

После пересадки органа или ткани пациенту назначают иммуносупрессанты, подавляющие активность иммунной системы для предотвращения отторжения трансплантата.

Один из препаратов выбора – **Такролимус**.

i Такролимус – международное наименование препарата из группы природных макролидов. Открыт в 1984 году группой японских ученых.



Механизм действия Такролимуса

Селективное
воздействие



Мощное
избирательное
действие
против
Т-лимфоцитов



Блокировка
функций



Подавление
активной
функциональной
деятельности
иммунных
клеток



Торможение
пролиферации



Замедление
Т- и В-клеточной
пролиферации



Снижение синтеза **интерлейкинов** и **гамма-интерферона**, что приводит к
значительному уменьшению риска отторжения трансплантата.



Наиболее эффективным средством контроля адекватности иммуносупрессивной терапии при трансплантации органов является **мониторинг концентрации Такролимуса**

Он заключается в периодическом определении уровня препарата в крови. Частота определения диктуется клинической необходимостью.

Для анализа используются свежие образцы цельной крови (с ЭДТА), взятые в утренние часы, натощак.

Для чего нужен лекарственный мониторинг

Такролимуса?

Индивидуальный подбор дозы

Контроль эффективности препарата

**Коррекция терапии и предотвращение
побочных эффектов**



Методы определения концентрации Такролимуса

Существуют различные методы определения Такролимуса, наиболее распространенными из которых являются:

Метод:

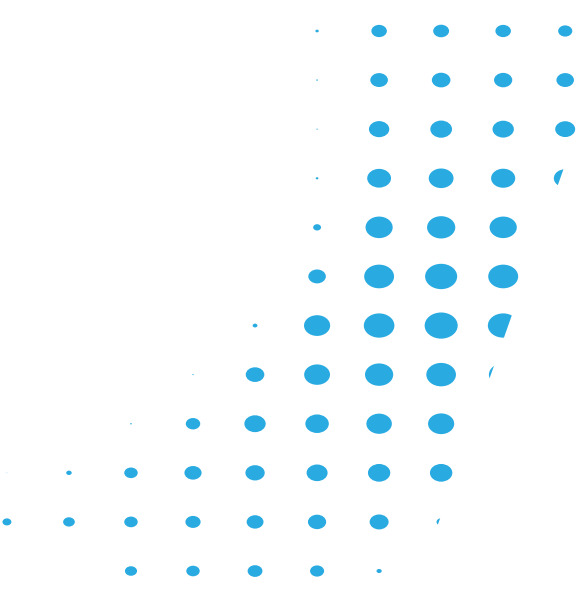
Иммуноферментный анализ (ИФА)

**Хемилюминесцентный
иммуноанализ (ХЛИА)**

**Высокоэффективная жидкостная
хроматография (ВЭЖХ)**

**Высокоэффективная жидкостная
хроматография /тандемная масс-
спектрометрия (ВЭЖХ/МС)**





Выбор метода зависит от клинической ситуации, необходимости высокой точности, срочности анализа и наличия ресурсов.

Методы ИФА и ХЛИА подходят для рутинного мониторинга пациентов, принимающих Такролимус.

Методы ВЭЖХ/МС используются в случаях, когда требуется максимальная точность и специфичность, т.е. ситуации, когда есть подозрение на ошибку измерения или при лечении пациентов с сопутствующими заболеваниями, влияющими на метаболизм препарата.





Для лабораторного мониторинга уровня Такролимуса рекомендуется проводить исследования в динамике в одной лаборатории.

Его концентрация в пробе, измеренная с использованием тест-систем разных производителей, может варьировать вследствие различия методов и разной специфичности реагентов.

Аналитические возможности лаборатории

В лаборатории имеется возможность определить уровень Такролимуса на двух анализаторах, двумя методами:

VIVA E (Siemens)

Иммуноферментный анализ (M1)

MAGLUMI X3 (Snibe)

Хемилюминесцентный иммуноанализ (M2)

Аналитические характеристики

Воспроизводимость

Точность

Чувствительность

Специфичность

При выборе метода проведена тщательная оценка всех указанных параметров для обеспечения оптимального качества лабораторной диагностики.

Практические аспекты

Стоимость анализа

Время выполнения

Доступность оборудования

Техническое обслуживание

Для оценки воспроизводимости результатов определения уровня Такролимуса на двух разных анализаторах можно использовать следующие статистические методы:



- **Сравнение средних значений;**
- **Расчет коэффициента вариации (CV);**
- **Графический анализ (Bland-Altman plot);**
- **Расчет коэффициента корреляции;**
- **Построение диаграммы рассеяния.**

