

УТВЪРДИЛ:

Д-Р СТЕФАН КОНСТАНТИНОВ
МИНИСТЪР НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО



УЧЕБНА ПРОГРАМА

ЗА СПЕЦИАЛНОСТ

ТОКСИКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЧЕН АНАЛИЗ

2011г.

1. Въведение

1.1. Наименование на специалността – „Токсикология и токсикологичен анализ”

1.2. Продължителност на обучението – 3 години.

1.3. Изисквано базово образование – завършено висше образование на образователно-квалификационна степен „магистър” по „Фармация” и професионална квалификация „магистър-фармацевт”.

2. Цел

Целта на обучението за придобиване на специалност „Токсикология и токсикологичен анализ” е да формира теоретични знания и практически умения в областта на: общата и специална токсикология, специализираните токсикологични изследвания, биостатистиката, клиничната токсикология, токсикологичния анализ, токсичността на биологично активни вещества (БАВ) и продукти от растителен произход, фитохимичния анализ и токсикологичните аспекти на фармакоепидемиологията.

3. Обучение

3.1. Теоретична подготовка – лекционни цикли, разпределени в рамките на 3 години.

3.2. Практическа подготовка – провежда се в рамките на 3 години във Фармацевтичен Факултет на университет, лечебни заведения, акредитирани за практическо обучение по специалността по реда на Закона за лечебните заведения, Лаборатория „Допинг контрол” към Министерство на физическото възпитание и спорта.

3.3. Всеки модул завършва с индивидуална самостоятелна разработка и колоквиум.

УЧЕБЕН ПЛАН ПО МОДУЛИ

МОДУЛ* №	НАИМЕНОВАНИЕ	ИНСТИТУЦИЯ, ПРОВЕЖДАЩА ОБУЧЕНИЕТО	ХОРАРИУ М**
I-ви (1-ва година)	<i>ОБЩА ТОКСИКОЛОГИЯ</i>	<i>Фармацевтичен факултет (ФФ)</i>	<i>50 часа</i>
II-ри (1-ва година)	<i>СПЕЦИАЛНА ТОКСИКОЛОГИЯ</i>	<i>ФФ</i>	<i>50 часа</i>
III-ти (2-ра година)	<i>СПЕЦИАЛИЗИРАНИ ТОКСИКОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ И БИОСТАТИСТИКА</i>	<i>ФФ Лаборатория „Допинг контрол” към Министерство на физическото възпитание и спорта</i>	<i>50 часа</i>
IV-ти (2-ра година)	<i>КЛИНИЧНА ТОКСИКОЛОГИЯ</i>	<i>УМБАЛСМ „ПИРОГОВ”, Клиника Токсикология ВМА, Катедра ”Медицина на бедствените ситуации и токсикология”, Клиника „Токсикология и алергология”</i>	<i>50 часа</i>
V-ти	<i>ТОКСИКОЛОГИЧЕН</i>	<i>ФФ</i>	<i>50 часа</i>

(3-та година)	<i>АНАЛИЗ</i>		
VI-ти (3-та година)	<i>РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ ТОКСИКОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ ТОКСИКОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ НА ФАРМАКОЕПИДЕМИОЛ ОГИЯТА</i>	<i>ФФ</i>	<i>50 часа</i>
		<i>ОБЩО</i>	<i>300 часа</i>

* Времетраене на всеки модул – 5 учебни дни; всеки модул завършва с колоквиум;

** Учебни часове, разпределени както следва: 40 часа лекции и упражнения, 10 часа индивидуална самостоятелна разработка.

1-ва ГОДИНА (I, II модул)

I МОДУЛ „ОБЩА ТОКСИКОЛОГИЯ”

Лекции:

1. Основни принципи и съвременни методи в токсикологията. Класификация и токсикологичен профил на химичните вещества. Терминология. Експозиция и токсичност.

2. Токсикокинетика. Особенности на резорбция, разпределение и елиминиране.

3. Токсикодинамика. Клетъчно-молекулярни механизми на токсичното действие. Свободно-радикалово окисление.

4. Биологични особености на организма, рискови групи и токсичен ефект. Биомаркери.

5. Фактори, повлияващи токсичността.

6. Връзка структура-свойства, активност и токсичност. Биологично моделиране и прогнозиране на интоксикацията.

7. Биохимични аспекти на токсикологията. Биотрансформация на ксенобиотиците. Метаболитни пътища. СУР-ензимни системи. Биоактивация и детоксикация.

