

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичний
кафедра фармакології та фармакотерапії**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «АНАЛІЗ ПОБІЧНОЇ ДІЇ ТА ОСОБЛИВОСТІ
ПРОВЕДЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ПРИ ВІДПУСКУ
ПРЕПАРАТІВ ЗАЛІЗА»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс19(4,6з)-02а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Марина КАЛЕНИК

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармакології та фармакотерапії, к.мед.н., доцент
Марина САВОХІНА

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичного менеджменту та маркетингу,
д.фарм.н., професор Оксана ТКАЧОВА

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена аналізу інформації щодо принципів й особливостей раціонального застосування ферумовмісних препаратів. Кваліфікаційна робота присвячена моніторингу побічних реакцій ферумовмісних препаратів, асортименту препаратів заліза на фармацевтичному ринку України протягом 2023 року, аналізу доказової бази клінічної ефективності та безпеки препаратів заліза.

Робота викладена на 45 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, чотирьох розділів власних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 6 таблицями, містить 30 джерел наукової літератури.

Ключові слова: фармацевтична опіка, препарати заліза, побічні реакції, клінічна ефективність, доказова база.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the analysis of information on the principles and features of the rational use of ferrum-containing preparations. The qualification work is dedicated to the monitoring of adverse reactions of ferrum-containing drugs, the assortment of iron drugs on the pharmaceutical market of Ukraine during 2023, the analysis of the evidence base of the clinical effectiveness and safety of iron drugs. The work is presented on 45 pages of printed text and consists of an introduction, four sections of own research, general conclusions, and a list of used sources. The work is illustrated with 6 tables, contains 30 sources of scientific literature.

Key words: pharmaceutical care, iron preparations, side effects, clinical effectiveness, evidence base.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ЗАЛІЗОДЕФИЦИТНОЇ АНЕМІЇ.....	9
1.1. Етіопатогенез, діагностика, клінічні прояви залізодефіцитної анемії.....	9
1.2. Принципи лікування залізодефіцитної анемії.....	10
1.3. Антианемічні лікарські засоби: фармакологічні групи, їх загальна характеристика, механізми дії, побічні реакції, застосування.....	13
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	17
РОЗДІЛ 3 ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	19
3.1. Деякі аспекти фармацевтичної опіки хворих при відпуску препаратів заліза, урахуваючи принципи їх раціонального застосування.....	19
3.2 Моніторинг побічних реакцій препаратів феруму: аналіз карт- повідомлень про побічні реакції на препарати феруму.....	26
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ, ДОКАЗОВОЇ БАЗИ ПРЕПАРАТІВ ЗАЛІЗА. НАЯВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ ЗАЛІЗА У МЕДИКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ДОКУМЕНТАХ.....	37
4.1 Аналіз асортименту та цін на препарати заліза.....	37
4.2 Аналіз доказової бази препаратів заліза при лікуванні анемії.....	39
4.3 Аналіз наявності препаратів заліза у медико-технологічних документах, що регламентують фармакотерапію анемій.....	40
ВИСНОВКИ.....	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	46
ДОДАТКИ	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- БНФ – Британський національний формуляр;
- ВК – виразковий коліт;
- ВР – відносний ризик;
- ДЕЦ – Державний експертний центр;
- ДІ – довірчий інтервал;
- ДФЛЗ – Державний формуляр лікарських засобів;
- ЛЗ – лікарський засіб;
- МТД – медико-технологічні документи;
- ЗДА – залізодефіцитна анемія;
- МСV – об'єктивним показником діаметра еритроцитів та використовується в диференціальній діагностиці анемії;
- МНН – міжнародна назва;
- ТН – торгові найменування;
- ПР – побічні реакції;
- СР – середня різниця;
- УКПМД – Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги;
- ХК – хвороба Крона.

ВСТУП

За даними ВООЗ, у світі 1.6 мільярда людей страждає різними видами анемії, а це приблизно 25% нашої планети. Кожен 4-й може страждати цим захворюванням і навіть не здогадуватися про проблему [5].

Найчастішою причиною зниження гемоглобіну (близько 90%) є анемія, спричинена дефіцитом заліза або так звана залізодефіцитна анемія (ЗДА) [27]. Тому, при виявленні низького гемоглобіну, перш за все, потрібно встановити чи виключити його найчастішу причину – дефіцит заліза в організмі.

Залізо є одним з основних структурних елементів гемоглобіну, без якого він не здатний переносити кисень. Разом із тим, це один із найважливіших елементів, необхідних для нормальної роботи організму. Окрім участі в утворенні гемоглобіну, залізо необхідне для нормальної передачі нервових імпульсів (щоб організм міг думати), хорошого імунітету (щоб рідше хворіти), для нормального функціонування бар'єрних механізмів (щоб була міцна та цілісна шкіра, волосся та нігті). Загалом, залізо входить до складу понад 70 різноманітних ферментів, цитохромів та інших сполук. Функцій залізо виконує дуже багато, але основна з них – дихальна, тобто утворення гемоглобіну [2, 3, 6].

Серед вікових груп населення анемія також розподілена нерівномірно. Так, наприклад, у світі серед дітей дошкільного віку на анемію страждає близько 47,4%. До регіонів з найбільшим поширенням анемії належать Африка (67,6%) та Південно-Східна Азія (65,5%). В східній частині Середземномор'я поширеність анемії становить 46%, в інших регіонах Всесвітньої організації охорони здоров'я близько 20% (Північна та Південна Америка, Європа та Західна частина Тихого океану) [25].

Серед вагітних жінок поширеність менша; однак поширення анемії в регіонах має таку ж тенденцію, яка відмічається серед дітей дошкільного віку. Окрім того, глобальна поширеність анемії серед дітей шкільного віку

становить 25,4%, серед чоловіків 12,7%, а серед людей літнього віку 23,9%. Левова частка анемії в світі припадає на залізодефіцитну анемію (ЗДА) [3].

При формуванні оптимального асортименту лікарських засобів для терапії залізодефіцитної анемії необхідно, перш за все, інтегрувати дані щодо їх клінічної ефективності, заснованої на швидкості усунення симптомів анемії, що дозволить досягти швидкого настання клінічного ефекту.

Фармакотерапія залізодефіцитних анемії заснована на призначенні препаратів заліза [13, 21, 22].

Вищеназване зумовило необхідність проведення аналізу інформації стосовно фармакологічних особливостей, побічних реакцій препаратів заліза, аналізу асортименту ферумовмісних препаратів на фармацевтичному ринку України, аналізу доказової бази та клінічної ефективності препаратів, які найчастіше застосовуються для лікування залізодефіцитної анемії.

Мета дослідження – провести аналіз інформації щодо принципів й особливостей раціонального застосування ферумовмісних препаратів, проаналізувати побічні реакції препаратів заліза у м. Харків та Харківській області за період 2018-2022 рр. та надати рекомендації щодо їх зменшення, провести аналіз асортименту препаратів заліза на фармацевтичному ринку України протягом 2022 року; аналіз доказової бази та клінічної ефективності препаратів заліза.

Завдання дослідження:

- 1) вивчення та аналіз даних літератури щодо етіології, патогенезу та лікування ЗДА;
- 2) аналіз інформації щодо принципів й особливостей раціонального застосування ферумовмісних препаратів;
- 3) аналіз побічних реакцій препаратів заліза у м. Харків та Харківській області за період 2018-2022 рр;
- 4) провести аналіз наявності препаратів заліза у медико-технологічних документах, що регламентують фармакотерапію анемії;

5) провести аналіз доказової бази клінічної ефективності препаратів заліза;

б) проаналізувати асортимент препаратів заліза на фармацевтичному ринку України протягом 2022 року.

Об'єкт дослідження – карти-повідомлення про випадки побічних реакцій ферумовмісних препаратів, асортиментний перелік препаратів заліза у 2022 році, їх кількість, виробники.

Предмет дослідження – побічні реакції ферумовмісних препаратів; препарати заліза, що представлені на фармацевтичному ринку України у 2022 р. групою за АТХ-класифікацією: В: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИСТЕМУ КРОВІ ТА ГЕМОПОЕЗ В03 Антианемічні засоби В03А Препарати заліза.

Методи дослідження. В кваліфікаційні роботі використані метод пасивного фармаконагляду, метод спонтанних повідомлень, метод системного підходу та системного аналізу, системно-аналітичний метод, методи маркетингового аналізу.

Практичне значення отриманих результатів.

У кваліфікаційній роботі вперше був проведений аналіз та узагальнення джерел інформації стосовно препаратів заліза, який дозволив виділити та сформулювати принципи й особливості раціонального застосування ферумовмісних препаратів та рекомендації щодо складання алгоритму фармацевтичної опіки при їх відпуску.

Результати отриманих досліджень можуть бути використані при наданні належної інформації пацієнтам/відвідувачам аптеки або складанні алгоритму фармацевтичної опіки при відпуску ферумовмісних препаратів, що є необхідним, оскільки в проаналізованих нами джерелах інформації цього знайдено не було, що й зумовило доцільність систематизації вищенаведених даних.

У кваліфікаційній роботі більш доповнена тема щодо дослідження препаратів заліза на фармацевтичному ринку України у 2022 році, проведено

аналіз побічних реакцій ферумовмісних препаратів за 5 років для прийняття рішення лікарями щодо вибору препаратів заліза для оптимізації безпеки фармакотерапії ЗДА.

Наукова новизна. Вперше проведена систематизація джерел інформації стосовно препаратів заліза з метою формулювання рекомендацій щодо складання алгоритму фармацевтичної опіки при їх відпуску.

Вперше проаналізовано випадки побічних реакцій ферумовмісних препаратів у м. Харків та Харківській області за період 2018-2022 рр.

Проведено аналіз доказової бази клінічної ефективності ферумовмісних препаратів за даними міжнародних клінічних настанов, систематичних оглядів та клінічних досліджень. Вперше проведено аналіз наявності препаратів заліза у медико-технологічних документах, що регламентують надання медичної допомоги хворим на ЗДА. Проведено аналіз асортименту ферумовмісних препаратів на фармацевтичному ринку України, їх цін, виробників за 2022 рік.

Апробація результатів дослідження і публікації. За результатами кваліфікаційної роботи опубліковані 1 тези доповідей за участю в IV ВСЕУКРАЇНСЬКІЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНІЙ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «YOUTH PHARMACY SCIENCE» 6-7 грудня 2023 року (м. Харків).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота викладена на 45 сторінках, містить 6 таблиць. Робота складається зі вступу, огляду літератури, 2 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел, додатку. Перелік джерел літератури містить 30 найменування, з них 18 – кирилицею, 12 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ

1.1. Етіопатогенез, діагностика, клінічні прояви залізодефіцитної анемії

Залізодефіцитна анемія характеризується зниженням кількості заліза в організмі, внаслідок чого порушується синтез гема, а також синтез білків, що вміщують залізо. При ЗДА спостерігається порушення балансу заліза з перевагою витрат над надходженням [2, 3, 6, 13, 27].

Причини ЗДА: хронічні крововтрати: у жінок репродуктивного віку найчастіше маткові кровотечі (тривалі рясні місячні, дисфункціональні маткові кровотечі, міома матки,), у чоловіків – кровотечі зі шлунково-кишкового тракту, а також кровотечі іншої локалізації; порушення всмоктування заліза при патології шлунково-кишкового тракту; порушення утилізації заліза при ензиматичних дефектах; аліментарний дефіцит заліза внаслідок недостатнього або нераціонального харчування; підвищена потреба в залізі при вагітності, швидкому рості; складний генез – при інфекціях, гормональних порушеннях, пухлинах [13].

Патогенез ЗДА

При патологічних процесах заліза втрачається більше, ніж поглинається, що призводить до виснаження його запасів і надалі до розвитку ЗДА. В інших випадках патогенез пов'язаний із недостатнім надходженням чи засвоєнням заліза. При цьому патогенетично виділяють прелатентну фазу дефіциту заліза (виснаження тканинних запасів заліза, показники крові в нормі, клінічні прояви відсутні), латентну (зниження вмісту заліза в тканинах та зменшення його транспортного фонду, показники крові в нормі) і власне ЗДА (більш виражене виснаження тканинних резервів заліза та механізмів компенсації його дефіциту, відхилення від норми показників крові, клінічні прояви сидеропенічного синдрому та

загальноанемічних симптомів). При дефіциті заліза у відповідь на гіпоксію активуються деякі фактори, що сприяють підвищенню його абсорбції з просвіту кишечника. До них належать цитохром b (фактор дванадцятипалої кишки), двовалентний транспортер металів 1-го типу та феропортин. Печінка синтезує гепсидин – гормон, що впливає на рівень заліза шляхом контролю швидкості його всмоктування та регулювання мобілізації з депо. Активовані янус-кінази 2-го типу та гепсидин можуть зв'язуватися безпосередньо з феропортинами і приводити до зменшення вивільнення заліза, внаслідок чого зменшується еритропоез. Рівень гепсидину знижується під впливом гіпоксії та дії декількох білків, що залучені в еритропоез, зокрема еритропоетину, гомолога протеїну витої гастрюляції 1-го типу та високодиференційованого фактора 15. Гепсидин активується за допомогою запальних цитокінів, наприклад інтерлейкіна 6, незалежно від загального рівня заліза в організмі. Вважають, що цей процес лежить в основі анемії, пов'язаних із хронічними хворобами [11, 13, 27].

