

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Terapeutyczne monitorowanie leku (TML) to praktyka kliniczna polegająca na pomiarze stężenia leku w określonych odstępach czasu w celu kontrolowania odpowiedniego poziomu leku we krwi i optymalizacji dawkowania dla indywidualnego pacjenta. TML jest wskazane do monitorowania stężenia leków antyretrowirusowych u pacjentów zakażonych HIV. Stosowanie TML może być przydatne zwłaszcza w celu oceny przestrzegania zaleceń lekarskich, kontrolowania interakcji lek-lek oraz monitorowania stanu patofizjologicznego, np.: niepowodzenia wirusologicznego.

Głównym celem pracy było opracowanie i walidacja metody analitycznej wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC-UV) do równoczesnego oznaczania czterech inhibitorów proteazy HIV: sakwinawiru (SQV), lopinawiru (LPV), indynawiru (IDV), nelfinawiru (NFV). Druga część pracy dotyczyła przygotowania zwalidowanej metody analitycznej HPLC-UV do oznaczania inhibitora proteazy drugiej generacji – darunawiru (DRV).

Dodatkowym celem było określenie wartości niektórych parametrów farmakokinetycznych (C_{min} , C_{max} , AUC) dla wybranych inhibitorów proteazy; SQV, LPV oraz wyznaczenie przedziału terapeutycznego stężeń DRV w przypadku licznie reprezentatywnej populacji pacjentów poddanych terapii podtrzymującej.

Zwalidowana metoda chromatograficzna HPLC-UV została opracowana w celu umożliwienia równoczesnego oznaczania SQV i LPV. Diazepam użyto w metodzie jako standard wewnętrzny. W grupie 18 pacjentów leczonych LPV/SQV w przedstawionych warunkach chromatograficznych zaobserwowano dobry rozdział pików pochodzących od analizowanych związków. 24-godzinne profile farmakokinetyczne potwierdzają dużą zmienność w przebiegu farmakokinetyki międzyosobniczej zarówno LPV, jak i SQV. Porównując C_{min} LPV i SQV szczególną uwagę zwrócono na istotne statystycznie różnice w wartościach między nimi. W przypadku LPV C_{min} było ponad dwa razy niższe w porównaniu z SQV podawanym w terapii skojarzonej.

Opracowano również zwalidowaną metodę chromatograficzną HPLC-UV umożliwiającą oznaczanie DRV. Midazolam został użyty jako standard wewnętrzny. Czas analizy został skrócony z 30-20 min. do 5 min., przy czasach retencji dla DRV i standardu wewnętrznego

(midazolamu) odpowiednio 2,1 min i 3,3 min. W przedstawionych warunkach chromatograficznych obserwowano dobry rozdział pików pochodzących od analizowanych związków. W grupie 372 pacjentów leczonych DRV/ rytonawirem w dawce 800/100mg i 600/100mg średnie stężenie DRV w osoczu wynosiło $3,11 \pm 2,47$ $\mu\text{g/ml}$, podczas gdy zakres terapeutyczny stężeń w 24 godzinnym przedziale dawkowania był zawarty w przedziale 0,08-14,86 $\mu\text{g/ml}$. Potwierdzono skuteczność prowadzonej terapii antyretro- wirusowej z użyciem populacyjnej średniej wartości stężenia DRV u pacjentów z koninfekcją HIV/HCV, a także pacjentów powyżej 50 roku życia.

Na podstawie przeprowadzonej analizy i uzyskanych wyników można stwierdzić, że terapeutyczne monitorowanie leków SQV/LPV i DRV może być przydatne i istotne w optymalizacji skutecznej terapii ARV pacjentów zakażonych HIV.