



## LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

PATVIRTINTA  
Kauno medicinos universiteto  
Senato  
2007 m. lapkričio mėn. 23 d.  
Nutarimu Nr. 26-05-02

ATNAUJINTA  
2017 m. spalio 6 d.

### VAISTŲ METABOLIZMAS

#### DOKTORANTŪROS STUDIJŲ DALYKO PROGRAMA

Dalyko programos koordinatorius:

Vaistų chemijos katedros profesorius. dr. Hiliaras Rodovičius

padalinio pavadinimas, vadovo pareigos, pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė parašas

Padaliniai, dalyvaujantys dalyko programoje:

1. Vaistų chemijos katedra, vadovė prof. dr. Ramunė Morkūnienė

padalinio pavadinimas, vadovo pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė parašas

2. Biochemijos katedra, vedėja prof. dr. Rasa Baniienė

padalinio pavadinimas, vadovo pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė parašas

Kaunas, 2017

## Dalyko programos duomenys

Mokslų sritis	Medicinos ir sveikatos mokslai
Mokslo kryptis (kodas)	Farmacija – M 003
Dalyko pavadinimas	Vaistų metabolizmas
Programos apimtis	160 val. (6 ECTS kreditai)
Paskaitos	40 val.
Seminarai	40 val.
Savarankiškas darbas	72 val.
Referato pristatymas ir egzaminas	8 val.

## Dalyko programos rengimo grupė

Eil. Nr.	Pedagoginis vardas, vardas, pavardė	Pareigos	Telefonas (darbo)	Elektroninio pašto adresas
1	Prof. Hiliaras Rodovičius	Vaistų chemijos katedros profesorius	327316, vietinis 5610	<a href="mailto:Hiliaras.Rodovicius@ismuni.lt">Hiliaras.Rodovicius@ismuni.lt</a>

### Dalyko programos aprašas:

1. Dalyko programos poreikis. Aukštos kvalifikacijos farmacijos specialistai, kurie ateityje kurs naujus vaistus bei vaistines priemones, kurie padės gydytojams suvokti galimą vaistų sąveiką organizme ir galimas šios sąveikos pasekmes, turi išmanyti vaistų metabolizmą, numatyti galimus šalutinius ir toksinius poveikius, kurie gali atsirasti vykstant vaistų biotransformacijai žmogaus organizme.

2. Dalyko programos tikslas – įsisavinti žinias apie vaistų apykaitą žmogaus organizme. Įvairūs vaistų metabolizmo aspektai nagrinėjami tik šioje programoje. Ši programa padės geriau įsisavinti tos pačios krypties doktorantūros studijų Toksikologinės chemijos, Vaistų chemijos, Farmakognozijos dalykų programas.

### 3. Dalyko programos sandara, turinys ir studijų metodai

Doktorantūros studijų dalyko programos „Vaistų metabolizmas“ studijos apima paskaitas, seminarus, savarankiško darbo rengimą ir viešą pristatymą bei egzaminą.

#### Studijų dalyko programos sandara.

Studijų kursą sudaro: paskaitos (25%), seminarai (25%), kontroliniai darbai (5%) ir savarankiškas darbas (45%).

#### Studijų dalyko programos turinys.

Doktorantūros programos „Vaistų metabolizmas“ studijų turinį sudaro žinios apie vaistų rezorbcijos bei pasiskirstymo po organizmo organus ir audinius bendruosius dėsningumus ir biocheminius pagrindus, veiksnius, veikiančius šiuos procesus. Ypatingas dėmesys skiriamas vaistų metabolizmui, veiksnių, veikiančių vaistus metabolizuojančių fermentų aktyvinimą ir inhibavimą analizei, vaistų ir jų metabolitų aktyvumo ir toksiškumo kitimams organizme, plačiau nagrinėjama kaip kinta organizmui svetimos medžiagos virškinimo trakte, kraujyje, neląstelinuose skysčiuose, ląstelėse, apžvelgiamos metabolinių kitimų ir konjugacijos reakcijos, vaistinių preparatų grupių biotransformacija. Analizuojami vaistų metabolizmo ypatumai skirtinguose organizmuose, vaistus metabolizuojančių fermentų genetinis polimorfizmas. Įvertinama įvairių veiksnių (amžiaus, kūno

masės, lyties, maisto, alkoholio, rūkymo, ligų) įtaka vaistų metabolizmui. Supažindinama su vaistinių preparatų metabolitų ekskrecijos iš organizmo biocheminiais pagrindais bei veiksniais, veikiančiais šį procesą.

