

ODNOS DOZE I EFEKTA LEKA

sola dosis facit venenum

ODNOS DOZE I EFEKTA LEKA

DOZA predstavlja količinu leka koja primenjena na odgovarajući način kod životinje ili čoveka daje određeni efekat.

1. Fiziološka doza (neefektivna doza)

2. Profilaktička doza

3. Terapijska doza (efektivna doza)

- minimalna ED_1
- srednja ED_{50}
- maksimalna ED_{100}

4. Toksična doza (TD_1, TD_{50}, TD_{100})

5. Letalna doza (LD_1, LD_{50}, LD_{100})

➤ Dnevna doza – može da se deli u više pojedinačnih doza

➤ Udarne doze i doze održavanja

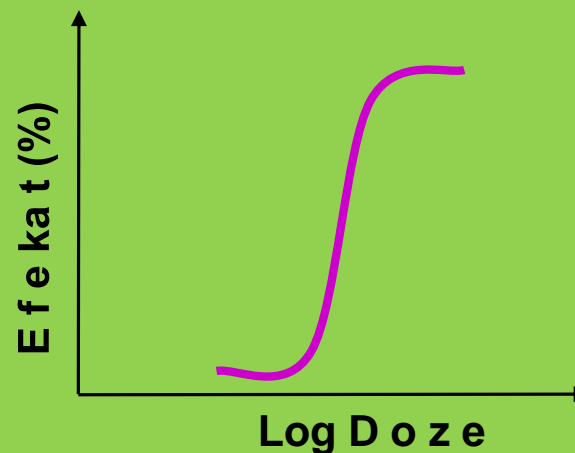
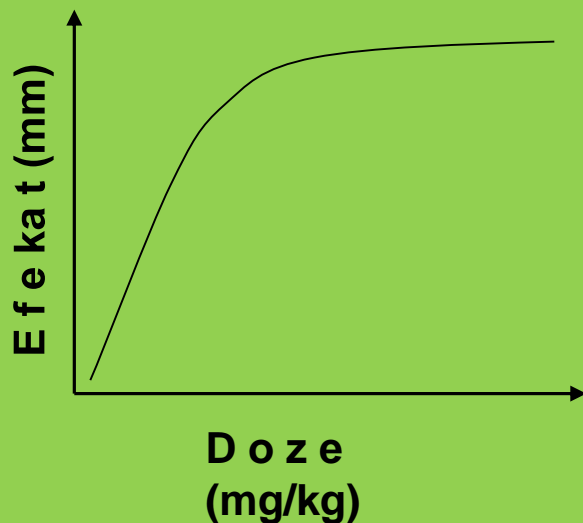
➤ Doza do efekta

➤ Metafilaksa je primena leka u predviđenoj terapijskoj dozi i dužini tretmana kod obolelih i zdravih jedinki u istom zapatu.

➤ “Pulsno” doziranje – primena leka u terapijskoj dozi (u vodi za piće ili hrani) tokom 2 do 3 dana, koja se više puta ponavlja sa pauzama od 1 do 2 nedelje.

Stupnjevit (postepeni, gradualni) odnos doze i efekta

- Ispituje se na 1 biološkom sistemu (1 životinja, izolovani organ, tkivo).
- Primenuju se rastuće doze leka i registruje intenzitet farmakološkog efekta.
- **Sa povećanjem primenjene doze leka, proporcionalno se povećava intenzitet ispoljenog efekta.**

