

DOZE I DOZIRANJE LEKOVA



Dr Ivana Milićević

DEFINICIJA DOZE

- ▶ Doze su količine lekova koje se daju bolesnicima u terapijske, profilaktičke ili dijagnostičke svrhe.
- ▶ Ona predstavlja količinu leka uzetog u bilo kom trenutku.
- ▶ Veličina doze izražava se u težinskim jedinicama (g, mg, μ g), internacionalnim jedinicama (IJ, MIJ), zapreminom rastvora (npr. 10 ml, 2 kapi), brojem doznih oblika (1 kapsula, 1 supozitorija) ili drugom količinom.

VRSTE DOZA

- U farmakoterapiji razlikujemo tri vrste doza:
 - ❑ Terapijske;
 - ❑ Profilaktičke;
 - ❑ Toksične.

TERAPIJSKA DOZA

- ▶ **Terapijska doza** je uobičajena količina leka, koja se daje u svrhu lečenja, a veća je od minimalne doze.
- ▶ Može se dati odjednom ili podeljena u više doza.
- ▶ **Vrste terapijskih doza:**
 - ✓ Srednja pojedinačna doza
 - ✓ Maksimalna pojedinačna doza
 - ✓ Maksimalna dnevna doza
 - ✓ Udarna doza
 - ✓ Doza održavanja

Srednja pojedinačna terapijska doza

- ▶ Ona je zapravo **prosečna doza** i ima sve dobre i loše osobine preseka: odgovara najvećem broju bolesnika, prevelika je za male, mršave i stare, nedovoljna za osobe krupnog stasa i velike težine.
- ▶ Nedostaci srednje pojedinačne doze navode terapeuta da za sve veći broj lekova određuju dnevne doza prema telesnoj težini.

Terapijske doze

- ▶ **Maksimalna pojedinačna doza** je najveća količina lekovitog sredstva, koja ima povoljan terapijski učinak a ne izaziva toksične pojave (može biti trostruka do četverostruka vrednost srednje terapijske doze).
- ▶ **Maksimalna dnevna doza** je najveća količina lekovitog sredstva koja uzeta u vremenskom razmaku od 24 sata ne uzrokuje toksične pojave (može biti trostruka vrednost pojedinačne maksimalne doze).

Udarna doza

- ❑ **UDARNA DOZA** leka je nekoliko puta veća od uobičajene pojedinačne doze (doza održavanja), koju dajemo na kao početnu, kao bi smo što pre postigli ravnotežno stanje (koncentracija leka u krvi na stalnom nivou).
- ❑ Pri primeni udarnih doza lekar treba da bude oprezan, i da je dobro proračuna, jer se lako može preterati i izazvati ozbiljna neželjena dejstva.
- ❑ Nakon primene udarne doze, nastavljamo sa primenom doza održavanja.

Doza održavanja

- ❑ Doza održavanja predstavlja dozu leka čijom se uzastopnom primenom u određenim vremenskim razmacima postiže ciljana koncentracija tj. održava koncentracija leka na željenom nivou.
- ❑ Ona je uglavnom srednja pojedinačne doza i daju se u razmacima koji odgovaraju vremenu polueliminacije leka.

PROFILAKTIČKA DOZA

- Profilaktičke doze se daju u cilju prevencije (profilakse) ponovne pojave bolesti.
- Uglavnom se daju polovine ili četvrtine terapijske doze u dužem vremenskom periodu.
- Primer za profilaktiču primenu su rekurentne infekcije urinarnog trakta. Profilaktičke doze se daju u dužem vremenskom periodu (uglavnom šest meseci), u večernjim satima 3x nedeljno, svako veče ili jednokratno (postkoitalna profilaktička doza).

ODNOS DOZE I EFEKTA

- ❑ Dejstvo leka direktno zavisi od veličine doze.
- ❑ Povećanjem doze, povećava se i broj organa i tkiva na koje lek deluje. Pošto lekovi nisu dovoljno selektivni, počinju se javljati sporedna i neželjena dejstva koja ograničavaju (ako su blaga) ili onemogućavaju (ako su opasna) dalje povećanje doze.
- ❑ Kada određena doza prouzrokuje toksične efekte govorimo o **toksičnim dozama**.
- ❑ Zavisno od selektivnosti lekova postoje karakteristični rasponi terapijskih doza u kojima se oni mogu bezbedno dozirati.