8. Фактори, повлияващи биотрансформацията и токсичността. Ензимна индукция и ензимна инхибиция. Генетичен полиморфизъм. Идиосинкразия.

9. Имунотоксикология, лекарство-медирана свръхчувствителност (алергия). Репродуктивна и пренатална токсичност.

10. Явления на многократното въздействие. Кумулация, адаптация, толерантност, зависимост (токсикомании). Синдром на отнемането.

11. Органна и системна токсичност – нива и механизми. Водещи синдроми.

12. Основни принципи и насоки на лечение на интоксикациите. Токсодроми. Антидоти.

Упражнения:

1. Токсикомерични (количествени) параметри при оценка на токсичността.

2. Работа с експериментални животни, според изискванията на ДЛП. Дизайн на експеримента. Дозирание, *in vivo* мониториране – наблюдационни тестове, основни макроскопски и микроскопски промени при патологични процеси. Остра

токсичност, определяне на LD50; субакутна; субхронична и хронична. Определяне на NOAEL и LOAEL.

3. Лекарствена безопасност – предклинични изследвания: прогнозиране на механизмите на токсичност на веществата чрез *in silico* подход; лекарствен метаболизъм и токсикокинетика – *in vitro* и *in vivo* модели. Оценка на риска.

Хорариум: 50 часа

Лекции и упражнения - 40 часа (5 дни x 8 часа)

Индивидуална самостоятелна разработка - 10 часа (5 дни x 2 часа) – тема по избор за всеки специализиращ.

II МОДУЛ „СПЕЦИАЛНА ТОКСИКОЛОГИЯ”

Лекции:

1. Нежелани лекарствени реакции – класификации в зависимост от патогенеза, тежест и честота. Странични и токсични ефекти.

2. Интоксикации с лекарства от синтетичен и биологичен произход – представители на основни фармакологични групи. Механизми и симптоматика. Превенция.

3. Токсикологични аспекти на възможни взаимодействия на: лекарства с лекарства и други взаимодействия.

4. Токсикология на алкохола, алкохолна зависимост, фетален алкохолен синдром.

5. Токсикология на никотина, никотинова зависимост – механизми на развитие и лечение.

6. Психоактивни вещества – остри и хронични интоксикации.

7. Токсикология на неорганични химични агенти. Метали с мултиплени форми: арсен, живак, кадмий, олово, хром, никел. Есенциални метали – желязо, кобалт, мед, магнезий, манган, селен, цинк и др.

8. Токсикология на органични химични агенти – полициклични въглеродороди, халогенни производни на въглеродородите, алкохоли, феноли, гликоли, алдехиди, кетони.

9. Интоксикации с газове с общо резорбтивно действие, с дразнещо, разяждащо и изгарящо действие.

10. Биоциди – класификация, токсикокинетика и токсикодинамика.

11. Биомаркери при интоксикации с бойни отровни вещества. Нови ФОС. Синтез на нови реактиватори на холинестеразата – охарактеризиране и оценка на антидотната им активност.

Упражнения:

1. Създаване на модели на интоксикация.

2. Методи за изолиране на субклетъчни фракции, клетки и органи с цел оценка на токсичността.

3. *In vitro/ex vivo* модели за оценка на токсичността, свързана с биотрансформацията. Определяне активността на ензими, участващи в отделните

фази на биотрансформацията, транспортери, изоформи на Цитохром Р450 (СУР); протеинно определяне – спектрофотометрични, имунологични и изотопни методи.

4. Оценка на токсичността и възможности за протекция на субклетъчно, клетъчно, органно и организмово ниво – определяне на основни биомаркери при процесите на биоактивиране и детоксикация

Хорариум: 50 часа

Лекции и упражнения - 40 часа (5 дни x 8 часа)

Индивидуална самостоятелна разработка - 10 часа (5 дни x 2 часа) – тема по избор за всеки специализиращ.

2-ра ГОДИНА (III, IV модул)

III МОДУЛ „СПЕЦИАЛИЗИРАНИ ТОКСИКОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ И БИОСТАТИСТИКА”

Лекции:

1. Генотоксичност. Мутагенни фактори и мутагенно действие. Критерии и механизми.

2. Канцерогенеза. Механизми на химическата канцерогенеза. Канцерогени.

3. Съвременни стратегии за скрининг на химични мутагени и канцерогени. Оценка на генетичния риск.

4. Охарактеризиране на хормонални допинг-вещества. Механизми на действие. Потенциална токсичност.

5. Охарактеризиране на нехормонални допинг-вещества. Механизми на действие. Потенциална токсичност.

6. Биостатистика. Математически модели за екстраполация на данните и оценка на риска.