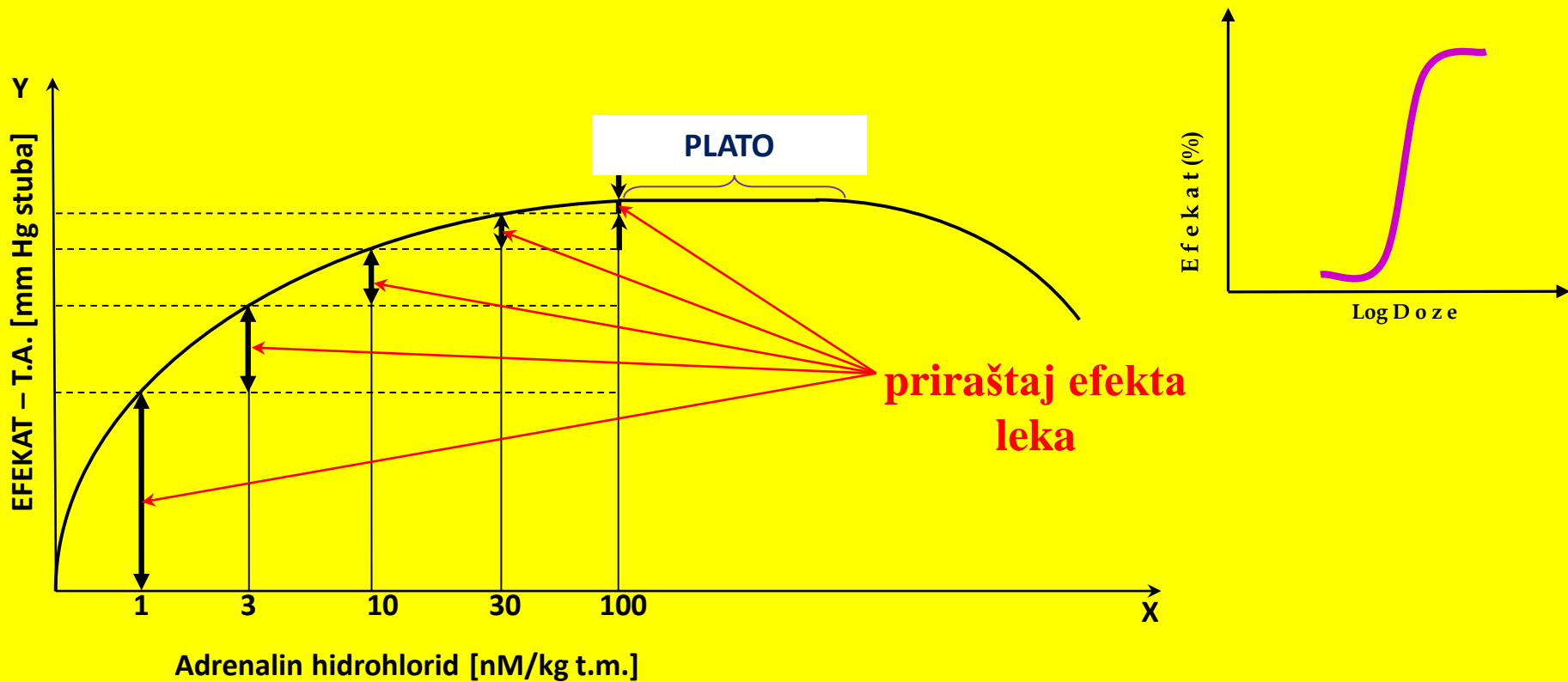


Eksperiment I A.

STUPNJEVITI (postepeni, gradualni) ODNOS DOZE I EFEKTA

Primena rastućih doza adrenalin-hidrohlorida kod pacova

- eksperimentalna životinja:
pacov, n=1
- eksperimentalna metoda: “Condon”-ova za registraciju i direktno merenje arterijske tenzije (AT) *arterijski pritisak*
- Injekcioni anestetik – **tiopenton-natrijum**, 80 mg/kg, i.p.
- dejstvene supstance i tok ogleda:
propranolol (β - blokator) - prvo se i.v. aplikuje propranolol, a zatim **adrenalin-hidrohlorid** i.v. aplikacija u rastućim koncentracijama
1→3→10→30→100 nM/kg t.m.



Zaključak ogleda:

Kod stupnjevitog odgovora, sa povećanjem doze leka raste i intenzitet efekta (do određene vrednosti posle koje se javlja **plato**), dok *priraštaj efekta leka* realno opada.

Eksperiment I B.

