na apscisi su prikazane rastuće doze leka, dok je na ordinati nanesen broj uginulih životinja.

- Ako se na ordinati, umesto broja uginulih životinja, nanese *procent* uginulih životinja u eksperimentalnoj grupi, onda se kvantalni odnos iz prethodne slike (**Gauss-ova kriva**) može predstaviti jednostavnom sigmoidnom krivom.
- Daleko najčešće, srednja letalna doza (LD_{50}) se određuje upravo na ovaj način.

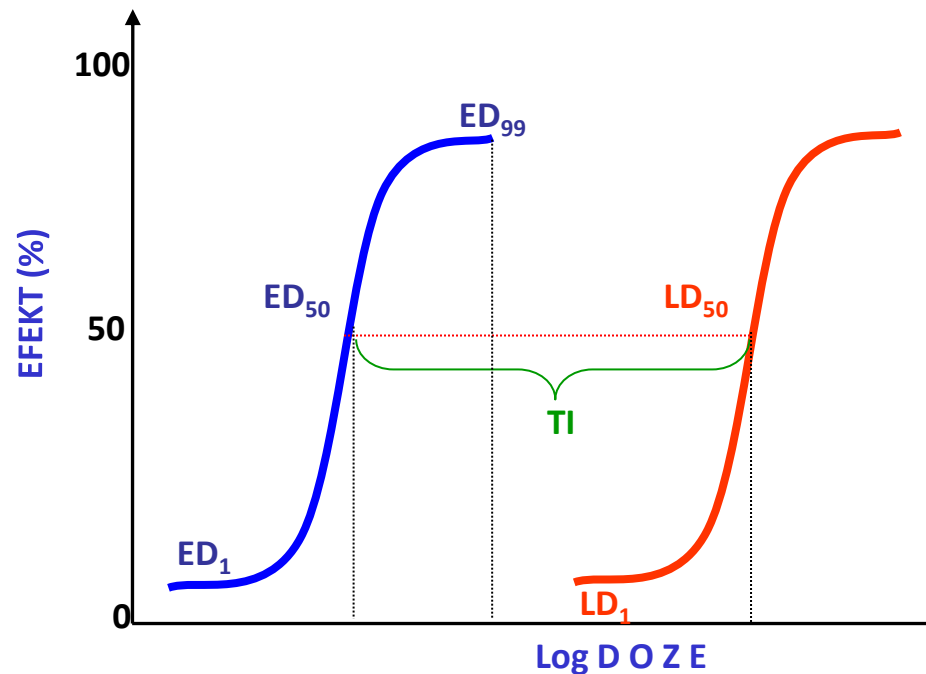


- Ovako dobijen grafički prikaz je ustvari *kumulativna kriva* kvantalnog odnosa doze i efekta, i ona je uvek sigmoidnog tipa.
- Kriva postaje još strmija i skoro linearna ako se doze na apscisi nanesu na logaritamskoj skali.
- Analiza dobijenih rezultata je pouzdanija ako se koristi logaritamski način grafičkog prikazivanja.
- Na isti način se može odrediti i srednja efektivna ili terapijska doza (ED_{50}), tj. ona količina leka koja kod 50% oglednih životinja prouzrokuje određeni farmakološki efekt (na primer, sniženje krvnog pritiska).
- Ako se meri neki toksični efekat, onda se na ovaj način može da izračuna i srednja toksična doza (TD_{50}).

TERAPIJSKI INDEKS I TERAPIJSKA ŠIRINA LEKA

- Za primenu leka u praksi veoma je važno proceniti sigurnost njegove primene
- Procena sigurnosti može biti relativna i apsolutna.
- Relativna sigurnost primene leka procenjuje se odnosom između doza koje prouzrokuju letalni i željeni terapijski efekat i naziva se *terapijski indeks (TI)*.
- *Terapijski indeks (TI)* predstavlja količnik između srednje letalne i srednje efektivne doze $TI = LD_{50} : ED_{50}$.
- Značajan je pokazatelj za praktičnu primenu leka, jer kvantifikuje odnos između *efikasnosti* i *bezbednosti* leka.
- Ukoliko je vrednost ovog indeksa veća, utoliko je veća verovatnoća da će lek prouzrokovati manje neželjenih i toksičnih efekata, odnosno da mu je sigurnija primena.

