

KONTINUIRANA MEDICINSKA EDUKACIJA – MEDICINSKI FAKULTET, UNIVERZITET U KRAGUJEVCU

Naziv kursa:

KLINIČKA FARMAKOKINETIKA

Ciljevi kursa Farmakokinetike:

Cilj ovog kursa je da upozna polaznike sa osnovama kliničke farmakokinetike, ali i da ukaže na najnovija dostignuća u ovoj oblasti i omogući uvid u budući razvoj. Kurs je orijentisan na praktičnu primenu znanja iz farmakokinetike u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Kurs je namenjen pre svega specijalistima kliničke farmakologije, ali i lekarima drugih specijalnosti koji imaju interes da poboljšaju svoja znanja o kliničkoj primeni lekova. Takođe kurs mogu pohađati i specijaliste kliničke farmacije.

Znanja i veštine koje će polaznik steći kada uspešno završi kurs:

Polaznik kursa će po uspešnom završetku nastave ovladati sledećim znanjima i veštinama”:

- detaljno poznavanje farmakokinetičkih modela sa jednim i dva odeljka
- potpuno ovladavanje terminologijom u farmakokinetici
- sposobnost izračunavanja farmakokinetičkih parametara na osnovu koncentracija leka izmerenih u telesnim tečnostima
- sposobnost izračunavanja potrebne doze leka na osnovu željene serumske koncentracije leka u ravnotežnom stanju ako se lek primenjuje:
 - § u intravenskoj infuziji, kontinuirano i intermitentno
 - § kao intravenska injekcija
 - § kao intramuskularna ili supkutana injekcija
 - § oralno
- detaljno poznavanje indikacija, metoda i efekata terapijskog monitoringa serumskih koncentracija lekova
- poznavanje metoda merenja koncentracija lekova i njihovih metabolita u serumu
- sposobnost da izmeri koncentraciju antibiotika biološkom metodom

Plan nastave:

Kurs iz kliničke farmakokinetike traje ukupno 24 školska časa, koji su raspoređeni u 4 dana po 6 časova:

	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan
Predavanja	4 časa	4 časa	4 časa	0
Vežbe	0	0	0	6 časova
Seminari	2 časa	2 časa	2 časa	0
Ukupno	6 časova	6 časova	6 časova	6 časova

Poslednjeg dana nastave, po završenim vežbama, održaće se završni test.

Program nastave:

A. Program nastave prvog dana

1. čas predavanja

Uvod u farmakokinetiku i Terapijski monitoring koncentracija lekova u telesnim tečnostima

Definicija farmakokinetike, princip farmakokinetske homogenosti, kratak istorijat. Osnovni pojmovi u farmakokinetici. Pojmovi terapijske širine i terapijskog indeksa. Indikacije za terapijski monitoring. Primeri iz kliničke prakse.

2. čas predavanja

Metode merenja koncentracija lekova u telesnim tečnostima

Podela metoda za merenje. Dobre i loše strane bioloških, imunoloških i analitičkih metoda. Principi rada biološke metode, imunofluorescentnih metoda, ELISA-e, HPLC-a, gasne hromatografije. Indikacije za pojedine metode.

3. čas predavanja

Farmakokinetski modeli.

Model sa jednim odeljkom. Model sa dva odeljka. Indikacije za primenu modela sa jednim ili dva odeljka. Modeli sa više odeljaka i njihov praktični značaj.

4. čas predavanja

Kriva koncentracija leka/vreme. Volumen distribucije i klirens leka

Način konstrukcije krive koncentracija leka/vreme. Logaritamska transformacija. Veza između oblika krive i tipa kinetike eliminacije leka. Izračunavanje volumena

distribucije leka. Izračunavanje klirensa leka. Odnos totalnog i parcijalnih klirensa leka. Veza između volumena distribucije i klirensa leka.

