



LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

KAUNO MEDICINOS UNIVERSITETAS

PATVIRTINTA

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto
Senato

2008 m. balandžio 4 d.

Nutarimu Nr. 30-07-02

ATNAUJINTA

2013 m. gruodžio 20 d.

FARMAKOKINETIKOS IR TOKSIKOKINETIKOS PAGRINDAI

DOKTORANTŲ ROS STUDIJŲ DALYKO PROGRAMA

Dalyko programos koordinatorius:

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

parašas

Padaliniai, dalyvaujantys dalyko programoje:

Fiziologijos ir farmakologijos institutas, vadovas prof. dr. Edgaras Stankevičius
padalinio pavadinimas, vadovo pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavard

parašas

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

parašas

Gastroenterologijos klinika, vadovas prof. dr. Limas Kupčinskas
padalinio pavadinimas, vadovo pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavard

parašas

Kaunas, 2013

Dalyko programos duomenys

Moksl. sritis	Biomedicinos mokslai
Moksl. kryptis (kodas)	Medicina – 06B Farmacija – 08B
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, pavard	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 treiosios pakopos studijose dažnai sprendžia su vaistų farmakokinetika susijusius klausimus ir todėl turi gerai išmanyti šią sritį ir gauti pradinę pagalbą, 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, vairiais veiksniais takojančiais individualų ir tarpindividinių variabilumą, vaisto sudėties taktika biofarmacinis vaisto savybėmis. Išnagrinėti vaistų vartojimui bei vystymui svarbiais matematiniais modeliais apskaičiuojant farmakokinetinius parametrus bei dozes. Apžvelgti bendrus farmakokinetinius parametrų nustatymo, chronofarmakologijos, nefrotoksiškumo ir kelių svarbiausių toksikokinetinių grupių neklinikinį ir klinikinį tyrimo 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 susivirti “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

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

Studij dalyko programos turinys

Doktorant ros studij dalyko „Farmakokinetikos ir toksikokinetikos pagrindai“ studij turin sudaro žinios apie vaist farmakokinetik ir toksikokinetika, j parametr tyrimo metodus, mechanizmus, fiziologinius, genetinius bei patologinius veiksnius takojan ius individual ir tarpindividin variabiliškum , vaisto sud ties tak biofarmacin ms vaisto savyb ms. Pateikiama žini apie matematinius modelius apskai iuojant farmakokinetinius parametrus bei dozes..

Seminar metu aptariami bendrieji farmakokinetini parametr (rezorbcijos, pasiskirstymo, eliminacijos, terapinio ir biologinio ekvivalentiškumo) nustatymo, chronofarmakologijos, nefrotoksiškumo ir keli svarbiausi toksikokinetini grupi neklinikini ir klinikini tyrim aspektai; praktiškai skai iuojami farmakokinetiniai parametrai, aptariami praktiniai vaist farmakokinetikos ir toksikokinetikos ištyrimo aspektai – farmakokinetikos klinikinio tyrimo protokolo paruošimo, gauti duomenys interpretuojami.

Studij metodai:

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

TEORIN DALIS

Eil. Nr.	Paskaitos pavadinimas	Trukm	D stytojas
1.	vadas, istorija Biofarmacija, jos s saja su farmakokinetika, farmakodinamika ir vaisto kokybe.	1 val.	Prof. dr. Romaldas Ma iulaitis
2.	Farmakokinetiniai parametrai. Vaisto koncentracijos nustatymas vairiuose audiniuose bei duomen analiz .	2 val.	Prof. dr. Romaldas Ma iulaitis
3.	Organai, audiniai, l steli s Farmakokinetiniams ir toksikokinetiniams tyrimams svarb s neklinikini tyrim gyv n organ , audini ir l steli grup s.	2 val.	Prof. dr. Romaldas Ma iulaitis
4.	L steli membranos, s veika vaistas-receptorius L steli membranos sud tis ir jos vairov , s lygojantis transporto fenomenus, s veikos su receptoriais tipai ir pasekm s.	1 val.	Doc. dr. Audrius Sveikata
5.	Virškinamojo trakto biofarmaciniai ypatumai Anatominiai ir fiziologiniai vaisto absorbcijos ypatumai atskiruose virškinamojo trakto segmentuose; žarnyno motorikos, kraujotakos bei maisto taka rezorbcijai.	1 val.	Prof. dr. Romaldas Ma iulaitis