1.2. Принципи лікування ЗДА

Лікування включає виявлення і ліквідацію джерела крововтрати. Терапія проводиться, як правило, за допомогою препаратів заліза для перорального застосування (перевага надається засобам двовалентного заліза). Дієтичні добавки, комплекси полівітамінів та мінералів не застосовуються для лікування ЗДА. Прийом пероральних форм препаратів заліза може супроводжуватися побічними реакціями, переважно з боку ШКТ. Щоб зменшити їх вираженість, слід знизити дозу препарату, наприклад приймати таблетки 2-3 рази на тиждень. Більш легкі побічні реакції відмічаються також у разі прийому препаратів на ніч або під час їди. Пацієнтам, яким пероральні форми препаратів заліза протипоказані, або за наявності вираженої побічної реакції на їх вживання призначаються парентеральні препарати заліза. Деяким хворим показане внутрішньовенне введення препаратів заліза.

Парентеральні форми препаратів заліза призначають при ЗДА, яка не відповідає на пероральну терапію. Хоча внутрішньом'язове введення препаратів заліза більш ефективно, ін'єкції є болісними, асоціюються зі стійким забарвленням шкіри в місці ін'єкції, і вони не більш безпечні за внутрішньовенне введення. Доза препарату заліза призначається в перерахунку на елементарне залізо [1, 13, 21, 22].

Підстави для розгляду доцільності внутрішньовенного введення препаратів заліза: задокументована непереносимість пероральних препаратів заліза, недотримання пацієнтом рекомендованого режиму їх прийому, недостатня ефективність лікування; II і III триместри вагітності, післяпологовий період за наявності причин, зазначених вище, або для усунення загрози декомпенсації/переливання еритроцитів; порушення абсорбції в кишечнику, наприклад внаслідок запального процесу в кишечнику; постійна втрата заліза з кров'ю, яка перевищує здатність до абсорбції; клінічна потреба в швидкому відновленні запасів заліза; хронічна хвороба нирок; планове оперативне втручання [25, 26].

Після 21-го дня лікування препаратами заліза проводиться загальний аналіз крові: оцінюється приріст рівня гемоглобіну, який в нормі становить +1 г/л/доб терапії. Позитивна реакція на медикаментозне лікування відмічається при підвищенні рівня гемоглобіну приблизно на 20 г/л від початку лікування. При позитивній реакції на лікування його слід продовжити; щомісяця проводиться загальний аналіз крові. Терапія триває протягом 3 міс після нормалізації гемоглобіну. При тяжкому ступені анемії лікування триває протягом 6 міс. Після закінчення курсу терапії ЗДА з метою поповнення депо заліза в організмі препарати заліза призначаються ще протягом 3 міс. Трансфузія еритроцитів залишається методом лікування анемії, але не є патогенетично обґрунтованою тактикою терапії ЗДА, оскільки не поповнює вичерпаних запасів заліза в

організмі. Цей метод є дорогим та потенційно небезпечним (біологічна безпека компонентів крові не є гарантованою), а тому може застосовуватися лише у разі виникнення станів, що загрожують життю пацієнта (за життєвими показаннями!). Означений метод слід призначати виключно у випадках необхідності надання миттєвої, цілеспрямованої допомоги хворим із анемією високого ступеня тяжкості, яка загрожує функціонуванню органів-мішеней (наприклад при стенокардії, серцевій недостатності, значній гострій кровотечі, яку не вдається зупинити) [12].

З метою прийняття зваженого рішення щодо призначення трансфузії компонентів крові потрібно враховувати наступне: загальну клінічну картину; причину, тривалість і ступінь тяжкості анемії; об'єм та швидкість крововтрати; індивідуальну фізіологічну здатність організму пацієнта компенсувати знижений вміст кисню в крові; супутню патологію; появу симптомів, що вказують на наявність анемічної гіпоксії. Хворим, які страждають на хронічну анемію без серцево-судинних порушень, переливання еритроцитів не показано, якщо рівень гемоглобіну у них не нижче 80-70 г/л і анемія не веде до появи клінічних симптомів ураження органів-мішеней.

Фізіологічні тригери трансфузії еритроцитів при підтримуваній нормоволемії і підтвердженій анемії: кардіопульмональні симптоми: тахікардія; гіпотензія; артеріальна гіпотензія нез'ясованої етіології; задишка; зміни електрокардіограми, характерні для ішемії: депресія або підйом сегменту ST, які вперше виникли; порушення ритму, що вперше виникло; регіонарне порушення скоротливості міокарда за даними електрокардіограми, що вперше виникло.

Рівень захворюваності та смертності серед тяжкохворих пацієнтів, що проходять спостереження і лікування у відділеннях інтенсивної терапії, може бути знижений в результаті застосування обмежувальної

стратегії трансфузій, при якій як цільовий показник використовують концентрацію гемоглобіну від 70 до 90 г/л [4, 5].

1.3. Антианемічні лікарські засоби: фармакологічні групи, їх загальна характеристика, механізми дії, побічні реакції, застосування

АТС класифікація включає: В: ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИСТЕМУ КРОВІ ТА ГЕМОПОЕЗ В03 Антианемічні засоби В03А Препарати заліза [7].

Фармакокінетика

Обмін заліза в організмі людини включає наступні процеси:

1. Всмоктування у кишківнику

Залізо абсорбується переважно у дванадцятипалій і проксимальних відділах прямої кишки. У кишківнику людини із їжі всмоктується приблизно 1-2 мг заліза на добу. Ступінь абсорбції заліза залежить як від його кількості у споживаній їжі, так і від біодоступності [7].

2. Транспорт до тканин (трансферин)

Обмін заліза між тканинними депо здійснюється специфічним переносником – плазматичним білком трансферином. У нормі концентрація трансферина в плазмі складає 250 мг/дл, що дозволяє плазмі зв'язувати 250-400 мг заліза на 100 мл.

3. Утилізація тканинами (міоглобін, гем, негемові ферменти)

Чим вище насичення трансферина залізом, тим вище утилізація заліза тканинами [12].

4. Депонування (феритин, гемосидерин)

У молекулі феритину залізо локалізується усередині протеїнової оболонки (апоферитин), яка може поглинати Fe^{2+} і окисляти його до Fe^{3+} . Синтез апоферитина стимулюється залізом. Гемосидерин є деградованою формою феритину, в якій молекула втрачає частину протеїнової оболонки і денатурується. Більша частина депонованого заліза знаходиться у вигляді

феритину, проте, по мірі збільшення його кількості збільшується його частина у вигляді гемосидерина.

5. Екскреція і втрати

Фізіологічні втрати заліза з сечею, потом, калом, шкірою, волоссям, нігтями не залежать від статі та складають 1-2 мг/добу; у жінок з метрорагіями – 2-3 мг/добу. Добова потреба у залізі для чоловіків складає 10 мг, для жінок – 20 мг, у період вагітності, пологів, лактації добова потреба – до 30 мг.

Ефекти застосування препаратів заліза оцінюються за показниками гемограми: ретикулоцитоз (максимальний – у перший тиждень) – показник стимуляції залізом еритроїдного ростка червоного кісткового мозку; збільшення кількості еритроцитів; підвищення рівня гемоглобіну крові; збільшення кольорового показника крові.

Основними показаннями до застосування препаратів заліза є залізодефіцитна анемія (ЗДА): зниження заліза сироватки крові менше 14,3 мкмоль/л; зниження гемоглобіну менш 100 г/л; еритроцитів менш $4,0 \times 10^{12}/л$. Також препарати заліза можуть застосовуватися при гострих та хронічних важких інфекційних захворюваннях (велика витрата заліза на нейтралізацію токсинів, фіксацію заліза в області запалення) [13, 21, 22].

Протипоказання до призначення препаратів заліза можуть бути абсолютними: будь-яка алергічна реакція на прийом препаратів заліза (слабкість, лихоманка, артралгія, сип, збільшення лімфовузлів); підвищений вміст заліза в організмі (гемолітична анемія, гемохроматоз); порушення засвоєння заліза – псевдозалізодефіцит (апластична анемія унаслідок отруєння свинцем, гіпотиреоз); анемії, викликані дефіцитом вітаміну В₁₂ (анемія Адіссона-Бірмера); гемобластози [13].

Відносні протипоказання: захворювання ШКТ (виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, виразковий коліт, ентерит); хронічні захворювання печінки та нирок; хронічні запальні захворювання.

При застосуванні препаратів заліза можливі побічні реакції та симптоми передозування. Ускладнення, пов'язані з прийомом препаратів заліза, найчастіше пов'язані з передозуванням і діляться на: гострі, які пов'язані з ентеральним прийомом: диспепсичні розлади (нудота, блювота, закрепи); колаптоїдні стани (зміна проникності тканин при введенні великих доз заліза); некроз слизової оболонки кишківника при одноразовому призначенні великих доз заліза перорально; ацидоз; ураження печінки [4]. Пов'язані з парентеральним прийомом: алергічні реакції (найчастіше лихоманка, флебіти, лімфаденіт, проте можливі генералізовані реакції, аж до анафілактичного шоку; ці побічні реакції відмічаються при використанні декстрана заліза; сахарат заліза не викликає анафілактичні реакції, оскільки не містить декстрана); біль за грудиною (масивне надходження заліза в органи кровотворення); почервоніння шиї і обличчя; депігментація шкіри – при тривалому застосуванні; АВ-блокада [4].

Хронічні отруєння виникають при тривалому надмірному введенні заліза – гемохроматоз, відкладення заліза в органах і тканинах, перш за все у печінці та підшлунковій залозі (фіброз, діабет).

При перших ознаках гострого або хронічного отруєння препаратами заліза необхідно припинити введення препарату, а також призначити засоби, які виводять залізо, – катацин кальцію, дісферал, дефероксамін [9].

Взаємодія з іншими речовинами та лікарськими препаратами

Абсорбцію заліза гальмують: таніни, які містяться у чаї. Такий самий ефект при одночасному прийомі викликають препарати: магнію, кальцію, гідроокиси алюмінію (антацид – знижує секрецію шлункового соку, який необхідний для всмоктування заліза), а також антибіотики деяких груп: тетрациклін, левоміцетини (утворюють комплексні сполуки, які зменшують всмоктування і антибіотиків і заліза). Аскорбінова, лимонна, янтарна, яблучна кислоти, фруктоза, сорбіт, нікотинамід підсилюють всмоктування заліза [8].

Висновки до розділу 1

1. В даному розділі наведені дані літератури щодо етіопатогенезу, клініки та принципів лікування залізодефіцитної анемії.
2. В першому розділі наведені фармакологічні групи препаратів для лікування залізодефіцитної анемії, їх загальна характеристика, механізми дії, побічні реакції, показання до застосування.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В якості об'єктів дослідження були обрані лікарські засоби, які використовуються для фармакотерапії залізодефіцитної анемії, а саме – препарати заліза, що представлені на фармацевтичному ринку України, та випадки побічних реакцій препаратів заліза, на які надійшли карти-повідомлення про побічну реакцію (ПР) у закладах охорони здоров'я у м. Харків та Харківській області за 2018-2022 рр.

За цей період в Управління фармаконагляду ДУ «Державний експертний центр МОЗ України» було відправлено 10160 карт-повідомлень про усі випадки ПР лікарських засобів з лікувальних закладів м. Харків та Харківській області.

Інформація про ПР була зібрана шляхом пасивного фармаконагляду за допомогою методу спонтанних повідомлень з карт-повідомлень про побічну реакцію лікарського засобу при його медичному застосуванні з даних, що були надані лікарями, фармацевтами, фельдшерами, медичними сестрами (далі – працівники з медичною та/або фармацевтичною освітою) всіх закладів охорони здоров'я незалежно від форм власності.

Метод спонтанних повідомлень дозволяє залучити населення; здійснити контроль побічних реакцій всіх лікарських засобів, які дозволені до медичного застосування в Україні.

Карта-повідомлення про побічну реакцію та/або відсутність ефективності лікарського засобу при його медичному застосуванні – це форма, за якою працівники з медичною та/або фармацевтичною освітою і та заявники повідомляють про будь-які випадки побічних реакцій та/або відсутність ефективності лікарських засобів.

Аналіз асортименту лікарських засобів проводили протягом 2023 року за даними Державного реєстру ЛЗ України [15], Компендіуму on-line [16]. Роздрібні ціни на препарати заліза аналізували за даними онлайн-сервісу

Tabletki.ua, який надає інформацію про наявність лікарських засобів у вітчизняних аптеках та роздрібні ціни.

На наступному етапі був проведений аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки препаратів заліза для лікування залізодефіцитної анемії. Для аналізу клінічної ефективності та безпеки використовували відому базу даних доказової медицини: MedLine, що доступна безкоштовно через website PubMed [17].

Останнім етапом даної роботи став «формальний» VEN-аналіз, що дозволяє розділити досліджувані препарати на життєво необхідні – група V (англ. Vital – життєво важливі), тобто включені в медико-технологічні документи (МТД), а також, другорядні лікарські засоби – група N (англ. Non-essentials – неважливі) – не включені в МТД. «Формальний» VEN аналіз проводили за наявністю засобів для лікування залізодефіцитної анемії у наступних МТД: Державний формуляр лікарських засобів (ДФЛЗУ, 15 випуск) [18], Національний перелік основних ЛЗ України (оновлений у 2023 р.) [19], Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) на залізодефіцитну анемію (2015 р.) [1], Настанова Залізодефіцитна анемія (2018 р.) [14], Британський національний формуляр (БНФ), 84 випуск (2023 р.) [20].

РОЗДІЛ 3

ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Деякі аспекти фармацевтичної опіки хворих при відпуску препаратів феруму, ураховуючи принципи їх раціонального застосування

Препарати феруму (заліза) за своїм впливом на організм нагадують двосічний меч: повертають здоров'я пацієнтам із залізодефіцитною анемією (ЗДА), але можуть бути причиною отруєння та навіть смерті у разі передозування. Тому вкрай важливим є саме раціональне застосування ферумовмісних препаратів, ураховуючи як екзогенні, так і ендogenous фактори, що впливають на їхню фармакодинаміку та фармакокінетику.