STUPNJEVITI (postepeni, gradualni) ODNOS DOZE I EFEKTA

Kontrakcije izolovanog ileuma pacova
izazvane primenom rastućih koncentracija ACh

- **Izolovani organ:**

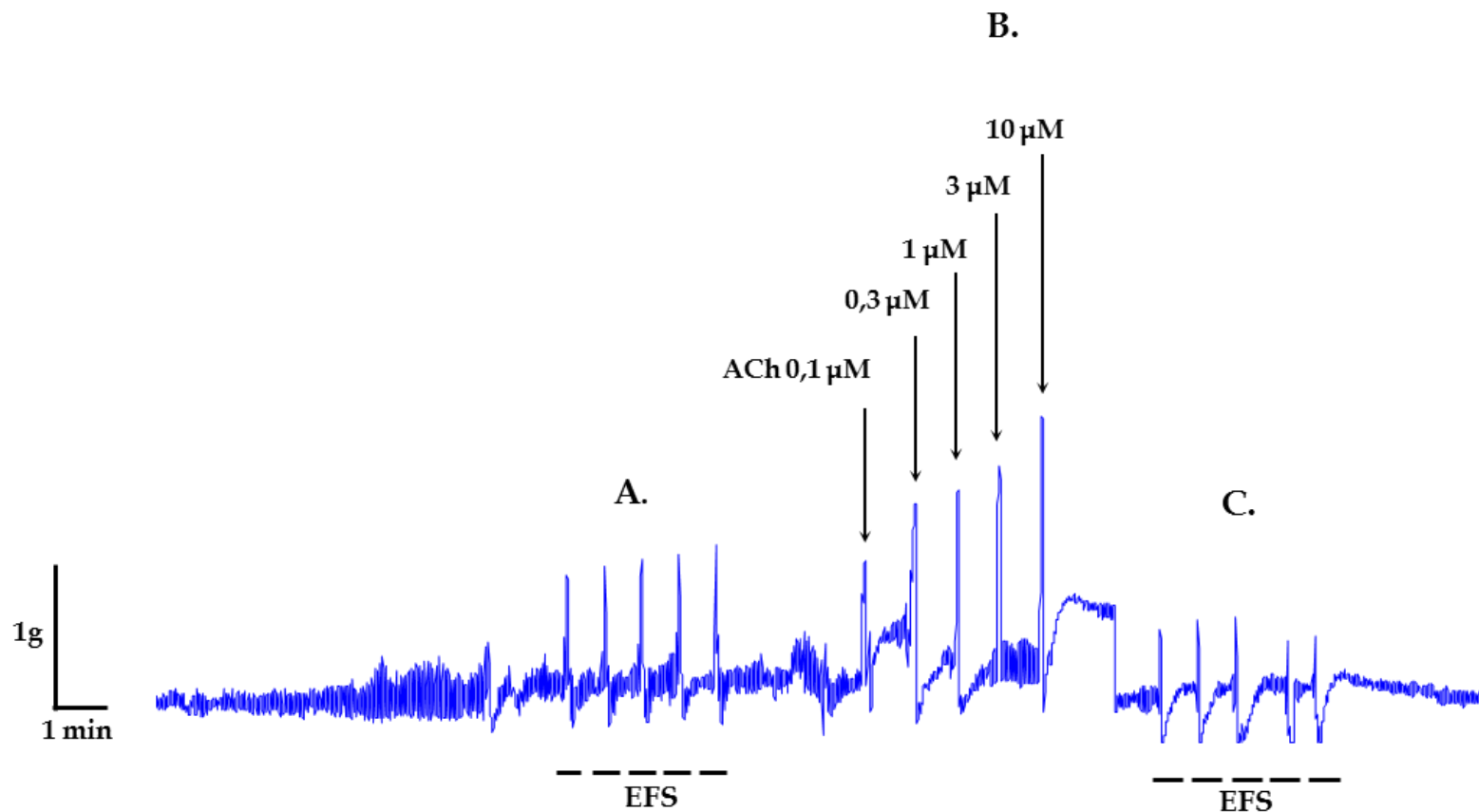
ileum pacova (isečak ileuma dužine 2 cm)