- Na osnovu iskustva se zna da potencijalno korisni lekovi treba da imaju $TI \geq 10$.
- Ovo praktično znači da dozno-efektne linije koje prikazuju efekat leka i njegovu toksičnost/letalitet treba da budu što udaljenije jedna od druge u koordinatnom sistemu.
- To znači da vrednosti za ED_{50} i LD_{50} treba da se kvantitativno značajno razlikuju jedna od druge.



Prikaz vrednosti terapijskog indeksa (TI) pojedinih lekova

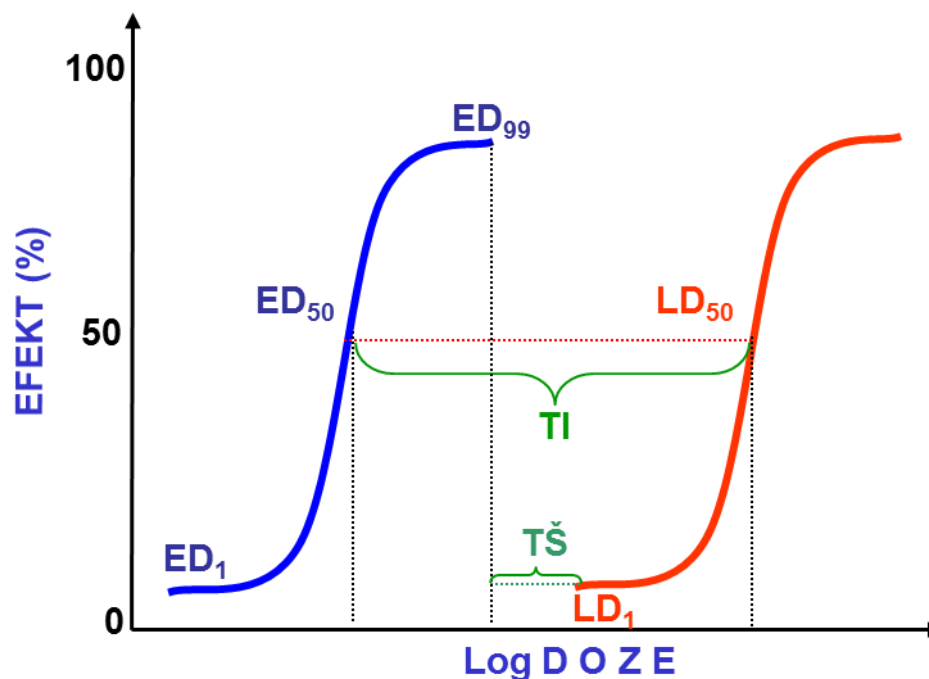
Lek	TI
ramifentanil ¹	33000
fentanil ¹	400
diazepam ¹	100
morfin ¹	70
paracetamol ²	10
kardiotonični glikozidi ³	2

¹Stanley TH (January 2000). "[Anesthesia for the 21st century](#)". *Proceedings*. **13** (1): 7-10 [doi:10.1080/08998280.2000.11927635](#).

²Bertolini A, Ferrari A, et al. (2006). "[Paracetamol New Vistas of an Old Drug](#)". *CNS Drug Reviews*. **12** (3–4): 250–275. [doi:10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x](#).

³Becker DE (Spring 2007). "[Drug therapy in dental practice: general principles. Part 2 – pharmacodynamic considerations](#)". *Anesthesia Progress*. **54** (1): 19–23, quiz 24–25. [doi:10.2344/0003-3006\(2007\)54\[19:DTIDPG\]2.0.CO;2](#).