Співробітнику аптеки потрібно знати, як правильно допомогти підібрати відвідувачу аптеки препарат феруму з огляду на симптоматику, вік, харчові звички, загальний стан організму, паралельний прийом інших ліків, фінансові можливості, що в підсумку буде сприяти підвищенню ефективності та безпечності терапії. З огляду на це, враховуючи проаналізовані дані спеціальної літератури та інтернет-ресурсів, доцільним є виділити кілька аспектів та рекомендацій, на які потрібно звернути увагу пацієнта при відпуску препаратів, що містять ферум.

Отже, наведемо нижче відомості, що будуть корисні під час надання належної інформації пацієнту при відпуску препаратів феруму, а також можуть бути використані під час фармацевтичної опіки (безрецептурні препарати).

1. Необхідно звернути увагу відвідувача аптеки на те, чи дійсно у нього наявні симптоми дефіциту феруму та чи поставлений діагноз анемії, оскільки дуже важливо зрозуміти: для чого потрібен препарат (для профілактики чи лікування).

Наприклад, відомо, що ферумовмісні препарати в низьких дозах застосовують для ліквідації залізодефіциту без анемії, профілактики анемії у

вагітних та інших осіб із групи ризику. Доза препарату до 17 мг на добу в перерахунку на елементарний ферум вважається безпечною для людини і не викликає передозування. Тому за потреби провізор може рекомендувати безрецептурні полівітамінно-мінеральні комплекси із дозою феруму менше 17 мг/день відвідувачам аптеки, що не вживають м'яса або перебувають у зоні підвищеного ризику розвитку ЗДА з інших причин.

Доцільно звернути увагу пацієнта, що первинна профілактика ЗДА проводиться у таких групах ризику: жінки в період вагітності та лактації (декретований контингент!), дівчатка-підлітки і жінки з рясними та тривалими менструаціями, донори.

Для таких груп пацієнтів існують рекомендації ВООЗ щодо підтримки та профілактики дефіциту феруму в організмі.

2. Фармпрацівнику варто знати, що у значно більших дозах входить ферум у препарати для лікування анемії.

Рекомендованою середньою добовою дозою для дорослої людини для лікування ЗДА є 100 – 200 мг елементарного феруму на добу. При цьому, виявлено дозозалежний парадокс: у міру збільшення разової дози від 40 до 400 мг кількість феруму, що всмоктується, зменшується з 30–35% до 5–7%. Отже, правильний підбір та контроль дози, як завжди, дуже важливий.

3. Активність всмоктування феруму значною мірою залежить від лікарської форми.

Ферумовмісні лікарські засоби випускають у різних лікарських формах, наприклад, у вигляді таблеток, зокрема, жувальних, капсул та розчинів для перорального прийому чи парентерального (внутрішньом'язового чи внутрішньовенного) введення. Основним компонентом завжди є ферум – у вигляді двовалентних солей чи тривалентне у вигляді комплексів, яке комбінують із різними речовинами (частіше з вітамінами та мікроелементами), що покращують його засвоєння чи зменшують побічні ефекти.

Визначення шляху введення ферумовмісних лікарських засобів є першочерговим завданням. У пріоритеті таблетки, розчини та сиропи, тобто препарати для перорального застосування (якщо можливо, це перший вибір!), адже таке лікування є більш безпечним і пацієнт може проводити його в домашніх умовах.

Внутрішньовенне (чи внутрішньом'язове) введення ферумовмісних лікарських засобів рекомендоване лише тоді, коли анемія розвинулася внаслідок нездатності організму засвоювати ферум із кишківника (синдром мальабсорбції), при недостатній відповіді на препарати феруму після 3 тижневої терапії або при важкій непереносимості пероральних препаратів (згідно наказу МОЗ №709 від 02.11.2015)

Краще всмоктуються і проявляють виражений лікувальний ефект препарати феруму у рідкій лікарській формі (розчини для перорального застосування, краплі, сиропи), що найчастіше є препаратами вибору також і в педіатричній практиці.

4. Пацієнта потрібно попередити про побічні ефекти препаратів феруму. Чинником, що суттєво обмежує ефективність лікування ЗДА пероральними формами препаратів, є побічні ефекти: нудота, біль у животі, здуття, діарея, закрепи, які зумовлені здатністю іонізованих форм феруму подразнювати слизову оболонку ШКТ. Саме небажані реакції знижують прихильність пацієнтів до лікування, що в кінцевому результаті призводить до припинення прийому препаратів взагалі. Інтенсивність прояву цих ефектів прямо пов'язана із вмістом феруму у них: чим більше елементарного феруму на один прийом отримує хворий, тим більш вираженою буде диспепсична реакція. При зниженні добової дози елементарного феруму інтенсивність та частота побічних ефектів пропорційно зменшуються.

Тому пацієнтам із поганою переносимістю ферумовмісних препаратів рекомендують зменшити дозу елементарного феруму на прийом та частоту прийомів, чи приймати препарати в інтермітуючому режимі – по 100 мг елементарного феруму 2-3 рази на тиждень.

Також знижується частота побічних ефектів при прийомі цих препаратів з їжею (але до 40 % знижується і засвоюваність феруму!).

При непереносимості солей феруму двовалентного може бути доречним перехід на комплексні препарати тривалентного феруму, що зазвичай переносяться краще. Але доцільно звернути увагу пацієнта, що при виборі щадних схем лікування відновлення рівня гемоглобіну та поповнення депо феруму в організмі може відбуватися повільніше.

Препарати тривалентного феруму, що містять його гідроксид у вигляді полімальтозного або сахарозного комплексу, викликають менше диспепсичних проявів, ніж солі двовалентного феруму. Перевагами лікарських засобів цієї групи є незалежність їх прийому від вживання їжі та вкрай низький ризик передозування. Проте, лікування лікарськими засобами цієї групи може тривати довше, отже і коштуватиме, можливо, суттєво дорожче.

Питання доцільності застосування ретардованих (зі сповільненим вивільненням) форм препаратів феруму залишається суперечливим. Доведено, що застосування феруму у лікарських формах з уповільненим вивільненням або у вигляді хелатних сполук, є більш безпечним і рідше викликає побічні реакції та інтоксикацію. Проте, основна маса феруму всмоктується у верхніх відділах кишківника, тоді як згадані препарати частину феруму вивільняють лише в нижніх відділах кишківника, звідки воно просто виводиться назовні. Тому майже неможливо точно визначити дозу феруму, яке засвоюється із такого препарату, бо вона залежить від інтенсивності перистальтики кишківника.

Легко відтитрувати максимальну переносиму дозу феруму чи призначити необхідну дозу для дитини дозволяє рідка лікарська форма препарату для перорального застосування. Ці препарати доречні при порушеному ковтанні. При відпуску таких лікарських засобів слід попередити про їх здатність викликати стійку пігментацію зубів (її можна усунути професійним відбілюванням у стоматолога). Доречно порадити

пацієнту приймати ліки на спинку язика (якщо це краплі) або пити розчин через трубочку.

Отже, вибір лікарської форми препаратів має принципове значення для визначення їх ефективності та переносимості. Знаючи такі особливості, фармацевт може істотно допомогти з вибором препарату та його лікарської форми.

Важливо попередити про здатність препаратів феруму для перорального застосування забарвлювати кал у темний (аж до чорного) колір (пацієнт може помилково трактувати діарею і зміну кольору калу як ознаки шлункової кровотечі).

Після парентерального введення іонізованих препаратів феруму є ризик виникнення тяжких побічних ефектів: від транзиторних форм до шоку, навіть до смерті внаслідок проникнення еритроцитів у тканини мозку, серця, легенів. Можливі також алергічні реакції, флеботромбози, абсцеси, гемосидероз. При внутрішньом'язовому введенні іонізованих препаратів феруму можливе утворення болючих інфільтратів у місці ін'єкції, які повільно розсмоктуються. При внутрішньовенному введенні іонізованих препаратів феруму спостерігається почервоніння обличчя, шиї, серцебиття, стискаючий біль у грудній клітці, у попереку; різко знижується артеріальний тиск.

5. Провізор має попередити відвідувача аптеки, що у разі підозри на передозування препаратами феруму потрібно негайно звернутися за медичною допомогою – специфічне лікування слід розпочати якомога раніше, не чекаючи появи ознак отруєння.

При гострій інтоксикації препаратами феруму необхідно призначати антидот десферал (60–80 мг/кг на добу в/м або в/в), а також унітіол (відновлює функцію сульфгідрильних груп ферментів), тетацин кальцію. Слід обов'язково попередити відвідувача аптеки, що при переході на парентеральне лікування прийом пероральних засобів слід припинити у зв'язку із високим ризиком отруєння ферумовмісними сполуками.

Категорично заборонено регулярно приймати високі дози феруму понад 6 місяців, бо це може призвести до хронічного отруєння.

Провізору при відпуску препарату також доцільно наголосити пацієнту на необхідність правильного зберігання ліків (тому що, як правило, ферумовмісні препарати люди рідко трактують як смертельно небезпечні). Додатковим заходом безпеки може бути відпуск пацієнтам, які живуть із малими дітьми, препаратів, що не містять цукру та у пляшках із кришкою, що має захист від відкривання дітьми.

6. Препарати феруму: сумісність з іншими ліками та продуктами харчування.

Для досягнення максимального ефекту пацієнту рекомендують приймати препарати натще, запиваючи водою, апельсиновим соком чи морсом із журавлини, оскільки вітамін С покращує засвоєння феруму і дозволяє використовувати менші дози, а також зменшити прояви побічних реакцій. Також одночасний прийом бурштинової, піровиноградної кислот сприяє іонізації солей феруму, а солі міді, марганцю та фруктоза стимулюють його всмоктування.

Краплі, сироп та розчин для перорального застосування можна змішувати з фруктовими та овочевими соками або з безалкогольними напоями.

Проте, молоко, йогурт, сир, яйця, чай, кава, рис, злаки, висівки та цільнозерновий хліб погіршують засвоєння феруму, тому споживати їх можна не раніше, як за 1-2 години після прийому ферумовмісних препаратів навіть тоді, коли лікар дозволив приймати ферум з їжею.

Ферум може погіршувати всмоктування, а відповідно і біодоступність та ефективність цілого ряду препаратів: леводопи, левотироксину, метилдопи, біфосфонатів, а також антибіотиків тетрациклінового ряду та фторхінолонів. Тому ферумовмісні препарати слід приймати за 2 години до чи через 2 години після прийому перерахованих лікарських засобів, а у випадку тетрациклінів інтервал після їх прийому має складати 4 години.

У свою чергу, препарати, що знижують кислотність шлункового соку, зокрема інгібітори протонної помпи (омепразол, лансопразол) чи антациди та препарати кальцію, можуть погіршувати всмоктування феруму і, відповідно, збільшувати тривалість лікування, тому їх приймають не раніше, як через 2 години після ферумовмісних засобів.

Погіршується всмоктування феруму при дисбактеріозі, і відповідно, сприяють його всмоктуванню пробіотики. Також слід пам'ятати, що препарати феруму несумісні з серцевими глікозидами, а левоміцетин, метотрексат, триамтерен, дисульфірам гальмують протианемічний вплив препаратів феруму.

Препарати феруму та НПЗП взаємно посилюють подразнювальну дію на слизову оболонку шлунка та кишечника.

Про все це слід попередити пацієнта!

7. Застосування гематотоксичних ліків: парацетамол, метамізол натрію, алопуринол, гентаміцин, ПАСК, нітрофурани, фуросемід тощо - здатне погіршувати (мають гематотоксичну дію) стан пацієнта при анемії, що повинно бути враховано, а фармпрацівнику, відповідно, варто попередити відвідувача аптеки при відпуску препарата феруму про небезпеку застосування таких ліків при анемії (особливо, про парацетамол та метамізол, які є безрецептурними).

8. Рекомендації щодо режиму застосування.

Пероральні препарати феруму приймають переважно за 1 год до або через 2 год після їди, але при виникненні диспепсичних явищ їх рекомендують приймати разом з їжею. При цьому слід зауважити, що пероральні препарати, які містять феруму сульфат, феруму фумарат, феруму хлорид, зазвичай приймають за 30 хв до їди, а гідроксидполімальтозний комплекс феруму тривалентного — під час їди або відразу після неї.

Таблетки ковтають, не розжовуючи, запивати їх можна невеликою кількістю води або фруктового соку (як було згадано вище), який містить аскорбінову кислоту.

Одночасно з препаратами хворі повинні отримувати повноцінне харчування, тваринні білки у вигляді м'ясних продуктів (м'ясо великої рогатої худоби, печінка), оскільки в них міститься ферум у формі гема.

Лікування має бути тривалим (місяці) і продовжуватися ще 2-3 місяці після нормалізації рівня гемоглобіну (для поновлення запасів феруму в організмі), оскільки клінічні ознаки поліпшення стану хворих спостерігаються набагато раніше, ніж нормалізація вмісту гемоглобіну, що потрібно враховувати та не зупиняти швидко лікування. Отже, тривалість лікування ЗДА - від 2-3 місяців до 1 року.

9. Протипоказання та особливі застереження при прийомі препаратів феруму. Препарати феруму слід вживати під наглядом лікаря, з контролем загального аналізу крові. Основними протипоказаннями є алергічні реакції, гіпохромні анемії з нормальним вмістом феритину, гемолітичні анемії тощо.

Важливо знати, що препарати феруму не призначають дітям на фоні запалення (кумуляують у вогнищі запалення).

