

## Mükofenoolhape (P-MPA)

Kliinilise keemia osakond, tel. 731 8316

Mükofenoolhappe (*mycophenolic acid*, MPA) eellasravimeid mükofenolaatmofetiili (MMF) ja mükofenolaatnaatriumi kasutatakse kombinatsioonis teiste immunosupressantide ja kortikosteroididega peamiselt organite siirdamise järel äratõukereaktsiooni profülaktikaks. MPA olulisim toime seisneb DNA sünteesi pidurdamises, kuna ta blokeerib guanosiinnukleotiidide *de novo* sünteesi. Mõlemat ravimvormi kasutatakse ka mõnede autoimmuunhaiguste ning nefrootilise sündroomi ravis.

Nii mükofenolaatmofetiil kui ka mükofenolaatnaatrium hüdrolüüsitakse enne süsteemsesse ringlusse jõudmist aktiivseks metaboliidiks MPA-ks, biokättesaadavus on üle 90%. Edasi glükuroonitakse MPA peamiselt inaktiivseks metaboliidiks 7-O-glükuroniidiks (MPAG) ja vähemal määral farmakoloogiliselt aktiivseks atsüülglükuroniidiks (AcMPAG). Plasmas on MPA ligikaudu 97–99% ja MPAG 82% ulatuses seotud plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga. MPA metaboliidid eritatakse neerude kaudu.

MPA kliinilist farmakokineetikat iseloomustab suur indiviidisisene ja indiviididevaheline varieeruvus. Viimase aluseks võivad olla erinev albumiini, bilirubiini ja hemoglobiini kontsentratsioon, maksa- ja/või neerutalitluse häired, muude ravimite (nt kaltsineuriini inhibiitorid tsüklosporiin ja takroliimus) samaaegne manustamine, samuti kehakaal, vanus, sugu, rass, ravimit metaboliseerivate ensüümide geneetiline polümorfism ja siirdamisest möödunud aeg.

Mükofenolaatravi ei tohi kasutada rasedatel, välja arvatud juhul, kui alternatiivsed ravivõimalused puuduvad. Kuna MPA võib rinnapiimatoidul olevatel imikutel põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, on MPA rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud.

Mükofenolaatravi peamised kõrvaltoimed on häired mao-soolestiku talitluses (nt kõhulahtisus, oksendamine), hemopoeesi häired (leukopeenia, aneemia, trombotsütopeenia) ja infektsioonid (nt sepsis, viirus-, seen- jm infektsioonid).

### Uuritav materjal, selle võtmine, saatmine ja säilitamine

MPA-ravi monitooringus on informatiivseim AUC (ingl k *area under (the plasma concentration) curve*) ehk kontsentratsioonikõvera alune pindala. AUC kajastab ravimi plasmakontsentratsiooni ajalises dünaamikas ehk nn süsteemset ekspositsiooni, mis võimaldab hinnata, kui kaua ja millises kontsentratsioonis jääb ravim organismis püsima. Vastavate valemite abil on kindlaks tehtud väikseim proovide hulk ja proovivõtu ajad, mis kõige suurema tõenäosusega iseloomustaksid AUC-i. MPA-ravi jälgimisel kasutatakse veel ka ravimi järgmise manustamise eelset kontsentratsiooni (baaskontsentratsioon,  $C_0$ ).

Eelpooltoodust lähtuvalt võetakse proovid sõltuvalt ravimi manustamise ajast ja konkreetse kontingendi jaoks ette nähtud ajavahemike järel.

Katsuti	K2E/K3E-katsuti (lilla kork)
Säilivus	Plasma toatemperatuuril kaheksa tundi, +4 °C neli päeva, -20 °C 11 kuud

**Analüüsi tegemise aeg:** tööpäeviti

**Analüüsimeetod:** ensüüm-võimendatud immuunmeetod (EMIT)

**Referentsväärtused**

MPA AUC-i ja ka  $C_0$  soovitatavad väärtused sõltuvad siirdatud organist, siirdamisest möödunud ajast, samuti manustatavast ravimvormist (MMF või mükofenolaatnaatrium). AUC-i soovitatavaid väärtusi mõjutab kaltsineuriini inhibiitorite (tsüklosporiin, takroliimus) samaaegne kasutamine. Soovitatavad väärtused lastel võivad oluliselt erineda täiskasvanute omadest. Erinevatel määramismeetoditel saadud tulemused võivad olla mõnevõrra erinevad.

### **Näidustused ja kliiniline tähendus**

Mükofenolaatravi üle- ja aladoseerimise vältimine, optimaalse raviskeemi leidmine ja kontroll. Madal MPA AUC on seotud transplantaadi äratõukeriskiga ning kõrge MPA AUC kõrvaltoimete suurenenud riskiga. Monitoorimise peamised näidustused on:

- transplantaadi aeglane käivitumine, äge või krooniline transplantaadi funktsioonihäire;
- kombineeritud immuunsupressiivne ravi;
- kõrge immunoloogilise riskiga patsiendid;
- maksa, neerude või seedeelundite funktsiooni häired (NB! viimasel juhul (nt diarröa) võib tegemist olla ka infektsioonist tingitud kõrvaltoimega);
- olulised muutused seerumi albumiini kontsentratsioonis;
- interaktsioonid muude ravimitega, s.h infektsioonivastaste ravimitega;
- kahtlus kõrvalekalletele ravimi ettekirjutatud doseeringust.

MPA kontsentratsiooni soovitatakse määrata vähemalt kolme esimese kuu jooksul pärast transplantatsiooni. Peale pikaajalist ravimi tarvitamist (üle aasta) ei ole MPA sage monitooring vajalik.

Ene Ora