



# **Kvantitativni aspekti dejstva leka**

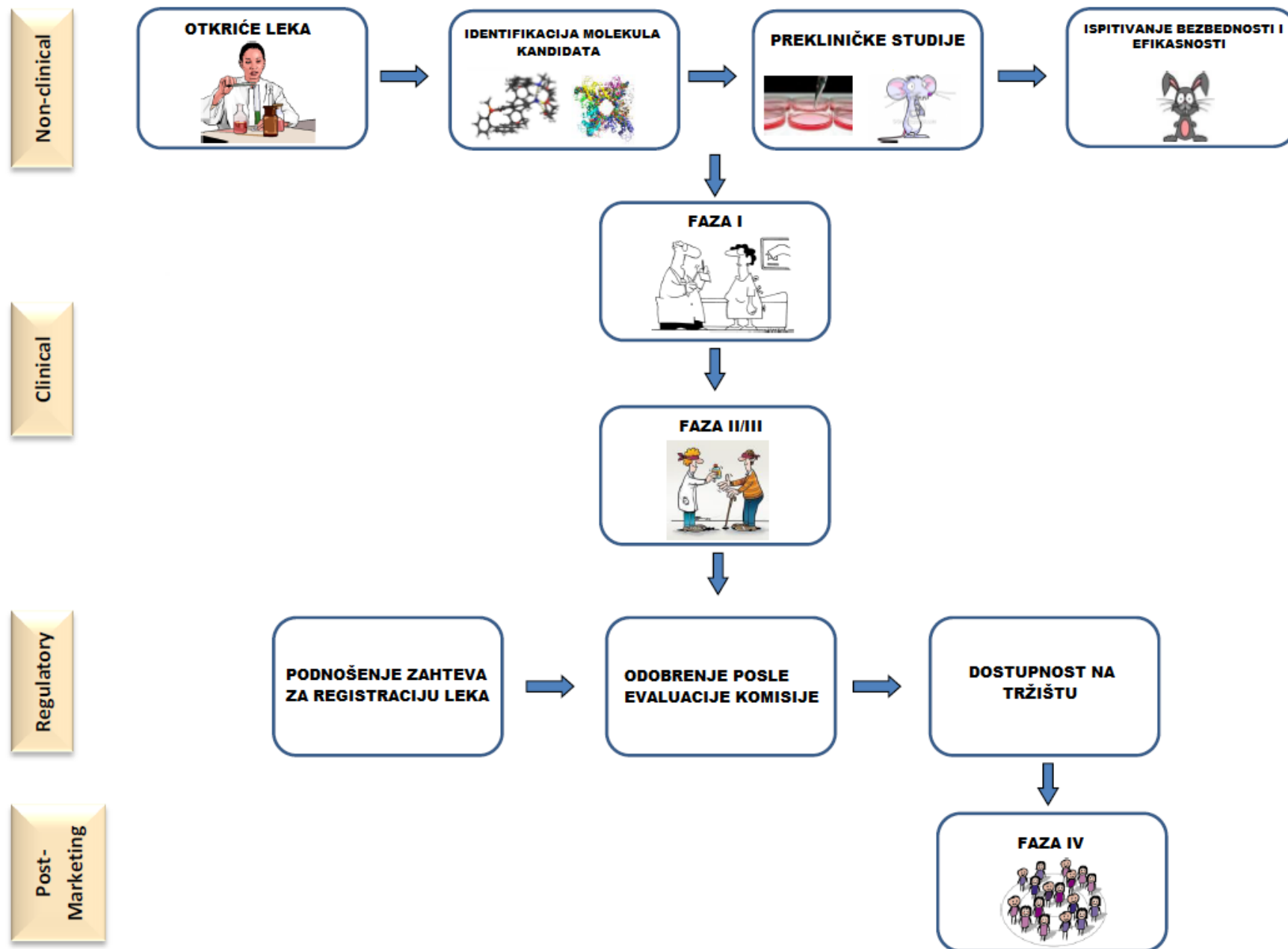
**Prof. dr Saša Trailović**

- 
- **Farmakološka dejstva lekova se karakterišu kvantitativnim promenama fizioloških funkcija organizma.**
    - **Pojačanjem neke funkcije ili njenim smanjenjem.**
  - **Stepen odstupanja u odnosu na stanje funkcije u trenutku primene leka označava se jačinom ili intezitetom dejstva.**
  - **Jačina dejstva leka zavisi od doze.**
    - **Aдекватnim doziranjem stepen stimulacije ili depresije određene funkcije može se regulisati u izvesnim granicama.**
    - **Ovako se postiže normalizovanje pojedinih funkcija.**

# RAZVOJ NOVOG LEKA



EUROPEAN MEDICINES AGENCY



# DOZE I DOZIRANJE LEKOVA

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



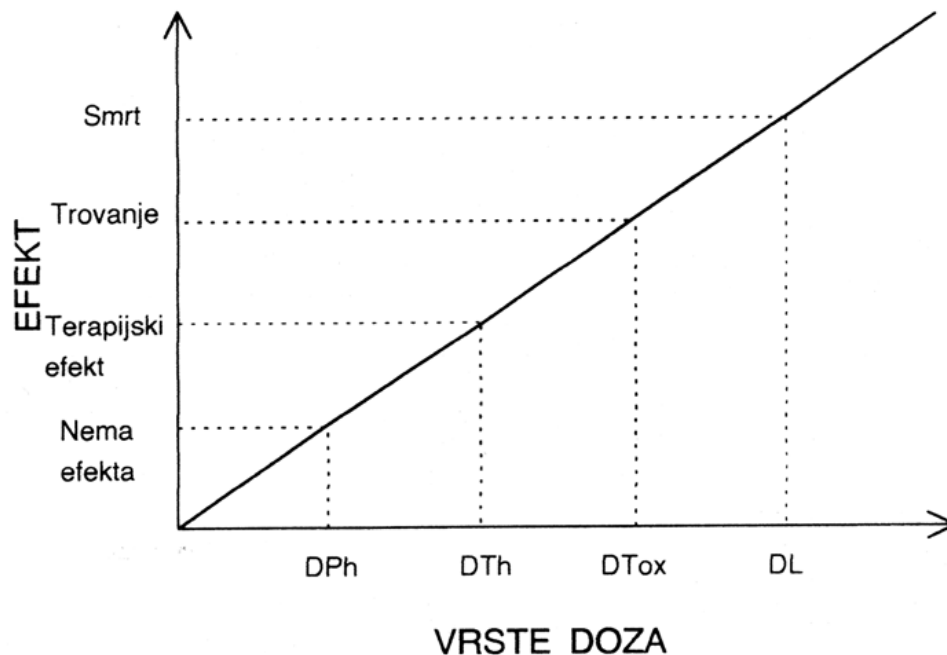
## ■ **Vrste doza (na osnovu *veličine doze*)**

- **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.
  - Obeležava se sa  $ED_1$ ,  $ED_{50}$  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 svih pomenutih vrsta doza zavisi od postignute koncentracije leka na mestu dejstva u organizmu.
- Od upotrebene doze zavisi da li će efekt leka uopšte nastati, da li će on biti terapijski koristan ili će prouzrokovati znake trovanja.



