

# Тест на микофеноловую кислоту CEDIA®

Thermo  
SCIENTIFIC

**IVD** Для диагностики *in vitro*

**REF** 100276

## Назначение

Тест на микофеноловую кислоту (МФК) CEDIA® предназначен для количественного определения *in vitro* микофеноловой кислоты в плазме крови человека с использованием автоматических биохимических клинических анализаторов в качестве вспомогательного метода корректировки доз микофеноловой кислоты при трансплантации почек и сердца.

## Краткое описание и принцип теста

Микофеноловая кислота (МФК), образующаяся из мифетила микофенолата (ММФ, CellCept®) или микофенолата натрия, широко используется для предотвращения отторжения тканей после пересадки почки, сердца или печени<sup>1-5</sup>. После введения ММФ и микофенолат натрия быстро и интенсивно всасываются и гидролизуются с образованием МФК<sup>4</sup>. С точки зрения биохимии МФК является сильным специфическим ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ) — фермента, участвующего в синтезе пурина *de novo*, который используется В- и Т-лимфоцитами<sup>1-6</sup>. Поскольку В- и Т-клетки зависят от синтеза пурина *de novo*, угнетение ИМФДГ микофеноловой кислотой подавляет пролиферацию этих клеток и таким образом вызывает иммуносупрессию. В клинически значимых концентрациях МФК примерно на 97 % связывается с человеческим сывороточным альбумином с низкой константой диссоциации на уровне 13 мкМ<sup>1,7-8</sup>. В ходе дальнейшего метаболизма в организме человека МФК с помощью УДФ-глюкуронилтрансферазы преобразовывается либо в ГМФК — фармакологически неактивный феноловый глюкуронид МФК<sup>-3</sup>, либо в ацил-глюкуронид МФК (АцГМФК), что происходит реже. Соотношение концентраций АцГМФК и МФК варьируется от пациента к пациенту<sup>9-11</sup> и может зависеть от совместного приема других препаратов, времени отбора проб и других факторов. По результатам исследования Tedesco-Silva с соавторами, молярное соотношение АцГМФК и МФК по показателю площади под кривой (AUC) составляет примерно 17–20 % (массовая доля 26–31 %) или около 10 %, по данным Shirkova с соавторами (массовая доля 13–17 %) <sup>10</sup>. В исследовании Куipers с соавторами приводится соотношение 5,7–15,4 %<sup>11</sup>. Измерение концентрации МФК может быть важным для эффективного приема этого препарата и минимизации его побочных эффектов у пациентов<sup>1,4</sup>.

Для получения уникальной системы гомогенного иммуоферментного анализа в тесте CEDIA MPA использована технология рекомбинантной ДНК (патент США №4708929)<sup>12</sup>. В основе теста лежит активность фермента β-галактозидазы, который методом геной инженерии был разделен на два неактивных фрагмента: донор фермента (ED) и акцептор фермента (EA). Последующая спонтанная реассоциация этих фрагментов приводит к образованию полноценных активных ферментов, которые в рамках теста расщепляют субстрат, вызывая изменение его цвета, измеряемое спектрофотометрическим методом.

В ходе процедуры анализа содержащийся в пробе анализ конкурирует с комплексом анализа и фрагмента ED β-галактозидазы за ограниченное количество участков связывания антитела. Если в пробе присутствует анализ, он связывается с антителом, при этом свободные фрагменты ED, объединяясь с фрагментом EA, образуют активные ферменты. Если анализ в пробе отсутствует, антитело связывается с комплексом анализа и фрагмента ED, подавляя реассоциацию фрагментов ED и EA; активные ферменты при этом не образуются. Количество образовавшегося активного фермента и вызванное этим изменение оптической плотности прямо пропорциональны содержанию препарата в пробе.

## Реагенты/калибраторы

- 1 Восстанавливающий буфер EA (акцептор фермента):** содержит N-трис-(гидроксиметил)-метил-2-аминоэтансульфоновую кислоту (TES), поликлональные антитела к МФК, стабилизатор и консервант (1 x 26 мл).
- 1a Реагент EA (акцептор фермента):** содержит акцептор фермента (микробный) (0,118 г/л), буферные соли и консервант (лиофилизированный).
- 2 Восстанавливающий буфер ED:** содержит фосфат калия, детергент и консервант (1 x 11 мл).
- 2a Реагент ED:** содержит связанный с МФК донор фермента (микробный) (58 мкг/л), хлорфенол красный-β-D-галактопиранозид (3,0 г/л), стабилизаторы и консервант (лиофилизированный).

