

Клиническая значимость определения концентрации Такролимуса

Мамедова Галина Ивановна

Заведующая клинико-диагностической лабораторией
Международного центра эндокринологии и хирургии
г. Ашхабад, Туркменистан



- 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 действие



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 Таксолимуса**

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 Тациролимуса

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



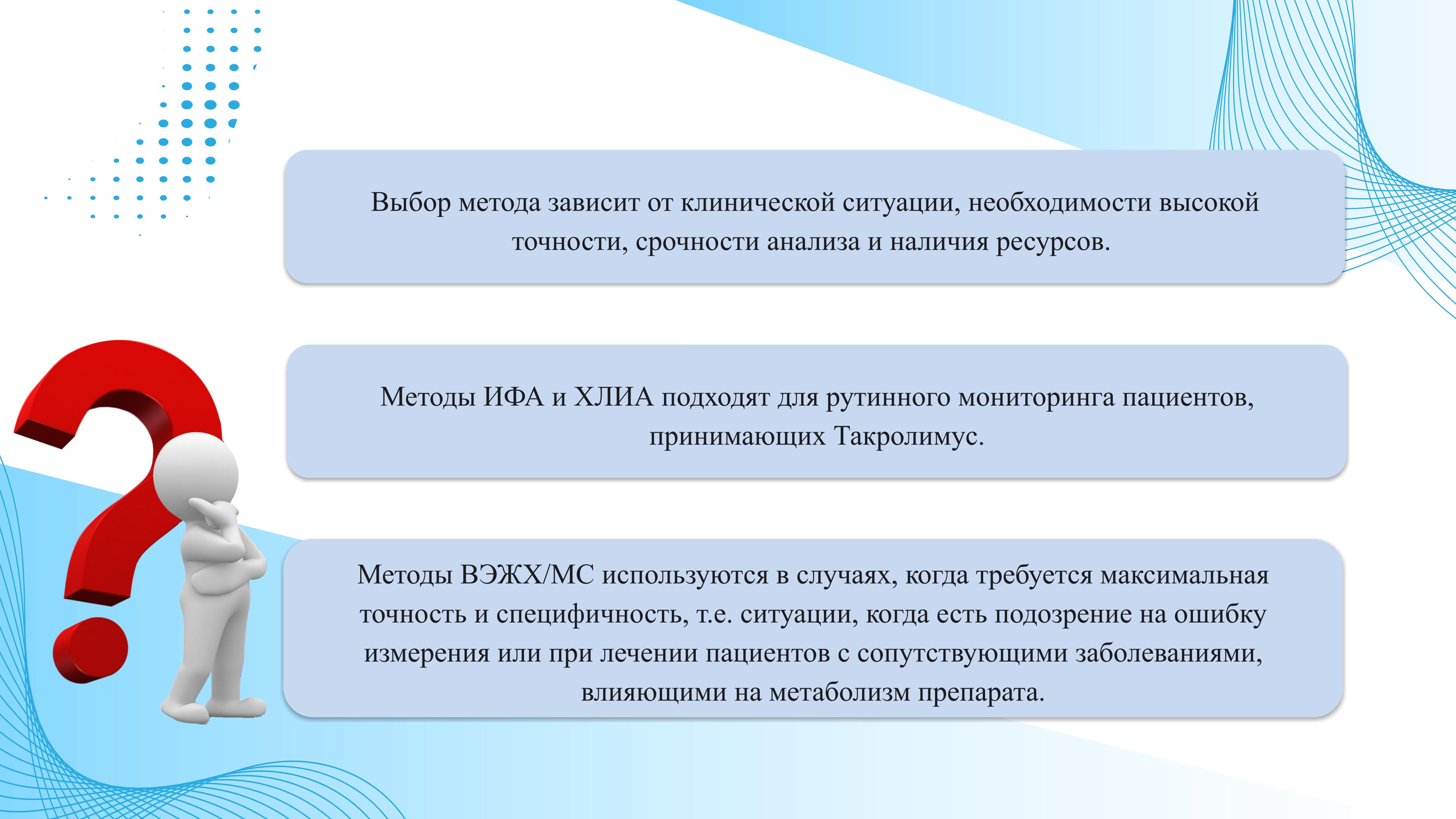
Метод:

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 Тациролимуса 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 Тациролимуса на двух анализаторах, двумя методами:

VIVA E (Siemens)

Иммуноферментный анализ (М1)

MAGLUMI X3 (Snibe)

Хемилюминесцентный иммуноанализ (М2)

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 Тациролимуса на двух разных анализаторах можно использовать следующие статистические методы:



- Сравнение средних значений;
- Рассчет коэффициента вариации (CV);
- Графический анализ (Bland-Altman plot);
- Рассчет 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)

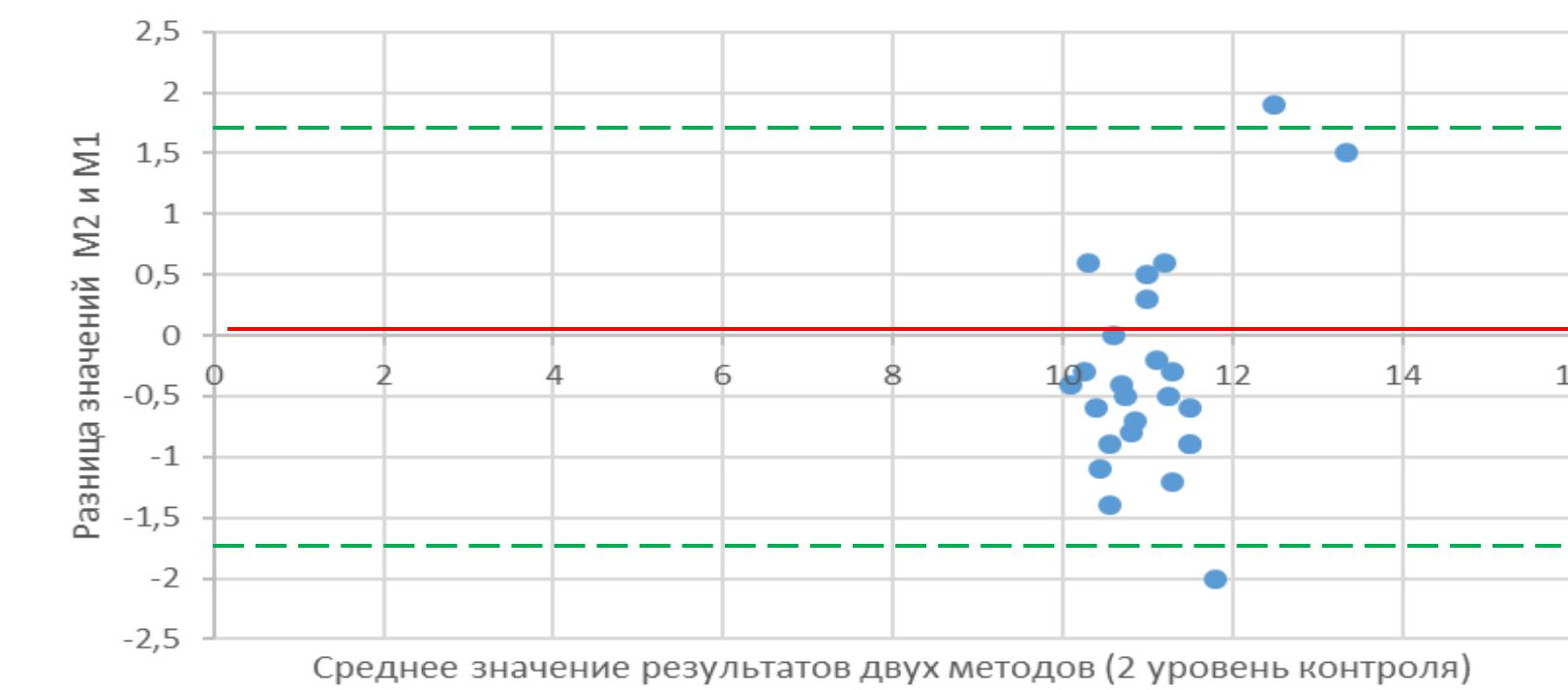
CV для M1 = 7,2%, 5,6%

CV для M2 = 6,8%, 5,5%

график абсолютных отличий



график абсолютных отличий

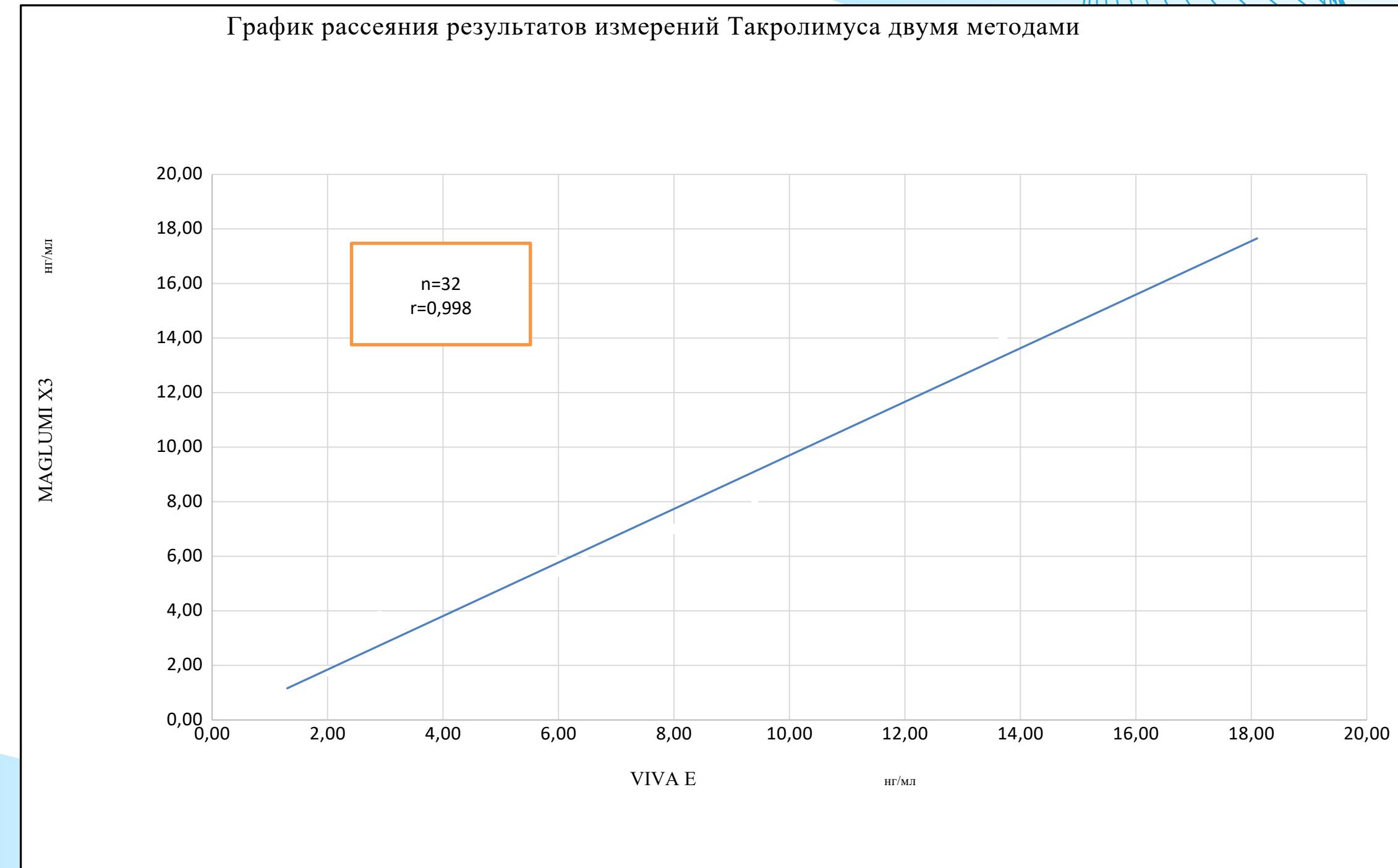


Для оценки воспроизводимости результатов определения уровня тацинодиума на двух разных анализаторах был проведен сравнительный анализ, где использовались одни и те же образцы крови.

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.

График рассеяния результатов измерений Тацинодиума двумя методами



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

№	Характеристика	M1	M2
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:

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

Не смотря на то, что терапевтические рамки тациролимуса 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 холестазе может отмечаться увеличение концентрации Тациролимуса 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 Таксолимусом 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!