- **Supstanca:**

ACh (rastuće koncentracije: 0,1 → 0,3 → 1 → 3 → 10 μM)

Jedan kraj preparata ileuma je koncem fiksiran za stalak, dok je drugi kraj pričvršćen za izometrijski transdjuser, preko koga se registruju kontrakcije ileuma. Preparat ileuma se nalazi celom dužinom između dve elektrode, tako da se može stimulisati električnom poljnom stimulacijom (*electric field stimulation - EFS*).

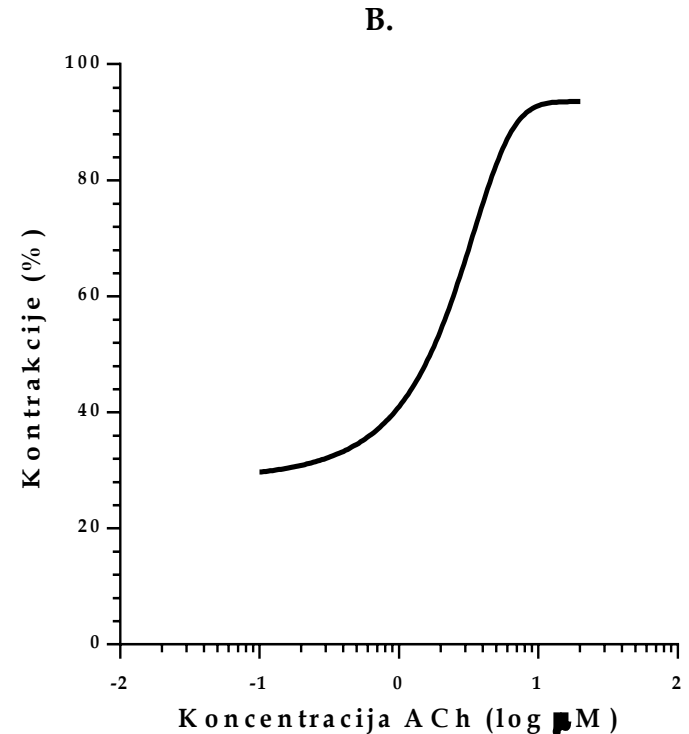
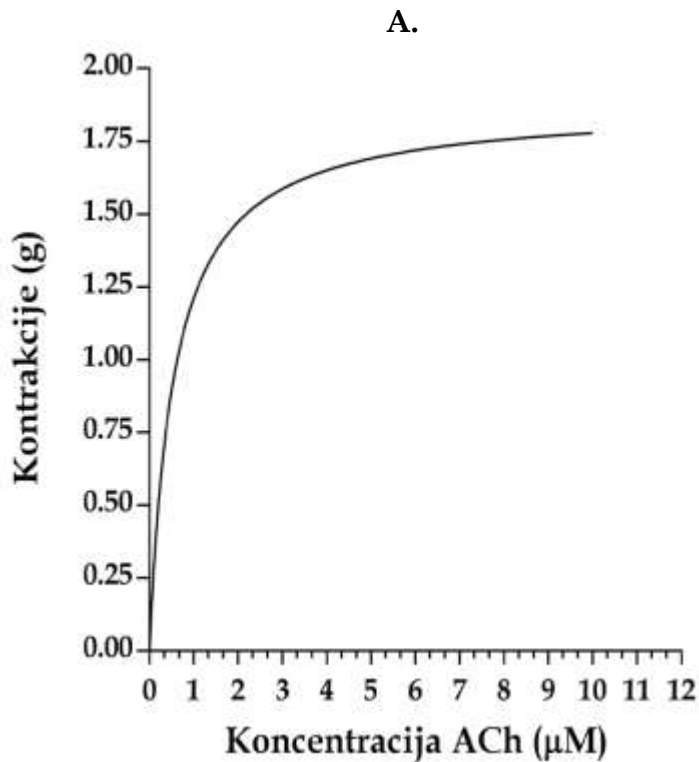
Kontraktilnost ileuma je najpre ispitana sa EFS, a zatim su kontrakcije izazivane nizom rastućih koncentracija ACh (0,1; 0,3; 1; 3; 10 μM). Zapaža se, da sa povećanjem koncentracije ACh dolazi do povećanja visine kontrakcija ileuma i da je priraštaj efekta najveći posle prve koncentracije ACh. Posle primene raspona doza ACh, kontraktilnost ileuma je još jednom ispitana sa EFS.



