

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра фармацевтичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: «ХІМІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ЗАСТОСУВАННЯ
ПРЕПАРАТІВ ЗАЛІЗА З ХАРЧОВИМИ ПРОДУКТАМИ»

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм17(4,10д)-01 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, освітньої програми «Фармація»

Андрій УСЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, к.фарм.н., доцент

Ольга ГОЛОВЧЕНКО

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії, д.фарм.н., професор

Олег КОШОВИЙ

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі представлено результати аналізу фармацевтичного ринку України, що містять сполуки заліза, охарактеризовано фізико-хімічні властивості активних фармацевтичних інгредієнтів, які впливають на їх біодоступність; систематизовано актуальні наукові дані щодо можливого впливу їжі на всмоктування препаратів заліза; розроблено сучасні рекомендації щодо раціонального споживання продуктів харчування на фоні терапії залізовмісними лікарськими засобами.

Загальний обсяг роботи 60 сторінок. Робота містить малюнків – 19, таблиць – 2, джерел літератури – 38, додатків – 2.

Ключові слова: залізо, залізодефіцитні стани, всмоктування, залізовмісні лікарські засоби, заліза сульфат, залізо полімальтозний комплекс, залізо сахарат, аскорбінова кислота.

ANNOTATION

The qualification work presents the results of the analysis of the pharmaceutical market of Ukraine containing iron compounds, characterizes the physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients that affect their bioavailability; current scientific data on the possible influence of food on the absorption of iron preparations are systematized; modern recommendations on the rational consumption of food products against the background of therapy with iron-containing medicines have been developed.

The total volume of the work is 60 pages. The work contains 19 pictures, 2 tables, 38 references, 2 applications.

Key words: iron, iron deficiency states, absorption, iron-containing drugs, ferrous sulphate, ferrous polymaltose complex, ferrous saccharate, ascorbic acid.

ЗМІСТ

ЗМІСТ	3
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ I.....	7
ЗАЛІЗО ЯК МІКРОЕЛЕМЕНТ: ФУНКЦІЇ, ВИДИ, ВСМОКТУВАННЯ ТА ПРИЧИНИ ДЕФЦИТУ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ, НАПРЯМКИ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ	7
(огляд літератури)	7
1.1 Мікроелемент «залізо» та його функціональне призначення в організмі людини.....	7
1.2 Відмінність хімічної структури та біодоступності гемової та негемової форм заліза.	8
1.3 Всмоктування, метаболізм заліза, патогенез виникнення залізодефіцитів	9
1.4 Дефіцит заліза в організмі: причини, групи ризику, напрямки фармакокорекції	13
Висновки до розділу I.....	16
РОЗДІЛ II.	18
АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ СПОЛУКИ ЗАЛІЗА, ЇХ ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.....	18
2.1 Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів, що містять сполуки заліза	18
2.2 Хімічні особливості сполук заліза, що використовуються для виготовлення лікарських засобів.....	24
2.2.1 Препарати на основі неорганічних солей заліза.....	25
2.2.2 Препарати на основі органічних сполук заліза	30
2.2.3 Мультивітамінні препарати заліза	34
Висновки до розділу II.....	35
РОЗДІЛ III	37
ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ ЗАЛІЗО, З ПРОДУКТАМИ ХАРЧУВАННЯ, ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЇХ ПРИЙОМУ	37
3.1 Активатори та інгібітори всмоктування препаратів заліза.....	37
3.1.1 Активатори всмоктування препаратів заліза	37

<i>Аскорбінова кислота та інші органічні кислоти</i>	37
3.1.2 Інгібітори всмоктування препаратів заліза	41
3.2 Реакційна здатність різних сполук заліза до взаємодій з їжею	52
3.3 Рекомендації щодо споживання продуктів харчування на тлі використання лікарських засобів, що містять залізо.....	53
Висновки до розділу III	57
ВИСНОВКИ.....	60
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	61
ДОДАТКИ.....	65

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

ЗДА – залізодефіцитна анемія;

ЛЗ – лікарський засіб;

ЛФ – лікарська форма;

АТС – Anatomical Therapeutic Chemical, Анатомо-терапевтично-хімічна
класифікація;

ГЛЗ – готовий лікарський засіб;

ВСТУП

На сьогоднішній день лікарські препарати, що містять сполуки заліза, широко застосовуються у медицині для фармакокорекції залізодефіцитних станів, а також у складі мультивітамінних засобів. Однак, враховуючи фізико-хімічні властивості використовуваних сполук заліза, можливе виникнення різноманітних взаємодій з продуктами харчування, що проявляються як в активації, так і в пригніченні фармакологічних ефектів лікарських засобів заліза. Тому систематизація актуальних наукових даних щодо можливого впливу їжі на всмоктування препаратів заліза та розробка сучасних рекомендацій щодо раціонального споживання продуктів харчування на фоні терапії залізовмісних лікарських засобів є актуальним завданням.

Метою магістерської роботи є узагальнення сучасних наукових даних щодо впливу продуктів харчування на фармакокінетику препаратів, що містять сполуки заліза, та розробка сучасних рекомендацій щодо раціонального споживання продуктів харчування на фоні терапії залізовмісними лікарськими засобами. Дослідження має на меті вивчити можливий вплив їжі на всмоктування препаратів заліза та з'ясувати, які продукти харчування можуть активувати або пригнічувати фармакологічні ефекти цих лікарських засобів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- Провести аналіз літературних даних щодо функціонального призначення мікроелементу «залізо» в організмі людини; відмінностей хімічної структури та біодоступності його гемової та негемової форм; чинників, що впливають на всмоктування заліза у шлунково-кишковому тракті; особливостей метаболізму мікроелементу; причин, що зумовлюють дефіцит заліза, його патогенезу, груп ризику та напрямків фармакологічної корекції;

- Дослідити фармацевтичний ринок лікарських засобів України, що містять сполуки заліза;

- Систематизувати та узагальнити дані щодо особливостей хімічної структури, фізико-хімічних властивостей та комбінацій сполук заліза, що використовуються для виготовлення готових лікарських засобів;
- Враховуючи сучасні дані наукової літератури, дослідити можливі взаємодії лікарських засобів, що містять залізо, з продуктами харчування;
- Сформувані сучасні рекомендації щодо раціонального вживання продуктів харчування на фоні прийому лікарських засобів, що містять сполуки заліза.

Об'єкт дослідження – лікарські препарати, що містять сполуки заліза, які застосовуються у медицині для фармакокорекції залізодефіцитних станів та у складі мультивітамінних засобів.

Предмет дослідження – можливий вплив їжі на всмоктування препаратів заліза та розробка рекомендацій щодо раціонального споживання продуктів харчування на фоні терапії відповідних лікарських засобів.

Методи дослідження – аналіз літературних даних, методи маркетингового дослідження, аналізу конкурентів та ринкової структури.

Практичне значення отриманих результатів полягає у використанні запропонованих рекомендації щодо раціонального споживання продуктів харчування на фоні терапії залізовмісними лікарськими засобами, що дозволить підвищити клінічну ефективність лікування, зменшити ризик виникнення побічних ефектів, покращити всмоктування препаратів заліза, та загалом, покращити комплаєнс пацієнтів.

Наукова новизна полягає у систематизації актуальних наукових даних щодо можливого впливу продуктів харчування на всмоктування препаратів заліза та розробки сучасних рекомендацій щодо раціонального споживання їжі на фоні терапії залізовмісними лікарськими засобами.

РОЗДІЛ I
ЗАЛІЗО ЯК МІКРОЕЛЕМЕНТ: ФУНКЦІЇ, ВИДИ, ВСМОКТУВАННЯ ТА
ПРИЧИНИ ДЕФЦИТУ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ, НАПРЯМКИ
ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ
(Огляд літератури)

1.1 Мікроелемент «залізо» та його функціональне призначення в організмі людини

Залізо (лат. Ferrum) – хімічний елемент з атомним номером 26, що належить до побічної підгрупи восьмої групи четвертого періоду періодичної системи хімічних елементів Д. І. Менделєєва. Цей елемент зустрічається у природі переважно у вигляді сполук і посідає друге місце серед металів за поширеністю (5,10 % маси земної кори) [8, 19].

Атоми заліза можуть втрачати два або три електрони і перетворюватись у дво- або тривалентні катіони, формуючи два ряди сполук. Однак сполуки тривалентного заліза більш стійкіші [8, 19].

Проста речовина залізо (CAS-номер 7439-89-6) – ковкий метал сріблясто-білого кольору, який може окислюватись при контакті з повітрям та утворювати ржавіння [3].

Залізо є одним із найважливіших мікроелементів, що забезпечує функціонування біологічних систем організму людини, беручи участь у складних біохімічних процесах, таких як транспорт кисню, тканинне дихання, кровотворення, імунобіологічні та окисно-відновні реакції [18]. Залізо є незамінною складовою гемоглобіну та міоглобіну, входить до складу ферментів, що контролюють обмін холестерину, синтез ДНК, функцію міокарда й інших м'язів, якість імунної відповіді на вірусну або бактеріальну інфекцію, клітинний і гуморальний імунітет, енергетичний обмін клітин, реакції утворення вільних радикалів у тканинах організму, регуляцію когнітивних функцій, емоційного тону, циркадних ритмів сну, стан шлунково-кишкового тракту тощо [18, 24].

В організмі людини залізо міститься у кількох формах. Клітинне залізо становить значну частину від загальної кількості, бере участь у внутрішньому обміні і входить до складу гемовмісних сполук: гемоглобіну, міоглобіну, ферментів (цитохромів, каталаз, пероксидази), негемових ферментів (НАДН-дегідрогенази), металопротеїдів (аконіту) тощо [2, 18].

До позаклітинної форми заліза відносять вільне залізо плазми та залізовв'язувальні сироваткові білки (трансферин, лактоферин), що беруть участь у транспорті заліза [18, 24, 28].

Депонується залізо в організмі у вигляді двох білкових сполук – феритину та гемосидерину. Феритин утворює активне депо заліза та міститься в печінці (гепатоцити та макрофаги), селезінці, кістковому мозку та м'язах. Гемосидерин є неактивним запасним депо, з якого залізо виділяється дуже повільно [18, 19, 20].

У нормі організм дорослої здорової людини містить близько 3-5 г заліза у зв'язаній формі, яке розподілено нерівномірно [19].

1.2 Відмінність хімічної структури та біодоступності гемової та негемової форм заліза

Джерелом надходження заліза до організму людини є продукти харчування. Відомо, що залізо в природі існує у двох формах – гемовій (двовалентній, що зв'язана з гемоглобіном) та негемовій (тривалентній, у вільній іонній формі), які характеризуються різними механізмами всмоктування [18].

Гемове залізо, яке утворюється при з'єднанні із протопорфірином IX, міститься в продуктах тваринного походження (м'ясі, рибі, птиці, креветках, морських гребінцях) [6, 19]. Саме воно має максимальну біодоступність для людини (15-50 %) й становить основну частину абсорбованого заліза зі шлунково-кишкового тракту. Засвоюваність гемового заліза зумовлена оптимальним для каталізації процесу білковим оточенням, завдяки якому залізо надходить до організму рівномірно та присутністю іону заліза у двовалентній

формі (закисне залізо), яке добре засвоюється у шлунково-кишковому тракті [18, 19].

Харчові продукти рослинного походження (яблука, гранати, гречка, бобові, горіхи, чорнослив, курага, листові капуста) містять негемове залізо переважно у вигляді тривалентної форми (окисне залізо), коефіцієнт всмоктування якого коливається в межах від 3 до 7 % та характеризується порівняно нижчою біодоступністю [6, 19].

1.3 Всмоктування, метаболізм заліза, патогенез виникнення залізодефіцитів

Процес всмоктування заліза є достатньо складним процесом, який відбувається переважно в дванадцятипалій кишці та проксимальних відділах тонкого кишківника, і може залежати від віку людини, насиченості організму залізом, функціонального стану шлунково-кишкового тракту, кількості та хімічних форм заліза (гемове, негемове) та присутності інших компонентів їжі тощо [7, 25].

Серед ендогенних чинників, що впливають на всмоктування заліза, є його кількість у депо: при зменшенні кількості гемоглобіну у крові посилюється процес поглинання заліза. Вагомий вплив мають також супутні захворювання. Посилення всмоктування спостерігається при анеміях (гемолітичній, апластичній, перніціозній), гіповітамінозі вітаміну В₆ та гемохроматозі, що пояснюється підвищенням еритропоезу, виснаженням запасів заліза та гіпоксією [25]. Зменшення абсорбції заліза характерно при хворобах шлунково-кишкового тракту, наприклад, при гіпоацидному гастриті, дисбактеріозі кишечника, целіакії, хвороби Крона, гормональних порушеннях, патологіях обміну вітаміну С, пухлинних захворюваннях тощо [8, 25].

Серед інших факторів органів травлення належить достатня секреція хлористоводневої кислоти у шлунку та, відповідно, перемішування їжі. Саме кисле середовище є важливим для солюбілізації заліза. У роботах багатьох

дослідників зазначається про пряму залежність між рН шлункового соку та відсотком поглинання заліза [7, 8, 25].

Значну роль відіграє склад їжі та тип харчування людини, оскільки продукти харчування можуть виступати як активаторами, так і інгібіторами процесу абсорбції [25].

У добовому раціоні людини зазвичай міститься близько 5-20 мг заліза, однак засвоюється лише близько 1 мг на добу. При чому така ж кількість щодня виводиться біологічними рідинами і епітелієм шлунково-кишкового тракту. Організм жінок в період менструації додатково втрачає в середньому ще 1 мг заліза на добу. У процесі руйнування старих еритроцитів звільняється залізо, яке утилізується макрофагами і знову використовується при побудові гема [7, 25].

У молекулярному узгодженні процесу поглинання клітинами слизової дванадцятипалої кишки беруть участь декілька білків, пов'язаних із мембраною, більшість із яких добре вивчені (рис. 1.1) [25]. На люмінальній поверхні редуктаза заліза дуоденального цитохрому b (ДЦХ b) сприяє перетворенню Fe^{3+} на Fe^{2+} , що є єдиною формою заліза, яка може проходити крізь біологічні мембрани. Перенесення Fe^{2+} через апікальну плазматичну мембрану регулює ТДМ1 (ізоформа 1), який не є селективним для Fe^{2+} і також переносить інші двовалентні метали. Внутрішньоклітинний пасаж до кінця незрозумілий і може залучати цитозольні транспортні білки, такі як феритин або фізіологічні комплекси, які зв'язують залізо при нетоксичному стані. На базолатеральній мембрані феропортин 1 (ФП1) транспортує Fe^{2+} через мембрану [25]. Гефестин (церулоплазмін-подібний протеїн), розташований на зовнішньому шарі клітинної мембрани, окислює Fe^{2+} до Fe^{3+} , а отже, забезпечує його зв'язок із трансферином, головним транспортним білком заліза в крові. Трансферин доставляє залізо до місць його метаболізму – переважно еритропоєтинової системи та печінки. Тут залізо захоплюється трансфериновим рецептором 1 типу ендцитозного шляху [8, 25].

Вивільнення із закисленого внутрішньоклітинного компартмента в цитозоль відбувається за допомогою ТДМ1 (ізоформа 2) [25].

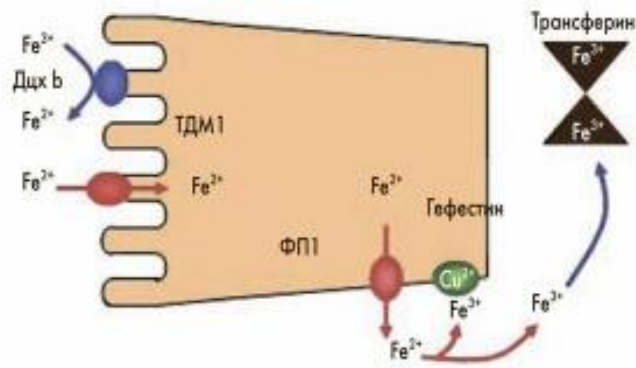


Рис. 1.1 Всмоктування заліза у шлунково-кишковому тракті

Залізо необхідне всім клітинам для включення в залізовмісні білки. Його наявність є найбільш важливою в еритропоетинівій системі, де доставка заліза безпосередньо відповідає потребам для продукції гемоглобіну [7, 25]. Більшість заліза, необхідного для еритроциту, використовується повторно з макрофагів РЕС, що беруть метал зі старих еритроцитів (рис. 1.2). У клітинах РЕС залізо, що походить із гемоглобіну, переноситься від фагосом у цитозоль ТДМ1 (ізоформа 2). Та, як описано для кишкової слизової, вивільняється з цих клітин шляхом ФП1 [8, 14, 25].



Рис. 1.2 Повний метаболізм заліза в організмі

На зовнішньому шарі плазматичної мембрани Fe^{2+} перетворюється на Fe^{3+} за допомогою церулоплазміну та знову сполучається з трансферинном для доставки до місць потреби, наприклад, до клітин еритропоезу [19]. Надлишкове залізо, що виникає при розпаді еритроцитів та гемолізі або при підвищеному

всмоктуванні при гемохроматозі, сполучається з феритином за допомогою макрофагів RES. Феритин – це Fe^{3+} -концентруючий протеїн, який за своєю природою захищає клітини від надмірної кількості незв'язаного заліза та, відповідно, від пошкодження вільними радикалами. Вважається, що в разі потреби залізо може вивільнятися з феритину [19, 25]. При надлишку заліза, однак, феритин, навантажений залізом, вивільняється в кровоток та швидко виводиться з нього за допомогою ще до кінця не з'ясованих механізмів. Можливо, у них залучені зумовлені феритиновим рецептором процеси захоплення в гепатоцитах із подальшою лізосомальною секвестрацією [25].

На ефективний гепатоцелюлярний кліренс феритину не впливає вміст заліза в печінці, це може бути причиною пояснювати те, чому печінка містить відносно високий рівень заліза, яке не метаболізується [7, 25].

В організмі людини немає ніяких спеціальних механізмів для виведення заліза. В основному залізо виділяється через шкіру і кишечник [8, 25]. Таким чином, концентрація елемента в сироватці крові залежить від його всмоктування в шлунково-кишковому тракті, від накопичення в селезінці, кістковому мозку і скелетних м'язах (міоглобін), а також від синтезу і розпаду гемоглобіну і виділення його з організму [9, 25].

При патологічних процесах заліза втрачається більше, ніж поглинається, що призводить до виснаження його запасів і в подальшому до розвитку залізодефіцитної анемії. 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 (зменшення заліза в тканинах та зменшення його транспортного фонду; показники крові в нормі) і власне залізодефіцитна анемія (більш виражене виснаження тканинних резервів заліза та механізмів компенсації його дефіциту; відхилення від норми показників крові; клінічні прояви сидеропенічного синдрому та загально анемічних симптомів) [19, 20, 25].

При дефіциті заліза у відповідь на гіпоксію активуються деякі фактори, що сприяють підвищенню абсорбції заліза з просвіту кишечника. До таких факторів належать: цитохром b (фактор дванадцятипалої кишки), двовалентний транспортер металів 1-го типу та феропортин [20, 21]. 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 призводити до зменшення вивільнення заліза, внаслідок чого зменшується еритропоез [20, 25].

Рівень гепсидину знижується під впливом гіпоксії та дії декількох білків, що залучені у еритропоез. До них належать еритропоедин, гомолог протеїну витої гастрюляції 1-го типу та високодиференційований фактор 15. Гепсидин активується за допомогою запальних цитокінів, наприклад, інтерлейкін-6, незалежно від загального рівня заліза в організмі. Вважають, що цей процес лежить в основі анемії, пов'язаних із хронічними хворобами [20, 25].

1.4 Дефіцит заліза в організмі: причини, групи ризику, напрямки фармакокорекції

Зменшення кількості заліза в організмі людини призводить до так званого «дефіциту». Залізодефіцитні стани – латентний дефіцит заліза та залізодефіцитна анемія – становлять вагомую медичну й соціально-економічну проблему. За даними ВООЗ/ЮНЕСКО, на залізодефіцит різного ступеня вираженості страждають понад 60 % населення Землі. З них половина – мають залізодефіцитну анемію, що робить її найпоширенішим захворюванням у світі і «найпопулярнішою» серед усіх видів анемії (90 %) [20, 24].

Дефіцит заліза виникає у випадках прихованої або явної втрати крові, коли потреба в ньому перевищує абсорбцію; часто дефіцит заліза обумовлений одночасно декількома причинами. До основних груп ризику належать [20, 23, 31].

