

# ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ

**Захаревич В.И.**

Кафедра детской анестезиологии и реаниматологии

БелМАПО

Fortunately a surgeon who uses the  
wrong side of the scalpel cuts his own  
fingers and not the patient;  
if the same applied to drugs they  
would have been investigated very  
carefully a long time ago.

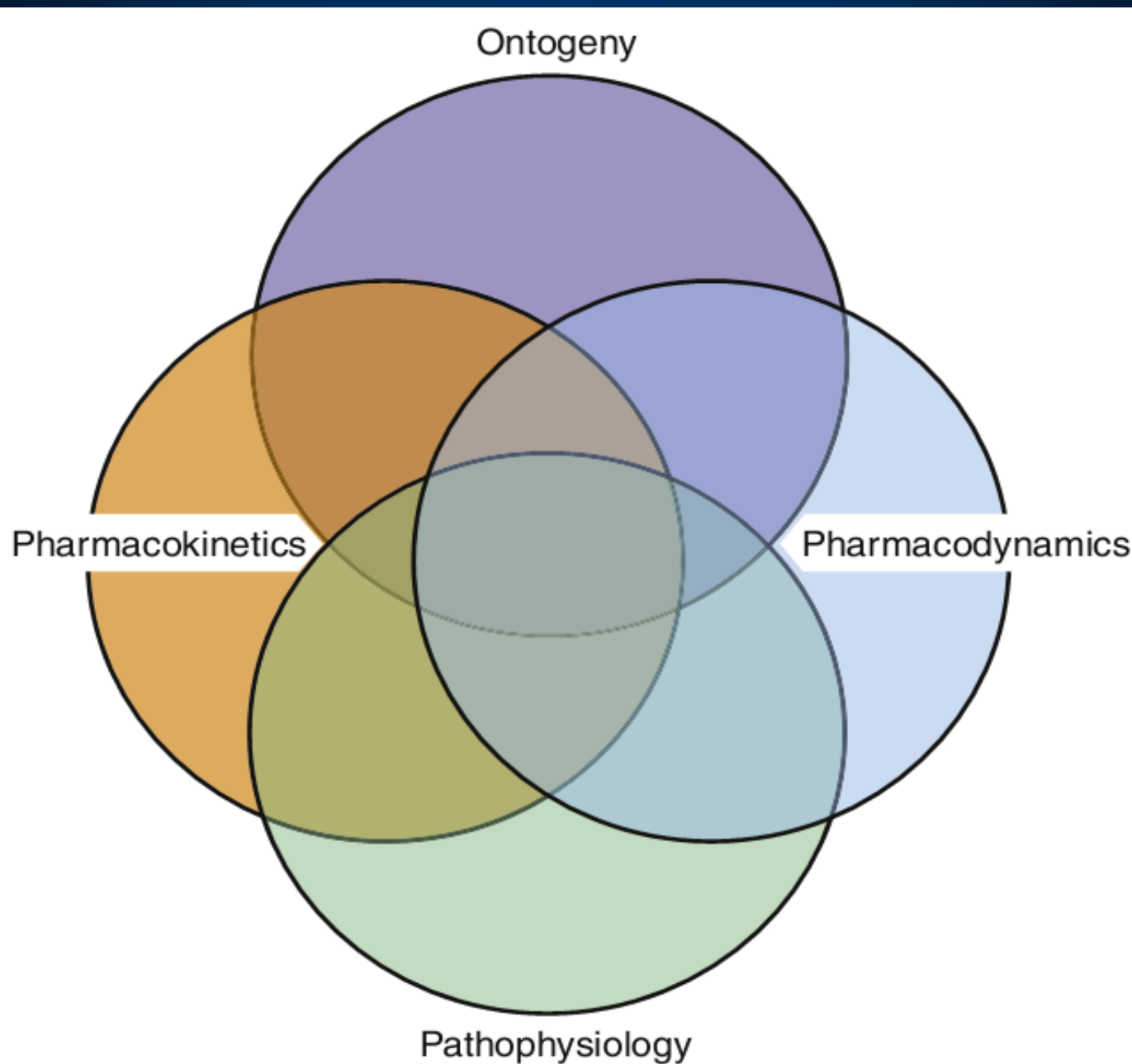
Rudolph Bucheim

Beitrage zur Arzneimittellehre, 1849

# Стратификация возраста

- Недоношенные новорожденные  
- < 41 нед. гестации
- Доношенные новорожденные –  
0-27 дней
- Младенцы – 28 дней-23 месяца
- Дети – 2-11 лет
- Подростки – 12-18 лет

# Детерминанты эффективности терапии



# Ключевые вопросы клинической фармакологии

- **Фармакокинетика:**
  - всасывание
  - распределение
  - метаболизм
  - выведение

# Ключевые вопросы клинической фармакологии

- **Фармакодинамика:**
  - взаимодействие препарат/рецептор
  - взаимоотношение структура/активность
  - сопряжение рецептор/эффектор
  - профиль безопасности

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

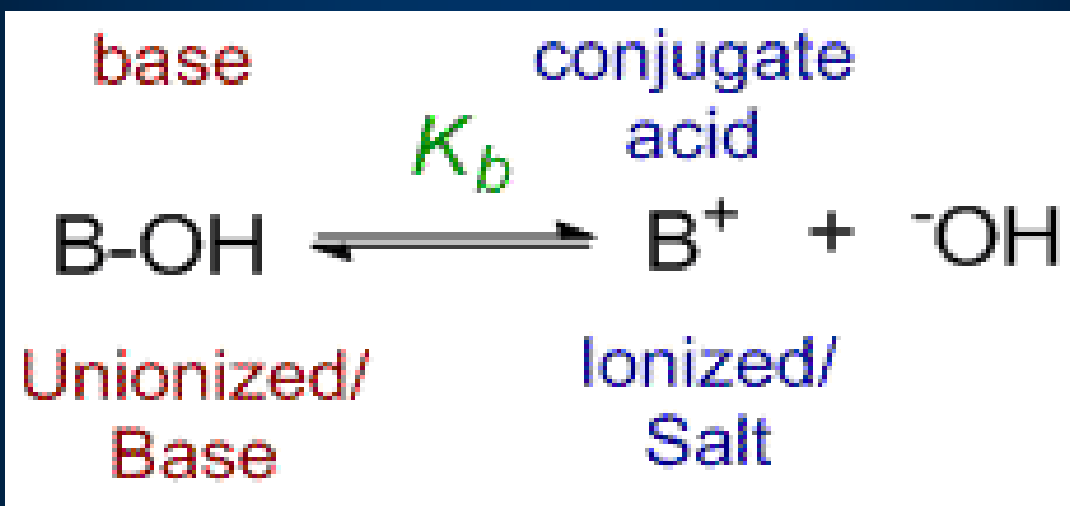
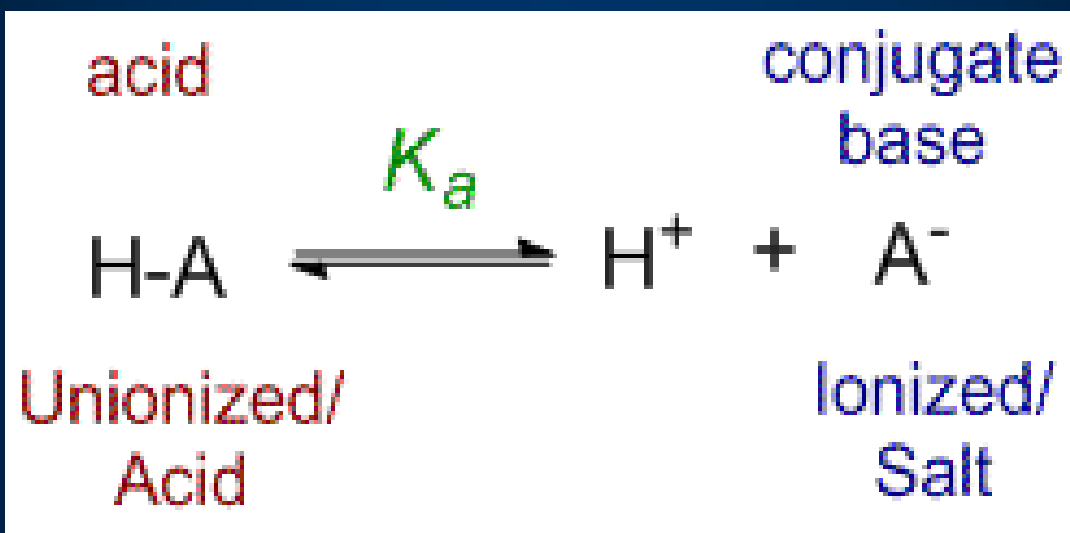
# КЛЮЧЕВЫЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

- Концентрация препарата в месте действия является фундаментальной детерминантой фармакологического эффекта
- Концентрация препарата в месте действия зависит от концентрации его в крови
- Изменение концентрации в крови, в месте действия и в других тканях с течением времени является результатом сложных взаимодействий множества биологических факторов и физико-химических свойств препарата

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

# Уравнение Henderson–Hasselbalch



# Основной показатель

- **Биодоступность (F)**

- часть дозы препарата,  
достигающая системного  
кровотока

# Пути введения

- **Внутрисосудистые**

- внутривенный
- внутриартериальный

- **Внесосудистые**

- оральный
- ректальный
- ингаляционный
- подкожный
- внутримышечный
- топический
- сублингвальный
- интраназальный
- интратекальный
- внутрикостный
- внутрисуставной

# Оральный путь

- **Физико-химические факторы:**
  - разрушение таблеток/твердой фазы
  - растворение препарата в желудочном и кишечном соках и количество ионизирующихся групп
  - степень растворения в липидах
  - молекулярная масса
  - молекулярный заряд ( $pK_a$ )

# Оральный путь

- **Физиологические факторы:**

- содержимое желудка
- площадь поверхности всасывания
- pH желудка и ДПК
  - недоношенные – 6-8, доношенные – 2,3-3,6, взрослые – 1,4-2,0
- время опорожнения желудка (достигает взрослого к 6 мес)
- кишечный кровоток
- проницаемость мембран ЖКТ
- эффект «первого прохождения»
- энтерогепатическая рециркуляция
- размер пула солей желчных кислот
- эффлюкс препаратов (Р-гликопротеин)
- бактериальная колонизация ЖКТ
- сопутствующие патологические состояния

# Патологические состояния, влияющие на всасывание

- **Секреция кислоты в желудке:**
  - резекция проксимальных участков тонкой кишки
- **Замедленное опорожнение желудка:**
  - пилоростеноз
  - застойная сердечная недостаточность
  - гипотрофия
- **Измененный пассаж по кишечнику:**
  - гипотрофия
  - заболевания щитовидной железы
  - диарея
- **Экскреция солей желчных кислот:**
  - внутрипеченочный холестаз
  - внепеченочная обструкция желчных протоков
- **Уменьшение площади всасывания**
  - синдром короткой кишки
  - гипотрофия

# Оральный путь

- «Пресистемная элиминация», или «эффект первого прохождения» (first-pass effect):
  - метаболизм ферментами клеток слизистой оболочки кишечника
  - метаболизм ферментами печени
  - экскреция с желчью
  - печеночный кровоток

# Оральный путь: возрастные особенности

- Возраст  $< 2$  недель – измененное всасывание:
  - меньше выражен эффект «первого прохождения» - выше биодоступность
  - pH выше - лучше всасываются препараты, разрушающиеся в кислой среде
  - другие препараты всасываются хуже
- Возраст  $> 2$  недель – большее значение имеют другие факторы

# Внутримышечный путь

- **Факторы, влияющие на всасывание:**
  - физикохимические свойства препарата (липофильность, кислота/основание)
  - локальный кровоток
  - площадь поверхности всасывания
  - мышечная активность
- **Нарушения гемостаза – противопоказание**
- **Только при невозможности внутривенного доступа!!!**