TERAPIJSKA ŠIRINA LEKA

- **Važan pokazatelj za bezbednu primenu lekova.**
- **Ovaj termin označava razliku između minimalne terapijske i minimalne toksične doze leka.**
- **Što je terapijska širina veća, primena tog leka je bezbednija i doziranje slobodnije.**
- **Lekovi male terapijske širine se moraju precizno dozirati i ponekad prilagođavati svakom bolesniku pojedinačno (kardiotonici, neuroleptici).**

REŽIM DOZIRANJA LEKOVA

- ▶ **DOZNI REŽIM ILI DOZIRANJE** predstavlja frekvenciju (učestalost) davanja doza tj. vremenski razmak između doza.
- ▶ Neki lekovi se uzimaju povremeno, kao pojedinačne doze (analgetici kod glavobolje), drugi se uzimaju u određeno vreme jednom dnevno (hipnotici kod nesanice, uveče), treći se uzimaju po potrebi koja se može ukazati u različito doba dana (nitroglicerol kod AP, antacidi kod gorušice).
- ▶ Najveći broj lekova kojima se leče akutne i hronične bolesti treba uzimati nekoliko puta dnevno, više dana, nedelja, meseci, godina ili doživotno.
- ▶ Osnovni preduslov da bi lek delovao jeste da se postigne terapijska koncentracija leka u telesnim tečnostima, odnosno na području receptora.

RAVNOTEŽNO STANJE

- ▶ Posle ponovljenog davanja doze (lekovi koji se eliminišu po kinetici prvog reda) dolazi do uspostavljanja **ravnotežnog stanja** u kome je **količina leka koja se eliminiše između dve doze leka jednaka toj dozi**.
- ▶ Posle prve doze se u doznom intervalu se eliminiše samo deo doze, tako da sledeća doza znatno povisi koncentraciju leka u krvi. Povećana koncentracija leka u krvi dovodi do ubrzanja eliminacije, tako da se u drugom doznom intervalu eliminiše veća količina nego u prvom. Treća doza dalje povećava koncentraciju leka u krvi, pa se u trećem doznom intervalu eliminiše još veći deo doze. Posle 4-5 doznih intervala (pod uslovom da su oni približno jednaki vremenu polueliminacije) uspostavlja se **ravnotežno stanje**.
- ▶ Posle 4-5 doznih intervala (pod uslovom da su oni približno jednaki vremenu polueliminacije) uspostavlja se **ravnotežno stanje**.

RAVNOTEŽNO STANJE

- ▶ Po uspostavljanju ravnotežnog stanja koncentracija leka u krvi održava na stalnom nivou, oscilirajući oko određene vrednosti.
- ▶ Cilj je da davanjem leka bolesniku u pravilnim razmacima (doznim intervalima) postignemo ravnotežno stanje u kome će koncentracija leka u krvi biti dovoljno visoka da ispolji terapijski efekat leka, a opet ne previsoka, kako se ne bi ispoljili toksični efekti leka.

REŽIM DOZIRANJA LEKOVA

- ▶ Za uspešnu terapiju veoma je bitno da bolesnik uzima svoj lek redovno. Ukoliko se desi da propusti dozu, ravnotežno stanje se remeti i koncentracija leka u krvi pada.
- ▶ Najbolji režim doziranja je onaj kojim se održava koncentracija leka u organizmu u terapijskom rasponu.
- ▶ Da bi se taj cilj dostigao, treba poštovati dva važna činioca: poluvreme eliminacije i terapijsku širinu leka.