– *Немовлята та маленькі діти.* Немовлята, особливо недоношені або з малою масою тіла при народження, або матері яких мали чи мають дефіцит заліза, є в групі ризику дефіциту заліза через високі потреби, зумовлені швидким ростом. Доношені діти зазвичай мають достатню кількість запасів заліза і потребують меншу кількість екзогенного заліза до досягнення ними 4–6 місячного віку. Однак у доношених немовлят існує ризик дефіциту у віці 6–9 місяців, якщо вони не отримують достатньої кількості їжі, багатой біологічно доступним залізом або збагаченою залізом формулою [20, 31, 34].

– *Вагітні жінки та жінки, що годують груддю.* Вагітність обумовлює додаткову потребу в залізі, приблизно 1000 мг за весь період вагітності. При грудному вигодовуванні із організму виводиться 1 мг заліза на добу, але загальна втрата може зменшуватись у випадку наявності індукованої лактацією аменореї [20, 32, 33].

– *Пацієнти із крововтратами.* Крововтрата є найчастішою причиною дефіциту заліза у дорослих [20, 32]. Втрата кожного мілілітра крові (при рівні гемоглобіну 150 г/л) призводить до втрати, приблизно, 0,5 мг заліза. Кровотечі зі шлунково-кишкового тракту є найчастішою причиною у жінок в період постменопаузи та чоловіків. У жінок дітородного віку втрата крові під час менструації часто викликає залізо-дефіцитну анемію, у них часто виявляють і ураження шлунково-кишкового тракту. Обмежені наукові дані свідчать, що саме менорагія зумовлює від 33 до 41 % випадків залізодефіциту у жінок репродуктивного віку [20, 34].

– *Донори крові.* Постійні донори крові мають підвищений ризик дефіциту заліза. Близько 25-35 % регулярних донорів крові мають дефіцит мікроелементу [20, 32].

– *Пацієнти з онкологічною патологією.* До 60 % осіб із раком товстої кишки мають дефіцит заліза, ймовірно, через хронічну втрату крові через кишкові кровотечі. Поширеність дефіциту заліза у пацієнтів з іншими видами пухлин становить від 29 до 46 %. Основними причинами дефіциту у таких осіб

є анемія хронічних захворювань, та анемія, викликана хіміотерапією. Однак хронічна втрата крові та дефіцит інших поживних речовин (пов'язана, наприклад, з анорексією, спричиненою онкозахворюванням) можуть посилити дефіцит заліза у цієї частини популяції [20, 33, 36].

– *Люди, які мають шлунково-кишкові розлади або перенесли оперативне втручання на органах шлунково-кишкового тракту.* Люди з певними шлунково-кишковими захворюваннями (такими як целиакія, виразковий коліт та хвороба Крона) або які зазнали певних хірургічних процедур (наприклад, гастректомія чи резекція кишечника) мають підвищений ризик дефіциту заліза, оскільки їхнє захворювання або операція вимагають застосування дієти або призводять до малої абсорбції заліза чи втрати крові через кровотечі. Поєднання низького споживання заліза та великих втрат його може призвести до негативного балансу, зниженої продукції гемоглобіну або мікроцитарної гіпохромної анемії [20, 32].

– *Особи з серцевою недостатністю.* Приблизно 60 % пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю мають дефіцит заліза, а 17 % – залізодефіцитну анемію, що може бути пов'язано з більшим ризиком смерті у цій популяції. Потенційними причинами дефіциту заліза у людей з серцевою недостатністю є неправильне харчування, мала абсорбція, дефектна мобілізація запасів заліза, серцева кахексія та використання аспірину та пероральних антикоагулянтів, що може призвести до шлунково-кишкових кровотеч [20, 32, 34].

– *Спортсмени,* які займаються видами спорту, що потребують витривалості («анемія спортсменів»), асоціюється із дефіцитом заліза (викликаним зменшеним споживанням заліза, порушенням абсорбції внаслідок підвищеного рівня гепсидину, шлунково-кишковими кровотечами та інтенсивним потовиділенням), а також із механічним гемолізом та гемодилуцією [20, 36].

На даний момент не існує загальноприйнятого критерію для початку лікування залізодефіцитних станів [20]. Однак у більшості клінічних досліджень

використовуються такі порогові значення: феритин сироватки менше 100 мкг/л (менше 300 мкг/л, якщо насичення залізом трансферину менше 20 %). Анемія діагностується при зниженні рівня гемоглобіну в крові менше 130 г/л у чоловіків і менше 120 г/л у жінок (110 г/л у вагітних жінок), при одночасному зменшенні кількості еритроцитів та/або зміні їхнього якісного складу [20, 21, 24].

Відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги [20], пацієнту з підтвердженим діагнозом залізодефіцитної анемії призначається лікування препаратами заліза та терапія, що спрямована на усунення причини дефіциту заліза у відповідності до встановленого діагнозу [21, 24]. Всім пацієнтам надаються поради щодо нормалізації раціону харчування, прийому препаратів заліза. Як залізовмісні лікарські засоби використовуються пероральні, а у разі їх непереносимості чи наявності протипоказань до їх застосування, або у разі необхідності швидко відновити запаси заліза – парентеральні препарати заліза. В крайніх випадках і за життєвими показаннями проводиться гемотранфузія [19, 20, 23].

Дієтичні добавки, комплекси полівітамінів та мінералів не застосовуються для лікування залізодефіцитної анемії. Вміст заліза у таких засобах становить менше Зазвичай, це профілактичні препарати, які показані для жінок під час вагітності або менструації, а також для осіб, що притримуються дієти з частковим або повним виключенням м'ясних продуктів (вегетаріанці, вегани) тощо [20, 22].

Висновки до розділу I

1. Залізо є одним із найважливіших мікроелементів, що забезпечує функціонування біологічних систем організму людини, серед яких транспорт кисню, тканинне дихання, кровотворення, імунобіологічні та окисно-відновні реакції тощо.

2. Джерелом надходження заліза до організму людини є продукти харчування, у яких залізо існує у двох формах – гемовій (двовалентній, що

зв'язана з гемоглобіном) та негемовій (тривалентній, у вільній іонній формі), які характеризуються різними механізмами всмоктування. Гемова форма заліза засвоюється організмом краще.

3. Процес всмоктування заліза є достатньо складним процесом, який відбувається переважно в дванадцятипалій кишці та проксимальних відділах тонкого кишківника, і може залежати від віку людини, насиченості організму залізом, функціонального стану шлунково-кишкового тракту, кількості та хімічних форм заліза (гемове, негемове) та присутності інших компонентів їжі.

4. При дефіциті заліза у відповідь на гіпоксію активуються деякі фактори, що сприяють підвищенню абсорбції заліза з просвіту кишечника: цитохром b та феропортин.

5. Латентний дефіцит заліза та залізодефіцитна анемія становлять вагому медичну й соціально-економічну проблему. До основних груп ризику належать: немовлята та маленькі діти; вагітні жінки та жінки, що годують груддю; пацієнти із крововтратами; донори крові; пацієнти з онкологічною патологією; люди, які мають шлунково-кишкові розлади або перенесли оперативне втручання на органах шлунково-кишкового тракту; особи з серцевою недостатністю.

6. Пацієнту з підтвердженим діагнозом залізодефіцитної анемії призначається лікування препаратами заліза та терапія, що спрямована на усунення причини дефіциту заліза у відповідності до встановленого діагнозу. Як залізовмісні лікарські засоби використовуються пероральні, а у разі їх непереносимості чи наявності протипоказань до їх застосування, або у разі необхідності швидко відновити запаси заліза – парентеральні препарати заліза.

7. Дієтичні добавки, комплекси полівітамінів та мінералів не застосовуються для лікування залізодефіцитної анемії, лише з профілактичною метою для жінок під час вагітності або менструації, а також для осіб, що притримуються дієти з частковим або повним виключенням м'ясних продуктів.

РОЗДІЛ II.

АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ СПОЛУКИ ЗАЛІЗА, ЇХ ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

2.1 Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів, що містять сполуки заліза

Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів – важливий етап дослідження та оцінки стану та перспектив розвитку певної групи лікарських засобів, що дозволяє провести збір та аналіз даних про стан ринку, його динаміку та тенденції, конкурентну ситуацію, особливості споживчої поведінки тощо. Результати, одержані при аналізі певного сегменту фармацевтичного ринку, є зручним інструментом для виокремлення домінуючих активних фармацевтичних інгредієнтів, що використовуються для виробництва готових лікарських засобів цієї фармакологічної групи, існуючих форм випуску, виробників тощо [26, 28, 37].

Для вивчення ринку лікарських засобів, що містять у своєму складі сполуки заліза, як інформаційні джерела використовували Державний реєстр лікарських засобів України [15] та довідник лікарських засобів «Компендіум онлайн» [22]. Під час проведення дослідження використовували методи маркетингового дослідження, аналізу конкурентів та ринкової структури [28, 37, 26]. Для проведення статистичних розрахунків препарати з однією оригінальною назвою та лікарською формою, але з різними концентраціями діючих речовин, було розглянуто як одну одиницю [26, 28, 37].

Згідно з результатами аналізу, станом на I квартал 2023 року в Україні зареєстровано 45 найменувань засобів, які містять у своєму складі сполуки заліза (табл. Додаток А.1). Враховуючи, що з них 8 найменувань представляють собою активні фармацевтичні інгредієнти для виготовлення готових лікарських препаратів (табл. Додаток А.2), при подальших розрахунках їх кількість не враховували [26, 28].

В результаті проведених досліджень встановлено, що за своєю хімічною структурою лікарські засоби, що містять сполуки заліза, представляють собою солі або комплекси дво- та тривалентного заліза, а також їх комбінації з іншими речовинами. Відповідно до Анатомо-терапевтично-хімічної класифікації (Anatomical Therapeutic Chemical, АТС) ці препарати розподілені серед декількох груп (рис. 2.1) [15, 22].

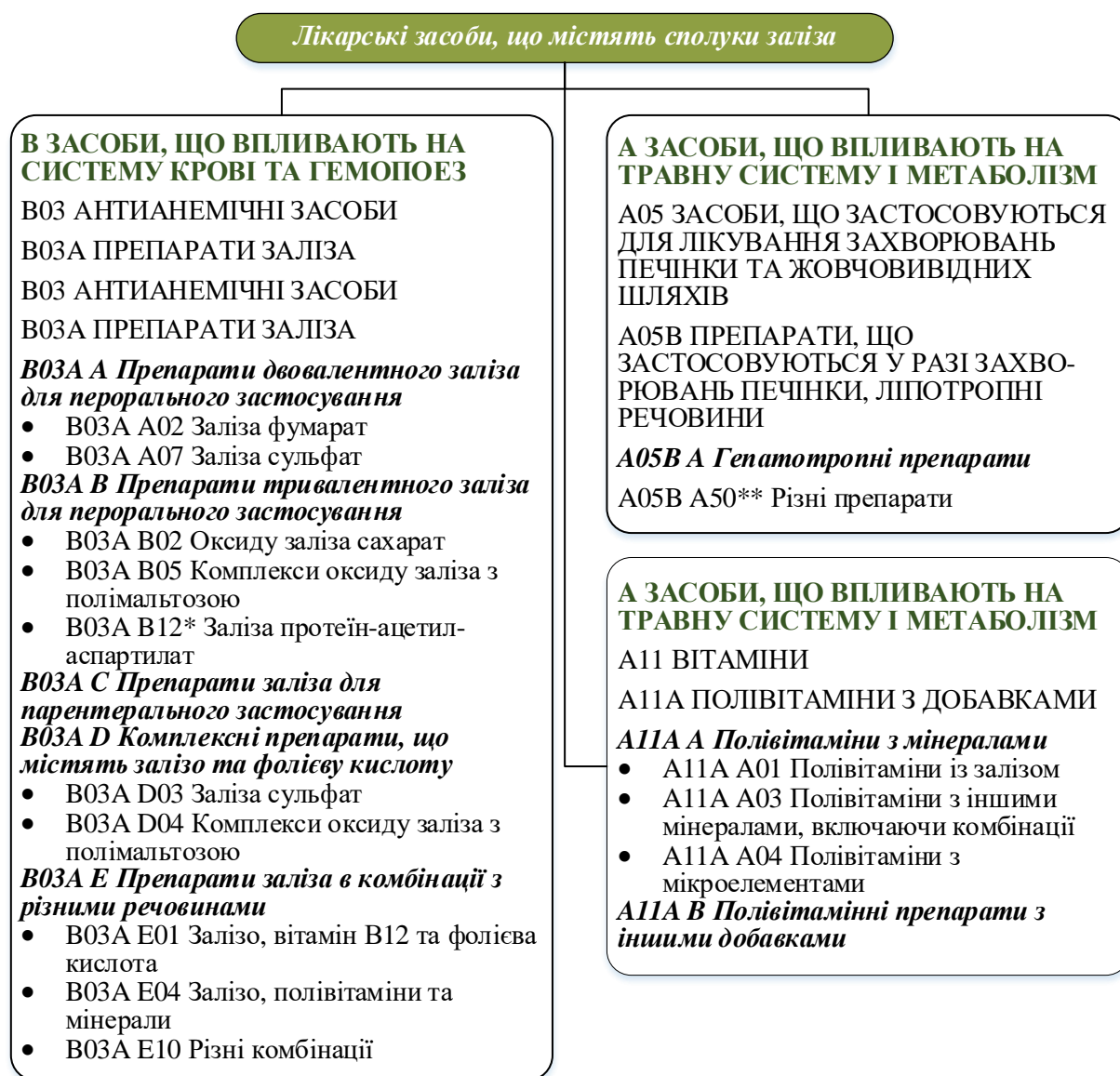


Рис. 2.1 Групи лікарських засобів за АТС класифікацію, що містять сполуки заліза

Найбільш численною (рис. 2.2) є група В03А – «Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез, антианемічні засоби, препарати заліза», яка налічує

27 найменувань (73,0 %). Меншу кількість складають лікарські препарати, що належать до груп A11A – «Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм, вітаміни, полівітаміни з добавками» – 9 найменувань (24,3 %), A05BA50** – «Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм; засоби, що застосовуються для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів, гепатотропні препарати, різні препарати» – 1 найменування (2,7 %) [15, 22].

Лікарські засоби, що належать до цих груп, відрізняються типом сполуки, що використовується як джерело катіону заліза, а також кількістю діючої речовини.

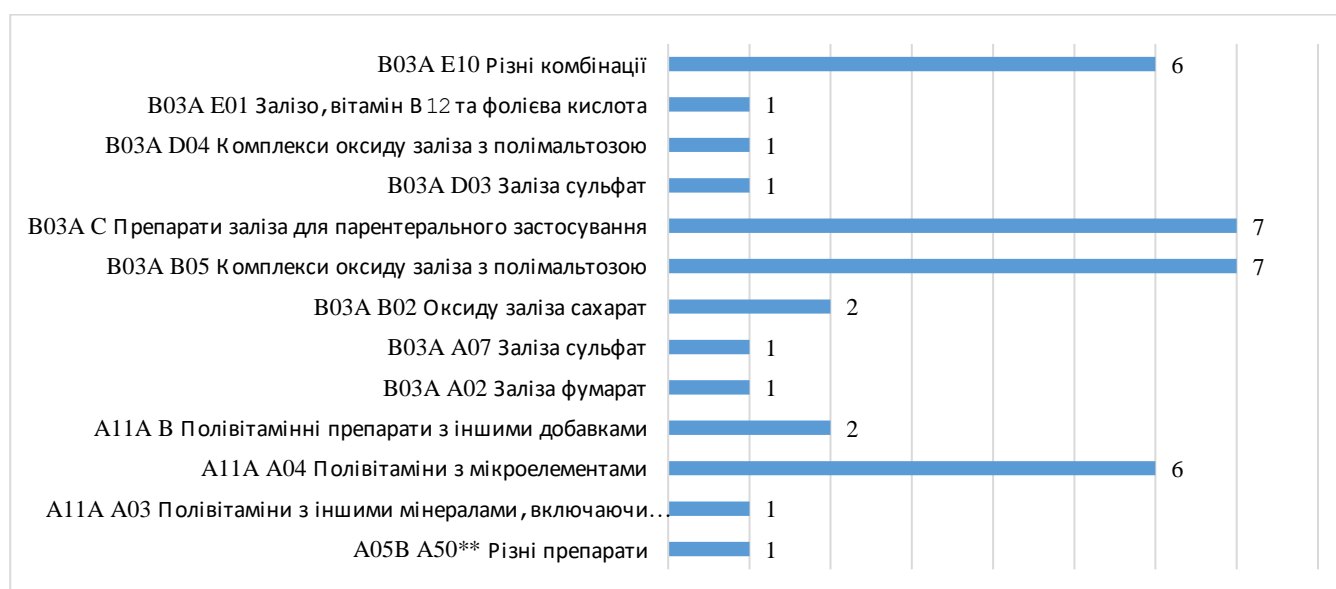


Рис. 2.2 Розподіл лікарських засобів, що містять сполуки заліза, за АТС-класифікацією

Серед групи B03A найбільш часто діючими речовинами є заліза (III) гідроксид полімальтозний комплекс – 6 найменувань (16,2 %), заліза сахарат – 5 найменувань (13,5 %), залізо (II) сульфат із серином – 4 найменування (10,8 %) та заліза декстранового комплекс – 3 найменування (8,1 %), інші сполуки заліза та його комбінації – по 1 найменуванню (по 2,7 %) (рис. 2.3) [15, 22, 28].



Рис. 2.3 Розподіл лікарських засобів за діючою речовиною серед групи В03А

Серед інших груп лікарських засобів за АТС-класифікацією домінуючою діючою речовиною є заліза фумарат – 6 найменувань (16,2 %), тоді як заліза (II) сульфат, заліза (II) оксид та заліза-амінохелатний комплекс – по 1 найменуванню (по 2,7 %) [15, 22].

Згідно з літературних даних, встановлено, що лікарські препарати, які входять до групи В03А, повинні містити не менше 30 мг основної діючої речовини в перерахунку на елементарне залізо, в іншому випадку вони не можуть застосовуватися при лікуванні залізодефіцитних станів і класифікуються як вітаміни або загальнотонізуючі засоби [22, 28].

Наступним етапом дослідження став аналіз наведених засобів за типом лікарської форми. Встановлено, що найчастіше лікарські засоби, які містять сполуки заліза, представлені у вигляді таблеток – 14 найменувань (30,4 %), розчину для внутрішньовенних ін'єкцій та у формі порошку – по 8 найменувань (по 17,4 %). Менша частка належить препаратам у формі оральних крапель – 5 найменувань (10,9 %), капсул та сиропу – по 4 найменування (по 8,7 %) та орального розчину – 3 найменування (6,5 %) (рис. 2.4) [15, 22, 28].

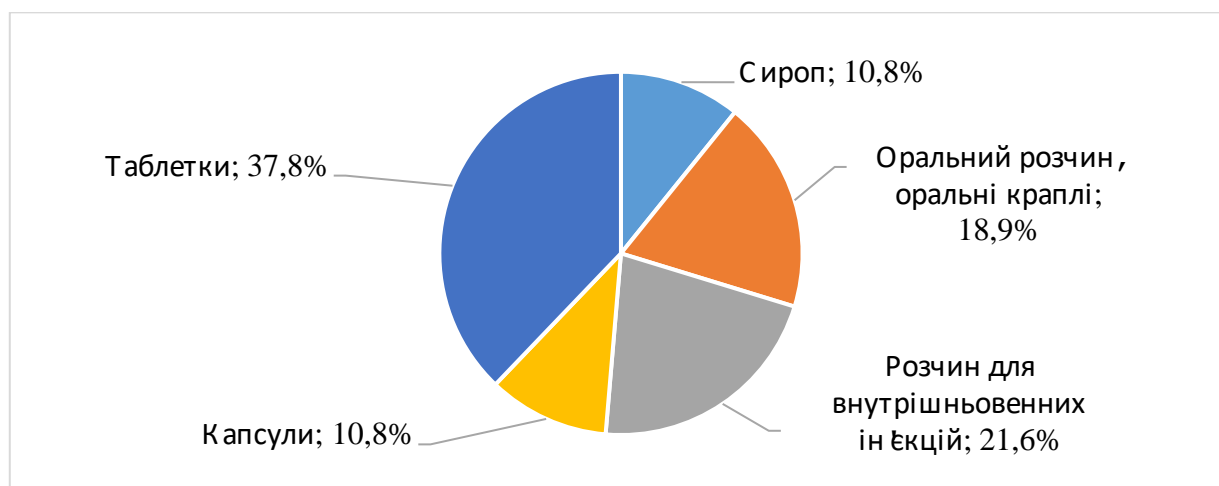


Рис. 2.4 Розподіл лікарських засобів за типом лікарської форми

Відповідно до АТС-класифікації більшість наведених лікарських засобів є дво- та багатокомпонентними – 21 найменування (56,8 %), у той час як кількість монопрепаратів складає 16 найменувань (43,2 %). Серед комбінованих лікарських препаратів переважна більшість представлена полівітамінними засобами [22, 28].

