

**IDENTIFICATION OF FACTORS AND RISK GROUPS OF SIDE EFFECTS OF MEDICINES WHEN USED IN GERONTOLOGICAL PATIENTS AND VETERANS OF THE MINISTRY OF DEFENSE OF UKRAINE****O.I. Diachenko<sup>1</sup>, G.V. Zaychenko<sup>1</sup>, N.D. Kozak<sup>1,2</sup>, D.O. Kozak<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup> Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

**Introduction.** The use of drugs (drugs) may be accompanied by risks. The risks of drugs include adverse reactions (RR), illegal use of drugs, their use outside the recommendations specified in the instructions for medical use of drugs, medical errors, etc. In turn, the occurrence of risks may be due to the presence of risk factors that contribute to the occurrence/manifestation of risks and reduce the benefits of using drugs. Under martial law, adverse reactions caused by stress, environmental changes, and restrictions on access to medical care may be among the likely adverse consequences for patients. Of particular danger in this sense are certain age categories of patients, which include the elderly and senile with chronic diseases, in particular veterans of the Ministry of Defense of Ukraine, as well as those who are going through stressful situations, such as the loss of loved ones, change of place of residence or other difficulties. An important task of drug registration certificate holders is to identify, study risk factors and develop risk minimization measures aimed at reducing the impact of risk factors and risks in favor of the use of drugs.

**Purpose.** Conducting an analysis of report cards (RC) on cases of adverse reactions (ADRs) of the medicines Xavron, solution for injection (hereinafter - Xavron), Neurocytin®, solution for infusion (hereinafter - Neurocytin), Tivorel, solution for infusion (hereinafter - Tivorel), Tivortin®, solution for infusion (hereinafter - Tivortin) of LLC "Yuria Pharm" in order to identify risk factors, determine the degree of their concordance with risks and determine the risk groups of the specified medicines.

**Materials and methods.** Bibliosemantic, analytical, expert evaluations, statistical.

**Results.** The use of any medicine may be accompanied by adverse reactions, i.e. risks. Risk factors may contribute to the emergence/manifestation of medicines risks. Risk factors may include concomitant diseases, a complicated life or illness history of the patient, a combination of the above problems, etc. Analysis of RCs on medicines adverse reactions is one of the methods that allows identifying risk factors from the information presented in them and investigating to what extent they are associated with risks, can contribute to the emergence of risks, and develop measures that minimize the impact of risks on the benefit of the drug. According to the results of the analysis of the CP of the drugs Xavron, Neurocytin, Tivorel and Tivortin, it was found that not only the advanced age and female gender of patients are associated with the occurrence of certain manifestations of PR, but also the presence of concomitant diseases/conditions of certain organs or systems, and a burdened life or illness history of patients.

**Conclusions.** Risk factors for adverse drug reactions of the use of the medicines Xavron, Neurocytin, Tivorel and Tivortin include the presence of concomitant disorders of the cardiovascular system, gastrointestinal tract, and individual hypersensitivity of patients. Risk groups of the medicines Xavron, Neurocytin, Tivorel and Tivortin include: elderly patients, female patients, patients with disorders of the cardiovascular system, patients with disorders of the gastrointestinal tract, patients with hypersensitivity to the medicines.

**Key words:** medicines, medicines risks, medicines benefits, medicines risk factors, adverse drug reactions (ADRs), concordance, association.

**ВИЯВЛЕННЯ ФАКТОРІВ І ГРУП РИЗИКІВ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИ ЇХ ЗАСТОСУВАННІ У ПАЦІЄНТІВ ГЕРОНТОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ ТА ВЕТЕРАНІВ МІНІСТЕРСТВА ОБОРОНИ УКРАЇНИ****О.І. Дяченко<sup>1</sup>, Г.В. Зайченко<sup>1</sup>, Н.Д. Козак<sup>1,2</sup>, Д.О. Козак<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup> Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

**Вступ.** Застосування лікарських засобів (ЛЗ) може супроводжуватися ризиками. До ризиків ЛЗ належать побічні реакції (ПР), протиправне застосування ліків, їх використання поза рекомендаціями, що вказані в інструкції для медичного застосування ЛЗ, медичні помилки тощо. У свою чергу, виникнення ризиків може бути зумовлено наявністю факторів ризиків, що сприяють виникненню/маніфестації ризиків та зменшенню користі від використання ЛЗ. В умовах воєнного стану серед ймовірних несприятливих наслідків у пацієнтів можуть бути побічні реакції, викликані стресом, зміною середовища та обмеженнями у доступі до медичної допомоги. Особливу небезпеку у цьому сенсі являють певні вікові категорії пацієнтів,