# Подкожный путь

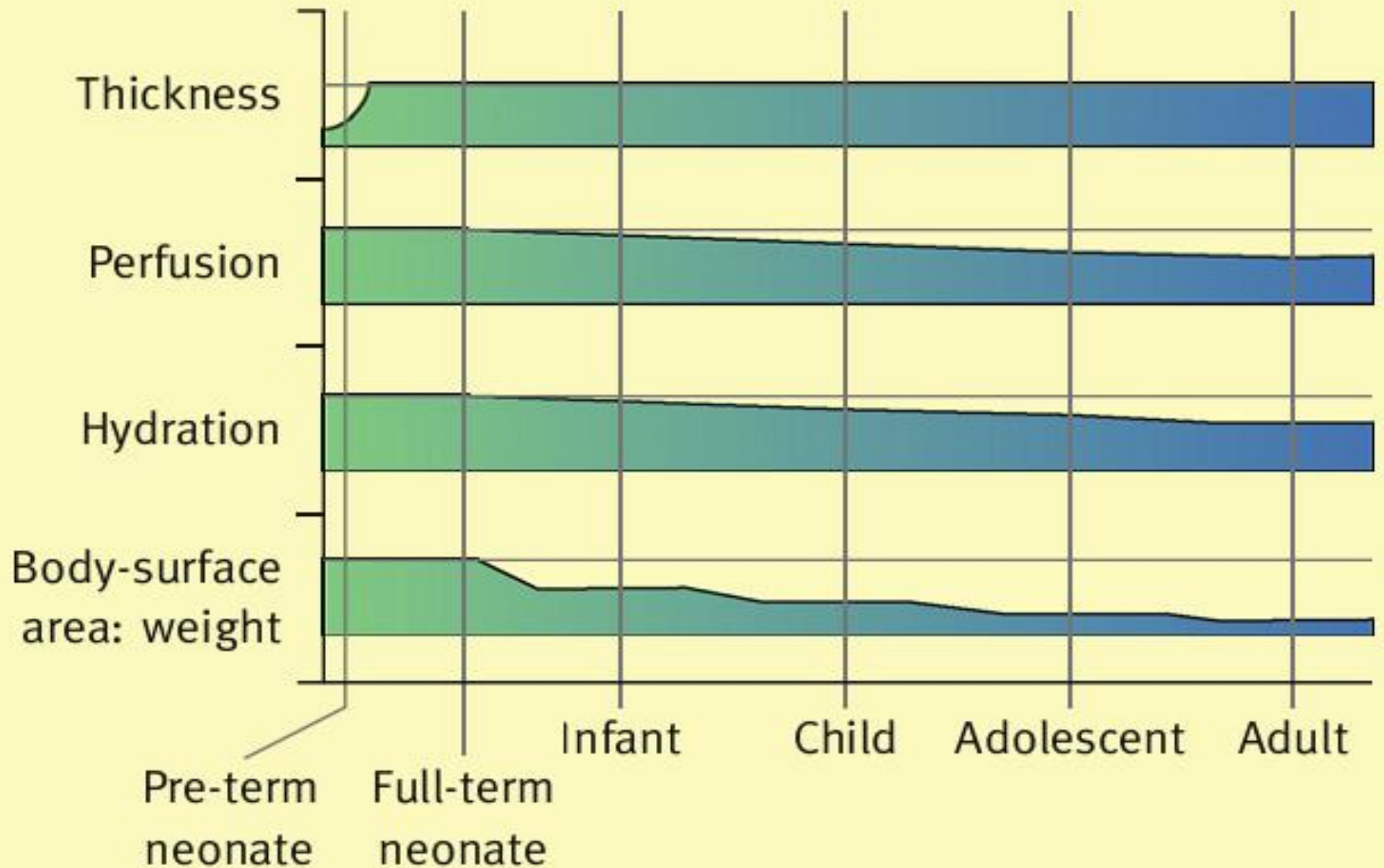
- **Факторы, влияющие на всасывание:**
  - физикохимические свойства препарата (липофильность, кислота/основание)
  - локальный кровоток
  - площадь поверхности всасывания
  - наличие рубцов или повреждений проксимальнее предполагаемого места инъекции
- Всасывание постепенное, длительное, медленное
- Всасывание замедляется при добавлении вазоконстриктора
- Не подходит для больших объемов и препаратов, обладающих местно-раздражающими свойствами

# Топический путь

- **Факторы, влияющие на всасывание:**
  - толщина рогового слоя (наименьший у новорожденных)
  - гидратация кожи
- Позволяет проводить аналог «длительной инфузии»
- Проницаемость кожи у недоношенных < 30 недель в 100-1000 раз, > 32 недель – в 3-4 раза выше по сравнению с доношенными, но нормализуется ко 2-й неделе постнатальной жизни, достигает взрослого уровня к 1 году
- Соотношение площади поверхности тела к массе тела (новорожденный/взрослый = 2,7)

- $$S = \sqrt{\frac{m \text{ (кг)} * \text{рост (см)}}{3600}}$$

# Integumentary development



# Ректальный путь

- Факторы, влияющие на всасывание:
  - физико-химические свойства препарата (идеально: липофильные с рКа 7-8 – диазепам, тиопентал)
  - локальный кровоток
  - всасывание из водных или спиртовых растворов быстрее, чем из суппозиториев
  - < 2 недель – меньше пресистемная элиминация, выше биодоступность
  - практическая проблема: частая дефекация
  - практическая проблема: детям не нравится ректальное назначение лекарств

# Ингаляционный путь

- Факторы, влияющие на всасывание:
  - площадь поверхности дыхательных путей
  - податливость (комплаинс) грудной клетки
  - функциональная остаточная емкость (ФОЕ)
  - гипоксический драйв
- Меньшие размеры верхних дыхательных путей – большая часть препарата оседает во рту и ротоглотке, достигает легких 1-2% у младенцев, 4-6% у детей 2-6 лет, 12% у детей 10 лет
- Также на эффективность может влиять психомоторное развитие

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

Распределение

# Основной параметр

- **Объем распределения ( $V_d$ )**

- гипотетический объем, в котором необходимо растворить данную дозу препарата, чтобы получить концентрацию, равную таковой в плазме

# Объем распределения

- **Физико-химические свойства препарата:**
  - молекулярная масса
  - липофильность/гидрофильность
  - степень связывания с белками плазмы и тканей
- **Физиологические факторы:**
  - распределение внутриклеточной и внеклеточной жидкости
  - степень связывания с белками плазмы и тканей (уровень белка и аффинитет)
  - возраст (относительно большие печень и головной мозг у новорожденных – увеличенный  $V_d$ )
  - патофизиология критических состояний
  - лечебные мероприятия (волемические нагрузки)
- **$V_d$  определяет необходимую разовую дозу (особенно первую – «загрузочную»!)**

# Возрастные аспекты связывания с белками

- Связывание с белками определяется:
  - концентрацией белков
  - аффинитетом препарат-белок
  - количеством доступных мест связывания
  - патофизиологическими состояниями
  - наличием эндогенных и экзогенных веществ, влияющих на взаимодействие препарат-белок
- Уровень альбумина и его аффинитет к «кислым» препаратам возрастает с периода новорожденности и достигает уровня взрослых к 10-12 месяцам
- Аффинитет кислого  $\alpha_1$ -гликопротеина к «основным»/«щелочным» препаратам достигает уровня взрослых к 3-4 годам

# Степень связывания с белками некоторых препаратов

Препарат	Новорожденный	Взрослый
Ацетаминофен	37	48
Ампициллин	10	18
Диазепам	84	99
Лидокаин	20	70
Морфин	46	66
Фенобарбитал	32	51
Фенитоин	80	90
Пропранолол	60	93
Теофиллин	36	56

Kurz H, Mauser-Ganshom A, Stickel HH:  
Differences in the binding of drugs to plasma proteins from newborn and adult man,  
Eur J Clin Pharmacol 11:463, **1977**

# Возрастные аспекты жидкостных компартментов

Возраст	Общая вода организма*	Внеклеточная жидкость*	Внутриклеточная жидкость*
Плод до 3 месяцев	92	65	25
Доношенный новорожденный	75	35-44	33
4-6 месяцев	60	≈23	37
12 месяцев	60	26-30	40
Пубертат	60	≈20	40
Взрослый	50-60	20	40

\*Процент от массы тела

# Возрастные аспекты жидкостных компартментов

- Объем внеклеточной жидкости коррелирует с площадью поверхности тела
- Объем внутриклеточной жидкости коррелирует с массой тела

# Возрастные аспекты жидкостных компартментов

- $Vd_{\text{взрослый}} < \underline{0,4 \text{ л/кг}}$ :

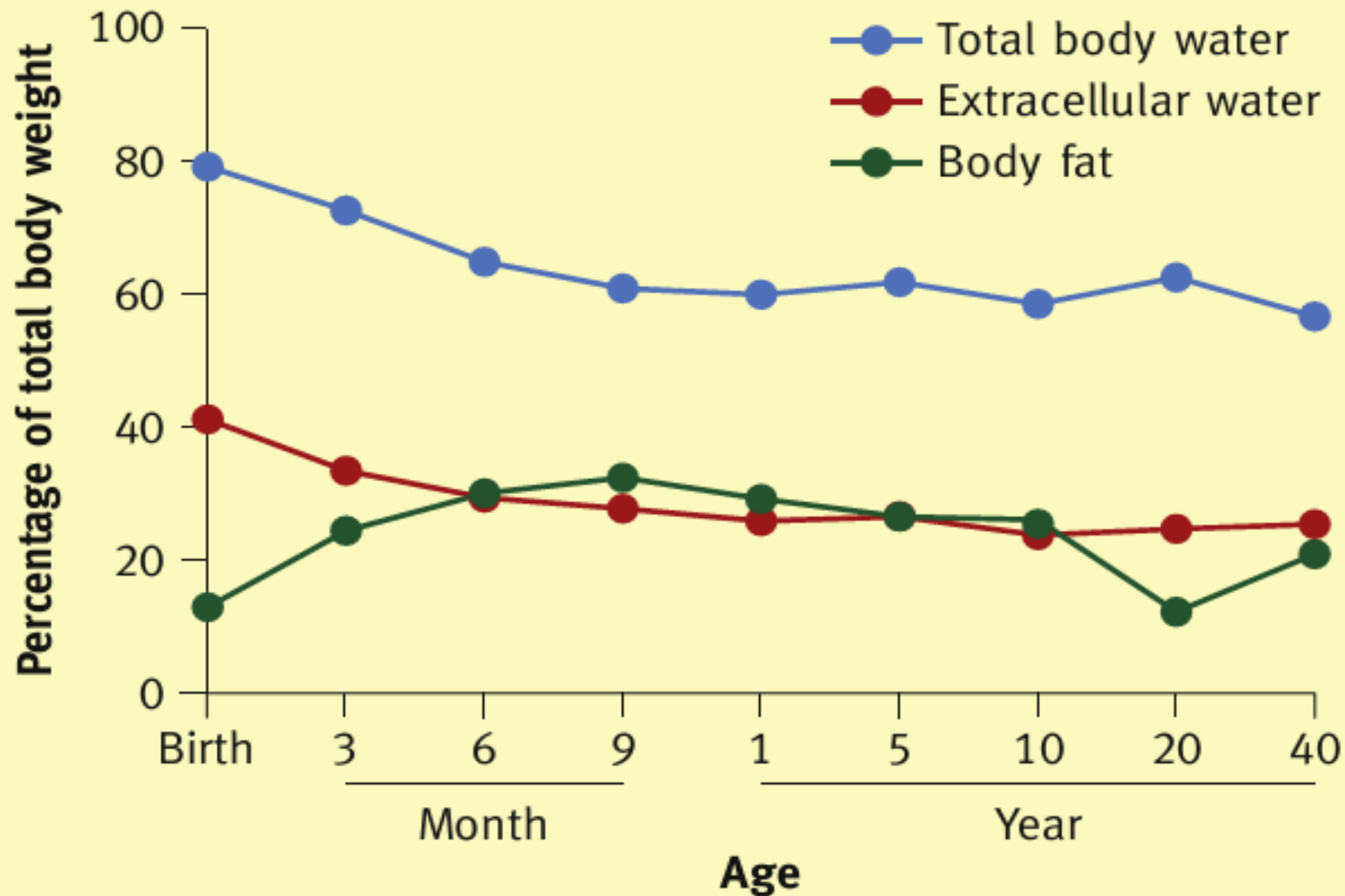
$$- \text{Доза}_{\text{ребенок}} = \text{Доза}_{\text{взрослый}} \cdot \frac{S_{\text{ребенка}}}{S_{\text{взрослого}}}$$

- $Vd_{\text{взрослый}} > \underline{0,6 \text{ л/кг}}$ :