Серед засобів, що містять сполуки заліза, більшу кількість імпортовано з інших країн світу – 26 найменувань (70,3 %). Найбільшим імпортером є США – 4 найменування (10,8 %), меншу частку в імпорті має Франція, Швейцарія, Німеччина та Словенія – по 3 найменування (8,1 %), Австрія, Таїланд, Угорщина – по 2 найменування (5,4 %), решта країн – Греція, Індія, Республіка Північна Македонія, Туреччина – по 1 найменуванню (2,7 %) (рис. 2.5) [15].

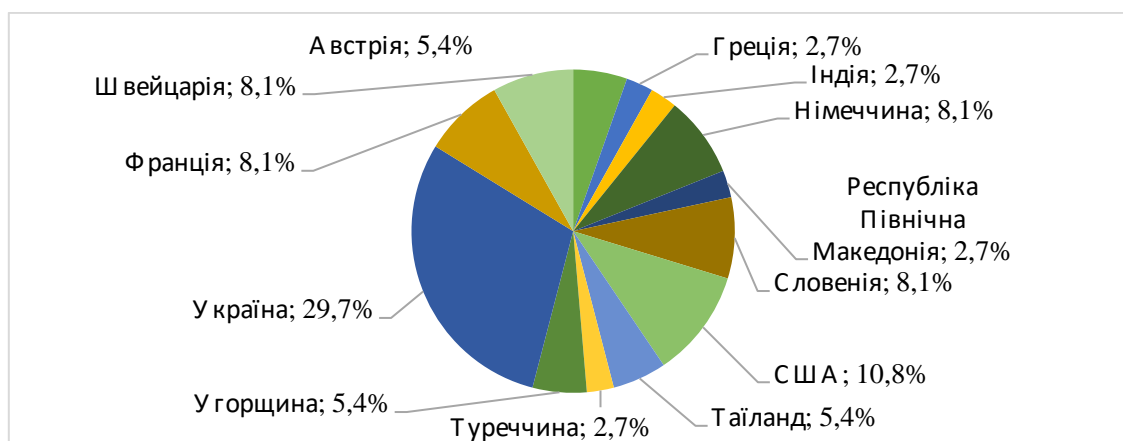


Рис. 2.5 Розподіл лікарських засобів за країнами-виробниками

Частка лікарських засобів, виготовлених на вітчизняних фармацевтичних підприємствах, становить – 11 найменувань (29,7 %) (рис. 2.5). Лідерами-виробниками препаратів, що містять сполуки залізо, є ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» – 4 найменування (36,4 %*) та ПрАТ «Технолог» – 2 найменування (18,2 %*), решта вітчизняних виробників – по 1 найменуванню (по 9,1 %*) (рис. 2.6) [15, 22, 28].

Примітка: * – в перерахунку на кількість лікарських засобів, що виробляється вітчизняними виробниками

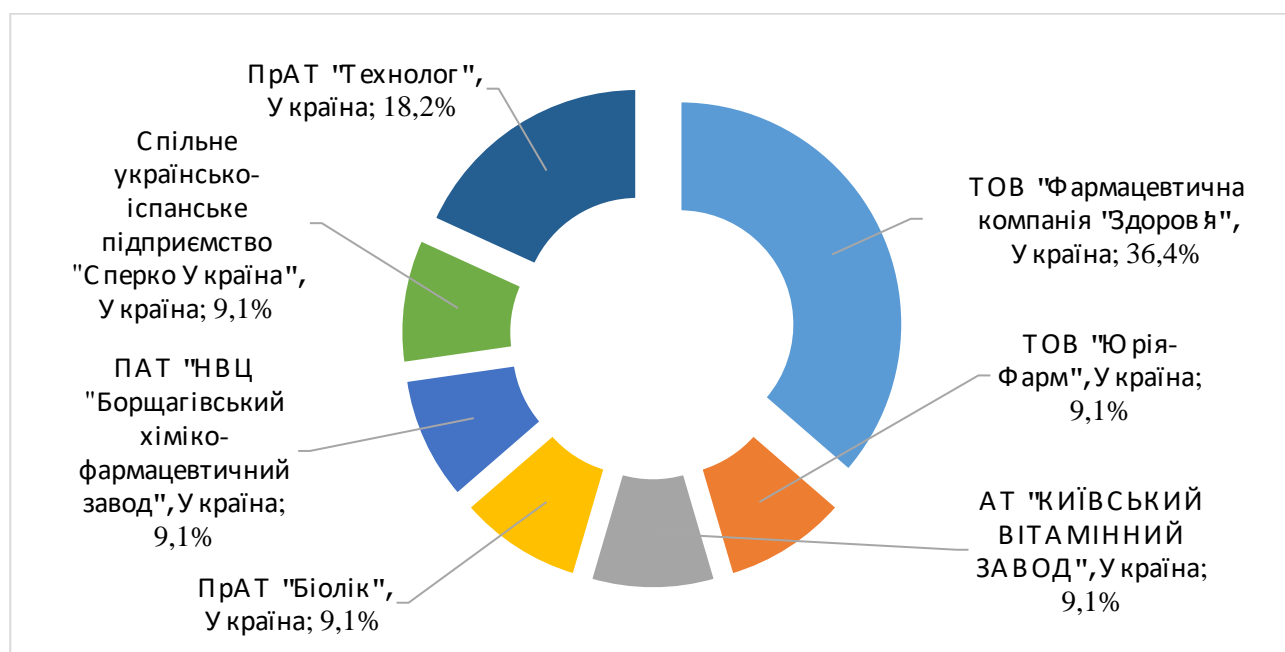


Рис. 2.6 Розподіл лікарських засобів, що виробляються вітчизняними виробниками

Отже, в результаті проведеного аналізу фармацевтичного ринку України лікарських засобів, що містять сполуки заліза, встановлено, що вони належать до трьох різних фармакологічних груп та представлені як моно-, так і багатокомпонентними лікарськими препаратами, найчастіше, у лікарській формі таблеток. Більшість засобів імпортується з інших країн, найбільшим постачальником є США. Лікарські засоби українського виробництва представлено 11 найменуваннями, що виготовляються 7 фармацевтичними підприємствами. За своєю хімічною структурою лікарські засоби, що містять

сполуки заліза, представляють собою солі або комплекси дво- та тривалентного заліза, а також їх комбінації з іншими речовинами.

2.2 Хімічні особливості сполук заліза, що використовуються для виготовлення лікарських засобів

З даних наукової літератури відомо, що запорукою ефективного використання лікарських препаратів, що містять сполуки заліза, є одночасне врахування декількох вимог: засоби мають забезпечувати як ефективну фармакотерапію або фармакокорекцію захворювання, так і бути безпечними для пацієнтів, не викликаючи тяжкі ускладнення при їх застосуванні. Для цього сполуки заліза, що використовуються при виготовленні лікарських форм, повинні мати хорошу розчинність, високий вміст елементарного заліза та володіти низькою токсичністю [38].

Виходячи з результатів дослідження фармацевтичного ринку України (розділ 2.1), встановлено, що всі наведені лікарські засоби можна розділити на декілька основних груп (рис. 2.7) [15, 22].

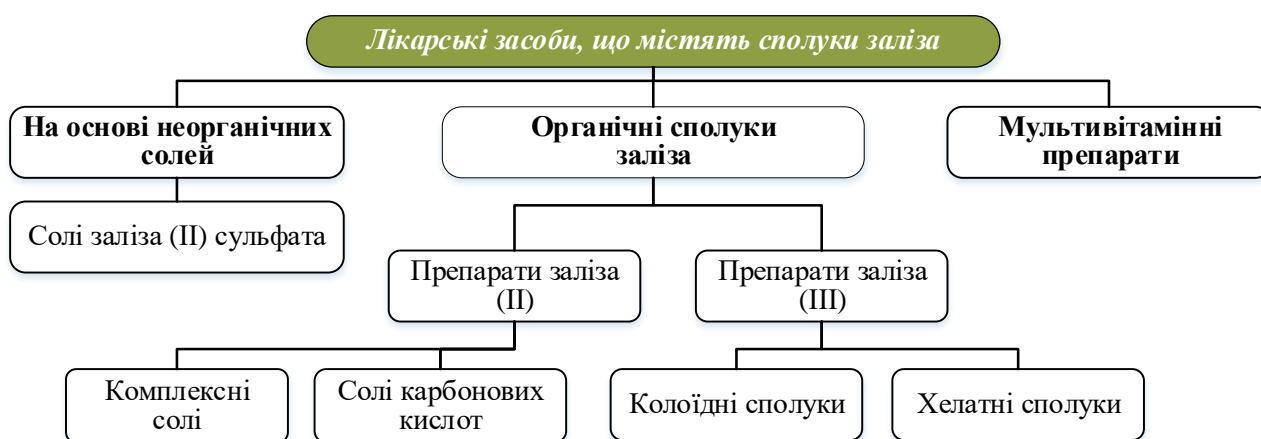


Рис. 2.7 Класифікація лікарських засобів, що містять сполуки заліза, за типом сполуки [15, 19, 22]

2.2.1 Препарати на основі неорганічних солей заліза

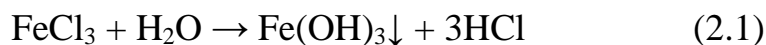
Неорганічні солі заліза – історично перші компоненти лікарських засобів, що використовуються для фармакотерапії залізодефіцитних станів, активними фармацевтичними інгредієнтами яких найчастіше є двовалентні сполуки заліза. Це пов'язано з тим, що хоча сполуки, що містять Fe^{+3} -іон, і мають кращу розчинність та містять більше елементарного заліза, ніж сполуки, утворені Fe^{+2} -іоном (табл. 2.1), однак з наукових даних відомо, що вони мають більше значення іонного потенціалу (відношення величини заряду до радіуса іона, z/r), що може призвести до значного ступеня гідролізу їх солей [13, 14].

Таблиця 2.1

Фізико-хімічні характеристики деяких неорганічних сполук заліза

Заряд іона	Сполука	Розчинність г у 100 мл води	Вміст елементарного заліза в 1 мл розчину, мг
Fe^{+2}	$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	26,3	52,6
	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	62,6	176,2
	$\text{Fe}_3(\text{PO}_4)_2$	$2,0 \cdot 10^{-5}$	$4,6 \cdot 10^{-5}$
	FeCO_3	$6,9 \cdot 10^{-5}$	$33,3 \cdot 10^{-5}$
	$\text{Fe}(\text{OH})_2$	$5,3 \cdot 10^{-5}$	$33,0 \cdot 10^{-5}$
Fe^{+3}	$\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	440,0	878,0
	FeCl_3	96,9	334,3
	$\text{Fe}(\text{OH})_3$	$3,1 \cdot 10^{-9}$	$1,6 \cdot 10^{-7}$

Природно, що в шлунку хлористоводнева кислота буде зміщувати рівновагу реакції за принципом Ле-Шательє вліво і Fe^{+3} -іон знаходиться в іонному вигляді в розчині [10]. При переході в кишечник рН середовища зрушується у лужний бік і сполуки з Fe^{+3} -іоном необоротно випадають в осад у вигляді малорозчинного гідроксиду $\text{Fe}(\text{OH})_3$, що знижує їхню засвоюваність та ускладнює використання як пероральних лікарських засобів (2.1) [12]:



Щодо сполук, утворених Fe^{+2} -іоном, то для них також можуть бути характерними подібні реакції, однак зменшення їх концентрації у кишечнику є незначним.

Крім того, поглинання заліза клітинами слизової оболонки шлунково-кишкового тракту з сольових сполук в основному відбувається у двовалентній формі, так як апоферитин в ентероцитах, який перешкоджає надмірному надходженню заліза в організм, може зв'язуватися лише з іонами Fe^{2+} . Разом з тим іони двовалентного заліза можуть всмоктуватися як активно, так і шляхом пасивної дифузії, що зумовлює відносно швидке насичення депо заліза в організмі при пероральному прийомі, що, в свою чергу, зумовлює кращу біодоступність саме двовалентних сполук заліза [12, 13].

Серед домінуючих компонентів сольових лікарських форм заліза є **заліза (II) сульфату гептагідрату** ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$). Його перевагами при виготовленні лікарських засобів є те, що сполука добре розчинна у воді та має порівняно високу біодоступність. Однак, у вологому середовищі можливе поступове окислення його до сульфату заліза (III), що накладає деякі обмеження на зберігання та використання при виробництві оральних розчинів, сиропів тощо [13, 27].

Препарати на основі **заліза (II) хлориду тетрагідрату** ($\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), на відміну від сульфату заліза (II), у водних розчинах не окислюються, тому можливе його використання у формі крапель для внутрішнього прийому. Також завдяки його кращій розчинності у воді (табл. 2.1) є можливість знизити концентрацію солі більш ніж утричі у розчині при введенні рівної кількості елементарного заліза порівняно з сульфатними солями [11]. Однак при прийомі таких препаратів слід враховувати, що вони можуть спровокувати потемніння зубів. Цей процес пов'язаний з осадженням на поверхні емалі нерозчинного сульфідів заліза, що утворюється при взаємодії іонів Fe^{2+} з сірководнем, який може міститися в порожнині рота, наприклад, при карієсі зубів [19]. На

фармацевтичному ринку України препарати з солями заліза (II) хлориду не представлені [11].

Щодо солей *нітрату заліза* ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_2$), то для виготовлення лікарських засобів, вони не використовуються. Це пов'язано з тим, що хоча самі нітрати не є токсичними сполуками, однак при потраплянні до відділів кишечника, відбувається їх відновлення до нітритів. Нітрити, у свою чергу, приєднують двовалентне залізо гемоглобіну, перешкоджаючи нормальному тканинному диханню. Крім того, нітрити можуть брати участь у спонтанних реакціях нітрозилування з утворенням сполук – нітрозамінів, які виявляють канцерогенну дію на організм людини [11, 18].

У зв'язку з чим, препарати заліза (II) сульфату є найбільш поширеними компонентами серед неорганічних солей заліза. Однак вони мають суттєві недоліки, зокрема високий рівень шлунково-кишкових побічних ефектів (близько 23 %), особливо при використанні високих дозувань [18]. Це пов'язано з тим, що існуючи в клітинах у різних редокс-станах (Fe^{2+} і Fe^{3+}), залізо каталізує реакції, в яких Fe^{2+} -іон окислюється до Fe^{3+} -іона. Будучи відновником, залізо індукує появу вільного електрону в результаті чого утворюються вільні радикали (рис. 2.8), які порушують синтез ДНК. Це призводить до пероксидації поліненасичених ліпідів клітинних мембран та зміни активності ряду ферментів [11, 18].

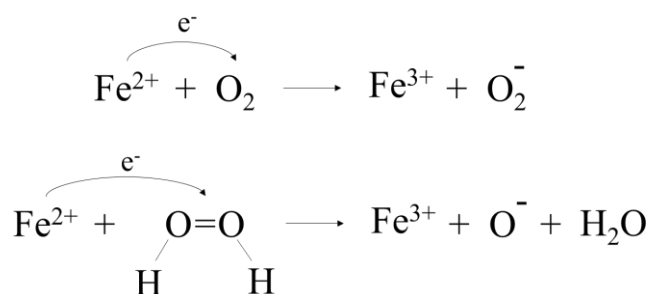


Рис. 2.8 Хімічна реакція утворення вільних радикалів Fe^{2+} -іонами

Крім того, підвищені концентрації Fe^{2+} -іону сприяють його транспорту шляхом пасивної дифузії в еритроцит за градієнтом концентрації, що призводить

до потрапляння значної кількості Fe^{2+} -іону до клітин слизової оболонки кишечника. При цьому спостерігається пряма цитотоксична шкідлива дія заліза на клітини різних органів, насамперед мозку і печінки [25].

Таким чином, хоча замісна терапія дефіциту заліза за допомогою сольових препаратів заліза є досить ефективною, високий ризик розвитку тяжких побічних ефектів знижує їх терапевтичні можливості [18, 25].

Для захисту Fe^{2+} -іону від окислення та для зниження його пасивного транспорту в ентероцит у сучасних лікарських засобах використовується декілька прийомів [27].

Перший з них стосується уповільнення вивільнення катіону з лікарської форми, що досягається шляхом укладання активного фармацевтичного інгредієнту у пористий наповнювач, наприклад, як у засобі Тардиферон, що частково знижує частоту побічних реакцій [30].

Другий спосіб передбачає використання протектора, який захищає клітини кишечника від шкідливого впливу двовалентного заліза. Однією з таких універсальних сполук є кислота аскорбінова. Механізм її захисної дії ґрунтується на тому, що утворені в результаті окислювально-відновної реакції протони, будучи акцепторами електронів, конкурентно пригнічують утворення пероксидних іонів і оберігають феро-іон від окислення в фері-іон. За рахунок цього явища зберігаються терапевтичні концентрації двовалентного заліза у просвіті кишечника [27].

Тобто, введення до складу лікарського засобу кислоти аскорбінової підтримує двовалентну форму заліза, покращує його всмоктування у травному тракті, стимулює утворення гемоглобіну й дозрівання еритроцитів, а також проявляє властиві їй капіляррозміцнювальні та антиоксидантні властивості [27]. До препаратів цієї підгрупи відносяться пролонгований засіб Сорбіфер Дурулес, у якому діючі речовини – заліза (II) сульфат та аскорбінова кислота – знаходяться в пластиковій індиферентній матриці губчастої будови. Звільнення заліза відбувається поступово, спочатку з поверхневих шарів системи, потім із глибших шарів. Завдяки цій технології слизова оболонка шлунка подразнюється

меншою мірою внаслідок меншої концентрації іонів заліза при уповільненому його звільненні. Звільнення заліза відбувається незалежно стану середовища шлунка і кишечника [11, 27].

Якщо використання аскорбінової кислоти як протектора можна віднести до активного захисту Fe^{2+} -іону, то застосування амінокислот, наприклад, серину (Актиферин, Ферролек-Здоров'я) є елементом пасивного захисту. Суть такого захисту зводиться, з одного боку, до утворення хелатних сполук феро-іону з амінокислотами, а з іншого боку – у захисті слизової оболонки кишечника. Такі протектори одночасно уповільнюють всмоктування Fe^{2+} -іону і знижують градієнт концентрації, зменшуючи цим пасивний транспорт іонів заліза в ентероцит [32, 33].

Наступним етапом удосконалення неорганічних препаратів заліза з протекторами Fe^{2+} -іону стало підвищення їх ефективності шляхом стимуляції еритро- та гемопоезу. Крім заліза, в процесах біосинтезу гему беруть участь багато білкових кофакторів (похідні вітамінів B_6 , РР і B_5), цинк тощо [25]. Зокрема, для нормального синтезу еритроцитів необхідний ряд вітамінів, які впливають на процес кровотворення [32]:

– *фолієва кислота* ($C_{19}H_{19}N_7O_6$) – бере участь у синтезі низки амінокислот (наприклад, серину, гліцину, гістидину, метіоніну) та метидину – компоненту ДНК. Участь фолієвої кислоти у пуриновому обміні визначає значення її для нормального розвитку та проліферації тканин, зокрема для процесів кровотворення. Гематологічна патологія внаслідок виснаження її запасів проявляється порушенням дозрівання, як еритроцитів, так і мієлоїдних клітин, що призводить до анемії та лейкопенії [33];

– *рибофлавін* (вітамін B_2 , $C_{17}H_{20}N_4O_6$) – необхідний для створення ліпідної стромы [20];

– *пантотенова кислота* ($C_9H_{17}NO_5$) – зміцнює ліпідну оболонку еритроциту, підвищуючи її стійкість до гемолізу [20, 21];

- *ціанокобаламін* ($C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, вітамін B_{12}) – стимулює синтез глобіну [21];
- *піридоксин* ($C_8H_{11}NO_3$, вітамін B_6) – необхідний компонент синтезу гема [20].

На сучасному фармацевтичному ринку присутній препарат Гіно-тардиферон, що представляє собою комбінацію заліза (II) сульфату з фолієвою кислотою.