- Idealno tačan **TI** se može dobiti samo ako su dozno-efektne linije za terapijski efekat i smrtnost paralelne.
- Pošto srednje doze (ED_{50} i LD_{50}) ne upućuju na nagibe krivih za terapijske i toksične efekte, to **TI** sam po sebi nije dovoljan za pravu procenu sigurnosti leka. Iz tih razloga za pravu procenu sigurnosti leka bilo bi bolje odrediti odnos između ekstrema navedenih krivi tj. između LD_1 i ED_{99} .
- Ovaj odnos predstavlja apsolutni faktor sigurnosti leka i naziva se **Terapijska širina- TŠ**.



- **Terapijska širina-TŠ** je raspon ili odnos između maksimalne terapijske doze (ED_{99}) i minimalne letalne doze (LD_1).
- Što je raspon ovih doza veći, tj. ukoliko je terapijska širina leka veća, manja je verovatnoća da će se prilikom terapijske primene leka dostići toksične i letalne doze.
- U toku uvođenja novih lekova veliki broj novosintetisanih supstanci mora da bude odbačen zbog izuzetno malog **TI** i male **TŠ**.
- Dalja istraživanja se nastavljaju samo sa onim supstancama kod kojih su ovi parametri dovoljno veliki da garantuju bezopasnu terapijsku primenu.

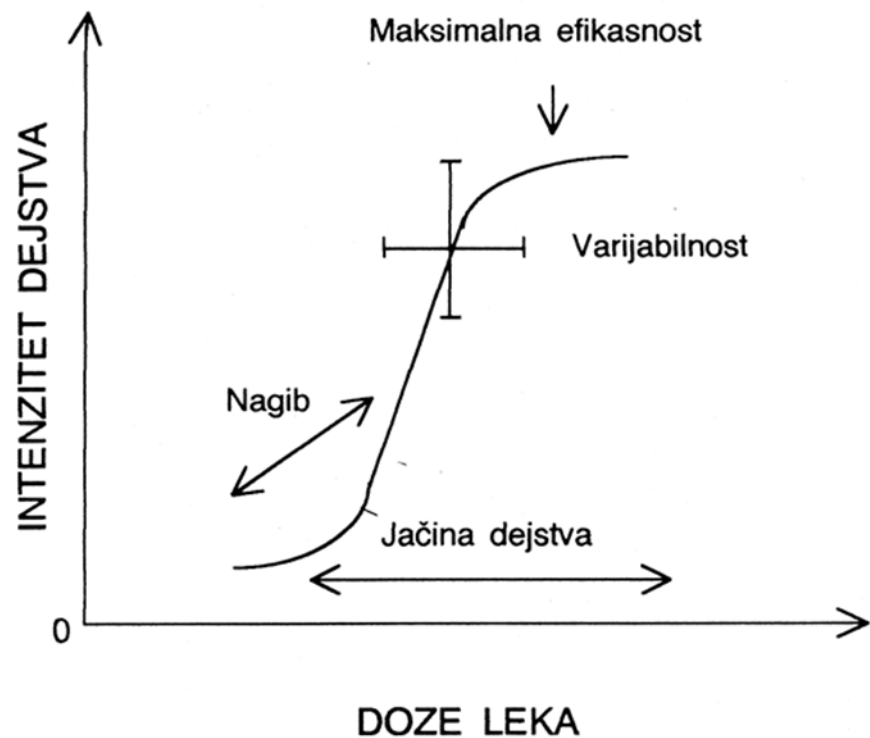
FARMAKODINAMSKI PARAMETRI LEKA:

- ✓ jačina dejstva
- ✓ maksimalna efikasnost
- ✓ individualne varijacije
- ✓ nagib krive

