Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Факультет биоинженерии и биоинформатики

УТВЕРЖДАЮ
И.о. декана факультета биоинженерии
и биоинформатики МГУ
_____ / А.А. Замятнин /
«___» _____ 20__ г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ

Наименование дисциплины:

«Клиническая фармакология и токсикология»

Уровень высшего образования:

магистратура

Направление подготовки:

33.04.01 «Промышленная фармация»

Направленность (профиль) образовательной программы:

«Фармацевтическая разработка»

Форма обучения:

очная

Рассмотрено и одобрено Учёным советом факультета
биоинженерии и биоинформатики МГУ
(протокол № 12 от «13» 11 2024 г.)

Москва 2024

Рабочая программа дисциплины (модуля) разработана в соответствии с самостоятельно установленным МГУ образовательным стандартом (ОС МГУ) для реализуемых основных профессиональных образовательных программ высшего образования (ОПОП ВО) – программ магистратуры по направлению подготовки 33.04.01 «Промышленная фармация», утвержденным приказом МГУ от 8 сентября 2023 г. № 1180.

Год (годы) приема на обучение: 2025, 2026.

1. Место дисциплины (модуля) в структуре ОПОП ВО

Дисциплина (модуль) «Клиническая фармакология и токсикология» относится к вариативной части ОПОП ВО (фиксированная дисциплина профиля), раздел учебного плана – Блок 1 «Дисциплины (модули)». Дисциплина реализуется на 2-м курсе в 3-м семестре.

Цель освоения дисциплины: формирование знаний о закономерностях действия лекарственных средств у человека, принципах оценки эффективности и безопасности фармакотерапии, механизмах токсичности и методах оценки токсикологической безопасности ЛС и примесей.

Задачи дисциплины:

– изучить клиническую фармакокинетику, фармакогенетику и лекарственные взаимодействия;

– изучить принципы доказательной медицины и оценки эффективности ЛС;

– изучить механизмы токсичности, органную токсичность и методы токсикологической оценки;

– освоить подходы к установлению допустимых экспозиций (PDE, TTC) для примесей и остатков.

2. Входные требования для освоения дисциплины (модуля), предварительные условия

Освоение дисциплины опирается на знания, полученные на предшествующем уровне высшего образования (бакалавриат/специалитет) в области химии, биологии и фармации.

3. Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с требуемыми компетенциями выпускников

Специализированные компетенции МПК приведены по реестру магистерской программы «Фармацевтическая разработка». Действия по дисциплине раскрывают вклад дисциплины в освоение компетенции; отдельные коды индикаторов МПК не вводятся.

Компетенции	Индикаторы достижения компетенций	Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с индикаторами достижения компетенций
ПК-11. Способен осуществлять контроль качества, эффективности и безопасности лекарственных средств и процессов их промышленного производства	ИД-ПК-11.2. Оценивает эффективность и безопасность лекарственных средств на основе данных исследований	**Знает:** клиническую фармакокинетику и фармакодинамику, принципы доказательной медицины, механизмы токсичности **Умеет:** оценивать эффективность и безопасность ЛС на основе данных КИ и токсикологических исследований **Владеет:** навыками оценки соотношения польза/риск