Незважаючи на те, що замісна терапія дефіциту заліза за допомогою його сольових препаратів є досить ефективною, проте ризик розвитку тяжких побічних реакцій все одно залишається досить високим, що знижує прихильність хворих до лікування [19].

2.2.2 Препарати на основі органічних сполук заліза

Наступним етапом у покращенні лікарських засобів для лікування залізодефіцитних станів є використання сполук заліза у вигляді карбонових солей. Ці сполуки мають подібні захисні властивості до аскорбінової кислоти. Серед таких сполук можна відзначити фумарову (Хеферол) та глюконову (Тотема) кислоти [5, 31].

Заліза (II) фумарат (рис. 2.9), за своїми фізико-хімічними характеристиками менш розчинний у воді, але добре розчиняється у розбавлених розчинах кислот, таких як шлунковий сік. Це призводить до того, що препарати на основі фумарату заліза більш стабільні, не мають характерного залізного присмаку, не зв'язуються з білками у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, але добре розчиняються безпосередньо у шлунку і тому мають високу біодоступність [5].

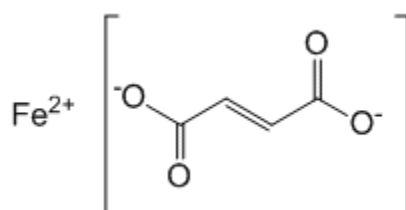


Рис. 2.9 Хімічна структура заліза (II) fumarату

Заліза (II) амонійного цитрат (рис. 2.10), який містить двовалентний залізо-іон, майже повністю абсорбується з травного тракту в системний кровообіг при внутрішньому застосуванні (Гемоферон) [5, 13].

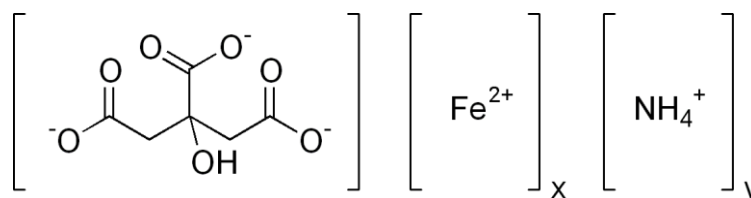


Рис. 2.10 Хімічна структура заліза амонійного цитрат

Для підвищення ефективності органічних препаратів заліза також використовуються стимулятори еритропоезу, такі як фолієва кислота, вітамін В₁₂ і мікроелементи кровотворного комплексу – марганець та мідь (Тотема) [5, 31].

Саме у групі органічних препаратів заліза було розв'язано проблему введення фері-іону в організм. Багатьма дослідниками встановлено, що використання нерозчинного гідрооксиду окисного заліза у колоїдному розчині сприяє кращому введенню препаратів заліза до організму людини. У міцелі такого колоїдного розчину як ядро міцели використовувався нерозчинний Fe(OH)₃, а щільний шар створювався вуглеводними сполуками, якими виступали мальтоза (Мальтофер, Акваферол, Ферсінол, Ферумбо), сахароза (Венофер, Суфер, Фердмед, Фероксид), поліізомальтоза або декстран (Ферролек-Здоров'я, Феррум Лек) (рис. 2.11-2.12) [3, 23, 29].

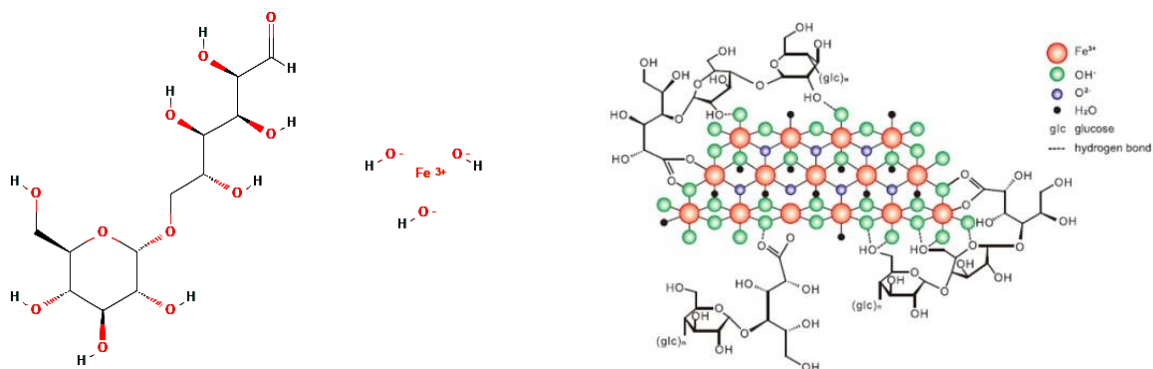


Рис. 2.11 Хімічна структура комплексу заліза з мальтозою [3]

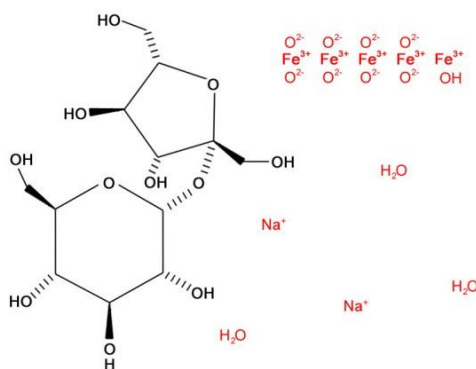


Рис. 2.12 Хімічна структура комплексу заліза сахарат

Структура цього комплексу складається з багатоядерних центрів гідроксиду – Fe^{3+} , оточених нековалентно пов'язаними молекулами моно- та дисахаридів, що зумовлює середню загальну молекулярну масу приблизно 50 кДа. Завдяки великій молекулярній масі ускладнюється дифузія молекули через мембрану слизової оболонки кишечника, а його хімічна структура найбільш приближена до природних сполук заліза з феритином – фізіологічного білкового депо заліза [2]. Абсорбція заліза у вигляді гідроксид-полімальтозного комплексу (ГПК) має принципово іншу схему порівняно з його іонними сполуками. Через його розмір дифузія полімальтозного комплексу гідроксиду заліза через слизову оболонку приблизно у 40 разів менша, ніж дифузія більшості водорозчинних солей заліза (II), та здійснюється шляхом активного всмоктування при конкурентному обміні лігандами, рівень яких визначає швидкість абсорбції заліза Fe^{3+} [3]. Неіонна структура, що забезпечує стабільність комплексу та перенесення заліза за допомогою транспортного білка, запобігає в організмі вільної дифузії іонів заліза, тобто прооксидантних реакцій. Абсорбоване залізо зв'язується з трансферином та використовується для синтезу гемоглобіну в кістковому мозку або переважно в печінці у зв'язаному з феритином вигляді [2, 9].

Слід зауважити, що препарати з використанням сахарози застосовують в основному для внутрішньовенного введення, на відміну від препаратів на основі ізомерів мальтози, які застосовують переважно перорально. Загально відомо, що

стереохімічна структура препарату має значення для його біологічної активності, так як тривимірна орієнтація атомів чи функціональних груп важлива взаємодії між фармаконом і рецептором. Оптимальна адаптація фармакону та рецептора може бути необхідна для забезпечення селективної сполуки або змін у структурі рецептора [2, 3, 9].

Використання полімальтозату або поліізомальтозату впливає не тільки на фізичні властивості комплексу, такі як розчинність, але також на молекулярну вагу та кінетику розпаду комплексу і, таким чином, також на ефективність заліза при лікуванні залізодефіцитної анемії [2, 3].

Ще одна відмінність між поліізомальтозою (декстран) і полімальтозою (декстрин) полягає в тому, що декстран індукує анафілактичні реакції (DIAR – декстран анафілактичні реакції, що індукуються), які викликаються при застосуванні поліізомальтозату, але не полімальтозату [2, 9].

«*Заліза оксид сахарат* – залізне вино» – протианемічний засіб, що містить тривалентне залізо. Заліза сахарат відносно стабільний і мало виділяє заліза у вигляді вільних іонів [17].

В цілому можна відзначити, що органічні сполуки заліза мають меншу токсичність, причому найбільш безпечні полімальтозатні комплекси (табл. 2.2).

Токсичність різних сполук заліза

Активна речовина препарату заліза	Гостра токсичність (LD50) для різних препаратів заліза, мг/кг
Заліза сульфат	230
Заліза фумарат	320
Заліза глюконат	630
Гідроксид-полімальтозатний комплекс заліза ГПК-Fe ³⁺	> 2000

Дані безпеки, отримані під час клінічних досліджень препарату заліза на основі гідроксиду Fe³⁺ з полімальтозою (Мальтофер), свідчать про низьку частоту побічних реакцій порівняно з простими солями заліза [23]. Лише у деяких випадках відзначається почуття переповнення шлунка, нудота, діарея чи запор. У численних порівняльних дослідженнях було показано, що лікування препаратами на основі полімальтозних комплексів Fe³⁺ переносилося значно краще (прихильність до лікування ними становить 97,6-98 %), ніж сольовими сполуками заліза, що підтверджувалося меншою частотою небажаних явищ [2, 3].

Замісна терапія дефіциту заліза за допомогою Fe³⁺-ГПК також є ефективною, як і при використанні сульфату заліза. Крім того, побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, а також частота переривання лікування спостерігаються значно рідше [3].

2.2.3 Мультивітамінні препарати заліза

У цій групі представлені мультивітамінні комплекси з мінералами, у яких вміст заліза у кілька разів менший, ніж у лікарських засобах інших груп. В їх складі залізо знаходиться у вигляді заліза фумарату (Вітрум Енерджи, Вітрум

Пренатал, Вітрум Центури, Супервіт, Гінсомін), заліза амонійного комплексу (Вітрум Бьюті) або заліза сульфату (Краплі Береш® Екстра).

Вміст заліза в мультивітамінних препаратах коливається від 1 до 60 мг та препарати цієї групи розглядаються як профілактичні засоби, а не засоби вибору фармакотерапії залізо-дефіцитних анемії [6].

Висновки до розділу II

1. В результаті проведеного дослідження фармацевтичного ринку України встановлено, сполуки заліза входять до складу 45 найменувань засобів, 8 з яких є субстанціями для виготовлення готових лікарських препаратів. Препарати заліза належать до трьох АТС-груп, найчисленнішою серед яких є група В03А – «Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез, антианемічні засоби, препарати заліза» – 27 найменувань (73,0 %). Найпоширенішими активними фармацевтичними інгредієнтами групи В03А є заліза (III) гідроксид полімальтозний комплекс, заліза сахарат, залізо (II) сульфат із серином та заліза декстранового комплекс; інших груп – заліза фумарат, заліза (II) сульфат, заліза (II) оксид та заліза-амінохелатний комплекс.

2. Більшість асортименту складають дво- та багатокomпонентні лікарські форми – 21 найменування (56,8 %) у формі таблеток – 14 найменувань (30,4 %). Домінуючі позиції займають імпортовані лікарські засоби – 26 найменувань (70,3 %), найбільшим імпортером є США (10,8 %). Асортимент українських препаратів забезпечують 7 фармацевтичних підприємств-виробників, лідером серед яких є ТОВ «Фармацетична компанія «Здоров'я» – 4 найменування (36,4 %).

3. Для фармакотерапії залізодефіцитних станів ефективними є сольові форми двовалентного заліза, які всмоктують шляхом активного та пасивного транспорту, але одночасно характеризуються високим ризиком розвитку побічних ефектів.

4. Для захисту феро-іону від окислення та для зниження його пасивного транспорту в еритроцит у сучасних лікарських засобах використовується укладання активного фармацевтичного інгредієнту у пористий наповнювач або застосовується протектор, який захищає клітини кишечника від шкідливого впливу двовалентного заліза (аскорбінова кислота, амінокислоти).

5. Одним із шляхів удосконалення неорганічних препаратів заліза з протекторами Fe^{2+} -іону є стимуляція еритро- та гемопоезу, шляхом комбінування з фолієвою кислотою, рибофлавіном, пантотеновою кислотою, ціанокобаламіном, піридоксином, та використання солей карбонових кислот (заліза фумарат, заліза амонійного цитрат, заліза глюконат).

6. Завдяки використанню комплексів заліза з мальтозою, сахарозою, полізомальтозою або декстраном можливо досягти зменшення токсичних ефектів препаратів заліза та покращити комплаєнс пацієнтів.

РОЗДІЛ III

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ ЗАЛІЗО, З ПРОДУКТАМИ ХАРЧУВАННЯ, ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЇХ ПРИЙОМУ

В залежності від складу продукти харчування здійснюють лікувальну та профілактичну дію, але разом з цим вони можуть бути причиною цілого ряду негативних явищ. Особливо важливо враховувати вплив особливостей харчування та складу продуктів на ефективність та безпечність лікарських засобів, які застосовуються перорально.

3.1 Активатори та інгібітори всмоктування препаратів заліза

Під взаємодією лікарських препаратів з їжею розуміють їх взаємозв'язок шляхом фізичної, хімічної чи фізіологічної дії, що призводить до зміни параметрів фармакокінетики та/чи фармакодинаміки засобу. У численних наукових дослідженнях повідомляється про виникнення взаємодій між лікарськими засобами, що містять залізо, із продуктами харчування, що відбувається як за рахунок підвищення швидкості та ступеня всмоктування іону заліза, так і внаслідок утворення комплексів, які не всмоктуються. Тобто, їжа може бути як активатором, так і інгібітором процесу засвоєння заліза [4, 5].

3.1.1 Активатори всмоктування препаратів заліза

Аскорбінова кислота та інші органічні кислоти

Аскорбінова кислота має істотний вплив на абсорбцію заліза у шлунково-кишковому тракті, незалежно від того, вводиться вона у вигляді очищеної сполуки чи у складі продуктів харчування з її високим вмістом. Існують наукові дані [5], які демонструють, що вживання 500 мг кислоти аскорбінової під час прийому їжі покращує поглинання заліза майже у шість разів, у той час як її

використання за 4-8 годин до прийому їжі характеризується незначним впливом на процес поглинання заліза з лікарських засобів [5, 6]. З даних наукової літератури також відомо, що ефект аскорбінової кислоти буде вагомим, навіть у сумісній присутності з деякими інгібіторами всмоктування заліза, наприклад, у поєднанні з фітатами або ж поліфенолами. Однак зменшення її стимулюючого ефекту спостерігається при взаємодії з м'ясною їжею [5, 7].

Ефект підвищення абсорбції аскорбінової кислоти вважається результатом відновних властивостей аскорбінової кислоти, яка віддає електрон та відновлює менш розчинні сполуки Fe^{3+} до Fe^{2+} . Як вже зазначалось, форма Fe^{2+} легше засвоюється організмом людини, вона менш схильна до утворення комплексів з поліфенолами або фітатами [6]. Ця окисно-відновна теорія підтверджується наявністю передбачуваного сайту зв'язування аскорбату на дуоденальному цитохромі-b, який каталізує відновлення Fe^{3+} до Fe^{2+} для транспортування заліза в ентероцит. Тобто, аскорбінова кислота виступає синергістом в процесі всмоктування іонів заліза [7, 11].

Нарешті, аскорбінова кислота діє як солубілізатор, підтримуючи сполуки заліза у розчинній біодоступній формі [6]. Зокрема, іони заліза всмоктуються лише при кислому рН. Двухвалентне залізо має координаційну валентність 6 і у водних розчинах іони металів зв'язані між собою водними містками. Якщо рН середовища підвищується, то утворюються металеві полімери або осаджені гідроксиди металів. При рН вище 4 майже все залізо випадає в осад. Однак якщо разом із препаратами заліза поступає аскорбінова кислота, то в кислому середовищі утворюється комплекс заліза та аскорбінової кислоти, який залишається розчинним у широкому діапазоні рН [5, 6].

До харчових продуктів, що містять значну кількість аскорбінової кислоти належать цитрусові, темно-зелені листові овочі, болгарський перець, диня та полуниця, картопля та деякі інші види бульби, капуста, цвітна капуста [7, 11]. Тому, вживання цитрусового соку або інших продуктів, багатих на аскорбінову кислоту, під час застосування препаратів заліза може збільшити його засвоєння [11, 20].

Способи обробки продуктів харчування, які містять аскорбінову кислоту, також мають значний вплив на процес засвоєння заліза, оскільки випікання при високих температурах або тривале розігрівання призводить до втрати її активності та зменшення ефекту [5].

Деякі інші органічні кислоти (лимонна, яблучна, бурштинова, піровиноградна, молочна кислота) мають подібні посилюючі ефекти в дослідженнях одноразового прийому їжі та зумовлюють хорошу біодоступність препаратів заліза.

Тваринні білки та пептиди

Деякі види м'яса тварин таких, як яловичина, курятина, баранина, свинина, а також печінка тварин та риба можуть збільшувати кількість заліза в організмі як за рахунок наявності у їх складі високодоступного гемового заліза, так і за рахунок покращення засвоєння негемового заліза [5]. Наукові дослідники заявляють, що найбільш імовірним механізмом цього ефекту є утворення «люмінального транспортера», який переносить залізо до клітинної мембрани слизової оболонки шлунково-кишкового тракту [7].

На відміну від аскорбінової кислоти, спостерігається лише помірне підвищення відсотка поглинання заліза зі збільшенням кількості тваринного білка. У науковій літературі є припущення, що пептиди, які виділяються під час протеолітичного розщеплення білка під дією пепсину в шлунку, можуть підвищувати розчинність неорганічного заліза. Найбільш вірогідно, що цей ефект є специфічною властивістю амінокислотного складу білка м'яса, зокрема, амінокислотних залишків, що містять цистеїн [5]. При ферментативному перетравленні двох основних міофібрилярних білків м'яса – актину та міозину – утворюється значна кількість цистеїновмісних пептидів, які є стабільними в шлунково-кишковому тракті з тіоловими групами, і які, як правило, залишаються неокисленими. Ці пептиди можуть зв'язувати залізо, зберігаючи його розчинність і доступність для всмоктування. Однак деякі дослідження *in vitro*

надали суперечливі докази того, що залізо в присутності продуктів ферментативного перетравлення м'яса утворює комплекси з карбоксильними, а не з тіоловими групами [5, 7, 11].

Серед науковців є припущення, що підвищення всмоктування заліза зумовлено стимулюючим ефектом тваринних білків на вироблення шлункового соку [5].

Інші науковці стверджують, що тваринні білки можуть зменшувати інгібуючу дію поліфенолів та фітатів. Є відомості, що додавання невеликої кількості свинини (> 50 г) до їжі, яка містить високі інгібіторні та низькі підсилюючі компоненти (7,4 мг вітаміну С і 220 мг фітату), підвищує біодоступність заліза. Аналогічний ефект було описано при вживанні 100 г лосося з 196 г червоної квасолі (227 мг фітату), при цьому засвоєння заліза краще на 48 % [5, 7].

Однак, кількість тваринного білка має істотне значення на виявлення ефекту, оскільки при використанні меншої кількості білка (25 г свинини) подібного ефекту не спостерігається [7].

Продукти з ретинолом і бета-каротином

Ретинол – жиророзчинний вітамін, антиоксидант, який відіграє вирішальну роль у підтримці здорового зору, росту кісток і вашої імунної системи. Він зазвичай міститься у продуктах тваринного походження: риб'ячий жир, ікра, печінка (особливо яловича) тощо [1].

β -каротин – це червоно-помаранчевий пігмент, що міститься в рослинах і фруктах, який перетворюється на вітамін А в організмі людини. Харчовими джерелами β -каротину є морква, солодка картопля, шпинат, листові капусти, кабачок, червоний перець, диня, абрикоси, апельсини та персики [1, 7].

У кількох дослідженнях зображена пряма кореляція між рівнями ретинолу в сироватці крові та рівнями гемоглобіну у жінок і дітей. Дефіцит ретинолу також безпосередньо впливає на транспорт заліза та виробництво еритроцитів [6, 8].

Спостереження, проведені на людях і піддослідних тваринах, показують, що анемія, пов'язана з граничним дефіцитом ретинолу, характеризується зниженням концентрації заліза в сироватці крові, загального рівня зв'язування заліза та насичення трансферину, а також збільшенням накопичення заліза в печінці та селезінці. У популяціях із низьким рівнем ретинолу в сироватці крові, лише прийом ретинолу може призвести до підвищення концентрації гемоглобіну. Підвищення концентрації феритину в сироватці спостерігалось лише в групах, які на фоні вживання ретинолу отримували також залізо [1, 6].

