

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «Фармацевтична опіка застосування такролімуса після
трансплантації внутрішніх органів»**

Виконала: здобувач вищої освіти
5 курсу, групи 98М 1-Б
226 Фармація, промислова фармація
Скопенко Тетяна Миколаївна
Керівник: к.мед.н., доц. Афанасьєва І.О.
Рецензент: к.пед.н., доц. Чхало О.М.

Київ – 2024

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	2
ВСТУП	3
РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ТАКРОЛІМУСА ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ВНУТРІШНІХ ОРГІВ	
1.1. Імуносупресія: поняття та особливості	6
1.2. Ризики інфікування під час імуносупресивної терапії.....	11
1.3. Сучасний підхід до імуносупресивної терапії після трансплантації внутрішніх органів.....	13
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	
2.1. Вибір об'єктів та методів дослідження.....	16
2.2. Методика та методи досліджень.....	23
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ	
3.1. Опис результатів анкетування фармацевтичних працівників.....	24
3.2 Опис результатів анкетування лікарів.....	34
3.3. Опис клінічного випадку після трансплантації внутрішніх органів.....	38
ВИСНОВКИ	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	46
SUMMARY	51
ДОДАТКИ	53

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЗАК – загальний аналіз крові

ЗАС – загальний аналіз сечі

КТ – комп'ютерна томографія

МОЗ – міністерство охорони здоров'я

ЛЗ – лікарські засоби

НН – ниркова недостатність

ПН – печінкова недостатність

УЗД – ультрозвукова діагностика

ФГДС- фіброгастроудноскопія

ВЕБ – вірус Епштейна-Барр

ЦМВ – цитомегаловірус

ММФ – мофетил мікофенолат

ВСТУП

Актуальність. У 2022 році українські лікарі провели на 22,7% більше пересадок, ніж за 2021 рік, за даними МОЗ. Водночас з початку 2023 року до кінця травня було проведено понад 53 відсотки трансплантацій, проведених у 2022 році [34].

Такролімус - це імуносупресивний препарат, який використовується, головним чином, після трансплантації аlogenних органів, щоб знизити активність імунної системи пацієнта і знизити ризик відторгнення органів [35].

За даними останніх відомостей літератури попит на імунодеприсанти, такі як такралімус зростає з кожним роком [1], адже цей лікарський засіб є невідмінним компонентом до-та післяопераційного періоду трансплантації внутрішніх органів [6], а роль фармацевтичної опіки при застосуванні цього лікарського засобу є надвисокою.

Мета та завдання дослідження.

Мета роботи – дослідити роль фармацевтичної опіки застосування такралімуса після трансплантації внутрішніх органів

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити такі *задачі*:

- Вивчити схеми лікування пацієнтів після трансплантації внутрішніх органів
- Оцінити безпечність та ризики взаємодій препаратів для імуносупресивної терапії в післяопераційний період
- Вивчити структуру відпуску такролімусу та рекомендацій аптечними працівниками та лікарями

Об'єктом дослідження: такролімус.

Предмет дослідження: фармацевтична опіка при застосуванні такролімуса.

Методи дослідження: у роботі було використано наступні методи дослідження:

- загальнонаукові (теоретичного дослідження)
- емпіричне дослідження (опитування, анкетування)
- графічний метод, спеціальні методи (клінічний випадок).

Наукова новизна отриманих результатів.

- Вперше було проведено дослідження імуносупресивної терапії з позиції лікар-пацієнт-фармацевт.
- Зафіксовано, що під час використання **такролімуса** фармацевтичні фахівці не мають достатніх знань про особливості застосування цього препарату та менша половина з них (31%) інформували пацієнтів о негативних явищах при прийомі з препаратами на основі звіробою.
- З'ясовано, що майже 67% фармацевтів, відпускаючи **такролімус** не цікавились у пацієнтів побічною дією цього препарату, а усі лікарі навпаки знайоми з небажаними реакціями цього препарату. Побічні ефекти імуносупресивного засобу: такролімусу є дозозалежними та прогнозованими.
- Аналізуючи лікарські засоби з клінічного випадка пацієнта Х. виявлено поліпрагмазію, високий ризик розвитку небажаних реакцій організму у якості гепатотоксичності, нефротоксичності, гіперглікемії, диспепсичного синдрому.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані результати є теоретичною основою удосконалення фармацевтичної опіки застосування такролімуса.

Апробація результатів роботи. Основні результати випускної кваліфікаційної роботи озвучені на науково-практичній конференції «Клінічна фармакологія та фармацевтична опіка: сучасні тренди» (12 грудня 2023 р., м. Київ).

Публікації.

Опубліковано тези «Роль фармацевтичної опіки при застосуванні такролімуса після трансплантації внутрішніх органів» на науково-практичній

конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку», присвяченої 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця 19-20 грудня 2023 року (примірник очікується).

Структура роботи.

Кількість сторінок – 54

Кількість розділів – 3

Кількість додатків – 0

Кількість використаних джерел – 39

ВИСНОВКИ

1. Виявлено, що під час використання **такролімуса** майже 26% фармацевтичні фахівці попереджали пацієнтів о необхідності уникати сонячного опромінення; 31% інформували о негативних явищах при прийомі з препаратами на основі звіробою.
2. Встановлено, що 66,7% фармацевтів, відпускаючи **такролімус** не цікавились у пацієнтів побічною дією цього препарату, а усі лікарі навпаки знайоми з небажаними реакціями цього препарату. Найбільш частіше у пацієнтів відмічалась діарея, нудота (85,3%), гіперкаліємія (64,7%), гіперглікемія (52,9%) та відхилення ферментів печінки (50,0%). Це побічні реакції є оборотними.
3. Аналізуючи лікарські засоби з клінічного випадка пацієнта Х. виявлено поліпрагмазію, високий ризик розвитку небажаних реакцій організму у якості гепатотоксичності, нефротоксичності, гіперглікемії, диспепсичного синдрому.

Практичні рекомендації:

В якості запобігання побічних ефектів пацієнтам, які приймають **такролімус** після трансплантації печінки, не рекомендуються препарати, які мають гепатотоксичний ефект.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Adherence to, and patient convenience of, prolonged-release tacrolimus in stable kidney and liver transplant recipients after conversion from immediate-release tacrolimus in routine clinical practice in Switzerland.
Bonani M, Balaphas A, Bedino G, Bühler L, Dutkowski P, Fausch K, Gluderer S, Graf N, Hirt-Minkowski P, Müllhaupt B, Schönholzer C, Schulz MM, Venzin R, Wüthrich RP. *Swiss Med Wkly.* 2021 Feb 18;151:w20453. doi: 10.4414/smw.2021.20453. eCollection 2021 Feb 15.
2. Long-term Prolonged-release Tacrolimus-based Immunosuppression in De Novo Kidney Transplant Recipients: 5-Y Prospective Follow-up of Patients in the ADVANCE Study.
Pernin V, Glyda M, Viklický O, Löhmus A, Wennberg L, Witzke O, von Zur-Mühlen B, Anaokar S, Hurst M, Kazeem G, Undre N, Kuypers DRJ. *Transplant Direct.* 2023 Feb
3. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action [edited by Eduardo Sabaté]. 2003. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>. Accessed November 28, 2022.
4. Rummo O, Carmellini M, Kamar N, et al. . Long-term, prolonged-release tacrolimus-based immunosuppression in de novo kidney transplant recipients: 5-year prospective follow-up of the ADHERE study patients. *Transpl Int.* 2020;33:161–173. - [PubMed](#)
5. Safarini OA, Keshavamurthy C, Patel P. Calcineurin Inhibitors. StatPearls Publishing. 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558995/>. Accessed November 28, 2022
6. Lentine KL, Smith JM, Hart A, et al. . OPTN/SRTR 2020 annual data report: kidney. *Am J Transplant.* 2022;22:21–136. - [PubMed](#)
7. Godinas L, Dobbels F, Hulst L, et al. . Once daily tacrolimus conversion in lung transplantation: a prospective study on safety and medication adherence. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40:467–477. - [PubMed](#)

8. Courtine G, Sofroniew MV. Spinal cord repair: advances in biology and technology. *Nat Med.* 2019; **25**: 898- 908.
9. Shen H, Fan CX, You ZF, Xiao ZF, Zhao YN, Dai JW. Advances in biomaterial-based spinal cord injury repair. *Adv Funct Mater.* 2022; **32**: 2110628.
10. Shen H, Chen X, Li X, Jia K, Xiao Z, Dai J. Transplantation of adult spinal cord grafts into spinal cord transected rats improves their locomotor function. *Sci China Life Sci.* 2019; **62**: 725- 733.
11. Shen H, Wu S, Chen X, et al. Allotransplantation of adult spinal cord tissues after complete transected spinal cord injury: long-term survival and functional recovery in canines. *Sci China Life Sci.* 2020; **63**: 1879- 1886.
12. Daneri-Becerra C, Patiño-Gaillez MG, Galigniana MD. Proof that the high molecular weight immunophilin FKBP52 mediates the in vivo neuroregenerative effect of the macrolide FK506. *Biochem Pharmacol.* 2020; **182**:114204.
13. Deng C, Chen Y, Zhang L, et al. Delivery of FK506-loaded PLGA nanoparticles prolongs cardiac allograft survival. *Int J Pharm.* 2020; **575**:118951.
14. Shen H, Lin H, Sun AX, et al. Acceleration of chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by sustained growth factor release in 3D graphene oxide incorporated hydrogels. *Acta Biomater.* 2020; **105**: 44- 55.
15. Tajdaran K, Chan K, Shoichet MS, Gordon T, Borschel GH. Local delivery of FK506 to injured peripheral nerve enhances axon regeneration after surgical nerve repair in rats. *Acta Biomater.* 2019; **96**: 211- 221.
16. Davis B, Hilgart D, Erickson S, et al. Local FK506 delivery at the direct nerve repair site improves nerve regeneration. *Muscle Nerve.* 2019; **60**: 613- 620.
17. Jiang P, Tang X, Wang H, et al. Collagen-binding basic fibroblast growth factor improves functional remodeling of scarred endometrium in uterine infertile women: a pilot study. *Sci China Life Sci.* 2019; **62**: 1617- 1629.
18. Wang Q, He X, Wang B, et al. Injectable collagen scaffold promotes swine myocardial infarction recovery by long-term local retention of transplanted human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Sci China Life Sci.* 2021; **64**: 269- 281.

19. Mneimneh AT, Mehanna MM. Collagen-based scaffolds: an auspicious tool to support repair, recovery, and regeneration post spinal cord injury. *Int J Pharm.* 2021; **601**:120559.
20. Wang H, Zhu C, Xu Z, et al. Clinical application of collagen membrane with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells to repair nasal septal perforation. *Biomed Mater.* 2021; **17**:014101.
21. Tang F, Tang J, Zhao Y, et al. Long-term clinical observation of patients with acute and chronic complete spinal cord injury after transplantation of NeuroRegen scaffold. *Sci China Life Sci.* 2022; **65**: 909- 926.
22. He X, Wang Q, Zhao Y, et al. Effect of intramyocardial grafting collagen scaffold with mesenchymal stromal cells in patients with chronic ischemic heart disease: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2020; **3**:e2016236.
23. Zhao X, Wang H, Zou Y, et al. Optimized, visible light-induced crosslinkable hybrid gelatin/hyaluronic acid scaffold promotes complete spinal cord injury repair. *Biomed Mater.* 2022; **17**:024104.
24. Zou Y, Ma D, Shen H, et al. Aligned collagen scaffold combination with human spinal cord-derived neural stem cells to improve spinal cord injury repair. *Biomater Sci.* 2020; **8**: 5145- 5156.
25. Zou Y, Zhao Y, Xiao Z, et al. Comparison of regenerative effects of transplanting three-dimensional longitudinal scaffold loaded-human mesenchymal stem cells and human neural stem cells on spinal cord completely transected rats. *ACS Biomater Sci Eng.* 2020; **6**: 1671- 1680.
26. Xue X, Shu M, Xiao Z, et al. Lineage tracing reveals the origin of Nestin-positive cells are heterogeneous and rarely from ependymal cells after spinal cord injury. *Sci China Life Sci.* 2022; **65**: 757- 769.
27. Ghane N, Beigi M, Labbaf S, Nasr-Esfahani M, Kiani A. Design of hydrogel-based scaffolds for the treatment of spinal cord injuries. *J Mater Chem B.* 2020; **8**: 10712- 10738.

28. Davis B, Wojtalewicz S, Labroo P, et al. Controlled release of FK506 from micropatterned PLGA films: potential for application in peripheral nerve repair. *Neural Regen Res.* 2018; **13**: 1247- 1252.
29. Kramer A, Boenink R, Noordzij M, et al.. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2017: a summary. *Clin Kidney J.* 2020;13(4). doi: 10.1093/ckj/sfaa048 - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)
30. Kamar N, Cassuto E, Piotti G, et al.. Pharmacokinetics of prolonged-release once-daily formulations of tacrolimus in de novo kidney transplant recipients: a randomized, parallel-group, open-label, multicenter study. *Adv Ther.* 2019;36(2). doi: 10.1007/s12325-018-0855-1 - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)
31. Sánchez Fructuoso A, Ruiz JC, Franco A, et al.. Effectiveness and safety of the conversion to MeltDose[®] extended-release tacrolimus from other formulations of tacrolimus in stable kidney transplant patients: a retrospective study. *Clin Transplant.* 2020;34(1). doi: 10.1111/ctr.13767 - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)
32. Süsal C, Döhler B. Late intra-patient tacrolimus trough level variability as a major problem in kidney transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* 2019;19(10). doi: 10.1111/ajt.15346 - [DOI](#) - [PubMed](#)
33. Thölking G, Schütte-Nütgen K, Schmitz J, et al.. A low tacrolimus concentration/dose ratio increases the risk for the development of acute calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. *J Clin Med.* 2019;8(10). doi: 10.3390/jcm8101586 - [DOI](#) - [PMC](#) - [PubMed](#)
34. Хиць А. Професійні захворювання печінки: рекомендації EASL 2020. /
35. А. Хиць // Український медичний часопис. - 2020. - №1(1) (135) – I/II. <https://umj.com.ua/uk/novyna-180332-profesijni-zahvoryuvannya-pechinki-rekomendatsiyi-easl-2020>
36. Krychkovska, A. M., Ilkiv, N. I., Khomenko, O. I., & Lubenets, V. I. (2022). УПРАВЛІННЯ ВІДХОДАМИ АБО РЕВЕРСНА ДИСТРИБУЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ. *Фармацевтичний часопис*, (4), 48–57. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.4.13747>
37. <https://ips.ligazakon.net/document/RE28303?an=281>

38. https://ips.ligazakon.net/document/kp221464?an=1&ed=2022_12_27
39. <https://xn--80aagahqwyibe8an.com/download/konventsiya-pro-zahist-prav-gidnosti-lyudini-1997-20343.html>

SUMMARY

Skopenko Tetiana

PHARMACEUTICAL CARE OF TACROLIMUS USE AFTER
TRANSPLANTATION OF INTERNAL ORGANS

Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy

Scientific supervisor: Afanasyeva I.O.

Keywords. immunosuppression, tacrolimus, transplantation

Introduction. The pharmacist's participation contributes to the timely and complete delivery of highly effective medicines to the patient, quality pharmaceutical care when taking tacrolimus, establishing the most rational ways and regimens of administration, as well as reducing and minimizing undesirable side effects of medicines, and allows pharmacists to accurately and effectively apply pharmaceutical care.

Materials and methods. Object of study: results of a survey of pharmacists, doctors and a clinical case of a patient receiving tacrolimus.

Subject of the study: tacrolimus.

Research methods:

- general scientific (theoretical research);
- empirical research (surveys, questionnaires);
- graphical method;
- special methods (clinical case).

Results: 1. It was found that while using tacrolimus, almost 26% of pharmaceutical professionals warned patients to avoid sun exposure; 31% informed about negative effects when taking it with St. John's wort-based medicines.

2. It was found that 66.7% of pharmacists did not ask patients about the side effects of tacrolimus, and all doctors were familiar with adverse reactions to this drug. The most commonly reported adverse reactions were diarrhea, nausea

(85.3%), hyperkalemia (64.7%), hyperglycemia (52.9%), and liver enzyme abnormalities (50.0%). These adverse reactions are reversible.

3. Analyzing the medications from the clinical case of patient X., we found polypharmacy, a high risk of adverse reactions such as hepatotoxicity, nephrotoxicity, hyperglycemia, and dyspeptic syndrome.

Conclusions. The study substantiated the prospects for the effective and safe use of tacrolimus after internal organ transplantation