

DOKTORANTŪROS STUDIJŲ DALYKO SANDAS

| Dalyko pavadinimas | Mokslo kryptis (šaka) kodas | Fakultetas | Katedra |
|--|---|--------------------------|--|
| Klinikinė farmakokinetika 6 kreditai (160 val.) | Medicina (06 B) Farmakologija, farmakognostika, farmacija, toksikologija (B 740) | Medicinos | Patologijos, teismo medicinos, farmakologijos |
| Studijų būdas | Kreditų (valandų) skaičius | Studijų būdas | Kreditų (valandų) skaičius |
| Paskaitos | - | Seminarai | - |
| Konsultacijos | 1 kreditas (27 val.) | Individualus darbas | 5 kreditai (133 val.) |

Dalyko anotacija:

Tikslas: suteikti gilesnių žinių apie klinikinės farmakokinetikos principus bei jų taikymą klinikinėje praktikoje, pagrindinius farmakokinetinius modelius bei vaistų prieinamumo, gydomojo bei toksinio poveikio vertinimą.

Tematika.

Klinikinė farmakokinetika - farmokokinetikos principų taikymas klinikinėje praktikoje. Pagrindiniai terminai, rodikliai, sąvokos. Vaisto absorbcijos ir eliminacijos kinetika: absorbcija, eliminacija, pasiskirstymas, metabolizmas, ekskrecija, pirmojo pasako metabolizmas, enterohepatinė apytaka. Vaisto farmakokinetikos modeliai: vienos kameros modelis, daugiakamerinis modelis, terminų apibrėžimai. Farmakokinetikos modeliavimo praktinė reikšmė. Masių pusiausvyros dėsnis, jo taikymas vaisto absorbcijai ir vaisto bei metabolitų eliminacijai. Parenterinis vaistų skyrimo būdas: pusinės eliminacijos periodas, eliminacijos greičio konstanta, pirmojo laipsnio kinetika, pasiskirstymo tūris, klirensas, inkstų klirensas, nepakitęs vaisto išsiskyrimas, rodiklių apibrėžimai. Šių rodiklių apskaičiavimas pagal parenteraliai pavartoto vaisto koncentracijos kraujyje ar plazmoje kitimą laiko atžvilgiu ir/ar pagal išsiskyrusį kiekį su šlapimu. Enterinis vaistų vartojimo būdas: pirmojo laipsnio absorbcijos ir nulinio laipsnio absorbcijos ypatumai ir skirtumai. Enteriškai pavartoto vaisto koncentracijos plazmoje priklausomybė nuo absorbcijos greičio, apimties, klirenso, pasiskirstymo tūrio. Biologinio vaisto prieinamumo vertinimas pagal parenteriškai ir enteriškai pavartoto vaisto koncentracijas plazmoje ar kiekį šlapime. Biologinio prieinamumo priklausomybė nuo vaisto formos ir vartojimo būdo. Kitų farmakokinetinių rodiklių apskaičiavimas pagal enteriškai pavartoto vaisto koncentraciją plazmoje ir šlapime. Ploto po koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu kreivė apskaičiavimas ir vertinimas. Vaisto dozavimas. Gydomasis ir toksinis vaisto poveikis; pagrindinės sąvokos, gydomojo ar toksinio poveikio koreliacija su vaisto koncentracija plazmoje ir su vaisto doze. Vaisto koncentracijos plazmoje – efekto kreivė. Vaisto skyrimas nuolatinės infuzijos būdu, koncentracijos priklausomybė nuo laiko: plato fazė, vidutinis vaisto buvimo organizme laikas, laikas per kurį pasiekama plato fazė, infuzijos greičio kitimas ir kt., farmakokinetikos rodiklių reikšmė klinikinei praktikai bei jų vertinimas pagal vaisto koncentraciją plazmoje ar jo kiekį šlapime. Kartotinis vaisto skyrimas: akumuliacija, akumuliacijos maksima, minima, akumuliacijos greitis, akumuliacijos indeksas. Ryšys tarp įsotinosios ir palaikomosios dozės, palaikomosios dozės priklausomybė nuo vaisto pusinės eliminacijos periodo; rodiklių reikšmė klinikinei praktikai bei jų vertinimas. Fiziologinių veiksnių įtaka farmakokinetikai. Vaisto praėjimas pro membranas: transporto sistemos, kraujotaka, jonizacijos laipsnis, jungimasis su baltymais, kita. Absorbcija, tirpalo