Отже, проведений аналіз та узагальнення джерел інформації дозволив виділити та сформулювати принципи й особливості раціонального застосування ферумовмісних препаратів та рекомендації щодо складання алгоритму фармацевтичної опіки при їх відпуску.

Таким чином, все вищевикладене може бути використане при наданні належної інформації пацієнтам/відвідувачам аптеки або складанні алгоритму фармацевтичної опіки при відпуску ферумовмісних препаратів, що є необхідним, оскільки в проаналізованих нами джерелах інформації цього знайдено не було, що й зумовило доцільність систематизації вищенаведених даних.

3.2. Моніторинг побічних реакцій препаратів феруму: аналіз карт-повідомлень про побічні реакції на препарати феруму.

Відомо, що препарати, які містять ферум та застосовуються для лікування ЗДА, можуть спричиняти досить багато побічних ефектів [4, 6, 9].

Залежно від лікарської форми, дози, шляху введення та хімічного складу ферумовмісної сполуки кількість, частота, види та ступінь прояву побічної дії препаратів варіює. Отже, переносимість різних ферумовмісних ліків відрізняється. Оптимальна фармакотерапія ЗДА, як і будь-якого іншого захворювання, за можливістю повинна враховувати такі особливості препаратів та забезпечувати досягнення значного ефекту при мінімальних проявах побічних явищ. З метою запобігання та/або мінімізації побічних ефектів препаратів останніми десятиріччями проводиться моніторинг ефективності та безпечності призначуваних ліків (у рамках загального фармаконагляду), одним із методів якого є аналіз карт-повідомлень про ефективність та побічну дію лікарських засобів. Враховуючи це, доцільним було також зібрати та проаналізувати карти-повідомлення про побічну дію ферумовмісних препаратів.

Першим етапом дослідження з моніторингу побічної дії ферумовмісних препаратів став відбір та підрахунок кількості повідомлень про побічні реакції цих лікарських засобів із загальної кількості карт-повідомлень, що надійшли у 2018-2022 рр. із закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) м. Харкова та Харківської області. Так, встановлено, що загальна кількість отриманих карт-повідомлень, що надійшла за цей період, склала 10160 із 142 закладів охорони здоров'я, з яких було відібрано 32 документи, де міститься інформація про побічні реакції на препарати феруму.

При аналізі цих карт-повідомлень з'ясовано, що з них у 2018 р. надійшло 11 карт-повідомлень, у 2019 р. – 4 карти-повідомлення, у 2020 р. – 6 карт-повідомлень, у 2021 р. – 6 карт-повідомлень, у 2022 р. – 5 карт-повідомлень (табл. 3.1), які надалі були використані для більш детального розгляду інформації про ускладнення фармакотерапії ферумовмісними лікарськими засобами.

З отриманих даних про щорічну кількість карт-повідомлень можна зробити висновок, що найбільше сигналів про побічну дію ферумовмісних препаратів було надано у 2018р. (34,4%, тобто навіть трохи більше за третину

від загальної кількості повідомлень), а надалі їх кількість суттєво знизилась (у 1,8-2,8 разу залежно від року у порівнянні з даними за 2018р.).

Крім цього, проведений аналіз дозволив виявити, що серед 4 МНН антианемічних препаратів (препарати феруму) найбільшу частоту побічних реакцій було зареєстровано для феруму сульфату – загалом за п'ять років про це вказано у 17 картах-повідомленнях (53% від загальної кількості карт за проаналізований період). На другому місці, але з досить великим відривом, за цим параметром знаходиться феруму III сахарозний комплекс (10 звернень за весь період), а потім вже, знову з істотною різницею, феруму III полімальтозний комплекс та феруму глюконат, за якими поступило 3 та 2 карти-повідомлення, відповідно. До того ж потрібно відмітити, що у нашому дослідженні феруму сульфат був представлений трьома торговими марками, серед яких найбільша частота інформування про побічну дію була у препарату Сорбіфер Дурулес – 9 повідомлень (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл карт-повідомлень про побічні реакції за МНН на препарати феруму протягом 2018-2022 рр. у ЗОЗ м. Харкова та Харківської області

МНН препаратів феруму (торгова назва)	Кількість карт-повідомлень на препарат				
	2018 р.	2019 р.	2020 р.	2021 р.	2022 р.
Заліза сульфат (Актиферин (краплі оральні, р-н по 30 мл у фл., Меркле ГмбХ, Німеччина)	2	1		1	1
Заліза сульфат (Тардиферон, табл., вкриті оболонкою, 80 мг (П'єр Фабр Медикамент Про- дакшн, Франція))	1	1		1	
Заліза (III) гідроокис сахароз- ний комплекс (Ферок-сид, р-н		1	1	1	1

д/ін., 20 мг/мл по 5 мл (ХЕЛП С.А., Греція))					
Заліза (ІІІ) гідроокис полімальтозний комплекс (Ферумбо, сироп 50мг/мл по 50 мл (ПАТ «НВЦ Борщагівський хіміко-фармацевтичний з-д, Україна))	1				
Заліза глюконат (Тотема, р-н ор. по 10 мл в амп. (Іннотера Шузі, Франція))			2		
Заліза (ІІІ) гідроокис сахарозний комплекс (Суфер, р-н д/ін. 20 мг/мл по 5 мл (Юрія Фарм, Україна))	2	1	1	2	
Заліза (ІІІ) гідроокис полімальтозний комплекс (Мальтофер, табл. жув. 100 мг (Віфор, Швейцарія))			1		1
Сульфат заліза (Сорбіфер Дурулес, табл. 320 мг/60мг по 30, 50 (Фарм. завод ЕГІС, Угорщина))	5		1	1	2
Загальна кількість карт-повідомлень	11	4	6	6	5

Наступним етапом нашого моніторингу побічних реакцій ферумовмісних препаратів за період 2018-2022 р.р. потрібно було проаналізувати види зафіксованих побічних ефектів та частоту їх виникнення залежно від року (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Види та частота побічних реакцій при застосуванні препаратів феруму
протягом 2018-2022 р.р. у ЗОЗ м. Харкова та Харківської області**

Побічні реакції	Кількість зареєстрованих побічних реакцій				
	2018 р.	2019 р.	2020 р.	2021 р.	2022 р.
Нудота	2		2	2	2
Блювання	2			1	2
Здуття живота	2				1
Діарея				1	1
Закреп	1				
Біль у епігастрії та кишечнику	1		1	1	1
Печія			1		1
Головний біль				1	
Запаморочення		1	1	1	
Слабкість		1	1	1	
Тахікардія			1	1	
Зниження АТ до 80/50			1		
Набряк обличчя				1	
Блідість обличчя			1		
Гіперемія	5		1		
Озноб	1			1	1
Підвищення температури тіла до 41 ⁰ С	1			1	1
Пітливість		1			
Важкість у грудній клітці при вдиху				1	1
Відчуття стиснення у	1				

грудях					
Біль та печіння у грудях				1	
Присмак металу у роті	1				
Алергічні реакції у вигляді висипу на шкірі, обличчі, тулубі; зливні висипи, свербіж шкіри	8	1	2	1	3
Загальна кількість повідомлень про ПР	25	4	12	15	14

При порівнянні загальної частоти виникнення побічних явищ у різні роки видно, що найбільша кількість побічних реакцій була відмічена у 2018р. (що корелює з максимальною кількістю отриманих карт-повідомлень у цьому році) та склала 25 згадувань, а найменша кількість була у 2019р. та дорівнювала 4 згадування, що відповідно складає приблизно 36% та 6% від загальної кількості (70) зареєстрованих побічних реакцій.

Загалом слід наголосити, що переважна більшість зафіксованих у наданих картах-повідомленнях побічних реакцій відноситься до несерйозних, які найчастіше виявлялись у вигляді шкірних алергічних реакцій (15 випадків за весь період), гіперемії (6), а також розладів з боку шлунково-кишкового тракту (нудоти (8), блювання (5), болю у ділянці шлунку та кишечника (4)). Рідше (по 3 рази) відмічалися запаморочення, слабкість, озноб, здуття живота. Інші несерйозні ефекти зустрічалися у поодиноких випадках (1-2 рази за весь період спостережень).

Також було відмічено поодинокі випадки більш серйозних ПР, таких як тахікардія (2), зниження АТ до 80/50 (1) та особливо (!) підвищення температури тіла до 41⁰С (3). Але серйозних побічних реакцій, що мали тяжкі та/або летальні наслідки, зареєстровано не було.

Отже, аналіз видів та частоти побічних реакцій на препарати феруму за 2018-2022 рр. показав, що найбільша кількість побічних реакцій за весь період спостереження надійшла у вигляді алергічних реакцій (висип на шкірі, обличчі, тулубі; зливні висипи, свербіж шкіри) (15) та ускладнень з боку ШКТ (нудота, блювання, здуття живота, біль в епігастрії та кішечнику, печія, закреп, діарея) (25), що склало 21% та майже 36%, відповідно, від загальної кількості згадувань усіх випадків побічної дії. Зафіксовані побічні реакції не призвели до додаткової госпіталізації та не спричинили інвалідизації хворих.

Наступним кроком нашої роботи з вивчення побічних ефектів ферумовмісних препаратів був аналіз частоти та видів побічної дії окремих лікарських засобів, що потрапили до нашого дослідження, оскільки зустрілися у картах-повідомленнях за обраний нами період спостережень у ЗОЗ м. Харкова та області.

Так, в результаті узагальнення інформації з карт-повідомлень встановлено (табл. 3.3), що найбільшу частоту (18) та кількість (11) побічних реакцій, види яких описані у попередній таблиці, спричинив препарат Сорбіфер Дурулес (таблетки), а найменшу (як частоту (2), так і спектр побічної дії (2)) - препарат Ферумбо (сироп).

Таблиця 3.3

Розподіл кількості та видів побічних реакцій на препарати феруму за їхніми торговими марками за 5 років у ЗОЗ м. Харкова та Харківської області

Побічні реакції	Кількість зареєстрованих побічних реакцій на препарат							
	Гарди-ферон	Фе-рум-бо	Акти-ферин	Тоте-ма	Маль-тофер	Сорби-фер Ду-рулес	Феро-ксид	Су-фер
Нудота	1		1		1	2	1	2

Пітливість					1			
Важкість у грудній клітці при вдиху	1							1
Відчуття стиснення у грудях					1			
Біль та печіння у грудях							1	
Присмак металу у роті				1				
Алергічні реакції у вигляді висипу на шкірі, обличчі, тулубі; зливні висипи, свербіж шкіри	2	1	1	1	1	5	2	2
Загальна кількість повідомлень про ПР	9	2	10	5	6	18	7	13

Також досить висока частота повідомлень про різноманітні побічні ефекти спостерігалась у препаратів Суфер (розчин для ін'єкцій) й Актиферин

(розчин для прийому всередину) та склала 13 (18,6% від загальної кількості зафіксованих побічних явищ у нашому дослідженні) та 10 (14,3%) випадків, відповідно.

Решта ферумовмісних препаратів викликала різні побічні реакції з частотою 5-9 випадків за весь період наших спостережень.

Отже, слід відмітити, що в ході аналізу отриманих даних з'ясовано, що препарати, які містять сульфат феруму частіше за інші лікарські засоби, представлені в нашому дослідженні, викликають побічні ефекти, оскільки середня частота виникнення побічної дії, розрахована на три препарати: Актиферин, Тардиферон та Сорбіфер Дурулес (лідер за частотою ПР) – склала 12 епізодів. З невеликою різницею за частотою ускладнень (в середньому 10) за ними розташувались ін'єкційні лікарські форми заліза (III) сахарозного комплексу. А найменшу частоту побічних реакцій продемонстрували ферумовмісні препарати на основі заліза глюконату та заліза (III) полімальтозного комплексу. При цьому, якщо порівнювати торгові марки препаратів, що містять однакову діючу речовину (МНН), то можна сказати, що серед препаратів сульфату заліза з істотним відривом за побічними ефектами переважає Сорбіфер Дурулес, а серед препаратів заліза (III) сахарозного комплексу – Суфер. До того ж потрібно зауважити, що результати нашого дослідження здебільшого підтверджуються даними літератури про переносимість різних ферумовмісних препаратів залежно від хімічного складу та лікарської форми [4, 6, 9, 12].

Висновки до розділу 3

1. Проведений аналіз та узагальнення джерел інформації дозволив виділити та сформулювати принципи й особливості раціонального застосування ферумовмісних препаратів та рекомендації щодо складання алгоритму фармацевтичної опіки при їх відпуску.

2. Отримані дані щодо фармакологічних особливостей препаратів заліза можуть бути використані при наданні належної інформації пацієнтам/відвідувачам аптеки або складанні алгоритму фармацевтичної опіки при відпуску препаратів заліза.

3. Під час узагальнення та систематизації отриманої інформації були відібрані карти-повідомлення про побічні явища антианемічних (ферумовмісних) препаратів, проаналізована динаміка побічних реакцій за їх частотою та кількістю за роками та лікарськими засобами, що їх спричинили; зроблені висновки про особливості переносимості розглянутих препаратів.

РОЗДІЛ 4
АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ, ДОКАЗОВОЇ БАЗИ ПРЕПАРАТІВ
ЗАЛІЗА. НАЯВНІСТЬ ЇХ У МЕДИКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ
ДОКУМЕНТАХ

4.1 Аналіз асортименту та цін на препарати заліза.

Препарати заліза за міжнародною АТС-класифікацією належать до групи В03А. Препарати даної групи представлені на фармацевтичному ринку України в обмеженому асортименті: 9 МНН, на основі яких на ринку представлено 32 торгових найменування (ТН).