- 
- **Efekti raznih vrsta doza mogu dobro da se pokažu na primeru barbiturata.**
    - **Fiziološka doza ne prouzrokuje bilo kakve vidljive efekte.**
    - **Terapijska doza, u zavisnosti od veličine, prouzrokuje samo blago umirenje (sedacija), hipnotički efekat (san) ili opštu anesteziju.**
    - **Toksične doze barbiturata prouzrokuju duboku komu.**
    - **Letalne doze prouzrokuju smrt.**

■ **Dnevna doza je količina leka koja se daje životinji u toku jednog dana.**

- **U zavisnosti od farmakodinamskih karakteristika leka ona se deli na više pojedinačnih srednjih terapijskih doza.**
- **Frekvenicja primene je različita.**





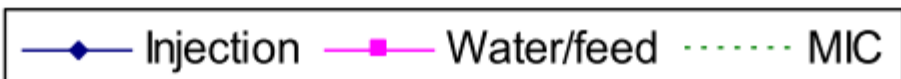
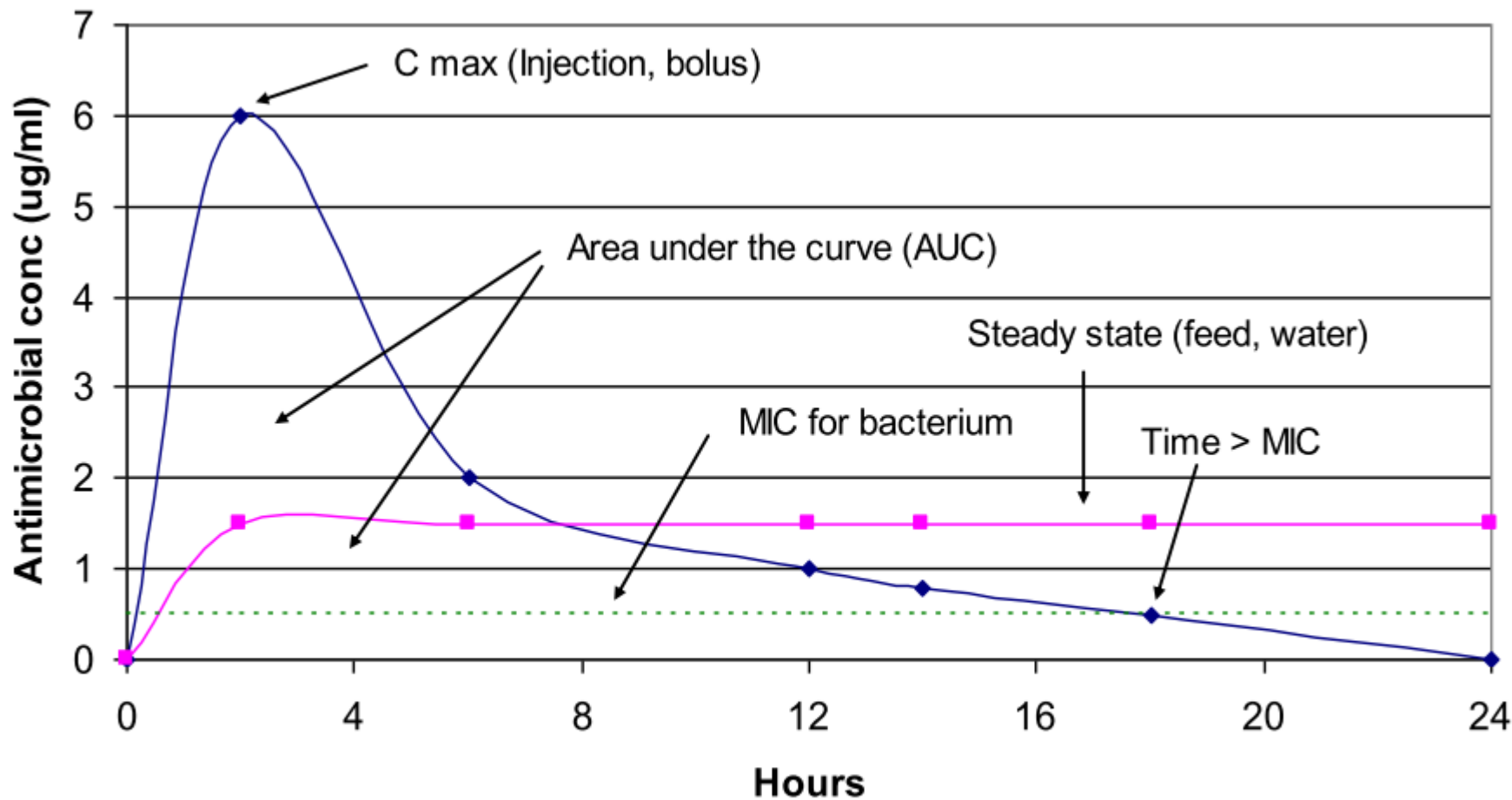
# Koncentracijski zavisni antibiotici

- Za ovu grupu antimikrobnih lekova (fluorirani hinoloni, aminoglikozidi) neophodno je da dostignu visoke koncentracije na mestu delovanja (max conc/MIC).
- Optimalni efekt ispoljavaju kada im je koncentracija  $\geq 10$  puta veća od MIC za ciljne mikroorganizme na mestu infekcije.

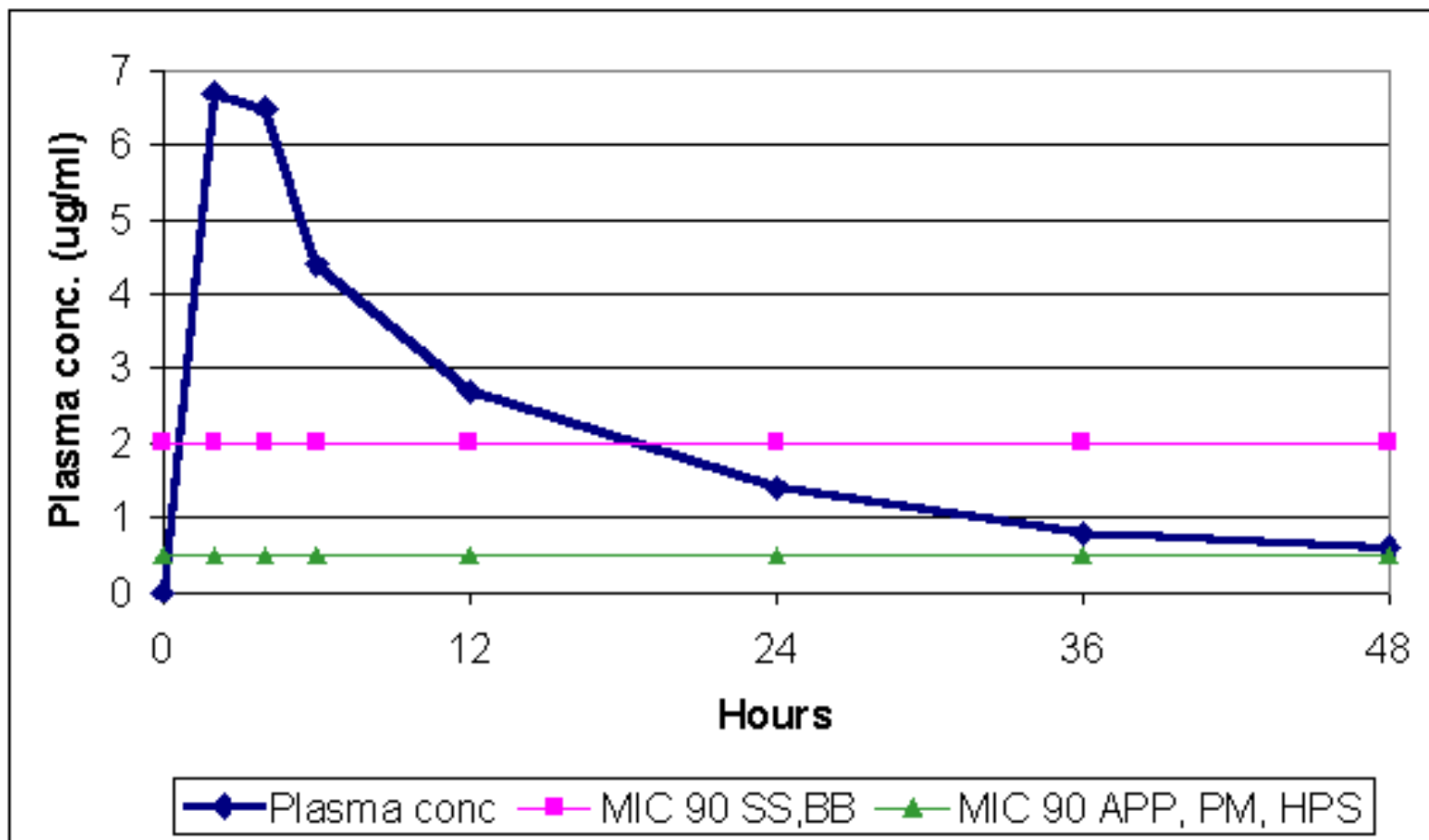
# Vremenski zavisni antibiotici

- **Antimikrobni efekt ove grupe antibiotika (beta-laktamski, makrolidi, klindamicin) zavisi od dužine vremena koje provedu na receptorima u koncentraciji iznad vrednosti MIC.**
- **Optimalni efekt ostvaruju ukoliko im je koncentracija iznad vrednosti MIC tokom 50% ili više doznog intervala  $t > MIC$ .**





