

Poznań, 30.04.2018r.

**Streszczenie Rozprawy doktorskiej
mgr farm. Paulina Nosal**

**Terapeutyczne monitorowanie worykonazolu w osoczu chorych dzieci i dorosłych
z uwzględnieniem aspektów genetycznych**

Worykonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym należącym do II generacji triazoli. Wykazuje on szerokie spektrum działania i jest wykorzystywany do leczenia inwazyjnych grzybic układowych u dzieci od 2 roku życia oraz u dorosłych. Stosuje się go przede wszystkim do leczenia infekcji wywołanych przez grzyby z rodziny *Aspergillus spp.*, jak również w kandydozach, fusariozach czy scedosporiozach. VCZ charakteryzuje zmienna i trudna do przewidzenia farmakokinetyka, a także wąski indeks terapeutyczny oraz duża zmienność międzyosobnicza w zakresie metabolizmu związana z polimorfizmem genetycznym izoformy CYP2C19. Wymienione cechy leku sprawiają, że trudno jest przewidzieć poziomy VCZ we krwi pacjentów a w konsekwencji efekt terapii przeciwgrzybiczej. Pomimo, iż lek posiada wskazania do TDM na chwilę obecną nie ma w Polsce laboratorium badawczego, w którym wykonuje się oznaczenia stężeń worykonazolu we krwi pacjentów.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było terapeutyczne monitorowanie worykonazolu w osoczu chorych dzieci i dorosłych z pięciu ośrodków leczniczych w Polsce. Efektem badań miało być zmniejszenie odsetka niepowodzeń terapii przeciwgrzybiczej VCZ oraz poprawienie bezpieczeństwa i kontroli nad możliwymi działaniami niepożądanymi leku. Oceniono możliwość wystąpienia potencjalnych interakcji międzylekowych, ponadto wykonano oznaczenia genotypu pacjentów w zakresie polimorfizmu genetycznego CYP2C19*2 oraz CYP2C19*17.

Do oznaczenia poziomów VCZ zastosowano zwalidowaną metodę HPLC-FLD o dużej precyzji, dokładności i selektywności oraz stosunkowo niskim LOQ wynoszącym 0,1 µg/ml. Krew pacjentów pobierana była w 4 punktach czasowych po 2 h, 6 h, 8 h i 12 h od podania dawki VCZ. Do oznaczeń genotypu pacjentów zastosowano metodę PCR-RFLP.

Badaniom poziomów VCZ w osoczu poddanych zostało 36 osób w tym 23 dzieci i 13 dorosłych. Analiza stężeń minimalnych VCZ wykazała poziomy subterapeutyczne poniżej $1 \mu\text{g/ml}$ u 40% wykonanych analiz u dzieci i 32% dorosłych. Analiza polimorfizmu genetycznego u pacjentów wykazała obecność jednego zmutowanego allelu *2 u 33,3% badanych dzieci oraz 25% dorosłych. W przypadku allelu *17 wykazano jego obecność u 44% dzieci i 62,5% dorosłych. Analiza statystyczna wyników nie wykazała istotnych statystycznie korelacji oznaczonych poziomów VCZ z genotypem pacjentów.

Przyczyną niskich poziomów VCZ u chorych, wymagającą modyfikacji dawkowania, a nawet zmiany strategii terapeutycznych IFI jest zjawisko autoindukcji metabolizmu VCZ oraz interakcja z karbamazepiną.

Terapeutyczne monitorowanie worykonazolu w trakcie leczenia grzybic układowych stanowi dużą wartość kliniczną i powinno stanowić nieodzowny element terapii IFI w polskich ośrodkach leczniczych.

Paulina Nosel