Отже, у 2023 році на фармацевтичному ринку було нараховано 32 ТН різних форм випуску, із яких 20 ТН вітчизняного виробництва та 12 ТН іноземного виробництва. Серед представлених на ринку ЛЗ співвідношення препаратів вітчизняного виробництва склало 62,5%, а іноземного – 37,5%.

Отримані результати представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Аналіз асортименту препаратів заліза на фармацевтичному ринку
України за 2023 рік

№ п/п	АТС код та МНН препарату	Кількість торгових наймень.	Співвідношення вітч./іноз. ЛЗ	Діапазон цін (мін – макс), грн.
1	В03А А02 Заліза фумарат	1	0/1	182,28-247,80
2	В03А А07 Заліза сульфат	1	0/1	188,05-271,00
3	В03А В02 Оксиду заліза сахарат	1	1/0	37,00-49,00
4	В03А В05 Комплекси	8	6/2	92,23-280,88

	оксиду заліза з полімальтозою			
5	B03A C Препарати заліза для парент. застосування	9	7/2	186,53-3883,00
6	B03A D03 Заліза сульфат + фолієва кислота	1	0/1	106,28-123,00
7	B03A D04 Комплекси заліза оксиду з полімальтозою	2	2/0	17,38-220,31
8	B03A E01 Залізо, вітамін B12 та фолієва кислота	1	1/0	232,33-323,10
9	B03A E10 Різні комбінації	8	3/5	154,83-394,91
Усього препаратів на ринку		32	20/12	37,00-3883,00

При аналізі фармацевтичного ринку України встановлено, що основними представниками закордонних виробників заліза є Угорщина, Франція, Великобританія, Швейцарія, Ізраїль, Македонія.

Діапазон цін на препарати заліза у 2023 р. коливається від 37,00 до 3883,00 грн. за упаковку.

Найдешевшим ЛЗ був ЛЗ Заліза сахарат-Залізне вино, виробництва Українська фармацевтична компанія ТОВ (Україна, Київ), р-н оральний фл. 100 г, а найдорожчим – ЛЗ Феринжект®, виробництва компанії Дельта Медікел (Україна), р-н для в/в ін. 50 мг/мл фл. 2 мл, №5.

Ринок препаратів заліза представлений широким спектром лікарських форм: капсули, таблетки, таблетки пролонгованої дії, краплі оральні, сироп, розчини для в/в інфузій, таблетки для розжовування.

4.2. Аналіз доказової бази препаратів заліза при лікуванні анемії.

Метою даної роботи став аналіз доказової бази ефективності та безпеки найбільш відомих на фармацевтичному ринку препаратів заліза у порівнянні між собою при лікування хворих на залізодефіцитну анемію.

На сьогоднішній день накопичений значний досвід застосування препаратів заліза при лікуванні анемії, як у дорослих так і у дітей. При проведенні даного дослідження необхідно було зрозуміти різницю в ефективності, біодоступності препаратів, у їх побічних ефектах за даними вторинних джерел доказової медицини – систематичних оглядів. Отримані результати представлені у таблиці 4.2.(додатки).

Проведений аналіз 7-ми СО дозволив з'ясувати, що використання лактоферину у комплексі з сульфатом заліза значно збільшує параметри сироваткового заліза та рівня гемоглобіну у хворих на ЗДА. Наразі немає офіційного підтвердження, що препарати сульфату заліза мають певні переваги, але на практиці виявляють значну кількість специфічних для шлунково-кишкового тракту побічних ефектів. При використанні препаратів заліза у вагітних більш переконливі докази користі для внутрішньовенного введення мають препарати сахарози заліза, ніж карбоксимальтози заліза. Також встановлено, що пероральний прийом заліза підвищує рівень гемоглобіну у літніх людей із ЗДА на 0,35 г/дл через 4-6 тижнів, але незрозуміло, чи це принесе це відчутну користь для здоров'я. При порівнянні клінічної ефективності встановлено, що сульфат заліза перевершує полімальтозний комплекс заліза, проте також виявляє більшу кількість побічних ефектів. При використанні двохвалентного сульфату заліза у дітей при лікуванні ЗДА він перевершує трьохвалентний залізо-полімальтозний

комплекс з клінічно значущою різницею в покращенні рівнів гемоглобіну та феритину. Встановлено, що у хворих на запальні захворювання кишечника внутрішньовенне застосування карбоксимальтози заліза (3-х валентне) призводить до зникнення ЗДА у більшій кількості хворих, ніж внутрішньовенне введення сахарози заліза (2-х валентне). Але пероральний прийом залізо-полімальтозного комплексу порівняно з внутрішньовенним введенням може призвести до важких побічних ефектів, що сприятимуть загостренню запалення кишечника. Оскільки в організмі людини основна маса заліза всмоктується у верхніх відділах кишківника, тоді як згадані препарати частину заліза вивільняють лише в нижніх відділах кишківника, звідки воно просто виводиться назовні.

Таким чином, в результаті проведеного аналізу систематичних оглядів встановлено, що препарати заліза мають доведену клінічну ефективність у хворих різного віку, а також у вагітних, але відрізняються між собою особливостями застосування в залежності від шляху введення (в/в та пероральний), а також хімічної структури (3-х валентне та 2-х валентне залізо).

4.3 Аналіз наявності антианемічних ЛЗ у медико-технологічних документах, що регламентують фармакотерапію анемії

Результати порівняльного аналізу наявності препаратів заліза, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України у 5-ти нормативних документах, наведені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Порівняльний аналіз наявності препаратів заліза у нормативних документах

АТС код і МНН препарату	ДФЛЗУ 15 випуск	Нац. перелік основних ЛЗ	УКПМД залізодефіцитна анемія 2015	Настанова Залізодефіцитна анемія, 2018	БНФ, 2023 р.

В03А А02 Заліза фумарат	V	V	V	V	V
В03А А07 Заліза сульфат	V	V	V	V	V
В03А В02 Оксиду заліза сахарат	V	N	V	V	V
В03А В05 Комплекси оксиду заліза з полімальтозою	V	N	V	N	N
В03А С Препарати заліза для парентерального застосування	V	N	V	V	V
В03А D03 Заліза сульфат і фолієва кислота	V	V	V	V	V
В03А D04 Полімальтозний комплекс заліза і фолієвої кислоти	V	N	V	N	N
В03А E01 Залізо, вітамін В12 та фолієва кислота	V	N	V	N	V
В03А E10 Різні комбінації	V	N	V	N	V

Примітка: N відсутній; V наявний препарат в МТД.

До чинного 15 випуску Державного формуляра ЛЗ увійшли всі 9 МНН ЛЗ: заліза фумарат, заліза сульфат, оксиду заліза сахарат, комплекси оксиду заліза з полімальтозою, залізо, вітамін В12 та фолієва кислота та їх різні комбінації.

До національного переліку основних ЛЗ України увійшло всього 3 МНН: В03А А02 Заліза фумарат, В03А А07 Заліза сульфат, В03А D03 Заліза сульфат і фолієва кислота.

Аналіз УКПМД показав, що цей документ включає в себе 9 МНН ЛЗ, рекомендовані для лікування залізодефіцитної анемії: заліза фумарат; заліза сульфат; оксиду заліза сахарат; комплекси оксиду заліза з полімальтозою; препарати заліза для парентерального застосування; заліза сульфат і фолієва кислота; залізо, вітамін В12 та фолієва кислота, різні комбінації.

В Clinical Practice Guideline наведено 5 МНН: В03А А02 Заліза фумарат, В03А А07 Заліза сульфат, В03А В02 Оксиду заліза сахарат, В03А D03 Заліза сульфат і фолієва кислота, В03А С Препарати заліза для парентерального застосування.

Проаналізувавши BNF ми встановили, що в цей документ включено 7 МНН ЛЗ: В03А А02 Заліза фумарат, В03А А07 Заліза сульфат, В03А В02 Оксиду заліза сахарат, В03А D03 Заліза сульфат і фолієва кислота, В03А E01 Залізо, вітамін В12 та фолієва кислота, В03А E10 Різні комбінації, В03А С Препарати заліза для парентерального застосування.

Порівнявши нормативні документи, з'ясували, що 3 МНН (В03А А02 Заліза фумарат, В03А А07 Заліза сульфат, В03А D03 Заліза сульфат і фолієва кислота) увійшли до всіх 5-ти проаналізованих МТД. Також визначили, що ще 2 МНН (В03А В02 Оксиду заліза сахарат, В03А С Препарати заліза для парентерального застосування) увійшли до чотирьох нормативних документів (окрім Національного переліку основних ЛЗ).

До трьох МТД увійшли комбіновані препарати заліза (В03А E01 Залізо, вітамін В12 та фолієва кислота і В03А E10 Різні комбінації). Нажаль, полімальтозні комплекси заліза (В03А В05 та В03А D04) не увійшли ні до Клінічної настанови, ні до БНФ.

У БНФ знайдена інформація щодо Рішення Шотландського лікарського консорціуму (2016 р.) та Рішення Уельської стратегічної групи з лікарських засобів (2017 р.), які не рекомендують використовувати мальтозні комплекси

заліза у вигляді перорального прийому у хворих при запальних захворюваннях кишечника. Використання даних комплексів може викликати загострення запалення кишечника у хворих.

Отже, більшість препаратів заліза мають доведену клінічну ефективність та безпеку, оскільки присутні у більшості нормативних документів. Що стосується полімальтозних комплексів заліза (ЛЗ - Мальтофер, Ферум лек, Акваферрол) – їх потрібно використовувати обережно і не призначати хворим із запальним захворюваннями кишечника.

Висновки до розділу 4

1. Аналіз фармацевтичного ринку препаратів заліза показав, що на ринку у 2023 р. представлено обмежену кількість препаратів (32 торгові назви) для забезпечення лікування хворих на залізодефіцитну анемію. Препарати мають широкий діапазон цін (37,00-3883,00), що дозволяє зробити вибір залежно від фінансових можливостей хворих на анемію.

2. Проведений аналіз клінічної ефективності та безпеки препаратів заліза за даними систематичних оглядів дозволив з'ясувати різницю між рівнем клінічної ефективності та безпеки препаратів даної групи. Наразі встановлено, що препарати сульфати заліза при пероральному прийомі мають більшу біодоступність та ефективність, але виявляють і більшу кількість побічних ефектів, ніж препарати заліза для парентерального введення.

3. За результатами формального VEN аналізу встановлено, що більшість препаратів заліза мають доведену клінічну ефективність та безпеку, оскільки присутні у більшості нормативних документів, таких як ДФЛЗУ, БНФ, УКПМД та Клінічна настанова Залізодефіцитна анемія.

ВИСНОВКИ

1. Проведений аналіз та узагальнення джерел інформації дозволив виділити та сформулювати принципи й особливості раціонального застосування ферумовмісних препаратів та рекомендації щодо складання алгоритму фармацевтичної опіки при їх відпуску.

2. Отримані дані щодо фармакологічних особливостей препаратів заліза можуть бути використані при наданні належної інформації пацієнтам/відвідувачам аптеки або складанні алгоритму фармацевтичної опіки при відпуску препаратів заліза.

3. Під час узагальнення та систематизації отриманої інформації були відібрані карти-повідомлення про побічні явища антианемічних (ферумовмісних) препаратів, проаналізована динаміка побічних реакцій за їх частотою та кількістю за роками та лікарськими засобами, що їх спричинили; зроблені висновки про особливості переносимості розглянутих препаратів.

4. Препарати заліза за 2023 рік в більшій мірі були представлені на фармацевтичному ринку в обмеженій кількості (32 ТН) в основному препаратами вітчизняних виробників (62,5%) на основі 9 МНН. Дані ЛЗ мають широкий діапазон цін, що дозволяє оптимізувати витрати на лікування хворих з залізодефіцитною анемією.

5. В результаті проведеного аналізу 7-ми систематичних оглядів, який включав як узагальнені метааналітичні дослідження, так і систематичні огляди показано, що препарати заліза мають доведену клінічну ефективність у хворих різного віку, а також у вагітних, але відрізняються між собою особливостями застосування в залежності від шляху введення (в/в та пероральний), а також хімічної структури (3-х валентне та 2-х валентне залізо). Систематичні огляди клінічної ефективності та безпеки препаратів заліза можуть допомогти клініцистам в оцінці переваг різних форм заліза при лікуванні хворих на залізодефіцитну анемію.

