

### III. VAJA: ODNOS MED ODMERKOM IN UČINKOM ZDRAVILA

#### NALOGA

Spoznamo zakonitosti pri odvisnosti učinka od odmerka zdravila.

#### OSNOVE

##### Odmerek

Je kvantitativni izraz za količino zdravila ali strupa, ki ga vnesemo v organizem. Odmerke med seboj razlikujemo:

- **ED<sub>50</sub>: srednji efektivni odmerek**, odmerek povzroča določen farmakološki učinek pri 50% populacije pri katerih je ta odmerek vnešen
- **Minimalni terapevtski odmerek**, najnižji odmerek, ki že ima terapevtski učinekek
- **Srednji terapevtski odmerek**
- **Maksimalni terapevtski odmerek**, največji odmerek, ki še ima terapevtski učinek
- **LD<sub>50</sub>: srednji smrtni odmerek**, povzroči 50% smrtnost populacije pri katerih je ta odmerek vnešen
- **Srednji toksični odmerek** zdravila povzroči toksični učinek pri 50% populacije pri katerih je ta odmerek vnesen
- **Dnevni odmerek**: odmerek vnesen v enem dnevu
- **Terapevtski indeks**=LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>

##### Učinek zdravila

Se opazuje na izoliranih organih. Učinki, ki jih merimo so: skrčenje oz. sprostitvev mišičnih organov (kontraksije so izometrične, izotonične in oksotenične) in sekrecija žlezni organov. Pri izolaciji organa se prekinajo humoralne povezave OSŽ.

Izolacij je več vrst:

- Izoliran organ in situ (ostane v organizmu)
- Umetna perfuzija skozi organ in situ
- Organ je umetno perfundiran (namesto krvi dodajamo raztopino)
- Organ je v hranilni raztopini
- Organ je brez hranilne raztopine

##### Tahifilaksija ali akutna toleranca ali desenzitizacija

Je pojav, da organizem pri ponovnem vnosu enakega odmerka in enake koncentracije zdravila odgovori s slabšim učinkom. Ta pojav se hitro razvije, pa tudi hitro izgine. Če med odmerki pustimo organu počivati se izognemo temu pojavu. Razlogov za njen nastanek je več:

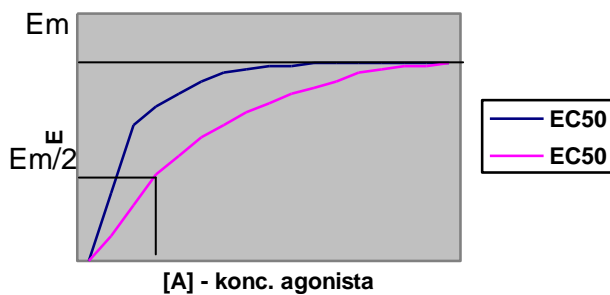
- Konformacijske spremembe receptorjev
- Izginjanje receptorjev
- Pomanjkanje mediatorjev
- Povečana metabolična razgradnja
- Fiziološka prilagoditev

Vnesen odmerek se v organizmu veže na **receptorje** in tako preide v celico.

Receptorji so:

- Receptorji za endogene mediatorje (na njih se vežejo snovi, ki jih sintetizira sam organizem)
  - Ionski kanali
  - Transportni sistem
  - Encimi
  - Nukleinske kisline
- Antagonisti: ni aktivacije receptorjev
  - Agonisti: ↑ Em: večja učinkovitost zdravila  
                   ↓ ED<sub>50</sub>: večja moč zdravila

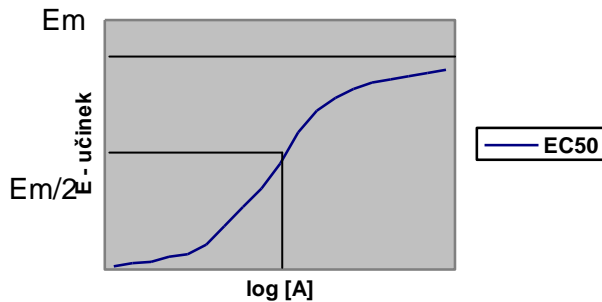
### pravokotna hiperbola



$$E = \frac{Em \times [A]}{EC_{50} + [A]}$$

Em/2 je polovica max. učinka  
 EC<sub>50</sub> je konc. agonista, ki izzove Em/2  
 Em je max. učinek  
 E je učinek