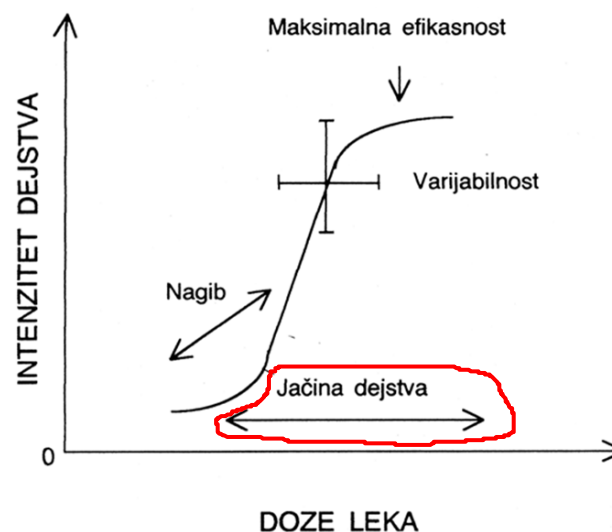
- Svaka dozno-efektna linija pokazuje četiri značajna farmakodinamska parametra:

- jačinu dejstva
- maksimalnu efikasnost
- biološku varijabilnost
- nagib krive

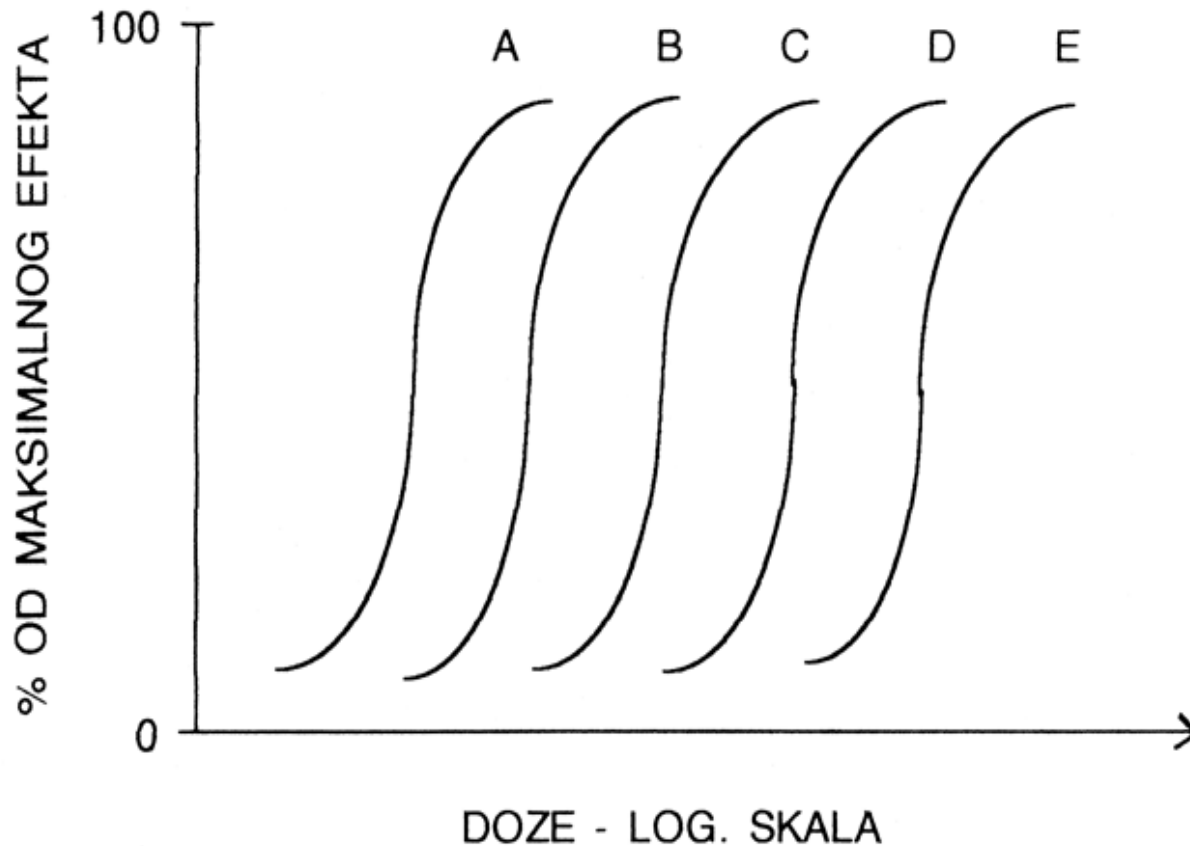
Kriva odnosa doze i efekta leka




- **Jačina dejstva (potency)** je pokazatelj **afiniteta leka za farmakološki receptor**.
 - Ona se može videti na osnovu položaja dozno-efektne krive na doznoj skali (apscisi).
 - Što je dozno-efektna linija više pomeren u levo, tj. što je bliža ordinati, jačina dejstva leka je veća.
 - Što je manja doza leka koja je potrebna da bi se prouzrokovao odgovarajući efekt to je jačina dejstva leka veća.