- **Dozni interval je razmak između dve aplikacije leka, odnosno dve pojedinačne doze leka i on mora da bude takav da obezbedi konstantnu maksimalnu koncentraciju leka u plazmi.**
- **Zavisi od poluvremena eliminacije ( $t_{1/2}$ ) i treba da iznosi  $4 \times t_{1/2}$ .**



- **Koncentracija florfeniklola u plazmi svinja posle i.m. aplikacije doze od 15mg/kg.**

- 
- **Velike individualne varijacije su razlog da se kod iste životinjske vrste raspon terapijskih doza kreće od *minimalne*, preko *srednje* do *maksimalne*.**
  - **Neki lekovi se doziraju tako što je početna doza mala ali se vremenom povećava (barbiturati i benzodiazepini)**
  - **Kod nekih lekova terapija se počinje većom pojedinačnom terapijskom dozom, koja se naziva udarna doza (lekovi sa dugim poluvremenom eliminacije)**
    - **Zatim se primenjuje manja doza – doza održavanja (sulfonamidi i digitalisi).**

- 
- **Kod nekih lekova ne postoji unapred precizno određena doza, već se vrši doziranje do efekta, ili doziranje prema postignutom efektu (barbiturati).**
  - **Treći važan parametar doziranja je trajanje terapije.**
    - **Dovoljno dugo da se bolesno stanje prevede u zdravo.**
    - **Nekada terapija traje čitav život (srčana insuficijencija, hipertenzija, epilepsija).**

## **Izražavanje doza lekova**

- **Doze lekova se najčešće izražavaju u mg/kg telesne mase pacijenta.**
- **Neki antibiotici, hormoni i vitamini doziraju se u internacionalnim jedinicama (iu).**
- **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.**



# Faktori koji utiču na dozu i doziranje

## ■ Vrsta životinje

- Ista doza leka može kod različitih vrsta životinja da ispolji efekte koji se *kvalitativno* i *kvantitativno* razlikuju.
- Razlike efekta laka mogu biti uslovljene anatomskim ili fiziološkim razlikama između vrsta.





## ■ **Rasa**

- **Unutar iste vrste pojedine rase mogu da ispolje različitu osetljivost prema lekovima.**

## ■ **Individualne varijacije**

- **Hiperreaktivi, normoreaktivni i hiporeaktivni.**

## ■ **Telesna masa**

- **Najprecizniji način određivanja doze.**



## ■ **Uzrast**

- **Doziranje kod mladunčadi se najčešće razlikuje!**
- **Korekcija doza je neophodna**
  - **Najčešće se radi tako što se telesna masa mlade životinje podeli sa telesnom masom odrasle ili se uzrast mlade podeli sa uzrastom odrasle životinje.**

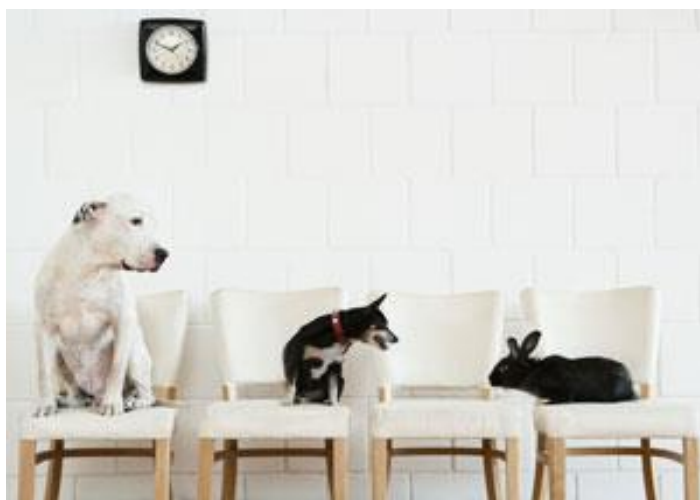
## ■ **Temperament**

- **Značajan pre svega kod lekova koji deluju na CNS.**

## ■ **Pol i fiziološka i patološka stanja.**

# Individualno i grupno doziranje lekova

- Individualno doziranje pre svega kod malih životinja.
- Grupno doziranje kod ekonomski iskoristljivih životinja
  - Metafilaksa
  - Pulsno doziranje



# 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 egzaktno proučavanje odnosa doze i efekta koriste se jednostavni biološki sistemi, kao što su na primer izolovani organi eksperimentalnih životinja (ileum, srce, krvni sud, skeletni mišić).

- 
- **Daleko je teže sprovesti ispitivanje odnosa doze i efekta na intaktnom organizmu, jer se tada dejstvu leka suprostavljaju mnogi fiziološki regulatorni mehanizmi.**
  - **Ukoliko se intaktnoj eksperimentalnoj 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.**



# Farmakološka laboratorija za farmakodinamska ispitivanja



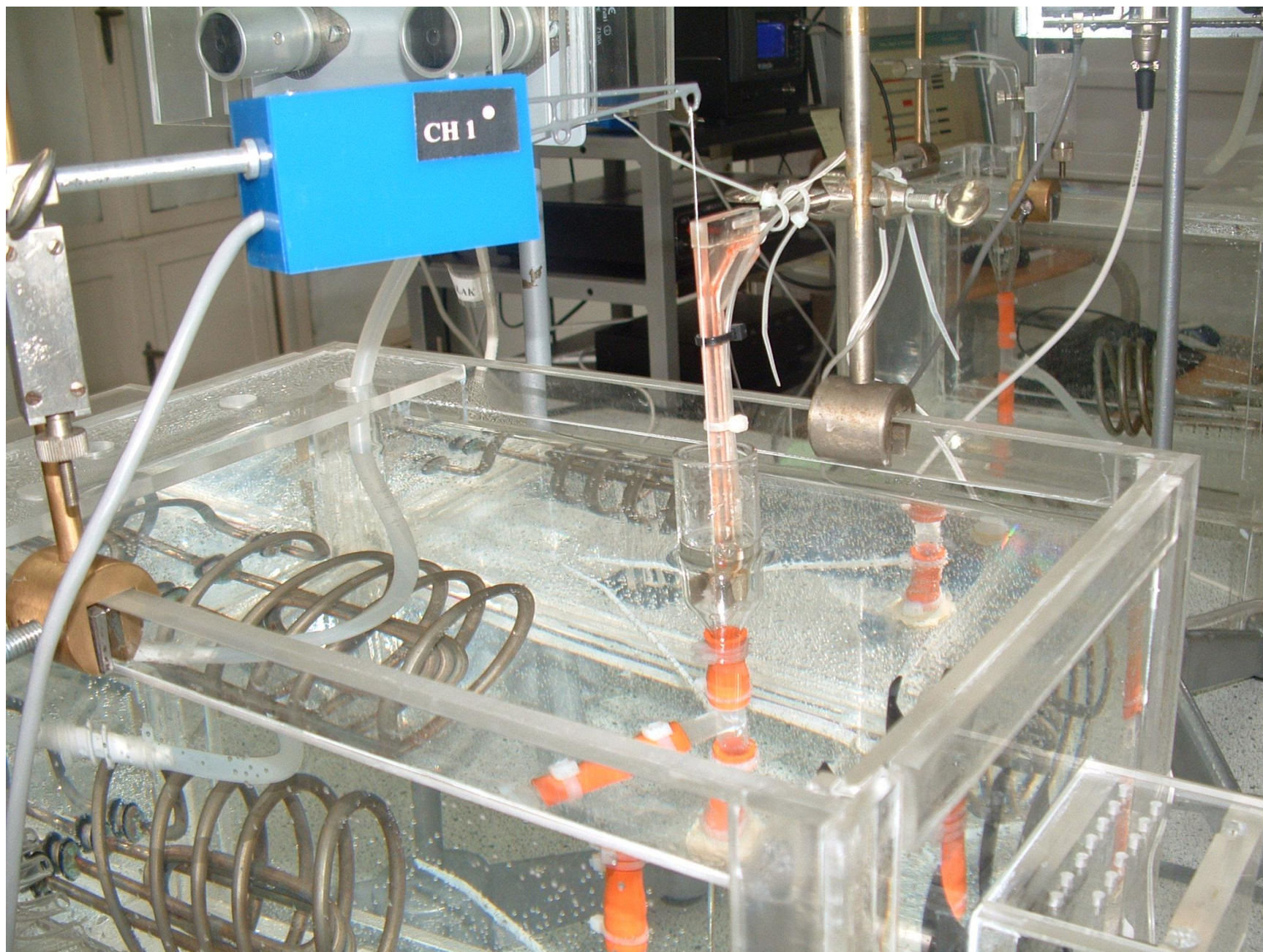












## **Stupnjeviti ili postepeni odnos doze i efekta**

- **Stupnjeviti odnos doze i efekta 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.**
- **Stepen 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.**