7. Параметричен и непараметричен анализ, корелационен анализ, регресионен анализ.

Упражнения:

1. *In vitro* и *in vivo* методи за оценка процесите на мутагенеза, канцерогенеза и генотоксичност.

2. Идентифициране на допинг вещества и техни метаболити в биологични среди.

3. Статистически анализ и интерпретация на експериментални данни.

Хорариум: 50 часа

Лекции и упражнения - 40 часа (5 дни x 8 часа)

Индивидуална самостоятелна разработка - 10 часа (5 дни x 2 часа) – тема по избор за всеки специализиращ.

IV МОДУЛ „КЛИНИЧНА ТОКСИКОЛОГИЯ”

Лекции:

1. Подходи за лечение на основни екзогенни отравяния: прием, резорбция, увреда, елиминация на ноксата, вкл. екстракорпорално.
2. Информационна система в Клиничната Токсикология
3. Токсикохимичен анализ в лаборатория към Клиника по токсикология.
4. Остри интоксикации при бедствени ситуации.
5. Токсоалергози.
6. Основни проблеми на токсикохимичната диагностика.
7. Токсикология на радионуклеиди.

Хорариум: 50 часа

Лекции и упражнения – 40 часа (5 дни x 8 часа).

Индивидуална самостоятелна разработка - 10 часа (5 дни x 2 часа) – тема по избор за всеки специализиращ.

3-та ГОДИНА (V, VI модул)

V МОДУЛ „ТОКСИКОЛОГИЧЕН АНАЛИЗ”

1. Аналитични методи, използвани в токсикологичния анализ:
 - Методи за изолиране на анализираните вещества от биологичната матрица – екстракция;
 - Имунологичен метод;
 - Химични инструментални методи – високоефективна течна хроматография;
 - Методи за количествена оценка. Валидиране.
2. Приложение в токсикологичния анализ
 - анализ на психостимуланти,
 - анализ на опиоидни аналгетици,
 - анализ на халюциногени,
 - анализ на бензодиазепини,
 - анализ на метали.

Хорариум: 50 часа

Лекции и упражнения - 40 часа (5 дни x 8 часа).

Индивидуална самостоятелна разработка - 10 часа (5 дни x 2 часа) – тема по избор за всеки специализиращ.

VI МОДУЛ „РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ – ТОКСИКОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ”

1. БАВ от растителен произход. Връзка структура-токсичност.
2. Лечебни растения – токсикологични аспекти.
3. Хранителни добавки от растителен произход – предимства и недостатъци.
4. Изследване за токсичност на перспективни БАВ с определена фармакологична активност.

5. Токсикологични аспекти на фармакогностичния анализ – методични подходи.
6. Фитохимичен анализ – методи за качествено и количествено определяне.
7. Фитопрепарати – токсикологичен анализ.

Хорариум: 20 часа

Лекции и упражнения – 16 часа (2 дни x 8 часа).

Индивидуална самостоятелна разработка - 4 часа (2 дни x 2 часа) – тема по избор за всеки специализиращ.

VI МОДУЛ „ТОКСИКОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ НА ФАРМАКОЕПИДЕМИОЛОГИЯТА”

Лекции:

1. Основни понятия в клиничната и социална епидемиология – болестност, заболяемост, смъртност, рискови фактори и значението им за оценка на токсичността на лекарствата.
2. Фармакоепидемиология, токсиковижиланс, материовижиланс – теоретична постановка и приложение – терминология и значение за безопасността на лекарствата.
3. Методи за проучване във фармакоепидемиологията – описателни и аналитични. Общи принципи и постановка на фармакоепидемиологично проучване.
4. Фармакоепидемиология, рискове от нерационална лекарствена употреба.
5. Регулаторна токсикология – законодателни изисквания за лекарства, медицински изделия, фитофармацевтични продукти, хомеопатични продукти, биоциди, козметични продукти и др.
6. Токсикологични аспекти на постмаркетинговото наблюдение на лекарства, ваксини и медицински изделия.

Практически – семинари:

1. Запознаване и анализ на актуалната европейска и национална регулация за лекарства, медицински изделия и други стоки, имащи значение за здравето – токсикологични аспекти.
2. Практически подходи за проследяване на лекарствената безопасност.
3. Идентифициране и управление на сигнал за нежелана лекарствена реакция и нежелано събитие – законодателни аспекти.
4. Политики за превенция на токсикоманиите.

Практикум:

Хармонизация и регулация в областта на постмаркетинговото наблюдение в страните-членки на ИСН и Европейски съюз.