Seminarų metu aptariami enteralinis, humoralinis ir ląstelinis vaistų metabolizmas, naujų vaistinių preparatų farmakokinetikos tyrimų eiga, ligonio individualių farmakokinetinių savybių tyrimas, vaistinio preparato koncentracijos terapinis monitoringas, aptariami ir įvertinami vaistų metabolizmo tyrimui naudojami metodai, atliekama jų analizė ir daromos išvados.

Studijų metodai:

Paskaitos (40 val.), seminarai ir konsultacijos (40 val.), studentų savarankiškas darbas (72 val.), referato pristatymas ir egzaminas (8 val.).

### TEORINĖ DALIS

Eil. Nr.	Paskaitų pavadinimai	Trukmė	Dėstytojas
1.	<b>Vaistų rezorbcijos bendrieji dėsniumai.</b> Įvadas į vaistų metabolizmą. Medžiagų pernašos per biologines membranas molekuliniai mechanizmai. Vaistų rezorbcijos bendrieji dėsniumai ir biocheminiai pagrindai.	2 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius
2.	<b>Vaistų rezorbcija burnoje ir skrandyje.</b> Vaistų rezorbcijos burnoje biocheminiai pagrindai. Vaistų rezorbcijos skrandyje biocheminiai pagrindai. Veiksniai, veikiantys rezorbciją skrandyje.	2 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius
3.	<b>Vaistų rezorbcija žarnose.</b> Vaistų rezorbcijos plonosiose žarnose biocheminiai pagrindai. Vaistų rezorbcijos storosiose žarnose biocheminiai pagrindai. Veiksniai, veikiantys rezorbciją storosiose ir plonosiose žarnose.	2 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius
4.	<b>Paraneraliniai, ne į kraujagysles, įvestų vaistų rezorbcija.</b> Į raumenis išvirkštų vaistų rezorbcijos biocheminiai pagrindai. Rezorbcijos per odą biocheminiai pagrindai. Rezorbcijos per plaučius biocheminiai pagrindai. Rezorbcijos iš šlapimo pūslės biocheminiai pagrindai. Rezorbcijos iš gimdos biocheminiai pagrindai. Rezorbcijos iš makšties biocheminiai pagrindai.	2 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius
5.	<b>Vaistų pasiskirstymas po organizmo organus ir audinius.</b> Vaistinių preparatų pasiskirstymo po organizmo organus ir audinius bendrieji dėsniumai ir biocheminiai pagrindai.	2 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius
6.	<b>Vaistų perėjimas per hematoencefalinę ir hematooftalminę užtvaras. Vaistų perėjimas per placentą.</b>	2 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius

	Hematoencefalinės ir hematooftalminės užtvarų (barjerų) sandara. Vaistinių preparatų patekimo į stuburo smegenų skystį ir akies obuolį biocheminiai pagrindai. Veiksniai, veikiantys preparatų patekimą į stuburo smegenų skystį ir akies obuolį. Placentos sandara. Vaistinių preparatų perėjimo per placentą biocheminiai pagrindai. Veiksniai, veikiantys preparatų patekimą į vaisiaus organizmą.		
7.	<b>Vaistų perėjimas per serozinius ir sinovinius apvaskalus. Vaistų patekimas į uždegimo židinius ir vėžinius audinius.</b> Vaistų perėjimas per serozinius ir sinovinius apvaskalus biocheminiai pagrindai. Vaistinių preparatų patekimas į uždegimo židinius ūmios fazės ir lėtinių uždegiminių procesų metu. Vaistinių preparatų patekimo į vėžinius audinius biocheminiai dėsniniai.	2 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius
8.	<b>Vaistus biotransformuojančios sistemos.</b> Vaistų biotransformavimo bendroji charakteristika. Vaistų biotransformavimo organizme lokalizacija. Audiniai ir organai dalyvaujantys vaistų metabolizme. Ertminis, neląstelinis ir ląstelinis vaistų metabolizmas.	2 val.	Doc. Raimondas Benetis
9.	<b>Dvi vaistų biotransformavimo fazės.</b> Vaistų metabolizmo I ir II fazių apžvalga. Metabolinių pokyčių ir konjugacijos procesų apžvalga. Fermentinių sistemų, vykdančių vaistų biotransformaciją, apžvalga.	2 val.	Prof. Laima Ivanovienė
10	<b>Citochromo P450 svarba biotransformacijai.</b> Citochromo P450 formų įvairovė, genetinis polimorfizmas. Citochromų P450 nomenklatūra ir bendroji reakcija. Citochromo P450 ciklas. Citochromo P450 elektronų pernašos sistemos. Citochromo P450 biologinės funkcijos.	2 val.	Prof. Laima Ivanovienė
11.	<b>Vaistų metabolizmo I fazė.</b> Vaistų biotransformavimo I fazės reakcijų apžvalga. Vaistinių preparatų oksidacijos, redukcijos, hidrolizės reakcijos.	2 val.	Doc. Raimondas Benetis
12.	<b>Vaistų metabolizmo II fazė.</b> Vaistų biotransformavimo II fazės reakcijų apžvalga. Vaistinių preparatų ir jų metabolitų konjugacija su gliukurono, sulfato, acto rūgštimis, tiosulfatais, $\alpha$ -aminorūgštimis, glutationu, cisteinu, metilnimas. Dviguboji konjugacija.	2 val.	Doc. Raimondas Benetis
13.	<b>Sulfanilamidų metabolizmas. Kai kurių antibiotikų metabolizmas.</b> Sulfanilamidų biotransformavimo bendrieji	2 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius

	dėsningumai. Streptocido, norsulfazolio, sulfadimetoksino metabolizmas. Sulfanilureos darinių biotransformavimo bendrieji dėsningumai. Butamido metabolizmas. Antibiotikų biotransformavimo bendrieji dėsningumai. $\beta$ -laktaminių antibiotikų (penicilinų, cefalosprinų), streptomicino, levomicetino, tetraciklinų metabolizmas.		
14.	<b>Salicilatų, fenacetino, paracetamolio metabo-lizmas. Hidrazidų metabolizmas.</b> Salicilatų biotransformavimo bendrieji dėsningumai. Aspirino metabolizmas. Fenacetino ir paracetamolio biotransformavimas. Hidrazidų biotransformavimo bendrieji dėsningumai. Izoniazido metabolizmas.	2 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius
15.	<b>Barbitūro rūgšties darinių metabolizmas. Triciklinių antidepresantų metabolizmas.</b> Barbitūratų biotransformavimo bendrieji dėsningumai. Heksobarbitalio, tiopentalio biotransformavimas. Triciklinių antidepresantų biotransformavimo bendrieji dėsningumai. Imipramino, amitriptilino metabolizmas.	2 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius
16.	<b>Benzodiazepinų, benzotiadiazinų ir fenotiazino darinių metabolizmas.</b> Benzodiazepinų biotransformavimo bendrieji dėsningumai. Diazepamo, nitrazepamo mebolizmas. Benzotiadiazinų ir fenotiazino grupių vaistų metabolizmo bendrieji dėsningumai. Hipotiazido, aminazino, tioridazino biotransformavimas.	2 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius
17.	<b>Morfino ir jo struktūrinių analogų metabolizmas. Lizergino rūgšties dietilamido metabolizmas.</b> Morfino ir jo struktūrinių analogų biotransformavimo bendrieji dėsningumai. Morfino, heroino, kodeino metabolizmas. LSD biotransformavimas.	2 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius
18.	<b>Biologiškai aktyvių medžiagų susidarymas vaistų metabolizmo metu. Vaistų metabolizmo ypatumai skirtinguose organizmuose.</b> Farmakologiškai aktyvių ir toksinių metabolitų susidarymas vaistų biotransformavimo reakcijų metu. Vaistus metabolizuojančių fermentų indukcija ir inhibavimas. Vaistus metabolizuojančių fermentų genetinis polimorfizmas.	2 val.	Prof. Dalė Vieželiene
19.	<b>Įvairių veiksnių įtaka vaistų metabolizmui.</b> Įvairių veiksnių (amžiaus, kūno masės, lyties, maisto, alkoholio, rūkymo, ligų) įtaka vaistų metabolizmui.	2 val.	Prof. Artūras Kašauskas