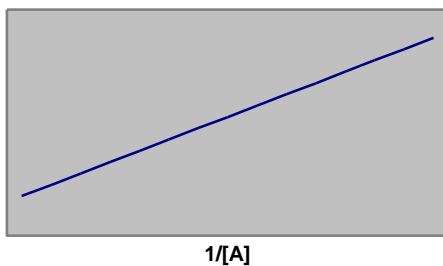
### logistična funkcij



$$E = \frac{Em \times [A]^p}{ED_{50}^p + [A]^p}$$

<sup>p</sup> je parameter, ki določa naklon krivulje

### prikaz po Lineveawer-Burku



$$\frac{1}{E} = \frac{EC_{50}}{Em} \times \frac{1}{[A]} + \frac{1}{[Em]}$$

## Acetilholin

Se lahko veže na dve vrsti receptorjev:

- **muskarinski receptorji:**
  - M1 (parietalne cel. želodca),
  - M2 (gladke in srčne mišične cel.),
  - M3 (gladke mišične in cel. eksokrinih žlez),
  - M4, M5
- **nikotinski receptorji:**
  - avtonomni gangliji,
  - SŽS, OŽS
  - prebavila, skeletna mišičnina

## Histamin

Je bazični amin, ki nastaja iz histidina s histidin-dekarboksilazo. Je mediator vnetja, transmitter in ima več receptorjev:

- H1: skrčenje gladkih mišičnih celic v dihalih, prebavilih, maternici; sprostitvev gladkih mišičnih celic v žilah, povečana prepustnost postkapilarnih venul
- H2: povečanje sekrecije v želodcu
- H3

## POTREBŠČINE

Raztopine zdravil:

- Acetilholin:
  - ✓ Ach I. 0,001g/l
  - ✓ Ach II. 0,01 g/l
  - ✓ Ach III. 0,10 g/l
- Histamin I. 0,03 g/l
- Histamin II. 0,3 g/l

Pribor:

- Tuberkulinske brizgalke z iglami
- Kopel za izolirane organe
- Kimograf
- Kapalke, škarjice, pincete
- Ileum podgane

## DELO

Iz podgane izoliramo ileum in ga položimo v kopel za izolirane organe, ki ima stalno temperaturo 38°C. Ileum prelijemo s Tyrodejevo raztopino, povežemo s kimografom in skrbimo, da je dotok kisika konstanten. V vodno raztopino z brizgalko apliciramo različne koncentracije in volumne zdravil ter opazujemo kontrakcije na kimografu. Ileum med posameznimi odmerki zdravil 2x speremo s fiziološko raztopino in ga nato pred vsako aplikacijo zdravila zopet popolnoma prelijemo s Tyrodejevo raztopino.

## MERITVE

	zdravilo	Odmerek (ml)	Učinek
1.	Ach I	0,2	ni kontrakcije
2.		0,4	ni kontrakcije
3.		0,6	ni kontrakcije
4.		0,8	ni kontrakcije
5.		1,0	ni kontrakcije
6.	Ach II	0,2	ni kontrakcije
7.		0,4	blaga kontrakcija
8.		0,6	blaga kontrakcija
9.		0,8	malo večja kontrakcija
10.		1,0	malo večja kontrakcija
11.	Ach III	0,2	malo večja kontrakcija
12.		0,4	večja kontrakcija kot pri 0,2 ml
13.		0,6	večja kontrakcija kot pri 0,4 ml
14.		0,8	večja kontrakcija kot pri 0,6 ml
15.		1,0	večja kontrakcija kot pri 0,8 ml
16.	Histamin I	0,6	ni kontrakcije
17.		1,0	ni kontrakcije
18.	Histamin II	0,6	ni kontrakcije
19.		1,0	blaga kontrakcija

## REZULTAT

Na začetku ni bilo nobene kontrakcije, ker je bila koncentracija odmerkov pod pragom vzdržljivosti. S povečevanjem koncentracije in volumna odmerka, je tudi moč kontrakcij naraščala, dokler ni 1 ml Ach III dosegel max. kontrakcije. Velikokrat se zgodi, da se po nekajkratnih zaporednih maksimalnih kontrakcijah organ odzove na isti odmerek s slabšo kontrakcijo. Ta pojav imenujemo tahifilaksija. Preprečimo jo tako, da organ nekaj časa miruje. V našem primeru do tahifilaksije ni prišlo.

Učinek zdravila je odvisen od vnesenega odmerka. Glede na odmerek obstoji spodnja in zgornja meja odzivnosti organov, ki ju ne moremo preseči. Med tema mejama se odzivnost organov neenakomerno veča z večanjem odmerka.

*Vrhove zapisanih kontrakcij na kimografu povežemo s črto in dobimo krivuljo, ki predstavlja krivuljo odnosa med odmerkom in učinkom zdravila. Oblika te krivulje je za različna zdravila različna in tipična za posamezno zdravilo*