Хорариум: 30 часа

Лекции и упражнения – 24 часа (3 дни x 8 часа).

Индивидуална самостоятелна разработка - 6 часа (3 дни x 2 часа) – тема по избор за всеки специализиращ.

Теми на колоквиуми по години

Първа година

1. Обща токсикология
2. Специална токсикология

Втора година

3. Специализирани токсикологични изследвания и биостатистика
4. Клинична токсикология

Трета година

5. Токсикологичен анализ
6. Токсикологични аспекти на фармакоепидемиологията

4. Конспект за държавен изпит за специалност

1. Основни принципи и съвременни методи в токсикологията. Експозиция и токсичност. Токсикометрични параметри при оценка на токсичността – видове дози, определяне, зависимост доза – отговор.

2. Биологично моделиране и прогнозиране на интоксикацията – методи на експерименталната токсикология „*in vivo*” и „*in vitro*”. Принципи на добрата лабораторна практика. Значение на токсикологичните изследвания при лекарствената регистрация.

3. Токсикокинетика – резорбция, разпределение и екскреция. Фактори повлияващи токсикокинетиката.

4. Токсикодинамика. Видове токсични ефекти. Връзка структура – активност и токсичност. Клетъчно-молекулярни механизми на токсичното действие; свободно-радикалово окисление; клетъчно-протективни системи и механизми.

5. Биологични особености на организма и токсичен ефект (генетични, пол, възраст, бременност, психологични, здравословно състояние, биоритми). Екзогенни фактори, повлияващи токсичността.

6. Биотрансформация на ксенобиотиците – биологично значение и функции. Основни метаболитни пътища, ензими, субстрати. Хепатален и екстрахепатален метаболизъм.

7. Система на Цитохром Р 450 ензимна система – структура, функции, изоензими. Процеси на биоактивация, токсикация и детоксикация.

8. Фактори, повлияващи биотрансформацията и токсичността. Генетичен полиморфизъм. Ензимна индукция и ензимна инхибиция. Клинична значимост.

9. Видове нежелани реакции (НЛР). Класификации в зависимост от: патогенеза, тежест и честота. Странични и токсични ефекти, резистентност, дисбактериоза.

10. НЛР, свързани с променена реактивност на организма. Лекарство – медирана свръхчувствителност – механизми, типове реакции, клинична картина, причинители. Унаследени генетични дефекти (идиосинক্রазия) – вродена свръхчувствителност и вродена резистентност – токсикологични аспекти.

11. НЛР – мутагенност, канцерогенност, имунотоксичност, гонадотоксичност – критерии и механизми. Съвременни методи за скрининг и оценка на риска.

12. НЛР през различните периоди на бременността. Характеристика на рисковите категории за бременността. Тератогенна активност на лекарства и нетерапевтични средства. НЛР през периода на лактация.

13. Органна токсичност – хепатотоксичност, нефротоксичност – механизми, водещи синдроми, промяна в клинично-лабораторните параметри.

14. Органна и системна токсичност – увреждане на бял дроб, нервна система, сърдечно-съдова, кръв и кръвотворна, мукозна и дерматотоксичност, увреждане на сензорните органи.

15. Токсикологични аспекти на възможни лекарствени взаимодействия – нива и механизми. Взаимодействия на лекарство/лекарство и лекарство/други ксенобиотици.
16. Злоупотреба с лекарства и други немедицински средства. Явления на толерантност, зависимост (пристрастяване): психическа, физическа – нива и механизми. Класификация и характеристика на основни типове зависимост (токсикомании), специфични увреждания и синдром на отнемане.
17. Охарактеризиране на допинг-вещества. Механизми на действие. Потенциална токсичност.
18. Интоксикации с немедикаментозни средства (основни представители – метали, полициклични въглеводороди, никотин, халогенни производни на въглеводородите, алкохоли, и др., газове с общо резорбтивно, с дразнещо, разяждащо и изгарящо действие) – токсикокинетични и токсикодинамични характеристики.
19. Биоциди, пестициди – класификация, токсикокинетика и токсикодинамика.
20. Биомаркери при интоксикации с бойни отровни вещества. Нови ФОС. Нови реактиватори на холинестеразата – охарактеризиране и оценка на антидотната им активност.
21. Подходи за лечение на основни екзогенни отравяния: прием, резорбция, увреда, елиминация на ноксата, вкл. екстракорпорално.
22. Информационна система в клиничната токсикология.
23. Остри интоксикации при бедствени ситуации.
24. Токсикология на радионуклеиди.
25. Аналитични методи, използвани в токсикологичния анализ. Методи за изолиране на анализираните вещества от биологичната матрица – екстракция.
26. Имунологичен метод.
27. Химични инструментални методи – високо-ефективна течна хроматография Методи за количествена оценка. Валидиране.
28. Анализ на психостимуланти.
29. Анализ на опиоидни аналгетици.
30. Анализ на халюциногени.
31. Анализ на бензодиазепини.
32. Анализ на метали.
33. Фармакогностичен анализ – методични подходи.
34. Фитохимичен анализ – методи за качествено и количествено определяне. Фитопрепарати – токсикологичен анализ.
35. Фармакоепидемиология, токсиковижиланс, материовижиланс, козметовижиланс – теоритична постановка и приложение. Терминология и значение за безопасността.
36. Регулаторна токсикология – законодателни изисквания за лекарства, медицински изделия, фитофармацевтични продукти, хомеопатични продукти, биоциди, козметични продукти и др.

