



LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

PATVIRTINTA

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto

Senato

2008 m. balandžio 4 d.

Nutarimu Nr. 30-07-02

ATNAUJINTA

2024 m. vasario 7 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 prof. Edgaras Stankevičius
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, 2024

Dalyko programos duomenys

Mokslų sritis	Medicinos ir sveikatos mokslai
Mokslo 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	romaldas.maciulaitis@lsmu.lt
2	dr. Aurelija Radzevičienė	Fiziologijos ir farmakologijos instituto docentas	327375 vietinis 5641	aurelija.radzeviciene@lsmu.lt

Dalyko programos aprašas:

1. **Dalyko programos poreikis.** Studijuojantieji farmacijos trečios pakopos studijose dažnai sprendžia su vaistų farmakokinetika susijusius klausimus ir todėl turi gerai išmanysti šią sritį ir įgauti pradinių įgūdžių, pritaikyti šias žinias praktiniame moksliniame darbe spręsti kitus su neklinikine ir klinikine farmakokinetika bei toksikokinetika susijusias kitas taikomojo pobūdžio problemas, išskaitant naujų vaistų ar potencialių molekulių farmakokinetikos bei farmakodinamikos modeliavimągyvuose organizmuose (pelėse, šunyse, žmonėse).
2. **Dalyko programos tikslai** – Supažindinti su vaistų farmakokinetika ir toksikokinetika, jų parametru tyrimo metodais, įvairiaisiais veiksniiais įtakojančiais individualų ir tarpindividinį variabiliškumą, vaisto sudėties įtaka biofarmacinėms vaisto savybėms. Išnagrinėti vaistų vartojimui bei vystymui svarbius matematinius modelius svarbius apskaičiuojant farmakokinetinius parametrus bei dozes. Apžvelgti bendruosius farmakokinetinių parametru nustatymo, chronofarmakologijos, nefrotoksišumo ir kelių svarbiausių toksikokinetinių grupių neklinikinių ir klinikinių tyrimų aspektus; kaip praktiskai skaičiuojami farmakokinetiniai parametrai. Išanalizuoti praktinius vaistų farmakokinetikos ir toksikokinetikos ištirimo aspektus – atlkti farmakokinetikos klinikinio tyrimo protokolo paruošimo, gautų duomenų interpretaciją
3. Ši programa siejasi su tos pačios krypties doktorantūros studijų programa “Bendrosios klinikinės farmakologijos pagrindai” bei padės geriau įsisavinti “Klinikinė farmaciją”, „Farmakoterapija“ ir „Farmakokinetika“ studijų dalykų programas.
4. **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 parametru tyrimo metodus, mechanizmus, fiziologinius, genetinius bei patologinius veiksnius įtakojančius individualų ir tarpindividinį kintamumą, vaisto sudėties įtaką biofarmaciniems vaisto savybėms. Pateikiama žinių apie matematinius modelius apskaičiuojant farmakokinetinius parametrus bei dozes.

Seminarų metu aptariami bendrieji farmakokinetinių parametru (rezorbcijos, pasiskirstymo, eliminacijos, terapinio ir biologinio ekvivalentiškumo) nustatymo, chronofarmakologijos, nefrotoksišumo ir kelių svarbiausių toksikokinetinių grupių neklinikinių ir klinikinių tyrimų aspektai; praktiškai skaičiuojami farmakokinetiniai parametrai, aptariami praktiniai vaistų farmakokinetikos ir toksikokinetikos ištyrimo aspektai – analizuojamas farmakokinetikos klinikinio tyrimo protokolo paruošimas, 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, salygojantis transporto fenomenus, sąveikos su receptoriais tipai ir pasekmės.	1 val.	Dr. Aurelija Radzevičienė
5.	Virškinamojo trakto biofarmacinių ypatumai Anatominiai ir fiziologiniai vaisto absorbcijos ypatumai atskiruose virškinamojo trakto segmentuose; žarnyno	1 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis

	motorikos, kraujotakos bei maisto įtaka rezorbcijai.		
6.	Rezorbcijos/transportavimo mechanizmai Nulinės ir pirmos eilės rezorbcijos modeliai, vaistų pasažas per ląstelių membranas, aktyvus ir pasyvus absorbcijos mechanizmai. ADAM (Advanced Dissolution, Absorption & Metabolism Model - Išplėstinis tirpimo, absorbcijos ir metabolizmo modelis) modelis	1 val.	Dr. Aurelija Radzevičienė
7.	Fiziko cheminiai faktoriai veikiantys vaistų rezorbciją Vaisto dezintegracijos, disoliucijos, pKa, pH, polimorfizmo, higroskopiskumo, sąveikos su pagalbinėmis medžiagomis, lipofiliškumo koeficiente įtaka rezorbcijai.	1 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
8.	Vaistų susirišimas su biologine medžiaga, kompartmentų modeliai Vieno, dviųjų 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 metabolismas.	2 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
10.	Greičio konstantos, pasiskirstymo tūris ir koeficientas Rezorbcijos ir eliminacijos konstantos skirtinį kompartmentų modeliams.	1 val.	Dr. Aurelija Radzevičienė
11.	Vaistų ekskrecija ir klirensas Kompartmentinis modelis, fiziologinis modelis ir nuo modelio nepriklausantis klirenso apskaičiavimo metodas. Vaisto ekskrecijos metodai inkstuose ir kepenyse.	1 val.	Dr. Aurelija Radzevičienė
12.	Vienkartinės dozės farmakokinetika Intraveninio boliuso, pastovios intraveninės infuzijos, intermituojančios intraveninės infuzijos, ekstravaskulinio vartojimo būdo kinetika.	1 val.	Dr. Aurelija Radzevičienė
13.	Daugkartinių dozių farmakokinetika	1 val.	Dr. Aurelija Radzevičienė

	Daugkartinės dozės ir įsotinimo dozės kinetika įvairaus vaisto vartojimo atvejais.		
14.	Linijinė ir nelinijinė farmakokinetika Vieno kompartmento ir daugelio kompartmento linijinė kinetika. Michelio-Menteno kinetika.	1 val.	Dr. Aurelija Radzevičienė
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 absolutus bioprieinamumas, jo nustatymo metodai,	2 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
18.	Farmakogenetika ir farmakogenomika Vaistų polimorfizmas, genetiniai farmakokinetikos, farmakodinamikos, vaistų receptorinių, atsako variantai.	2 val.	Dr. Aurelija Radzevičienė
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.	Dr. Sondra Kybartienė-Mačiulaitė
21	Hepatotoksiškumas Hepatotoksiškumo kinetikos aspektai, hepatotoksinis 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 veiksnių ir toksikokinetika, histokinetika ir ksenodinamika. Transliacinė farmakologija, toksikokinetinių biologinių žymenų paieška, kvalifikavimas bei validavimas.	1 val.	Dr. Aurelija Radzevičienė
----	---	--------	---------------------------

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.	Dr. Aurelija Radzevičienė
3.	Fiziko cheminiai faktoriai įtakojantys vaistų farmakokinetiką Vaisto tirpstumas, molekulinės masės dydis, lipofilišumas, 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.	Dr. Aurelija Radzevičienė
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.	Kompartmentų 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	1 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis

	Vieno ir daugelio kompartmento modelio lygtys linijinei kinetikai bei dozėms apskaičiuoti.		
8.	Įvairių faktorių (amžiaus, lyties, susirgimų) įtaka vaistų farmakokinetikai Farmakokinetinio modeliavimas įtakojant senyvo amžiaus, vaikų, inkstų, kepenų funkcijos, lyties veiksniams.	3 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
9.	Chronofarmakologija Chronofarmakokinetiniai ir cirkadiniai farmakokinetinių parametrų (rezorbcijos, eliminacijos, dispozicijos) bei farmakodinaminio poveikio (toksiškumo ar receptorų jautrumo) kitimai ir jų mechanizmai.	1 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
10.	Fiziologiniai ir patologiniai faktoriai veikiantys vaistų veikimą Atvejų su pakitusia inkstų funkcija bei kepenų funkcija analizė.	2 val.	Dr. Aurelija Radzevičienė
11.	Farmakokinetinis farmakodinaminis koreliavimas Tyrimų dizainai nustatyti koreliaciją taip farmakokinetinių ir farmakodinaminių parametrų	2 val.	Dr. Aurelija Radzevičienė
12.	Farmakokinetinis farmakodinaminis modeliavimas Maksimalaus poveikio modelis, sigmoidinis modelis, efektyvaus kompartmento modeliais: histerezinis atsakas	2 val.	Dr. Aurelija Radzevičienė
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 parametrams nustatyti.	4 val.	Dr. Aurelija Radzevičienė
15.	Nefrotoksiškumo toksikokinetika Biologinių nefrotoksiškumo žymenų toksikokinetika ir situacijų .	6 val.	Dr. Sondra Kybartienė-Mačiulaitė