Компетенции	Индикаторы достижения компетенций	Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с индикаторами достижения компетенций
ПК-2. Владеет навыками по проведению исследований в области актуальных задач фармацевтической науки, в том числе доклинических исследований лекарственных средств	ИД-ПК-2.2. Планирует и проводит доклинические исследования лекарственных средств в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики	**Знает:** методы оценки токсичности, дизайн токсикологических исследований **Умеет:** интерпретировать результаты токсикологических исследований (NOAEL, органы-мишени) **Владеет:** навыками расчета PDE
ОПК-4. Способен к анализу, систематизации и представлению данных научных исследований в области обращения лекарственных средств	ИД-ОПК-4.1. Составляет и критически анализирует научные тексты и отчеты профессионального содержания	**Знает:** принципы критической оценки публикаций о клинических исследованиях **Умеет:** анализировать качество и результаты РКИ и метаанализов **Владеет:** навыками критического чтения научной литературы
МПК-1. Способность проводить работы по ранней разработке лекарственных средств, в том числе компьютерному моделированию взаимодействия прототипа лекарства с мишенью, скринингу, биотестированию	Оцениваемое действие по дисциплине: разграничивать фармакологический эффект и токсичность при оценке кандидата.	**Знает:** методы и ограничения, необходимые для решения комплексной задачи по дисциплине **Умеет:** разграничивать фармакологический эффект и токсичность при оценке кандидата **Владеет:** навыками обоснования решения, документирования результатов и оценки ограничений
МПК-4. Умение применять полученные знания и навыки для научных исследований в сфере выявления новых мишеней и перспективных кандидатов в лекарственные препараты	Оцениваемое действие по дисциплине: разграничивать фармакологический эффект и токсичность при оценке кандидата.	**Знает:** методы и ограничения, необходимые для решения комплексной задачи по дисциплине **Умеет:** разграничивать фармакологический эффект и токсичность при оценке кандидата **Владеет:** навыками обоснования решения, документирования результатов и оценки ограничений

4. Объем дисциплины (модуля)

Объем дисциплины (модуля) составляет 2 з.е. (72 академических часов), в том числе 56 академических часов, отведенных на контактную работу обучающихся с преподавателем, и 16 академических часов на самостоятельную работу обучающихся. Форма промежуточной аттестации – зачет в 3-м семестре.

Вид учебной работы	Всего, ак. ч	Семестр 3
Контактная работа, всего	**56**	**56**
в т.ч. занятия лекционного типа	28	28
в т.ч. лабораторные занятия	0	0
в т.ч. практические занятия	0	0
в т.ч. семинары	28	28
Самостоятельная работа обучающегося	16	16
Форма промежуточной аттестации	**–**	**зачет**
Общая трудоемкость, ак. ч / з.е.	72 / 2	72 / 2

Часы промежуточной аттестации отдельно не выделяются; дополнительная нагрузка сверх общей трудоемкости дисциплины не вводится.

5. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам (разделам) с указанием отведенного на них количества академических часов и видов учебных занятий

5.1. Структура дисциплины (модуля) по темам (разделам)

Тема / раздел	Лек.	Лаб.	Практ.	Сем.	СРС	Всего	Контроль
Тема 1. Клиническая фармакокинетика	4	0	0	4	3	11	опрос, тестирование
Тема 2. Фармакогенетика и лекарственные взаимодействия	4	0	0	4	2	10	опрос, тестирование
Тема 3. Доказательная медицина и оценка эффективности ЛС	4	0	0	4	3	11	анализ статьи
Тема 4. Нежелательные лекарственные реакции	4	0	0	4	2	10	опрос, тестирование
Тема 5. Общая токсикология	4	0	0	4	2	10	опрос, тестирование
Тема 6. Органная токсичность ЛС	4	0	0	4	2	10	опрос, тестирование
Тема 7. Токсикологическая оценка примесей и остатков	4	0	0	4	2	10	расчетное задание; комплексный кейс
Итого, семестр 3	**28**	**0**	**0**	**28**	**16**	**72**	**зачет**