ЛИТЕРАТУРА

КЪМ МОДУЛИ I, II, III и IV:

- Фармакокинетика. Основни принципи и клинични аспекти. Венимекс, София, 2001.
- Проблеми на клиничната фармация. МУ, София, 1999
- Фармакология и токсикология (за студенти по фармация). МФ, София, 1993.
- Фармакотерапия. София, 2005.
- Наркотици. Медикобиологични и социални аспекти. Темто, 2006.
- Лекарствен метаболизъм и лекарствена токсичност. Ц. Стойчев, ИК Крамекс, София, 1997
- Лекарствена болест. А. Монов, Ентропия ООД, София, 1999.
- Атлас по токсикокинетика. Т. Попов и колектив, Медицина и физкултура, 1984.
- Principles of Biochemical Toxicology. 3-rd Ed. J.A. Timbrell, Taylor&Francis, 2005.
- Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons 6th edition (July 27, 2001): by Curtis D. Klaassen (Editor) By McGraw-Hill Professional
- А. Монов. Клинична токсикология, Венел ООД, 1994.
- Medical aspects of chemical and biological terrorism – Chemical terrorism and traumatism; Biological terrorism and traumatism, Eds. A. Monov, Ch. Dishovsky, USB, 2005.
- Drug Safety, International Drug Surveillance Dept., Butler & Tanner Ltd., 1991.
- Medical management of chemical and biological casualties, Eds. S. Tonev, K. Kanev, Ch. Dishovsky, Irita, 2009.

КЪМ МОДУЛ V:

- Основи на аналитичната химия. О. Бudevски. 1995.
- HPLC. Methods for pharmaceutical analysis. G. Lunn. 2001.

КЪМ МОДУЛ VI:

- Teuscher-Melzig-Lindequist. Biogene Arzneimittel, 2004, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
- Joanne Barnes, Linda A Anderson, J David Phillipson. Herbal medicine, 3-rd Ed. 2007, PhP Pharmaceutical Press, RPS Publishing.
- Николов Ст. Специализирана енциклопедия на лечебните растения в България. 1-во издание, 2006, Издателска къща ТРУД.
- Бийгълхол Р., Р. Бонита, Т. Келстрьом, Основи на епидемиологията, Конквиста, Варна, 1995;
- Гетов И., Практикум по фармакоепидемиология, С., 2004;
- Модерна епидемиология с Медицина и здравеопазване, базирани на доказателства, под ред. Е. Шипковенска, Филвест С. 2008.
- Begaud B., Dictionary of Pharmacoepidemiology, 1st ed., John Wiley & Sons, Chichester, 2000;
- Begaud B. et al., Methodological approaches in Pharmacoepidemiology, 1st ed, Elsevier, 1993;
- Martindale The complete drug reference, 36th ed., London, Royal Pharm. Society, 2009;
- Meyler's Side Effects of Drugs, 15th ed., Elsevier, 2006;
- Pharmacovigilance, ed. R. Mann and E. Andrews, 2nd ed. 2007;
- Strom B., Pharmacoepidemiology, 4th ed., 2005;
- WHO, Benefit-Risk balance for Market Drug: Evaluating Safety Signals, Report of CIOMS Working Group IV, Geneva 1998;

WHO, Collaborating Center for International Drug Monitoring /UMC/, Pursuing the Optimal Balance of Risk to Benefit for Medicinal Drugs Worldwide, A network for Safety 1999 /5/, 3-22;

WHO, Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches, Report of CIOMS Working Group V, Geneva 2001;

WHO, Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs, Report of CIOMS Working Group III and V, 2nd ed., Geneva 1999;