2 časa seminara

Odnos linearne i saturacione kinetike eliminacije lekova

Principi linearne kinetike eliminacije lekova. Razlozi za postojanje saturacione kinetike. Praktične implikacije vrste kinetike kojom se lek eliminiše na njegovu primenu. Problemi pri doziranju lekova sa saturacionom kinetikom. Razmatranje konkretnih primera doziranja lekova sa saturacionom kinetikom (fluoksetin).

B. Program nastave drugog dana

1. čas predavanja

Brzina eliminacije lekova kod modela sa jednim odeljkom, linearna kinetika

Parametri eliminacije lekova: konstanta eliminacije, poluvreme eliminacije. Veza između konstante i poluvremena eliminacije. Veza između klirensa leka, volumena distribucije i konstante eliminacije. Načini izračunavanja klirensa leka i konstante eliminacije ako je poznata kriva koncentracija leka u serumu/vreme.

2. čas predavanja

Multipla doziranje leka i ravnotežno stanje. Primer primene leka u intravenskoj injekciji

Multipla primena intravenske injekcije leka koji ima linearnu kinetiku eliminacije. Model sa jednim odeljkom. Postizanje ravnotežnog stanja. Oscilovanje maksimalne i minimalne koncentracije leka u doznom intervalu oko srednje koncentracije leka u ravnotežnom stanju. Izračunavanje maksimalne i minimalne koncentracije leka u ravnotežnom stanju. Izračunavanje srednje koncentracije leka u ravnotežnom stanju.

3. čas predavanja

Kontinuirana intravenska infuzija

Ravnotežno stanje pri kontinuiranoj intravenskoj infuziji leka sa linearnom eliminacijom. Izračunavanje koncentracije leka u ravnotežnom stanju. Izračunavanje efekata prekida infuzije i povećanja brzine infuzije na koncentraciju leka u ravnotežnom stanju.

4. čas predavanja

Udarana doza leka. Intermitentna intravenska infuzija

Izračunavanje udarne doze potrebne za postizanje željene koncentracije u ravnotežnom stanju. Izračunavanje koncentracije leka u ravnotežnom stanju kod

intermitentne intravenske infuzije. Individualizovano doziranje lekova koji se primenjuju u intermitentnoj intravenskoj infuziji.

2 časa seminara

Uticaj promena doznog intervala, doze, konstante eliminacije, klirensa i volumena distribucije na koncentraciju leka u ravnotežnom stanju

Studentima se zadaju problemi koje oni zajednički pokušavaju da reše: kako promena pojedinih parametara utiče na koncentraciju leka u ravnotežnom stanju. Na konkretnim primerima lekova iz prakse ukazuje se na značaj promene pojedinih parametara.

C. Program nastave trećeg dana

1. čas predavanja

Model sa dva odeljka -- matematički model.

Matematički opis koncentracije leka u krvi tokom vremena kod modela sa centralnim i perifernim odeljkom. Izračunavanje parametara faze distribucije i faze eliminacije. Metod oduzimanja. Biološko vreme polueliminacije. Formula za izračunavanje koncentracije leka u bilo kom momentu posle primenjene doze.

2. čas predavanja

Apsorpcija leka. Koncentracija leka u krvi posle oralne primene

Matematički model koji opisuje koncentraciju leka u bilo kom momentu posle oralne primene. Izračunavanje konstante apsorpcije pomoću metoda ostataka. Multiplo oralno doziranje lekova. Izračunavanje koncentracije leka u serumu u ravnotežnom stanju ako je poznata doza, dozni interval, klirens leka i volumen distribucije.

3. čas predavanja

Nelinearni farmakokinetički modeli

Diferencijalne jednačine koje opisuju eliminaciju kod nelinearne kinetike. Mihaelis –Mentenova jednačina. Specijalni slučajevi diferencijalne jednačine, pri malim i velikim koncentracijama lekova.