6. Препарати заліза в основному включені до різних нормативних документів, що дає реальні і достатні можливості для застосування їх в клінічній практиці. Проведений «формальний» VEN аналіз показав що 3 МНН (Заліза фумарат, Заліза сульфат, Заліза сульфат і фолієва кислота) увійшли до всіх проаналізованих МТД. Також встановлено 2 МНН (Оксиду заліза сахарат і Препарати заліза для парентерального застосування) увійшли до 4-з із 5-ти нормативних документів (окрім Національного переліку основних ЛЗ). До трьох МТД увійшли комбіновані препарати заліза. Також встановлено, що полімальтозні комплекси заліза не увійшли ні до Клінічної настанови з лікування хворих на ЗДА, ні до БНФ (84 випуск, 2023 р.).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анемії. С. М. Гайдукова, С. В. Видиборець, Л. А. Сивак, І. М. Пясецька. К.: Три крапки, 2005. 312 с.
2. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Несприятливі побічні реакції й контроль безпеки ліків. Посібник з фармаконагляду. К.:КогітоNЦентр, 2004. 200 с.
3. Бичкова О. Ю., Бондаренко І. О. Клінічна фармакологія : Підручник для студентів і лікарів; за загальною редакцією М. І. Яблучанського та В. М. Савченка. Х.: ХНУ ім. В. Н. Каразіна, 2011. 405 с.
4. Британський національний формуляр. URL: <https://nhathuocngocanh.com/wp-content/uploads/2023/05/BNF-84-British-National-Formulary-in-2023.pdf>
5. Виговська Я.І. Анемія хронічних хвороб: патогенез, діагностика, лікування (лекція). Український медичний часопис. 2012. № 6. С. 76–79.
6. Гайдукова С.М. Епідеміологія залізодефіцитних станів, методи їх лікування та профілактики. Київ. 2013. С. 105N109.
7. Гудзенко О.П., Кулдирикаєва К.В. Маркетинговий аналіз вітчизняного ринку антигеморагічних препаратів. Вісник фармації. 2009. №4. С. 64–67.
8. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/>
9. Державний формуляр лікарських засобів. 15 випуск. URL: https://gb.expertus.com.ua/content/attachments/group_10013808/1687252354919.pdf
10. Довідник лікарських препаратів Компендіум. ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИСТЕМУ КРОВІ І ГЕМОПОЕЗ. URL: <https://compendium.com.ua/atc/b/>
11. Довідник лікарських засобів Компендіум станом на 18.11.2023. URL: <https://compendium.com.ua/uk/>

12. ЗМІНИ, що вносяться до Національного переліку основних лікарських засобів постановою Кабінету Міністрів України від 6 січня 2023 р. № 18. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/18-2023-%D0%BF#Text>

13. Мнушко З.М., Шолойко Н.В. Фармакоеконімічний аналіз оптимальної терапії залізодефіцитної анемії. Фармацевтичний журнал. 2008. №1. С. 46–50.

14. Мнушко З. М., Вальдовський А.О. Сегментація потенційних споживачів лікарських препаратів заліза на підставі даних про поширеність залізодефіцитної анемії. Запорізький медичний журнал. 2013. № 4 (79). С. 21N24.

15. Настанова 00315. Залізодефіцитна анемія. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3197>

16. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Залізодефіцитна анемія. 2015.

17. Устінов О.В. Залізодефіцитна анемія: інформація для лікарів і пацієнтів Видавництво «МОРІОН». 2018.

18. ChisholmNBurns M.A., Wells B.G., Schwinghammer T.L. et al. Pharmacotherapy principles & practice. The McGrawNHill Companies, Inc., 2008. 1671 p.

19. MEDLINE Overview (Інтернет-система аналізу та пошуку медичної літератури). URL: https://www.nlm.nih.gov/medline/medline_overview.html

20. Zhao X, Zhang X, Xu T, Luo J, Luo Y, An P. Comparative Effects between Oral Lactoferrin and Ferrous Sulfate Supplementation on Iron-Deficiency Anemia: A Comprehensive Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients*. 2022 Jan 27;14(3):543. doi: 10.3390/nu14030543. PMID: 35276902; PMCID: PMC8838920.

21. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Feb 20;10(2):e0117383. doi: 10.1371/journal.pone.0117383. PMID: 25700159; PMCID: PMC4336293.

22. Rogozińska E, Daru J, Nicolaidis M, Amezcua-Prieto C, Robinson S, Wang R, Godolphin PJ, Saborido CM, Zamora J, Khan KS, Thangaratinam S. Iron preparations for women of reproductive age with iron deficiency anaemia in pregnancy (FRIDA): a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2021 Jul;8(7):e503-e512. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00137-X. PMID: 34171281; PMCID: PMC7612251.

23. Tay HS, Soiza RL. Systematic review and meta-analysis: what is the evidence for oral iron supplementation in treating anaemia in elderly people? *Drugs Aging.* 2015 Feb;32(2):149-58. doi: 10.1007/s40266-015-0241-5. PMID: 25644019.

24. Arulparithi CS, Arunbabu T, Manjani S. Iron Preparations in the Management of Iron Deficiency Anemia in Infants and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian Pediatr.* 2023 Sep 15;60(9):752-758. Epub 2023 May 19. PMID: 37209050.

25. Mohd Rosli RR, Norhayati MN, Ismail SB. Effectiveness of iron polymaltose complex in treatment and prevention of iron deficiency anemia in children: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 2021 Jan 13;9:e10527. doi: 10.7717/peerj.10527. PMID: 33520436; PMCID: PMC7811280.

26. Gordon M, Sinopoulou V, Iheozor-Ejiofor Z, Iqbal T, Allen P, Hoque S, Engineer J, Akobeng AK. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jan 20;1(1):CD013529. doi: 10.1002/14651858.CD013529.pub2. PMID: 33471939; PMCID: PMC8092475.

27. Iron supplements: When and how to take them. Medically reviewed by Kathy W. Warwick, R.D., CDE, Nutrition - By Louise Morales-Brown - Updated on September 24, 2023.

28. Pfeiffer CM, Looker AC. Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1606s–14s.

29. Developing and validating an iron and folic acid supplementation indicator for tracking progress towards global nutrition monitoring framework targets. Geneva: World Health Organization; 2018.

30. Elissa M McDonald, Abbey-Rose E Moore and Felix SF Ram *British Journal of General Practice* 2022; 72 (717): 188-189. **DOI:** <https://doi.org/10.3399/bjgp22X719045>.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Таблиця 4.2

Результати аналізу доказової бази клінічної ефективності та безпеки препаратів заліза за даними систематичних оглядів

№ з/п	Назва дослідження, рік публікації	Отримані результати клінічних досліджень, представлені в систематичних оглядах
1	Порівняльний вплив перорального прийому лактоферину та добавок сульфату заліза на залізодефіцитну анемію: всебічний огляд і мета-аналіз клінічних випробувань, 2022 р. [21]	Мета СО: дослідити, як лактоферин модулює метаболізм заліза, і оцінити порівняльний ефект між лактоферином і добавками сульфату заліза на всмоктування заліза, зберігання заліза, еритропоез і запалення.
<p>Результати: Розміри ефекту були виражені як середня зважена різниця (WMD) і 95% довірчий інтервал з використанням моделі випадкових ефектів. Добавки лактоферину мали кращий вплив на сироваткове залізо (WMD: 41,44 мкг/дл; $p < 0,00001$), феритин (WMD: 13,60 нг/мл; $p = 0,003$) і концентрацію гемоглобіну (11,80 г/дл; $p < 0,00001$), але знижуючий вплив на фракційну абсорбцію заліза (WMD: -2,08%; $p = 0,02$) та рівні IL-6 (WMD: -45,59 пг/мл; $p < 0,00001$) порівняно з сульфатом заліза.</p>		
<p>Висновки: це дослідження підтверджує лактоферин як найкращу добавку до сульфату заліза щодо покращення параметрів сироваткового заліза та рівня гемоглобіну.</p> <p>Враховуючи слабкий вплив лактоферину на всмоктування заліза, протизапальний ефект лактоферину може бути потенційним механізмом пояснення його ефективності на статус заліза та еритропоез.</p>		

2	<p>Додавання сульфату заліза викликає значні побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту у дорослих: систематичний огляд і мета-аналіз, 2015 р. [22]</p>	<p>Мета СО: кількісно визначити ймовірність побічних ефектів ШКТ у дорослих, пов'язаних із сучасним золотим стандартом пероральної терапії залізом, а саме сульфатом заліза.</p>
<p>Результати СО: Було включено 43 випробування за участю 6831 дорослого учасника. Двадцять досліджень (n = 3168) мали групу плацебо, а двадцять три дослідження (n = 3663) мали групу активного порівняння із внутрішньовенним введенням заліза (ВВЗ). Додатки сульфату заліза значно підвищили ризик побічних ефектів ШКТ порівняно з плацебо з відношенням шансів (ВШ) 2,32 [95% ДІ 1,74-3,08, p<0,0001, I2 = 53,6 %] і порівняно з внутрішньовенним прийомом заліза з ВШ 3,05 [95 % ДІ 2,07-4,48, p<0,0001, I2 = 41,6 %].</p> <p>Аналіз підгруп у пацієнтів із ВВЗ показав подібний ефект порівняно з внутрішньовенним введенням заліза (ВШ = 3,14, 95% ДІ 1,34-7,36, p = 0,008, I2 = 0%).</p> <p>Подібним чином, підгруповий аналіз об'єднаних даних із 7 РКД у вагітних жінок (n = 1028) показав статистично значуще підвищення ризику побічних ефектів з боку ШКТ для сульфату заліза, хоча спостерігалася помітна неоднорідність даних (ВШ = 3,33, 95% ДІ 1,19- 9,28, p = 0,02, I2 = 66,1%). Мета-регресія не надала суттєвих доказів зв'язку між досліджуваним побічним ефектом і дозою заліза.</p>		
<p>Висновки СО: ці результати мета-аналізу підтверджують, що сульфат заліза пов'язаний зі значним збільшенням специфічних для шлунково-кишкового тракту побічних ефектів, але не знаходить зв'язку з дозою.</p>		

Продовж. дод. А

3	<p>Препарати заліза для жінок репродуктивного віку із залізодефіцитною анемією під час вагітності (FRIDA): систематичний огляд і мережевий мета-аналіз, 2021 р. [23]</p>	<p>Мета: надати короткий виклад ефективності та безпеки препаратів заліза, які використовуються для лікування залізодефіцитної анемії під час вагітності</p>
<p>З 53 відповідних досліджень (у яких брали участь 9145 жінок), 30 (15 втручань; 3243 жінки) внесли дані в мережевий мета-аналіз щодо гемоглобіну та 15 (дев'ять втручань; 1396 жінок) для феритину сироватки. Порівняно з пероральним сульфатом заліза внутрішньовенне введення сахарози заліза покращувало рівень гемоглобіну (середня різниця 7,17 г/л, 95% ДІ 2,62-11,73; сім досліджень) і сироваткового феритину (середня різниця 49,66 мкг/л, 13 ·63-85·69; чотири випробування), а внутрішньовенне введення карбоксимальтози заліза покращило гемоглобін (середня різниця 8·52 г/л, 0·51-16·53; одне випробування). Доказів для інших втручань порівняно з сульфатом заліза було недостатньо. Найбільш поширеними побічними ефектами пероральних препаратів заліза були шлунково-кишкові ефекти (нудота, блювання та зміна випорожнення). Побічні ефекти спостерігалися рідше при парентеральних препаратах заліза, хоча вони включали місцевий біль, подразнення шкіри та, у рідкісних випадках, алергічні реакції.</p>		
<p>Висновки: препарати заліза для лікування залізодефіцитної анемії під час вагітності відрізняються за ефективністю, з переконливими доказами користі для внутрішньовенного введення сахарози заліза та деякими доказами для внутрішньовенного введення карбоксимальтози заліза. Необхідно враховувати ефективність окремих препаратів перед застосуванням, щоб забезпечити ефективне лікування.</p>		

Продовж. дод. А

4	Систематичний огляд і мета-аналіз: які докази перорального прийому добавок заліза при лікуванні анемії у людей похилого віку? 2015 р. [24]	Мета СО: пероральні добавки заліза широко використовуються у людей похилого віку, незважаючи на спостережні дослідження, які свідчать про їхню неефективність. Метою цього систематичного огляду було визначити, чи ефективна пероральна терапія залізом у літніх людей із залізодефіцитною анемією.
<p>Результати СО: лише 3 дослідження (загалом 440 учасників із середнім віком від 70 до 83 років) відповідали критеріям включення. Мета-аналіз показав, що прийом пероральних добавок заліза підвищує рівень Hb більше, ніж плацебо або відсутність лікування після 4-6 тижнів лікування (середня різниця 0,35 г/дл, 95% ДІ 0,12-0,59, $p = 0,003$). Не було статистично значущих відмінностей у побічних ефектах, тривалості госпіталізації або смертності. Обмеження: лише одне з трьох досліджень було присвячено літнім людям, і в усіх дослідженнях брали участь пацієнти в ортопедичних умовах. Середній вік учасників був різним, а також відрізнялися дозування та частота прийому сульфату заліза.</p>		
<p>Висновки СО: пероральний прийом заліза підвищує рівень гемоглобіну у літніх людей із залізодефіцитною анемією на 0,35 г/дл через 4-6 тижнів, але незрозуміло, чи це принесе відчутну користь для здоров'я.</p>		
5	Препарати заліза в лікуванні залізодефіцитної анемії у немовлят і дітей: систематичний огляд і мета-аналіз, 2023 р. [25]	На ринку доступні різні терапевтичні препарати заліза, які відрізняються за своїми фармакокінетичними профілями та профілями безпеки. Недостатньо доказів щодо більшої безпеки або ефективності одного над іншим. Мета СО: вивчити вплив препаратів заліза на різні параметри, такі як гемоглобін, середній

Продовж. дод. А

		корпускулярний об'єм (MCV), середній корпускулярний гемоглобін (MCH) і феритин сироватки
<p>Результати СО: в огляд було включено вісім досліджень, що включали загалом 495 дітей. Зведений аналіз показав, що сульфат заліза спричиняє достовірно більше підвищення гемоглобіну порівняно з іншими сполуками заліза [середня різниця (95% ДІ) 0,53 (0,22 до 0,83; P <0,001). Крім того, сульфат заліза перевершує полімальтозний комплекс заліза (ПКЗ) (P <0,001). Проте спостерігалось значне збільшення шлунково-кишкових побічних ефектів при застосуванні сульфату заліза порівняно з ПКЗ (P=0,03). Інші сполуки заліза були більш ефективними, ніж ПКЗ, у підвищенні рівня гемоглобіну (P<0,001). Серед небагатьох досліджень, які оцінювали індекси заліза, такі як MCV, MCH і сироватковий феритин, не було істотної різниці між препаратами заліза (P>0,05).</p>		
<p>Висновки СО: Докази низької якості свідчать про те, що сульфат заліза є більш ефективним, ніж інші сполуки (P<0,001); однак спостерігається збільшення шлунково-кишкових побічних ефектів при застосуванні сульфату заліза.</p>		
6	Ефективність залізо-лімальтозного комплексу в лікуванні та профілактиці залізодефіцитної анемії у дітей: систематичний огляд та мета-аналіз, 2021 р. [26]	Залізодефіцитну анемію (ЗДА) зазвичай лікують препаратами, що містять залізо. Незважаючи на те, що залізо-полімальтозний комплекс (ЗПК) стає все більш прийнятним серед клініцистів, існують суперечливі докази щодо його ефективності в лікуванні ЗДА у дітей. Мета СО: Цей систематичний огляд і мета-аналіз мав на меті оцінити ефективність ЗПК у лікуванні та профілактиці ЗДА у дітей.