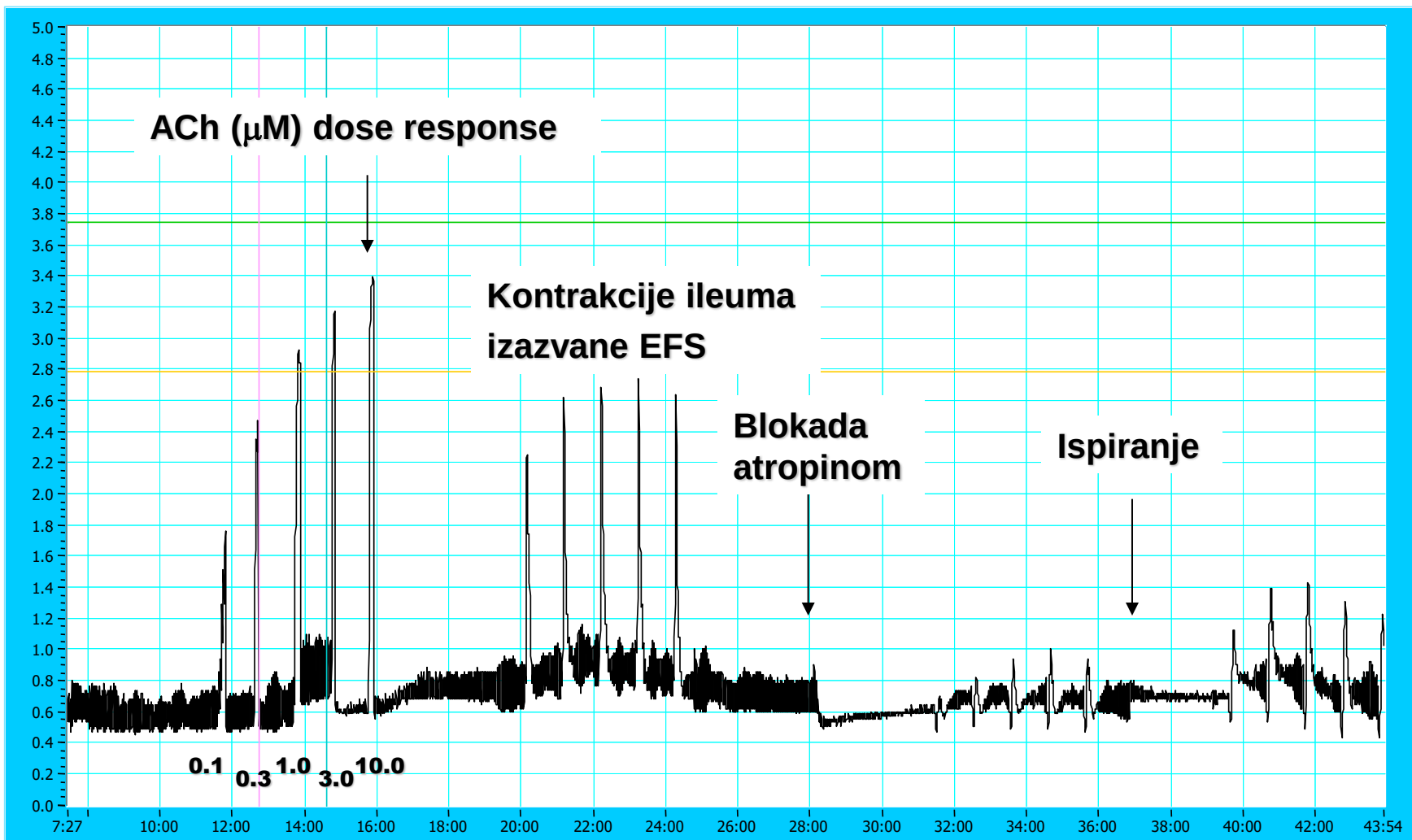
## ACh ( $\mu\text{M}$ ) dose response

Kontrakcije ileuma  
izazvane EFS

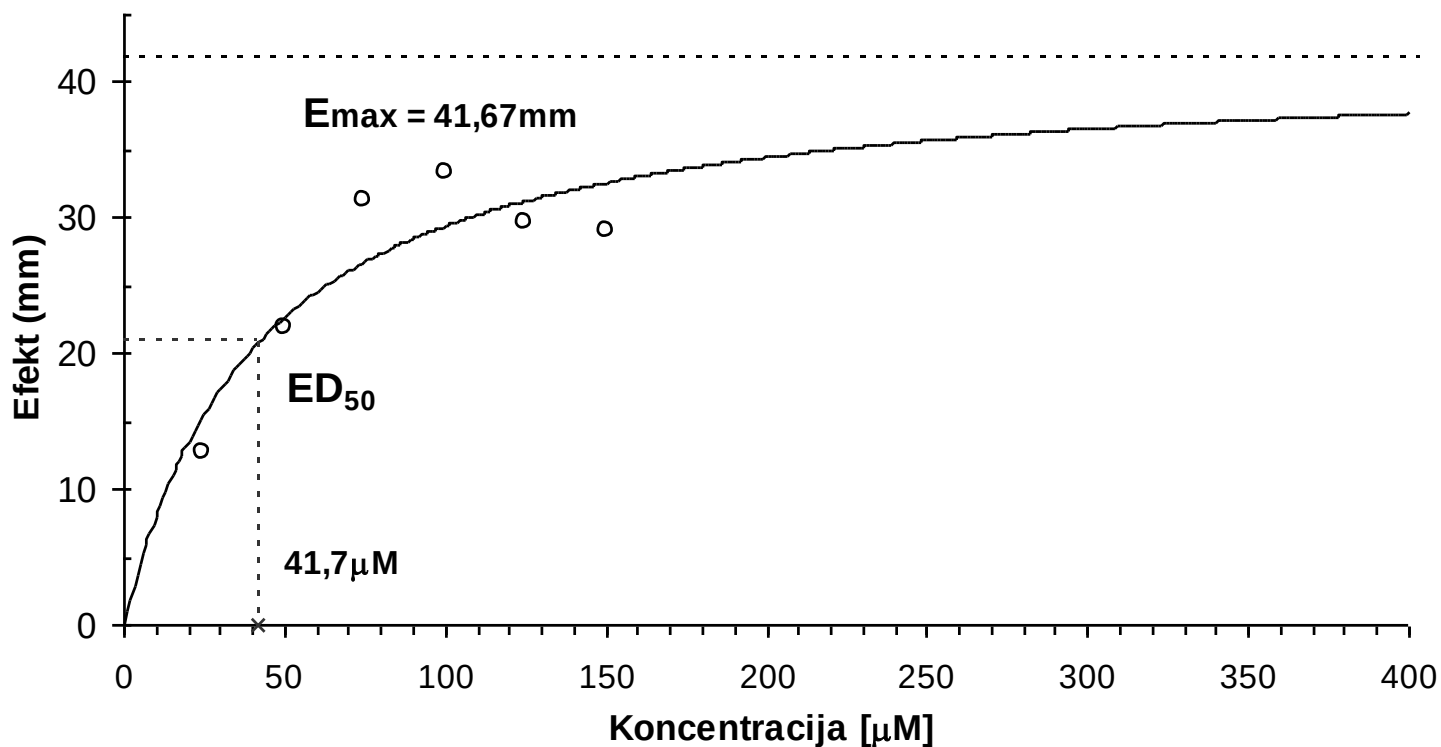
Blokada  
atropinom

Ispiranje

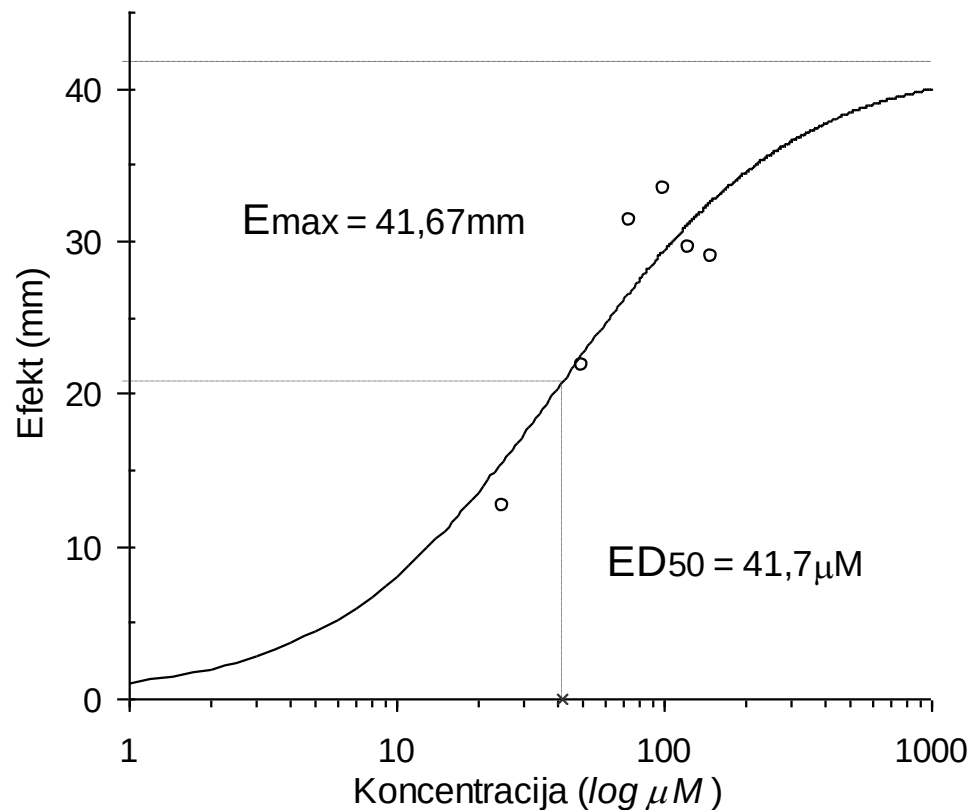
0.1 0.3 1.0 3.0 10.0



- Grafički se odnos doze i efekta može da predstavi hiperbolom (ako se na apscisu nanese doze u aritmetičkim veličinama) ili sigmoidnom krivom (ako se doze leka na apscisi predstave na logaritamskoj skali).



- 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 eksperimentalnih životinja (na primer ileum, krvni sud i dr.), na kojima je lako i precizno utvrditi 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**:



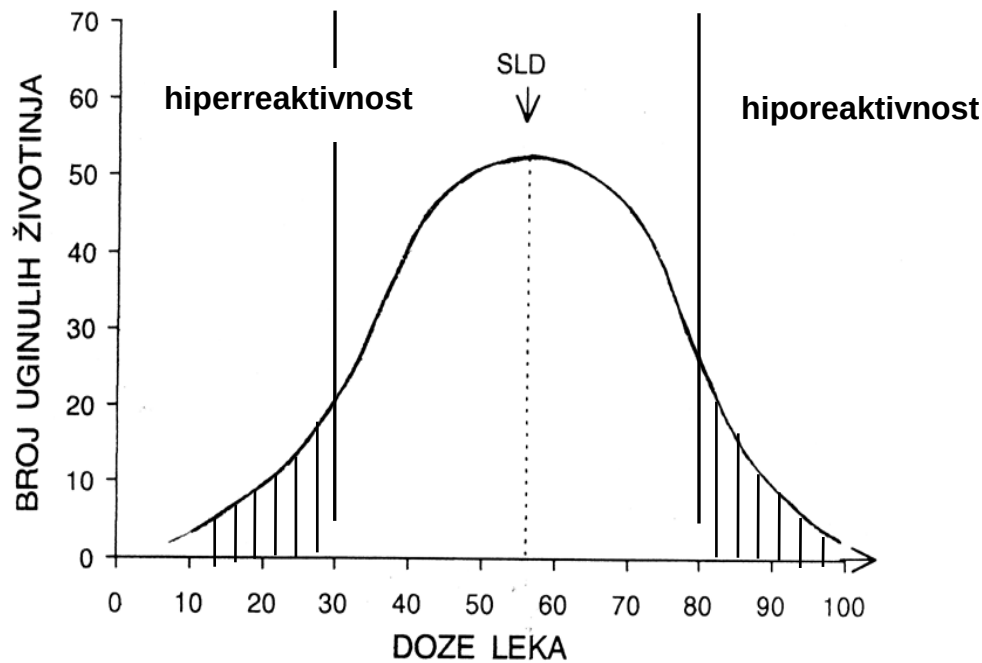


- 
- **Eksperimentalne metode sa radioligandima omogućavaju da se receptor specifično veže (“okupira”) karakterističnim afinitetom.**
    - **U ove svrhe se koriste kako agonisti tako i antagonisti specifičnih receptora.**
  - **Najnovija metoda kloniranja receptora i njihove ekspresije na odgovarajućim platformama je još efikasnija.**