Інші дослідники стверджують, що ретинол може впливати на мобілізацію заліза з тканин, а не на його всмоктування [1, 7].

Є також дослідження, які повідомляють, що ретинол та β -каротин покращують засвоєння заліза шляхом протидії інгібуючому ефекту фітинової кислоти в стравах на основі зернових та напоїв, що містять поліфеноли, на засвоєння негемового заліза у людей [8].

Алкогільні напої

Вживання алкогольних напоїв збільшує абсорбцію лікарських засобів заліза у шлунково-кишковому тракті, однак це підвищує їх токсичність та провокує посилення таких побічних ефектів, як запаморочення, головний біль, нудота тощо [10]. Існує припущення, що механізм виникнення цього явища полягає у здатності алкоголю впливати на синтез гепцидину в гепатоцитах печінки – пептидного гормону, який відіграє ключову роль у регуляції всмоктування харчового заліза та його розподілу в організмі, виконуючи роль антагоніста феропортину. Зниження рівня гепцидину призводить до збільшення поглинання заліза в кишечнику й, відповідно, до виникнення токсичних ефектів [14, 27].

3.1.2 Інгібітори всмоктування препаратів заліза

Продукти, що містять фітинову кислоту та фітати

У наукових дослідженнях багатьох вчених зазначено, що високий вміст фітатів в харчових продуктах призводить до зменшення засвоєння заліза організмом людини [11]. Фітат не перетравлюється організмом людини і не всмоктується в тонкому кишечнику через відсутність ендofітаз. Як наслідок, мінерали, хелатовані фітиною кислотою, не є біодоступними [7].

Фітинова кислота ($C_6H_{26}O_{24}P_6$, інозитол гексакісфосфат, інозитол поліфосфат, IP6) та її солі (фітати) є основною формою зберігання фосфату в зернах злакових рослин, овочах, насінні і горіхах (рис. 3.1) [11, 30, 35].

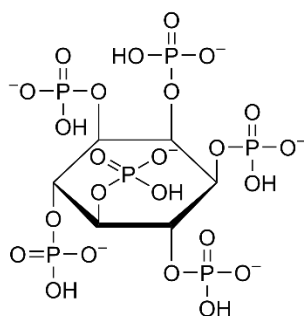


Рис. 3.1 Структура фітинової кислоти

З хімічної точки зору фітинова кислота та фітат є потужними хелаторами, які зв'язується з катіонами заліза та утворюють нерозчинні сполуки. При фізіологічно релевантних значеннях рН (рН $\sim 1,5-7$) фосфатні групи фітинової кислоти мають негативний заряд, що пояснює здатність фітату хелатувати мінеральні катіони [11, 30]. Чим більше фосфорильовані кільця сполуки, тим сильніша взаємодія проявляється із залізом і тим нижчою є розчинність утвореного комплексу. Фітат монозаліза, який є основною формою фітату заліза, є водорозчинним, у той час як фітат чотиривалентного заліза (фітат, що хелатує чотири іони Fe^{3+}), не розчинний, що вказує на те, що відмінності в біодоступності заліза від комплексів фітату заліза можуть залежати від розчинності різних стехіометричних версій його фітатних комплексів заліза [6]. Тобто, фітатне хелатування катіону заліза робить його менш доступним для поглинання (рис. 3.2) [6].

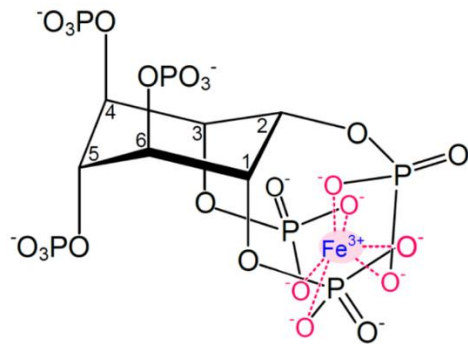


Рис. 3.2 Структура фітату монозаліза, де Fe^{3+} хелатується через шість координаційних центрів [6]

З результатів наукових досліджень відомо, що прийом лише 2 мг фітату може зменшити всмоктування заліза на 18 % [6, 30]. Дослідження також показують, що інгібуючий ефект зростає зі збільшенням вмісту фітату, таким чином, 250 мг фітату (близько 64 грам пшениці) в їжі може зменшити всмоктування на 82 % [4, 11]

Гідроліз фітату шляхом очищення від луцення зерна, додавання фітази, каталізування дії ендогенної фітази (наприклад, замочування висівок протягом 24 годин при 55 °C) мінімізує процес інгібувannya засвоєння заліза [4], у той час як каталіз ендогенної фітази збільшує поглинання на 119 % [4]. Крім того, негативний ефект фітату можна зменшити, споживаючи продукти, які покращують засвоєння заліза, наприклад, аскорбінову кислоту [7, 11].

Також у наукових статтях є наукове підтвердження того, що інші міоінозитолфосфати, які містять менше фосфатних груп, ніж IP 6, наприклад, IP 3, IP 4, IP 5, також можуть перешкоджати засвоєнню заліза [4, 30].

Продукти, що містять поліфенольні сполуки

Поліфеноли – складна група низько- та високомолекулярних природних сполук, що містяться у різних кількостях у рослинних продуктах і напоях, включаючи овочі, фрукти, деякі злаки та бобові, крупи, чай, кава та вино. Вони є відомими інгібіторами біодоступності заліза, і вважається, що діють подібно до

фітату, утворюючи комплекс із залізом у шлунково-кишковому тракті (рис. 3.3) [4, 7].

Про інгібуючий вплив поліфенолів на засвоєння заліза повідомлялося в численних дослідженнях. При аналізі одноразового прийому їжі з використанням чаю та кави як джерела поліфенолів показали, що вони мають дозозалежний вплив на засвоєння заліза, причому більш концентрований чай має більший ефект [4]. Чай, виготовлений із 3 г чайного листа, з концентрацією 396 мг/275 мл, знижує засвоєння поліфенолів на 91 %, тоді як той самий чай, розведений до 99 мг/275 мл, знижує засвоєння заліза на 82 % [4].

Час вживання напою також може мати вплив. Це уявлення було продемонстровано Морком та ін. [7], які виявили, що споживання кави через годину після їжі або одночасно з їжею сповільнює всмоктування заліза на 44 %, тоді як споживання кави за годину до їжі не має жодного ефекту.

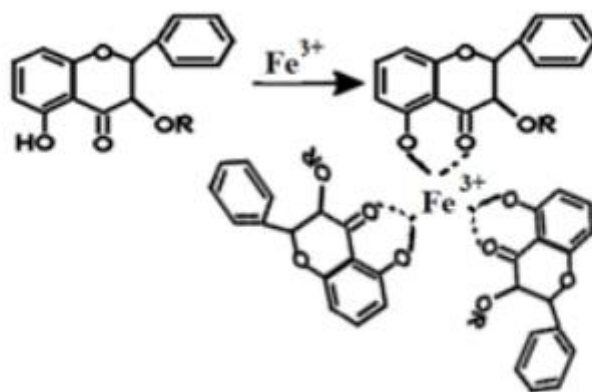


Рис. 3.3 Схема взаємодії фенольної сполуки з катіоном заліза (III)

Однак, як вже було описано раніше, аскорбінова кислота може частково зменшити інгібуючу дію поліфенолів на всмоктування заліза [7].

Рослинні та деякі тваринні білки

Як вже зазначалося раніше, споживання свинини, баранини, яловичини, курки або риби забезпечує покращення засвоєння заліза [6], у той час як деякі білки як тваринного, так і рослинного походження мають зворотній ефект.

Науковці, що проводили дослідження з використанням гідролізованого кукурудзяного крохмалю, кукурудзяної олії та тваринними білковими продуктами (цільне молоко, казеїн і сироваткові білки, що отримані з молока, сиру, цільного яйця та яєчного білка, а також очищеної бичачої сироватки) встановили, що альбумін зменшив поглинання заліза на 5-10 % від кількості, що отримана при вживанні їжі, що містить лише гідролізований кукурудзяний крохмаль і кукурудзяну олію [4, 6, 7].

Щодо продуктів рослинного походження, які є джерелами харчового білка (представники родин горіхових та бобових), а також ряд широко використовуваних продуктів, таких як соєве борошно та ізолюваний соєвий білок, то вони також сприяють зниженню абсорбції заліза у шлунково-кишковому тракті. Аналогічну пригнічувальну дію мали також пшеничний глютен і соєвий білок. Дослідники зазначають, що споживання соєвого білка (до 30 г) зменшує засвоєння заліза навіть при одноразовому прийому їжі. Крім того, при попередньому видаленні фітатів з соєвих продуктів, інгібуючий ефект залишається, що свідчить про ймовірність залучення інших сполук до процесу зменшення абсорбції заліза. Лінч та ін. визначили внесок компонентів ізоляту соєвого білка в властивість сої пригнічувати поглинання заліза. Вони дійшли висновку, що двома основними інгібіторами поглинання заліза в ізолятах соєвого білка є пов'язана з білком частина, яка міститься у фракції фітинової кислоти та конгліцину (7S) [4, 7].

Молоко та інші продукти, що містять кальцій

Молоко та молочні продукти характеризуються значним вмістом кальцію. З наукових джерел літератури відомо, що кальцій пригнічує всмоктування заліза, однак на відміну від інших інгібіторів, може одночасно впливати на засвоєння як гемового, так і негемового заліза з їжі, а також на заліза у складі лікарських

засобів. Дослідження одноразового та одноденного прийому їжі показують, що лише 40 мг збагачувального кальцію знижують всмоктування заліза на 49 % [4, 7].

Дослідники припускають, що механізм інгібуючої дії кальцію пов'язаний із впливом на білки-транспортери, які переносять залізо в ентероцитах, а інгібування може відбуватися на останніх етапах транспорту заліза після того, як дві форми заліза (гемове та негемове) потрапили в загальний клітинний пул заліза. Науковці стверджують, що цей процес можливий через різні апікальні рецептори слизової оболонки. Проте є й інші припущення, які стверджують, що пригнічувальна дія кальцію може відбуватися під час початкового надходження заліза в клітину слизової оболонки шлунково-кишкового тракту [6, 18].

Є наукові дані, що молоко також знижує кислотність шлункового соку, тим самим знижуючи біодоступність заліза в організмі людини [12].

З різних наукових джерел відомо, що кальцій знижує всмоктування заліза з одноразового прийому їжі з 10,2 % до 4,8 %, однак результати суттєво відрізняються для суб'єктів із однаковими запасами заліза. Автори прийшли до висновку, що крім рівня заліза, що зберігається в організмі, і типу дієти, фізіологічні або генетичні змінні значно впливають на засвоєння заліза у людей з подібними запасами заліза [4, 7]. У цьому контексті інші фактори, окрім статусу заліза, можуть впливати на експресію транспортерів заліза, які відповідають за всмоктування заліза в кишечнику, та їх розташування в клітинах. Так, наприклад, споживання молока, збагаченого залізом, не покращує статус заліза у жінок з дефіцитом заліза під час менструації. Автори прийшли до висновку, що причиною впливу є наявність у продукті кальцію та казеїну [4].

Є також відомості, що дози хлориду кальцію (від 40 мг до 600 мг кальцію) викликають залежне від дози зниження (до 300 мг кальцію) абсорбції негемового заліза з пшеничних булочок, що містять 10 мг природного кальцію та 3,8 мг кальцію. При вилученні кальцію у тісті перед випічкою, інгібуючий ефект був сильнішим і, як виявилось, корелював зі збільшенням вмісту фітату в пшеничних булочках [4, 12]. Припускають, що кальцій зменшує розпад фітату під час

бродіння та випікання. Кальцій у булочках під час їх споживання безпосередньо знижував засвоєння заліза. Дослідники також встановили невелике зниження всмоктування гемового заліза після додавання 165 мг кальцію у вигляді хлориду кальцію до гамбургера [6].

Кук і його співробітники оцінили вплив різних солей кальцію, які зазвичай використовуються як добавки, на засвоєння харчового негемового заліза та добавок заліза. При прийомі поза їжею карбонат кальцію не пригнічував всмоктування сульфату заліза в дозі 600 мг кальцію та 18 мг заліза. Кальцію цитрат і кальцію фосфат у тій самій дозі знижували всмоктування на 49 % і 62 % відповідно. Коли добавки приймали з гамбургером, усі вони були інгібуючими. Дослідники також оцінювали вплив карбонату кальцію, цитрату кальцію та фосфату кальцію на засвоєння двох прийомів їжі, які не містили добавок. Один був гамбургером з високою біодоступністю, а інший – з низькою біодоступністю, що містила яйце, пластівці висівок і каву. Інгібуючий ефект був значно більшим в останньому прийомі їжі [4, 6, 7].

Виходом із ситуації може бути роздільне застосування кальцію та заліза. Експериментальні дані показали, що інтервал між прийомом кальцію та заліза навіть у 4 год виключає ефект інгібування. Крім цього, під час прийому препарату заліза варто утриматися від вживання будь-яких продуктів, що містять кальцій, тобто потрібно виключити весь спектр молочної продукції, а також зелені частини рослин [4].

Харчові волокна

Харчові волокна є одним з основних компонентів їстівних частин рослин, які стійкі до травлення та всмоктування в тонкому кишечнику людини і піддаються повній або частковій ферментації в товстому кишечнику [4]. Відомо, що нерозчинні харчові волокна пригнічують біодоступність мінералів. Однак дослідження, що вивчають кореляцію між біодоступністю заліза та харчовими волокнами, не продемонстрували результати, які узгоджуються один з одним [5, 6].

Існують припущення про несприятливий вплив на абсорбцію заліза харчових волокон, якими багаті крупи, свіжі овочі, фрукти. У кишечнику харчові волокна практично не перетравлюються, залізо фіксується на їх поверхні та виводиться з калом [11].

Однак Weinborn та ін. провели дослідження на людях щодо впливу пребіотичної суміші, що складається з розчинних волокон (інулін, полідекстроза, арабійська камедь і гуарова камедь) на засвоєння гемового і негемового заліза з їжі. Вони виявили, що хоча суміш пребіотиків покращує засвоєння гемового заліза, засвоєння негемового заліза не змінюється [4, 6, 11].

Ще одне дослідження на людях щодо посилення ефектів поліфруктозану інуліну, який є частим компонентом пребіотичних дієтичних добавок, було проведено Петрі та ін. Вони повідомили, що інулін не впливає на засвоєння заліза у дорослих жінок. При дослідженнях *in vivo* на щурах було продемонстровано, що йогурт, збагачений довголанцюговими молекулами інуліну має багатообіцяючий вплив на лікування дефіциту заліза шляхом посилення всмоктування заліза. Одним із можливих механізмів посилення впливу пребіотиків може бути те, що вони сприяють засвоєнню заліза шляхом пребіотичної ферментації корисними мікроорганізмами, що знаходяться в товстій кишці, виробляючи коротколанцюгові жирні кислоти. Ці кислоти можуть сприяти зниженню рН люмінального вмісту, підвищуючи розчинність заліза шляхом збільшення відновлення Fe(III) до Fe(II), і можуть збільшувати площу абсорбуючої поверхні шляхом стимулювання проліферації епітеліальних клітин [7].

Мінеральні води

Вживання мінеральних вод може впливати на ефективність всмоктування заліза з лікарських препаратів у залежності від їх хімічного складу та властивостей [4, 6, 7].

Мінеральні води можуть містити ряд мінералів, таких як кальцій, магній, які будуть конкурувати з залізом при всмоктуванні в кишечнику та зменшувати ефективність лікарських засобів, що містять сполуки заліза. До таких мінеральних вод відноситься «Боржомі», у якій вміст кальцію та магнію становить 20-150 мг/мл та 20-150 мг/мл відповідно [6].

Деякі мінеральні води містять високі рівні сульфатів, наприклад, «Баталінська», «Буковинська» «Іванівська» «Шаамбари № 2» (до 62 % сульфатів), які можуть реагувати із залізом у кишечнику з утворенням нерозчинних сполук, що знижує його всмоктування [11].

Мінеральні води, що збагачені залізом, використовують при захворювань органів травлення разом з анемією. До таких мінеральних вод відносять «Слов'янівська» і «Смирновська» (4–5 мг заліза), Одеський «Куяльник» (8 мг/л), «Туршу-Су» та приельбруський нарзан «Ель-брус» (27 мг), Закарпатська «Лужанська» мінвода (більше 50 мг/л). Однак одночасне використання таких мінеральних вод при терапії залізовмісними лікарськими засобами може призвести до понаднормового накопичення заліза та виникненні токсичних ефектів [18].

Крім того, різні значення рН в мінеральних водах також можуть впливати на розчинність заліза та його всмоктування. Наприклад, слаболужні та лужні мінеральні води можуть знизити розчинність заліза за рахунок утворення нерозчинних осадів [18].

Зворотній ефект спостерігається у випадку використання гідрокарбонатних мінеральних вод, які за рахунок збільшення кислотності шлунку, підвищують розчинність заліза та полегшуючи його всмоктування. До таких мінеральних вод належить «Шепетівська», «Житомирська», «Березівська», «Харківська № 1» (Березівські мінеральні води), «Київська», «Регіна» і «Нафтуса № 2» курорту Трускавець, а також «Бадамлінська» (Азербайджан) [31].

З джерел наукової літератури відомо, що жирна їжа може зменшувати всмоктування сполук заліза. Серед науковців є декілька припущень, що пояснюють цей ефект.

Жирна їжа викликає перерозподіл ліпофільних і гідрофільних лікарських препаратів у шлунково-кишковому тракті між просвітом кишечника і хімусом, що змінює швидкість і ступінь їх абсорбції [12]. Також затримка та зменшення транзиту харчової маси через шлунок та кишечник може призвести до зниження часу контакту між препаратом заліза та епітелієм кишечника, який необхідний для його всмоктування [38].

Жирна їжа може зменшити рівень кислотності шлункового соку, що може знизити розчинність та доступність деяких форм заліза для його всмоктування [38]. Крім того, деякі препарати заліза можуть утворювати інсолубні комплекси з жовчними кислотами в кишечнику, що може зменшити їх доступність та всмоктування. Жири можуть також конкурувати з препаратами заліза за абсорбцію в кишечнику, оскільки мають подібні механізми транспорту через епітелій шлунково-кишкового тракту [12].

Отже, щоб забезпечити максимальну всмоктуваність препаратів заліза, рекомендується приймати їх на голодний шлунок.

Солі етилендіамінтетраоцтової кислоти

Кальцій-динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти або добавка E385 та динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти E386 (ЕДТА) – широко поширені компоненти багатьох продуктів харчування, які використовують для запобігання окиснення металів у продуктах харчування та збереження кольору продукції. Солі ЕДТА найчастіше застосовується при виробництві майонезів (оскільки в яєчному жовтку є іони заліза), при консервуванні продуктів у металевій та скляній тарі (для запобігання окисненню металевих поверхонь), у безалкогольних напоях, що містять аскорбінову кислоту (E300) та бензонат натрію (E211) (для зниження утворення у них канцерогенної речовини бензолу) [16].

З хімічної точки зору, ЕДТА представляє собою чотирьохосновну карбонову кислоту, яка має здатність утворювати стійкі, малодисоціюючі комплекси (комплексони або хелати) як з дво-, так і тривалентними сполуками заліза (рис. 3.4) [16].

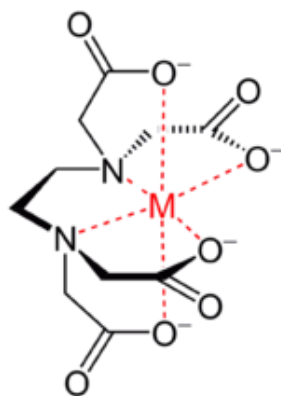


Рис. 3.4 Комплекс заліза з ЕДТА

Однак, утворені комплекси заліза-ЕДТА запобігають всмоктуванню заліза та прояву ним фармакологічної активності.

3.2 Реакційна здатність різних сполук заліза до взаємодій з їжею

З аналізу фармацевтичного ринку встановлено, для виготовлення готових лікарських форм використовують різні сполуки заліза, що мають відмінні фізико-хімічні властивості. Відповідно, ці сполуки будуть по різному взаємодіяти з продуктами харчування, що треба враховувати при їх призначенні.

Так, наприклад, заліза (II) сульфат – найпоширеніша форма заліза в лікарських засобах, що має високу біодоступність, та ефективно всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Однак, як вже зазначалося у попередніх розділах, особливості транспорту цієї сполуки до клітини зумовлює його токсичну дію на організм, що проявляється такими ефектами, як запор, диспепсія, подразнення шлунку. Фармакологічна активність препарату залежить від типу їжі та часу її прийому [21, 27, 29].