## Дополнительные материалы, входящие в набор:

Два (2) пустых флакона объемом 20 мл.

## Дополнительные необходимые материалы, не входящие в набор:

REF	Описание набора
100277	Набор калибраторов для теста на микофеноловую кислоту CEDIA®
100278	Контроль 1 для теста на микофеноловую кислоту MAS®
100279	Контроль 2 для теста на микофеноловую кислоту MAS®
100280	Контроль 3 для теста на микофеноловую кислоту MAS®

Автоматический биохимический клинический анализатор

## ⚠ Меры предосторожности и предупреждения

При обращении со всеми лабораторными реагентами соблюдайте обычные меры предосторожности.

**ВНИМАНИЕ!** Все материалы человеческого происхождения, входящие в состав контролей для тестов на МФК MAS, были проверены на наличие антител к вирусу иммунодефицита человека 1 и 2 и вирусам гепатита В и С по методике, утвержденной Управлением США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA), и результаты этих анализов были отрицательными. Однако поскольку ни один метод анализа не может гарантировать полное отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с этим материалом следует как с потенциально инфицированным согласно стандартам относительно гемоконтактных патогенов Закона по охране труда и технике безопасности (OSHA). В случае воздействия необходимо следовать указаниям уполномоченных органов здравоохранения.

**ОПАСНОСТЬ.** Порошковый реагент содержит ≤56 % (по весу) бычьего сывороточного альбумина (BCA) и ≤2,0 % (по весу) азида натрия. Жидкий реагент содержит ≤1,0 % бычьей сыворотки, ≤0,3 % азида натрия, ≤0,1 % антител к лекарственному препарату и ≤2,0 % антисыворотки (козьей).  
H317 — Может вызывать аллергическую кожную реакцию.  
H334 — В случае вдыхания может вызывать симптомы аллергии/астмы или затруднение дыхания.  
EUH032 — При контакте вещества с кислотами выделяется крайне токсичный газ.

Не вдыхать пыль, взвесь, пары или аэрозоль. Ношение загрязненной рабочей одежды за пределами рабочего места не разрешается. Следует использовать защитные перчатки и средства защиты глаз и лица. В случае недостаточной вентиляции следует надевать средства защиты органов дыхания. В случае попадания на кожу: смойте большим количеством воды с мылом. В СЛУЧАЕ ВДЫХАНИЯ: если дыхание затруднено, выведите пострадавшего на свежий воздух и оставьте в положении, удобном для дыхания. В случае раздражения кожи или сыпи: обратитесь за медицинской помощью. В случае респираторных симптомов: позвоните в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или вызовите врача. Загрязненную одежду необходимо стирать перед повторным использованием. Контейнер и его содержимое необходимо утилизировать в соответствии с местными/региональными/национальными/международными нормативными требованиями.

## Подготовка реагентов

Сведения о параметрах теста см. в инструкции по эксплуатации конкретного устройства. Для приготовления следующих растворов необходимо использовать охлажденные (до 2–8 °C) реагенты и буферы. Вынимайте набор из холодильной камеры непосредственно перед приготовлением рабочих растворов.

В случае случайного проливания очистите место разлива и утилизируйте материал в соответствии с принятыми в вашей лаборатории стандартными процедурами, а также региональными и федеральными нормативными требованиями.

В случае обнаружения при доставке упаковки ее повреждения обратитесь к региональному представителю технической службы (см. обратную сторону данного листа-вкладыша).

Чтобы максимально снизить риск возможного загрязнения, готовьте реагенты в следующем порядке.

**Раствор реагента 2 (донор фермента):** Подсоедините флакон 2a (реагент ED) к флакону 2 (восстанавливающий буфер ED) с помощью одного из входящих в набор переходников. Смешайте содержимое флаконов, аккуратно их перемешивая, чтобы весь лиофилизированный материал из флакона 2a переместился во флакон 2. **Не допускайте образования пены.** Отсоедините флакон 2a и переходник от флакона 2 и утилизируйте их. Закройте наполненный раствором флакон 2 и оставьте его примерно на 5 минут при комнатной температуре (15–25 °C). Аккуратно перемешайте еще раз и запишите дату приготовления раствора на этикетке флакона. Поместите флакон прямо в отсек для реагентов анализатора или в холодильную камеру (2–8 °C) и оставьте его там на 15 минут перед началом анализа.