  - **Istraživanja su nesumnjivo potvrdila da stupnjeviti odnos doze i efekta nastaje kao posledica vezivanja sve većeg i većeg broja receptora.**
  - **Matematičkim proračunima može da se dobije skoro idealna korelacija između postignutog efekta i broja zauzetih receptora.**

## Kvantalni odnos doze i efekta

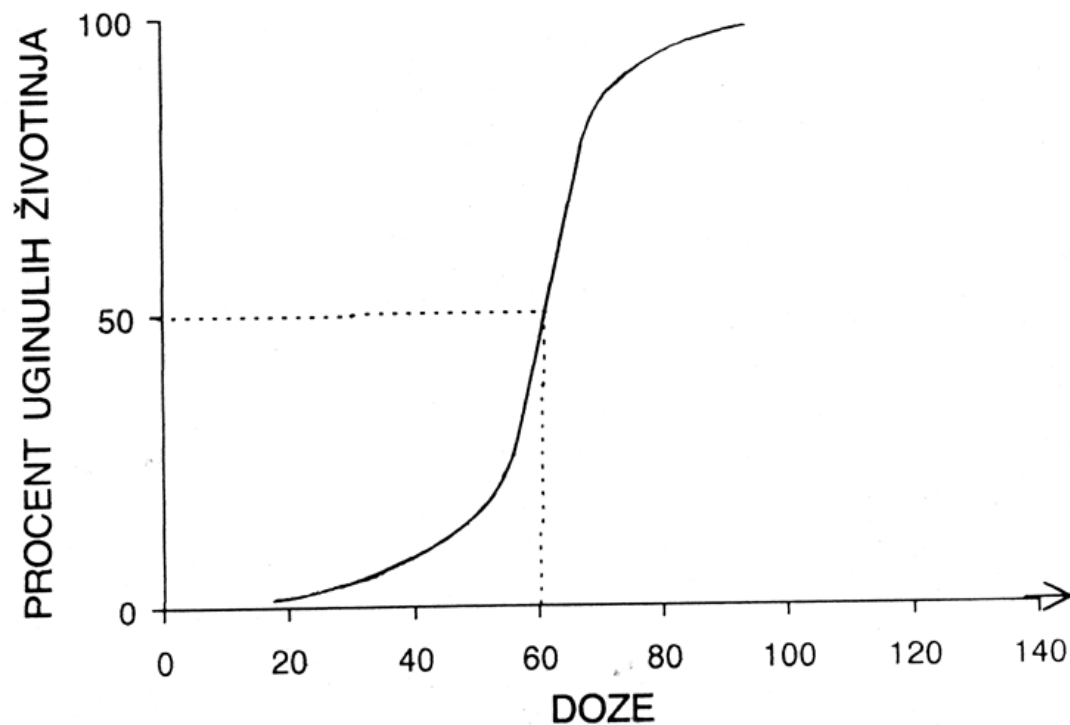
- Kvantalni odnos između doze i efekta (ili odnos “sve ili ništa”) postoji kada se sa povećanjem doze povećava *broj bioloških jedinki* koje reaguju na lek.
- Nasuprot ovome, kod stupnjevitoog odnosa doze i efekta se sa povećanjem doze povećava intenzitet efekta *jednog biološkog sistema* (tkiva, organa, jednog organizma).
- Kvantalni odnos se ispituje na većem broju (populaciji) životinja, dok se stupnjeviti odnos prati na jednoj jedinki ili jednom organu.
- U kvantalnom odnosu jedna određena doza leka nema uvek isti efekat kod svih ispitivanih životinja, bez obzira što su one iste vrste, istog uzrasta, iste telesne mase itd. što se objašnjava individualnim varijacijama.
- 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 (na primer, konvulzije) ili ne reaguje (na primer, 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*.**