Заліза фумарат, заліза лактат, заліза амонійного цитрат також мають певний вплив на шлунково-кишковий тракт, однак з наукових джерел літератури повідомляється, що їх дія менш подразлива. Такі лікарські препарати мають хорошу біодоступність, але їх ефективність також буде залежати від прийому їжі [24].

Препарати тривалентного заліза, що містять гідроксид заліза у вигляді полімальтозного або сахарозного комплексу, викликають менше диспепсичних проявів, ніж солі двовалентного заліза. У джерелах наукової літератури зазначається, що під час досліджень *in vitro* не спостерігається взаємодії полімальтозного комплексу гідроксиду заліза (III) з такими харчовими компонентами, як фітинова кислота, оксалатна кислота, танін, натрію альгінат, холін та солі холіну, вітамін А, вітамін D₃ та вітамін Е, соєва олія та соєве борошно [2, 23].

Дослідження з радіоактивно міченим полімальтозним комплексом гідроксиду заліза показують гарну кореляцію між абсорбцією заліза та накопиченням заліза у гемоглобіні. Існує кореляція між ступенем дефіциту заліза

та відотною кількістю заліза, що всмокталося: чим вищий рівень дефіциту заліза, тим краща всмоктуваність [9, 29].

Результати дослідження вказують на те, що полімальтозний комплекс гідроксиду заліза (III) можна приймати під час або одразу після вживання їжі [33, 2, 9], крім того, для цих лікарських засобів вкрай низький ризик передозування. Це пов'язано із механізмом їх всмоктування: залізо із таких сполук не всмоктується шляхом пасивної дифузії. Проте, терапія лікарськими засобами цієї групи може тривати довше, отже і коштуватиме суттєво дорожче [31].

Іншою відмінністю є те, що основна маса заліза всмоктується у верхніх відділах кишківника, тоді як зазначені препарати частину заліза вивільняють лише в нижніх відділах кишківника, звідки воно просто виводиться назовні. Тому майже неможливо точно визначити дозу заліза, яке засвоюється із такого препарату, бо вона залежить від інтенсивності перистальтики кишківника [17, 34].

3.3 Рекомендації щодо споживання продуктів харчування на тлі використання лікарських засобів, що містять залізо

При використанні лікарських засобів, що містять сполуки заліза, доцільно дотримуватися певних рекомендацій щодо харчування, оскільки це може стати запорукою успішної фармакокорекції залізодефіциту.

1. *Вибір лікарського засобу та його дозування.* Перед використанням будь-яких лікарських засобів заліза або змінами в раціоні харчування, завжди порадьтеся з лікарем. Він зможе здійснити оцінку вашого стану здоров'я, врахувати можливі взаємодії з іншими препаратами та продуктами харчування, підібрати оптимальні дози заліза та тип харчування [4].

Обов'язково дотримуйтеся рекомендованих доз препарату, що наведені в інструкції до застосування, або ж призначені вашим лікарем. Особливо це стосується сольових форм заліза, оскільки при передозуванні спостерігається розвиток тяжких токсичних ефектів [6]. Що ж стосується препаратів

полімальтозного або сахарозного комплексу заліза, то відповідно до джерел літератури, передозування практично малоімовірне, що пояснюється всмоктуванням заліза шляхом активного транспортування, при чому рівень усмоктування залежить від рівня дефіциту заліза в організмі і вище фізіологічної норми неможливе. Надлишок препарату, що не всмоктався, виводиться з організму з фекаліями. Однак не виключена імовірність подразнення слизових оболонок шлунково-кишкового тракту надлишком препарату [7, 17].

2. *Час між прийомом лікарських засобів та споживанням продуктів харчування.* Для таких сполук заліза, як заліза (II) сульфат, заліза фумарат, заліза лактат, заліза амонійного цитрат є доречним їх застосування за 30-40 хвилин до або 2 години після прийому їжі, оскільки, ці лікарські засоби можуть взаємодіяти з продуктами харчування. Враховуючи, що препарати тривалентного заліза, що містять гідроксид заліза у вигляді полімальтозного або сахарозного комплексу, менше піддаються впливу їжі, їх можна застосовувати під час або ж зразу після прийому їжі [4, 6].

3. *Споживання продуктів, що містять активатори засвоєння заліза.* Для кращого засвоєння заліза в організмі рекомендується споживати продукти харчування, що містять достатню кількість аскорбінової та інших органічних кислот (лимонної, яблучної, винної, молочної). До таких продуктів належать цитрусові фрукти, помідори, ягоди, капуста тощо [5].

Однак, якщо до складу препарату вже входить аскорбінова кислота (Сорбіфер дурулес), то необхідно обмежити кількість свіжих фруктових або овочевих соків, оскільки вони можуть зменшувати її абсорбцію [19].

Крім того, рекомендовано також споживати продукти харчування, багатих залізом, наприклад, червоне м'ясо, птиця, риба тощо. М'ясо, риба та птиця містять гемову форму, яку ваш організм легко засвоює. Негемове залізо в основному міститься в рослинній їжі, але організму важче його засвоювати. Ви можете покращити засвоєння організмом, вживаючи під час їжі продукти, що містять вітамін С, вітамін А, а також м'ясо, рибу та птицю [27]. Ці продукти

можуть допомогти забезпечити достатній рівень заліза в організмі та сприяти його оптимальному поглинанню.

4. *Зменшення споживання продуктів-інгібіторів засвоєння заліза.*

Уникайте споживання продуктів, що зменшують всмоктування заліза: продукти з високим вмістом кальцію (дієтичні добавки, молоко, сир, йогурт), поліфенолів (чай, кава), фітатів (бобові культури, зернові), а також деякі тваринні та рослинні білки тощо [27, 20].

Для споживання продуктів, що містять значну кількість фітатів, необхідно їх замочувати перед використанням [4, 20].

Розділяйте прийом заліза та кальцію на декілька годин, щоб забезпечити краще всмоктування заліза. Наприклад, якщо ви приймаєте дієтичні добавки кальцію, рекомендується розділити їх прийом на ранок та вечір, а залізо приймати посередині дня [20].

Зменшіть споживання консервованих продуктів у металевій та скляній тарі, оскільки там можуть міститися солі ЕДТА.

Проміжок часу між прийомом препарату та вживанням продуктів-інгібіторів всмоктування заліза має становити не менше 2 годин. Препарат не слід запивати міцним чаєм, кавою, молоком. Не слід вживати алкоголь під час лікування препаратом [27].

5. *Алкогольні напої.* Не слід вживати алкоголь при терапії будь-якими залізовмісними лікарськими засобами [27].

6. *Дієтичні добавки, що містять сполуки заліза,* доцільно використовувати лише для профілактики залізодефіцитних станів, наприклад, під час вагітності або менструації, а також для осіб, що притримуються дієти з частковим або повним виключенням м'ясних продуктів (вегетаріанці, вегани) тощо [12].

Підсумовуючи наведене, схематично особливості корекції раціону пацієнтів під час застосування препаратів заліза представлено на рис. 3.5.

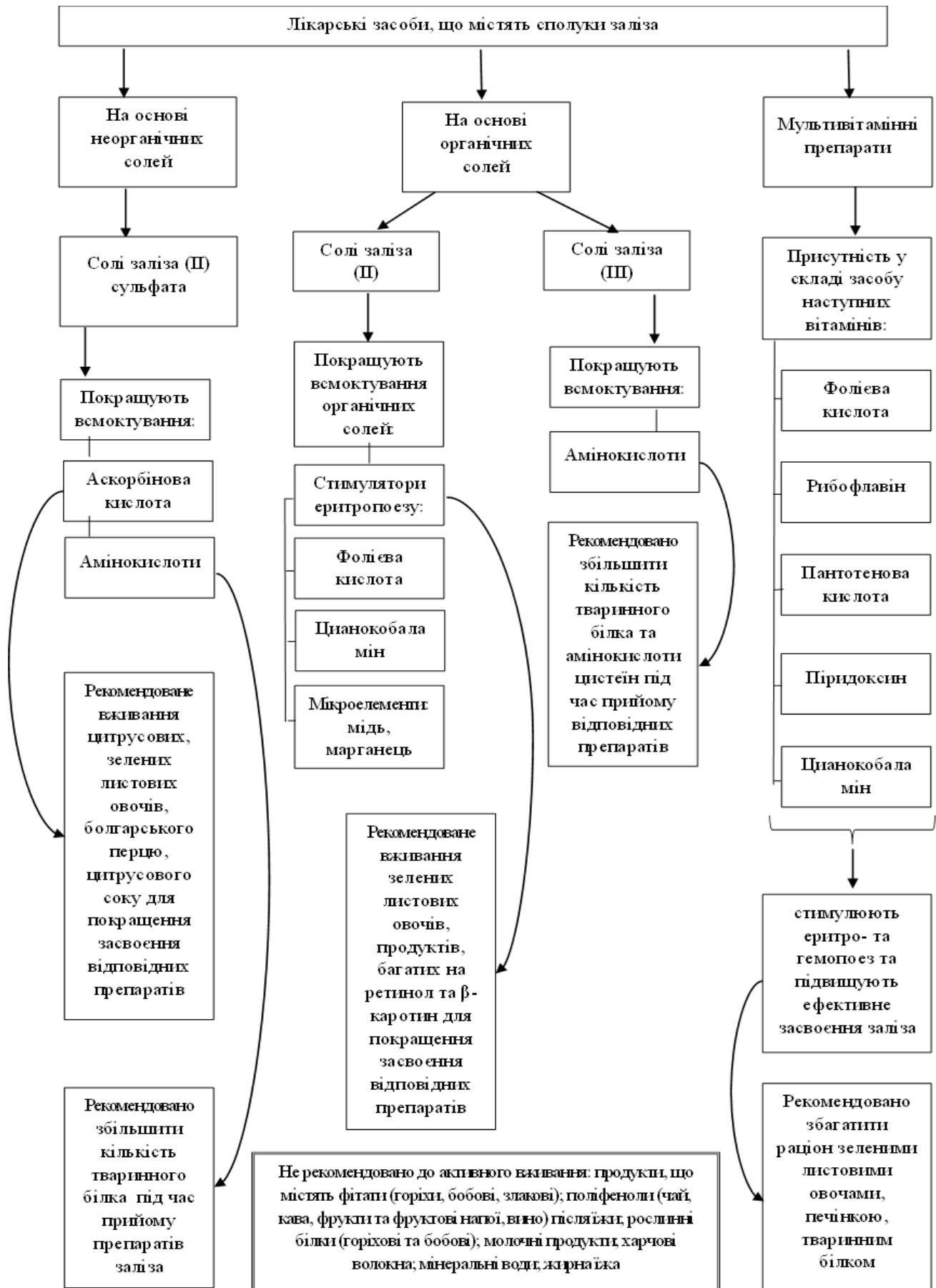


Рис. 3.5. Схема корекції раціону пацієнтів під час прийому препаратів заліза

Висновки до розділу III

1. Їжа може бути як активатором, так і інгібітором процесу засвоєння препаратів заліза.

2. Аскорбінова кислота має доведений істотний вплив на поглинання заліза в шлунково-кишковому тракті. Її ефект залишається значним навіть при взаємодії з інгібіторами всмоктування заліза, оскільки вона є синергістом, допомагаючи відновлювати Fe^{3+} до Fe^{2+} , форма якого є більш розчинною та менш схильною до утворення комплексів з поліфенолами та фітатами. Також аскорбінова кислота підтримує сполуки заліза у розчинній біодоступній формі.

3. Деякі види м'яса та риба можуть збільшувати кількість заліза в організмі завдяки наявності у їх складі високодоступного гемового заліза та покращення засвоєння негемового заліза. Науковці також вважають, що тваринні білки можуть підвищувати всмоктування заліза та зменшувати інгібуючу дію поліфенолів та фітатів.

4. Ретинол та β -каротин можуть покращити засвоєння заліза шляхом протидії інгібуючому ефекту фітинової кислоти в стравах на основі зернових та напоїв, що містять поліфеноли.

5. Вживання алкоголю може збільшувати поглинання лікарських засобів заліза, але також підвищує їх токсичність та ризик побічних ефектів. Припускається, що це пов'язано з впливом алкоголю на синтез гепцидину, що відіграє важливу роль у регулюванні всмоктування та розподілу заліза в організмі.

6. Фітинова кислота та її солі є потужними хелаторами, які зв'язуються з катіонами заліза та утворюють нерозчинні сполуки, тим самим роблячи його менш доступним для поглинання. Навіть невеликі кількості фітату можуть зменшувати всмоктування заліза, а великі кількості можуть зменшувати на 82 %. Гідроліз фітату може допомогти зменшити його вміст у харчових продуктах.

7. Поліфеноли інгібують засвоєння заліза у шлунково-кишковому тракті і діють подібно до фітату. Чай та кава мають значні кількості поліфенолів

та будуть виявляти дозозалежний ефект на засвоєння заліза. Вплив буде мати також час вживання напою.

8. Молоко, молочні продукти та інші продукти харчування, які містять значну кількість кальцію будуть пригнічувати всмоктування препаратів заліза, та одночасно впливати на засвоєння як гемового, так і негемового заліза з їжі.

9. Нерозчинні харчові волокна можуть пригнічувати біодоступність заліза з лікарських засобів. Однак, є відомості, що споживання пребіотиків, які є розчинними харчовими волокнами, може сприяти його засвоєнню. Це може бути пов'язано з пребіотичною ферментацією корисними мікроорганізмами, що знаходяться в товстій кишці.

10. Вживання мінеральних вод може впливати на ефективність всмоктування заліза з лікарських препаратів залежно від їх хімічного складу та властивостей. Деякі мінеральні води можуть містити мінерали, які конкурують з залізом, знижуючи ефективність лікарських засобів. Різні значення рН в мінеральних водах також можуть впливати на всмоктування заліза. Однак мінеральні води, збагачені залізом, можуть бути корисними для захворювань органів травлення та анемії, а гідрокарбонатні мінеральні води можуть полегшити його всмоктування.

11. Жирна їжа може негативно впливати на всмоктування сполук заліза через перерозподіл лікарських препаратів у шлунково-кишковому тракті та затримку транзиту харчової маси. Жирна їжа може також зменшувати рівень кислотності шлункового соку, утворювати інсолюбні комплекси з жовчними кислотами та конкурувати з препаратами заліза за абсорбцію в кишечнику.

12. Кальцій-динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти та динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, є широко застосовуваними в продуктах харчування для запобігання окиснення металів у продуктах харчування та збереження кольору продукції. Проте, їх використання може мати негативні наслідки для здоров'я, так як утворені комплекси заліза-ЕДТА запобігають всмоктуванню заліза та прояву ним фармакологічної активності.

13. При використанні лікарських засобів, що містять сполуки заліза, доцільно дотримуватися певних рекомендацій щодо харчування, які стосуються вибору лікарського засобу та його дозування; часу між прийомом лікарських засобів та споживанням продуктів харчування; споживанням продуктів, що містять активатори засвоєння заліза; зменшення споживання продуктів-інгібіторів засвоєння заліза.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Магістерська робота присвячена вирішенню питань щодо хімічні аспекти застереження застосування препаратів заліза з харчовими продуктами:

1. Проведено аналіз літературних даних щодо функціонального призначення мікроелементу «залізо» в організмі людини; відмінностей хімічної структури та біодоступності його гемової та негемової форм; чинників, що впливають на всмоктування заліза у шлунково-кишковому тракті; особливостей метаболізму мікроелементу; причин, що зумовлюють дефіцит заліза, його патогенезу, груп ризику та напрямків фармакологічної корекції;

2. Досліджено фармацевтичний ринок лікарських засобів України, що містять сполуки заліза.

3. Систематизовано та узагальнено дані щодо особливостей хімічної структури, фізико-хімічних властивостей та комбінацій сполук заліза, що використовуються для виготовлення готових лікарських засобів.

4. Враховуючи сучасні дані наукової літератури, досліджено можливі взаємодії лікарських засобів, що містять залізо, з продуктами харчування.

5. Сформульовано сучасні рекомендації щодо раціонального вживання продуктів харчування на фоні прийому лікарських засобів, що містять сполуки заліза.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Da Cunha Marcela de Sá Barreto, Campos Hankins, Natalia Aboudib, Arruda Sandra Fernandes. Effect of vitamin A supplementation on iron status in humans: A systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2019. Vol. 59.11. P. 1767–1781.
2. Funk Felix, Canclini Camillo, Geisser Peter. Interactions Between Iron (III)-hydroxide Polymaltose Complex and Commonly Used Medications. *Arzneimittelforschung*. 2007. Vol. 57.06. P. 370-375.
<https://compendium.com.ua/dec/272715/49021/> (Date of access: 29.04.2023 p.)
3. Iron Polymaltose Complex ІН. URL: <https://www.globalcalcium.com/products/iron-polymaltose-complex> (Date of access: 29.04.2023 p.)
4. Lim K. H., Riddell L. J., Nowson C. A., Booth A. O., Szymlek-Gay E. A. Iron and zinc nutrition in the economically-developed world: a review. *Nutrients*. 2013. Vol. 5(8). P. 3184–3211.
5. Lynch Sean R. Interaction of iron with other nutrients. *Nutrition Reviews*. 1997. V. 55.4. P. 102-110.
6. Nielsen Anne VF, Tetens Inge, Meyer Anne S. Potential of phytase-mediated iron release from cereal-based foods: a quantitative view. *Nutrients*. 2013. Vol. 5.8. P. 3074–3098.
7. Piskin E., Cianciosi D., Gulec S., Tomas M., Capanoglu E. Iron absorption: factors, limitations, and improvement methods. *ACS omega*. 2022. Vol. 7.24. P. 20441–20456.
8. Walczyk T., Davidsson L., Rossander-Hulthen L., Hallberg L., Hurrell, R. F. No enhancing effect of vitamin A on iron absorption in humans. *The American journal of clinical nutrition*. 2003. Vol. 77(1). P. 144–149.
9. Акваферрол сироп 10 мг/мл банка 125 мл. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/dec/338355/434923/> (Date of access: 29.04.2023 p.)

10. Актиферин краплі оральні флакон 30 мл. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/dec/274556/4082/> (Date of access: 29.04.2023 p.)
11. Білай І.М., Михайлюк Є.О., Білай А.І. Взаємодія лікарських засобів : навчальний посібник для провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація» / ЗДМУ : 2019. 82 с.
12. Взаємодія лікарських засобів / О. П. Вікторов. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/cardiology-uk/section-6-uk/glava-5-vzayemodiya-likarskih-zasobiv/> (Date of access: 29.04.2023 p.)
13. Гемоферон розчин оральний флакон 200 мл. Компендіум. URL:
14. Гіно-Тардиферон таблетки пролонгованої дії, вкриті оболонкою. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/dec/267637/29397/> (Date of access: 29.04.2023 p.)
15. Державний реєстр лікарських засобів України : інформаційний фонд. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (Date of access: 29.04.2023 p.)
16. Етилендіамінтетраоцтова кислота : Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/8831/etilendiamintetraoctova-kislota> (Date of access: 29.04.2023 p.)
17. Заліза сахарат–Залізне вино розчин оральний флакон 100 г. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/dec/267056/90942/> (Date of access: 29.04.2023 p.)
18. Залізо, залізодефіцит, анемія: значення для жіночого здоров'я й не тільки. Міждисциплінарні проблеми. URL: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2021/ZU_5_2021/ZU_05_2021_st10_11.pdf (Date of access: 29.04.2023 p.)
19. Залізо. Вікіпедія — вільна енциклопедія. URL: <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%97%D0%B0%D0%BB%D1%96%D0%B7%D0%BE> (Date of access: 29.04.2023 p.)
20. Залізодефіцитна анемія: уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. URL:

- <https://www.dec.gov.ua/mtd/zalizodeficytyna-anemiya/> (Date of access: 29.04.2023 p.)
21. Коваль О. А. Діагностика та корекція залізодефіцитних станів у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. *Здоров'я України*. 2020. № 4 (71). С. 44–45.
 22. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/uk/atc/b03a/> (Date of access: 29.04.2023 p.)
 23. Мальтофер® сироп 10 мг/мл флакон 150 мл. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/dec/338911/92386/> (Date of access: 29.04.2023 p.)
 24. Мандзій З. П., Бойчук О. Г., Мигович В. В. Корекція залізодефіцитних станів у клініці внутрішніх захворювань. *Медицина невідкладних станів*. 2021. Том 17, № 3. С. 64–70.
 25. Печінка та метаболізм заліза: комплексна гіпотеза патогенезу спадкового гемохроматозу. W. Stremmel, M. Karner, E. Manzhali. URL: <https://health-ua.com/article/24989-pechnka-ta-metabolzm-zalza-kompleksna-gpoteza-patogenezu-spadkovogo-gemohro> (Date of access: 29.04.2023 p.)
 26. Савич А. О., Павлюк Б. В. Маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку антидіабетичних лікарських засобів в Україні. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. 2022. № 15(1). С. 80–85.
 27. Сорбіфер Дурулес таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/dec/260729/9757-46824/> (Date of access: 29.04.2023 p.)
 28. Стадницька Н. Є., Парацин Ж. Д., Лобур І. П., Фітьо І. В. Аналіз вітчизняного ринку лікарських засобів, які застосовуються при захворюваннях порожнини носа. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2. С. 36–43.
 29. Суфер® розчин для внутрішньовенних ін'єкцій 20 мг/мл ампула 5 мл. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/dec/264198/236987/> (Date of access: 29.04.2023 p.)