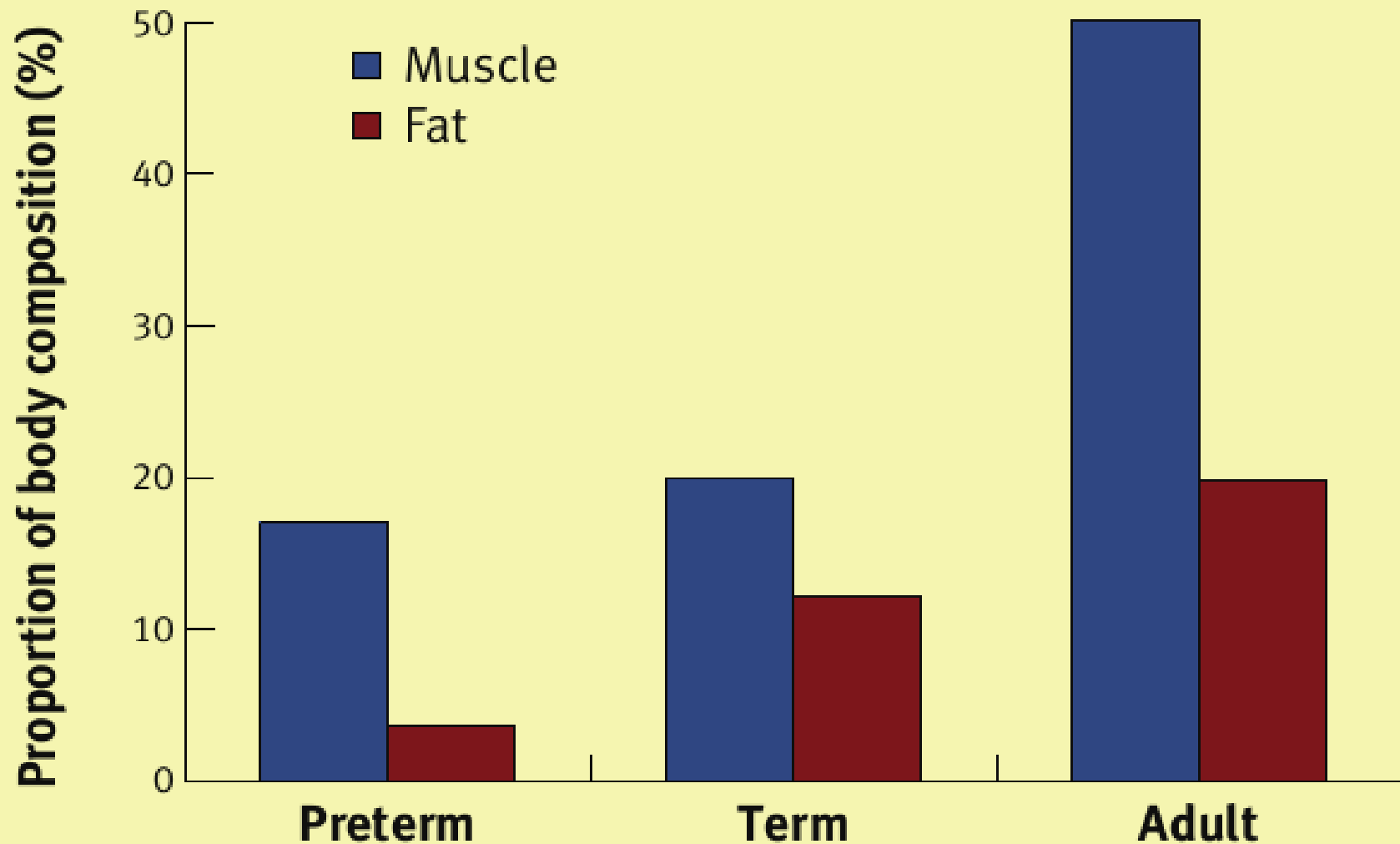
$$- \text{Доза}_{\text{ребенок}} = \text{Доза}_{\text{взрослый}} \cdot \frac{m_{\text{ребенка}}}{m_{\text{взрослого}}}$$

- $S$  – площадь поверхности тела
- $m$  – масса тела

## Developmental changes in distribution sites



# Proportion of fat and muscle from premature neonate to adult



# ФАРМАКОКИНЕТИКА

## Метаболизм

# Метаболизм

- **I фаза** (созревает к 1 году):
  - окисление
  - восстановление
  - гидролиз
  - гидроксилирование
- **II фаза** (созревает к 3-4 годам):
  - конъюгация с глюкуронидом
  - конъюгация с сульфатом
  - конъюгация с глицином

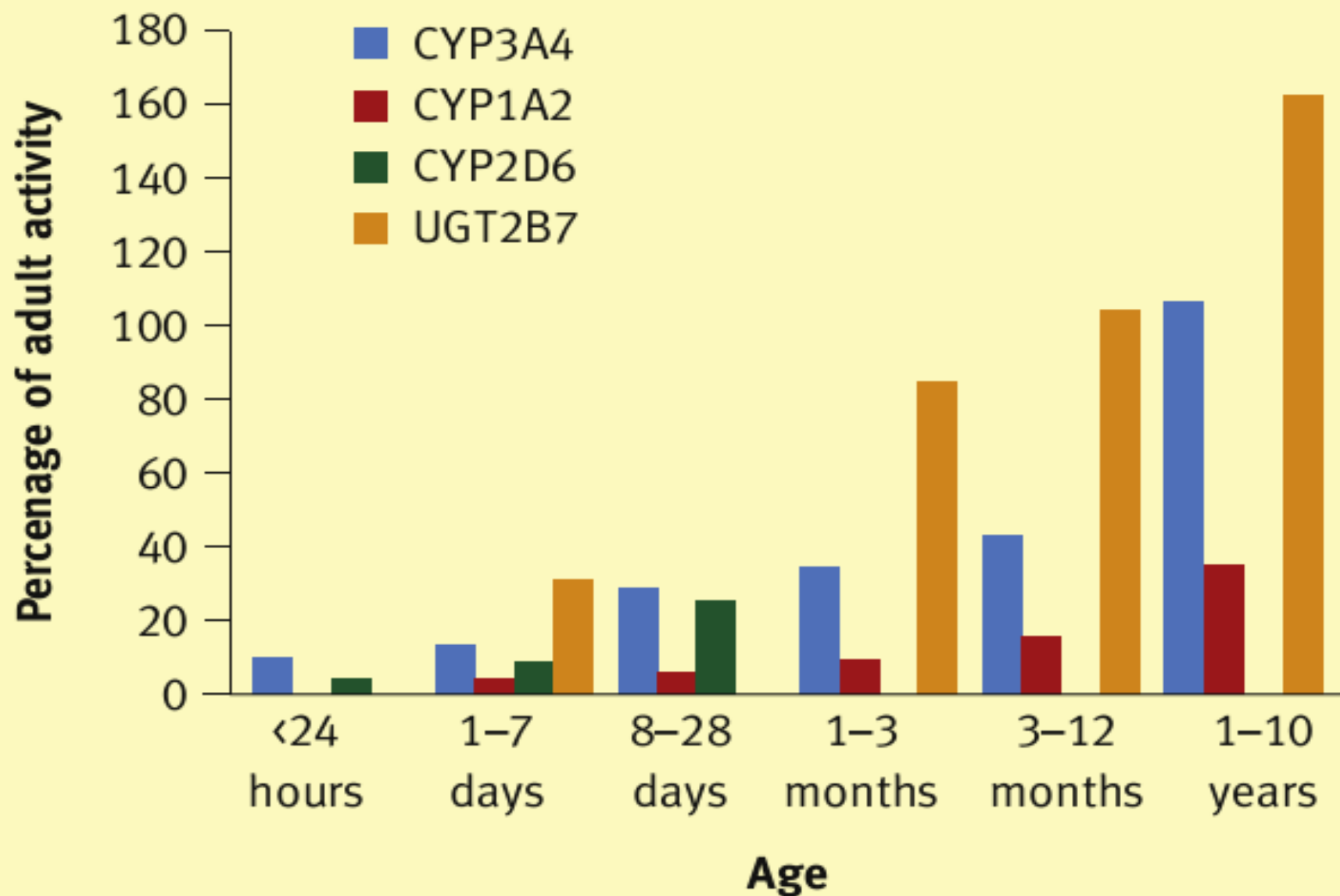
# Метаболизм в печени

- Факторы, влияющие на метаболизм:
  - печеночный кровоток
  - связывание с белками плазмы
  - активность ферментных систем печени
- Препараты с высоким печеночным клиренсом (зависит исключительно от кровотока): метопролол, пропранолол, лидокаин, нитроглицерин, верапамил

# Ферментные системы

- I фаза:
  - Семейство цитохромов P450 (CYP) – больше 30 типов
  - Основные (метаболизируют более 90% лекарственных препаратов):
    - 3A4, 3A5, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1
- II фаза:
  - уридиндифосфатглюкуронозилтрансфераза (UGT)

## Changes in metabolic capacity



# Онтогенез ферментных систем

- **I фаза**

- **CYP1A2**

- Субстраты: ацетаминофен, кофеин, теофиллин, варфарин
- Активность: почти отсутствует у новорожденных, взрослый уровень к 4 мес, превосходит после 1 года, постепенно снижается к концу пубертата

- **CYP2C9**

- Субстраты: диазепам, фенитоин, НПВС, толбутамид, S-варфарин
- Активность: почти отсутствует у новорожденных, взрослый уровень к 1-6 мес, превосходит после 3-10 лет, постепенно снижается к концу пубертата

# Онтогенез ферментных систем

## • I фаза

### • CYP2D6 (25% препаратов)

- Субстраты: множество, в т.ч. каптоприл, кодеин, декстрометорфан, галоперидол, метопролол, пропранолол, ондансетрон, трициклические антидепрессанты
- Активность: не определяется в печени эмбриона, экспрессия и активность стимулируется родами, полное созревание к 1 году, хотя достижение взрослого уровня активности иногда происходит лишь к 5 годам

### • CYP3A4 (50% препаратов)

- Субстраты: множество, включая ацетаминофен, амиодарон, будесонид, карбамазепин, циклоспорин, эритромицин, лидокаин, нифедипин, такролимус, теофиллин, верапамил, R-варфарин
- Активность: низкий уровень в печени эмбриона, замещает изоформу CYP3A7 как доминирующую после рождения, активность у детей выше таковой у взрослых, постепенное снижение к уровню взрослых с 4 лет, достигает уровня взрослых к завершению пубертата

# Онтогенез ферментных систем

## • II фаза

### • Уридин-5'-дифосфатглюкуронилтрансферазы (UGTs)

- Субстраты: множество, в т.ч. ацетаминофен, бензодиазепины, билирубин, **хлорамфеникол**, декстрометорфан, морфин, налоксон, НПВС, пропофол, тироксин
- Активность: варьирует в зависимости от изоформы. В целом активность снижена у новорожденных и младенцев, уровень взрослых достигается к 2-30 месяцам

### • N-ацетилтрансфераза-2 (NAT2)

- Субстраты: кофеин, клоназепам, гидралазин, изониазид, прокаинамид
- Активность: низкая у новорожденных и младенцев, тенденция к фенотипу взрослых (~50% быстрых и 50% медленных ацетиляторов) после 3 месяцев

### • Метилтрансферазы (MT)

- Субстраты: катехоламины, каптоприл, серотонин, спиронолактон
- Активность: S-метилирование на 50% выше таковой взрослых, уровень взрослых достигается к 7-9 годам

### • Сульфотрансферазы (ST)

- Субстраты: ацетаминофен, желчные кислоты, хлорамфеникол, холестерин, дофамин, полиэтиленгликоли, салицилаты
- Активность: некоторые изоформы хорошо развиты у младенцев, компенсирует дефицит глюкуронизации некоторых субстратов (ацетаминофен)

# Клинически актуальные субстраты и индукторы/ингибиторы ферментных систем

Enzyme	Substrates	Inhibitors	Inducers*
CYP1A2	Acetaminophen, caffeine, imipramine, estradiol, theophylline, warfarin	$\alpha$ -Naphthoflavone	Cigarette smoke, omeprazole, cruciferous vegetables, charcoal-broiled meat
CYP2A6	Coumarin, nicotine	Tranlycypromine	Barbiturates
CYP2B6	Cyclophosphamide, ifosphamide	Orphenadrine	Phenobarbital
CYP2C8	Paclitaxel		
CYP2C9	Phenytoin, diclofenac, torsemide, tolbutamide, tetrahydrocannabinol, S-warfarin, losartan	Sulfaphenazole, sulfipyrazone	Rifampin
CYP2C19	Diazepam, phenytoin, imipramine, mephobarbital, omeprazole, S-mephenytoin, pentamidine, propranolol	Tranlycypromine	Rifampin
CYP2D6	Amitriptyline, captopril, clozapine, codeine, deprenyl, desipramine, dextromethorphan, flecainide, fluoxetine, flunarizine, haloperidol, hydrocodone, imipramine, paroxetine, methoxyamphetamine, metoprolol, mexilitine, nortriptyline, ondansetron, perphenazine, propafenone, timolol, propranolol, thioridazine, trifluoperidol	Fluoxetine, quinidine	None known
CYP2E1	Acetaminophen, ethanol, caffeine, chlorzoxazone, dapsonе, enflurane, isoflurane, theophylline	Disulfiram, 4-methylpyrazole	Ethanol, isoniazid
CYP3A4	Acetaminophen, alfentanil, dapsonе, amiodarone, astemizole, benzphetamine, budesonide, carbamazepine, cyclosporine, cyclophosphamide, dapsonе, diltiazem, diazepam, erythromycin, ethinylestradiol, etoposide, ifosphamide, imipramine, lidocaine, loratadine, midazolam, nifedipine, omeprazole, paclitaxel, quinidine, rapamycin, retinoic acid, tacrolimus, teniposide, terfenadine, cisapride, tetrahydrocannabinol, theophylline, triazolam, troleandomycin, verapamil, R-warfarin	Azole antifungals, ethinylestradiol, naringenin, troleandomycin, erythromycin	Carbamazepine, dexamethasone, phenobarbital, phenytoin, rifampin