Kontraksije izolovanog ileuma pacova

- A. kontrakcije izazvane električnom poljnom stimulacijom (EFS) pre primene rastućih koncentracija ACh
- B. kontrakcije izazvane primenom rastućih koncentracija ACh (0,1; 0,3; 1; 3; 10 μM), na osnovu kojih je određena srednja efektivna koncentracija (EC_{50})
- C. kontrakcije izazvane električnom poljnom stimulacijom (EFS) posle primene rastućih koncentracija ACh

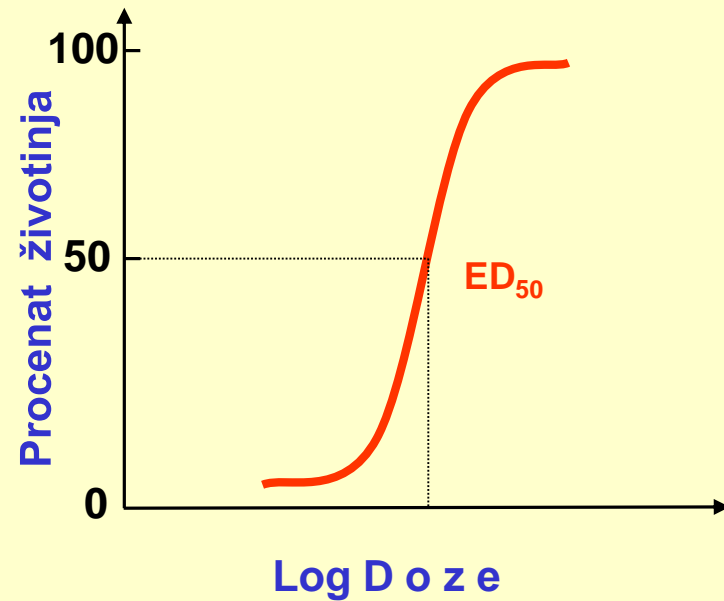
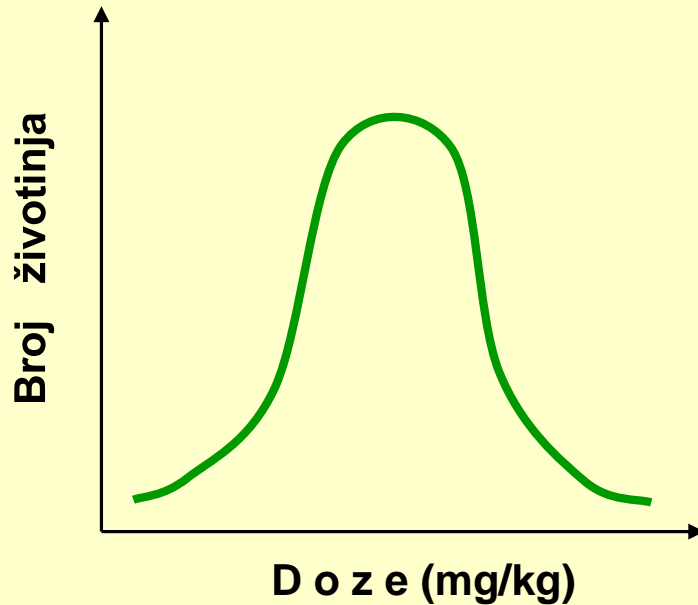
Transformacija
hiperbole (A.) → sigmoidnu krivu (B.)
za kontrakcije izolovanog ileuma pacova izazvane
rastućim koncentracijama ACh (0,1; 0,3; 1; 3; 10 μM)



Ovakva transformacija krive predstavlja način matematičkog modelovanja bioloških procesa, sa ciljem da se u koordinatnom sistemu mogu upoređivati doza-efekat sigmoidne krive dva ili više lekova.