6.	Rezorbcijos/transportavimo mechanizmai Nulinis ir pirmos eilės rezorbcijos modeliai, vaistų pasąžas per ląstelės membranas, aktyvūs ir pasyviūs absorbcijos mechanizmai	1 val.	Doc. dr. Audrius Sveikata
7.	Fiziko cheminiai faktoriai veikiantys vaistų rezorbciją Vaisto dezintegracijos, disolucijos, pKa, pH, polimorfizmo, higroskopiškumo, sąveikos su pagalbinėmis medžiagomis, lipofiliškumo koeficiento taka rezorbcijai.	1 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
8.	Vaistų susirišimas su biologine medžiaga, kompartment modeliai Vieno, dviejų ir trijų kompartmento modeliai ir jų nustatymo būdai.	1 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
9.	Vaistų biotransformacija, aktyvių metabolitai Vaistų biotransformacijos procesai kepenyse, inkstuose, priminis ir antrinis metabolizmas.	2 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
10.	Greio konstantos, pasiskirstymo tūris ir koeficientas Rezorbcijos ir eliminacijos konstantos skirtinguose kompartmentuose modeliams.	1 val.	Doc. dr. Audrius Sveikata
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. Audrius Sveikata
12.	Vienkartinės dozės farmakokinetika Intraveninio boliuso, pastovios intraveninės infuzijos, intermituojančios intraveninės infuzijos, ekstravaskulinio vartojimo būdo kinetika.	1 val.	Doc. dr. Audrius Sveikata
13.	Daugkartinės dozės farmakokinetika Daugkartinės dozės ir sotinimo dozės kinetika vairaus vaisto vartojimo atvejais.	1 val.	Doc. dr. Audrius Sveikata
14.	Linijinė ir nelinijinė farmakokinetika Vieno kompartmento ir daugelio kompartmento linijinė kinetika. Michelio-	1 val.	Doc. dr. Audrius Sveikata

	Menteno kinetika.		
15.	Pediatrin ir geriatrin farmakokinetika Farmakokinetikos pokyčiai neišnešiot naujagimi, kūdikimi, pradedant vaikšioti vaik, vaiki, paaugli, senyvo amžiaus asmen tarpe	1 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
16.	Vaist monitoravimas Farmakokinetinio ir farmakodinaminio vaist vartojimo monitoringas, kaip prielaida racionaliam vaist 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 Vaist polimorfizmas, genetiniai farmakokinetikos, farmakodinamikos, vaist receptori, atsako variantai.	2 val.	Doc. dr. Audrius Sveikata
19.	Toksikokinetikos vaidmuo dozės nustatyme. Toksikokinetini duomen su gyv niais interpretavimas ir taikymas skaičiuojant saugias dozes žmonms. Toksikokinetika, kaip farmakokinetikos princip 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 vaist poveikis jo mechanizmai, valdymas.	2 val.	Prof. dr. Limas Kupinskias
22	vairi vaist grupi toksikokinetika. Toksikokinetini tyrim perspektyvos ir ateities kryptys Vaist tropizmas audiniams, genetiniai veiksniai ir toksikokinetika, histokinetika ir ksenodinamika. Transliacin farmakologija, toksikokinetini biologini žymen paieška,	1 val.	Doc. dr. Audrius Sveikata

	kvalifikavimas bei validavimas.		
--	---------------------------------	--	--

TEORIN -PRAKTIN DALIS

Eil. Nr.	Seminaro temos pavadinimas	Trukm	D stytojas
1.	Farmakokinetikos principai Farmakokinetini modeli , kompartment , parametr , koreliacij , kinetikos tip analiz . Farmakokinetikos klinikinio tyrimo protokolo paruošimas.	2 val.	Prof. dr. Romaldas Ma iulaitis
2.	Ksenobiotik biotransformacija Pirmin ir antrin biotransformacija.	1 val.	Doc. dr. Audrius Sveikata
3.	Fiziko cheminiai faktoriai takojantys vaist farmakokinetik Vaisto tirpstamumas, molekulin s mas s dydis, lipofiliškumas, izomerizmas, jonizacija.	1 val.	Prof. dr. Romaldas Ma iulaitis
4.	Farmakokinetiniai parametrai Matematinis farmakokinetini parametr (Kel, T1/2, V, CL) modeliavimas pagal koncentracij duomenis	2 val.	Doc. dr. Audrius Sveikata
5.	Absorbcija, pasiskirstymas, metabolizmas, ekskrecija Procesai odoje, žarnyne, kv pavimo takuose, raumenyse, kepenyse, inkstuose. Skai iavimas panaudojant koncentracij tyrim duomenis.	2 val.	Prof. dr. Romaldas Ma iulaitis
6.	Kompartment modeliai Vieno ir daugelio kompartment modeliai ir j taikymas farmakokinetini koncentracijos poky ius apsprendžian i lyg i skai iavimams.	1 val.	Prof. dr. Romaldas Ma iulaitis
7.	Linijin ir nelinijin farmakokinetika Vieno ir daugelio kompartmento modelio lygtys linijinei kinetikai bei doz ms apskai iuoti.	1 val.	Prof. dr. Romaldas Ma iulaitis
8.	vairi faktori (amžiaus, lyties, susirgim) taka vaist farmakokinetikai Farmakokinetinio modeliavimas takojant senyvo amžiaus, vaik , inkst , kepen funkcijos, lyties veiksniams.	3 val.	Prof. dr. Romaldas Ma iulaitis