# Клинически актуальные субстраты и индукторы/ингибиторы ферментных систем

Enzyme	Substrates	Inhibitors	Inducers*
CYP3A7	Dehydroepiandrosterone sulfate, ethinylestradiol, triazolam, various 1,4 dihydropyridines	?Azole antifungals	Carbamazepine, rifampin
CYP4A11	Leukotriene receptor antagonists (long-chain fatty acid hydroxylase)	None known	None known
NAT2	Isoniazid, hydralazine, procainamide, dapsone, sulfapyridine, sulfamethazine, sulfasalazine, nitrazepam, clonazepam, caffeine, acebutolol, sulfamethoxazole	None known (?)	None known (?)
UGT $\dagger$	Dextropropranolol, diethylstilbestrol, estrone, morphine, oxazepam, progesterone, temazepam, testosterone, thyroxine, diclofenac, ketoprofen, tolmetin, valproic acid, meprobamate, sulfisoxazole, chloramphenicol, acetaminophen	None known (?)	Phenobarbital, cigarette smoke, cruciferous vegetables
ST $\dagger$	Chloramphenicol, bile acids, DHEA, cholesterol, salicylamide, dopamine, minoxidil, desipramine, acetaminophen, polyethylene glycols	Salicylic acid, benzoic acid, naproxen	Phenobarbital, 3-methylcholanthrene
MT $\S$	Epinephrine, norepinephrine, dopamine, L-dopa (COMT), nicotine, serotonin (NMT), captopril, penicillamine, 6-mercaptopurine, disulfiram, spironolactone, azathioprine, thioguanine (TMPT)	None known (?)	None known (?)

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

## Выведение

# Основные показатели

- Клиренс (Cl)

- объем плазмы, очищающийся от препарата в единицу времени

- Период полувыведения ( $t_{1/2}$ )

- время, в течение которого концентрация препарата в плазме уменьшится вдвое

- $t_{1/2\alpha}$  - период полувыведения в фазу распределения

- $t_{1/2\beta}$  - период полувыведения в фазу элиминации

# Почечная экскреция

- Фильтрация
- Секреция
- Реабсорбция

# Скорость клубочковой фильтрации

- Проба Тареева-Реберга

- СКФ =

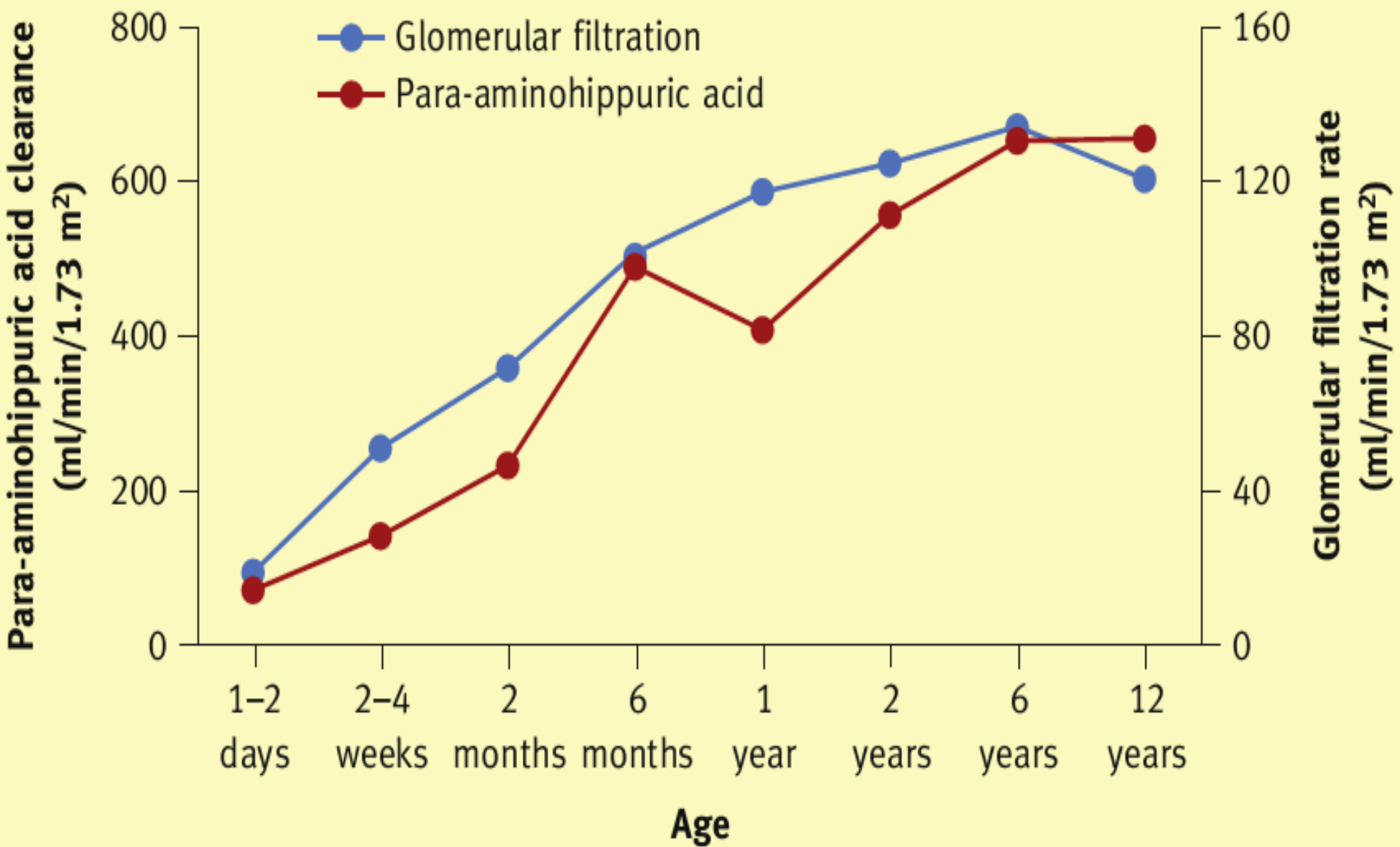
$$(Kp_{\text{мочи}} \times V_{\text{мочи}}) / (Kp_{\text{плазмы}} \times T_{\text{(мин)}}) \times 1,73/S$$

- $Kp_{\text{мочи}}$  - уровень креатинина мочи
- $V_{\text{мочи}}$  - объем мочи
- $Kp_{\text{плазмы}}$  - уровень креатинина плазмы
- $T_{\text{(мин)}}$  - время в минутах
- $S$  – площадь поверхности тела

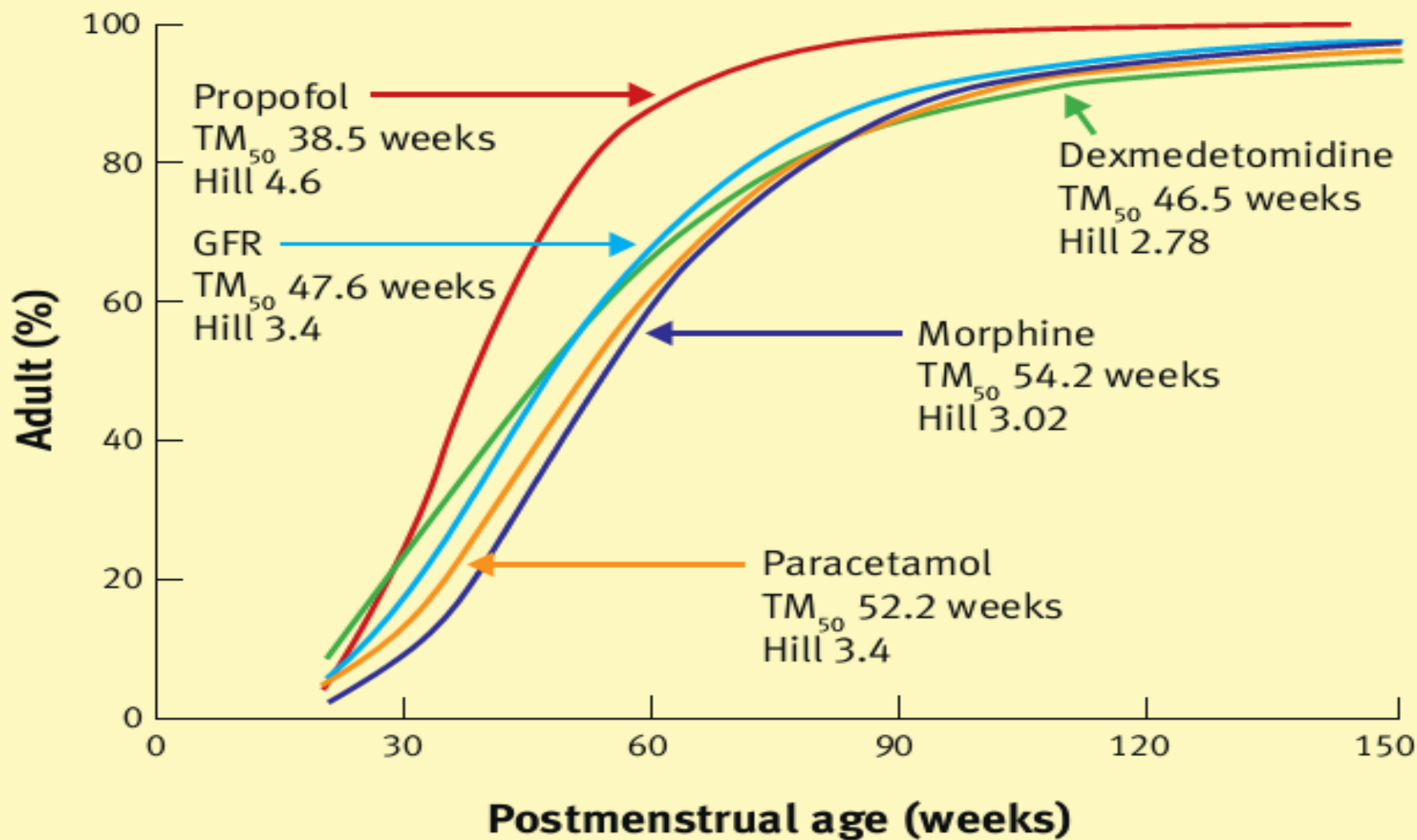
# Скорость клубочковой фильтрации

- У доношенных новорожденных
  - 2-4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, быстро увеличивается в первые дни жизни
- 41 нед постконцептуального возраста
  - 20-40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>
- Достигает 50-60% от взрослых значений к 3 неделям
- 100% - к 8-12 мес (120 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)