Prikaz dozno-efektnih linija grupe lekova sa istim mehanizmom dejstva, a različitom jačinom dejstva



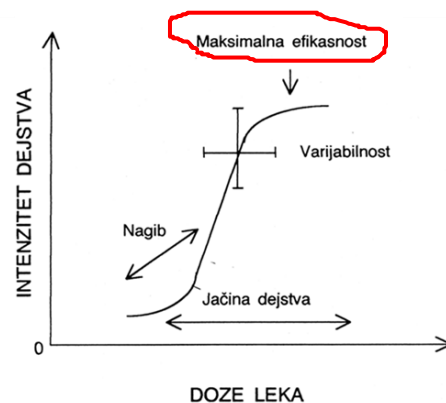
- Lek A je četiri puta jači od leka D.
- Po afinitetu prema receptorima lek A ima najveći, a lek E najmanji afinitet za receptore, tj. lek A ima najjače a lek E najslabije dejstvo.



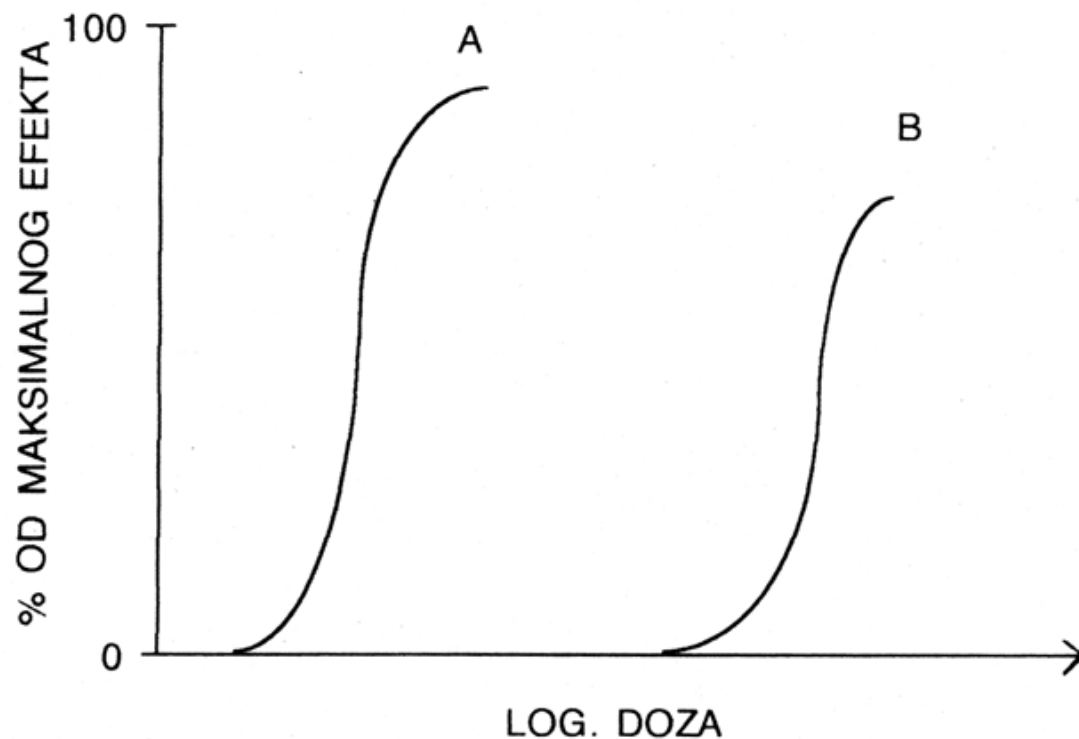
■ Za praktičnu primenu leka, parametar *jačina dejstva (potency)* nije od velikog značaja jer je uglavnom nebitno da li se određeni terapijski efekat nekog leka može izazvati dozom od 2mg, ili nekim drugim sličnim lekom koji bi se primenio u dozi od 20mg.

■ Samo u slučajevima kada je terapijska doza vrlo velika, pa se ne može primeniti bez teškoća, onda jačina dejstva leka može biti značajna za izbor pravog leka za terapiju.

- **Maksimalna efikasnost**, ponekad se koristi i samo izraz efikasnost, predstavlja tzv. **unutrašnju aktivnost leka** (“intrinsic activity”).
- Kvalitet ove aktivnosti je posledica određenih svojstava leka i stepena njegovog vezivanja za receptore.
- Maksimalna efikasnost je izuzetno značajan parametar za farmakoterapiju, a na dozno-efektnoj liniji maksimalna efikasnost se procenjuje po njenom gornjem platou.
- U eksperimentalnim uslovima može se sa velikom preciznošću odrediti maksimalna efikasnost, međutim u kliničkoj praksi je moguće da se posle primene čak i manjih doza leka pojave ozbiljni neželjeni efekti, tako da se njegova maksimalna efikasnost nikad ne dostigne.
- Od dva leka slična po dejstvu bolji je za terapijsku primenu onaj lek čija je maksimalna efikasnost veća.

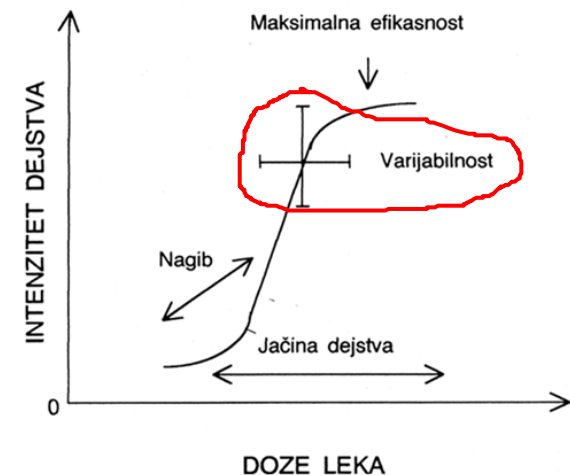


Prikaz dozno-efektnih linija za dva leka sa različitom jačinom dejstva i različitim maksimalnim efektima.