Результати СО: Вісім досліджень, які охоплювали 493 рандомізованих пацієнтів, були включені та проаналізовані з використанням трьох груп порівняння. Група порівняння, яку використовували для оцінки ЗПК і сульфату заліза (СЗ) для лікування ЗДА, показала, що ЗПК менш ефективний у підвищенні гемоглобіну (MD -0,81, 95% ДІ -1,08 до -0,53; I² = 48 % , P < 0,001; шість досліджень, 368 учасників; висока достовірність доказів), феритин (MD -21,24, 95% ДІ від -39,26 до -3,23, випадкові ефекти; I² = 65 % , P = 0,020; 3 дослідження, 183 учасники; помірна достовірність доказів) і рівні MCV (MD -3,20, 95% ДІ від -5,35 до -1,05; P = 0,003; одне дослідження, 103 учасники; низька достовірність доказів). Не було різниці у виникненні побічних ефектів між групою ЗПК і СЗ (MD 0,78, 95% ДІ від 0,47 до 1,31; I² = 4%, P = 0,35; три дослідження, 274 учасники; висока надійність доказів).

Висновки СО: Існують докази від помірної до високої вірогідності того, що СЗ перевершує ЗПК з клінічно значущою різницею в покращенні рівнів гемоглобіну та феритину при лікуванні ЗДА у дітей. Не було різниці у виникненні шлунково-кишкових побічних ефектів із високою вірогідністю між групами ЗПК та СЗ. Сукупність доказів не дозволила зробити чіткий висновок щодо ефективності ЗПК із глюконатом заліза та бісгліцинатом заліза у профілактиці та лікуванні ЗДА. Достовірність доказів була низькою. Потрібні достатньо потужні та високоякісні дослідження з великими розмірами вибірки, які оцінюють як гематологічні, так і клінічні результати.

7	Втручання для лікування залізодефіцитної анемії при запальних захворюваннях кишечника, 2021 р. [27]	Поширеність залізодефіцитної анемії у людей із запальним захворюванням кишечника - від 36% до 90% (Kulnigg, 2006). Мета СО: оцінити ефективність і безпеку втручань для лікування залізодефіцитної анемії у людей із запальним захворюванням кишечника.
---	---	---

Результати СО: включили 11 досліджень (1670 рандомізованих учасників), які відповідали критеріям включення. Дослідження порівнювали внутрішньовенне введення сахарози заліза та пероральний прийом сульфату заліза (2 дослідження); пероральний сульфат заліза проти орального полімальтозного комплексу гідроксиду заліза (1 дослідження); пероральний фумарат заліза проти внутрішньовенної сахарози заліза (1 дослідження); внутрішньовенне введення карбоксимальтози заліза проти внутрішньовенного введення сахарози заліза (1 дослідження); ін'єкція еритропоетину + внутрішньовенна сахароза заліза проти внутрішньовенна сахароза заліза + ін'єкція плацебо (1 дослідження); пероральний мальтол заліза проти перорального плацебо (1 дослідження); пероральний мальтол заліза проти внутрішньовенної карбоксимальтози заліза (1 дослідження); внутрішньовенне введення карбоксимальтози заліза проти перорального прийому сульфату заліза (1 дослідження); внутрішньовенний ізомальтозид заліза проти перорального прийому сульфату заліза (1 дослідження); ін'єкції еритропоетину проти перорального плацебо (1 дослідження).

У всіх дослідженнях порівнювали учасників разом із хворобою Крона (ХК) та виразковим колітом (ВК), а також розглядали ряд станів активності захворювання. Основним результатом кількості тих, хто відповів, було визначено підвищення рівня гемоглобіну на 20 г/л у всіх дослідженнях, крім двох, у яких використовувалося збільшення на 10 г/л. В одному дослідженні, у якому порівнювали внутрішньовенне введення карбоксимальтози заліза та сахарози заліза, було знайдено помірно достовірні докази того, що внутрішньовенне введення карбоксимальтози заліза, ймовірно, було кращим за внутрішньовенне введення сахарози заліза, хоча в обох групах були відповіді (150/244 проти 118/239, ВР 1,25, 95). % ДІ від 1,06 до 1,46, кількість необхідних для лікування для додаткового сприятливого результату (NNTB) = 9). В одному дослідженні, у якому порівнювали

пероральний мальтол заліза з плацебо, були отримані докази переваги заліза з низькою достовірністю (36/64 проти 0/64, ВР 73,00, 95% ДІ від 4,58 до 1164,36). Не було інших прямих порівнянь, які б виявили будь-яку різницю в первинних результатах, хоча достовірність була низькою або дуже низькою для всіх результатів через неточність через рідкісні дані та ризик упередженості, коливався від помірному до високого ризику. Найпоширенішим було виникнення серйозних побічних ефектів або таких, що вимагали відміни терапії. У дослідженнях мало повідомлялося про час до ремісії, гістологічні та біохімічні результати. Аналіз усіх препаратів заліза для внутрішньовенного введення та всіх пероральних препаратів заліза показав, що внутрішньовенне введення може призвести до більшої кількості пацієнтів, які відповіли (368/554 проти 205/373, ВР 1,17, 95% ДІ від 1,05 до 1,31, NNTB = 11, низька достовірність через ризик упередженості та непослідовності). Відміна через побічні ефекти може бути більшою при пероральних препаратах заліза порівняно з внутрішньовенними (15/554 проти 31/373, ВР 0,39, 95% ДІ від 0,20 до 0,74, низька достовірність через ризик упередженості, непослідовності та неточності).

Висновки СО: Внутрішньовенне введення карбоксимальтози заліза, ймовірно, призводить до зникнення ЗДА (залізодефіцитної анемії) у більшій кількості хворих, ніж внутрішньовенне введення сахарози заліза. Пероральний прийом заліза (ІІІ) мальтолу може призвести до зникнення ЗДА у більшій кількості людей, ніж плацебо. Ми не можемо зробити висновки щодо того, яке з інших методів лікування є найефективнішим при ЗДА при запальних захворюваннях кишечника через низьку кількість досліджень у кожній області порівняння та клінічну неоднорідність у дослідженнях. Загалом, внутрішньовенне введення заліза, ймовірно, призводить до більшої відповіді у пацієнтів порівняно з пероральним прийомом заліза, з NNTB (кількістю, необхідною для лікування) 11. При

пероральному введенні заліза порівняно з внутрішньовенним введенням заліза може бути більше випадків відміни через такі події. Враховуючи єдину існуючу настанову, яка рекомендує використання внутрішньовенного введення заліза на користь перорального прийому заліза, дослідження для вивчення цього ключового питання однозначно необхідні.

Примітки:

ДІ – Довірчий інтервал - це статистичний інтервал, який використовується для оцінювання діапазону значень, в межах якого, з високою ймовірністю (зазвичай в 95% випадків), знаходиться реальне значення параметра популяції.

ВР – Відносний ризик.

СР – Середня різниця.

ЗДА – залізодефіцитна анемія.

МСV - об'єктивний показник діаметра еритроцитів, використовується в диференціальній діагностиці анемії.

MD – середнє відхилення.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

YOUTH PHARMACY SCIENCE

МАТЕРІАЛИ
ІV ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

6-7 грудня 2023 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2023

рівень цукру в крові, знижуючи після приймального підйом цукру після їжі. Механізм дії інгібіторів альфа-глюкозидази полягає в тому, що препарати гальмують дію ферменту альфа-глюкозидази в товстому кишечнику, що призводить до повільнішого розщеплення складних вуглеводів на прості цукри. Це дозволяє уникнути гострого підвищення рівня цукру в крові після прийому їжі. Найбільш відомими препаратами групи інгібіторів альфа-глюкозидази є акарбоза та міглітол. Акарбоза призначається для контролю рівня цукру в крові після прийому їжі. Міглітол сприяє зниженню після приймального підвищення рівня цукру в крові після їжі. Для лікування ЦД II типу застосовують також інгібітори діпептидил пептидази-4 (DPP-4) або "інгібіторами гліптину". Механізм дії цих препаратів полягає в блокуванні дії ферменту DPP-4, який розщеплює інкретини, такі як глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) та гастрінтестинальний поліпептид (GIP). Ці інкретини відіграють важливу роль у регулюванні рівня цукру в крові після прийому їжі.

Механізм дії тiazолідиндіонів полягає в підвищенні чутливості тканин до інсуліну, що допомагає знижувати рівень цукру в крові у пацієнтів з цукровим діабетом. Представниками цього класу препаратів є розіглітазон (препарат, що сприяє підвищенню чутливості клітин до інсуліну, зменшує опір інсуліну і допомагає контролювати рівень цукру в крові), піоглітазон (допомагає підвищити чутливість клітин до інсуліну).

Висновки. Підсумовуючи вищесказане можна стверджувати, що лікарські препарати для лікування ЦД II типу мають різний механізм дії. Тому вибір лікарського препарату повинен базуватися на індивідуальних особливостях пацієнта: стан здоров'я, супутні патології, рівень цукру в крові та ін.

АНАЛІЗ ДОКАЗОВОЇ БАЗИ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ПРЕПАРАТІВ ЗАЛІЗА

Каленик М.М.

Науковий керівник: Савохіна М.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
marinadoc10@gmail.com

Вступ. За даними ВООЗ, у світі 1.6 мільярда людей страждає різними видами анемії, а це приблизно 25% нашої планети. Кожен 4-й може страждати цим захворюванням і навіть не здогадуватися про проблему. Найчастішою причиною зниження гемоглобіну (близько 90%) є анемія, спричинена дефіцитом заліза або так звана залізодефіцитна анемія (ЗДА). Тому, при виявленні низького гемоглобіну, перш за все, потрібно встановити чи виключити його найчастішу причину – дефіцит заліза в організмі. Залізо є одним з основних структурних елементів гемоглобіну, без якого він не здатний переносити кисень. Разом із тим, це один із найважливіших елементів, необхідних для нормальної роботи організму. Окрім участі в утворенні гемоглобіну, залізо необхідне для нормальної передачі нервових імпульсів (щоб організм міг думати), хорошого імунітету (щоб рідше хворіти), для нормального функціонування бар'єрних механізмів (щоб була міцна та цілісна шкіра, волосся та нігті). Загалом, залізо входить до складу понад 70 різноманітних ферментів, цитохромів та інших сполук. Залізо виконує дуже багато функцій, але основна з них – дихальна, тобто утворення гемоглобіну. Серед вікових груп населення анемія також розподілена нерівномірно. Так, наприклад, у світі серед дітей дошкільного віку на анемію страждає близько 47,4%. До регіонів

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

з найбільшим поширенням анемії належать Африка (67,6%) та Південно-Східна Азія (65,5%). В східній частині Середземномор'я поширеність анемії становить 46%, в інших регіонах Всесвітньої організації охорони здоров'я близько 20% (Північна та Південна Америка, Європа та Західна частина Тихого океану). Серед вагітних жінок поширеність менша; однак поширення анемії в регіонах має таку ж тенденцію, яка відмічається серед дітей дошкільного віку. Окрім того, глобальна поширеність анемії серед дітей шкільного віку становить 25,4%, серед чоловіків 12,7%, а серед людей літнього віку 23,9%. Лівова частка анемії в світі припадає на ЗДА. На сьогоднішній день накопичений значний досвід застосування препаратів заліза при лікуванні анемії, як у дорослих так і у дітей.

Мета дослідження. Метою даної роботи став аналіз доказової бази ефективності та безпеки найбільш відомих на фармацевтичному ринку препаратів заліза у порівнянні між собою при лікуванні хворих на залізодефіцитну анемію.

Матеріали та методи. В роботі був використаний системно-аналітичний метод дослідження.

Результати дослідження. При проведенні даного дослідження необхідно було зрозуміти різницю в ефективності, біодоступності препаратів, у їх побічних ефектах за даними вторинних джерел доказової медицини – систематичних оглядів. Проведений аналіз 7-ми систематичних оглядів дозволив з'ясувати, що використання препарату лактоферин у комплексі з сульфатом заліза значно збільшує параметри сироваткового заліза та рівня гемоглобіну у хворих на ЗДА. Наразі немає офіційного підтвердження, що препарати сульфату заліза мають певні переваги, але на практиці виявляють значну кількість специфічних для шлунково-кишкового тракту побічних ефектів. При використанні препаратів заліза у вагітних більш переконливі докази користі для внутрішньовенного введення мають препарати сахарози заліза, ніж карбоксимальтози заліза. Також встановлено, що пероральний прийом заліза підвищує рівень гемоглобіну у літніх людей із ЗДА на 0,35 г/дл через 4-6 тижнів, але незрозуміло, чи це принесе це відчутну користь для здоров'я. При порівнянні клінічної ефективності встановлено, що сульфат заліза перевершує полімальтозний комплекс заліза, проте також виявляє більшу кількість побічних ефектів. При використанні двохвалентного сульфату заліза у дітей при лікуванні ЗДА він перевершує трьохвалентний залізо-полімальтозний комплекс з клінічно значущою різницею в покращенні рівнів гемоглобіну та феритину. Встановлено, що у хворих на запальні захворювання кишечника внутрішньовенне застосування карбоксимальтози заліза (3-х валентне) призводить до зникнення ЗДА у більшій кількості хворих, ніж внутрішньовенне введення сахарози заліза (2-х валентне). Але пероральний прийом залізо-полімальтозного комплексу порівняно з внутрішньовенним введенням може призвести до важких побічних ефектів, що сприятимуть загостренню запалення кишечника. Оскільки в організмі людини основна маса заліза всмоктується у верхніх відділах кишківника, тоді як згадані препарати частину заліза вивільняють лише в нижніх відділах кишківника, звідки воно просто виводиться назовні.