# Acquisition of renal function



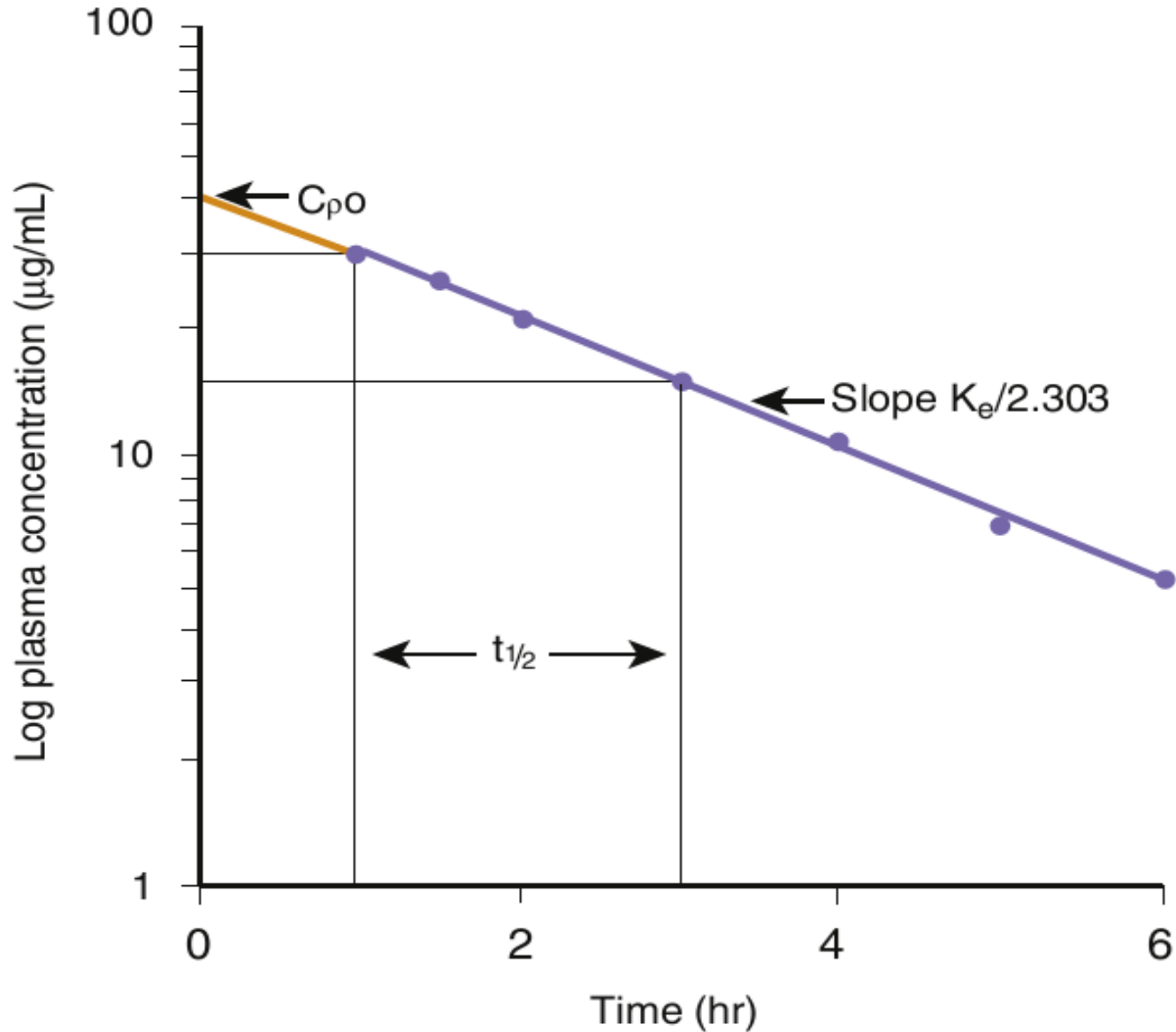
# Paracetamol, morphine, dexmedetomidine and propofol clearance maturation as a % of adult values



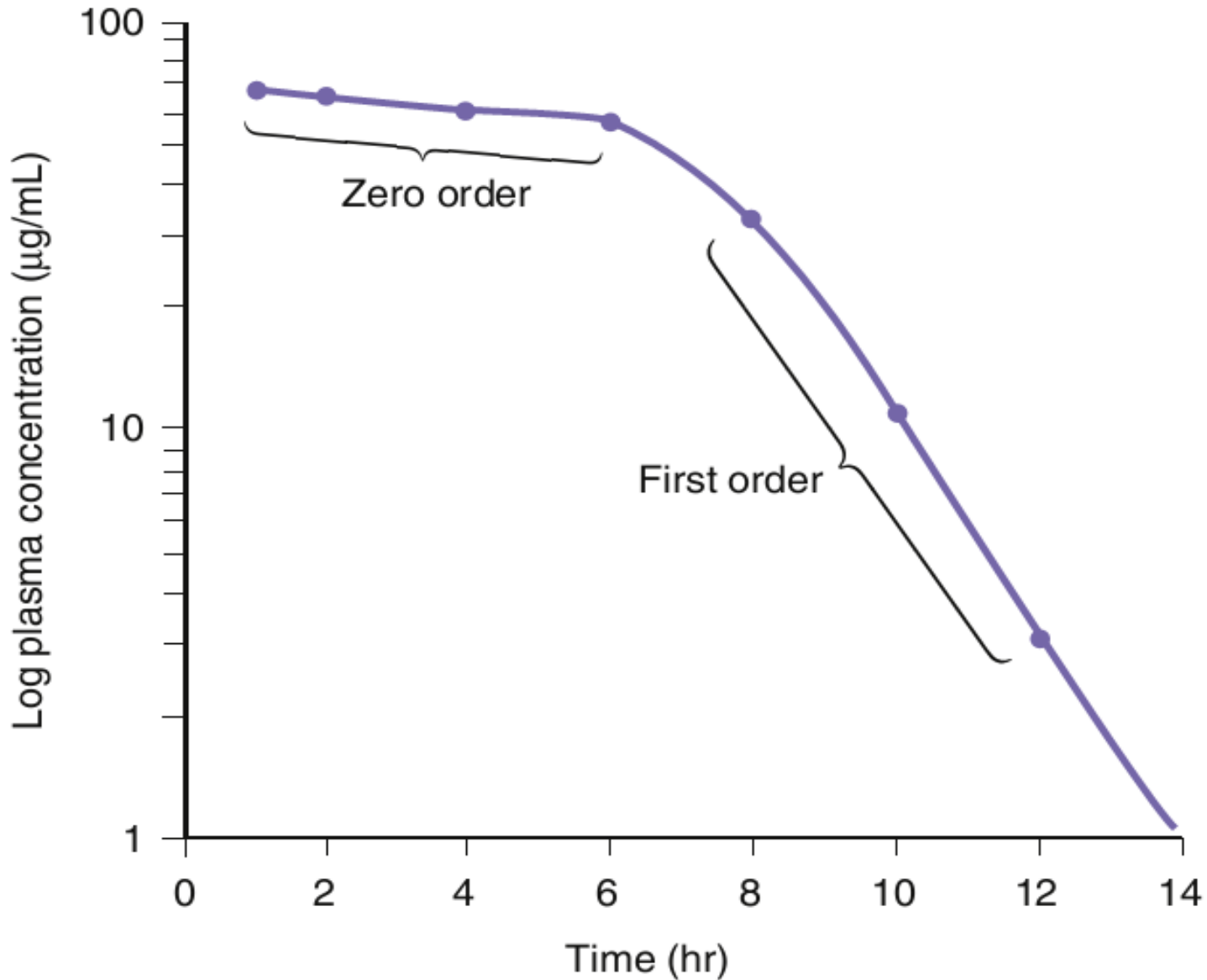
# Канальцевая секреция и реабсорбция

- Секреция достигает взрослых значений к 7 месяцам
- Реабсорбция полностью созревает к 12-18 месяцам

# Кинетика первого порядка



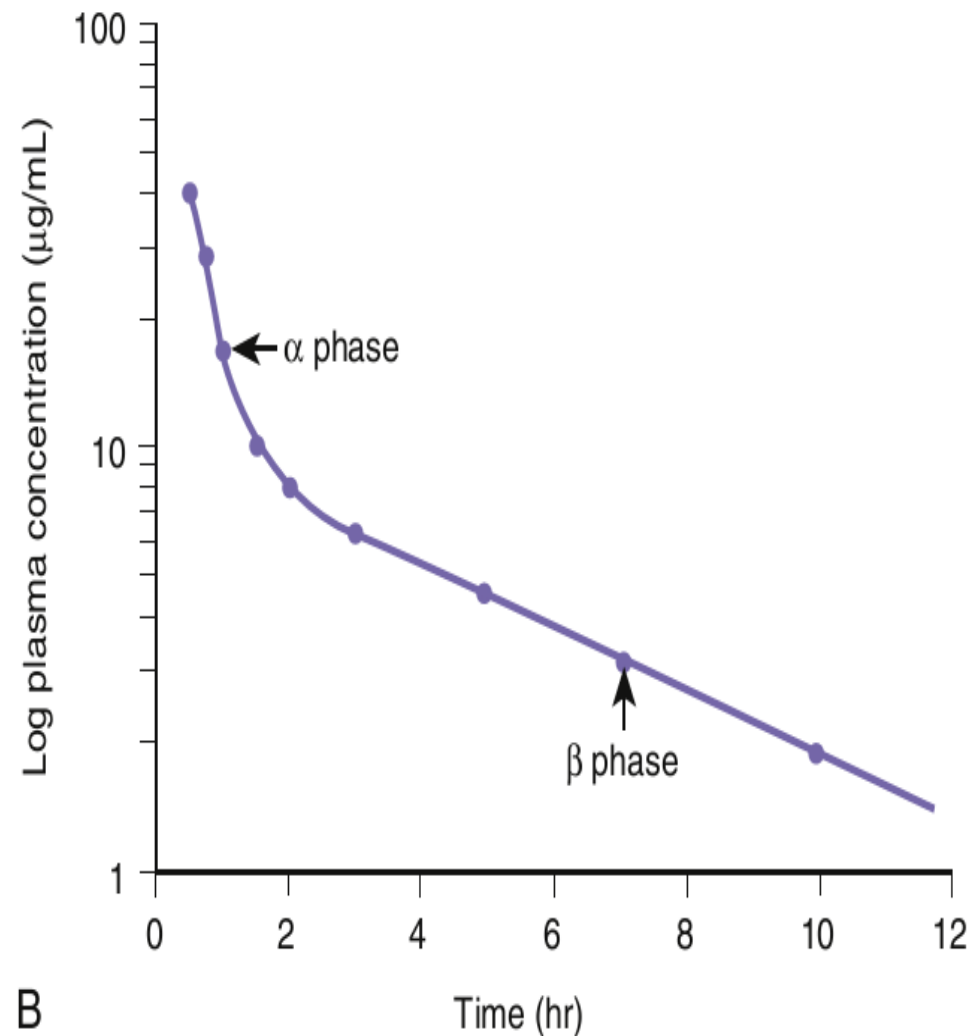
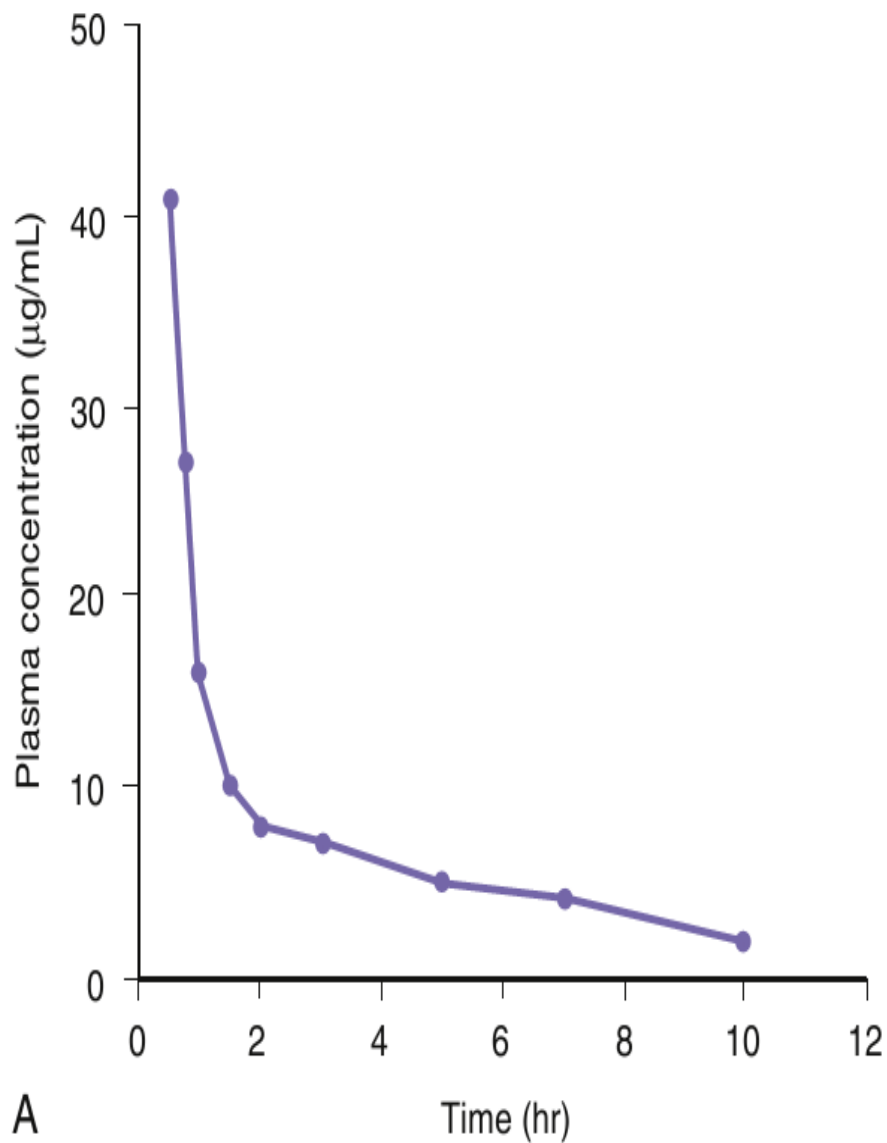
# Кинетика Михаэлис-Ментен