- **Gauss-ova kriva pokazuje distribuciju akutnih letalnih doza u većoj grupi eksperimentalnih životinja.**
- **Za manji broj životinja dovoljna je i mala doza leka pa da prouzrokuje letalni ishod.**
- **Nasuprot ovome, za mali broj životinja potrebno je aplikovati velike doze da bi se izazvao letalni ishod.**
- **Najveći broj životinja uquine posle primene tzv. srednje letalne doze (SLD).**
- **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.



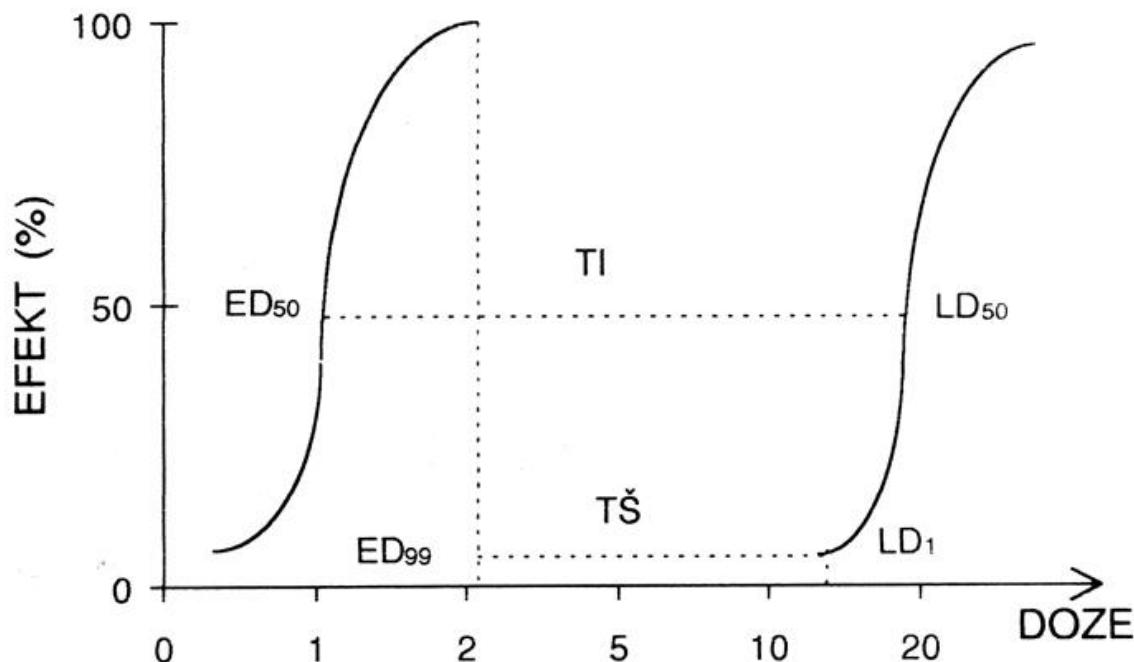
- Ovako dobijen grafički prikaz je ustvari *kumulativna kriva* kvantalnog odnosa doze i efekta, i ona je uvek sigmoidnog tipa.
- Kriva postaje još strmija i skoro linearna ako se doze na apscisi nanese na logaritamskoj skali.
- Analiza dobijenih rezultata je pouzdanija ako se koristi logaritamski način grafičkog prikazivanja.
- Na isti način se može odrediti i srednja efektivna ili terapijska doza ( $ED_{50}$ ), tj. ona količina leka koja kod 50% eksperimentalnih 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

- Svaki lek ima bar dve kvantalne dozno-efektne krive, jednu za terapijski a drugu za toksični efekt.
- Relativna sigurnost primene leka se može procenti odnosom između doza koje prouzrokuju letalni i željeni terapijski efekat.
- Ova granica sigurnosti se naziva **terapijski indeks (TI)**.
- *Terapijski indeks* (TI) predstavlja količnik između srednje letalne i srednje efektivne doze  $TI = LD_{50}:ED_{50}$ .
- On je vrlo značajan pokazatelj za praktičnu primenu leka.
- Ukoliko je vrednost ovog indeksa veća, utoliko je više verovatno da će lek prouzrokovati manje neželjenih i toksičnih efekata, odnosno da mu je sigurnija primena.

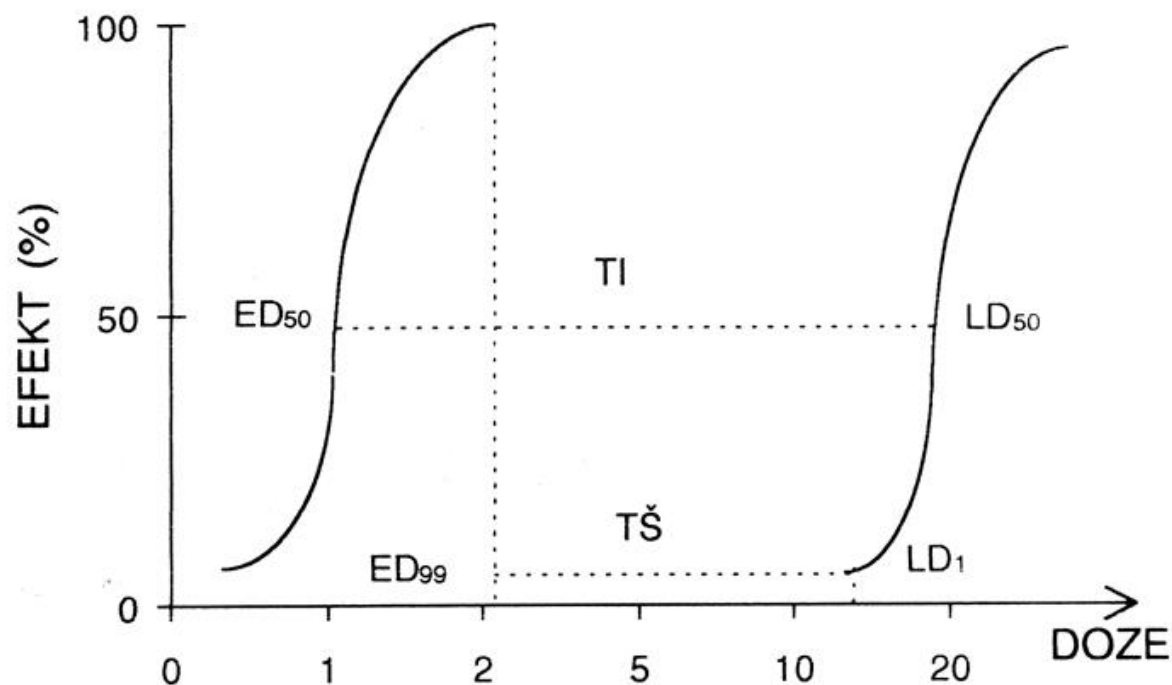


- Na osnovu iskustva se zna da potencijalno korisni lekovi treba da imaju **terapijski indeks najmanje 10**, i više.
- Ovo praktično znači da dozno-efektne linije koje prikazuju efekat leka i njegovu toksičnost treba da budu što udaljenije jedna od druge u kordinatnom sistemu.
- To znači da vrednosti za  $ED_{50}$  i  $LD_{50}$  treba da se kvantitativno značajno razlikuju jedna od druge.