absorbicija iš virškinimo trakto, raumenų ar poodžio. Kietų vaisto formų absorbicija, jų tirpumas, tirpumą lemiantys veiksniai, precipitacija ir kt. Pernešėjų sistemos. Pasiskirstymas, pasiskirstymo greitis, jo priklausomybė nuo kraujotakos ir membranų laidumo; tariamasis pasiskirstymo tūris. Vaistų, ekstensyviai besijungiančių su plazmos baltymais, pasiskirstymo kinetikos ypatumai. Eliminacija. Klirenso sąvoka, kepenų klirensas, inkstų klirensas. Eliminacijos kinetikos priklausomybė nuo klirenso ir pasiskirstymo. Priklausomybė tarp fiziologinių parametrų ir fiziologinių kintamųjų. Vaistų poveikio įvairovė skirtingiems asmenims (tarpindividinė įvairovė). Genetika, paveldimi veiksniai, lemiantys vaistų kinetiką ir dinamiką. Farmakogenetika. Vaistus metabolizuojančių fermentų genetinis polimorfizmas. Farmakokinetikos priklausomybė nuo amžiaus ir kūno masės. Ligų (inkstų, kepenų, kraujotakos) įtaka vaistų farmakokinetikai. Vaistų farmakokinetinė sąveika, dėl sąveikos kintanti absorbicija, pasiskirstymas, klirensas. Vaisto koncentracijos stebėjimas, tikslinė koncentracija, dozavimo dažnis. Metabolitų kinetika. Apykaitos (turnover) koncepcija. Vaistų kinetikos ypatumai dializės metu.

Rekomenduojama literatūra:

1. Tozer, T.N. and Rowland, M. Introduction to Pharmacokinetics and Pharmacodynamic: The Quantitative Basis of Drug Therapy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2006
2. Rowland M., Tozer T.N. Clinical Pharmacokinetics: Concepts and applications. – Williams&Wilkins, 1995.
3. Birkett D., Pharmacokinetics Made Easy. - McGraw-Hill Companies, 2004.
4. Bauer, L. Applied Clinical Pharmacokinetics, 2nd ed., McGraw-Hill, 2008
5. Katzung B et al. Basic and Clinical Pharmacology, 11th Ed. LANGE Basic Science, 2007
6. Hardman J.G., Limbird L.E., Gilman A.G., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10 ed., 2006

Konsultuojantys dėstytojai ir jų publikacijos:

1. Jolanta Gulbinovič (prof. dr.):

1. **J. Gulbinovič**, K.-E. Myrbäck, J. Bytautienė, B. Wettermark, J. Struwe, U. Bergman. Inversed relation between antibacterial resistance and antibiotic pressure: a comparison between university hospitals in Vilnius, Lithuania and Huddinge, Sweden // Microbial Drug Resistance, 2001.- T. 7. – Nr. 4.- p. 383-389.
2. Struwe J, Dumpis U, **Gulbinovic J**, Lagergren A, Bergman U. Healthcare associated infections in university hospitals in Latvia, Lithuania and Sweden: a simple protocol for quality assessment // Euro Surveill, 2006.- T. 11.- p. 167-171.
3. U. Dumpis, J. **Gulbinovic**, J. Struwe, Å. Lagergren, L. Griskevicius and U. Bergman. Differences in antibiotic prescribing in three university hospitals in the Baltic region revealed by a simple protocol for quality assessment of therapeutic indications // Int J Clin Pharmacol Ther, 2007.- T.- 45.- p. 568-577.
4. Vlahovic-Palcevski V, Dumpis U, Mitt P, **Gulbinovic J**, Struwe J, Palcevski G, Stimac D, Lagergren A, Bergman U. Benchmarking antimicrobial drug use at university hospitals in five European countries // Clin Microbiol Infect, 2007.- T.-13.- p. 277-283.
5. R. Kviliute, A. Paskevicius, **J. Gulbinovic**, R. Stulpinas, L. Griskevicius. Nonfatal Trichoderma citrinoviride pneumonia in an acute myeloid leukemia patient // Ann Hematol, 2008.- T.- 87.- p. 501-502.
6. Gogman B, Wettermark B, Vlahovic-Palcevski V, Schwabe U, Gulbinovic J