Kvantalni odnos doze i efekta (sve ili ništa)

- Ispituje se na većem broju (populaciji) životinja.
- Registruje se pojava (**da li efekta ima ili nema**), a ne intenzitet farmakološkog efekta.
- **Sa povećanjem primenjene doze leka, povećava se broj jedinki kod kojih lek ispoljava efekat.**



Eksperiment II

KVANTALNI (“sve ili ništa”) ODNOS DOZE I EFEKTA

Prikaz letalnog efekta rastućih doza pentetrazola

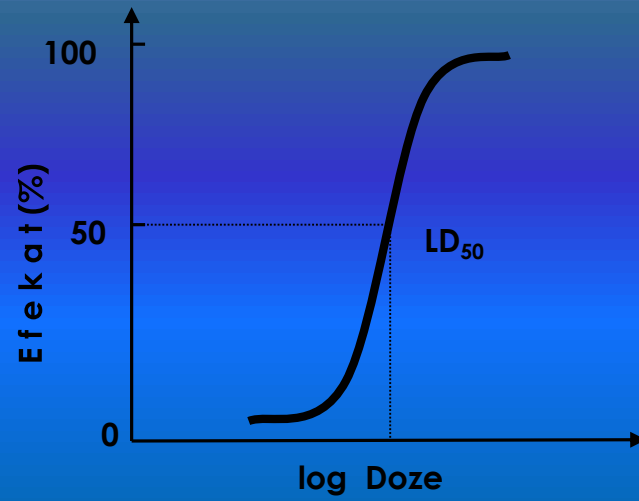
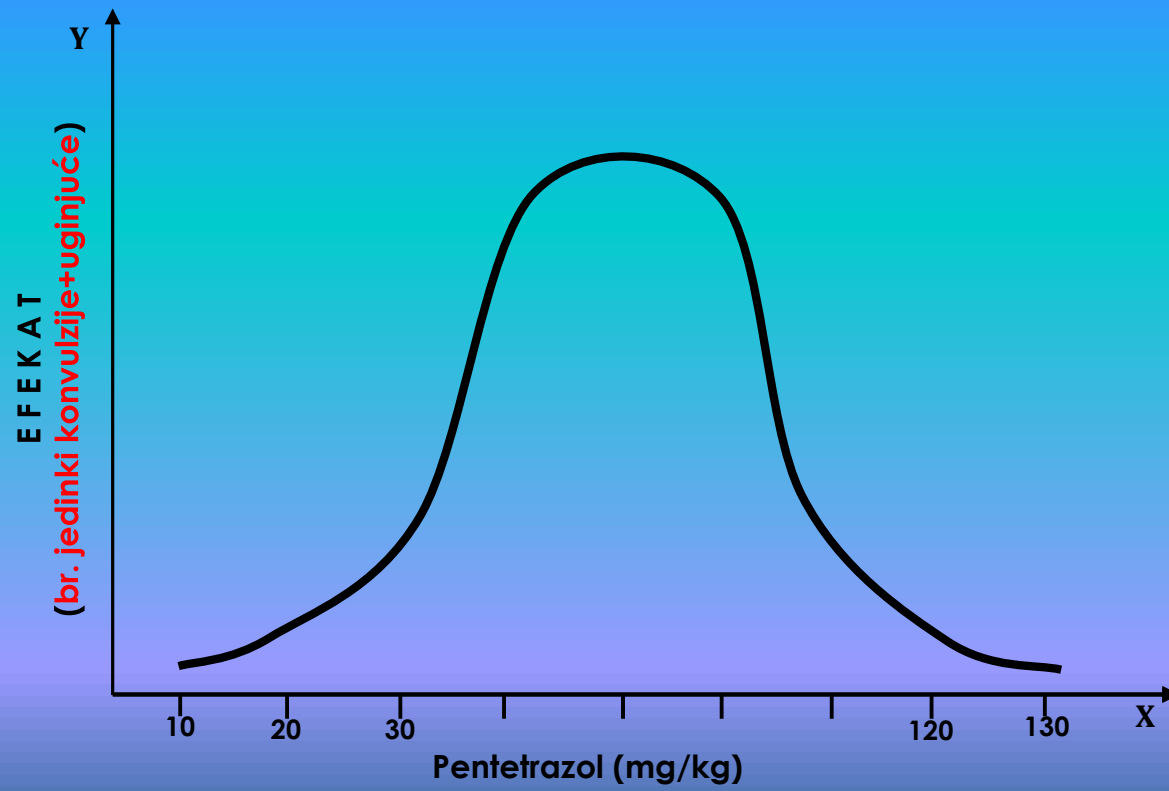
➤ eksperimentalna životinja:

pacov, n=130 (13 grupa x 10 pacova)

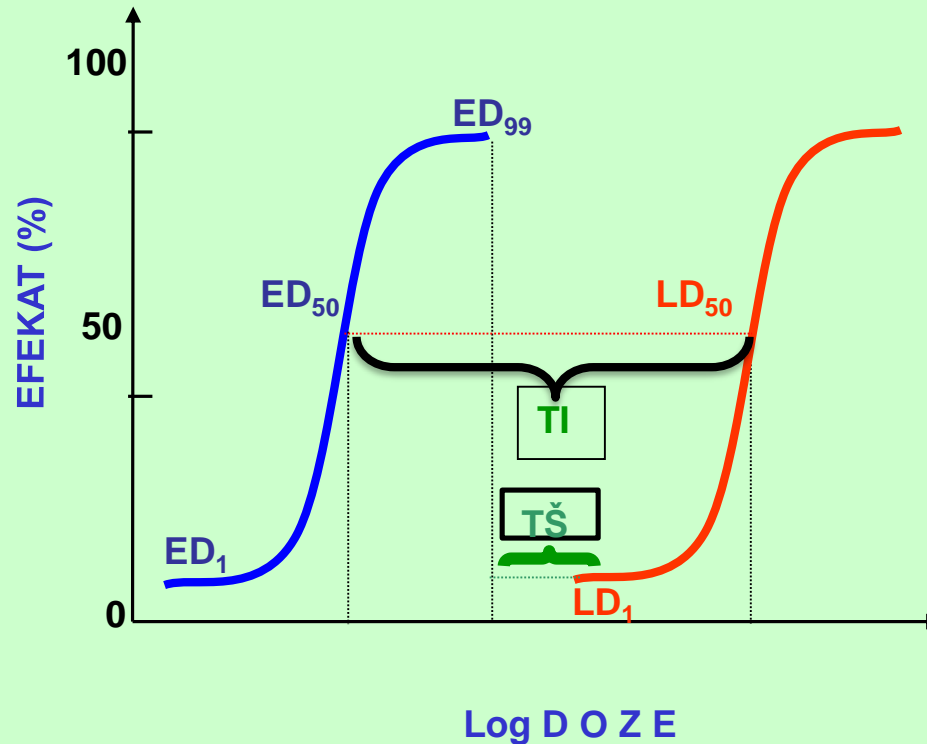
➤ dejstvena supstanca:

pentetrazol (ekscitans CNS-a) i.p. aplikacija
(13 doza: 10, 20, 30,,130 mg/kg t.m.)