4. čas predavanja

Klinička primena farmakokinetike

Značaj poznavanja farmakokinetičkih pravila za lečenje bolesnika. Praktična primena rezultata merenja koncentracije lekova u serumu. Farmakokinetika lekova kod smanjene funkcije jetre i bubrega.

2 časa seminara

Farmakokinetika lekova u bubrežnoj insuficijenciji

Doziranje lekova kod bolesnika u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji. Doziranje lekova kod bolesnika na hemodijalizi i peritonealnoj dijalizi. Terapija peritonitisa kod peritonealne dijalize. Terapija sepse kod bolesnika na hemodijalizi.

D. Program nastave 4. dana

1. i 2. čas vežbi:

Rešavanje farmakokinetiskih zadataka

Studentima se postavljaju zadaci sa kliničkim problemima koje treba rešiti. U rešavanju tih problema oni moraju primeniti farmakokinetiske modele i izračunati pojedine parametre.

2. i 4. čas vežbi:

Merenje koncentracije antibiotika biološkom metodom

Studentima se postavlja problem monitoringa bolesnika koji prima aminoglikozide. Oni samostalno određuju indikaciju za merenje koncentracije leka u serumu, određuju vreme uzorkovanja krvi, izdvajaju serum, pripremaju podlogu za merenje i očitavaju rezultate merenja sa podloga od prethodnog dana.

5. i 6. čas vežbi:

Dizajniranje farmakokinetiske studije

Studenti vežbaju izradu protokola farmakokinetiske studije. Definišu problem koji treba istraživati, određuju potreban broj ispitanika, dizajniraju detalje protokola. Razmatraju se etički aspekti studije. Izračunavaju se troškovi takve studije.

Metode nastavnog rada:

U toku kursa koriste se klasična predavanja, vežbe i seminari na kojima se rešavaju klinički problemi.

Način provere znanja:

Na kraju kursa znanje studenata se proverava pisanim ispitom, kroz izradu jednog eseja na zadatu temu iz farmakokinetike i kroz rešavanje jednog kliničkog problema u kome je potrebno upotrebiti znanje iz farmakokinetike.

Predavači:

prof. dr Slobodan Janković, CV i spisak radova u prilogu
doc. Dr Dragan Milovanović, CV i spisak radova u prilogu

Literatura:

- Abdou, H.M. 1989 **Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence**, Mack
- Benet, L.Z., Massoud, N., and Gambertoglio, J.G. 1984. **Pharmacokinetic Basis for Drug Treatment**, Raven Press.
- Borchardt, R.T., Smith, P.L., and Wilson, G. (editors) 1996. **Models for Assessing Drug Absorption and Metabolism**, Plenum Press, New York, NY. ISBN 0-306-45243-X
- Bourne, D.W.A. 1995. **Mathematical Modeling of Pharmacokinetic Data**, Technomic Publishing Company, Lancaster, PA ISBN 1-56676-204-9
- Bourne, D.W.A. and Dittert, L.W. 1996 Chapter 3 in **Modern Pharmaceutics** 3rd ed., Banker, G.S. and Rhodes., C.T. ed. Dekker. New York, NY ISBN 0-8247-9371-4
- Bourne, D.W.A., Triggs, E.J., and Eadie, M.J. 1986. **Pharmacokinetics for the Non-Mathematical**, MTP Press.
- Carstensen, J.T. 1996. **Modeling and Data Treatment in the Pharmaceutical Sciences**, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster, PA ISBN 1-56676-440-8
- Caviness, M.D., MacKichan, J., Bottorff, M., and Taylor, W. 1987 **Therapeutic Drug Monitoring**, Abbott
- D'Argenio, D.Z. 1995 **Advanced Methods of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: System Analysis**, Vol 2, Plenum
- Derendork, H. and Hochhaus, G. 1995 **Handbook of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Correlation**, CRC Press
- DiPiro, J.T., Robert A. Blouin, et al. 1991 **Concepts in Clinical Pharmacokinetics: A Self-Instructional Course with Case Studies** American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda ISBN: 0-930530-86-1
- Evans, W.E., Schentag, J.J., and Jusko, W.J. 1986. **Applied Pharmacokinetics**, 2nd ed., Applied Therapeutics.

