



LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

PATVIRTINTA

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto
Senato

2008 m. balandžio 4 d.

Nutarimu Nr. 30-07-02

ATNAUJINTA

2017 m. spalio 6 d.

FARMAKOKINETIKOS IR TOKSIKOKINETIKOS PAGRINDAI

DOKTORANTŪROS STUDIJŲ DALYKO PROGRAMA

Dalyko programos koordinatorius:

Fiziologijos ir farmakologijos instituto profesorius, dr. Romaldas Mačiulaitis
padalinio pavadinimas, pareigos, pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė

parašas

Padaliniai, dalyvaujantys dalyko programoje:

Fiziologijos ir farmakologijos institutas, vadovas doc. dr. Arvydas Ūsas
padalinio pavadinimas, vadovo pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė

parašas

Nefrologijos klinika, vadovė prof. dr. Inga-Arūnė Bumblytė
padalinio pavadinimas, vadovo pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė

parašas

Gastroenterologijos klinika, vadovas prof. dr. Juozas Kupčinskas
padalinio pavadinimas, vadovo pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė

parašas

Kaunas, 2017

Dalyko programos duomenys

Mokslų sritis	Medicinos ir sveikatos mokslai
Mokslų kryptis (kodas)	medicina – M 001, farmacija – M 003
Dalyko pavadinimas	Farmakokinetikos ir toksikokinetikos pagrindai
Programos apimtis	160 val. (6 ECTS kreditai)
Paskaitos	30 val.
Seminarai	40 val.
Savarankiškas darbas	80 val.
Referato pristatymas ir egzaminas	10 val.

Dalyko programos rengimo grupė

Eil. Nr.	Pedagoginis vardas, vardas, pavardė	Pareigos	Telefonas (darbo)	Elektroninio pašto adresas
1	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis	Fiziologijos ir farmakologijos instituto profesorius	326889 vietinis 6889	romaci11@gmail.com
2	Doc. dr. Audrius Sveikata	Fiziologijos ir farmakologijos instituto docentas	326889 vietinis 6889	romaci11@gmail.com

Dalyko programos aprašas:

- Dalyko programos poreikis. Studijuojantieji farmacijos trečios pakopos studijose dažnai sprendžia su vaistų farmakokinetika susijusius klausimus ir todėl turi gerai išmanyti šią sritį ir įgauti pradinių įgūdžių, pritaikyti šias žinias praktiniame moksliniame darbe spręsti kitus su neklinicine ir klinicine farmakokinetika bei toksikokinetika susijusias kitas taikomojo pobūdžio problemas.
- Dalyko programos tikslai – Supažindinti su vaistų farmakokinetika ir toksikokinetika, jų parametrų tyrimo metodais, įvairiais veiksniais įtakančiais individualų ir tarpindividinį variabilumą, vaisto sudėties įtaka biofarmacinėms vaisto savybėms. Išnagrinėti vaistų vartojimui bei vystymui svarbiais matematiniais modeliais apskaičiuojant farmakokinetinius parametrus bei dozes. Apžvelgti bendruosius farmakokinetinių parametrų nustatymo, chronofarmakologijos, nefrotoksiškumo ir kelių svarbiausių toksikokinetinių grupių neklinikinių ir klinikinių tyrimų aspektus; kaip praktiškai skaičiuojami farmakokinetiniai parametrai. Išanalizuoti praktinius vaistų farmakokinetikos ir toksikokinetikos ištyrimo aspektus – farmakokinetikos klinikinio tyrimo protokolo paruošimo, gautų duomenų interpretaciją
- Ši programa siejasi su tos pačios krypties doktorantūros studijų programa “Bendrosios klinikinės farmakologijos pagrindai” bei padės geriau įsisavinti “Klinikinė farmacija”, „Farmakoterapija“ ir „Farmakokinetika“ studijų dalykų programas.
- Dalyko programos sandara, turinys ir studijų metodai
Doktorantūros programos „Farmakokinetikos ir toksikokinetikos pagrindai“ studijos apima paskaitas, seminarus, savarankiško darbo rengimą ir viešą pristatymą bei egzaminą.

Studijų dalyko programos sandara

Studijų kursą sudaro: paskaitos (25%), seminarai (38%), savarankiškas darbas (31%) ir kontroliniai darbai (6%).

Studijų dalyko programos turinys

Doktorantūros studijų dalyko „Farmakokinetikos ir toksikokinetikos pagrindai“ studijų turinį sudaro žinios apie vaistų farmakokinetiką ir toksikokinetiką, jų parametų tyrimo metodus, mechanizmus, fiziologinius, genetinius bei patologinius veiksnius įtakojančius individualų ir tarpindividinį variabiliškumą, vaisto sudėties įtaką biofarmacinėms vaisto savybėms. Pateikiama žinių apie matematinius modelius apskaičiuojant farmakokinetinius parametrus bei dozes..

Seminarų metu aptariami bendrieji farmakokinetinių parametų (rezorbcijos, pasiskirstymo, eliminacijos, terapinio ir biologinio ekvivalentiškumo) nustatymo, chronofarmakologijos, nefrotoksiškumo ir kelių svarbiausių toksikokinetinių grupių neklinikinių ir klinikinių tyrimų aspektai; praktiškai skaičiuojami farmakokinetiniai parametrai, aptariami praktiniai vaistų farmakokinetikos ir toksikokinetikos ištyrimo aspektai – farmakokinetikos klinikinio tyrimo protokolo paruošimo, gauti duomenys interpretuojami.

Studijų metodai:

Paskaitos (30 val.), seminarai ir konsultacijos (40 val.), studentų savarankiškas darbas (80 val.), referato pristatymas ir egzaminas (10 val.).

TEORINĖ DALIS

Eil. Nr.	Paskaitos pavadinimas	Trukmė	Dėstytojas
1.	Įvadas, istorija Biofarmacija, jos sąsaja su farmakokinetika, farmakodinamika ir vaisto kokybe.	1 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
2.	Farmakokinetiniai parametrai. Vaisto koncentracijos nustatymas įvairiuose audiniuose bei duomenų analizė.	2 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
3.	Organai, audiniai, ląstelės Farmakokinetiniams ir toksikokinetiniams tyrimams svarbūs neklinikinių tyrimų gyvūnų organų, audinių ir ląstelių grupės.	2 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
4.	Ląstelių membranos, sąveika vaistas-receptorius Ląstelių membranos sudėtis ir jos įvairovė, sąlygojantis transporto fenomenus, sąveikos su receptoriais tipai ir pasekmės.	1 val.	Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius
5.	Virškinamojo trakto biofarmaciniai ypatumai Anatominiai ir fiziologiniai vaisto absorbcijos ypatumai atskiruose virškinamojo trakto segmentuose; žarnyno motorikos, kraujotakos bei maisto įtaka rezorbcijai.	1 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
6.	Rezorbcijos/transportavimo	1 val.	Doc. dr. Gintautas