16.	Ivairių vaistų grupių toksikokinetika Nefrotoksiškumo, hepatotoksiškumo, hematotoksiškumo, neurotoksiškumo, imunotoksiškumo neklinikinio ir klinikinio toksikokinetinio tyrimo aspektai.	6 val.	Dr. Aurelija Radzevičienė
-----	--	--------	---------------------------

SAVARANKIŠKAS DARBAS

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

4. Dėstytojai

1. Dalyko programe dėstysiantys profesoriai arba vyriausieji mokslo darbuotojai:
Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
Prof. habil. dr. Limas Kupčinskas
2. Dalyko programe dėstysiantys docentai:
3. Kiti dalyko programos dėstytojai:
Dr. Aurelija Radzevičienė
Dr. Sondra Kybartienė-Mačiulaitė

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, 7 th ed.	Shargel L., Yu A.B.C.	2016, McGraw-Hill Education; USA Prieiga: https://accesspharmacy.mhmedical.com/ content.aspx?bookid=1592&sectionid= 100668793
3.	Winter's Basic Clinical Pharmacokinetics, 7 th ed.	Paul M. Beringer	2024, Lippincott Williams & Wilkins, USA
4.	Applied Clinical Pharmacokinetics 3 rd ed.	Bauer L.A	2015, McGraw-Hill Medical, USA Prieiga: <a href="https://accesspharmacy.mhmedical.com/
content.aspx?bookid=1374&sectionid=
74719392">https://accesspharmacy.mhmedical.com/ content.aspx?bookid=1374&sectionid= 74719392
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, 12 th ed.	Preston, Claire L.	2020, Pharmaceutical Press, UK.
7.	Clinical Pharmacology, 12 th ed.	Brown M.J., Sharma P., Mir F. A., Bennett P.N.,	2018, Churchill Livingstone ELSEVIER, UK
8.	KINETIKA 4.0	Inna Phase Corporation	2006
9.	Handbook of Basic Pharmacokinetics including clinical applications 7 th ed.	Wolfgang A. Ritschel and Gregory L. Kearns	2009, APhA PHARMACYLIBRARY, USA.
10.	Pharmacokinetic- Pharmacodynamic Modeling and Simulation 2 nd ed.	Bonate P. L.	2011, Springer New York, NY
11.	Drug Toxicokinetics.	Peter G. Welling, Felix A. de la Iglesia.	1993, Marcel Decker, ...
12.	Handbook of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Correlation.	Derendorf H., Hochhaus G.	2019, CRC Press
13.	Concepts in Clinical Pharmacokinetics 6 th ed.	Southwood R., Fleming V. H., Huckaby G.	2018, American Society of Health-System Pharmacists; USA
14.	Predicting Drug Extraction in the Human Gut Wall: Assessing Contributions from Drug Metabolizing Enzymes and Transporter Proteins using Preclinical Models	Peters S. A., Jones C. R., Ungell A. L., Hatley O. J. D.	Clin Pharmacokinet (2016) 55:673–696 DOI 10.1007/s40262-015-0351-6
15.	Population-Based Mechanistic Prediction of Oral Drug Absorption	Jamei M., Turner D., Yang J., Neuhoff S., Polak S., Hodjegan A. R., Tucker G.	The AAPS Journal, Vol. 11, No. 2, June 2009 (# 2009) DOI: 10.1208/s12248-009-9099-y

6. Ivertinimas.

GALUTINIO EGZAMINO VERTINIMO APRAŠYMAS

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

Kaupiamąjį 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 planuojamą vykdyti mokslinių tyrimų kryptį. Apie referato viešą pristatymą autorius informuoja LSMU 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:

Baigiamajį 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.