•Nijedan lek, ma koliko bio aktivan i efikasan, ne može da se primeni u terapijske svrhe ako ima mali terapijski indeks, tj. ako mu je terapijska doza vrlo blizu toksične doze.

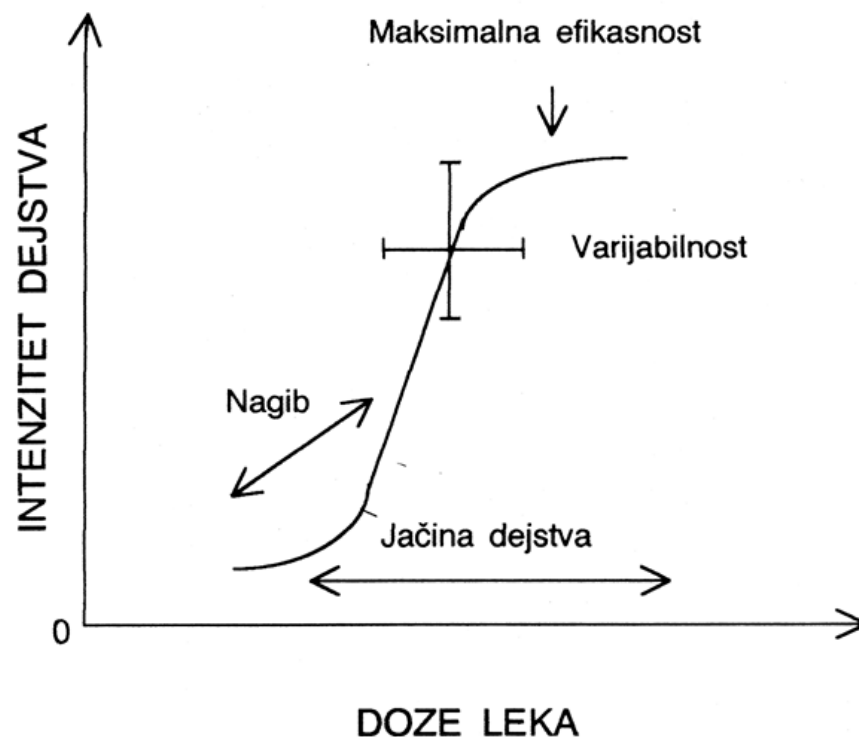
- Idealno tačan terapijski indeks se može dobiti samo ako su dozno-efektne linije za terapijski efekat i smrtnost paralelne.
- Pošto srednje doze ( $ED_{50}$  i  $LD_{50}$ ) ne upućuju na nagibe krivih za terapijske i toksične efekte, to terapijski indeks sam po sebi nije dovoljan za pravu procenu sigurnosti 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**.



- **Terapijska širina** 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 se prilikom terapijske primene leka dostiže toksične i letalne doze.
- U praksi se ponekad terapijska širina leka smatra kao zona sigurnosti terapijske primene ili razlika između toksične doze nekog leka i njegove srednje terapijske doze.
- U toku uvođenja novih lekova veliki broj novosintetisanih supstanci mora da bude odbačen zbog izuzetno malog terapijskog indeksa i male terapijske širine.
- Dalja istraživanja se nastavljaju samo sa onim supstancama kod kojih su ovi parametri dovoljno veliki da garantuju bezopasnu terapijsku primenu.

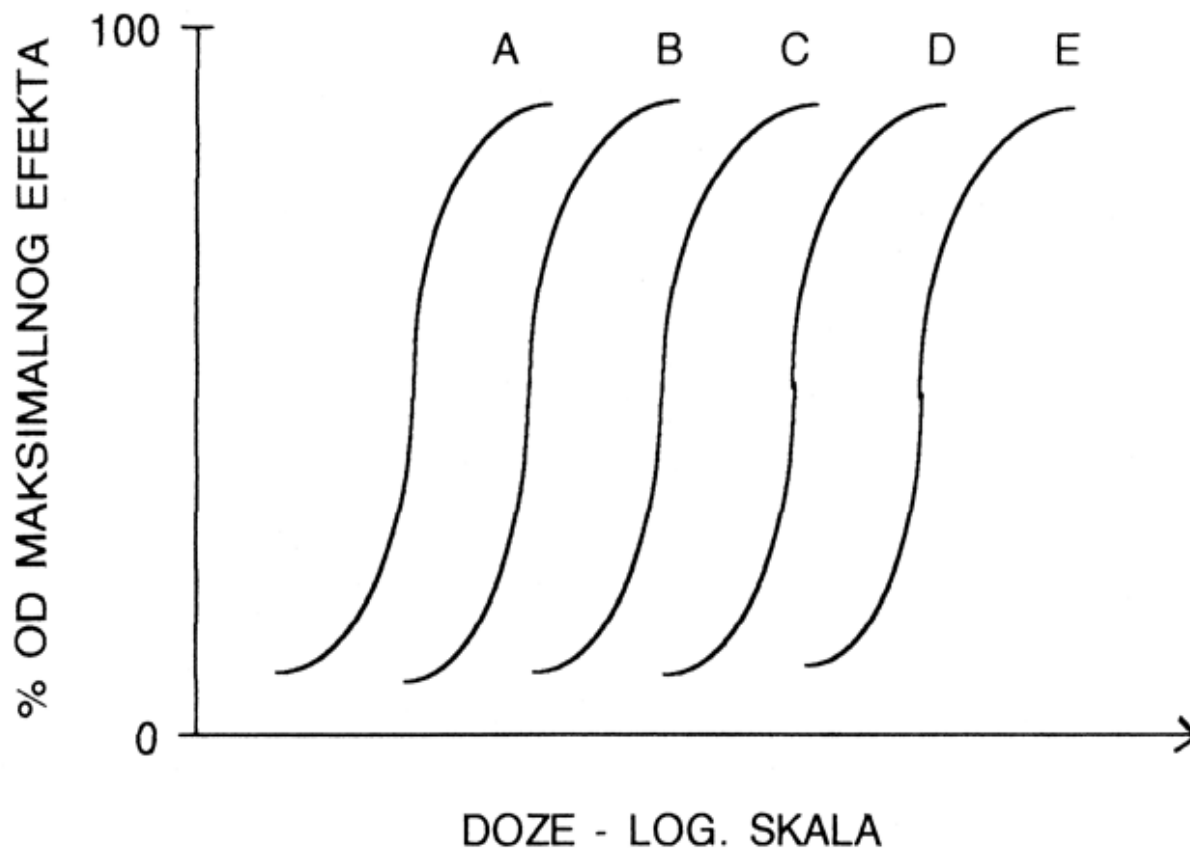
# **FARMAKODINAMSKI PARAMETRI LEKA: JAČINA DEJSTVA, MAKSIMALNA EFIKASNOST, INDIVIDUALNE VARIJACIJE I NAGIB KRIVE**

- **Svaka dozno-efektna linija, bez obzira na koji način grafički prikazana, pokazuje četiri značajna farmakodinamska parametra:**
  - **jačinu dejstva,**
  - **maksimalnu efikasnost,**
  - **individualne varijacije,**
  - **nagib.**



- **Kriva koja prikazuje odnos doze i efekta leka.**
- **Na njoj su prikazana četiri značajna farmakodinamska parametra: jačina dejstva (“potency”), maksimalna efikasnost, varijabilnost i nagib krive.**
- **Na apscisi su nanese doze leka, a na ordinati intenzitet dejstva.**

- **Jačina dejstva** (“potency”) je pokazatelj afiniteta leka za farmakološki receptor.
  - Ona se može videti na osnovu položaja dozno-efektne krive na doznoj skali (apscisi).
  - U velikom broju udžbenika farmakologije i ostalih farmakoloških publikacija za ovaj parametar se upotrebljava izraz *afinitet*.
  - 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.