5.2. Содержание разделов (тем) дисциплины

№ п/п	Наименование темы	Содержание темы
1	Тема 1. Клиническая фармакокинетика	Фармакокинетика у особых групп (дети, пожилые, беременные, почечная и печеночная недостаточность). Популяционная фармакокинетика. Терапевтический лекарственный мониторинг.
2	Тема 2. Фармакогенетика и лекарственные взаимодействия	Полиморфизм CYP2D6, CYP2C19, TPMT, HLA-B*57:01. Фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия, их прогнозирование.
3	Тема 3. Доказательная медицина и оценка эффективности ЛС	Иерархия доказательств, РКИ, метаанализ, конечные точки (суррогатные, жесткие), NNT, NNH, относительный и абсолютный риск. GRADE.
4	Тема 4. Нежелательные лекарственные реакции	Классификация (A–F), механизмы, лекарственная аллергия, идиосинкразия. Оценка причинно-следственной связи (ВОЗ-UMC, Наранжо).
5	Тема 5. Общая токсикология	Токсикокинетика, механизмы токсичности (реактивные метаболиты, окислительный стресс, митохондриальная токсичность). Зависимость доза–ответ, NOAEL, LOAEL.
6	Тема 6. Органная токсичность ЛС	Гепатотоксичность (DILI, закон Хая), нефротоксичность, кардиотоксичность, гематотоксичность, нейротоксичность, репродуктивная токсичность.
7	Тема 7. Токсикологическая оценка примесей и остатков	PDE/ADE (руководство EMA по HBEL), TTC и мутагенные примеси (ICH M7), элементные примеси (ICH Q3D), экстрагируемые и выщелачиваемые вещества. Комплексное задание: Новая молекула показывает активность в клеточной модели, одновременно снижая жизнеспособность клеток. Предложите план разграничения целевого эффекта и токсичности и критерии продолжения разработки.

6. Фонд оценочных средств (ФОС, оценочные и методические материалы) для оценивания результатов обучения по дисциплине (модулю)

6.1. Типовые контрольные задания или иные материалы для проведения текущего контроля успеваемости

Текущий контроль успеваемости осуществляется в формах: опрос, тестирование, анализ научной статьи, расчетные задания, кейсы. Полный комплект оценочных материалов с ключами и эталонами ответов приведен в Фонде оценочных средств по дисциплине (отдельный документ). Примеры заданий:

1. NNT (number needed to treat) рассчитывается как:
а) 1 / относительный риск; б) 1 / p-value; в) ОР × 100; г) 1 / снижение абсолютного риска

2. Закон Хая используется для оценки риска:
а) тяжелой лекарственной гепатотоксичности; б) удлинения QT; в) агранулоцитоза; г) нефротоксичности

3. NOAEL – это:
а) летальная доза для 50 % животных; б) наибольшая доза без наблюдаемых неблагоприятных эффектов; в) максимальная переносимая доза; г) минимальная эффективная доза

Пример ситуационной задачи: У пациента, получающего клопидогрел, выявлен генотип CYP2C19*2/*2. Оцените клиническое значение и предложите решение.

6.2. Оценочные материалы для проведения промежуточной аттестации

Промежуточная аттестация в 3-м семестре проводится в форме: зачет (по результатам текущего контроля и собеседования по вопросам к зачету).

Примерный перечень вопросов к промежуточной аттестации:

1. Клиническая фармакокинетика: основные параметры и их применение.
2. Особенности фармакотерапии у особых групп пациентов.
3. Терапевтический лекарственный мониторинг.
4. Фармакогенетика: примеры клинически значимых полиморфизмов.
5. Лекарственные взаимодействия: механизмы и прогнозирование.
6. Принципы доказательной медицины.
7. Показатели эффективности: ARR, RRR, NNT, OR, HR.
8. Классификация нежелательных лекарственных реакций.
9. Оценка причинно-следственной связи НЛР.
10. Механизмы токсичности ЛС.
11. Лекарственная гепатотоксичность.
12. Кардиотоксичность ЛС.
13. Токсикологические показатели: NOAEL, LOAEL, LD50.
14. Установление PDE для примесей и остатков.
15. Мутагенные примеси и подход TTC.
16. Обоснуйте план решения комплексной задачи по МПК из раздела 4.3 ФОС и ограничения предлагаемых выводов.

6.3. Шкала и критерии оценивания результатов обучения

Для оценивания результатов обучения по дисциплине используется шкала, соотнесенная с индикаторами достижения компетенций. При промежуточной аттестации в форме зачета оценка «зачтено» соответствует уровням «удовлетворительно», «хорошо», «отлично», оценка «не зачтено» – уровню «неудовлетворительно».