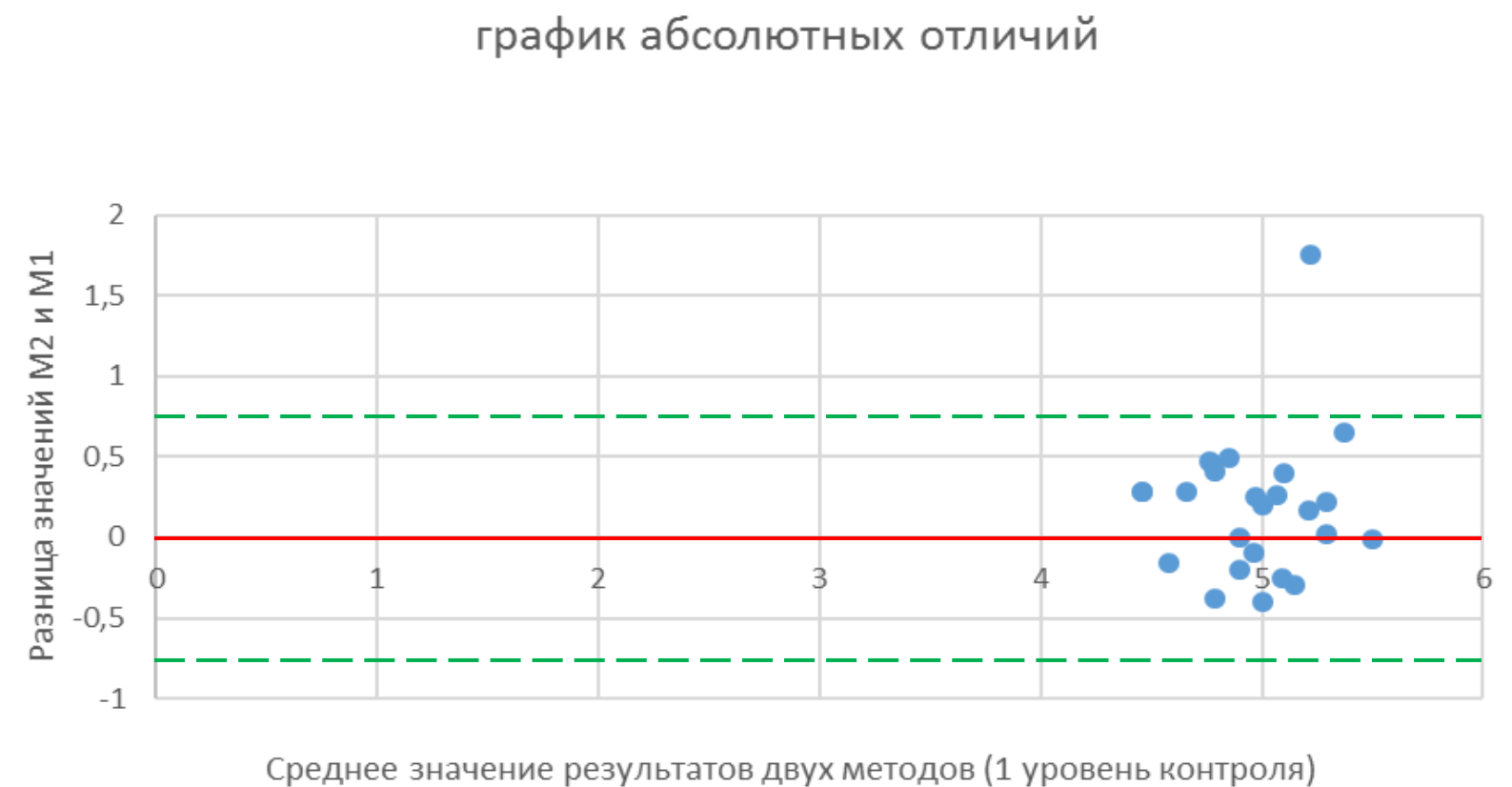
Для сравнения средних значений в качестве стандартного образца мы использовали контрольный материал с концентрацией:

- 1 уровень 5,0 (3,0-7,0) нг/мл;
- 2 уровень 12,0 (10,0-14,0) нг/мл.

Коэффициент вариации (CV)