# Кинетика Михаэлис-Ментен

- Лекарственные препараты:
  - кофеин
  - хлорамфеникол
  - диазепам
  - этанол
  - фуросемид
  - индометацин
  - мезлоциллин
  - фенитоин
  - салицилаты

# Двухкомпартментная кинетика



# Фармакокинетические расчеты

- $t_{1/2\beta} = \frac{0,693}{K_e} = \frac{0,693Vd}{Cl}$ , где

- $t_{1/2\beta}$  – период полувыведения

- $K_e$  – константа элиминации

- $Vd$  – объем распределения

- $Cl$  – общий клиренс

- $Vd = \frac{D}{C_o}$ ,  $D = Vd \times C_o$ , где

- $Vd$  – объем распределения

- $D$  – доза

- $C_o$  – максимальная концентрация

# Фармакокинетические расчеты

$$\bullet C_{ss} = \frac{F \times D}{Cl \times \tau}, \text{ где}$$

- $C_{ss}$  – стационарная концентрация (steady state concentration)
- $F$  – биодоступность
- $D$  – доза
- $Cl$  – общий клиренс
- $\tau$  – временной интервал между введениями

# Стратегия целевой концентрации

- Эффективна для препаратов, применяющихся длительно для терапии периодически обостряющихся/проявляющихся заболеваний
- Требуется знание о фармакокинетике препарата
- Должна быть установлена четкая взаимосвязь между концентрацией препарата/метаболита в определенной биологической среде и терапевтическим эффектом/токсичностью
- Должен быть известен момент времени для забора пробы
- Должны быть лабораторные возможности определения концентрации
- Целевые концентрации должны служить референсом, однако лечить нужно пациента, а не концентрацию препарата

# Стратегия целевой концентрации

- Антиаритмические: амиодарон, прокаинамид, хинидин, лидокаин
- Противосудорожные: фенитоин, фенобарбитал, вальпроаты, карбамазепин, пентобарбитал
- Антибиотики: аминогликозиды, хлорамфеникол, ванкомицин
- Метотрексат
- Циклоспорин
- Антипиретики: ацетаминофен, салицилаты
- Теофиллин

# Стратегия целевого эффекта

- Антикоагулянты
- Катехоламины
- $\beta$ -лактамыные антибиотики
- Диуретики
- Кортикостероиды
- Кислород
- Анксиолитики, седативные препараты
- Нейромышечные блокаторы
- Вазодилататоры
- Антигипертензивные препараты
- Инотропы: амрион

**ФАРМАКОКИНЕТИКА  
И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ  
КРИТИЧЕСКИХ  
СОСТОЯНИЙ**

# Почему важно знать взаимосвязь патофизиологии и фармакокинетики?

- Данные инструкции производителя обычно предоставляют информацию, полученную в исследованиях на здоровых добровольцах или пациентов в состоянии средней степени тяжести

# Влияние патофизиологии критических состояний

- Гипопротеинемия
- Гипоперфузия ЖКТ
- Дисфункция почек (ГИПЕРФИЛЬТРАЦИЯ!!!)
- Дисфункция печени
- Дисфункция сердечно-сосудистой системы

# Влияние патофизиологии критических состояний

- Синдром «капиллярной утечки» и волевическая реанимация



- Увеличение объема распределения ( $V_d$ )



- Снижение  $C_{max}$  и AUC пиперациллина \* и  $C_{max}$  гентамицина и тобрамицина \*\*

\*Jukhadar C, Frossard M, Mayer BX, Brunner M, Klein N, Siostrzonek P, Eichler HG, Muller M: Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. Crit Care Med 2001, 29:385-391.

\*\* Dorman T, Swoboda S, Zarfeshenfard F, Trentler B, Lipsett PA: Impact of altered aminoglycoside volume of distribution on the adequacy of a three milligram per kilogram loading dose. Critical Care Research Group. Surgery 1998, 124:73-78.

# Влияние патофизиологии критических состояний

- Гломерулярная гиперфльтрация наблюдается у 17,9% больных при поступлении в ОИТР, увеличивается до 30% в течение первой недели лечения в ОИТР \*
- Гипоальбуминемия приводит к большему распределению препарата и к повышению почечного клиренса \*\*

\* Russell JA: Management of sepsis. N Engl J Med 2006, 355:1699-1713.

\*\* Pea F, Viale P, Furlanut M: Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. Clin Pharma-cokinet 2005, 44:1009-1034.

# Клиренс при непрерывной почечной заместительной терапии

- Взаимодействие препарат/мембрана:
  - Заряд препарата
  - Эффект Гиббса-Донана
  - Адсорбция на мембране
- Молекулярная масса препарата
- Связывание с белками плазмы
- Объем распределения
- Скорость потока крови
- Скорость потока диализата/субституата

# ФАРМАКОДИНАМИКА

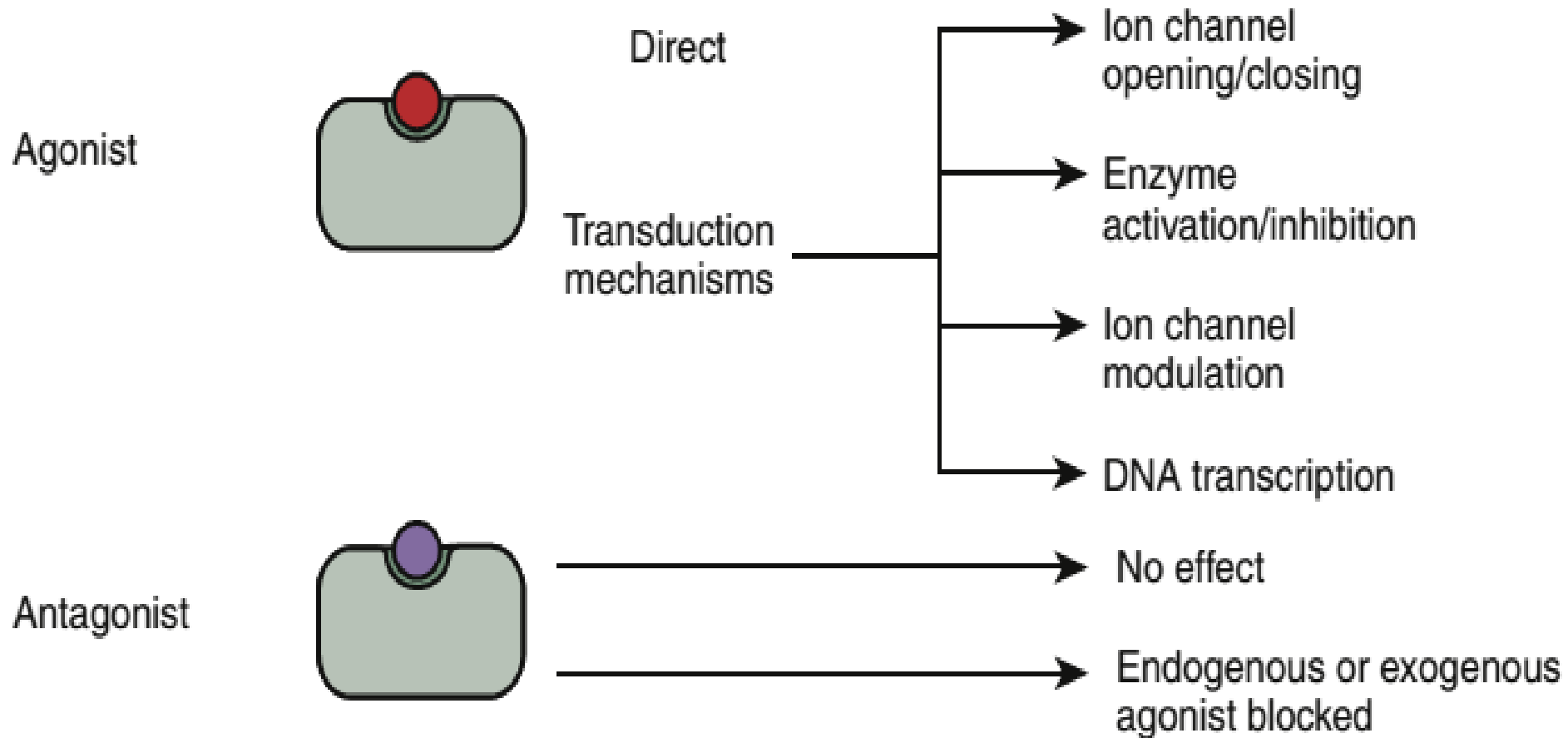
# Ключевые вопросы клинической фармакологии

- **Фармакодинамика:**
  - взаимодействие препарат/рецептор
  - взаимоотношение структура/активность
  - сопряжение рецептор/эффектор
  - профиль безопасности

# Основные мишени лекарственных препаратов

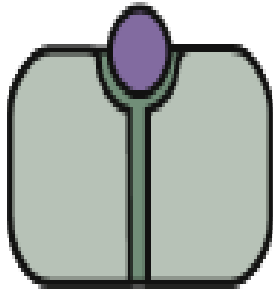
- Рецепторы
  - сопряженные с G-белками (метаботропные)
  - связанные с ионным каналом (ионотропные)
  - связанные с ферментом (киназы)
  - рецепторы ядра
- Ионные каналы
- Ферменты
- Транспортные белки