- Ferraiolo, B.L., Mohler, M.A., and Gloff, C.A. (editors) 1992. **Protein Pharmacokinetics and Metabolism**, Plenum Press, New York, NY. ISBN 0-306-44151-9
- Gabrielsson, J. and Weiner, D. 1994 **Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis, Concepts and Applications**, Swedish Pharmaceutical Press. ISBN 91 86274 54 6
- Gabrielsson, J. and Weiner, D. 1997(?) **Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis, Concepts and Applications**, 2nd ed., Swedish Pharmaceutical Press. ISBN 91-8627-469-4
- Gibaldi, M. 1984 **Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics**, 3rd edition, Lea & Febiger. ISBN 0-8121-0896-5
- Greenblatt, D.J. and Shader, R.I. 1985 **Pharmacokinetics in Clinical Practice** W.B. Saunders. Philadelphia, PA ISBN 0-7216-1148-6
- Mungall, D.R. 1983 **Applied Clinical Pharmacokinetics**, Raven Press.
- Lee, P.I.D. and Amidon, G.L. 1996. **Pharmacokinetic Analysis**, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster, PA. ISBN 1-56676-425-4
- Murphy JE (ed). **Clinical Pharmacokinetics Pocket Reference**. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda 1993. ISBN 1-879907-31-3
- Niazi, S. 1979 **Textbook of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics**, Appleton - Century - Crofts. New York, NY ISBN 0-8385-8868-9
- Notari, R.E. 1987 **Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics**, 4th edition, Dekker. New York, NY ISBN 0-8247-7523-6
- Parrott, E.L. 1970 **Pharmaceutical Technology**, Burgess, Minneapolis, MN
- Pecile, A. and Rescigno, A. 1988 **Pharmacokinetics: Mathematical and Statistical Approaches to Metabolism and Distribution of Chemicals and Drugs**, Plenum Press, New York, NY ISBN 0-306-42806-7
- Ritschel, W.A. 1980 **Handbook of Basic Pharmacokinetics**, Drug Intelligence Publications, Inc.
- Rowland, M. and Tozer, T.N, 1980 **Clinical Pharmacokinetics**, Lea & Febiger. Philadelphia, PA ISBN 0-8121-0681-4
- Rowland, M. and Tozer, T.N, 1989 **Clinical Pharmacokinetics**, 2nd ed., Lea & Febiger. Philadelphia, PA
- Saunders, L., Ingram, D., and Jackson, S.H.D. 1989 **Human Drug Kinetics**, A Course in Simulated Experiments, IRL Press at Oxford University Press. Oxford, U.K. ISBN 0 19 963038 0 (with software 0 19 963039 9)
- Shargel, L. and Yu, A.B.C. 1993 **Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics**, 3rd ed. Appleton-Century-Crofts. East Norwalk, CT ISBN 0-8385-0129-X
- Wagner, J.G. 1975 **Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics**, Drug Intelligence

- Wagner, J.G. 1993. **Pharmacokinetics for the Pharmaceutical Scientist**, Technomic Publishing Company, Lancaster, PA ISBN 1-56676-032-1
- Welling, P.G. 1986 **Pharmacokinetics, Processes and Mathematics**, ACS
- Winter, M.E. 1994 **Basic Clinical Pharmacokinetics**, 3rd ed., Koda-Kimble, M.A. and Young, L.Y. ed. Applied Therapeutics. ISBN 0-915486-22-9
- Yacobi, A., Skelly, J.P., Shah, V.P., and Benet, L.Z. 1993 **Integration of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Toxicokinetics in Rational Drug Development**, Plenum