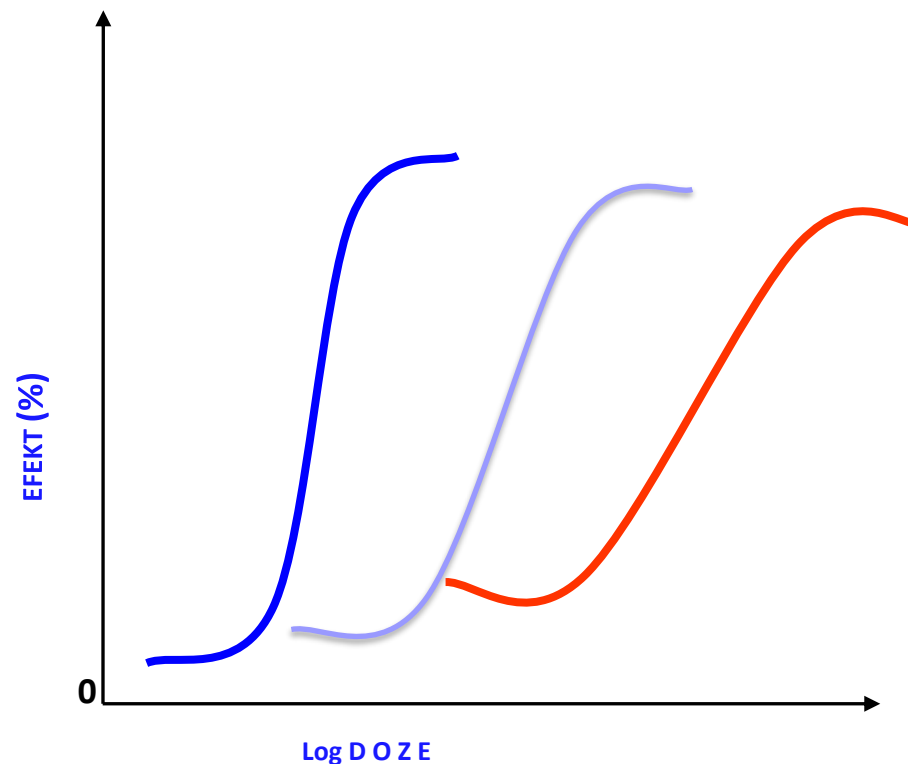
Lek A ima veću jačinu i veći maksimalni efekat, dok lek B ima manju jačinu i manji maksimalni efekat.

- ***Biološka varijabilnost*** je pojava da unutar iste vrste, različite jedinke variraju po veličini svog biološkog odgovora na istu dozu jednog leka.
- Moguće je da jedna te ista životinja (individua) u ponovljenom davanju leka ne reaguje na isti način kao prilikom njegovog prvog davanja.
- To je razlog da se svaka tačka na dozno-efektnoj liniji mora smatrati kao srednja vrednost, sa standardnim greškama (ili devijacijama).
- Kod bioloških jedinki (pacijenata) može da postoji hiperreaktivnost ili hiporeaktivnost prema leku.
 - **Posledice ovih pojava su *tahifilaksija i tolerancija*.**
- Osetljivost bioloških jedinki prema leku bitno zavisi od broja raspoloživih receptora, ali i od afiniteta leka za receptor.




- Duže prisustvo leka agoniste na nivou receptora uvek prouzrokuje njihovu **nishodnu regulaciju**, tj. smanjenje njihovog broja, a samim tim smanjuje se i osetljivost prema leku.
- Nasuprot ovome, duže prisustvo leka koji deluje kao antagonista na receptorima redovno prouzrokuje njihovu **ushodnu regulaciju**, tj. povećanje njihovog broja.
- To je razlog za smanjenu osetljivost prema leku koji deluje kao agonista ili antagonista na receptore
 - na ovaj način se objašnjava dejstvo adrenergičkih β -agonista koje se smanjuje posle njihove duže primene, ali se znatno povećava posle dugotrajne primene adrenergičkih β -blokatora.
- Na osnovu ovih podataka može da se zaključi da receptori za lekove nisu **zauvek konstantni biološki supstrati**.
- Oni su uvek u dinamičkom stanju i njihov broj i afinitet, može da se menja pod dejstvom brojnih egzogenih i endogenih faktora.