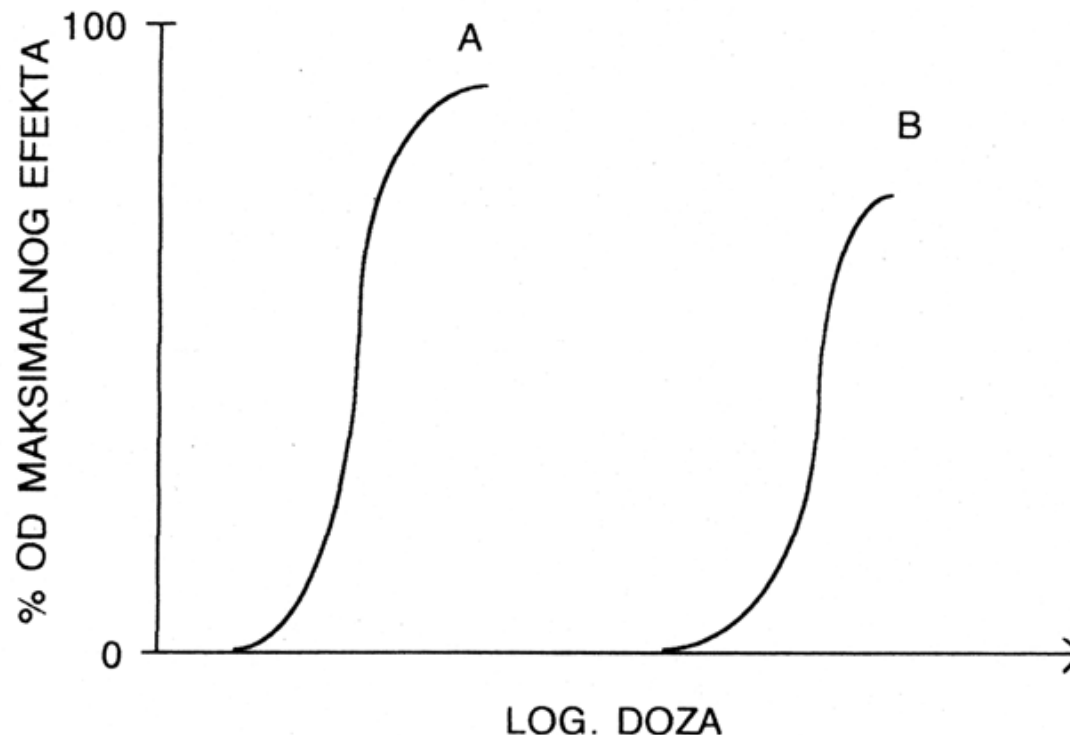


- **Lek B je četiri puta jači od leka D.**
- **Po afinitetu prema receptorima lek A ima najveći, a lek E najmanji afinitet za receptore, tj. lek A ima najjače a lek E najslabije dejstvo.**

- 
- **Prikaz dozno-efektnih linija grupe lekova sa istim mehanizmom dejstva a različitom jačinom dejstva.**
  - **Za praktičnu primenu leka, ovaj parametar (jačina dejstva, afinitet) nije od velikog značaja jer je sasvim svejedno 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 raznih bioloških jedinki može da postoji hiperreaktivnost ili hiporeaktivnost prema leku.
  - Posledica hiporeaktivnosti su *tolerancija i tahifilaksija*.
- Osetljivost bioloških jedinki prema leku bitno zavisi od vezivanja leka za receptor, od afiniteta leka za receptor i od broja vezanih (okupiranih) receptora.

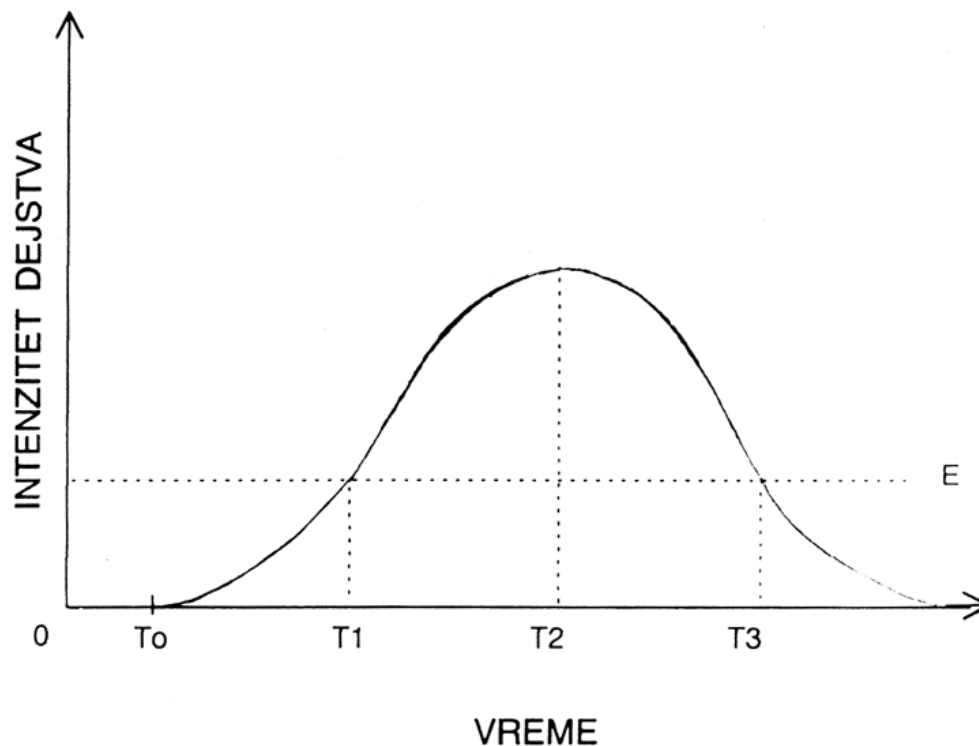
- **Duže prisustvo leka agoniste na nivou receptora uvek prouzrokuje njihovu nishodnu regulaciju, tj. smanjenje njihovog broja, a samim tim smanjuje se i osetljivost prema leku.**
- **Nasuprot ovome, duže prisustvo leka koji deluje kao antagonist na receptorima redovno prouzrokuje njihovu ushodnu regulaciju, tj. povećanje njihovog broja.**
- **To je razlog za povećanu osetljivost prema leku koji deluje kao agonist na receptore**
  - **na ovaj način se objašnjava dejstvo adrenergičkih  $\beta$ -agonista koje se smanjuje posle njihove duže primene, ali se znatno povećava posle dugotrajne primene adrenergičkih  $\beta$ -blokatora.**

- Na osnovu ovih podataka može da se zaključi da receptori za lekove nisu zauvek konstantne kompletne ćelije.
- Oni su uvek u dinamičkom stanju i njihov broj i afinitet, mogu da se menjaju pod dejstvom mnogih egzogenih i endogenih faktora.
- ***Nagib krive***, nagib dozno-efektne krive ukazuje na mehanizam dejstva lekova.
  - To isto važi i za krivu koja pokazuje odnos između broja radioligandom vezanih receptora i farmakološkog efekta.
  - 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 TRAJANJA**

- Brzina nastajanja dejstva leka zavisi od načina njegove primene i od farmakokinetičkih karakteristika, kao što su **brzina absorpcije, difuzije, raspodele i eliminacije.**
- Posle parenteralnog načina primene dejstvo leka nastaje skoro odmah, dok je posle oralne primene potrebno je uvek da prođe kraće ili duže vreme od absorpcije 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.
- Na apscisi je naneseo vreme, a na ordinati intenzitet dejstva 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 na vehikulum omogućuje da se aktivna supstanca iz preparata postepeno oslobađa i da njen efekat dugo traje,**
  - **Izazivanjem lokalne vazokonstrikcije na mestu aplikacije leka (na primer, dodavanjem adrenalina rastvorima lokalnih anestetičkih sredstava), 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 može da bude praćeno težim neželjenim efektima.**