

**Magdalena Bodnar-Broniarczyk**

**Streszczenie w języku polskim**

**Dystrybucja takrolimusu podczas monitorowanej terapii immunosupresyjnej u pacjentów po przeszczepieniach narządowych**

**STRESZCZENIE**

Dystrybucja leku w organizmie to kluczowy etap procesu LADME umożliwiający uzyskanie oczekiwanego efektu terapeutycznego. Aby wyjaśnić losy leku w ustroju podczas prowadzonej terapii przeciwozdruceniowej należy określić jego zawartość we krwi lub kompartmentcie efektorowym, do którego zaliczamy elementy morfotyczne krwi i tkanki przeszczepionych narządów. Jest to jedynie możliwe przy użyciu narzędzi analitycznych, które z wymaganą precyzją, dokładnością i selektywnością pozwalają dokonać pomiaru stężenia leku immunosupresyjnego i jego metabolitów.

Biorcy narządu wymagają immunosupresji podtrzymującej przez całe życie, aby zmniejszyć ryzyko odrzucania przeszczepu. Wśród leków immunosupresyjnych TAC stanowi obecnie najczęściej podawany lek w terapii przeciwozdruceniowej. Wykazuje on dużą między- i wewnątrzosobniczą zmienność farmakokinetyki. Dlatego tak ważnym narzędziem jest TDM, które umożliwia prowadzenie spersonalizowanej terapii poprzez dostosowanie dawki dla danego pacjenta w przypadku leków o wąskim oknie terapeutycznym do których należy TAC. Zakres kliniczny stężenia TAC w pełnej krwi w stanie stacjonarnym powinien być zawarty w przedziale stężeń 4 - 12 ng/ml. W przypadku TAC monitorujemy stężenie progowe ( $C_0$ ) w pełnej krwi. Opierając się na tym pomiarze, lekarze modyfikują dawkę, aby ograniczyć możliwość wystąpienia negatywnych efektów terapii. Niestety, liczne badania kliniczne pokazują, że stężenie ( $C_0$ ) nie zawsze okazuje się optymalnym wskaźnikiem prognostycznym efektu terapeutycznego i działań niepożądanych. Dlatego w badaniach będących przedmiotem tej rozprawy podjęto próbę zintegrowania różnych metod pomiaru TAC w tym  $C_0$  w pełnej krwi, tkankach nerkowej i wątrobowej oraz stężenia wolnego leku

w ultrafiltracji osocza w celu spersonalizowania terapii immunosupresyjnej, która może być elementem ochrony pacjentów przed ostrym odrzucaniem i toksycznym działaniem leku.

Celem przeprowadzonych badań było opracowanie i walidacja metod analitycznych (LC-MS/MS) umożliwiających oznaczanie stężenia takrolimusu w zróżnicowanych matrycach jako narzędzia do oceny dystrybucji leku w różnych kompartmentach.

### **Założenia i cele pracy zostały zrealizowane w trzech etapach:**

Pierwszy etap dotyczył opracowania metody ilościowego oznaczania TAC w pełnej krwi z użyciem dwóch standardów wewnętrznych: znakowanego izotopowo TAC-<sup>13</sup>C,D2 i askomycyny. Badanie dotyczyło również określenia wpływu matrycy na parametry walidacyjne metody.

W drugim etapie opracowano dwie metody oznaczania TAC w tkance nerkowej i wątrobowej pacjentów po przeszczepieniach narządowych. Ponadto podjęto próbę określenia bezpiecznego stężenia TAC w ww. tkankach.

Trzeci etap badań nawiązywał do najnowszych doniesień literaturowych dotyczących oznaczania stężenia wolnego takrolimusu nie związanego z albuminami osocza. Założeniem prowadzonych badań jest hipoteza, że jedynie wolna frakcja leku jest odpowiedzialna za działanie terapeutyczne i może prowadzić w obecności wyższych stężeń do nasilenia działań niepożądanych. Opracowano metodę izolacji wolnego TAC i dokonano wyboru optymalnych parametrów chromatograficznych do oznaczania wolnego TAC w ultrafiltracji.