30. Тардиферон таблетки пролонгованої дії, вкриті оболонкою 80 мг. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/dec/267639/11995/> (Date of access: 29.04.2023 р.)
31. Тотема розчин оральний ампула 10 мл. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/dec/273023/19571/> (Date of access: 29.04.2023 р.)
32. Ферролек-Здоров'я краплі оральні, розчин флакон 30 мл. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/dec/267121/596014/> (Date of access: 29.04.2023 р.)
33. Феррум Лек таблетки жувальні 100 мг. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/dec/563643/100049/> (Date of access: 29.04.2023 р.)
34. Ферумбо сироп 50 мг/5 мл банка 100 мл. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/dec/266906/70768/> (Date of access: 29.04.2023 р.)
35. Фітин : Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/399/fitin> (Date of access: 29.04.2023 р.)
36. Хеферол капсули 350 мг. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/dec/260560/136721/> (Date of access: 29.04.2023 р.)
37. Шандрівська О. Є., Цветковська А. В. Дослідження фармацевтичного ринку України: у фокусі концентрація ринку. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка»: серія «Проблеми економіки та управління»*. 2022. № 1 С. 9.
38. Яковлева О. О., Коновалова Н. В., Вітрук Т. К., Крикус О. Ю., Кобірніченко А. В. Взаємодія ліків та їжі. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. № 1 (148). С. 10–14.

ДОДАТКИ

Додаток А

Додаток А.1

Лікарські засоби, представлені на фармацевтичному ринку України, до складу яких входять сполуки заліза

№ з/П	Назва ЛЗ	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
1.	АКВАФЕРРОЛ	сироп 10 мг/мл, по 125 мл у банці; по 1 банці з сиропом разом з мірним стаканчиком у пачці з картону	1 мл сиропу містить 35,7 мг заліза (ІІІ) гідроксиду полімальтозат, що еквівалентно 10 мг заліза	ПрАТ "Технолог", Україна
2.	АКТИФЕРИН	краплі оральні, розчин по 30 мл у флаконі; по 1 флакону у коробці	1 мл розчину містить заліза двовалентного 9,48 мг у вигляді заліза сульфату гептагідрату; D,L-серину 35,6 мг; 1 мл розчину містить 18 крапель	Меркле ГмбХ, Німеччина
3.	ВЕНОФЕР®	розчин для внутрішньовенних ін'єкцій, 20 мг/мл по 5 мл в ампулі; по 5 ампул у картонній коробці	1 мл розчину містить 20 мг заліза (у вигляді заліза (ІІІ) гідроксид сахарозного комплексу – 540 мг)	Такеда Австрія ГмбХ, Австрія
4.	ВІТАКАП	капсули м'які, по 10 капсул у блістері; по 3 блістери в картонній упаковці; по 10 капсул у блістері, по 1 блістеру в картонній упаковці; по 6 або 10 упаковок у картонній коробці	1 капсула містить вітаміну А (ретинолу пальмітату) 5000 МО, вітаміну В1 (тіаміну мононітрату) 5 мг, вітаміну В2 (рибофлавіну) 5 мг, вітаміну В6 (піридоксину гідрохлориду) 2 мг, вітаміну В12 (ціанокобаламіну) 5 мкг, вітаміну С (кислоти аскорбінової) 75 мг, вітаміну D3 (холекальциферолу) 400 МО, вітаміну Е (dl-альфа-токоферилу ацетату) 15 мг,	Мега Лайфсайенсіз Паблік Компані Лімітед, Таїланд

№ з/П	Назва ЛЗ	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
			нікотинаміду 45 мг, d- пантенолу 5 мг, кислоти фолієвої 1мг, заліза фумарату 50 мг, кальцію гідрофосфату безводного 70 мг, міді сульфату (у вигляді міді сульфату безводного) 0,10 мг, марганцю сульфату (у вигляді марганцю сульфату моногідрату) 0,01 мг, цинку сульфату (у вигляді цинку сульфату моногідрату) 50 мг, калію йодиду 0,025 мг, магнію оксиду важкого 0,50 мг	
5.	ВІТРУМ® Б'ЮТІ	таблетки, вкриті оболонкою, по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в коробці; по 30 або по 60 таблеток у флаконі; по 1 флакону в коробці	1 таблетка містить бета-каротину 1,02 мг (1700 МО); вітаміну Е (у вигляді альфа-токоферолу ацетату) 10 мг (10 МО); вітаміну D3 (холекальциферолу) 1,68 мкг (67 МО); вітаміну С (аскорбінової кислоти) 40 мг; вітаміну В1 (у вигляді тіаміну мононітрату) 2 мг; вітаміну В2 (рибофлавіну) 2 мг; пантотенової кислоти (у вигляді кальцію пантотенату) 10 мг; вітаміну В6 (піридоксину гідрохлориду) 5 мг; фолієвої кислоти 133 мкг; вітаміну В12 (ціанокобаламіну) 4 мкг; нікотинаміду 10 мг; біотину 133 мкг; кальцію (у вигляді кальцію гідрофосфату) 200 мг;	Юніфарм, Інк., США

№ з/П	Назва ЛЗ	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
6.	ВІТРУМ® ЕНЕРДЖИ	таблетки, вкриті оболонкою, по 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в коробці; по 30	<p>фосфору (у вигляді кальцію гідрофосфату) 155 мг; магнію (у вигляді магнію оксиду) 50 мг; заліза (у вигляді заліза амінохелатного комплексу) 2 мг; цинку (у вигляді цинку оксиду) 5 мг; марганцю (у вигляді марганцю глюконату) 3,33 мг; йоду (у вигляді калію йодиду) 75 мкг; селену (у вигляді селену амінохелатного комплексу) 8,3 мкг; бору (у вигляді бору цитрату) 0,5 мг; п-амінобензойної кислоти 10 мг; L-цистеїну (у вигляді цистеїну гідрохлориду) 3,3 мг; L-метіоніну 3,3 мг; папаїну 3,3 мг; бетаїну (у вигляді бетаїну гідрохлориду) 10 мг; рутину 10 мг; інозитолу 20 мг; холіну (у вигляді холіну бітартрату) 50 мг; комплексу цитрусових біофлавоноїдів 20 мг; екстракту трави хвоща польового (<i>Equisetum arvense</i>) сухого стандартизованого (4:1) (екстрагент – вода) 20 мг</p> <p>1 таблетка містить вітаміну А (у вигляді ретинолу ацетату) 1,55 мг (4500 МО); бета-каротину 300 мкг (500</p>	Юніфарм, Інк., США

№ з/П	Назва ЛЗ	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
		або по 60 таблеток у флаконі; по 1 флакону в коробці	МО); вітаміну Е (у вигляді альфа-токоферолу ацетату) 60 мг (60 МО); вітаміну D3 (холекальциферолу) 10 мкг (400 МО); вітаміну К1 (фітонадіону) 25 мкг; вітаміну С (аскорбінової кислоти) 120 мг; вітаміну В1 (у вигляді тіаміну мононітрату) 4,5 мг; вітаміну В2 (рибофлавіну) 5,1 мг; вітаміну В6 (піридоксину гідрохлориду) 6 мг; вітаміну В12 (ціанокобаламіну) 18 мкг; фолієвої кислоти 400 мкг; пантотенової кислоти (у вигляді кальцію пантотенату) 10 мг; нікотинаміду 40 мг; біотину 40 мкг; кальцію (у вигляді кальцію карбонату та кальцію гідрофосфату) 100 мг; магнію (у вигляді магнію оксиду) 40 мг; фосфору (у вигляді кальцію гідрофосфату) 48 мг; калію (у вигляді калію хлориду) 80 мг; хлору (у вигляді калію хлориду) 72 мг; заліза (у вигляді заліза фумарату) 18 мг; міді (у вигляді міді оксиду) 2 мг; цинку (у вигляді цинку оксиду) 15 мг; марганцю (у вигляді марганцю сульфату) 4 мг; йоду (у вигляді калію йодиду) 150 мкг;	

№ з/П	Назва ЛЗ	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
			<p>молібдену (у вигляді натрію молібдату) 75 мкг; селену (у вигляді натрію селенату) 70 мкг; хрому (у вигляді хрому хлориду) 120 мкг; олова (у вигляді олова хлориду) 10 мкг; нікелю (у вигляді нікелю сульфату) 5 мкг; кремнію (у вигляді кремнію діоксиду колоїдного) 4 мг; ванадію (у вигляді натрію метаванадату) 10 мкг; бору (у вигляді натрію борату) 60 мкг; екстракту кореня женьшеню сухого стандартизованого (Panax ginseng) (екстрагент – етанол) 50 мг, що містить гінзенозидів 5 мг</p>	
7.	ВІТРУМ® ПРЕНАТАЛ	таблетки, вкриті оболонкою, по 15 таблеток у блістері; по 1 блістеру в коробці; по 30, 60 або 100 таблеток у флаконі; по 1 флакону в коробці	1 таблетка містить вітаміну А (у вигляді ретинолу ацетату) 1,376 мг (4000 МО), вітаміну Е (у вигляді альфа-токоферолу ацетату) 11 мг (11 МО), вітаміну D3 (холекальциферолу) 10 мкг (400 МО), вітаміну С (аскорбінової кислоти) 100 мг, вітаміну В1 (у вигляді тіаміну мононітрату) 1,5 мг, вітаміну В2 (рибофлавіну) 1,7 мг; вітаміну В6 (піридоксину гідрохлориду) 2,6 мг, вітаміну В12 (ціанокобаламіну) 4 мкг, фолієвої	Юніфарм, Інк., США

№ з/П	Назва ЛЗ	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
8.	ВІТРУМ® ЦЕНТУРІ	таблетки, вкриті оболонкою, по 30 або 100 таблеток у флаконі; по 1 флакону в коробці	<p>кислоти 800 мкг, нікотинаміду 18 мг, кальцію (у вигляді кальцію карбонату та кальцію сульфату) 200 мг, заліза (у вигляді заліза фумарату) 60 мг, цинку (у вигляді цинку оксиду) 25 мг</p> <p>1 таблетка містить вітаміну А (у вигляді ретинолу ацетату) 2 мг (5814 МО), бета-каротину 112 мкг (186 МО), вітаміну Е (у вигляді альфа-токоферолу ацетату) 45 мг (45 МО), вітаміну D3 (холекальциферолу) 10 мкг (400 МО), вітаміну С (аскорбінової кислоти) 60 мг, вітаміну В1 (у вигляді тіаміну гідрохлориду) 1,5 мг, вітаміну В2 (рибофлавіну) 1,7 мг, пантотенової кислоти (у вигляді кальцію пантотенату) 10 мг, вітаміну В6 (піридоксину гідрохлориду) 3 мг, фолієвої кислоти 200 мкг, вітаміну В12 (ціанокобаламіну) 25 мкг, нікотинаміду 20 мг, біотину 30 мкг, вітаміну К1 (фітонадіону) 10 мкг, кальцію (у вигляді кальцію карбонату та кальцію фосфату) 200 мг, фосфору (у вигляді кальцію фосфату) 48 мг, магнію (у вигляді магнію оксиду) 100</p>	Юніфарм, Інк., США

№ з/П	Назва ЛЗ	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
9.	ГЕМОФЕРОН	розчин оральний по 200 мл у флаконі; по 1 флакону з мірним стаканчиком та/або дозуючим шприцом у пачці з картону	1 мл розчину містить заліза амонійного цитрату 40 мг (еквівалентно 8,2 мг елементного заліза), кислоти фолієвої 0,3 мг, ціанокобаламіну 0,01 мг	Спільне українсько-іспанське підприємство "Сперко Україна", Україна
10.	ГІНО-ТАРДИФЕРОН	таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці	1 таблетка містить заліза сульфату сухого 247,25 мг, що еквівалентно 80 мг заліза (II), кислоти фолієвої 0,35 мг	П'єр Фабр Медикамент Продакшн, Франція

№ з/П	Назва ЛЗ	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
11.	ГІНСОМІН	капсули м'які, по 10 капсул у блистері; по 3 блистери в картонній упаковці	1 капсула містить: екстракту сухого кореня женьшеню (<i>Panax ginseng radix</i>) (5:1) 50 мг, бета-каротину натурального 6 мг, вітаміну D3 (холекальциферолу) 200 МО, вітаміну B1 (тіаміну мононітрату) 1,5 мг, вітаміну B2 (рибофлавіну) 1,5 мг, вітаміну B6 (піридоксину гідрохлориду) 2 мг, вітаміну B12 (ціанокобаламіну) 2 мкг, вітаміну C (кислоти аскорбінової) 60 мг, вітаміну E (d-альфа-токоферилу ацетату) 15 МО, нікотинаміду 20 мг, кальцію пантотенату 6 мг, кальцію гідрофосфату безводного 255 мг, кислоти фолієвої 200 мкг, заліза (у вигляді заліза фумарату) 15 мг, міді (у вигляді міді сульфату безводного) 2 мг, цинку (у вигляді цинку сульфату моногідрату) 5 мг, магнію (у вигляді магнію сульфату) 4 мг, марганцю (у вигляді марганцю сульфату моногідрату) 1 мг, калію (у вигляді калію сульфату) 3,5 мг, селену (у вигляді селенових галунів) 35 мкг	Мега Лайфсайенсіз Паблік Компані Лімітед, Таїланд

№ з/П	Назва ЛЗ	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
12.	ДУОВІТ®	таблетки, вкриті оболонкою, комбі-упаковка: 5 таблеток червоного кольору + 5 таблеток блакитного кольору у блистері; по 4 або 6, або 8 блистерів у картонній коробці	<p>1 червона таблетка, вкрита оболонкою, містить: вітаміну А (ретинол пальмітат) 5000 МО; вітаміну D3 (холекальциферол) 200 МО; вітаміну С (кислота аскорбінова) 60 мг; вітаміну РР (нікотинамід) 13 мг; вітаміну Е (α-токоферолу ацетат) 10 мг; кальцію пантотенату 5 мг; вітаміну В6 (піридоксину гідрохлорид) 2 мг; вітаміну В2 (рибофлавін) 1,2 мг; вітаміну В1 (тіаміну нітрат) 1 мг; кислоти фолієвої 0,4 мг; вітаміну В12 (ціанокобаламін) 3 мкг;</p> <p>1 блакитна таблетка, вкрита оболонкою, містить: магнію (Mg^{2+} у вигляді магнію лактату) 20 мг; кальцію (Ca^{2+} у вигляді кальцію гідрофосфату) 15 мг; фосфору (P^{5+} у вигляді кальцію гідрофосфату) 12 мг; заліза (Fe^{2+} у вигляді заліза фумарату) 10 мг; цинку (Zn^{2+} у вигляді цинку сульфату) 3 мг; міді (Cu^{2+} у вигляді міді сульфату) 1 мг; марганцю (Mn^{2+} у вигляді марганцю сульфату) 1 мг; молібдену (Mo^{6+} у вигляді натрію молібдату) 0,1 мг</p>	КРКА, д.д., Ново место, Словенія

№ з/п	Назва ЛЗ	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
13.	ЕЛЕВІТ® ПРОНАТАЛЬ	таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 таблеток у блістері, по 3 або 10 блістерів у картонній коробці, по 20 таблеток у блістері, по 5 блістерів у картонній коробці	1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: вітамін А - 3600 МО, вітамін В1 -1,6 мг, вітамін В2 -1,8 мг, вітамін В6 - 2,6 мг, вітамін В12 - 4 мкг, вітамін С (у вигляді кальцію аскорбату дигідрату) - 100 мг, вітамін D3 - 500 МО, вітамін Е - 15 мг, кальцію пантотенат - 10 мг, біотин - 0,2 мг, нікотинамід - 19 мг, фолієва кислота - 0,8 мг, кальцій (у вигляді кальцію аскорбату дигідрату, кальцію пантотенату, кальцію гідрофосфату безводного) - 125 мг, магній (у вигляді магнію оксиду легкого, магнію гідрофосфату тригідрату, магнію стеарату) - 100 мг, фосфор (у вигляді кальцію гідрофосфату безводного, магнію гідрофосфату тригідрату) - 125 мг, залізо (у вигляді заліза фумарату) - 60 мг, цинк (у вигляді цинку сульфату моногідрату) - 7,5 мг, марганець (у вигляді марганцю сульфату моногідрату) - 1 мг, мідь (у вигляді міді сульфату безводного) - 1 мг	Роттендорф Фарма ГмбХ, Німеччина

№ з/П	Назва ЛЗ	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
14.	ЗАЛІЗА САХАРАТ - ЗАЛІЗНЕ ВИНО	розчин оральний, 7,39 г/100 г по 100 г у флаконах або банках	100 г розчину містять: заліза оксиду сахарату – 7,39 г	Приватне акціонерне товариство "Біолік", Україна
15.	КРАПЛІ БЕРЕШ® ЕКСТРА	краплі оральні, розчин, по 30 мл у флаконі з пробкою-крапельницею, по 1 або по 4 флакони у картонній коробці; по 100 мл у флаконі з пробкою-крапельницею, по 1 флакону у картонній коробці; по 30 мл у флаконі, по 1 або по 4 флакони у комплекті з окремим дозуючим насосом у картонній коробці; по 100 мл у флаконі по 1 флакону у комплекті з окремим дозуючим насосом у картонній коробці	1 мл (18 крапель) препарату містить молібдену 0,1902 мг (у формі амонію молібдату тетрагідрату 0,3500 мг); ванадію 0,1219 мг (у формі амонію монованадату 0,2800 мг); бору 0,1049 мг (у формі кислоти борної 0,6000 мг); хрому 0,0178 мг (у формі хрому (III) хлориду гексагідрату 0,0913 мг); кобальту 0,0248 мг (у формі кобальту (II) хлориду гексагідрату 0,1000 мг); міді 0,2545 мг (у формі міді сульфату пентагідрату 1,000 мг); заліза 2,009 мг (у формі заліза сульфату гептагідрату 10,00 мг); магнію 0,4044 мг (у формі магнію сульфату гептагідрату 4,100 мг); марганцю 0,3055 мг (у формі марганцю сульфату моногідрату 0,9400 мг); фтору 0,0904 мг (у формі натрію фториду 0,2000 мг); селену 0,0119 мг (у формі натрію селеніту 0,0260 мг); цинку 2,227 мг (у формі цинку сульфату гептагідрату 9,7900 мг)	ЗАТ "Береш Фарма", Угорщина

№ з/П	Назва ЛЗ	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
16.	ЛІВ.52®	таблетки по 100 таблеток у пластиковій банці; по 1 банці в картонній коробці	1 таблетка містить порошки: корені каперців трав'янистих (<i>Sarparis spinosa</i>) – 65 мг; насіння цикорію дикого (<i>Cichorium intybus</i>) – 65 мг; пасльону чорного (<i>Solanum nigrum</i>) – 32 мг; касії західної (<i>Cassia occidentalis</i>) – 16 мг; кори терміналії аржуни (<i>Terminalia arjuna</i>) – 32 мг; тамариксу кальського (<i>Tamarix gallica</i>) – 16 мг; насіння деревію звичайного (<i>Achillea millefolium</i>) – 16 мг; заліза оксиду (<i>Mandur bhasma</i>) – 33 мг; які оброблені водним екстрактом з: екліпти білої (<i>Eclipta alba</i>), філантусу гіркого (<i>Phyllanthus amarus</i>), коріння берхавії розлогої (<i>Boerhaavia diffusa</i>), стебел тіноспори серцелистої (<i>Tinospora cordifolia</i>), коренеплодів редьки посівної (<i>Raphanus sativus</i>), плодів ембліки лікарської (<i>Emblica officinalis</i>), кореневища свинчатки цейлонської (<i>Plumbago zeylanica</i>), насіння ямбелі смородинової (<i>Embelia ribes</i>), плодів міраболанового дерева (<i>Terminalia chebula</i>), рутки лікарської (<i>Fumaria officinalis</i>)	Хімалая Драг Компані, Індія