	mechanizmai Nulinės ir pirmos eilės rezorbcijos modeliai, vaistų pasażas per ląstelių membranas, aktyvus ir pasyvus absorbcijos mechanizmai		Gumbrevičius
7.	Fiziko cheminiai faktoriai veikiantys vaistų rezorbciją Vaisto dezintegracijos, disoliucijos, pKa, pH, polimorfizmo, higroskopiškumo, sąveikos su pagalbinėmis medžiagomis, lipofiliškumo koeficiento įtaka rezorbcijai.	1 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
8.	Vaistų susirišimas su biologine medžiaga, kompartmentų modeliai Vieno, dviejų ir trijų kompartmento modeliai ir jų nustatymo būdai.	1 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
9.	Vaistų biotransformacija, aktyvūs metabolitai Vaistų biotransformacijos procesai kepenyse, inkstuose, priminis ir antrinis metabolizmas.	2 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
10.	Greičio konstantos, pasiskirstymo tūris ir koeficientas Rezorbcijos ir eliminacijos konstantos skirtingų kompartmentų modeliams.	1 val.	Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius
11.	Vaistų ekskrecija ir klirensas Kompartmentinis modelis, fiziologinis modelis ir nuo modelio nepriklausantis klirenso apskaičiavimo metodas. Vaisto ekskrecijos metodai inkstuose ir kepenyse.	1 val.	Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius
12.	Vienkartinės dozės farmakokinetika Intraveninio boliuso, pastovios intraveninės infuzijos, intermituojančios intraveninės infuzijos, ekstravaskulinio vartojimo būdo kinetika.	1 val.	Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius
13.	Daugkartinių dozių farmakokinetika Daugkartinės dozės ir įsotinimo dozės kinetika įvairaus vaisto vartojimo atvejais.	1 val.	Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius
14.	Linijinė ir nelinijinė farmakokinetika Vieno kompartmento ir daugelio kompartmento linijinė kinetika. Michelio-Menteno kinetika.	1 val.	Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius

15.	Pediatrinė ir geriatrinė farmakokinetika Farmakokinetikos pokyčiai neišnešiotų naujagimių, naujagimių, kūdikių ir pradedančių vaikščioti vaikų, vaikų, paauglių, senyvo amžiaus asmenų tarpe	1 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
16.	Vaistų monitoravimas Farmakokinetinio ir farmakodinaminio vaistų vartojimo monitoringas, kaip prielaida racionaliam vaistų vartojimui.	2 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
17.	Bioprieinamumas ir bioekvivalentiškumas Bioprieinamumo tyrimo tikslai, santykinis ir absoliutus bioprieinamumas, jo nustatymo metodai,	2 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
18.	Farmakogenetika ir farmakogenomika Vaistų polimorfizmas, genetiniai farmakokinetikos, farmakodinamikos, vaistų receptorių, atsako variantai.	2 val.	Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius
19.	Toksikokinetikos vaidmuo dozės nustatyme. Toksikokinetinių duomenų su gyvūnais interpretavimas ir taikymas skaičiuojant saugias dozės žmonėms. Toksikokinetika, kaip farmakokinetikos principų taikymo modelis planuojant, atliekant ir interpretuojant saugumo duomenis.	1 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
20.	Nefrotoksiškumas Nefrotoksiškumo kinetikos aspektai, nefrotoksiniai vaistai, jų toksinio poveikio mechanizmas.	2 val.	Prof. dr. Vytautas Kuzminskis
21	Hepatotoksiškumas Hepatotoksiškumo kinetikos aspektai, hepatotoksini vaistų poveikis jo mechanizmai, valdymas.	2 val.	Prof. dr. Limas Kupčinskas
22	Įvairių vaistų grupių toksikokinetika. Toksikokinetinių tyrimų perspektyvos ir ateities kryptys Vaistų tropizmas audiniams, genetiniai veiksniai ir toksikokinetika, histokinetika ir ksenodinamika. Transliacinė farmakologija, toksikokinetinių biologinių žymenų paieška, kvalifikavimas bei validavimas.	1 val.	Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius

TEORINĖ-PRAKTINĖ DALIS

Eil. Nr.	Seminaro temos pavadinimas	Trukmė	Dėstytojas
1.	Farmakokinetikos principai Farmakokinetinių modelių, kompartmentų, parametrų, koreliacijų, kinetikos tipų analizė. Farmakokinetikos klinikinio tyrimo protokolo paruošimas.	2 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
2.	Ksenobiotikų biotransformacija Pirminė ir antrinė biotransformacija.	1 val.	Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius
3.	Fiziko cheminiai faktoriai įtakoiantys vaistų farmakokinetiką Vaisto tirpstamumas, molekulinės masės dydis, lipofiliškumas, izomerizmas, jonizacija.	1 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
4.	Farmakokinetiniai parametrai Matematinis farmakokinetinių parametrų (Kel, T1/2, V, CL) modeliavimas pagal koncentracijų duomenis	2 val.	Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius
5.	Absorbcija, pasiskirstymas, metabolizmas, ekskrecija Procesai odoje, žarnyne, kvėpavimo takuose, raumenyse, kepenyse, inkstuose. Skaičiavimas panaudojant koncentracijų tyrimų duomenis.	2 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
6.	Kompartimentų modeliai Vieno ir daugelio kompartmentų modeliai ir jų taikymas farmakokinetinių koncentracijos pokyčius apsprendžiančių lygčių skaičiavimams.	1 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
7.	Linijinė ir nelinijinė farmakokinetika Vieno ir daugelio kompartmento modelio lygtys linijinei kinetikai bei dozėms apskaičiuoti.	1 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
8.	Įvairių faktorių (amžiaus, lyties, susirgimų) įtaka vaistų farmakokinetikai Farmakokinetinio modeliavimas įtakoiant senyvo amžiaus, vaikų, inkstų, kepenų funkcijos, lyties veiksniams.	3 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
9.	Chronofarmakologija	1 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis

	Chronofarmakokinetiniai ir cirkadiniai farmakokinetinių parametru (rezorbcijos, eliminacijos, dispozicijos) bei farmakodinaminio poveikio (toksiškumo ar receptorių jautrumo) kitimai ir jų mechanizmai.		
10.	Fiziologiniai ir patologiniai faktoriai veikiantys vaistų veikimą Atvejų su pakitusia inkstų funkcija bei kepenų funkcija analizė.	2 val.	Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius
11.	Farmakokinetinis farmakodinaminis koreliavimas Tyrimų dizainai nustatyti koreliaciją tarp farmakokinetinių ir farmakodinaminių parametru	2 val.	Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius
12.	Farmakokinetinis farmakodinaminis modeliavimas Maksimalaus poveikio modelis, sigmoidinis modelis, efektyvaus kompartmento modeliais: histerezinis atsakas	2 val.	Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius
13.	Kompiuterinės farmakokinetinės programos Farmakokinetinės programos ir jų validavimas. Populiarios programos: KINETIKA 4.0, PCNonlin, WinNonlin, SAS, NONMEM,	4 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
14.	Populiacijos farmakokinetika Bayesian teorema ir jos taikymas paciento farmakokinetiniams parametrui nustatyti.	4 val.	Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius
15.	Nefrotoksiškumo toksikokinetika Biologinių nefrotoksiškumo žymenu toksikokinetika ir situacijų .	6 val.	Prof. dr. Vytautas Kuzminskis
16.	Įvairių vaistų grupių toksikokinetika Nefrotoksiškumo, hepatotoksiškumo, hematotoksiškumo, neurotoksiškumo, imunitoksiškumo neklinikinio ir klinikinio toksikokinetinio tyrimo aspektai.	6 val.	Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius

SAVARANKIŠKAS DARBAS

Ruošdamiesi seminarams ir egzaminui doktorantai individualiai studijuoja literatūrą, pateiktą pagrindinės ir papildomos literatūros sąrašė, originalius mokslinius straipsnius, bei kitus šaltinius, kuriuos nurodo dėstytojas paskaitos ar seminaro metu.