20.	<p><b>Vaistinių preparatų ir jų metabolitų ekskrecija iš organizmo.</b>  Vaistų bei jų metabolitų ekskrecijos iš organizmo dėsningumai ir biocheminiai pagrindai. Vaistinių preparatų bei jų metabolitų ekskrecija iš organizmo su šlapimu, išmatomis, iškvėpiamu oru, seilėmis, prakaitu. Vaistų enterohepatinė cirkuliacija. Vaistinių preparatų sekrecija į skrandį. Vaistinių preparatų ir jų metabolitų išsiskyrimas su motinos pienu.</p>	2 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius
-----	---	--------	---------------------------

### TEORINĖ-PRAKTINĖ DALIS

Eil. Nr.	Seminaro temos pavadinimas	Trukmė	Dėstytojas
1.	<p><b>Biologinių membranų struktūra ir funkcijos.</b>  <b>Plazminės ir viduląstelinės membranos.</b>  Biologinių membranų struktūra ir funkcijos. Plazminių ir viduląstelinių membranų struktūros ir funkcijų skirtumai. Kompartimentalizacija. Ryšiai tarp skirtingų kompartmentų ląstelės viduje. Plazminės membranos ir citoskeleto sąveika.</p>	3 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius
2.	<p><b>Medžiagų pernaša pro biologines membranas. Tarpląstelinės sąveikos.</b>  Medžiagų pernašos pro biologines membranas būdai. Pasyvioji ir aktyvioji pernaša. Jonų kanalai. Endocitozė ir egzocitozė. Ryšiai, jungiantys ląsteles tarpusavyje ir su tarpląstelinio matriksu. Komponentai, dalyvaujantys šių ryšių susidaryme. Ląstelių jungtys.</p>	3 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius
3.	<p><b>Vaistų rezorbcija.</b>  Vaistų rezorbcija burnoje, skrandyje, plonajame ir storajame žarnyne. Paranteraliai, ne į kraujagysles, įvestų vaistų rezorbcija.</p>	3 val.	Doc. Raimondas Benetis
4.	<p><b>Vaistinių preparatų pasiskirstymas organizme.</b>  Vaistinių preparatų perėjimas per hematoencefalinį, hematooftalminį barjerus, placentą, serozinius ir sinovialinius apvalkalus. Preparatų patekimas į uždegimo židinius ir vėžinius audinius.</p>	3 val.	Doc. Raimondas Benetis
5.	<p><b>Citochromo P450 vaidmuo vaistų metabolizme.</b>  Citochromo P450 formų įvairovė, vaidmuo vaistų biotransformavime, genetinis polimorfizmas. Citochromo P450 elektronų pernašos sistemos.</p>	3 val.	Prof. Laima Ivanovienė

6.	<b>Vaistų metabolizmo tyrimo metodai žmogaus organizme.</b> Klirenso <i>in vivo</i> nustatymas. Kvėpavimo analizė. <i>In vitro</i> metodai. Neinvaziniai metodai. Vaistų metabolizmo <i>in vivo/in vitro</i> koreliacija.	4 val.	Prof. Artūras Kašauskas
7.	<b>Rūšiniai ir genetiniai faktoriai, veikiantys vaistų metabolizmą.</b> Vaistų metabolizmo skirtumus apsprendžiantys rūšiniai ir genetiniai skirtumai ir vaistų poveikio korekcijos galimybės.	3 val.	Prof. Dalė Vieželiienė
8.	<b>Vaistų metabolizmo sužadinimas ir slopinimas, jų biologinė svarba.</b> Vaistų metabolizmo sužadinimas ir slopinimas eksperimentinių gyvūnų ir žmogaus organizme. Vaistų toleravimas. Vaistų poveikio skirtumų genetinės priežastys. Vaistų sąveikos biocheminiai pagrindai. Vaistų toksiškumas.	3 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius
9.	<b>Maisto faktoriai, veikiantys vaistų metabolizmą.</b> Makro maisto medžiagų, vitaminų, mineralinių medžiagų, ne maisto medžiagų, rūkymo poveikis vaistų metabolizmui.	3 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius
10.	<b>Aplinkos faktoriai, veikiantys vaistų metabolizmą.</b> Sunkiųjų metalų, aplinkos teršalų, pesticidų, transporto priemonių išmetamų dujų poveikis vaistų metabolizmui.	3 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius
11.	<b>Amžiaus įtaka vaistų metabolizmui.</b> Vaistų biotransformavimas naujagimių, kūdikių, vaikų ir senyvo amžiaus žmonių organizmuose.	3 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius
12.	<b>Hormonų poveikis vaistų metabolizmui.</b> Hipofizės, lytinių liaukų, antinksčių, skydliaukės, kasos hormonų poveikis vaistų metabolizmui. Lyties skirtumų ir nėštumo įtaka vaistų metabolizmui.	3 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius
13.	<b>Ligų įtaka vaistų metabolizmui.</b> Kepenų ligų (cirozės, virusinio hepatito, hepatomos ir kt.) įtaka vaistų metabolizmui. Alkoholio įtaka vaistų metabolizmui. Ne kepenų ligų įtaka vaistų metabolizmui.	3 val.	Prof. Hiliaras Rodovičius