# Рецепторы



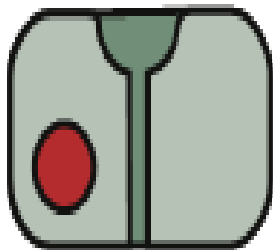
# Ионные каналы

Blocker



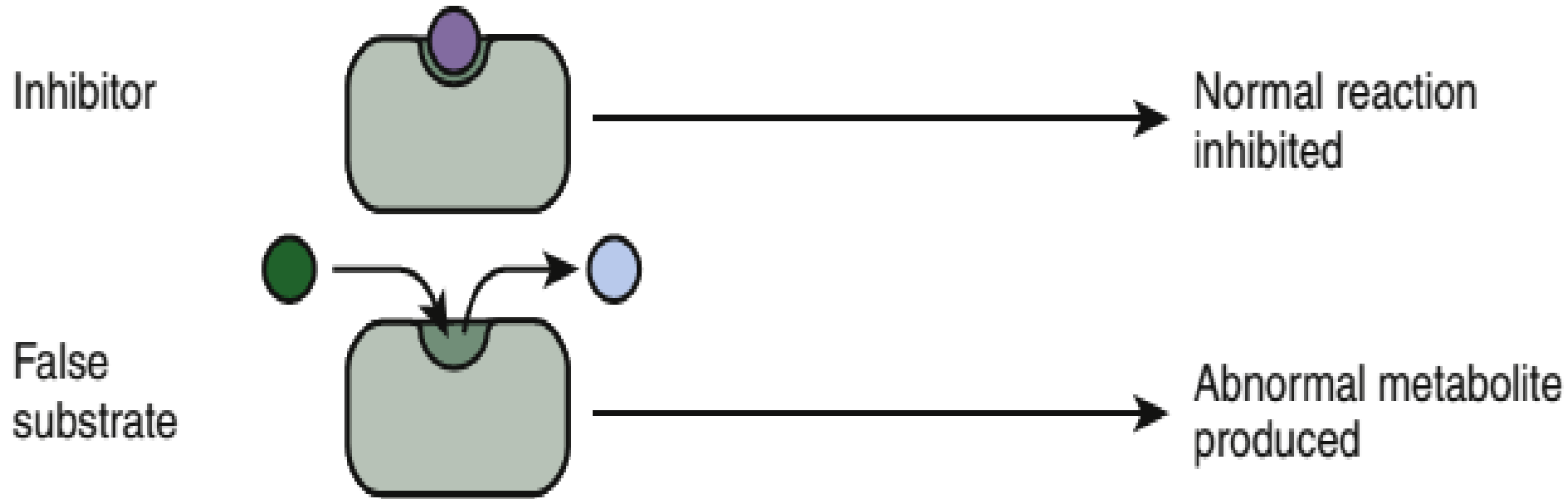
Permeation  
blocked

Modulator

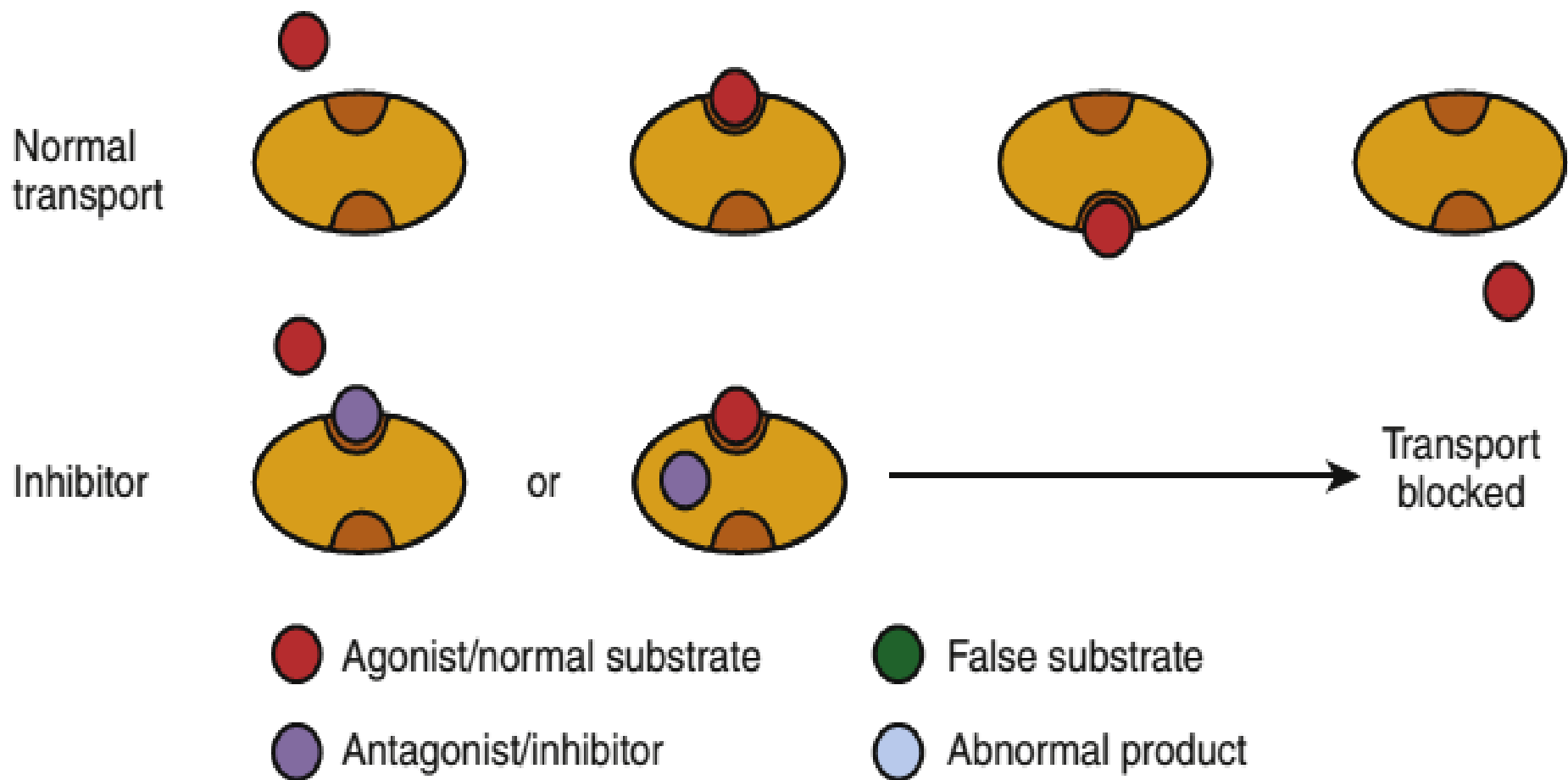


Increased or decreased  
opening probability

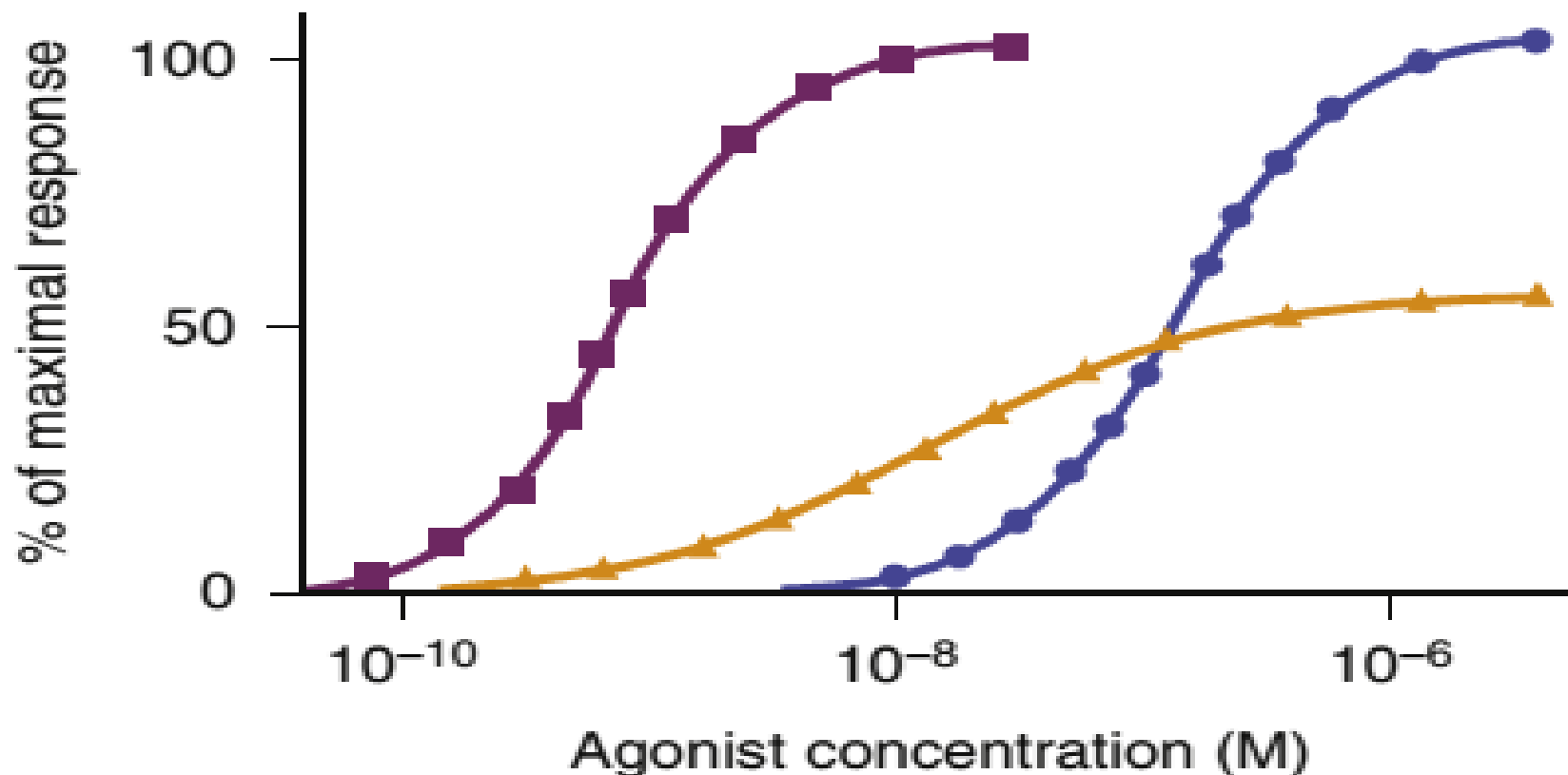
# Ферменты



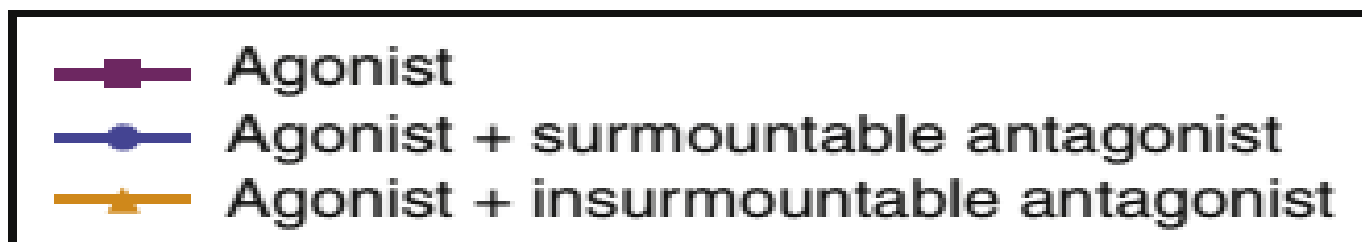
# Транспортные белки



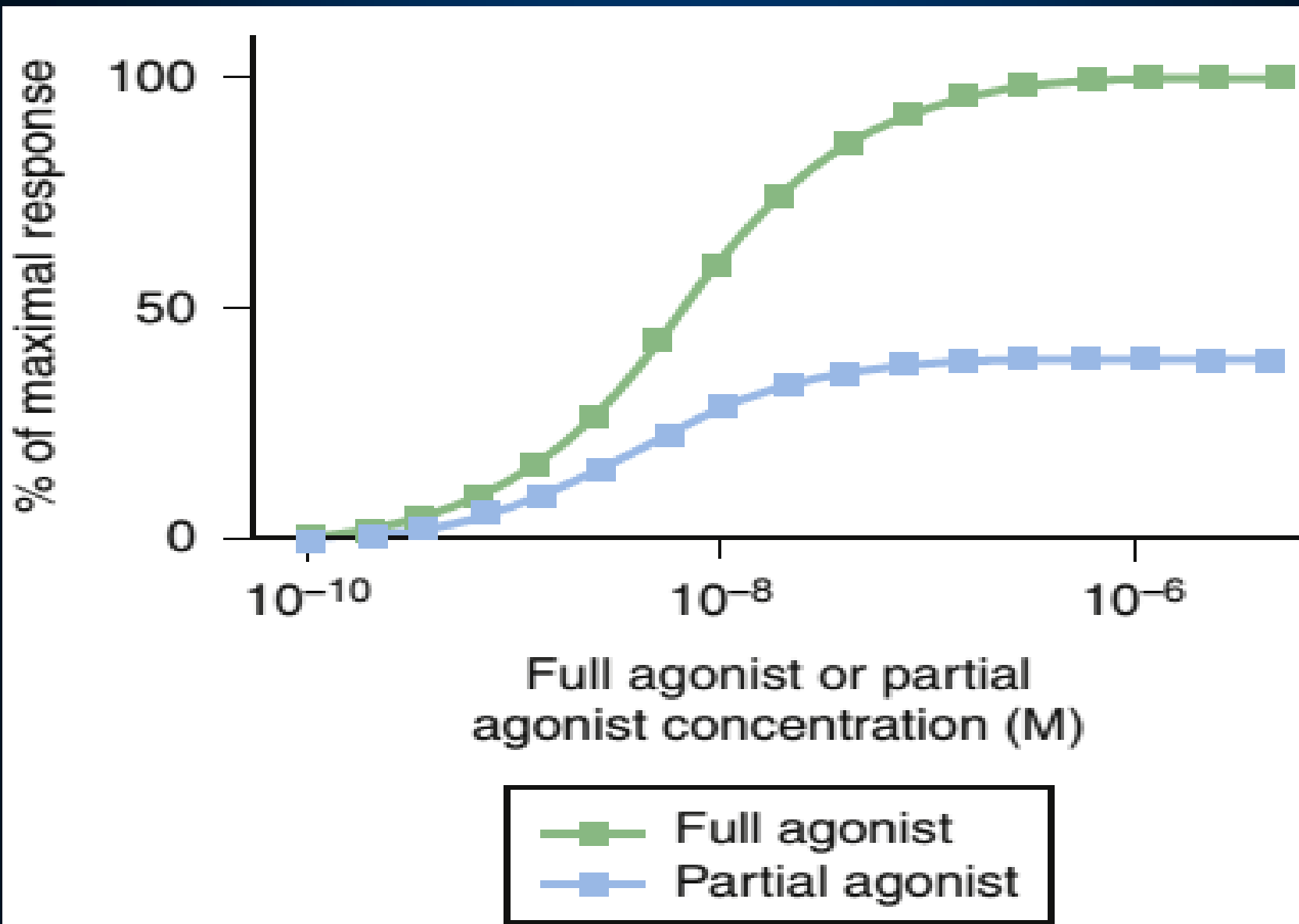
# Кривые концентрация/эффект



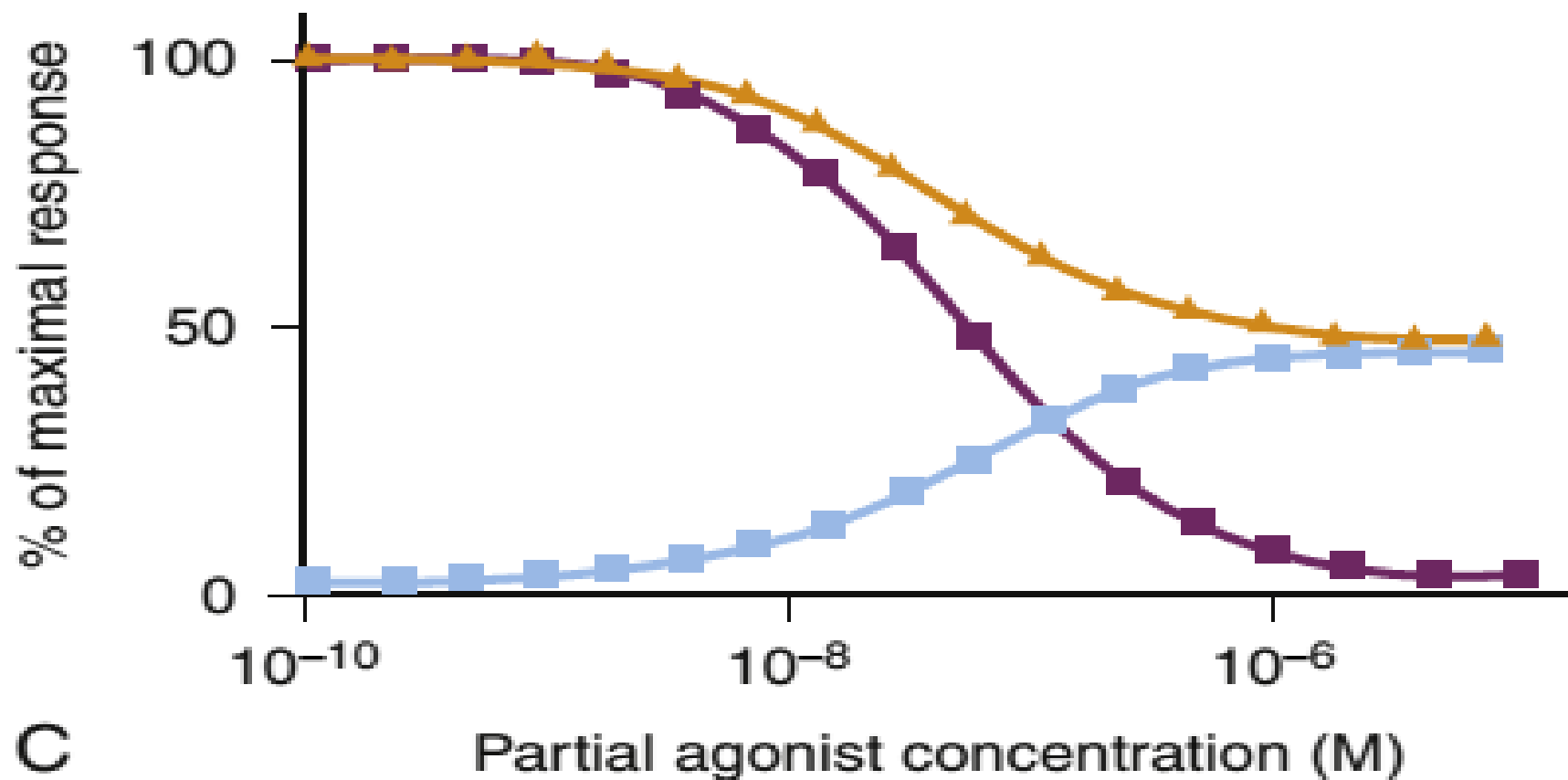