4. Dėstytojai

1. Dalyko programoje dėstysiantys profesoriai arba vyriausieji mokslo darbuotojai:
Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
Prof. dr. Vytautas Kuzminskis
Prof. habil. dr. Limas Kupčinskas
2. Dalyko programoje dėstysiantys docentai:
Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius
Kiti dalyko programos dėstytojai:

5. Metodinis dalyko programos aprūpinimas

Rekomenduojama literatūra

Eil. Nr.	Leidinio pavadinimas	Leidinio autorius	Leidimo metai ir leidykla
1.	Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications 4th ed.	Rowland M., Tozer T.N.	2011, Lippincott Williams & Wilkins
2.	Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 5 th ed.	Shargel L., Wu-Pong S., Yu A.B.C.	2004, McGraw-Hill Medical; USA
3.	Basic Clinical Pharmacokinetics, 4 th ed.	Winter M.E.	2003, Lippincott Williams & Wilkins, USA
4.	Applied Clinical Pharmacokinetics.	Bauer L.A	2001, McGRAW-HILL Medical Publishing Division, USA
5.	Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring, 4 rd ed.	Burton M.E., Shaw L.M., Schentag J.J., Evans W.E.	2005, Lippincott Williams & Wilkins, USA
6.	Stockley's Drug Interactions, 8 th ed.	Baxter K.	2008, Pharmaceutical Press, UK.
7.	Clinical Pharmacology, 10 th ed.	Bennett P.N., Brown M.J.	2008, Churchill Livingstone ELSEVIER, UK
8.	KINETIKA 4.0	Inna Phase Corporation	2006
9.	Handbook of Basic Pharmacokinetics including clinical applications 6 th ed.	Wolfgang A. Ritschel and Gregory L. Kearns	2004, APhA, USA.
10.	Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation..	Bonate P	2005, Springer;
11.	Drug Toxicokinetics.	Peter G. Welling, Felix	1993, Marcel Decker, ...

		A. de la Iglesia.	
12.	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Correlation.	Derendorf H., Hochhaus G.	2000, CRC Press
13.	Concepts in Clinical Pharmacokinetics. 4 th ed.	Dipiro J.T., Spruill W.J., Wade W.E., Blouin R.A..	2005, American Society of Health-System Pharmacists; USA

6. Įvertinimas.

GALUTINIO EGZAMINO VERTINIMO APRAŠYMAS

Galutinis egzamino vertinimas yra 100 %. Jis susideda iš dviejų dalių: 60 % kaupiamosios dalies + 40 % baigiamojo egzamino dalies įvertinimo

Kaupiamąją balo dalį sudaro:

30 % auditorinio darbo + 70 % savarankiško darbo.

Auditorinis darbas apjungia studijuojančiųjų dalyvavimą paskaitose ir pasisakymus seminaruose. Savarankiškas darbas apima referato paruošimą ir viešą pristatymą. Referato temą skiria „Farmakokinetikos ir toksikokinetikos pagrindai“ doktorantūros studijų programos koordinatorius, glaudžiai bendradarbiaudamas su programoje tiesiogiai dalyvaujančiais dėstytojais, doktorantūros moksliniu vadovu ir pačiu doktorantu. Referato apimtis – ne mažiau 12 psl., 1,5 intervalo 12 dydžio Times New Roman šriftu. Referato rašyme rekomenduotina naudoti ne mažiau 20 mokslinių publikacijų, paskelbtų per pastaruosius 5 metus. Viešo pristatymo metu autorius pagrindžia temos aktualumą, naujumą, apžvelgia ir įvertina kitų mokslininkų paskelbtų tyrimų rezultatus, pagrindžia planuojamų vykdyti mokslinių tyrimų kryptį. Apie referato viešą pristatymą autorius informuoja KMU farmacijos fakulteto mokslinę ir akademinę visuomenę pateikdamas atitinkamą informaciją medicinos ar farmacijos fakulteto tarybai ir paskelbdamas apie pristatymo laiką ir vietą skelbimų lentoje ne vėliau kaip 10 dienų iki pristatymo.

Baigiamojo egzamino dalies aprašymas:

Baigiamąjį egzaminą sudaro teorinių žinių ir praktinių gebėjimų vertinimas.

Egzaminas laikomas atsakant į 3 pateiktus klausimus. Egzamino klausimų sąrašas paskelbiamas ne vėliau kaip 30 dienų iki nustatytos egzamino datos.