**Раствор реагента 1 (акцептор фермента):** Подсоедините флакон 1a (реагент EA) к флакону 1 (восстанавливающий буфер EA) с помощью одного из входящих в набор переходников. Смешайте содержимое флаконов, аккуратно их перемешивая, чтобы весь лиофилизированный материал из флакона 1a переместился во флакон 1. **Не допускайте образования пены.** Отсоедините флакон 1a от переходника и утилизируйте. Закройте наполненный раствором флакон 1 и оставьте его примерно на 5 минут при комнатной температуре (15–25 °C). Аккуратно перемешайте еще раз и запишите дату приготовления раствора на этикетке флакона. Поместите флакон прямо в отсек для реагентов анализатора или в холодильную камеру (2–8 °C) и оставьте его там на 15 минут перед началом анализа.

На тот случай, если в анализаторе невозможно использовать флакон 1, в набор включены два (2) флакона трапециевидной формы меньшего объема. Перелейте содержимое флакона 1 равными частями в два флакона меньшего объема.

**Примечание 1:** разрешается использовать вместе компоненты только из одного набора. Не смешивайте компоненты из различных партий тестов на МФК CEDIA® и других тестовых наборов CEDIA.

**Примечание 2:** во избежание перекрестной контаминации реагентов закрывайте флаконы с реагентами только их собственными колпачками. Раствор реагента 2 (реагент ED) должен иметь желто-оранжевый цвет. Красный или пурпурно-красный цвет реагента свидетельствует о его контаминации. Такой реагент необходимо утилизировать.

**Примечание 3:** перед началом проведения анализа растворы реагентов 1 и 2 должны быть такой же температуры, как температура в отсеке анализатора, предназначенном для реагентов. Дополнительная информация относительно использования анализатора изложена в инструкции по применению.

**Примечание 4:** для обеспечения стабильности восстановленного реагента EA необходимо беречь его от длительного непрерывного воздействия яркого света.

## Условия хранения

Храните компоненты теста при надлежащей температуре. **НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.** Для получения информации о стабильности запечатанных компонентов смотрите этикетки со сроком годности на коробке или флаконе.

**Раствор реагента 1:** 60 дней в холодильной камере при температуре 2–8 °C

**Раствор реагента 2:** 60 дней в холодильной камере при температуре 2–8 °C

## Сбор образцов и порядок работы с ними

Используйте пробы плазмы с добавлением Na<sub>2</sub>-ЭДТА или K<sub>2</sub>-ЭДТА. Для сохранения пригодности образцов следует соблюдать осторожность с момента их отбора до проведения анализа. Образцы должны быть промаркированы с указанием как времени забора крови, так и времени последнего введения лекарственного препарата. Образцы следует хранить закрытыми и проводить их анализ в течение 14 дней (если они хранятся при температуре 2–8 °C) (критерии допустимости: +/–10 % от результата измерения) или 1 месяца (если они хранятся при температуре ≤–20 °C)<sup>13</sup>. Избегайте повторной заморозки и разморозки образца. Не допускайте образования в образцах пены.

**Назначение штрихкода.** На этикетках реагентов указан специальный штрихкод, который в случае нераспаковки будет проигнорирован большинством анализаторов. Если анализатор выдает ошибку, наложите на штрихкод одноцветную пленку. При необходимости обратитесь за помощью в отдел технического обслуживания.

## Процедура анализа

### Калибровка

В тесте CEDIA MPA используется стандартная калибровочная прямая, полученная с помощью соответствующего набора калибраторов CEDIA MPA. Перед началом анализа взятых у пациентов образцов необходимо проверять калибровку с помощью имеющихся в продаже контрольных материалов с установленными диапазонами результатов измерений, предназначенных для теста CEDIA MPA.

**Примечание:** в каждый набор калибраторов CEDIA MPA входит карточка с числовыми параметрами калибраторов. Перед использованием нового набора калибраторов сверьте их химические параметры, чтобы убедиться в совпадении концентраций калибраторов со значениями, указанными в карточке с числовыми данными.

### Периодичность калибровки

Повторная калибровка рекомендуется в следующих случаях:

- В соответствии с требованиями процедур контроля качества вашей лаборатории
- После смены флакона с реагентом
- После смены партии калибратора или реагента
- После проведения ежемесячного технического обслуживания аппарата

### Регистрируемый диапазон

Регистрируемый диапазон для теста CEDIA MPA составляет 0,3–10 мкг/мл.

### Пробы с концентрацией аналита вне диапазона

Если концентрация аналита в образце превышает 10 мкг/мл, то ее можно обозначить как «концентрация >10 мкг/мл» или добавить в пробу одну часть исходного образца и одну часть калибратора нулевой концентрации, а затем провести повторный анализ. Полученный при повторном анализе результат нужно рассчитать по следующей формуле:

$$\text{Фактическое значение} = 2 \times \text{Значение концентрации в разведенной пробе}$$

Если концентрация аналита в образце ниже функциональной чувствительности теста, ее необходимо обозначить как «концентрация <0,3 мкг/мл».

### Контроль качества и калибровка

В каждой лаборатории следует установить свою собственную периодичность выполнения контрольных анализов. Согласно принятым нормам проведения лабораторных исследований анализ контрольного материала как минимум двух уровней (для высокой и низкой концентрации аналита) необходимо выполнять во все дни, когда проводятся анализы, и после каждой процедуры калибровки. Отслеживайте результаты контрольных анализов на предмет каких-либо трендов или сдвигов. В случае обнаружения каких-либо трендов или сдвигов, либо если результаты контрольных анализов находятся вне указанного диапазона, необходимо проверить все рабочие параметры. Обратитесь в службу технической поддержки компании Microgenics за дополнительной помощью и рекомендациями относительно подходящего контрольного материала. Все процедуры контроля качества должны выполняться в соответствии с местными, региональными или федеральными нормативами или аккредитационными требованиями.

**Примечание:** После смены партии реагента снова проверьте контрольные значения и контрольные диапазоны.

### Ограничения, связанные с мешающими веществами

Характеристики теста CEDIA<sup>®</sup> MPA определялись только для проб плазмы крови человека с добавлением ЭДТА, но не для других типов биологических проб.

**Критерии допустимости:** принимаемая во внимание сведения о влиянии на результаты теста мешающих веществ, характеристики измерений считались приемлемыми (т.е. без существенных искажений), если результат измерения МФК составлял  $\pm 0,3$  мкг/мл при исходной концентрации <3 мкг/мл или  $\pm 10$  % от исходного значения при концентрации >3 мкг/мл.

**Желтуха:** не оказывает существенного влияния при концентрации несвязанного билирубина до 20 мг/дл.

**Липемия:** не оказывает существенного влияния при концентрации триглицеридов до 1600 мг/дл и холестерина до 400 мг/дл.

**Общий белок:** не оказывает существенного влияния при общей концентрации белка до 10 г/дл.

**Ревматоидный фактор:** не оказывает существенного влияния в концентрациях до 2000 МЕ/мл.

**Гемоглобин:** не оказывает существенного влияния в концентрациях до 1000 мг/дл.

**Концентрация ЭДТА:** образцы плазмы, собранные в пробирку с антикоагулянтным покрытием на основе ЭДТА, рекомендованы для теста на МТФ<sup>15</sup>. Не наблюдалось существенного влияния на результаты теста при сборе проб в обычном объеме в пробирки VACUTAINER<sup>®</sup> (с фиолетовым колпачком). Однако если взятая проба занимает менее 1/3 пробирки, повышенная концентрация ЭДТА может привести к относительно завышенному результату измерения концентрации МФК.

**Другие антикоагулянты:** несмотря на то что плазма антикоагулянтном ЭДТА является наиболее предпочтительной средой для измерения концентрации МФК, гепарин также исследовался на предмет искажения результатов анализа. Было выявлено, что этот антикоагулянт не оказывает существенного влияния на результаты теста. При использовании с тестом CEDIA MPA любых антикоагулянтов все пробирки с пробями необходимо наполнять не менее чем на 1/3, поскольку при этом получаются более точные результаты измерения МФК.

**Антитела к  $\beta$ -галактозидазе E. coli:** число пациентов, у которых могут иметься антитела к  $\beta$ -галактозидазе E. coli, чрезвычайно мало. Однако при анализе проб, содержащих такие антитела, могут получиться завышенные показатели МФК, не соответствующие клинической картине пациента. В случае сомнений, вызванных подобными результатами, обратитесь за помощью в отдел технического обслуживания компании Microgenics.

### Ограничения, связанные с различиями и вариабельностью тестов

Разные иммунологические тесты могут давать различные результаты при анализе одной и той же пробы в связи с различной перекрестной реактивностью метаболитов. Наибольший разброс результатов может наблюдаться у пациентов с нарушением клиренса (например, при почечной недостаточности). У таких пациентов результаты этого теста можно подтвердить хроматографическим методом, предназначенным для измерения содержания МФК. Поскольку при сравнении результатов теста CEDIA MPA и результатов измерения концентрации МФК, полученных с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC), возможны смещение или разброс результатов, крайне важно установить в каждой лаборатории собственный терапевтический диапазон концентраций с учетом особенностей конкретной группы пациентов.

### Ограничения, связанные с перекрестной реактивностью АцГМФК

Перекрестная реактивность теста с АцГМФК равна 158 % и может привести к положительному сдвигу результата измерения по сравнению с такими методами, как жидкостная хроматография с масс-спектрометрией/масс-спектрометрия (LC-MS/MS), которые не подвержены явлению перекрестной реактивности. Сдвиг результата анализа пробы отдельного пациента относительно результатов LC-MS может быть частично обусловлен определенной концентрацией АцГМФК в этой пробе.

### Ожидаемые значения

Оптимальный терапевтический диапазон концентрации МФК в плазме еще до конца не установлен. Кроме того, оптимальная концентрация МФК может варьироваться в зависимости от типа используемого теста и перекрестной реактивности метаболитов (наблюдавшиеся показатели перекрестной реактивности для этого теста см. ниже в разделе «Перекрестная реактивность»). Следовательно, оптимальные диапазоны концентрации должны устанавливаться для каждого имеющегося в продаже теста, а значения, полученные с помощью разных методов анализа, нельзя считать равноценными и применять к ним поправочные коэффициенты. Для упрощения интерпретации результатов в карте пациента следует указывать точные данные использованного теста.

Оптимальный диапазон зависит от типа трансплантата и параллельно принимаемых препаратов, а также от общего состояния пациента, индивидуальной чувствительности к иммуносупрессивному и токсическому действию МФК, времени, прошедшего с момента трансплантации и других факторов. Таким образом, индивидуальные показатели МФК не могут использоваться в качестве единственной причины для изменения схемы лечения, для этого необходимо тщательно исследовать состояние каждого пациента. В каждой лаборатории необходимо установить собственные оптимальные диапазоны на основании используемых тестов и других факторов, имеющих значение для конкретной группы пациентов.

Публикации, в которых обсуждаются оптимальные диапазоны концентрации МФК, указаны в разделе «Публикации»<sup>16–20</sup>. Факторы, указанные в данных публикациях, такие как особенности тестов, особые клинические характеристики и время взятия проб, должны приниматься во внимание.

### Конкретные характеристики измерений

Ниже приведены стандартные характеристики измерений, полученные с использованием анализатора Hitachi 917<sup>10</sup>. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от этих данных. Дополнительные характеристики измерений для конкретного анализатора указаны в соответствующем протоколе измерений, или их можно узнать в службе технической поддержки Microgenics.

### Погрешность измерений

Исследования внутрисерийной и общей погрешности измерений (воспроизводимости) проводились с использованием образцов, взятых у пациентов, принимающих ММФ после трансплантации органов, а также образцов с добавлением МФК и контролей. Пул 2 включал образцы, взятые у пациентов с пересаженными органами, а пулы 1 и 3 включали образцы плазмы с нулевым содержанием МФК, в которые добавлялся МФК. Все пробы исследовались в ходе 21 процедуры анализа на протяжении 11 дней в соответствии с модифицированным протоколом определения погрешности измерений EPSA Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI). Перед каждой процедурой анализа проводилась калибровка. Результаты исследования представлены в таблице ниже.

Внутрисерийная и общая погрешности измерений (воспроизводимость)

Образец	N	Среднее	В пределах серии		Общее значение	
			CO	KB %	CO	KB %
Пул пациента 1	126	1,0	0,06	5,6	0,08	7,7
Пул пациента 2	126	2,4	0,07	2,8	0,09	4,0
Пул пациента 3	126	6,0	0,09	1,5	0,14	2,3
Контрольный материал 1	126	1,1	0,06	5,5	0,10	9,5
Контрольный материал 2	126	2,7	0,06	2,2	0,13	4,8
Контрольный материал 3	126	5,9	0,12	2,0	0,20	3,3

### Линейность

Для оценки линейности результатов измерений в пробы плазмы пациентов с высокой концентрацией МФК добавлялись пробы плазмы с нулевой концентрацией МФК, в результате чего была получена серия проб, охватывающих весь динамический диапазон теста. Каждая проба исследовалась по пять раз, и результат измерения представлялся в виде среднего значения. Затем путем деления измеренной концентрации МФК на ожидаемое значение получали процентный показатель обнаружения. Ожидаемая концентрация определялась посредством умножения самого высокого значения измеренной концентрации на коэффициент разведения.

Разбавленные пробы	Ожидаемая концентрация (мкг/мл)	Измеренная концентрация (мкг/мл)	Результат (%)
Уровень 1	9,8	9,8	-
Уровень 2	7,4	7,4	100
Уровень 3	4,9	4,9	100
Уровень 4	3,4	3,3	97
Уровень 5	2,5	2,3	92
Уровень 6	1,0	0,9	90
Уровень 7	0,5	0,4	80
Уровень 8	0,0	0,0	-

### Результат измерения

Для оценки результатов измерения МФК добавлялась к нормальным пробам плазмы с нулевой концентрацией МФК и пробам плазмы пациентов с пересаженными органами, содержащим МФК. Все пробы здоровых людей исследовались по 21 разу, а все пробы пациентов с пересаженными органами исследовались по 5 раз. Показатель обнаружения рассчитывался путем деления измеренной концентрации МФК в каждом образце на сумму ожидаемой концентрации добавленной МФК и исходной концентрации МФК в образцах.

#### Плазма с нулевой концентрацией МФК

Ожидаемая концентрация (мкг/мл)	Измеренная концентрация (мкг/мл)	Результат (%)
0,0	0,0	-
0,5	0,5	100
1,0	0,9	90
2,5	2,5	100
3,5	3,2	91
7,0	6,5	93

#### Плазма пациентов, принимающих препарат

Ожидаемая концентрация (мкг/мл)	Измеренная концентрация (мкг/мл)	Результат (%)
<b>Пациент 1</b>		
0,5	0,5	-
1,0	1,0	100
2,5	2,6	104
<b>Пациент 2</b>		
2,4	2,4	-
3,4	3,3	97
6,9	6,8	99

### Специфичность

В плазму, содержащую МФК, добавлялись метаболиты ГМФК в разной концентрации для проверки на перекрестную реактивность. Показатель перекрестной реактивности этих соединений рассчитывался по специальной формуле, результаты расчетов приведены в таблице ниже.

$$\frac{\text{Измеренная концентрация} - \text{контрольная концентрация}}{\text{изучаемая концентрация вещества с перекрестной реактивностью}} \times 100 \%$$

#### Перекрестная реактивность с метаболитами МФК

Вещество	Анализируемая концентрация (мкг/мл)	Перекрестная реактивность (%)
7-О-глюкуронид МФК (ГМФК)	1000	0,0
Ацил-глюкуронид МФК	10,0	164,0
	3,0	170,0
	1,8	144,4
	0,9	177,8
	0,3	133,3
		В среднем: 158

**Примечание:** ввиду перекрестной реактивности теста CEDIA MPA с АцГМФК существует вероятность положительного сдвига между результатами теста CEDIA MPA и результатами, полученными методом LC-MS/MS.

На перекрестную реактивность с тестом также были исследованы другие иммуносупрессоры. Вещества, перечисленные ниже, не показали перекрестной реактивности с тестом CEDIA MPA в исследуемых концентрациях.

Вещества	Исследуемая концентрация (мкг/мл)
Сиролимус	0,3
Такролимус	0,3
Циклоспорин	10

На перекрестную реактивность с тестом CEDIA MPA исследовались некоторые распространенные препараты при добавлении их в плазму с нулевой концентрацией МФК. Вещества, перечисленные ниже, не показали перекрестной реактивности с тестом CEDIA MPA в исследуемых концентрациях.

Вещества	Исследуемая концентрация (мкг/мл)
Ацетаминофен	100
N-ацетил-прокинамид	100
Ацикловир	100
Амикацин	100
Амфотерицин В	50
Ампициллин	100
Азатиоприн	100
Карбамазепин	100
Хлорамфеникол	100
Циметидин	100
Ципрофлоксацин	100
Дигоксин	10
Дигитоксин	10
Дизопирамид	100
Эритромицин	100
Флуконазол	100
Флуцитозин	100
Фуросемид	100
Ганцикловир	100
Гентамицин	100
Кортизол	100
Итраконазол	100
Канамицин А	100
Канамицин В	100
Кетоконазол	100
Лидокаин	100
Метилпреднизолон	100
Морфин	100
Пенициллин	100
Фенобарбитал	100
Фенитоин	100
Празозин	100
Преднизолон	100
Преднизон	100
Прокинамид	100
Хинидин	100
Рифампицин	60
Салицилат натрия	50
Спектиномицин	100
Стрептомицин	100
Теofilлин	100
Тобрамицин	100
Триамтерен	100
Вальпроевая кислота	100
Ванкомицин	100
Верапамил	100

### Минимальная определяемая концентрация

Минимальной определяемой концентрацией (LDD) считается минимальная концентрация, отличная от нуля, которую можно определить с точностью не менее 95 %. Для измерения минимальной определяемой концентрации исследовался двадцать один образец плазмы с нулевым содержанием МФК; показатель LDD составил 0,2 мкг/мл.

### Функциональная чувствительность

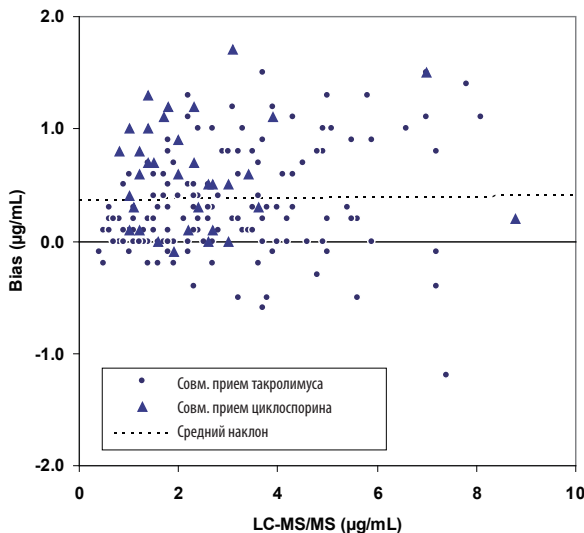
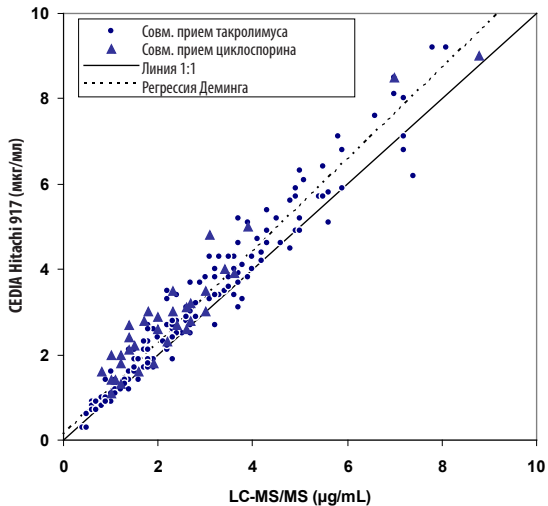
Функциональная чувствительность (наименьшая концентрация препарата, при которой CV <20 %) теста CEDIA MPA равна 0,3 мкг/мл. При такой концентрации сдвиг равен примерно 0,01 мкг/мл, показатель обнаружения составляет 104 %, а CV — 17,6 %.

## Сравнение методов

В сравнительном исследовании методов анализа с использованием LC-MS/MS в качестве эталонного метода было изучено в общей сложности 188 проб, взятых до введения препарата у взрослых пациентов, принимающих ММО или микофенолат натрия после трансплантации органов. В приведенной ниже таблице содержатся итоговые результаты исследования, сгруппированные по типу трансплантата, а также обобщенные результаты, полученные при помощи функции EP Evaluator. В столбце под заголовком «Метод регрессии» представлены коэффициенты наклона и координаты точки пересечения с доверительным интервалом 95 % (указан в скобках).

Образец	N	Метод регрессии	r	
Плазма: транспл. сердца	96	Наклон кривой регрессии наименьших квадратов Отрезок регрессии наименьших квадратов	1,114 (от 1,061 до 1,166) 0,20 (от 0,05 до 0,36)	0,9743
		Наклон кривой регрессии Деминга Отрезок регрессии Деминга	1,147 (от 1,094 до 1,200) 0,12 (от -0,04 до 0,28)	
Плазма: транспл. почки	92	Наклон кривой регрессии наименьших квадратов Отрезок регрессии наименьших квадратов	1,127 (от 0,974 до 1,080) 0,16 (до -0,03 до 0,36)	0,9711
		Наклон кривой регрессии Деминга Отрезок регрессии Деминга	1,060 (от 1,006 до 1,113) 0,06 (от -0,13 до 0,25)	
Плазма: все транспл.	188	Наклон кривой регрессии наименьших квадратов Отрезок регрессии наименьших квадратов	1,054 (от 1,015 до 1,092) 0,22 (от 0,09 до 0,34)	0,9698
		Наклон кривой регрессии Деминга Отрезок регрессии Деминга	1,089 (от 1,051 до 1,128) 0,12 (от -0,01 до 0,25)	

Большинство пациентов дополнительно принимали такролимус (n = 153) (на диаграмме ниже обозначено кружками). Остальные пациенты дополнительно принимали циклоспорин (n = 34) (на диаграмме ниже обозначено треугольниками).



N = 188  
Среднее (Y-X) = 0,37  
CO (Y-X) = 0,47  
1,96 CO = 0,92  
Среднее + 1,96 CO = 1,29  
Среднее - 1,96 CO = -0,55

## Публикации

- Shaw LM, Sollinger HW, Halloran P, et al. Mycophenolate mofetil: A report of the consensus panel. *Ther Drug Monit.* 1995; 17: 690-699.
- Shaw LM, Korecka M, Breeman RV, et al. Analysis, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid. *Clin Biochem.* 1998; 31(5): 323-328.
- Oellerich M, Shipkova M, Schutz E, et al. Pharmacokinetic and metabolic investigations of mycophenolic acid in pediatric patients after renal transplantation: implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2000; 22(1): 20-26.
- Shaw LM, Holt DW, Oellerich M, et al. Current issues in therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: report of a round table discussion. *Ther Drug Monit.* 2001; 23(4): 305-315.
- Physicians' Desk Reference, 58th ed. Thomson PDR at Montvale, NJ. 2004; *CellCept*: 2884-2891.
- Stintchak MD, Fleming MA, Futer O, et al. Structure and mechanism of inosine monophosphate dehydrogenase in complex with the immunosuppressant mycophenolic acid. *Cell.* 1996; 85: 921-930.
- Nowak I, Shaw LM. Mycophenolic acid binding to human serum albumin: characterization and relationship to pharmacodynamics. *Clin Chem.* 1995; 41: 1011-1017.
- Shaw LM, Nowak I. Mycophenolic acid: Measurement and relationship to pharmacological effects. *Ther Drug Monit.* 1995; 17: 685-689.
- Tedesco-silva H, Bastien MC, Choi L, Felipe C, Campestrini J, Picard F, Schmouder R. Mycophenolic acid metabolite profile in renal transplant patients receiving enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil. *Transplant Proc.* 2005;37(2):852-855.
- Shipkova M, Armstrong VW, Weber L et al. Pharmacokinetics and protein adduct formation of the pharmacologically active acyl glucuronide metabolite of mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2002, 24:390-399.
- Kuypers DRJ, Vanrenterghem Y, Squifflet JP et al. Twelve-month evaluation of the clinical pharmacokinetics of total and free mycophenolic acid and its glucuronide metabolites in renal allograft recipients on low dose tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil. *Ther Drug Monit* 2003; 25:609-622.
- Henderson DR, Friedman SB, Harris JD, et al. CEDIA, a new homogeneous immunoassay system. *Clin chem.* 1986; 32:1637-1641.
- De Loor H, Naesens M, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. Stability of mycophenolic acid and glucuronide metabolites in human plasma and the impact of deproteinization methodology. *Clinica chimica Acta.* 2008;389(1-2):87-92.
- Data on file at Microgenics Corporation.
- Shaw LM, Nicholls A, Hale M, Armstrong VW, Oellerich M, et al. Therapeutic Monitoring of Mycophenolic Acid, A Consensus Panel Report. *Clin Biochem.* 1998; 31(5): 317-332.
- Kuypers D, de Jonge H, Naesens M, et al. Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: A 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clinical Therapeutics.* 2008; 30(4): 673-683.
- Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, et al. Comparison of the Emit Immunoassay with HPLC for Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid in Pediatric Renal-Transplant Recipients on Mycophenolate Mofetil Therapy. *Clin Chem.* 2002; 48(3): 517-525.
- Kaczmarek I, Bigdeli AK, Vogeser M, et al. Defining Algorithms for Efficient Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil in Heart Transplant Recipients. *Ther Drug Monit.* 2008; 30(4): 419-427.
- Van Gelder T, Meur YL, Shaw LM, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil in Transplantation. *Ther Drug Monit.* 2006; 28(2): 145-154.
- Cox VC and Ensom MHH. Mycophenolate Mofetil for Solid Organ Transplantation: Does the Evidence Support the Need for Clinical Pharmacokinetic Monitoring? *Ther Drug Monit.* 2003; 25: 137-157.



Microgenics Corporation  
46500 Kato Road  
Fremont, CA 94538, США  
Телефон технической поддержки в США:  
1-800-232-3342



EC REP

B-R-A-H-M-S GmbH  
Neuendorfstrasse 25  
16761 Hennigsdorf, Germany



Изменения информации на вкладыше см. на веб-сайте:  
[www.thermoscientific.com/diagnostics](http://www.thermoscientific.com/diagnostics)

## В других странах:

Обратитесь к местному представителю Thermo Fisher Scientific.

10009470-10-RU  
2017 05

**Thermo**  
SCIENTIFIC