➤ prati se: **konvulzije+uginuće životinja**



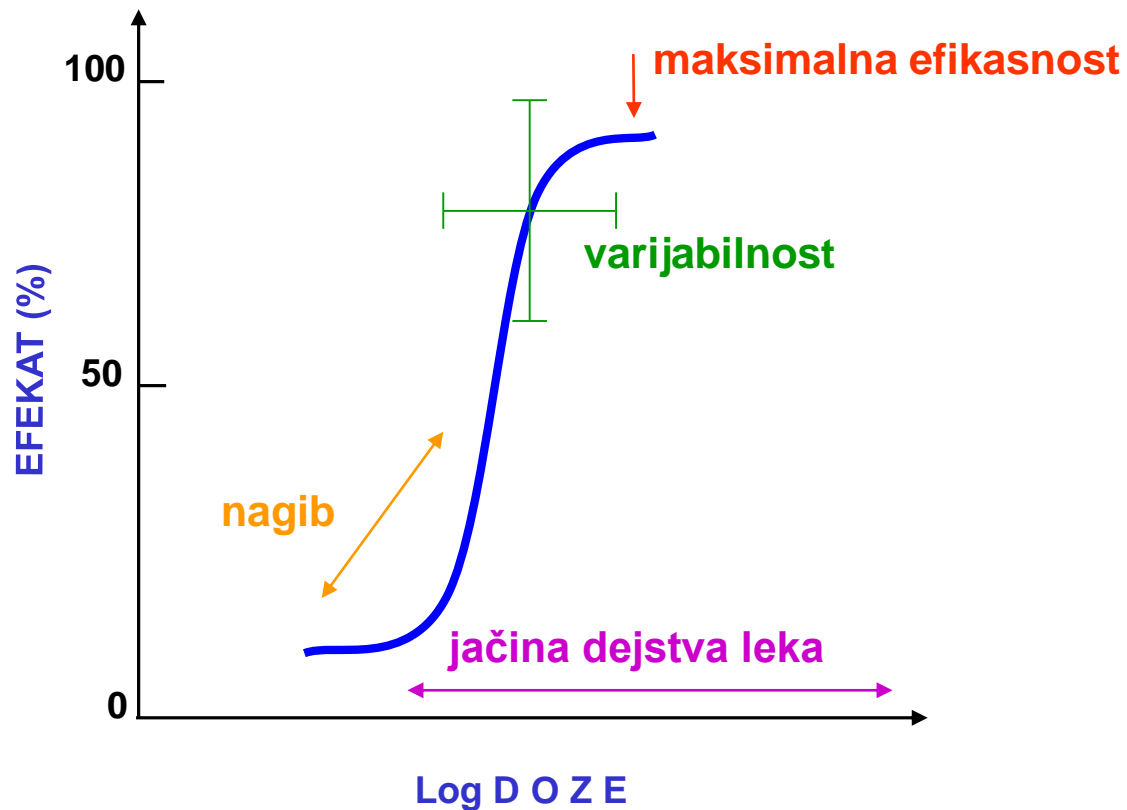
Terapijski indeks i terapijska širina leka



$$\text{Terapijski indeks} = LD_{50}/ED_{50}$$

$$\text{Terapijska širina} = LD_1/ED_{99}$$

Farmakodinamski parametri leka



Kvantifikacija biološke aktivnosti preko farmakodinamskih parametara

- Afinitet
- Efikasnost
- Ortosterno vs alosterno vezivanje
- Brzina disocijacije leka sa ciljnog mesta dejstva

AFINITET

-Afinitet leka za receptor definiše snagu interakcije između ove dve vrste molekula.

-Afinitet leka za receptor kontrolišu termodinamički parametri: entalpija (kao promena toplote), i entropija (kao promena u stanju uređenosti sistema).

-Kombinacija hemijskih sila (elektrostatičkih, vodoničnih, Van der Waalsovih, hidrofobnih) obezbeđuje da se molekul leka “veže” za određenu poziciju u okviru “veznog džepa” proteina. To je pozicija minimalne slobodne energije.

-Molekul leka ne “boravi” statično u jednoj uniformnoj poziciji: kako varira termalna energija sistema, lek se približava i odvaja od površine proteina.

LEK

LEK

ORTOSTERNO

E

ALOSTERNO

P

I