CV для M1 = 7,2%, 5,6%

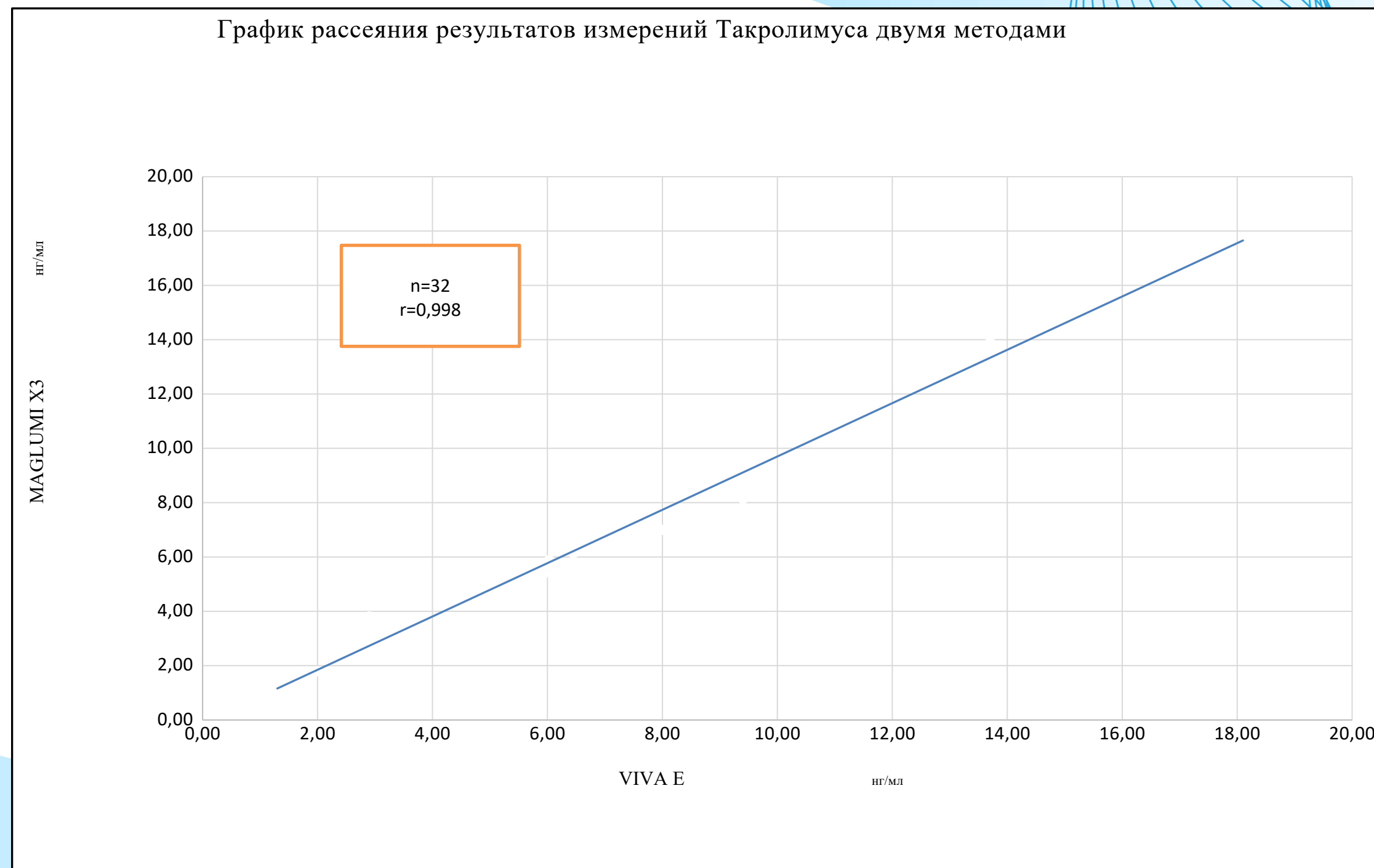
CV для M2 = 6,8%, 5,5%




Для оценки воспроизводимости результатов определения уровня такролимуса на двух разных анализаторах был проведен сравнительный анализ, где использовались одни и те же образцы крови.

Коэффициент корреляции $r=0,998$.

Диаграмма рассеяния позволяет визуально оценить соответствие результатов и указывает на положительную корреляцию, т.е. результаты на обоих анализаторах изменяются в одном направлении.



После оценки аналитических характеристик и практических аспектов можно сравнить два метода.

№	Характеристика	М1	М2 
1	Чувствительность	2,0 нг/мл	0,5 нг/мл
2	Точность	1 CV 7,2 % 2 CV 5,6 %	1 CV 6,8 % 2 CV 5,5 %
3	Воспроизводимость	16 %	4,87
4	Стоимость	=	=
5	Время выполнения	=	=
6	Доступность	=	=
7	Дополнительные ресурсы	- вихревой смеситель - метанол	нет

Референсные значения :

Терапевтический диапазон индивидуален и определяется лечащим врачом с учетом:

- Особенности проведенной трансплантации;
- Клинического течения после операции;
- Дозы Такролимуса и режима его приёма;
- Возраста пациента;
- Сопутствующих патологий;
- Индивидуальной переносимости препарата и чувствительности пациентов к эффектам Такролимуса, в том числе к токсическим.

Не смотря на то, что терапевтические рамки такролимуса твердо не установлены, есть общее согласие специалистов, что целевыми значениями для ранних этапов после трансплантации являются концентрации в диапазоне **5-20 нг/мл.**

Что может влиять на результат?

- После трансплантации печени, при заболеваниях печени, при холестазах может отмечаться увеличение концентрации Такролимуса и его метаболитов в крови из-за нарушения его метаболизма и аккумуляции их в крови. У пациентов может отмечаться сдвиг результата в сторону повышения при исследовании методами иммуноанализа;
- Время и интервалы измерений концентраций препарата, особенности течения периода после трансплантации и клиническое состояние пациента.

При оценке эффективности проводимой терапии Такролимусом необходимо учитывать не только изменение его концентрации в крови, но и особенности клинического состояния пациента, а также результаты других лабораторных исследований:

- Общий анализ крови;
- Протромбиновое время (МНО);
- Билирубин;
- Аминотрансферазы;
- Щелочная фосфатаза;
- Гамма-глутамилтрансфераза (γ -GT);
- Общий белок;
- Альбумин;
- Электролиты (Na, K);
- Мочевина;
- Креатинин.

Благодарю за внимание!