| | |
|------------------|--|
| | <p>et al. The impact of reforms to enhance the quality and efficiency of statin prescribing across 20 European countries. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i>, 2009; 107:35-35 Suppl. 1</p> <p>7. Gogman B, Vlahovic-Palcevski V, Laius O, Bennett K, Gulbinovic J et al. Trends in consumption and expenditure of proton pump inhibitors (PPIs) in 20 European countries. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i>, 2009; 107:37-37 Suppl. 1</p> |
| <p>2.</p> | <p><u>Laimonas Griškevičius (prof. dr.):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gineikiene E, Stoskus M, Griskevicius L. Recent advances in quantitative chimerism analysis. <i>Expert Rev Mol Diagn</i>. 2009 Nov;9(8):817-32. Review. PubMed PMID: 19895227. 2. Janavicius R, Adomaitis R, Jankevicius F, Griskevicius L. Extremely low risk of pheochromocytomas in complete VHL gene deletion cases. <i>Hum Mutat</i>. 2009 Sep;30(9):1365-6; author reply 1367. PubMed PMID: 19623534. 3. Janavicius R, Matiukaite D, Jakubauskas A, Griskevicius L. Microsatellite Instability Detection by High-Resolution Melting Analysis. <i>Clin Chem</i>. 2010 Sep 17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20852132. 4. Valceckiene V, Kontenyte R, Jakubauskas A, Griskevicius L. Selection of reference genes for quantitative polymerase chain reaction studies in purified B cells from B cell chronic lymphocytic leukaemia patients. <i>Br J Haematol</i>. 2010 Aug 31. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20813001. 5. Jakubauskas A, Griskevicius L. KRas and BRAf mutational status analysis from formalin-fixed, paraffin-embedded tissues using multiplex polymerase chain reaction-based assay. <i>Arch Pathol Lab Med</i>. 2010 Apr;134(4):620-4. PubMed PMID: 20367313. 6. Petzer AL, Wolf D, Fong D, Lion T, Dyagil I, Masliak Z, Bogdanovic A, Griskevicius L, Lejniece S, Goranov S, Gercheva L, Stojanovic A, Peytchev D, Tzvetkov N, Griniute R, Oucheva R, Ulmer H, Kwakkelstein M, Rancati F, Gastl G. High-dose imatinib improves cytogenetic and molecular remissions in patients with pretreated Philadelphia-positive, BCR-ABL-positive chronic phase chronic myeloid leukemia: first results from the randomized CELSG phase III CML 11 "ISTAHIT" study. <i>Haematologica</i>. 2010 Jun;95(6):908-13. Epub 2010 Feb 9. PubMed PMID: 20145273; PubMed Central PMCID: PMC2878787. 7. Jakubauskas A, Griskevicius L. Haplotype-specific sequencing reveals a novel HLA-A*03 allele, A*030114. <i>Tissue Antigens</i>. 2010 Jul;76(1):71-2. Epub 2010 Feb 4. PubMed PMID: 20136775. |

Vilniaus universiteto Medicinos, Odontologijos ir Visuomenės sveikatos krypties mokslo doktorantūros komitetų ir Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Mokslo komiteto teikimu patvirtinta Medicinos fakulteto Taryboje 2016-10-18 d. protokolo Nr. (1.1.)-150000-TP-7(618)

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Dekanas Prof. dr. (HP) Algirdas Utkus: