

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., доцент, Афанасьєва І.О.
Рецензент: кафедра аналітичної,
фізичної
та колоїдної хімії
НМУ імені О.О. Богомольця,
к.пед.н., доцент Чхало Оксана Миколаївна

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- фіброгастродуодноскопія

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

РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПКИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ТАКРОЛІМУСУ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

1.1. Імуносупресія: поняття та особливості.

Трансплантація внутрішніх органів є прикладом ретельної імуносупресії, яка балансує між ризиком відторгнення трансплантата та ризиком інфікування. Все, що сприяє інфекційному ризику, базується на ідеї «чистого стану імунної супресії» [11]. Не вистачає досліджень, які оцінюють імунну функцію реципієнта з імуносупресією в порівнянні з інфекційним ризиком і функцією алотрансплантата. Кількісне вірусне навантаження є найкращим показником інтегрованої імунної функції для оцінки здатності людини контролювати приховані вірусні інфекції. Лікування імуносупресії під час активних інфекцій є малодослідженим; таким чином, управління імуносупресією при інфекції у реципієнтів великих органів значною мірою залежить від клінічного досвіду. Реципієнти з ослабленим імунітетом після трансплантації органів мають широкий спектр факторів, які впливають на інфекційний ризик, також відомий як «чистий стан імуносупресії». Наявні дослідження не дають основи для контролю імуносупресії під час інфекції. Розуміння того, як поширені імуносупресивні препарати діють, дозволяє оптимізувати догляд за трансплантатами [14, 16, 28].

Успіх трансплантації внутрішніх органів людини залежить від ефективного управління імуносупресією, антимікробної профілактики та ретельного клінічного догляду. Взаємозв'язок між епідеміологічним впливом потенційних патогенів і типом та інтенсивністю імуносупресії, необхідної для запобігання відторгненню трансплантата, показує ризик інфікування у таких реципієнтів, які були піддані імуносупресії. Генетика, адаптивні та вроджені імунні реакції людини та метаболізм лікарських засобів визначають імунологічний вплив імуносупресивних препаратів [10]. Складності збільшуються, коли одночасно або послідовно використовується кілька

препаратів. Для детального розуміння механізму дії імуносупресивних лікарських засобів наведено рисунок 1.1

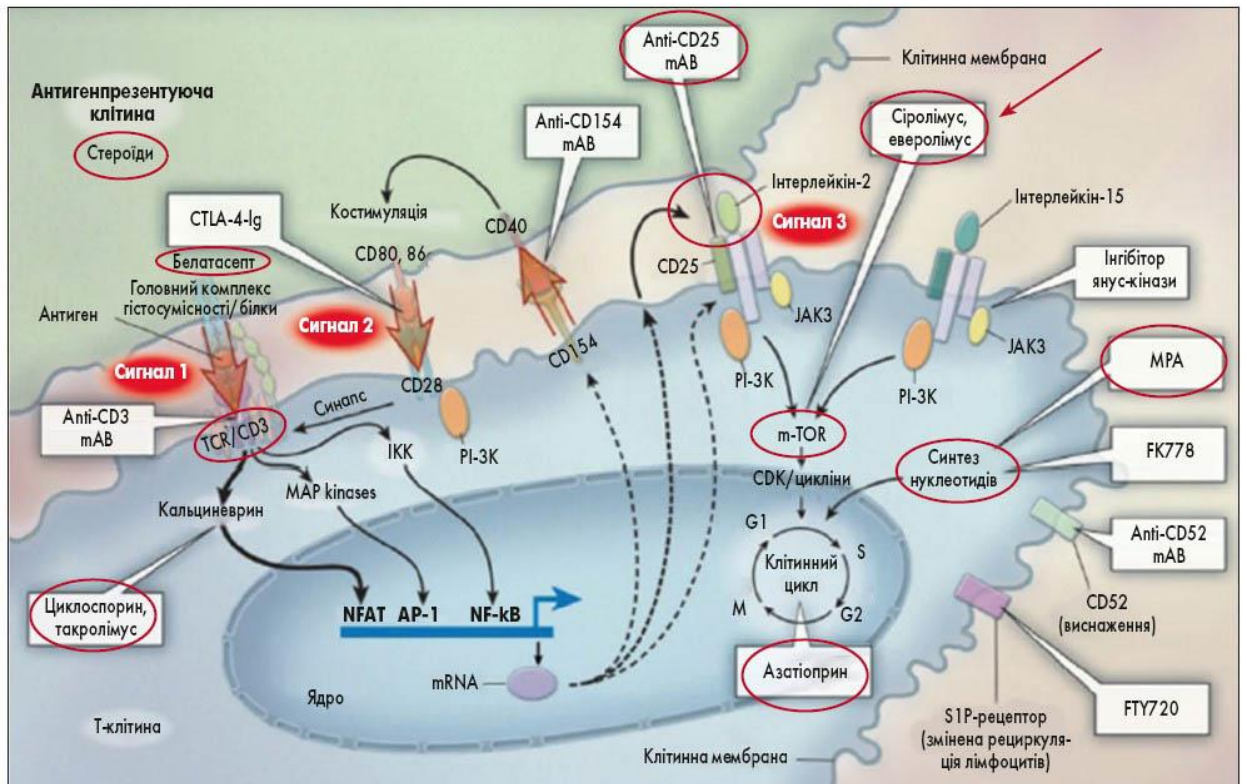


Рисунок 1.1. Механізм дії імуносупресивних препаратів

Для оцінки інфекційного ризику та розробки методів запобігання та лікування інфекцій необхідні певні показники імунного дефіциту людини. Основна ідея, яка охоплює індивідуальний інфекційний ризик, називається «чистим станом імунодефіциту». Цей стан включає імуносупресивний режим і індивідуальні сприятливі фактори, такі як діабет, ниркова дисфункція, хірургічне втручання або дефіцит харчування. Відсутність стандартизованих аналізів для одночасної оцінки ризику відторгнення трансплантата та інфекції є основною проблемою СОР. Клінічне судження все ще має вирішальне значення [12, 20, 29].

Для оптимізації імуносупресії та зменшення інфекційного ризику необхідні об'єктивні вимірювання загального стану імунної супресії [13]. Імуносупресивні препарати вимірюються, щоб запобігти токсичності препаратів, відторгненню трансплантата та інфекціям. Небагато досліджень вивчали інфекційні наслідки відносно цільових рівнів препаратів. Після

трансплантації нирки інфекція була більш поширеною при вищих загальних концентраціях інгібіторів кальциневрину (CNI); багато змін в імуносупресії ускладнюють розуміння. У кількох дослідженнях було показано, що застосування різних імуносупресивних комбінацій призводить до інфекції, але в них не було одночасних рівнів препаратів. Багато препаратів вимагають дозування, що базується на масі тіла пацієнта або кінцевому ефекті (наприклад, реверсії відторгнення, виснаження Т-клітин), але не вимірюються рівні (наприклад, кортикостероїди, терапія на основі антитіл, коstimуляторна блокада). Аналогічно, якщо дослідження метаболізму терапевтичних препаратів не проводяться, дозування мікофенолату може залежати від расових відмінностей у метаболізмі препаратів або кінцевих ефектів [25, 31]. Аналізи імунної функції використовуються для доповнення доз ліків. Деякі базові методи, такі як підрахунок лейкоцитів, клітинний диференціал і підгрупи Т-лімфоцитів, є корисними. Після трансплантації ризик опортуністичної інфекції та цитомегаловірусної інфекції (ЦМВ) підвищується через зниження кількості CD4⁺ і CD8⁺ Т-лімфоцитів. Аналогічно, люди з низьким загальним рівнем лімфоцитів до трансплантації є більш сприйнятливими до інфекцій. Низька загальна кількість лімфоцитів після лікування ЦМВ пов'язана з більшою ймовірністю рецидиву. Інші дослідження *in vitro* виявили зв'язок між більш серйозними інфекціями та зниженням функції природних кілерів. Імунна відповідь на певні антигени пов'язана з маркерами виснаження Т-клітин, які відповідають на постійну антигенну стимуляцію (наприклад, PD-1) та рівні цитокінів (наприклад, інтерлейкін-10). Аналогічно, рівень прихильності Т-клітин і кількість антитіл проти певних патогенів служать показниками імунної відповіді. Підвищений ризик інфекцій після СOT пов'язаний із гіпергаммаглобулінемією, низьким рівнем 3-го компонента сироваткового комплекменту та дефіцитом манозозв'язуючого лектину (MBL). Незважаючи на відсутність даних, які підтверджують її користь, заміна імуноглобулінів є поширеною практикою при дефіциті імуноглобулінів [3, 8, 23]. Враховуючи складність імунних

реакцій, необхідних для подолання інфекції, бажано використовувати функціональні тести, що демонструють взаємодію вроджених і адаптивних компонентів імунітету. Вимірювання циркулюючих вірусних навантажень, таких як внутрішній антигерпесвірусний імунітет, є єдиним методом, який може бути використаний для оцінки всіх ланок скоординованої імунної відповіді [15]. Інтегрована імунна відповідь зазвичай зупиняє прижиттєві вірусні інфекції. Ефективність імунної відповіді визначається кількістю молекулярних вірусних навантажень у крові. На СOT імуносупресія може зменшити імунітет хазяїна під час вірусної інфекції. Можливо, імуносупресивний непрямий вплив вірусу може призвести до відторгнення, яке відбувається, але рідше, ніж очікувалося. Це стосується вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ), а також туберкульозу, вітряної віспи та простого герпесу. Віремія (кількісне вірусне навантаження для ЦМВ, ВЕБ, герпесвірусу людини 6 або 7 чи поліомавірусу ВК і JC) вказує на надмірну імунну ізоляцію щодо певних штамів вірусу, інтенсивність інфекції та координацію імунних реакцій організму. Віремія показує силу імуносупресії, але не показує, наскільки добре імуносупресія підтримує трансплантат. Віремія може означати, що потрібно зменшити імуносупресію або противірусну профілактику. Реципієнти трансплантата часто мають віремію, оскільки до тридцяти відсотків пацієнтів мають 2 або більше вірусів одночасно. У одному дослідженні віремія була у 73% дітей, які отримували нирки (EBV - 34%, CMV - 23%, ВК - 23% і JC - 21%) . Після завершення противірусної профілактики можна стратифікувати ризик захворювання на ЦМВ за допомогою відповідних патоген-специфічних кількісних показників імунної функції, зосереджених на ЦМВ-специфічному імунітеті [17, 27].

Ефектором вродженого імунітету є печінковий шлях активації комплементу, який визначається генетичними поліморфізмами. У як реципієнтів, так і донорів було виявлено однонуклеотидні поліморфізми в генах MBL2, фіколіну-2 та MBL-асоційованої серинової протеази 2. Ці поліморфізми пов'язані з двократним підвищеним ризиком інфікування.

Встановлено, що поліморфізми нуклеотидзв'язуючого олігомеризаційного домену, що містить 2 (NOD2), пов'язані з більшим ризиком інфекцій після трансплантації печінки та кишечника. Є певні поліморфізми цитотоксичного білка 4, пов'язаного з Т-лімфоцитами, які підвищують ймовірність вірусних інфекцій. Нейтрофіли, дендритні клітини, макрофаги та епітеліальні клітини виробляють розчинний рецептор, відомий як пентраксин 3 (PTX3). Вважається, що генетичні поліморфізми в PTX3 пов'язані з більшою кількістю інвазивних пліснявих інфекцій на СOT. Гени, що кодують PTX3, інтерлейкін 1 β , антагоніст рецептора інтерлейкіну 1 і β -дефензин 1, одночасно впливають на ймовірність колонізації та інвазивної пліснявої інфекції. Як «імуний фон», супутні медичні захворювання Цукровий діабет та інші поширені супутні захворювання важко кількісно оцінити вплив їх на інфекційний ризик. Діабет підвищує ризик періопераційних інфекцій. Інші ризики включають харчову поведінку, діаліз перед трансплантацією та надмірну вагу. Незважаючи на те, що вони отримують імуносупресивну терапію, пацієнти з системним червоним вовчаком, поліміалгією та гігантоклітинним артеріїтом мають більший ризик інфекцій, оскільки їхні захворювання прогресують. При системному червоному вовчаку ризик інфікування оцінюється за допомогою комбінованих балів, які потребують валідації в СOT. Імуносупресивна терапія з тривалою дією, такі як ритуксимаб і тоцилізумаб, підвищує ймовірність інфікування при аутоімуних захворюваннях. У СOT необхідно враховувати вплив основних аутоімуних станів на імунодефіцит. Однак це неможливо кількісно визначити. Мікробіом став важливою частиною імунної функції організму. Імуносупресія, антибіотики та хірургічні втручання спричиняють дисбактеріоз. Існує зв'язок між збільшенням кількості вірусних респіраторних інфекцій і зниженням кількості шлунково-кишкових бактерій, що виробляють бутират, у пацієнтів, які отримують нирки. Незважаючи на те, що існує безліч інструментів, які можуть оцінити різні аспекти імунітету, жоден з них не може бути використаний для прийняття клінічних рішень

щодо інфекційного ризику або відторгнення трансплантата. Таким чином, управління імуносупресією під час інфекції переважно базується на клінічному досвіді [2, 21].

1.2 Ризики інфікування під час імуносупресивної терапії.

Клініцисти свідомо намагаються зменшити імуносупресію перед інфекцією. Відторгнення трансплантата може бути пов'язане з сепсисом, інфекцією (наприклад, пієлонефритом, гепатитом, пневмоніями) або системним запаленням (наприклад, коронавірусною хворобою 2019 або COVID-19). Існує обмежена кількість клінічних досліджень щодо лікування імуносупресії. Імуносупресивні стратегії є різноманітними, і їх вибір залежить від інфекційних патернів, які використовуються в певних схемах лікування [9, 26].

При інфекції слід враховувати наступне:

- Імуносупресія та її роль у розвитку інфекцій
- Щоб зменшити імуносупресію, ймовірність лікування інфекції
- Знижена імуносупресія збільшує ймовірність відторгнення трансплантата.
- Ймовірність розвитку синдромів імунної реконвалесценції.

Необхідно звернути увагу на кілька поширених інфекційних синдромів [18]:

1. Лікування тривалих вірусних інфекцій, які зазвичай контролюються імунною системою та для яких проводиться протівірусна терапія (наприклад, ЦМВ, ВЕБ, вітряна віспа, вірус простого герпесу, гепатит В і гепатит С).

2. Інфекції, які вимагають імунної відповіді, такі як туберкульоз, нетуберкульозні мікобактерії, *Nocardia spp.*, *Pneumocystis jirovecii* та інвазивні грибкові інфекції

3. Тяжкі інфекції, які можуть призвести до смерті, такі як бактеріальний сепсис або COVID-19

4. Інфекції, лікування яких залежить від імунної відповіді та які не піддаються лікуванню, такі як норовірус, вірус JC (прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія [PML]), COVID-19, вірус гепатиту E.

5. Бактеріальні та грибкові (наприклад, *Candida spp.*) інфекції, такі як пневмонія, холангіт та ендокардит, лікуються.

Клініцисти-трансплантологи стикаються з проблемою відсутності кількісних показників імунної функції щодо функції алотрансплантата та інфекційного ризику. Генетична схильність до інфекцій, а також ефекти інфекцій або імуносупресивних агентів на імунну систему не можуть бути враховані в концептуальних показниках індивідуального інфекційного ризику. Корисним підходом є розуміння впливу імуносупресивних агентів на титрування препаратів в умовах інфекції на СOT. Модифікація імуносупресії найбільш корисна для посилення функцій Т-клітин при вірусних інфекціях або для вродженої імунної функції при бактеріальних або грибкових інфекціях. За відсутності ефективної антимікробної терапії кожна ланка імунної системи може потребувати відновлення; це може призвести до відторгнення трансплантата або гострій запальній реакції. В таких ситуаціях імунна терапія може бути корисною [5, 30].

1.3. Сучасний підхід до імуносупресивної терапії після трансплантації внутрішніх органів.

Імуносупресори призначаються для запобігання відторгнення вже трансплантованих органів чи тканин, а також для лікування аутоімунних захворювань. Зростання кількості реципієнтів органів, а також зростання показників до вживання імунодеприсантів, призвело до збільшення кількості пацієнтів, яким призначені імуносупресори. Побічні ефекти імунодеприсантів включають біологічні, психічні та фізичні [19]. Фармацевтична терапія необхідна для пацієнтів, що проходять

імунодепресивну терапію, оскільки більшість з них мають додаткові захворювання. Вся складність лікування полягає в складних діагнозах, різноманітних лікарських засобах і ризику не взаємодії між ними. Необхідно мати розуміння фармакокінетичних властивостей цих препаратів, а також потенційних негативних взаємодій між ліками, які змінюють рівні імунодепресантів у сироватці крові. Збільшення дози препарату в сировотці крові може призвести до значних токсичних наслідків, а зменшення рівня імуносупресора в організмі може призвести до погіршення аутоімунного захворювання чи розладу або відторгнення трансплантованої тканини чи органу. Побічні ефекти можуть виникнути під час введення імуносупресорної терапії. Ці побічні ефекти можуть призвести до зміни кількості сироваткових ліків, які будуть призначені для лікування супутніх хвороб. Тут показано фармакокінетичні профілі того, як глюкокортикоїди, циклоспорин, такролімус, сиролімус, мофетил мікофенолат, азатіоприн і моноклональні антитіла взаємодіють. Імунодепресивні пацієнти зазвичай отримують гіпотензивні, психотропні, протимікробні, гіполіпідемічні та протиіразкові препарати. Вплив одного препарату на всмоктування, розподіл, метаболізм і видалення другого препарату називається фармакокінетичними взаємодіями. Вплив одного препарату на активність другого препарату в цільовому рецепторі або кінцевому органі називається фармакодинамічною взаємодією [4, 22].

Імунодепресивна терапія для пацієнтів після трансплантації включає глюкокортикоїди. Дослідження показують, що дози цих лікарських засобів можна зменшити або навіть повністю відмінити після тривалого лікування. Однак високі дози все ще є важливими для запобігання відторненню органа-трансплантанта, особливо в період після операції та при гострому відторненні органа. Необхідно враховувати, що ці препарати мають низку побічних ефектів, включаючи глюкозурію, атрофію кори надниркових залоз, зниження опірності до інфекцій, артеріальну гіпертензію, гіперкальціємію. Набряки, гіперглікемія, безсоння, порушення менструального циклу,

синдром Кушинга, остеопороз, затримка росту у дітей і багато інших проблем. Підвищення кислотності шлункового соку може призвести до виразок слизової оболонки шлунково-кишкового тракту [32].

Фермент цитохрому P450 3A4 метаболізує глюкокортикоїди, які також вважаються індукторами 3A4. Кетоконазол і дилтіазем, обидва інгібітори 3A4, підвищують рівні преднізону та преднізолону. Це підвищує токсичні ефекти цих речовин. Фенітоїн, рифампін і фенобарбітал є сильними індукторами 3A4, які можуть посилити метаболізм глюкокортикоїдів. Зниження рівня преднізону та преднізолону може призвести до відторгнення трансплантата, симптомів адренкортикальної недостатності та зниження виживаності [7, 24].

Такролімус має вузьке терапевтичне вікно, що гарантує чітку оптимальну експозицію препарату. Довгострокові ризики, такі як утворення донор-специфічних антитіл і опосередковане антитілами відторгнення, висока ймовірність зниження функції нирок і прогресування до відмови трансплантата, пов'язані з недостатньою імуносупресією. У той же час тривала надлишкова імуносупресія підвищує ймовірність побічних ефектів, пов'язаних із прийомом ліків. Імуносупресивна терапія допоможе запобігти гострому відторгненню трансплантованого органу та зменшити ризик втрати трансплантата та смерті. Такролімус є основою протоколів імуносупресії після трансплантації внутрішніх органів вже більш ніж два десятиліття. За цей час накопичилося багато терапевтичного досвіду з використанням такролімусу в поєднанні з додатковою імуносупресивною терапією як у клінічних дослідженнях, так і в реальних клінічних умовах. Нові дослідження показують, що такролімус відіграє важливу роль в імуносупресивних протоколах [32]. Відміна такролімусу після трансплантації внутрішніх органів призвела до гострого відторгнення навіть у дуже відібраних і стійких реципієнтів внутрішніх органів. Найчастіше такролімус у поєднанні з кортикостероїдами та мофетилом мікофенолату (ММФ) використовується в двох або трьох схемах лікування. У деяких випадках інгібітор рапаміцину та

такроліму використовують як заміну мікофенолату мофетилу. Однак є мало доказів, що підтверджують клінічну користь цієї комбінації щодо покращення виживання пацієнтів або покращення трансплантата. Такролімус добре взаємодіє з іншими імуносупресивними препаратами. Такролімус і мікофенолова кислота не мають фармакокінетичної взаємодії. Тим не менш, стероїди вважаються індукторами метаболізму такролімусу, що призводить до зменшення експозиції такролімусу. Було показано, що залежно від дози супутня терапія сиролімусом у дозах понад 2 мг також знижує рівень такролімусу. Результати лікування пацієнтів і приживлення трансплантатів продовжують покращуватися, і на даний момент річне виживання як пацієнтів, так і трансплантатів перевищує 90%. Тим не менш, протягом першого року після трансплантації показники виживання поступово знижуються, а довгострокові результати відстають від короткострокових результатів. Фактори ризику, які можна віднести до числа факторів ризику, які можуть призвести до пізньої втрати трансплантованого органу, включають недотримання режиму лікування та внутрішньолікарняну варіабельність системного впливу препаратів (недостатня чи надмірна імуносупресія) [33].

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Вибір об'єктів та методів дослідження

Використання такролімусу вимагає від лікарів, які мають достатню кваліфікацію з роботою імуносупресивних препаратів. Хірурги (трансплатологи), фармацевти спиралися на додаток до наказу МОЗ України «Про внесення змін до Методики планування та розрахунку кількості лікарських засобів, медичних виробів, що закупаються за рахунок та у межах відповідного обсягу видатків, затвердженого в державному та місцевих бюджетах на відповідний рік, для забезпечення хворих, що перенесли або готуються до трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів» від 27 травня 2019 року № 552/33523 [37].

Пацієнти, які знаходяться у посттрансплантаційному періоді після пересадки внутрішніх органів, приймають такролімус в амбулаторних умовах починаючи з 27 лютого 2023 року, що підлягає реімбурсації згідно постанови МОЗ України «Програми державних гарантій медичного обслуговування населення» від 27 грудня 2022 р. N 1464, Київ [38]. Пацієнти повинні пройти декілька кроків (рис. 2.2).:

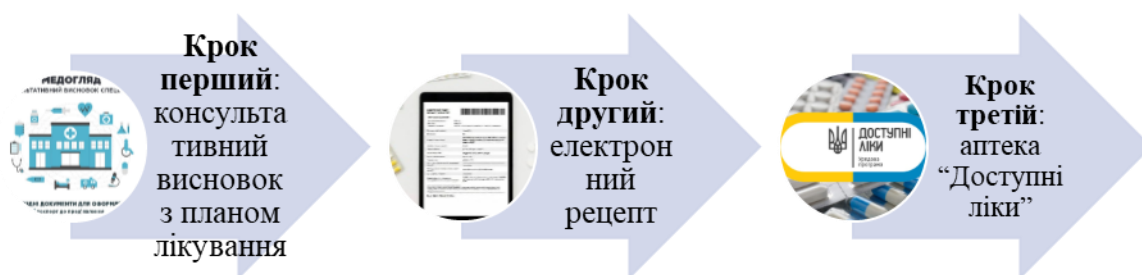


Рисунок 2.2. Алгоритм отримання імуносупресивних препаратів шляхом реімбурсації.

Аналізуючи підходи до вивчення використання пацієнтами такролімуса, нами створено схему, яка розбита на три етапи (рис. 2.3).

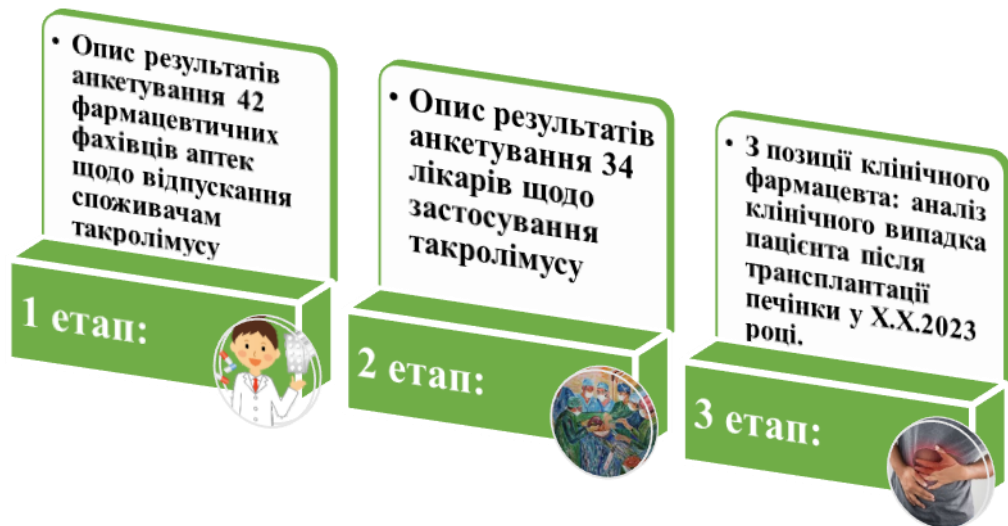


Рисунок. 2.3. Схематичне дослідження роботи: фармацевтична опіка застосування такролімусу після трансплантації внутрішніх органів.

Матеріалом дослідження.

Об'єктом дослідження: результати анкетування фармацевтів, лікарів та клінічний случай пацієнта, якій отримував такролімус.

Предмет дослідження: такролімус.

На кафедрі клінічної фармакології та клінічної фармації НМУ імені О.О. Богомольця були розроблені два види анкетувань:

- ❖ Анкета для 42 фармацевтичних фахівців аптек щодо відпускання споживачам такролімусу за 2023 рік (табл. 2.1).
- ❖ Анкета для 34 лікарів щодо застосування такролімусу за 2023 рік (табл. 2.2).

Таблиця 2.1.

**Анкета для фармацевтичних фахівців аптек щодо
відпускання споживачам такролімусу**

1. Чи відома Вам що такролімус є селективним імуносупресивним засобом?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ так ❖ ні
2. До Вас звертається пацієнт за використанням такролімусу , він знаходиться у:	<ul style="list-style-type: none"> ❖ стаціонарі ❖ амбулаторних умовах
3. Чи питали Ви наявність у пацієнта наступних супутніх захворювань?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ дефіцит лактази ❖ непереносимість галактози ❖ порушення всмоктування глюкози-галактози ❖ не запитував
4. Чи надаєте Ви рекомендації щодо безпеки препарату такролімус ?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ так ❖ ні
5. Чи рекомендували Ви, що запивати такролімус можна:	<ul style="list-style-type: none"> ❖ водою ❖ соком гіркого апельсину ❖ грейпфрутовим соком ❖ яблучним соком ❖ апельсиновим соком ❖ не рекомендував
6. Чи рекомендували Ви, що під час прийому такролімуса пацієнтам не можна їсти грейпфрут або севільські (гіркі) апельсини?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ так ❖ ні

7. Чи попереджали Ви, що під час використання такролімуса , потрібно уникати сонячного опромінення?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ так ❖ ні
8. Чи попереджали Ви, що під час використання такролімуса , необхідно виключити лікарські засоби на основі звіробою?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ так ❖ ні
9. Чи питали Ви про наявність вагітності або жінка годує дитину груддю під час використання такролімуса ?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ так ❖ ні
10. Чи питали Ви про методи контрацепції під час курсу терапії такролімусом та протягом 6 місяців після її завершення?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ так ❖ ні
11. У якій формі випуску частіше Ви відпускаєте такролімус ?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ капсули ❖ ін'єкції
12. Які застереження Ви надали під час використання такролімуса щодо до їжі (як приймати препарат):	<ul style="list-style-type: none"> ❖ за одну годину до їжі ❖ до їжі ❖ під час їжі ❖ після їжі ❖ через 2-3 години після приймання їжі
13. Чи питали Ви пацієнта, якій приймає такролімус , о побічних його діях?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ так ❖ ні
14. З яких джерел Ви використовуєте інформацію щодо такролімусу ?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ інструкції до медичного застосування

	<ul style="list-style-type: none"> ❖ наукові статті/підручники ❖ інформацію від медичних представників ❖ колеги
--	--

Таблиця 2.3.

Анкета для лікарів щодо застосування такролімусу

<p>1. При яких захворюваннях Ви призначаєте такролімус?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ профілактика відторгнення трансплантата печінки ❖ профілактика відторгнення трансплантата нирки ❖ профілактика відторгнення трансплантата серця ❖ інші органи ❖ лікування відторгнення трансплантата, резистентного до інших режимів імуносупресивної терапії
<p>2. Були лі пацієнти, яким Ви призначали такролімус:</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ з печінковою недостатністю ❖ з нирковою недостатністю ❖ діти

	<ul style="list-style-type: none"> ❖ літнього віку ❖ не були
3. Чи коригували Ви дозу такролімуса у пацієнтів:	<ul style="list-style-type: none"> ❖ з печінковою недостатністю ❖ з нирковою недостатністю ❖ людям літнього віку ❖ таких пацієнтів не було
4. Вам відомі побічні дії такролімуса згідно з інструкції МОЗ?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ так ❖ ні
5. Чи відмічали Ви побічну дію такролімуса з приводу:	<ul style="list-style-type: none"> ❖ гіпертензії ❖ діареї, нудоти та/або блювання ❖ стоматиту та утворення виразок у ротовій порожнині ❖ відхилення в рівнях ферментів печінки ❖ запор ❖ зміна ваги та втрата апетиту ❖ порушення функції нирок (наприклад, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові) ❖ ниркова недостатність ❖ гіперглікемія, гіперкаліємія ❖ порушення зору,

	фотофобія ❖ зміну в загальному аналізі крові ❖ інші
--	--

Також ми розглянули з позиції клінічного фармацевту історію хвороби пацієнта Х., 1965 року народження, якій проведена трансплантація печінки у Національному інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова (відділення трансплантації та хірургії печінки) у місті Києві 2023 році (рис. 2.4).

Крок 1	Робочий діагноз (тяжкість, причина, можливі наслідки)
Проблема пацієнта	Додаткова інформація:
	Оцінка попереднього лікування (ефективність, побічні ефекти, прихильність до лікування)
Крок 2 Мета лікування	Мета (лікувальна, симптоматична, профілактична, паліативна)
Крок 3 Методи лікування	Немедикаментозне лікування Медикаментозне лікування Відповідно до даних доказової медицини визначити групу лікарських засобів, обрати одну групу, зареєстрований препарат, визначити спосіб дії. Додаткова інформація (відповідно даних доказової медицини).
Крок 4 Вибрати варіант лікування для	Переконатись, що обране лікування підходить для пацієнта (протипоказання, побічні прояви), вибрати спосіб введення, дозу і частоту, врахувати вплив на супутні захворювання). Взаємодія лікарських засобів:

конкретного пацієнта	
Крок 5 Визначене лікування та інформація для пацієнта	Немедикаментозне лікування Медикаментозне лікування (виписати рецепт)
Крок 6 Схема контролю, візитів та спостережень	Контроль (ефект, побічна дія, прихильність) План контрольних візитів (контрольний період)

Рисунок. 2.4. Індивідуалізація призначення лікарських засобів та лікарський моніторинг (6 крокова схема).

За допомогою Google-форм опросники (анкети) були розіслані у аптечної мережі міста Києва, лікарі-хірурги були співробітниками Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова. Анонімне добровільне анкетування проводилось покладаючись на декларацію Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження [39].

2.2. Методика та методи досліджень

Методи дослідження:

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

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програми «IBM SPSS Statistics 22.0».

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1 Опис результатів анкетування фармацевтичних працівників

І етап: Опис результатів анкетування 42 фармацевтичних фахівців аптек щодо відпускання споживачам такролімусу.

Такролімус використовуються для штучної імунодепресії та впливає на внутрішні органи після їх трансплантації. Він запобігає ризику відторгнення пересаженої печінки, нирок, серця і так далі, тобто він є імунодепресивним/імуносупресивним лікарським засобом. Так, фармацевтичні спеціалісти, відпускаючи **такролімус**, у 100% випадків знайомі із фармацевтичною групою цього препарату (рис. 3.5).

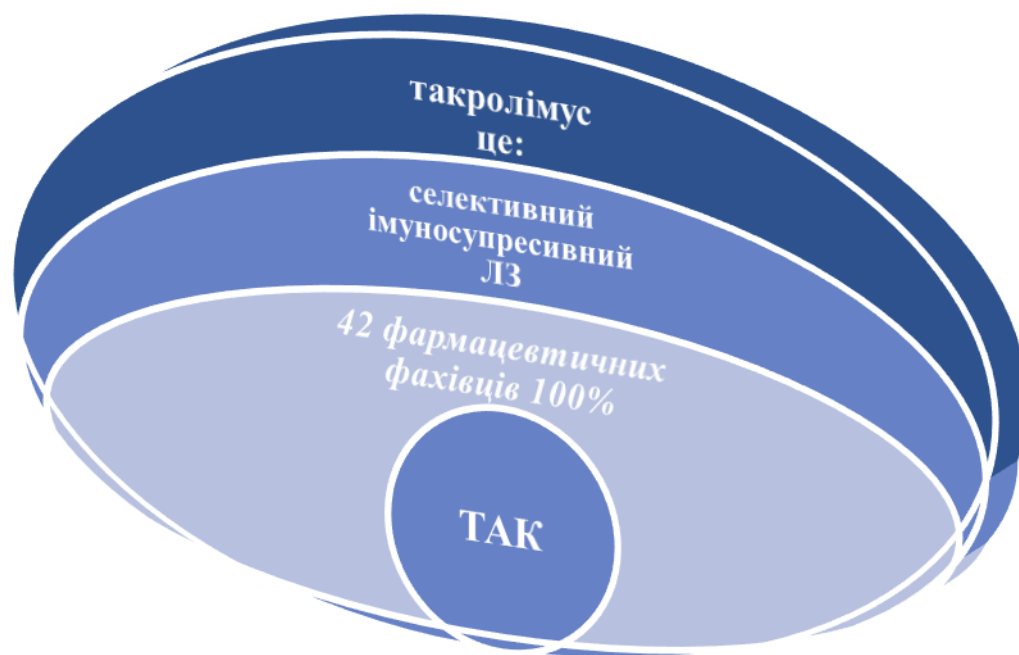


Рисунок 3.5. Результати анкетування фармацевтів щодо фармацевтичної групи **такролімуса**.

Після трансплантації внутрішніх органів фармацевтичні фахівці відпускали **такролімус** шляхом реамбурсації у 23 (54,8%) випадків, а 19 (42,2%) пацієнтів знаходились в стаціонарних умовах (рис.3.6).

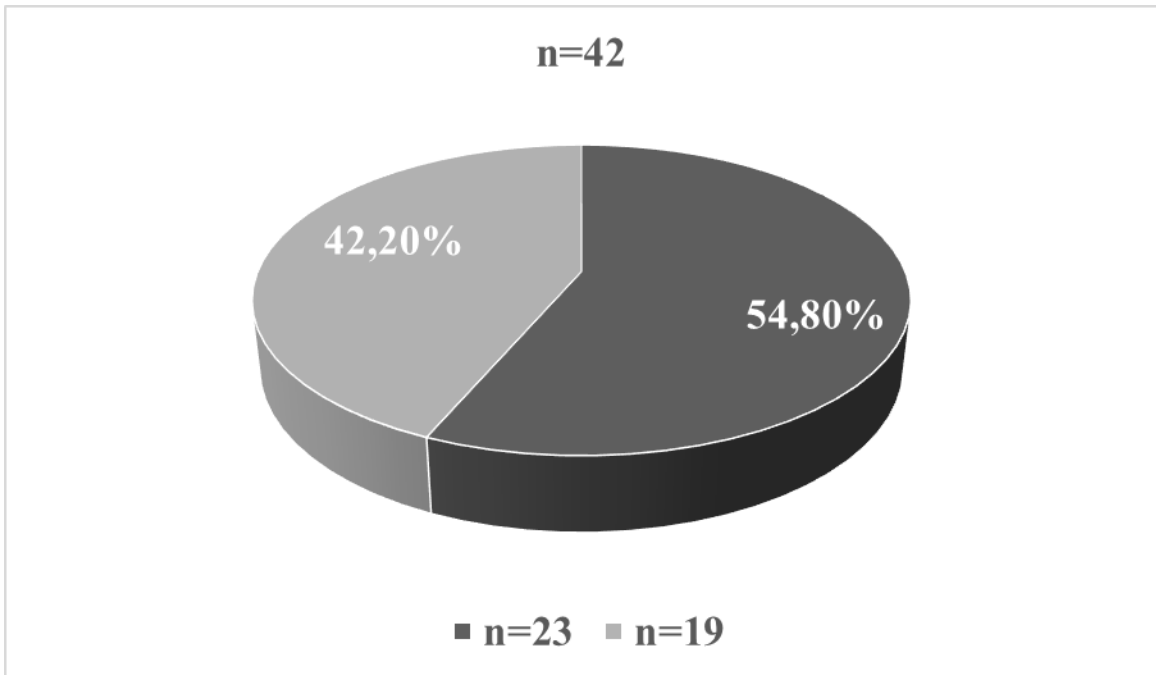


Рисунок 3.6. Результати анкетування фармацевтів щодо умов у яких перебуває пацієнт, який отримує такролімус.

Такролімус це діюча речовина багатьох препаратів, а допоміжні речовини, тобто складові компоненти, які дозволені у фармацевтичній промисловості, в медицині, можуть відрізнятися між собою. Вони дуже різноманітні (рис. 3.7).

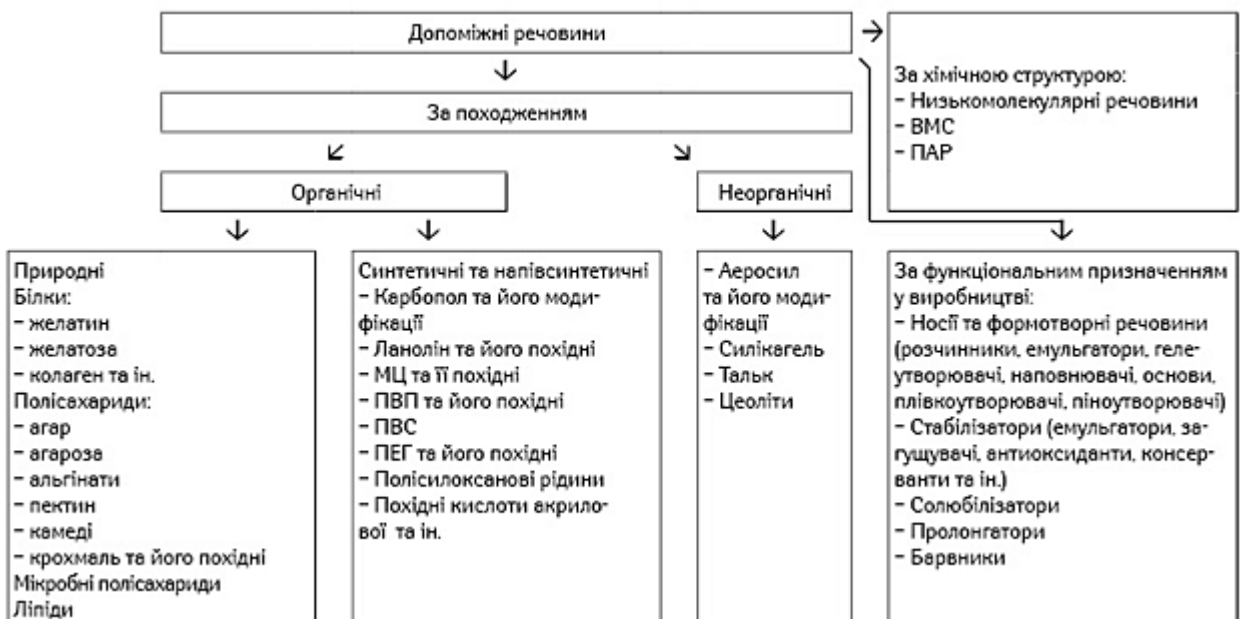


Рисунок 3.7. Класифікація додаткових речовин, які застосовуються у фармації [36].

Фахівці у сфері фармації повинні їх знати, оскільки додаткові речовини допомагають препарату засвоюватись, діють на терапевтичну ефективність лікарського засобу, але можуть і надавати у пацієнта за наявності у нього супутньої патології ряд негативних процесів. Моногідрат лактози, якій є наповнювачем для **такролімусу**, протипоказаний пацієнтам із спадковою або набутою ферментопатією. У нашому дослідженні відпускаючи **такролімус** фармацевтичні фахівці не запитували пацієнта про присутність у нього дефіцита лактази, непереносимість галактози, порушення всмоктування глюкози-галактози – 36 (85,7%) опитуваних (рис. 3.8).

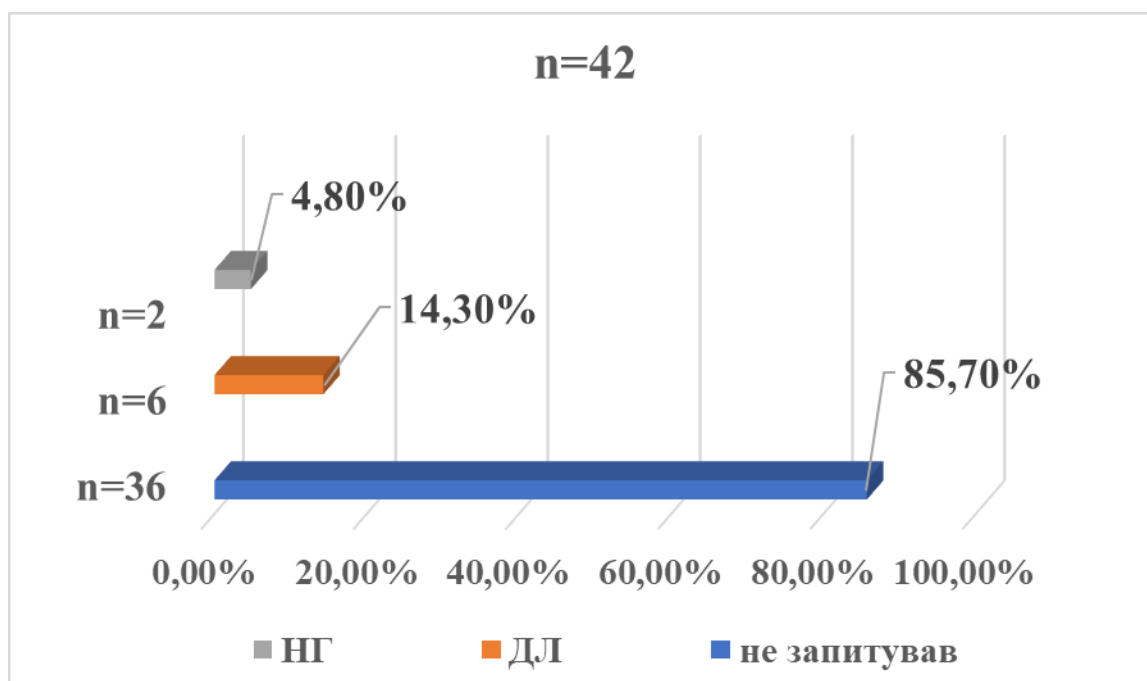


Рисунок 3.8. Результати анкетування фармацевтів, які відпускали **такролімус** щодо наявності ферментопатії у пацієнта.

Примітка: НГ - непереносимість галактози; ДЛ - дефіцит лактази.

Незважаючи на те, що фармацевтичні фахівці не приділяють ферментопатіям пацієнта належної уваги, всі опитані аптечні працівники рекомендують **такролімус** дотримуючись усіх правил безпеки цього препарату (рис. 3.9).

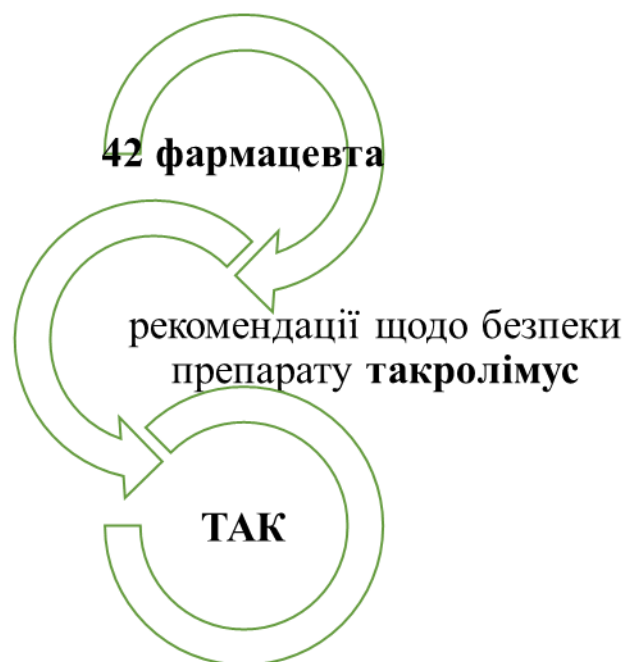


Рисунок 3.9. Результати анкетування фармацевтів щодо рекомендації безпечності препарату **такролімусу** у пацієнтів.

Опитані фармацевти, які відпускали **такролімус**, рекомендували пацієнтам, що необхідно запивати його водою – 21 (50%) особи, а всі інші не надавали поради (рис. 3.10).

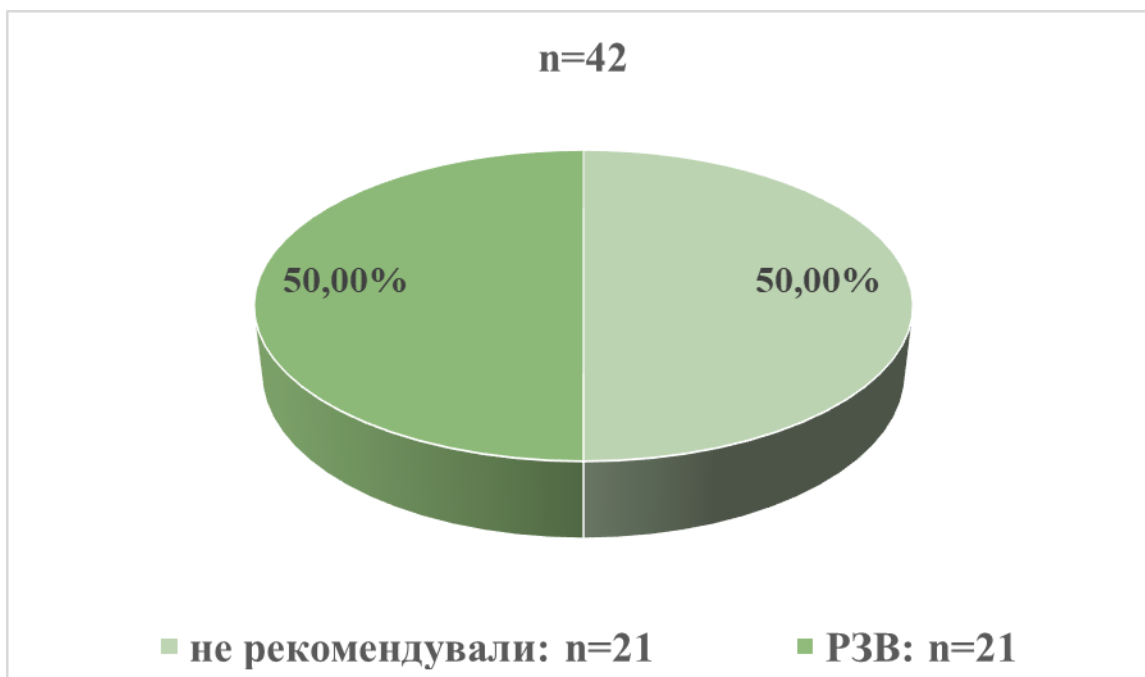


Рисунок 3.10. Результати рекомендації фармацевта щодо прийому **такролімусу**: чим можна запивати.

Відомо, що запивати **такролімус**, як і інші ЛЗ, грейпфрутовим, соком гіркою апельсину, не можна, оскільки цей сік або фрукти (грейпфрут/севільські (гіркі) апельсин) є індуктором цитохрому Р-450, а точніше субстратом СYP3A, що приводить до підвищення концентрації **такролімуса** у плазмі крові, тобто зростає ризик побічної дії.

Геліотерапія використовувалася ще з давніх часів. Кліматотерапія сприяє обміну мікроелементів, жиророзчинних вітамінів, таких як токоферол, ретинол, аскорбінової кислоти, жирів, білків, а також утворенню під дією сонячних променів холекальциферолу. Однак, при прийомі імунодепресивних засобів проте при прийомі **такролімусу** як імунодепресивного засобу веде до зниження імунітету і виникає високий ризик розвитку онкологічного захворювання. Тому, фармацевтичні фахівці (11 абс.; 26,2%) попереджали, що під час використання **такролімуса**, потрібно уникати сонячного опромінення (рис. 3.11).

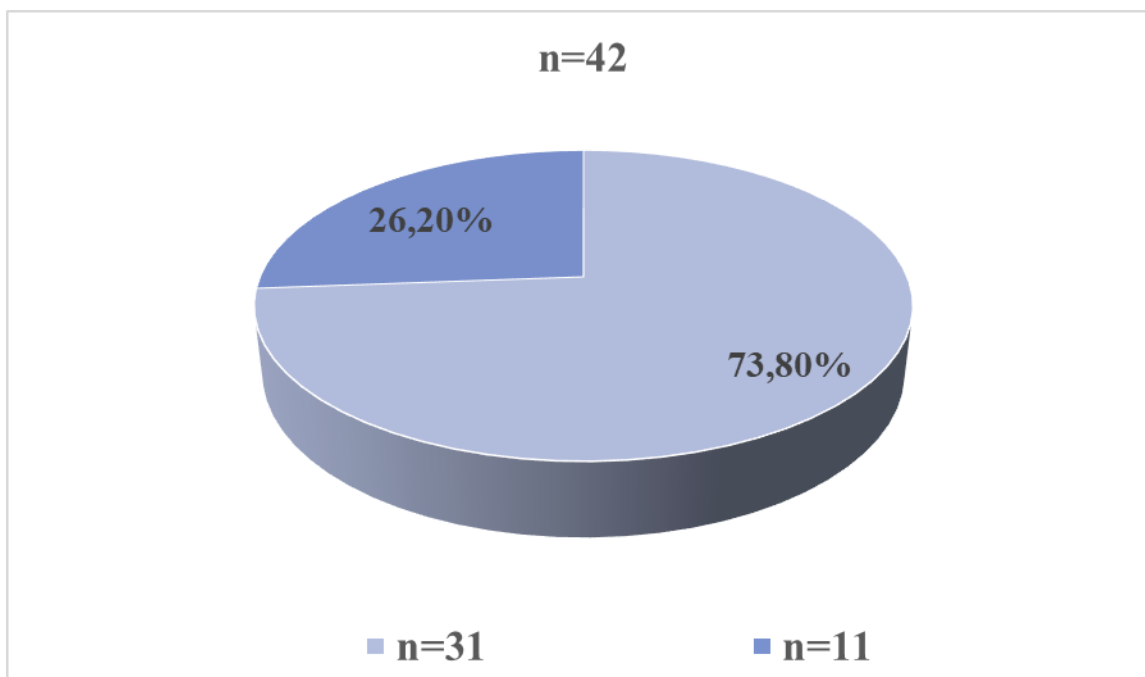


Рисунок 3.11. Результати рекомендації фармацевта, якій відпускає **такролімус** щодо уникнення сонячного опромінення.

Відомо, що концентрація **такролімусу** в плазмі зменшується при взаємодії з препаратами на основі звіробію, тому це потрібно враховувати

для збільшення дозування імунодепресанта при використанні цих ЛЗ. В нашому дослідженні фармацевтичні фахівці не попереджали о цей взаємодії – 29 (69,0%) осіб, а решта інформувала пацієнтів – 13 фармацевтів (31,0%). Поєднання цих ЛЗ може привести до негативних наслідків: початку відторгнення пересаджених внутрішніх органів (рис. 3.12).

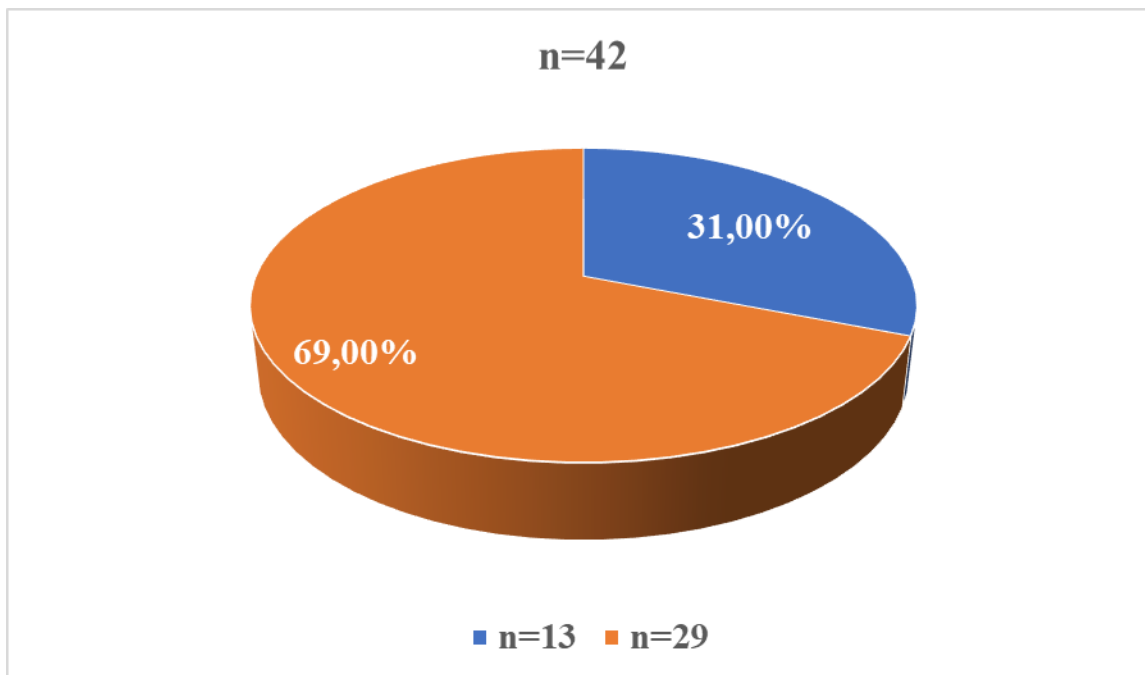


Рисунок 3.12. Результати рекомендації фармацевта, якій відпускає **такролімус** щодо взаємодії з ЛЗ на основі звіробою.

Згідно з інструкцією МОЗ не має статистично достовірних даних о впливе **такролімус** на організм вагітної жінки. Однак, фармацевт повинен попередити пацієнта, якщо вона жінка, що прийом цього препарату під час вагітності може привести до переривання вагітності, до передчасних пологів та немовля, яке народжена матір'ю, повинна знаходитись під ретельним контролем лікарів. У новонародженої дитини існують ризик розвитку гіперкаліємії. По результатах нашого дослідження 5 (11,9%) фармацевтичних фахівців запитували у клієнта аптеки про наявність вагітності або жінка годує дитину груддю під час використання **такролімуса** (рис. 3.13).

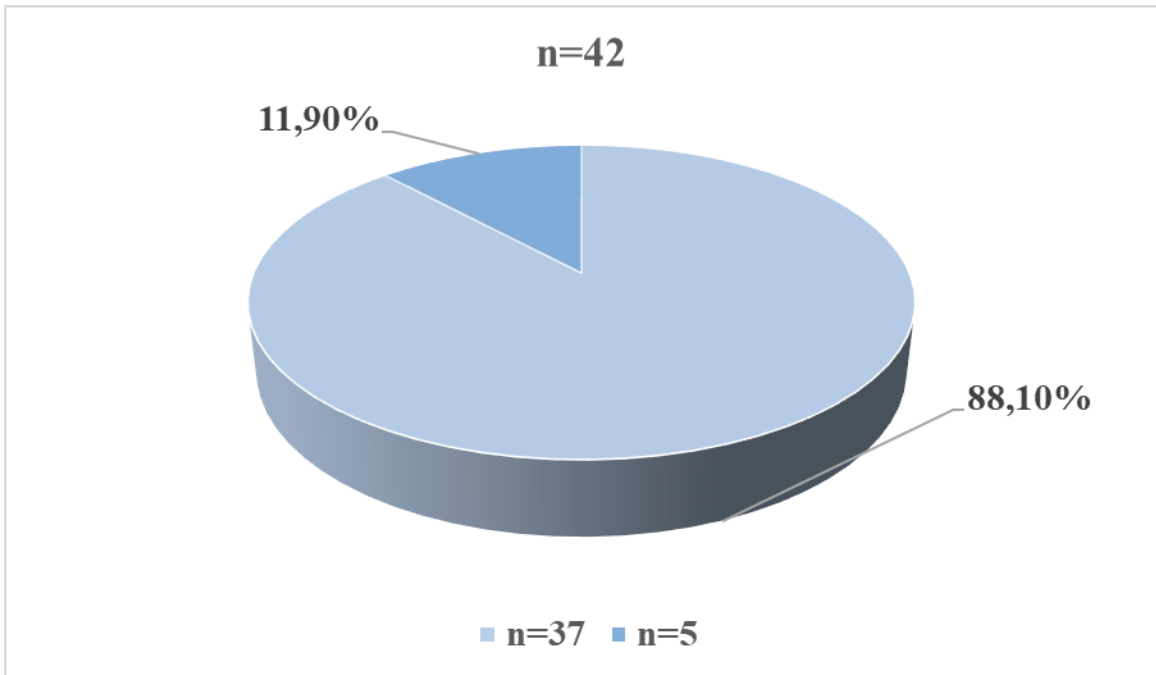


Рисунок 3.13. Результати рекомендації фармацевта, якій відпускає **такролімус** щодо вагітності або чи годує жінка груддю немовля.

Враховуючи всі надані показники відповідей на запитання: чи питали Ви про методи контрацепції під час курсу терапії **такролімусом** та протягом 6 місяців після її завершення, фармацевти написали:

так – 2 (4,8%) особи;

ні – 40 (95,2%) особи.

Для наочності ми представили рисунок 3.14.

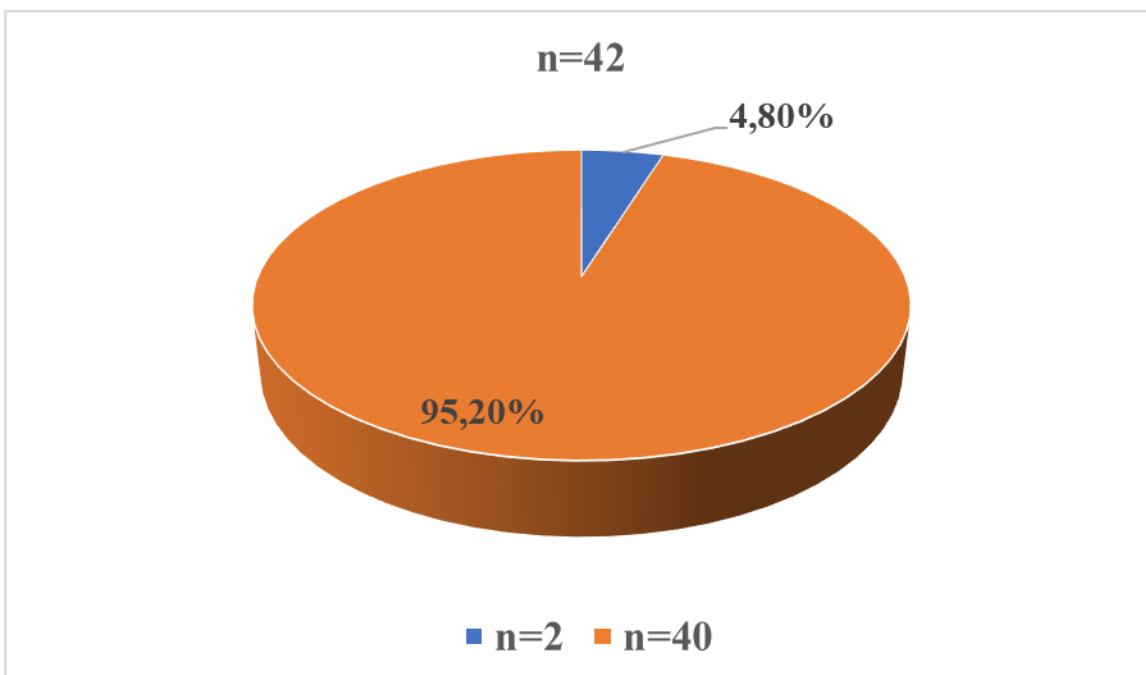


Рисунок 3.14. Результати рекомендації фармацевта, якій відпускає **такролімус** щодо методів контрацепції під час курсу терапії **такролімусом** та протягом 6 місяців після її завершення.

Для досягнення ефективної абсорбції **такролімуса** фармацевтичні фахівці, надали рекомендацію стосовно прийому їжі: приймати за одну годину до їжі пропонували 17(40,5%) людей, під час їжі – 7 (16,7%), після їжі – 8 (19,0%), а 18 (42,8%) - через 2-3 години після приймання їжі (рис. 3.15).

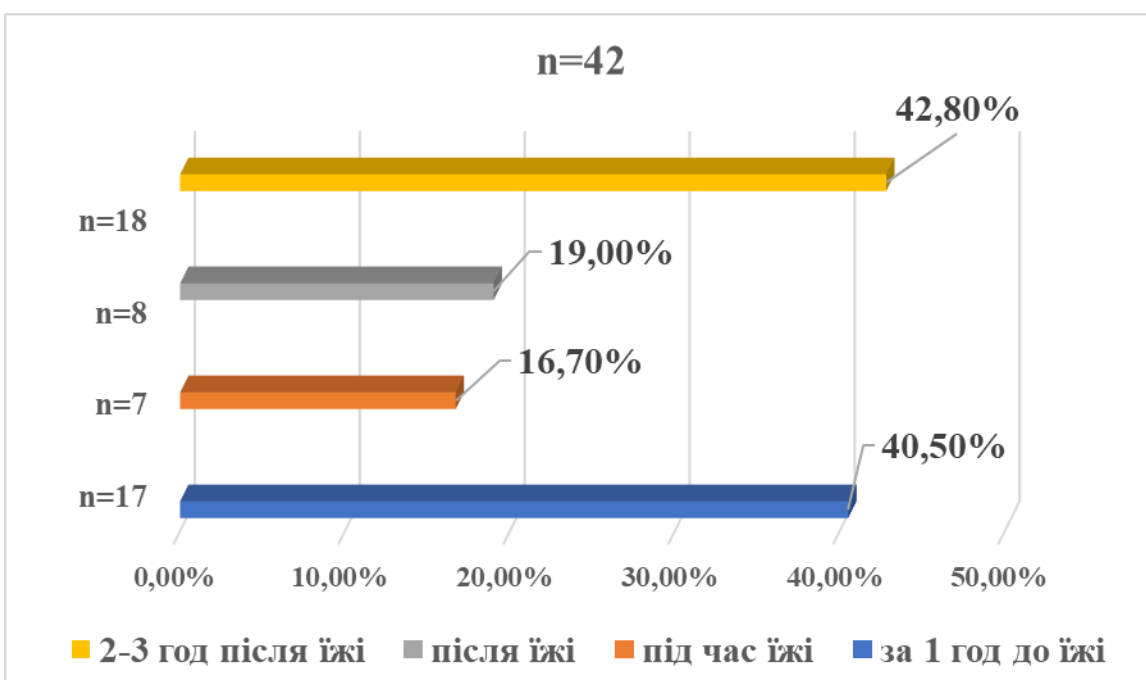


Рисунок 3.15. Результати рекомендації фармацевта, якій відпускає такролімус щодо прийому їжі.

Примітка. Частка відповідей не становить 100%, оскільки респонденти зазначали декілька відповідей.

До розвитку неблагополучних (побічних) дій мають шлях введення препарату: пероральний та парентеральний. При оральному введенні кількість і ступінь вираженості менше, ніж при внутрішньовенному. Аптечні фахівці не цікавились в більшій половині випадків побічною дією такролімуса (рис. 3.16).

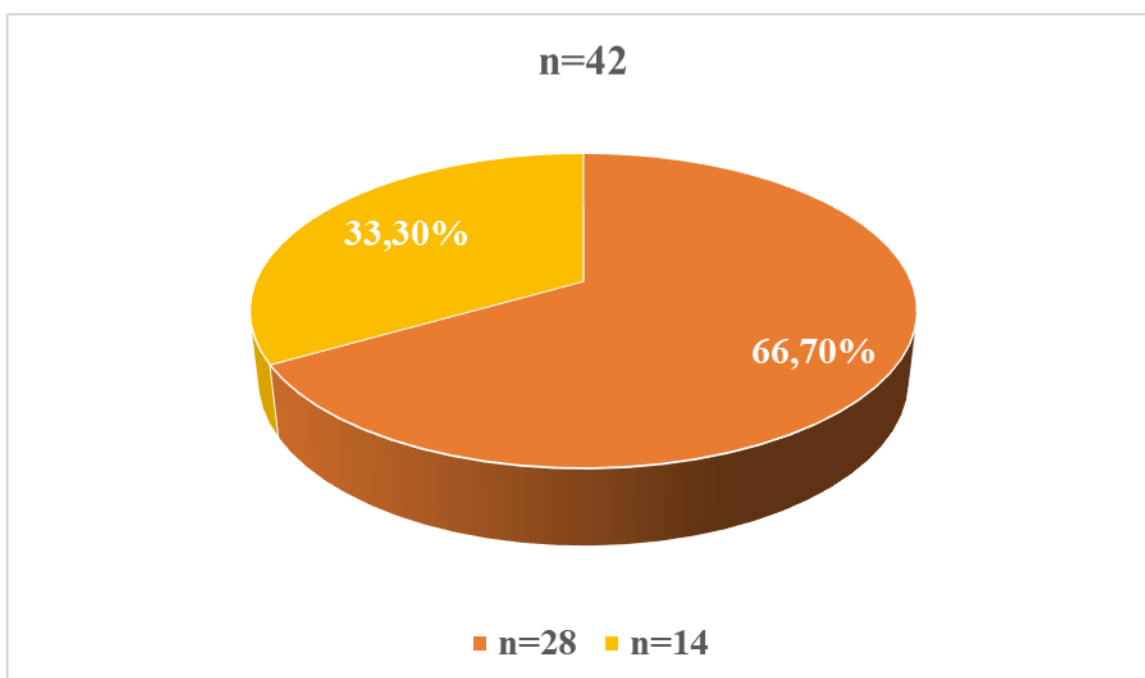


Рисунок 3.16. Результати рекомендації фармацевта, якій відпускає такролімус щодо його побічної дії.

Фармацевти поповнювали свої знання про такролімус оперяючись на інструкцію до медичного застосування (37 абс.; 88,1%), на отриману інформацію від медичних представників (29 абс.; 69,0%), на думку чи підказку колег по роботі (25 абс.; 59,5%), а декілька відповідей (4 абс.; 9,5%) спиралися на дані, отримані з наукових статей (рис. 3.17).

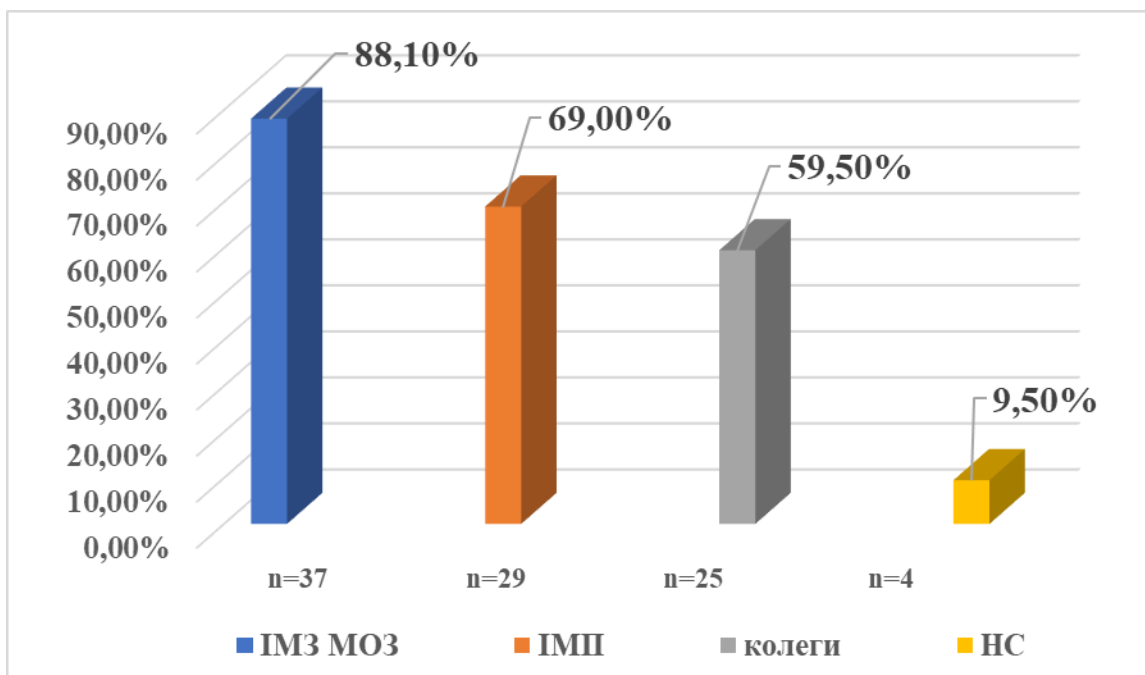


Рисунок 3.17. Результати рекомендації фармацевта, якій відпускає такролімус щодо джерел літератури.

3.2 Опис результатів анкетування лікарів

II етап: Опис результатів анкетування 34 лікарів щодо застосування такролімусу.

Лікарі найбільш частіше призначали **такролімус** для профілактики відторгнення трансплантата печінки (21 абс.; 61,8%), а також для приживання пересадженої нирки (4 абс.; 11,8%), серця (1 абс.; 2,9%), решта пацієнтів (8 абс.; 23,5%) підлягала лікуванню відторгнення трансплантата, резистентного до інших режимів імуносупресивної терапії (3.18).

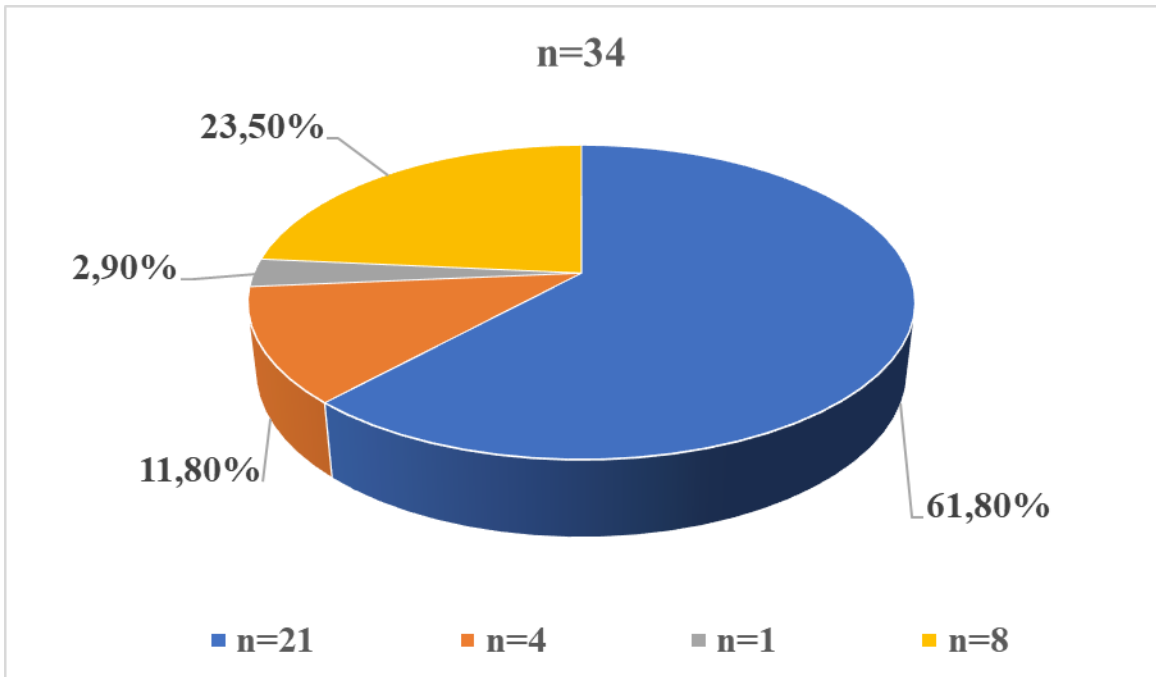


Рисунок 3.18. Результати опитування хірургів – трансплантологів щодо показань призначення пацієнтам препарату **такролімус**.

Серед всіх післяопераційних пацієнтів за отриманими результатами 34 хірургів у Національному Інституті хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова за період 2023 року були діти (9 абс.; 26,5%), пацієнти літнього віку (3 абс.; 8,8%), пацієнти з печінковою недостатністю (11 абс.; 32,3%) та з нирковою недостатністю (3 абс.; 8,8%), а у решти (15 абс.; 44,1%) перебіг захворювання був не обтяжений (рис. 3.19).

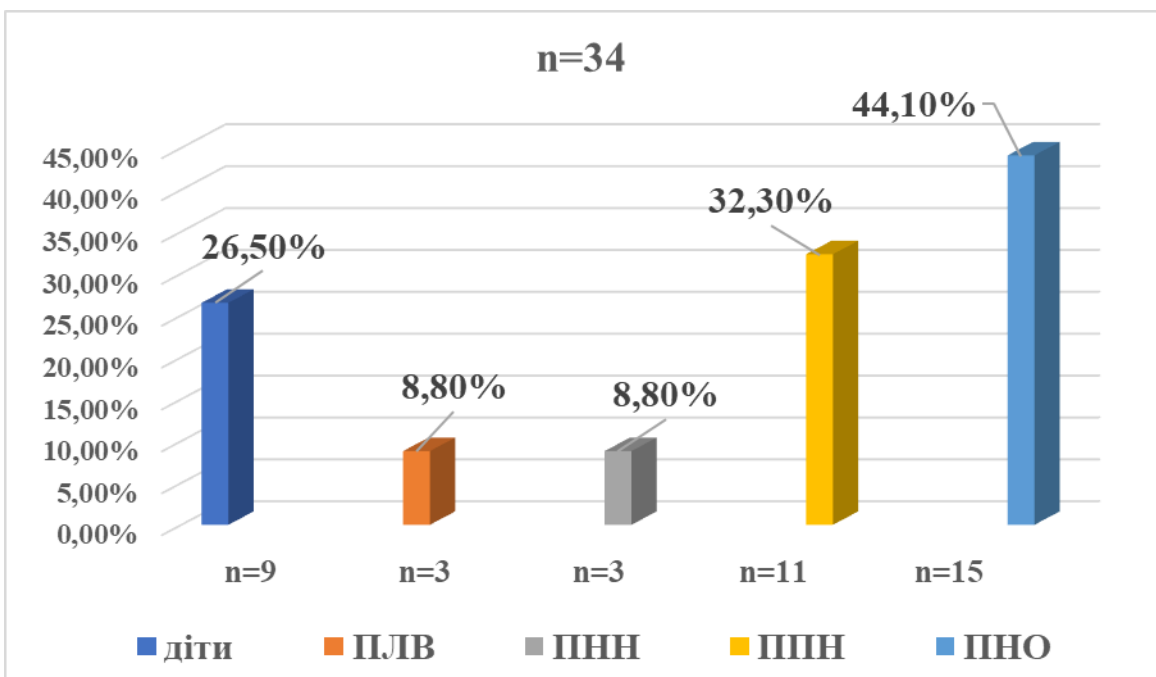


Рисунок 3.19. Результати опитування хірургів - трансплантологів щодо обтяження захворювання по віку, НН, ПН.

Примітка. Частка відповідей не становить 100%, оскільки респонденти зазначали декілька відповідей.

ПЛВ - пацієнти літнього віку;

ПНН - пацієнти з нирковою недостатністю;

ППН - пацієнти з печінковою недостатністю;

ПНО - перебіг не обтяжений.

Хірурги під час використання **такролімуса** призначали його дозу з урахуванням індивідуальних особливостей перебігу захворювання. Респонденти після трансплантацій внутрішніх органів з печінковою недостатністю полягали коректуванню дозировки препарату згідно лабораторних показників (11 абс.; 32,3%). Оскільки функція нирок не залежить від фармакокінетичних показників, то зміна дози не потрібна. Враховуючи анатомо-фізіологічні особливості будови дитячого організму, дозування **такролімусу** хірурги збільшували 1,5 – 2 рази порівняно з дозою дорослої людини.

За результатами опитаних лікарів слід зазначити, що всі хірурги знайомі з побічною дією **такролімуса** згідно з інструкції МОЗ України (рис.3.20).



Рисунок 3.20. Результати опитування хірургів - трансплантологів щодо знайомства з побічною дією **такролімуса** згідно з інструкції МОЗ України [38].

Більша частина побічних дій **такролімуса** зворотні та зменшуються при зниженні дози цього препарату. Так по результатам нашого дослідження, гіпертензія відмічалася у 19 (55,9%) пацієнтів, діарея, нудота – у 29 (85,3%), у 14 (41,2%) відзначалася утворення виразок у ротовій порожнині, гіперкаліємія – 22 (64,7%), підвищення трансаміназ печінки – 17 (50,0%), підвищення рівня креатиніну в сироватці крові – у 3 (8,8%), зміни в загальному аналізі крові після операції – у 6 (17,6%), порушення зору – 9 (26,5%), гіперглікемія – у 18 (52,9%). Усім пацієнтам надана необхідна медикаментозна коректування. Враховуючи всі надані показники небажаних реакцій організму для їх наглядності ми приводимо графік (рис. 3.21).

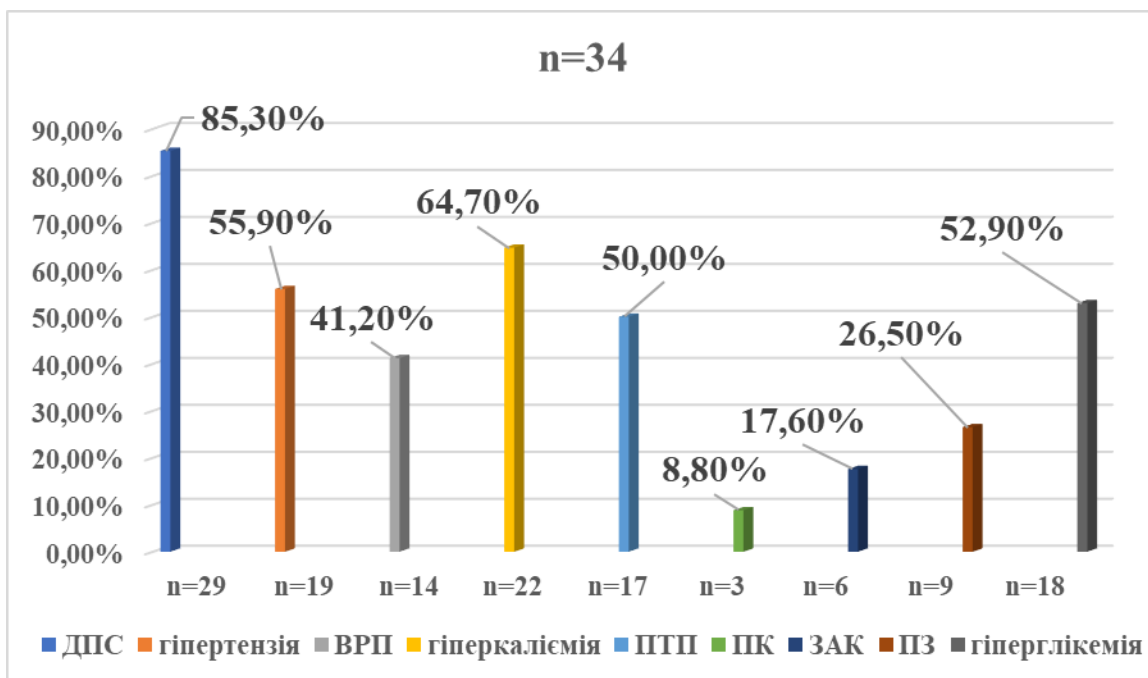


Рисунок 3.21. Результати опитування хірургів - трансплантологів щодо побічної дії такролімуса.

Примітка. Частка відповідей не становить 100%, оскільки респонденти зазначали декілька відповідей.

ДПС - диспептичний синдром;

ВРП - виразки у ротовій порожнині;

ПТП - підвищення трансаміназ печінки;

ПК - підвищення креатиніну;

ЗАК - загальний аналіз крові;

ПЗ - порушення зору.

3.3. Опис клінічного випадку після трансплантації внутрішніх органів III етап: *аналіз клінічного випадку пацієнта X. після трансплантації печінки у X.03.2023 році.*

Первинний огляд

Скарги на загальну слабкість, дискомфорт у епігастральній ділянці, жовтяницю.

Анамнез захворювання Вважає себе хворим з 1996 року, коли вперше виявили НВВ. Обстежувався та лікувався за місцем проживання. 05.2022

року- під час проходження профілактичного огляду встановлено діагноз цироз печінки. В НІХТ (національний інститут хірургії та трансплантології) звернувся в березні 2023р. з метою постановки в лист очікування на трансплантацію печінки. Госпіталізований для проведення оперативного втручання (трансплантація печінки від донора зі встановленим діагнозом смерть мозку)

Анамнез життя. Туберкульоз, венеричні захворювання заперечує, вірусний гепатит вперше виявлено в 1996 році. На постійній основі приймає: Тенохоп, Гептрал, Детралекс, Егілок, Спіронолактон, Торасемід, Дуфалак.

Алергологічний анамнез: не обтяжливий

Перенесені операції: 2020 - металоостеосинтез стегнової кістки праворуч.

Онкологічний анамнез: не обтяжений.

Інфекційний анамнез: HBV.

Об'єктивний статус. Загальний стан пацієнта середнього ступеня тяжкості. Нормостенічної тілобудови. Підшкірна жирова клітковина розвинена добре. Свідомість збережена, ясна. Шкіра та видимі слизові субіктеричні, склери іктеричні. Лімфатичні вузли не збільшені. Набряки нижніх кінцівок не відмічав. Щитоподібна залоза не збільшена. Грудна клітина симетрична, правильна, бере участь у диханні. Дихання везикулярне, хрипів немає. ЧД- 18р/хв. Серцева діяльність ритмічна, тони приглушені, чисті. Межі серцевої тупості не розширені. Пульс 76 уд\хв АТ 135\70мм рт ст. Язик сухий, прикоренева обкладений жовтим нашаруванням. Живіт дещо збільшений, чутливий у правому підребер'ї. Перистальтика вислуховується, задовільна. С-м Щоткіна-Блюмберга негативний. Печінка збільшена, на 2 см виступає з-під краю реберної дуги, край твердий, горбистий, чутливий при пальпації. Нирки не пальпуються, селезінка збільшена. Печінкова тупість визначається. Сечопуск вільний. Діурез достатній. Стілець звичайного кольору, оформлений, до 3 р\д раз в добу.

Діагноз. Цироз печінки вірусної етіології (HBV ПЛР негативний).

План обстеження 1. ЗАК ЗАС 2. Біохімія крові, коагулограма, гр.крові. 3. УЗД 4. КТ ОЧП 5. ФГДС 6. Онкомаркери, маркери вірусних гепатитів. 7. Ехо КС, доплер. 8. Тест на імунологічну сумісність з донором 9. Ендоскопічне лікування варикозних вен стравоходу.

Х.Х.2023 року проведено трансплантацію печінки. Пацієнт знаходиться у відділенні трансплантації та хірургії печінки в стані середнього ступеня тяжкості та отримує лікування.

Лист призначення

- Мідазолам 15мг
- Адваграф 8 мг
- Солу-медрол 20 мг
- Ванкомицин 2г
- Тігацил 100мг
- Колістин 9млн
- Лінезолід 1,2г
- Метронідазол 1,5г
- Флуконазол 200мг
- Проксіум 80мг
- Гепарин 5тис/50мл NaCl
- Альбумін 200мл
- MgSO4 5ml
- Урсофальк 750мг
- Ацикловір 600 мг
- Револад 50 мг
- Тромбоцитарна маса 200мл
- NaCl 0,9% 1200 мл
- Олімель N9E 1500 мл

Крок 1. Проблема пацієнта.

Робочий діагноз: Цироз печінки вірусної етіології (HBV ПЛР негативний).

Стан після трансплантації печені.

Причина. Хронічний вплив вірусів гепатиту В.

Можливі наслідки: відторгнення пересаженої печінки.

Додаткова інформація:

Показник виживаності на протязі до 5 років складає до 90% пацієнтів.

Клас, рівень доказовості: IV, С.

Основним ускладненням цирозу печінки є асцит [3.22].

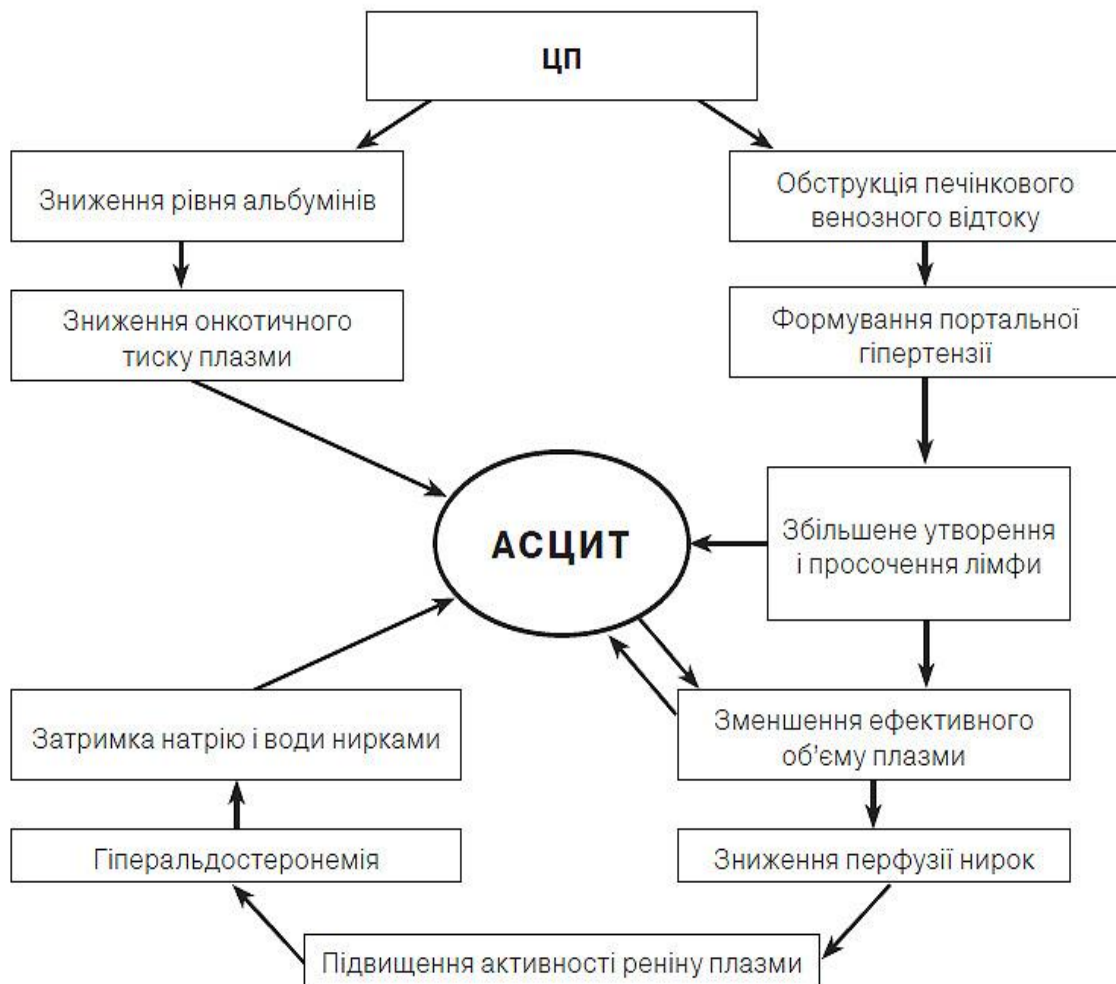


Рисунок 3.22. Асцит при цирозі печінки [34].

Оцінка попереднього лікування: попереднє консервативне лікування цирозу печінки було неефективним.

Крок 2. Мета лікування: повернення пацієнта з цирозом печінки вірусної етіології до здорового та якісного способу життя шляхом пересадки печінки; не допустити у пацієнта у післяопераційний період зростання посттрансплантаційних ускладнень: ПН, ПН, відторгнення трансплантата.

Крок 3. Методи лікування:

Немедикаментозне лікування:

- Дієта (№5)
- Не курити
- Не вживати алкогольні напої
- Помірне фізичне навантаження
- Періодично приймати гепатопротектори
- Виключити ЛЗ із гепатотоксичним ефектом

Медикаментозне лікування: трансплантація печінки при тяжкому її захворюванні.

Крок 4. Вибрати варіант лікування для конкретного пацієнта.

Мідазолам 15мг - снодійні та седативні препарати.

Адваграф: такролімус – імуносупресант. Частим побічним ефектом цього препарату є нефротоксичність з розвитком НН, а також він викликає гіперглікемію, підвищення у плазмі крові рівня печінкових ферментів, латентний цукровий діабет.

Солу-медрол: метилпреднізолон - гормон кори наднирників. Після кортикостероїдного лікування можливе підвищення рівня печінкових трансаміназ, гіперглікемія. Однак, ці показники нормалізуються після відміни препарату.

Ванкоміцин: глікопептидний антибіотик. Побічна дія - ниркова недостатність.

Тігацил: тайгециклін - антибактеріальний засіб з групи тетрациклінів.

Колістин: колістиметат натрію –антибіотик з групи поліміксинів. Небажані ефекти виникали у пацієнтів з нормальною функцією нирок або при НН.

Лінезолід: протимікробний засіб групи оксазолідинонів. Його побічна дія полягає у відхиленні показників крові і функції печінки, а також може викликати диспепсичні явища, нудоту та блювання.

Метронідазол: це антибактеріальний ЛЗ - протипротозойний препарат. Він негативно впливає на організм людини, викликаючи зниження показників у загальному аналізі крові, а також діарею, нудоту, стоматит у ротовій порожнині.

Флуконазол: протигрибковий антибактеріальний препарат. Його побічні явища включають гепатотоксичний та диспептичний ефекти.

Проксіум: пантопразол - інгібітор протонного насоса. Він може викликати в якості побічної реакції діарейний синдром.

Гепарин відноситься до антитромботичних засобів прямої дії. Найчастіше він викликає кровотечу.

Альбумін це білок. Основна побічна дія – алергічні реакції.

MgSO₄ це магнезія - розчин магнезію сульфату (розчин електролітів). В якості побічної дії у пацієнта відмічається зниження артеріального тиску і брадикардії.

Урсофальк: урсодезоксихолева кислота – холелітолітичний засіб. З побічних реакцій він викликає діарею.

Ацикловір – противірусний препарат. Його побічна реакція: гепатотоксичність і нефротоксичність.

Револад: ельтромбопаг – гемостатик. Під час лікування ельтромбопагом згідно з класифікацією побічних ефектів часто виникає порушення сну, парестезії, головна біль, сухість слизової оболонки очей, різноманітні шлунково-кишкові розлади, збільшення білірубіну та АЛТ, АСТ у крові пацієнта, транзиторна тромбоцитопенія. У зв'язку з чим пацієнт отримує **тромбоцитарну масу**.

Олімель N9E - білково-жирова поживна суміш збагачена електролітами.

Взаємодія лікарських засобів:

Фармакокінетичної взаємодії **такролімусу** з ЛЗ, які отримував пацієнт Х., не відзначалося.

Аналізуючи фармакодинамічну взаємодію такролімусу можна зробити висновок:

1. Спільний прийом з ванкомицином, колістиметату натрію, ацикловіром викликає ризик наростання негативного впливу на нирки.

Крок 5. Визначене лікування та інформація для пацієнта.

Усі побічні ефекти, взаємодія такролімусу з усіма переліченими препаратами, що зазначені в інструкції МОЗ України, є *передбаченими*.

Заздалегідь потрібно повідомити пацієнта про небажані наслідки цих ЛЗ.

Крок 6. Схема контролю, візитів та спостережень.

Після трансплантації печінки період реабілітації становить 3-6 місяців. Слід дотримуватися прийому імунодепресантів під наглядом лікаря, слідкувати за дієтою та регулярно займатися фізичними вправами.

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

ДОДАТКИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
СТУДЕНТСЬКЕ НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО ІМЕНІ О. А. КИСЕЛЯ



КОНКУРС З КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

Сертифікат

№ 61

нагороджується

СКОПЕНКО ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА

Земсков С.В.

ПРОРЕКТОР З НАУКОВОЇ РОБОТИ ТА ІННОВАЦІЙ,
Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР

Хайтович М.В.

ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА
КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ, Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР

Савчук М.С.

ГОЛОВА РАДИ СНТ ІМЕНІ О.А. КИСЕЛЯ

12-13 грудня, 2023 року
м. Київ, Україна