9.	Chronofarmakologija Chronofarmakokinetiniai ir cirkadiniai farmakokinetiniai parametrai (rezorbcijos, eliminacijos, dispozicijos) bei farmakodinaminio poveikio (toksiškumo ar receptorių jautrumo) kitimai ir jų mechanizmai.	1 val.	Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
10.	Fiziologiniai ir patologiniai faktoriai veikiantys vaistų veikimą Atvejai su pakitusia inkstų funkcija bei kepenų funkcija analizavimas.	2 val.	Doc. dr. Audrius Sveikata
11.	Farmakokinetinis farmakodinaminis koreliavimas Tyrimo dizainai nustatyti koreliacijas tarp farmakokinetinių ir farmakodinaminių parametrų.	2 val.	Doc. dr. Audrius Sveikata
12.	Farmakokinetinis farmakodinaminis modeliavimas Maksimalaus poveikio modelis, sigmoidinis modelis, efektyvaus kompartimento modeliais: histerezinis atsakas.	2 val.	Doc. dr. Audrius Sveikata
13.	Kompiuterinės farmakokinetinės programos Farmakokinetinės programos ir jų validavimas. Populiarios programos: KINETIKA 4.0, PCNonlin, WinNonlin, SAS, NONMEM,	4 val.	Doc. dr. Audrius Sveikata
14.	Populiarijoms farmakokinetikoms Bayesian teorema ir jos taikymas paciento farmakokinetiniams parametrams nustatyti.	4 val.	Doc. dr. Audrius Sveikata
15.	Nefrotoksiškumo toksikokinetika Biologiniai nefrotoksiškumo žymenys, toksikokinetika ir situacijos.	6 val.	Prof. dr. Vytautas Kuzminskis
16.	Įvairių vaistų grupių toksikokinetika Nefrotoksiškumo, hepatotoksiškumo, hematotoksiškumo, neurotoksiškumo, imunotoksiškumo neklinikinio ir klinikinio toksikokinetinio tyrimo aspektai.	6 val.	Doc. dr. Audrius Sveikata

SAVARANKIŠKAS DARBAS

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

4. D. dalytojai

1. Dalyko programoje dalystysiantys profesoriai arba vyriausieji mokslo darbuotojai:
Prof. dr. Romaldas Mačiulaitis
Prof. dr. Vytautas Kuzminskis
Prof. habil. dr. Limas Kupčinskas
2. Dalyko programoje dalystysiantys docentai:
Doc. dr. Audrius Sveikata
3. Kiti dalyko programos dalytojai:

5. Metodinis dalyko programos aprašymas

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 A. de la Iglesia.	1993, Marcel Decker, ...
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. vertinimas.

GALUTINIO EGZAMINO VERTINIMO APRAŠYMAS

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

Kaupiamąjį balą 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 mokslinių vadovų ir patariamųjų doktorantų. Referato apimtis – ne mažiau 12 psl., 1,5 intervalo 12 dydžio Times New Roman šrifto. Referato rašyme rekomenduotina naudoti ne mažiau 20 mokslinių publikacijų, paskelbtų per pastaruosius 5 metus. Viešo pristatymo metu autorius pagrindžia temų aktualumą, naujumą, apžvelgia ir vertina kitų mokslininkų paskelbtų tyrimų rezultatus, pagrindžia planuojamą vykdyti mokslinį tyrimą kryptį. Apie referato viešą pristatymą autorius informuoja KMU farmacijos fakulteto mokslinį ir akademinį visuomenę pateikdamas atitinkamą informaciją medicinos ar farmacijos fakulteto tarybai ir paskelbdamas apie pristatymo laiką ir vietą skelbimu, lentoje ne vėliau kaip 10 dienų iki pristatymo.

Baigiamojo egzamino dalies aprašymas:

Baigiamąjį egzaminą sudaro teoriniai žiniai ir praktiniai gebėjimai, vertinimas.

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