№ з/п	Назва ЛЗ	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
17.	МАЛЬТОФЕР®	краплі оральні, 50 мг/мл по 10 мл або 30 мл у флаконі або контейнері (тубі) з крапельницею; по 1 флакону або контейнеру (тубі) в картонній коробці	1 мл (відповідає 20 краплям, 1 крапля містить 2,5 мг заліза) препарату містить 178,6 мг заліза (III) гідроксиду полімальтозату, що еквівалентно 50 мг заліза	Віфор С.А., Швейцарія
18.	МАЛЬТОФЕР®	сироп, 10 мг/мл по 75 мл або по 150 мл у флаконі, по 1 флакону з мірним ковпачком у картонній коробці	1 мл препарату містить: 35,7 мг заліза (III) гідроксиду полімальтозат, що еквівалентно 10 мг заліза	Віфор С.А., Швейцарія
19.	МАЛЬТОФЕР®	таблетки жувальні по 100 мг по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці	1 таблетка містить 357 мг заліза (III) гідроксиду полімальтозату, що еквівалентно 100 мг заліза	Віфор С.А., Швейцарія
20.	СОРБІФЕР ДУРУЛЕС	таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням, 320 мг/60 мг по 30 або 50 таблеток у скляному флаконі; по 1 флакону в картонній упаковці	1 таблетка містить: 320 мг заліза сульфату безводного (що відповідає 100 мг заліза двовалентного), 60 мг кислоти аскорбінової	ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина
21.	СУПЕРВІТ	таблетки жувальні; по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці	1 таблетка містить: вітаміну А (у вигляді ретинолу ацетату) 2 666 МО, вітаміну D3 (у вигляді холекальциферолу) 200 МО (5 мкг), вітаміну Е (у вигляді α-токоферолу ацетату) 14,9 МО, вітаміну В1 (у	АТ "КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД", Україна

№ з/П	Назва ЛЗ	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
			<p>вигляді тіаміну моонітрату) 1,4 мг, вітаміну В2 (рибофлавіну) 1,6 мг, вітаміну В6 (піридоксину гідрохлориду) 2 мг, вітаміну В12 (ціанокобаламіну) 1 мкг, вітаміну РР (нікотинаміду) 18 мг, вітаміну В5 (пантотенової кислоти) у вигляді кальцію D-пантотенату 6 мг, кислоти фолієвої 100 мкг, вітаміну С (кислоти аскорбінової) 60 мг, заліза (у вигляді заліза фумарату) 14 мг, цинку (у вигляді цинку оксиду) 15 мг, міді (у вигляді міді оксиду) 2 мг, марганцю (у вигляді марганцю сульфату моногідрату) 2,5 мг, хрому (у вигляді хрому хлориду (III)) 50 мкг, селену (у вигляді натрію селенату) 50 мкг, йоду (у вигляді калію йодиду) 150 мкг</p>	
22.	СУФЕР®	розчин для внутрішньовенних ін'єкцій, 20 мг/мл по 5 мл в ампулі скляній, по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці у пачці з картону	1 мл розчину містить 20 мг заліза у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу	ТОВ "Юрія-Фарм", Україна

№ з/п	Назва ЛЗ	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
23.	ТАРДИФЕРОН	таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії по 80 мг, по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці	1 таблетка містить заліза сульфату сухого 247,25 мг, що еквівалентно 80 мг заліза (II)	П'єр Фабр Медикамент Продакшн, Франція
24.	ТОТЕМА	розчин оральний по 10 мл в ампулі; по 10 ампул в чарунковій упаковці; по 2 чарункові упаковки в картонній коробці	1 ампула (10 мл) містить заліза (у вигляді заліза глюконату) 50 мг; марганцю (у вигляді марганцю глюконату) 1,33 мг; міді (у вигляді міді глюконату) 0,7 мг	Іннотера Шузі, Франція
25.	ФЕРИНЖЕКТ®	розчин для ін'єкцій та інфузій, 50 мг/мл, по 2 мл або по 10 мл у флаконі; по 1 або 5 флаконів у картонній коробці	1 мл розчину містить 180 мг заліза карбоксимальтози, що еквівалентно 50 мг заліза	Такеда Австрія ГмбХ, Австрія
26.	ФЕРМЕД®	розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл по 5 мл в ампулі; по 5 ампул у картонній коробці	1 мл розчину містить заліза (III) гідроксид-сахарозний комплекс у перерахуванні на залізо (III) - 20 мг	Медіце Арцнайміттель Пюттер Гмбх & Ко. КГ), Німеччина
27.	ФЕРОКСИД	розчин для ін'єкцій, по 20 мг/мл, по 5 мл в ампулі; по 5 ампул в пачці з картону	1 мл розчину містить заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу еквівалентно залізу (III) 20 мг	ХЕЛП С.А., Греція
28.	ФЕРРОЛЕК-ЗДОРОВ'Я	сироп по 100 мл у флаконі зі скла, закритому кришкою; по 1 флакону зі стаканом мірним у коробці з картону; по 200 мл у флаконі зі скла, закупореному кришкою; по 1	5 мл препарату містять заліза двовалентного 34,35 мг у вигляді заліза сульфату гептагідрату – 171 мг; DL-серину – 129 мг	Товариство з обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна

№ з/П	Назва ЛЗ	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
29.	ФЕРРОЛЕК-ЗДОРОВ'Я	<p>флакону зі шприц-піпеткою дозуючою у коробці з картону</p> <p>краплі оральні, розчин по 30 мл, 50 мл або 100 мл препарату у флаконі зі скла, укупореному пробкою-крапельницею та закритому кришкою; по 1 флакону у коробці з картону</p>	<p>1 мл (18 крапель) препарату містить заліза двовалентного 9,48 мг у вигляді заліза сульфату гептагідрату – 47,2 мг; DL-серину – 35,6 мг</p>	<p>Товариство з обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна</p>
30.	ФЕРРОЛЕК-ЗДОРОВ'Я	<p>капсули м'які, по 10 капсул у блістері, по 2 блістери або по 3 блістери, або по 6 блістерів у коробці з картону</p>	<p>1 капсула містить заліза двовалентного 34,5 мг у вигляді заліза сульфату сухого у перерахуванні на 100 % речовину; DL-серину 129 мг</p>	<p>Товариство з обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна</p>
31.	ФЕРРОЛЕК-ЗДОРОВ'Я	<p>розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл, по 2 мл в ампулі по 5 ампул у картонній коробці; по 2 мл в ампулі; по 5 ампул у блістері; по 1 блістеру у картонній коробці</p>	<p>1 мл розчину містить заліза декстрану у перерахуванні на залізо (III) 50 мг</p>	<p>ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна</p>
32.	ФЕРРОФОЛ	<p>таблетки жувальні, по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці</p>	<p>1 таблетка містить заліза (III) гідроксиду полімальтозату 357 мг, що еквівалентно 100 мг заліза, фолієвої кислоти 0,35 мг</p>	<p>ПрАТ "Технолог", Україна</p>

№ з/п	Назва ЛЗ	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
33.	ФЕРРУМ ЛЕК	розчин для ін'єкцій, 100 мг/2 мл; по 2 мл в ампулі; по 5 ампул у блістері; по 1 блістеру у картонній коробці; по 2 мл в ампулі; по 10 ампул у блістері; по 5 блістерів у картонній коробці	1 ампула (2 мл розчину) містить заліза (ІІІ) 100 мг у формі комплексу заліза (ІІІ) гідроксиду з декстраном	Лек фармацевтична компанія д.д., Словенія
34.	ФЕРРУМ ЛЕК	таблетки жувальні по 100 мг; по 10 таблеток у стрипі або у блістері, по 3 стрипи або блістери в картонній коробці	1 таблетка містить заліза (ІІІ) 100 мг у формі комплексу заліза (ІІІ) гідроксиду з полімальтозою	Лек Фармацевтична компанія д. д., Словенія
35.	ФЕРСІНОЛ	розчин для ін'єкцій, 100 мг/2 мл по 2 мл розчину в ампулі; по 5 ампул у чарунковому лотку та картонній коробці	1 ампула (2 мл) містить заліза (ІІІ) гідроксид полімальтозний комплекс у перерахуванні на залізо (ІІІ) 100 мг	ФармаВіжн Сан. ве Тідж. А.Ш., Туреччина
36.	ФЕРУМБО	сироп, 50 мг/5 мл по 50 мл у флаконі скляному або полімерному; по 1 флакону разом з дозувальним пристроєм в пачці; по 100 мл у флаконі скляному; по 1 флакону разом з дозувальним пристроєм в пачці; по 100 мл у банці; по 1 банці разом з дозувальним пристроєм в пачці	5 мл сиропу містять 50 мг заліза (у вигляді комплексу з полімальтозою) (у перерахуванні на 100 % суху речовину)	Публічне акціонерне товариство "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна

№ з/П	Назва ЛЗ	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
37.	ХЕФЕРОЛ	капсули по 350 мг по 10 капсул у блистері; по 3 блистери (30 капсул) у пачці картонній	1 капсула містить заліза фумарату 350 мг, що еквівалентно 115 мг елементарного заліза	АЛКАЛОЇД АД Скоп'є, Республіка Північна Македонія

Активні фармацевтичні інгредієнти, що призначені для виготовленні готових лікарських форм, до складу яких входять сполуки заліза

№ з/п	Назва субстанції	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
1.	ЗАЛІЗА АМОНІЙНОГО ЦИТРАТ	порошок (субстанція) у поліетиленових мішках для фармацевтичного застосування	заліза не менше 20,5 % та не більше 22,5 %	Др. Паул Логманн ГмбХ & Ко. КГаА, Німеччина
2.	ЗАЛІЗА ДЕКСТРАН	порошок (субстанція) у пакетах подвійних поліетиленових для фармацевтичного застосування	заліза (ІІІ) від 14,0 % до 18,0 %, у перерахунку на суху речовину, декстрану від 17,0 % до 23,0 %, у перерахунку на 5 %	БІОФЕР С.П.А., Італія
3.	ЗАЛІЗА САХАРАТ	порошок (субстанція) у пакетах поліетиленових для фармацевтичного застосування	містить заліза не менше 5,4 % і не більше 6,0 % та сахарози не менше 74,0 % і не більше 97,0 %	Саймед Лабз Лімітед, Індія
4.	ЗАЛІЗА СУЛЬФАТ ГЕПТАГІДРАТ	кристалічний порошок або кристали (субстанція) у поліетиленових пакетах для фармацевтичного застосування	не менше 98,0 % і не більше 105,0 % заліза сульфат гептагідрату	Д-Р ПАУЛЬ ЛОМАНН ГМБХ КГ, Німеччина
5.	ЗАЛІЗА СУЛЬФАТ СУХИЙ	порошок (субстанція) у поліетиленових пакетах для фармацевтичного застосування	заліза сульфату сухого від 86,0 % до 90,0 %	Д-Р ПАУЛЬ ЛОМАНН ГМБХ КГ, Німеччина

№ з/п	Назва субстанції	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
6.	ЗАЛІЗА ФУМАРАТ	порошок (субстанція) у пакетах поліетиленових для виробництва нестерильних лікарських форм	субстанція містить: заліза (II) (Е)-бутендіоату не менше 93,0 % і не більше 101,0 %, у перерахуванні на суху речовину	ДР. ПАУЛЬ ЛОХМАНН ГМБХ & КО. КГАА, Німеччина
7.	ПОЛІМАЛЬТОЗНИЙ КОМПЛЕКС ЗАЛІЗА ГІДРОКСИДУ	порошок (субстанція) у подвійних поліетиленових мішках для фармацевтичного застосування	відносна молекулярна маса полімальтозного комплексу заліза гідроксиду становить приблизно від 100000 а.о.м до 350000 а.о.м	ЗАТ "Біофер", Італія
8.	ПОЛІМАЛЬТОЗНИЙ КОМПЛЕКС ЗАЛІЗА ГІДРОКСИДУ	порошок (субстанція) у поліетиленових пакетах для фармацевтичного застосування	субстанція містить: від 30,0 % до 36,0 % заліза (III) та від 25 % до 55 % полімальтози	Др. Пауль Ломанн ГмбХ енд Ко. КГаА, Німеччина

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра фармацевтичної хімії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ
«24» серпня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Андрій УСЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Хімічні аспекти застереження застосування препаратів заліза з харчовими продуктами»
керівник кваліфікаційної роботи: Ольга ГОЛОВЧЕНКО, к. фарм. н., доцент кафедри фармацевтичної хімії
затверджений наказом НФаУ від «06» березня 2023 року № 59
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Хімічні аспекти застереження застосування препаратів заліза з харчовими продуктами
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вивчити літературні дані з питань фармакологічної дії, фармакокінетичних властивостей, особливостей всмоктування препаратів заліза, вивчити ринок препаратів в Україні, на основі цих даних систематизувати та узагальнити дані, щодо взаємодії препаратів заліза з компонентами харчових продуктів.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 2, рисунків – 19, схем – 0

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Розділ 1	Ольга ГОЛОВЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	12.01.2023	12.01.2023
Розділ 2	Ольга ГОЛОВЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	17.02.2023	17.02.2023
Розділ 3	Ольга ГОЛОВЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії	08.03.2023	08.03.2023

7. Дата видачі завдання: «24» серпня 2022 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Написання огляду літератури	січень-лютий 2023	виконано
2.	Робота з теоретичною інформацією	лютий-березень 2023	виконано
3.	Опис та структурування теоретичної інформації	лютий-березень 2023	виконано
4.	Оформлення кваліфікаційної роботи	березень-квітень 2023	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Андрій УСЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Ольга ГОЛОВЧЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 59
по Національному фармацевтичному університету
від 06 березня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 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.	Усенко Андрій Вікторович	Хімічні аспекти застереження застосування препаратів заліза з харчовими продуктами	Chemical aspects of warning against the use of iron preparations with food	доц. Головченко О. С.	проф. Кошовий О. М.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедрою 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**

№ 112801 від « 1 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Усенка Андрія Вікторовича, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Хімічні аспекти застереження застосування препаратів заліза з харчовими продуктами / Chemical aspects of warning against the use of iron preparations with food», 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

0%

14%

ВІДГУК

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

Андрій УСЕНКО

на тему: «Хімічні аспекти застереження застосування препаратів заліза з харчовими продуктами»

Актуальність теми. На сьогоднішній день лікарські препарати, що містять сполуки заліза, широко застосовуються у медицині для фармакокорекції залізодефіцитних станів, а також у складі мультивітамінних засобів. Однак, враховуючи фізико-хімічні властивості використовуваних сполук заліза, можливе виникнення різноманітних взаємодій з продуктами харчування, що проявляються як в активації, так і в пригніченні фармакологічних ефектів лікарських засобів заліза. Тому систематизація актуальних наукових даних щодо можливого впливу їжі на всмоктування препаратів заліза та розробка сучасних рекомендацій щодо раціонального споживання продуктів харчування на фоні терапії залізовмісних лікарських засобів є актуальним завданням.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Полягає у використанні запропонованих рекомендації щодо раціонального споживання продуктів харчування на фоні терапії залізовмісними лікарськими засобами, що дозволить підвищити клінічну ефективність лікування, зменшити ризик виникнення побічних ефектів, покращити всмоктування препаратів заліза, та загалом, покращити комплаєнс пацієнтів.

Оцінка роботи. Робота відповідає сучасним вимогам до кваліфікаційних робіт. Використані методи досліджень відповідають поставленим завданням. Обсяг теоретичної інформації та аналіз отриманих даних дозволили Андрію Усенку вирішити всі поставлені перед нею завдання. Кваліфікаційна робота викладена

послідовно, грамотно, висновки сформульовані логічно і коректно, і відповідають змісту роботи.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.

Робота здобувача вищої освіти Андрія УСЕНКА на тему: «Хімічні аспекти застереження застосування препаратів заліза з харчовими продуктами» є закінченою науковою працею, повністю відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт ступеня вищої освіти магістр та рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Науковий керівник _____

Ольга ГОЛОВЧЕНКО

«06» квітня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Андрій УСЕНКО

на тему: «Хімічні аспекти застереження застосування препаратів заліза з харчовими продуктами»

Актуальність теми. На сьогоднішній день лікарські препарати, що містять сполуки заліза, широко застосовуються у медицині для фармакокорекції залізодефіцитних станів, а також у складі мультивітамінних засобів. Однак, враховуючи фізико-хімічні властивості використовуваних сполук заліза, можливе виникнення різноманітних взаємодій з продуктами харчування, що проявляються як в активації, так і в пригніченні фармакологічних ефектів лікарських засобів заліза. Тому систематизація актуальних наукових даних щодо можливого впливу їжі на всмоктування препаратів заліза та розробка сучасних рекомендацій щодо раціонального споживання продуктів харчування на фоні терапії залізовмісних лікарських засобів є актуальним завданням.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному рівні, у роботі систематизовано дані викладені у сучасних базах медичних та біологічних публікацій.

Пропозиції автора з теми дослідження. Автор проаналізував фармацевтичний ринок лікарських засобів, що містять сполуки заліза, зробив висновок про найбільш ефективні лікарські препарати цієї групи. А також здійснив огляд сучасних літературних джерел, систематизував та узагальнив дані, які стосуються аспектів взаємодії лікарських препаратів заліза з компонентами харчових продуктів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. На підставі проведених досліджень зроблено висновки, що для препаратів заліза існують ризики взаємодії з компонентами продуктів харчування, які можуть

мати як позитивні наслідки, покращуючи всмоктування препаратів, так і навпаки перешкоджаючи цьому процесу. На основі проведеного літературного пошуку, розроблена схема корекції раціону для пацієнтів під час прийому препаратів заліза, що може бути запропонована у використанні лікарям або фармацевтам, для здійснення коректної терапії.

Недоліки роботи. Принципових зауважень щодо змісту роботи немає.

Загальний висновок і оцінка роботи. Обсяг проведених теоретичних та практичних досліджень, підхід до обґрунтування результатів вивчених літературних джерел, дали змогу Андрію Усенку розв'язати всі поставлені перед ним завдання. Кваліфікаційна робота відповідає вимогам до кваліфікаційних робіт ступеня вищої освіти магістр і може бути рекомендована для захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Рецензент _____

проф. Олег КОШОВИЙ

«12» квітня 2023 р.

ПРОТОКОЛ № 10
засідання кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету
від 21 квітня 2023 р.

ПРИСУТНІ:

Георгіянець В.А. зав.каф., проф., Власов С.В. проф., Сидоренко Л.В. проф., Бевз Н.Ю. доц., Абу Шарк А.І. доц., Гарна Н.В. доц., Грудько В.О. доц., Головченко О.С. доц., Горохова О.В. доц., Гриненко В.В. доц., Колісник О.В. доц., Северіна Г.І. доц., Михайленко О.О. доц., Григорів Г.В. асис.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ: заслухати звіти про стан виконання кваліфікаційних робіт.

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти Андрій УСЕНКО, студент фармацевтичного факультету на тему: «Хімічні аспекти застереження застосування препаратів заліза з харчовими продуктами», керівник доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, к.ф.н. Ольга ГОЛОВЧЕНКО.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Андрія УСЕНКО до офіційного захисту в ЕК.

Голова

Зав. кафедри, доктор фарм. наук, проф. _____ Вікторія ГЕОРГІЯНЦ
(підпис)

Секретар

канд. фарм. наук, доц. _____ Олена КОЛІСНИК

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Андрій УСЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Хімічні аспекти застереження застосування препаратів заліза з харчовими продуктами»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Андрій УСЕНКО виконав роботу на сучасному рівні. За період виконання кваліфікаційної роботи проявив високий рівень теоретичної підготовки. Кваліфікаційна робота викладена послідовно, грамотно, висновки коректні та логічні, витікають зі змісту роботи. Кваліфікаційна робота Андрія УСЕНКА може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ольга ГОЛОВЧЕНКО

«06» квітня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Андрій УСЕНКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

«21» квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 12 » червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/