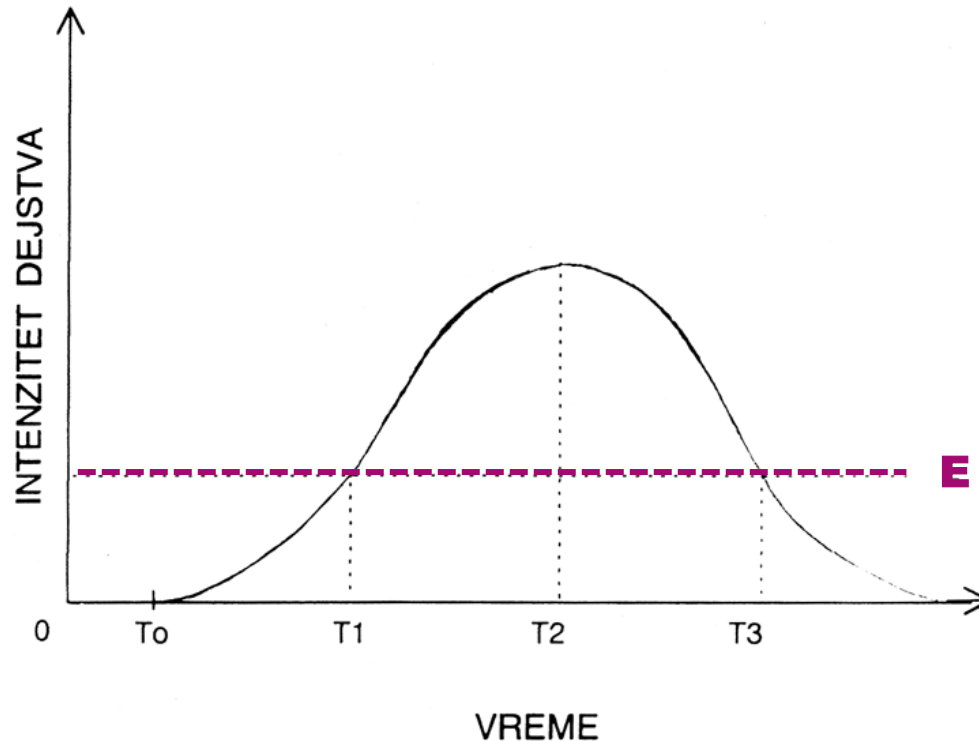
- **Nagib krive**, nagib dozno-efektne krive ukazuje na **mehanizam dejstva lekova**.
 - Strmina krive pokazuje doze ili raspon doza koje smeju da se primene da bi se postigao terapijski efekat.
 - U svemu ostalom, nagib krive ima više teorijski nego praktični značaj.



**ODNOS IZMEDJU EFEKTA LEKA I
VREMENA NJEGOVOG NASTAJANJA
I TRAJANJA**

- 
- **Brzina nastajanja dejstva leka** zavisi od načina njegove primene i od farmakokinetičkih karakteristika, kao što su **brzina apsorpcije, raspodele i eliminacije**.
 - Posle parenteralnog načina primene dejstvo leka nastaje skoro odmah, dok je posle oralne primene potrebno da prođe kraće ili duže vreme od apsorpcije do raspodele i nastupanja dejstva leka.

Odnos između efekta leka i vremena njegovog trajanja



- **E** je minimalni merljivi efekat.
- Razmak između T_0 i T_1 označava vreme do nastajanja dejstva leka (**latentni period**).
- Razmak između T_0 i T_2 označava vreme do postizanja maksimalnog efekta leka.
- Razmak između T_1 i T_3 označava vreme ukupnog delovanja leka.

- Trajanje dejstva leka može da iznosi od nekoliko minuta do nekoliko časova, pa čak i dana.
- **Dužina trajanja dejstva leka prvenstveno zavisi od brzine eliminacije leka iz organizma.**
- Kada je potrebno, trajanje dejstva leka se može produžiti na jedan od sledećih načina:
 - Sporom intravenskom infuzijom leka
 - Primenom depo-preparata u kojima nam rastvarač omogućava da se aktivna supstanca iz preparata postepeno oslobađa i da njen efekat dugo traje
 - Izazivanjem lokalne vazokonstrikcije na mestu aplikacije leka (adrenalin u rastvorima lokalnih anestetika), i hemijskom modifikacijom leka u cilju dobijanja derivata sa znatno drugačijom farmakokinetikom, tako da se lek znatno duže zadržava u organizmu.
- Trajanje dejstva leka se donekle može da produži i povećanjem njegove terapijske doze, međutim, ovako dobijeno produženje dejstva je **kratko** i **opasno**, jer može da bude praćeno težim neželjenim efektima.