## SAVARANKIŠKAS DARBAS

Ruošdamiesi seminarams ir egzaminui doktorantai individualiai studijuoja literatūrą, pateiktą 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. Hiliaras Rodovičius  
 Prof. dr. Laima Ivanoviene  
 Prof. dr. Dalė Vieželiėnė  
 Prof. dr. Artūras Kašauskas
2. Dalyko programoje dėstysiantys docentai:  
 Doc. Raimondas Benetis

## 5. Metodinis dalyko programos aprūpinimas

### Rekomenduojama literatūra

<b>Eil. Nr.</b>	<b>Leidinio pavadinimas</b>	<b>Leidinio autorius</b>	<b>Leidimo metai ir leidykla</b>
1.	Drug metabolism in diseases	Xie W	2016, Academic Press
2.	Introduction to drug metabolism	Gibson GG, Skett P	2013, Springer US
3.	Metabolism of drugs and other xenobiotics	Anzenbacher P, Zanger UM	2012, Wiley-VCH Verlag GmbH
4.	Human drug metabolism: an introduction	Coleman M.	2010, Wiley
5.	The biochemistry of drug metabolism	Testa B	2010, Wiley-VCH
6.	Metabolism, pharmacokinetics and toxicity of functional groups – impact of chemical building blocks on ADMET	Smith DA	2010, Royal Society of Chemistry
7.	Drug Metabolism: Current Concepts	Caira MR, Jonescu C	2006, Springer
8.	An introduction to biological membranes	Stillwell W	2013, Elsevier
9.	The structure of biological membranes, 3 <sup>d</sup> ed	Yeagle PL	2013, CRC Press
10.	Ksenobiotikų metabolizmas	Rodovičius H	2010, KMU leidykla, Kaunas
11.	Drug Metabolism Handbook: Concepts and Applications	Nassar AF	2009, Wiley
12.	Handbook of Drug Metabolism	Pearson PG, Wienkers LC	2008, Informa Healthcare LC
13.	Drug metabolism: chemical and enzymatic aspects	Utrecht JP, Trager W	2007, New York: Informa healthcare
14.	Introduction to biochemical toxicology, 3 <sup>rd</sup> ed.	Hodgson E, Smart R	2001, Wiley-Interscience
15.	Metabolic drug interactions	Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M	2000, Lippincott Williams & Wilkins
16.	Drug metabolism in drug design and development: basic concepts and practice.	Zhang D, Zhu M, Griffith W	2008, Humphreys.: Hoboken (N.J.) : Wiley-Interscience
17.	Mass spectrometry in drug	Ramanathan R	2010, Wiley



	metabolism and pharmacokinetics		
18.	Using Mass Spectrometry for Drug Metabolism Studies	Korfmacher WA	2009, CRC Press

## 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 „Vaistų metabolizmas“ doktorantūros studijų programos koordinatorius, glaudžiai bendradarbiaudamas su programoje tiesiogiai dalyvaujančiais dėstytojais, doktorantūros moksliniu vadovu ir pačiu doktorantu. Referato apimtis – ne mažiau 10 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 aktualumas, naujumas, 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 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.