REŽIM DOZIRANJA LEKOVA

- *Režim doziranja lekova sa velikom terapijskom širinom.* Kod ovih lekova se na početku uglavnom daju udarne doze koje su dva puta veće od srednje pojedinačne terapijske doze. Doziranje se nastavlja dozom održavanja.
- *Režim doziranja lekova sa malom terapijskom širinom.* Kod lekova koji imaju dugo vreme polueliminacije, posle nekoliko terapijskih doza, kojima se postigne potrebna koncentracije leka u krvi, jedanput dnevno se daju doze održavanja koje su jednake količini leka koja se eliminiše za 24h. Međutim, lekovi koji imaju kratko vreme polueliminacije (ositocin, lidokain) moraju se davati u vidu intravenske infuzije. Jedino tako se potrebna koncentracija leka u plazmi održava uz minimalne varijacije.

REŽIM DOZIRANJA LEKOVA

- ❑ Da bi se uspešno sprovodio, režim doziranja mora biti:
 - ✓ što jednostavniji
 - ✓ što manje lekova i
 - ✓ što manje puta dnevno.
- ❑ Složeniji režim doziranja, manji su izgledi da se on tačno sprovodi, a veća verovatnoća da će lečenje biti efikasno.

REŽIM DOZIRANJA LEKOVA

- ❑ Na režim doziranja utiču:
 - ✓ Karakteristike leka
 - ✓ Putevi primene leka
 - ✓ Priroda bolesti ili simptoma
 - ✓ Osobine pacijenta

OSOBBINE BOLESNIKA I UTICAJ NA REŽIM DOZIRANJA

- Pored karakteristika lekova i puteva primene, na doziranje i izbor leka, utiče i niz karakteristika bolesnika:
 - Telesna težina;
 - Pol;
 - Uzrast;
 - Opšte stanje organizma;
 - Postojanje ranije stečene insuficijencije jetre ili bubrega.

OSOBI NE BOLESNIKA I UTICAJ NA REŽIM DOZIRANJA

- ▶ **Telesna težina.** Koncentracija leka u organizmu zavisi od odnosa između veličine doze i telesne težine. Zato je doziranje lekova prema telesnoj težini vrlo pogodan kriterijum za precizno izvođenje terapije, ukoliko su posredi osobe normalne uhranjenosti. Kod previše gojaznih ili previše mršavih mora se odstupiti od ovih pravila.
- ▶ **Uzrast.** Osobe različitog uzrasta nejednako su osetljive prema lekovima zbog posebnih karakteristika organa za metabolisanje i izlučivanje lekova. Kod dece i starih ljudi doza se mora prilagoditi osobenostima organizma, koje se razlikuje od osoba srednje životne dobi. Lekovi kod dece se doziraju prema kilogramu telesne mase ili prema površini tela (West nomogram ili $TM \bullet TV/3600$).

OSOBI NE BOLESNI KA I UTICAJ NA REŽIM DOZIRANJA

- ▶ **Pol.** Žene dobijaju obično iste doze kao i muškarci. Mada žene imaju za oko 10% manji klirens lekova nego muškarci, manju kiselost želudačnog soka i želudac se sporije prazni, estrogene smanjuju aktivnost citohrom oksidaza u jetri. Takođe, u toku graviditeta i laktacije postoje određene specifičnosti primene i doziranja lekova.
- ▶ **Teško opšte stanje organizma.** Teška iscrpljenost povećava toksičnost lekova, pa se tada sa povećanim oprezom vrši odabir i doziranje lekova.

OSOBINE BOLESNIKA I UTICAJ NA REŽIM DOZIRANJA

► *Hronične bolesti jetre i bubrega.*

- ❑ Oštećenja jetre povećavaju toksičnost lekova koji se inače u jetri metabolišu. Kod bolesnika, kod kojih je funkcionalna sposobnost jetre smanjena, doze takvih lekova treba smanjiti.
- ❑ Insuficijencija bubrega može nekoliko puta povećati toksičnost lekova koji se izlučuju preko bubrega nepromenjeni. Zato kod takvih bolesnika treba smanjiti doze lekova i kontrolisati koncentracije leka u plazmi.
- ❑ Smanjenje doza se vrši prema stepenu smanjenja klirensa kreatinina. Postoje posebne tablice za doziranje ovih lekova prema stepenu bubrežne slabosti, odnosno klirensu kreatinina.

ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE LEKA U KRVI

- ▶ Predstavlja merenje koncentracije leka u krvi bolesnika, i na osnovu izmerenih koncentracija korekciju doze tih lekova, radi postizanja optimalnog terapijskog efekta i smanjenja pojave toksičnosti.
- ▶ Ovaj proces je naziva TERAPIJSKI MONITORING LEKOVA.
- ▶ Pomoćni postupak za optimalno doziranje nekog leka.
- ▶ Koncentracije leka se mogu meriti i u drugim telesnim tečnostima (pljuvačka, urin) ali se oni znatno ređe (specifične populacijame - neonatologija, pedijatrija, onkologija i gerijatrija).

ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE LEKA U KRVU

- ▶ Ne sprovodi se kod svih lekova, već samo kod onih koji ispunjavaju sledeće uslove:
 1. Postoji korelacija (veza) između koncentracije leka u krvi i efekta.
 2. Terapijski efekat leka nije lako meriti.
 3. Lek ima usku terapijsku širinu (razlika između minimalne terapijske i minimalne toksične doze je mala).
 4. Postoji velika varijabilnost između pojedinih pacijenata u pogledu postignutih koncentracija leka u krvi posle primene iste doze.
 5. Postoji dostupna metodologija za merenje.

ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE LEKA U KRVU

- ▶ Lekovi kod kojih obavezno sprovodimo terapijski monitoring su:
 - ✓ Antiepileptici
 - ✓ Antidepresivi
 - ✓ Imunosupresivi
 - ✓ Antibiotici sa uskom terapijskom širinom (aminoglikozidi, vancomycin)
 - ✓ Teofilin
 - ✓ Kardiotonici
 - ✓ Neki antiaritmici
 - ✓ Antikoagulansi

ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE LEKA U KRVU

- ▶ Koncentracije leka se najčešće mere u serumu (ređe u plazmi).
- ▶ *Postupak:* 5ml krvi iz kubitalne vene, ostavi se u epruveti da spontano koaguliše, potom se centrifugiranjem izdvoji serum.
- ▶ Kada uzimamo krv za merenje koncentracije leka?
 - Osnovi uslov je da bolesnik bude u **ravnotežnom stanju**, jer je tada koncentracija leka relativno stabilna (posle 5 vremena polueliminacije)
 - U okviru doznog intervala uzorak krvi se može uzeti bilo kada, ali je uobičajeno da se uzme neposredno **PRED SLEDEĆU DOZU**.

ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE LEKA U KRVU

► Tumačenje rezultata:

Posmatramo tri stvari:

1. efekat leka na bolesnika;
2. da li je koncentracija u terapijskom opsegu;
3. da li je koncentracija iznad/ispod minimalne toksične doze.

- ❖ Zadovoljavajući efekat, koncentracija u terapijskom opsegu = ne menjamo dozni režim.
 - ❖ Koncentracija iznad minimalne toksične doze = smanjujemo dozu.
 - ❖ Koncentracija ispod terapijskog opsega = povećavamo dozu leka.
- Kada promenimo dozu čekamo novih 5 vremena polueliminacije za ponovno merenje.

ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE LEKA U KRVU

► Metode merenja koncentracije leka u krvi:

- Imunološke
- Hromatografske
- Biološke

ZAKLJUČAK

- ▶ **DOZE** su količine lekova koje se daju bolesnicima u terapijske, profilaktičke ili dijagnostičke svrhe.
- ▶ **DOZNI REŽIM ILI DOZIRANJE** predstavlja frekvenciju (učestalost) davanja doza tj. vremenski razmak između doza.
- ▶ Na režim doziranja, osim karakteristika leka i puteva primene, utiču i osobnosti pacijenta .
- ▶ **MERENJE KONCENTRACIJE LEKA U KRVI** (terapijski monitoring lekova) je pomoćni postupak za pravilno doziranje lekova.

HVALA NA PAŽNJI!