Висновки. Таким чином, в результаті проведеного аналізу систематичних оглядів встановлено, що препарати заліза мають доведену клінічну ефективність у хворих різного віку, а також у вагітних, але відрізняються між собою особливостями застосування в залежності від шляху введення (в/в та пероральний), а також хімічної структури (3-х валентне та 2-х валентне залізо).



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ГРАМОТА

нагороджується

**Каленик
Марина**

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
фармакології та
фармакотерапії

IV Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE



Ректор Фау
д. фарм. н. проф.



Алла КОТВИЦЬКА

6-7 грудня, 2023 р.,
м. Харків, Україна

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра фармакології та фармакотерапії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
фармакології та
фармакотерапії

Сергій ШТРИГОЛЬ
«01» вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧКИ ВИЩОЇ ОСВІТИ

Марини КАЛЕНИК

1. Тема кваліфікаційної роботи: **«Аналіз побічної дії та особливості проведення фармацевтичної опіки при відпуску препаратів заліза».**
керівник кваліфікаційної роботи: Марина САВОХІНА, к.мед.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «23» жовтня 2023 року № 233
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: кваліфікаційна робота присвячена проведенню аналізу побічних реакцій препаратів заліза у м. Харків та Харківській області за період 2018-2022 рр.. В кваліфікаційній роботі вперше проведено аналіз інформації щодо принципів й особливостей раціонального застосування ферумовмісних препаратів; аналіз наявності препаратів заліза у медико-технологічних документах, що регламентують фармакотерапію анемії. Проаналізована доказова база клінічної ефективності та безпеки препаратів заліза. Вперше проаналізовано асортимент препаратів заліза на фармацевтичному ринку України протягом 2022 року.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури з данної тематики; теоретичне обґрунтування актуальності та доцільності оцінки споживання та доступності на фармацевтичному ринку України препаратів заліза; аналіз побічних реакцій препаратів заліза у м. Харків та Харківській області за період 2018-2022 рр., аналіз інформації щодо принципів й особливостей раціонального застосування ферумовмісних препаратів, аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки препаратів заліза.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): в роботі представлено 6 таблиць.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Марина САВОХІНА доцент закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	01.09.2023 р.	01.09.2023 р.
2	Марина САВОХІНА доцент закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	01.10.2023 р.	01.10.2023 р.
3	Марина САВОХІНА доцент закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	01.11.2023 р.	01.11. 2023 р.
4	Марина САВОХІНА доцент закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	01.12.2023 р.	01.12.2023 р.

7. Дата видачі завдання: «01» вересня 2023 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Видача завдання на кваліфікаційну роботу, складання календарного плану виконання роботи. Визначення теми роботи, мети і завдання дослідження; встановлення об'єкту та предмету дослідження.	Вересень 2023 р.	виконано
2	Пошук, аналітичне опрацювання та накопичення інформаційних джерел, практичних матеріалів у традиційних бібліографічних системах та в мережі Інтернет. Проведення аналізу побічних реакцій препаратів заліза у м. Харків та Харківський обл. за 2018-2022 рр. Аналіз інформації щодо принципів й особливостей раціонального застосування ферумовмісних препаратів. Аналіз наявності препаратів заліза у медико-технологічних документах, що регламентують фармакотерапію анемії	Жовтень 2023 р.	виконано
3	Проведення аналізу асортименту препаратів заліза на фармацевтичному ринку України протягом 2022 року. Аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки препаратів заліза.	Листопад 2023 р.	виконано
4	Аналіз, узагальнення та систематизація одержаних знань, навичок та інформації; оцінка наукової новизни та практичного значення роботи. Підготовка рукопису та оформлення кваліфікаційної роботи.	Грудень 2023 р.	виконано
5	Оформлення роботи та подання до Екзаменаційної комісії	Грудень 2023	виконано

Здобувач вищої освіти

_____Марина КАЛЕНИК

Керівник кваліфікаційної роботи

_____Марина САВОХІНА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 233
по Національному фармацевтичному університету
від 23 жовтня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Каленик Марина Миколаївна	Аналіз побічної дії та особливості проведення фармацевтичної опіки при відпуску препаратів заліза	Analysis of side effects and peculiarities of pharmaceutical care during the release of iron preparations	доц. Савохіна М.В.	проф. Ткачова О. В.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату



Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№122838 від «13» грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Каленик Марини Миколаївни, ____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Аналіз побічної дії та особливості проведення фармацевтичної опіки при від-пуску препаратів заліза / Analysis of side effects and peculiarities of pharmaceutical care during the release of iron preparations», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

14%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти

магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Марини КАЛЕНИК

на тему: «Аналіз побічної дії та особливості проведення фармацевтичної опіки при відпуску препаратів заліза»

Актуальність теми. За даними ВООЗ, у світі 1,6 мільярда людей страждає на різні види анемії, що становить приблизно 25% населення всієї Землі. При цьому у переважній більшості випадків у пацієнтів має місце саме залізодефіцитна анемія, фармакотерапія якої, природно, включає насамперед застосування ферумовмісних препаратів. Названа група лікарських засобів неоднорідна за хімічною структурою, представлена різними лікарськими формами, що мають певні фармакологічні особливості. Все це зумовило необхідність проведення аналізу інформації стосовно фармакологічних особливостей, побічних реакцій препаратів феруму, аналізу асортименту ферумовмісних препаратів на фармацевтичному ринку України, аналізу доказової бази та клінічної ефективності препаратів, які найчастіше застосовуються для лікування залізодефіцитної анемії.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Результати отриманих досліджень, що дозволили виділити особливості та умови коректного застосування ферумовмісних препаратів, можуть бути використані при наданні належної інформації пацієнтам (відвідувачам аптеки) або складанні алгоритму фармацевтичної опіки при відпуску цих засобів, що є необхідним, оскільки в проаналізованих нами джерелах інформації цього знайдено не було, що й зумовило доцільність пошуку, узагальнення та систематизації вищенаведених даних. До того ж у кваліфікаційній роботі більш доповнена тема щодо дослідження препаратів феруму на фармацевтичному ринку України у 2022 році, наведений аналіз

побічних реакцій ферумовмісних препаратів за 5 років для прийняття рішення лікарями щодо вибору певних препаратів феруму для оптимізації ефективності та безпеки фармакотерапії залізодефіцитної анемії.

Оцінка роботи. Робота виконана здобувачкою самостійно. Здобувачка особисто опрацювала достатню кількість наукових джерел інформації, проаналізувавши дані літератури щодо етіології, патогенезу та лікування залізодефіцитної анемії; здійснивши аналіз та узагальнення інформації щодо принципів й особливостей раціонального застосування ферумовмісних препаратів, їх побічних реакцій у певному регіоні, асортименту на вітчизняному фармринку та наявності препаратів заліза у медико-технологічних документах, що регламентують фармакотерапію анемії, а також доказової бази клінічної ефективності препаратів заліза. Отже, всі завдання дослідження виконані здобувачкою в повному обсязі та відповідають меті роботи.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.

Кваліфікаційна робота виконана у повному обсязі. За актуальністю, структурою, методологічними підходами, методичним та науковим рівнем, теоретичним та практичним значенням, об'ємом виконаних досліджень вона відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Науковий керівник _____ Марина САВОХІНА

«07» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності
226 Фармація, промислова фармація

Марини КАЛЕНИК

на тему: «Аналіз побічної дії та особливості проведення фармацевтичної
опіки при відпуску препаратів заліза»

Актуальність теми. За сучасними даними кожна четверта людина на планеті може страждати на анемію, навіть не здогадуючись про наявність такої проблеми. Найбільш розповсюдженим видом анемії є так звана залізодефіцитна анемія, максимальна частота виникнення якої спостерігається серед таких верств населення, як діти, підлітки, вагітні, літні люди тощо. Основною стратегією лікування названого захворювання є ліквідація дефіциту феруму в організмі за допомогою лікарських препаратів, що містять його у своєму складі. При виборі певного ферумовмісного препарату для лікування залізодефіцитної анемії необхідно врахувати його доведену клінічну ефективність, профіль безпеки, адекватність лікарської форми у кожному конкретному випадку, можливість оптимального вибору серед препаратів-аналогів, що в підсумку сприяє покращенню результатів лікування та обґрунтовує доцільність проведеного дослідження, яке включає проведення аналізу інформації щодо вищезазначених аспектів.

Теоретичний рівень роботи. Здобувачка вдало сформулювала тему кваліфікаційної роботи та обґрунтувала її актуальність; проаналізована достатня кількість джерел інформації (зарубіжних та вітчизняних). Теоретичні положення роботи тісно пов'язані з завданнями, що потребують вивчення. Кваліфікаційна робота є експериментально-теоретичним дослідженням, де вперше була проведена систематизація джерел інформації стосовно препаратів феруму, вперше проаналізовано випадки побічних реакцій ферумовмісних препаратів у м. Харків та Харківській області за

період 2018-2022 рр., проведено аналіз та узагальнення доказової бази клінічної ефективності ферумовмісних препаратів за даними міжнародних клінічних настанов, систематичних оглядів та клінічних досліджень. В даній роботі вперше здійснено аналіз наявності препаратів феруму у медико-технологічних документах, що регламентують надання медичної допомоги хворим на залізодефіцитну анемію, а також проаналізовано асортимент ферумовмісних препаратів на фармацевтичному ринку України, їх цін та виробників за 2022 рік.

Пропозиції автора з теми дослідження. Автором на основі отриманих результатів обґрунтовано доцільність формулювання рекомендацій щодо складання алгоритму фармацевтичної опіки при відпуску ферумовмісних препаратів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Висновки, що сформульовані в кваліфікаційній роботі, відповідають завданням дослідження. За результатами проведеного дослідження було виділено та сформульовано принципи й особливості раціонального застосування ферумовмісних препаратів та рекомендації щодо складання алгоритму фармацевтичної опіки при їх відпуску. Отримані дані щодо фармакологічних особливостей препаратів феруму також можуть бути використані при наданні належної інформації пацієнтам/відвідувачам аптеки, а також при створенні наукової публікації з досліджених питань.

Недоліки роботи. Кваліфікаційна робота дещо перенасичена графічним матеріалом, зокрема таблицями, та містить поодинокі друкарські помилки, хоча це не знижує наукової цінності проведених досліджень.

Загальний висновок і оцінка роботи. Представлена на рецензію робота за актуальністю, структурою та об'ємом проведених досліджень повністю відповідає вимогам до кваліфікаційних робіт, заслуговує на позитивну оцінку й може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Рецензент _____ проф. Оксана ТКАЧОВА
«12» грудня 2024 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Витяг

з протоколу № 8

«21» грудня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри фармакології та фармакотерапії

ПРИСУТНІ: зав.каф., проф. Штриголь С.Ю., проф. Деримедвідь Л.В., проф. Щокіна К.Г., проф. Бутко Я.О., доц. Белік Г.В., доц. Жаботинська Н.В., доц. Матвійчук А.В., доц. Савохіна М.В., доц. Таран А.В., доц. Степанова С.І., ас. Кононенко А.В., ас. Цеменко К.В., Денисюк І.В., Зінов'єва Р.В., Топоркова Є. Ю., Онофрійчук М.В., Сливка Ю.В., Томащук А.В., Вільхова А.В., Маслова В.Є., Ситенок А.А., Оліщук І.П., Раєв Д.Є., Каленик М.М., Люлько І.М., Чеботар Д.Д., Бородіна Т.В., Самойленко Є.Ю., Ткаченко К.С., Корнієнко Є.О.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Розгляд кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти для подання робіт до Екзаменаційної комісії.

СЛУХАЛИ:

Здобувача вищої освіти Каленик Марину Миколаївну зі звітом про проведену наукову діяльність за темою кваліфікаційної роботи: «Аналіз побічної дії та особливості проведення фармацевтичної опіки при відпуску препаратів заліза».

УХВАЛИЛИ:

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Каленик Марина Миколаївна допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри фармакології
та фармакотерапії, проф. _____

Сергій ШТРИГОЛЬ

Секретар кафедри фармакології
та фармакотерапії, ас. _____

Карина ЦЕМЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ

ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ

ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Марина КАЛЕНИК до захисту кваліфікаційної роботи «Аналіз побічної дії та особливості проведення фармацевтичної опіки при відпуску препаратів заліза».
за галуззю знань 22 Охорона здоров'я
спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація
освітньою програмою Фармація

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Марина КАЛЕНИК в повному обсязі виконала поставлені в роботі завдання, провела збір первинних даних, розрахунки, аналіз та узагальнення результатів. За актуальністю, глибиною та обсягом наукових досліджень кваліфікаційна робота Марини КАЛЕНИК відповідає вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету для захисту.

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Марина САВОХІНА

«07» грудня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Марина КАЛЕНИК допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач(ка) кафедри
фармакології та фармакотерапії _____ Сергій ШТРИГОЛЬ

«21» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«09 » лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Марія ЗАРІЧКОВА/