A



# Кривые концентрация/эффект



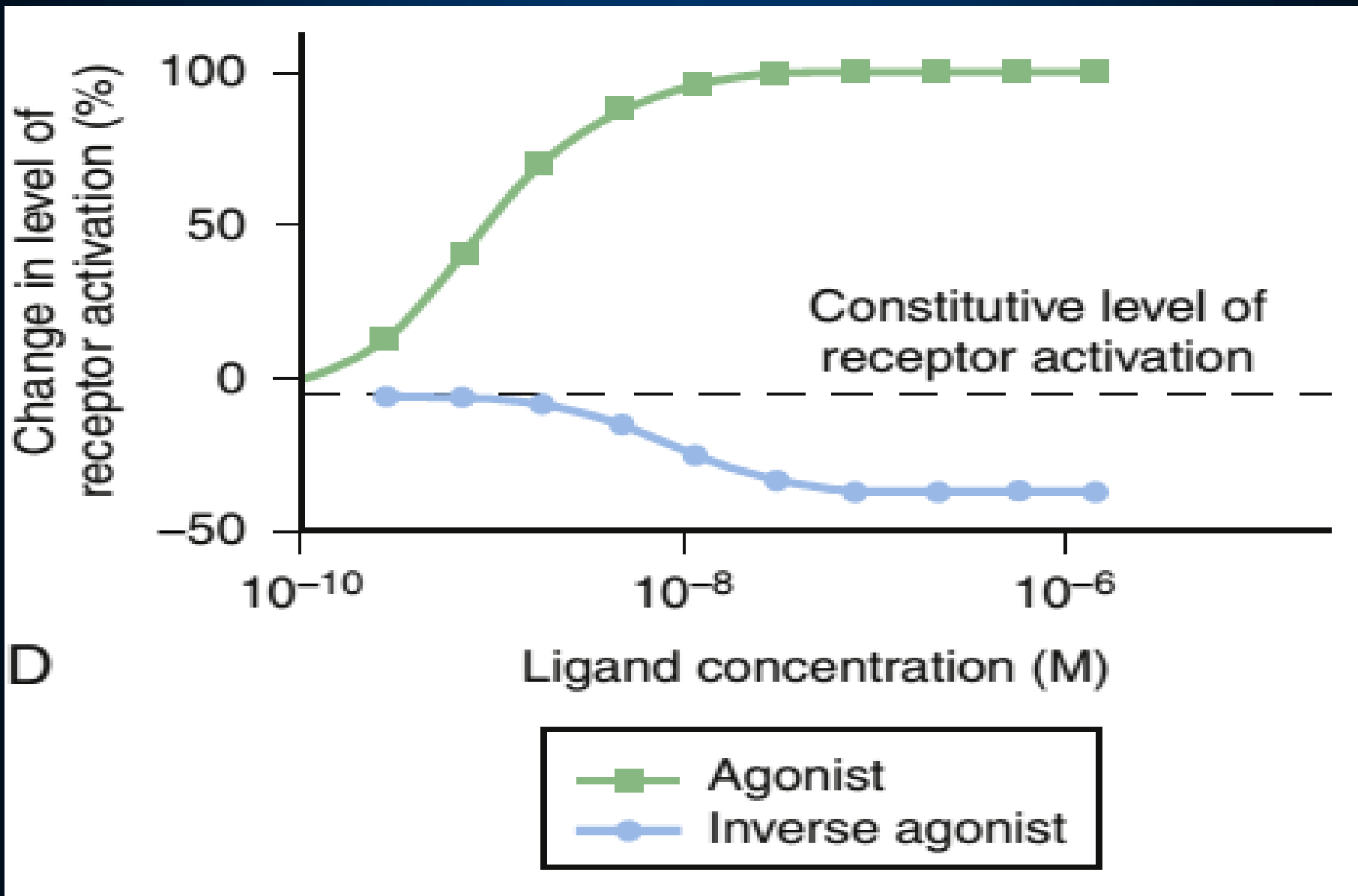
# Кривые концентрация/эффект



C

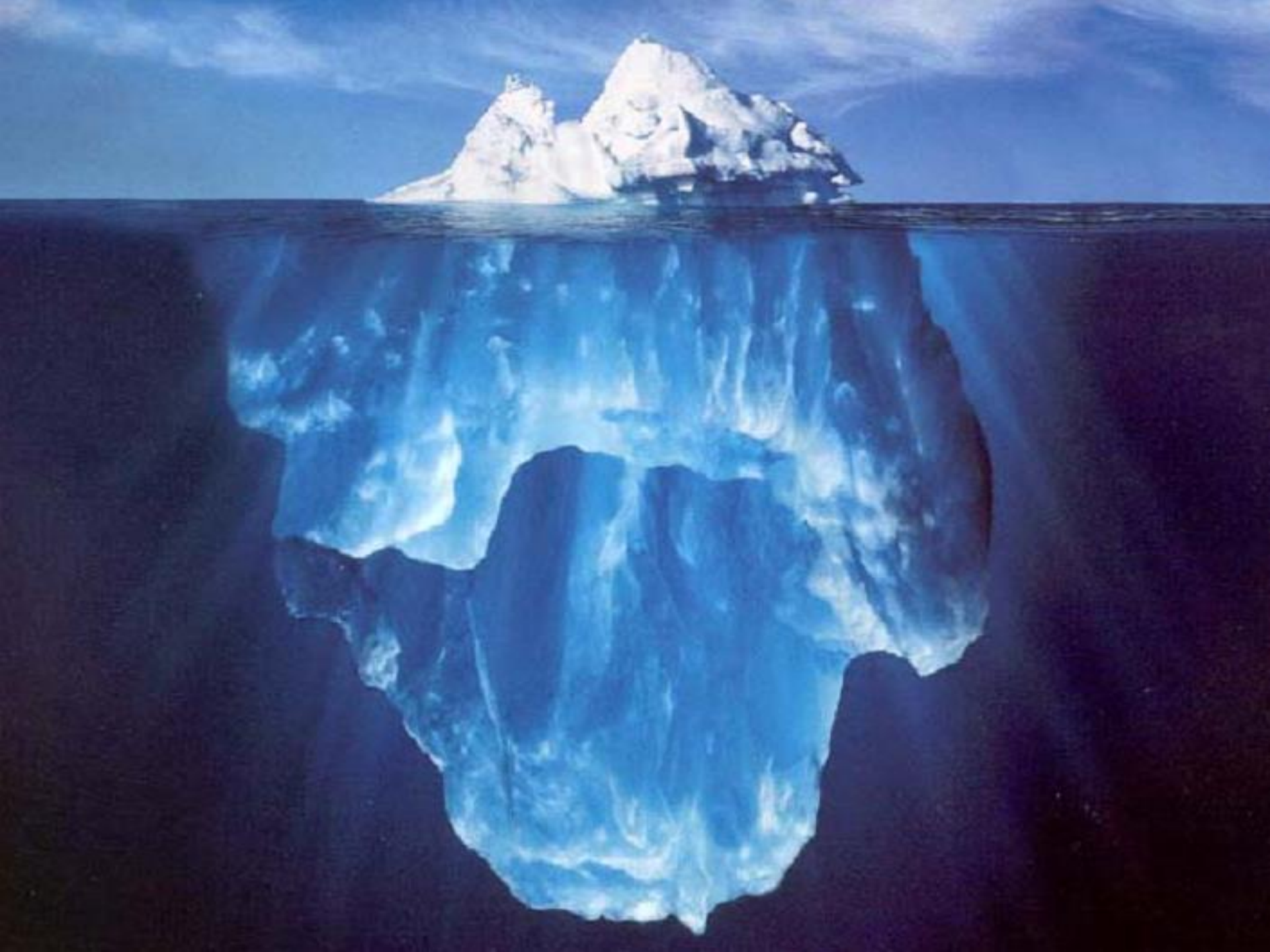


# Кривые концентрация/эффект



# Особенности фармакодинамики у детей

- Изучены мало, так как сложно оценить эффект и его изменения
- В большинстве случаев изменения эффекта препаратов обусловлены особенностями фармакокинетики



**Спасибо за  
внимание!**