Результат обучения	2 (не зачтено)	3 (зачтено)	4 (зачтено)	5 (зачтено)
Знания	Отсутствие знаний или фрагментарные знания	Общие, но не структурированные знания	Сформированные, но содержащие отдельные пробелы знания	Сформированные систематические знания
Умения	Отсутствие умений или частично освоенное умение	В целом успешное, но не систематически осуществляемое умение	В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы умение	Успешное и систематическое умение
Навыки (владение, опыт деятельности)	Отсутствие навыков или фрагментарное применение	В целом успешное, но не систематическое применение	В целом успешное, но сопровождающееся отдельными ошибками применение	Успешное и систематическое применение

7. Ресурсное обеспечение

7.1. Перечень основной и дополнительной литературы

Основная литература:

1. Харкевич,Дмитрий Александрович. Фармакология : учебник / Д. А. Харкевич - 13-е изд., перераб.. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. URL: https://nbmgu.ru/order/storing.aspx?uid=1980e4b1-f7ff-4f4f-bb48-125f66b3c15a&cat=BOOK&db=BOOK. НБ МГУ: Шифр: 4К, Х-210.
2. Прикладная фармакогенетика : монография / [Абдуллаев Ш. П. и др.] ; под ред. Д. А. Сычева. М. : Триада, 2021. URL: https://nbmgu.ru/order/storing.aspx?uid=3196952e-ee58-40c9-8de7-366beb3aeee6&cat=BOOK&db=BOOK. НБ МГУ: Шифр: 4К, П-759.

Дополнительная литература:

1. Дополнительные материалы: относящиеся к темам дисциплины документы и руководства, перечисленные ниже. Новые материалы включаются после проверки доступа.

Нормативные правовые акты и руководства:

1. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202 "Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов [Электронный ресурс]. URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01423931/clcd_29112019_202.
2. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 27 октября 2020 г. № 18 "О Руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения [Электронный ресурс]. URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01427594/err_30102020_18.

Библиотечные издания используются в соответствии с правилами доступа НБ МГУ. Электронные нормативные документы и открытая учебная документация выделены отдельно; сведения об источниках и условиях доступа включены в реестр ресурсного обеспечения.

7.2. Перечень профессиональных баз данных и информационных справочных систем

– Каталог Научной библиотеки МГУ: https://nbmgu.ru/search/

– Акты ЕАЭС в сфере лекарственных средств: https://eec.eaeunion.org/comission/department/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/akty-v-sfere-ls.php

7.3. Перечень лицензионного и (или) свободно распространяемого программного обеспечения

Операционная система, офисный пакет (МойОфис / LibreOffice), браузер, программа просмотра PDF, система видеоконференцсвязи, электронная образовательная среда факультета.

7.4. Описание материально-технической базы

Требования к условиям реализации дисциплины:

Учебная аудитория для проведения занятий лекционного и семинарского типа, групповых и индивидуальных консультаций, текущего контроля и промежуточной аттестации, оснащенная мультимедийным проектором, экраном, компьютером с выходом в сеть Интернет. Помещение для самостоятельной работы обучающихся с компьютерной техникой, подключенной к сети Интернет и обеспечивающей доступ в электронную информационно-образовательную среду МГУ.

8. Язык преподавания

Русский.

9. Преподаватель (преподаватели)

Хайменов Александр Яковлевич, кандидат медицинских наук.

10. Разработчик (разработчики) программы

ФИО, ученая степень, должность, подразделение:
Савченко Алла Юрьевна (доцент), кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории № 3 ФГБУН НЦБМТ ФМБА России Шилова Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, генеральный директор ООО «Артмама».

Соответствие результатов обучения по данному элементу ОПОП результатам освоения ОПОП указано в Общей характеристике ОПОП.

Методические рекомендации и условия для лиц с ОВЗ

Для обучающихся с ограниченными возможностями здоровья и инвалидов формы проведения текущего контроля и промежуточной аттестации устанавливаются с учетом индивидуальных психофизических особенностей (устно, письменно, с использованием электронной информационно-образовательной среды); при необходимости предоставляется дополнительное время для подготовки ответа.