до яких належать люди похилого та старечого віку з хронічними захворюваннями, зокрема ветерани Міністерства оборони України, а також ті, хто переживає стресові ситуації, такі як втрата близьких, зміна місця проживання або інші труднощі. Важливим завданням власників реєстраційних посвідчень ЛЗ є виявлення, дослідження факторів ризиків та розробка заходів з мінімізації ризиків, спрямованих на зменшення впливу факторів ризику та ризиків на користь від застосування ЛЗ.

**Мета.** Проведення аналізу карт-повідомлень (КП) про випадки побічних реакцій (ПР) ЛЗ Ксаврон, розчин для ін'єкцій (далі - Ксаврон), Нейроцитин®, розчин для інфузій (далі - Нейроцитин), Тіворель, розчин для інфузій (далі - Тіворель), Тівортін®, розчин для інфузій (далі - Тівортін) ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» з метою виявлення факторів ризику, визначення ступеню їх конкордантності з ризиками та визначення груп ризику зазначених ЛЗ.

**Матеріали і методи:** бібліосемантичний, аналітичний, метод експертних оцінок.

**Результати.** Застосування будь-яких ЛЗ може супроводжуватися несприятливими наслідками, тобто – ризиками. Виникненню/маніфестації ризиків ЛЗ можуть сприяти фактори ризику. У ролі факторів ризику можуть виступати супутні захворювання, обтяжений анамнез життя чи хвороби пацієнта, сукупність зазначених проблем тощо. Аналіз КП про випадки ПР ЛЗ є одним з методів, що дозволяє з представленої у них інформації виявити фактори ризику та дослідити наскільки вони асоційовані з ризиками, можуть сприяти виникненню ризиків та розробити заходи, що мінімізують вплив ризиків на користь ЛЗ. За результатами проведеного аналізу КП ЛЗ Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін встановлено, що не лише похилий вік та жіноча стать пацієнтів асоціюються з виникненням певних проявів ПР, а й наявність супутніх захворювань/станів певних органів чи систем, обтяжений анамнез життя чи хвороби пацієнтів.

**Висновки.** До факторів ризику виникнення несприятливих наслідків застосування ЛЗ Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін належать наявність супутніх порушень з боку серцево-судинної системи (ССС), шлунково-кишкового тракту (ШКТ), індивідуальної підвищеної чутливості пацієнтів. До груп ризиків ЛЗ Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін належать: пацієнти похилого віку, пацієнти жіночої статі, пацієнти з порушеннями з боку ССС, пацієнти з порушеннями з боку ШКТ, пацієнти з підвищеною чутливістю до ЛЗ.

**Ключові слова:** лікарські засоби (ЛЗ), ризики ЛЗ, користь ЛЗ, фактори ризиків ЛЗ, побічні реакції (ПР), конкордантність, асоційованість.

**Вступ.** Багато факторів можуть збільшити ймовірність несприятливих наслідків застосування лікарських засобів (ЛЗ), серед яких: генетичні особливості пацієнта, супутні захворювання, коморбідність, поліфармація, дуже молодий або літній вік, фізіологічні стани (вагітність, грудне вигодовування).

В умовах воєнного стану серед ймовірних несприятливих наслідків у пацієнтів можуть бути побічні реакції, викликані стресом, зміною середовища та обмеженнями у доступі до медичної допомоги. Особливу небезпеку у цьому сенсі являють певні вікові категорії пацієнтів, до яких належать люди похилого та старечого віку з хронічними захворюваннями, зокрема ветерани Міністерства оборони України, а також ті, хто переживає стресові ситуації, такі як втрата близьких, зміна місця проживання або інші труднощі [1]. Попередні дослідження в країнах, що постраждали від збройних конфліктів, свідчать: в умовах війни щонайменше кожен п'ятий матиме негативні наслідки для психічного здоров'я, а в кожного десятого розвинеться психічне захворювання з ознаками від середньої тяжкості до тяжких [2].

Особливо пацієнти похилого віку, зокрема ветерани Міністерства оборони України, мають високий ризик виникнення побічних реакцій (ПР) ЛЗ з кількох причин. Вони, зазвичай, мають багато проблем зі здоров'ям і вимушені приймати кілька ЛЗ. Крім того, з віком печінка стає менш здатною метаболізувати багато ліків, а нирки - менш здатними виводити ліки та їх метаболіти з організму, що підвищує ризик ушкодження нирок та печінки ліками та сприяє виникненню ПР ЛЗ. Ці вікові проблеми часто погіршуються через недоїдання та зневоднення, які, як правило, стають більш вираженими [3].

Отже, застосування ЛЗ, особливо у пацієнтів похилого віку, зокрема ветеранів-військовослужбовців, може супроводжуватися, так званими ризиками, що несприятливо впливають на організм пацієнта та/або результат застосування ЛЗ.

До ризиків ЛЗ належать такі проблеми, як: побічні реакції (ПР); медичні помилки; застосування ЛЗ не за показаннями; протиправне використання ЛЗ; передозування ЛЗ; передача інфекції за допомогою ЛЗ; результат взаємодії ЛЗ з продуктами харчування, напоями та між собою; модифікація дії ЛЗ, обумовлена

генетичним поліморфізмом та етнічними особливостями певних груп пацієнтів тощо [4, 5, 6].

Виникненню ризиків сприяють фактори ризику, що можуть бути пов'язані з лікувальним процесом. Такі фактори ризику можуть виникнути на етапі:

1. Ухвалення рішення, коли відбувається постановка діагнозу; призначення лікування;

2. Проведення лікування, що пов'язане з: медичним персоналом; пацієнтом; зовнішнім впливом; лікарським засобом.

3. Оцінки лікування та лікувального процесу, шляхом виявлення та аналізу його несприятливих наслідків через:

- недоліки рівня лікування та лікувального процесу;

- недоліки рівня виявлення та аналізу несприятливих наслідків фармакотерапії.

Автори цієї статті продовжили аналіз карт-повідомлень (КП) ПР ЛЗ Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ». У попередній публікації у КП зазначених ЛЗ були виявлені такі фактори ризику, як похилий вік та жіноча стать геронтологічних пацієнтів [7]. У даній публікації автори представили аналіз таких факторів ризику: супутня патологія, що зазначалася у КП; особливості анамнезу життя; особливості анамнезу хвороби пацієнта.

**Мета.** Провести аналіз інформації, що міститься у картах-повідомленнях ПР таких ЛЗ ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ», як Ксаврон (АФІ – едаравон), Нейроцитин (АФІ - цитиколін натрію, натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид дигідрат, натрію лактат), Тіворель (АФІ - левокарнітин та аргініну гідрохлорид) та Тівортін (АФІ - L-аргініну гідрохлорид) з метою виявлення та оцінки факторів та груп ризиків, як причин виникнення ризиків ЛЗ Ксаврону, Нейроцитину, Тіворелю та Тівортіну.

**Матеріали та методи.** Бібліосемантичний метод застосовувався для з'ясування підходів до визначення факторів ризику виникнення певних проявів ПР ЛЗ шляхом пошуку та ознайомлення з наявними сучасними даними, оприлюдненими у літературних джерелах та на електронних ресурсах.

Аналітичний метод використовувався, щоб виділити та логічно структурувати основні результати даних, що містяться у КП про фактори ризику ПР ЛЗ Ксаврон,

Нейроцитин, Тіворель та Тівортін ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ».

Метод експертних оцінок використовувався, щоб, ґрунтуючись на думках експертів (авторів даної роботи), дійти висновків про те, чи можуть вважатися факторами ризику певних проявів ПР ЛЗ Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» виявлені у КП дані про супутню патологію, особливості анамнезу життя та хвороби, вік та стать пацієнтів, які зазнали впливу перелічених вище ЛЗ.

**Результати дослідження.** Протягом 01.01.2021 - 01.01.2024 ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» було отримано 13 повідомлень про випадки ПР ЛЗ Ксаврон, що мали 29 клінічних проявів, 46 повідомлень про випадки ПР ЛЗ Нейроцитин, що мали 122 прояви, 45 повідомлень про випадки ПР ЛЗ Тіворель, що мали 116 проявів та 412 повідомлень про випадки ПР ЛЗ Тівортін, що мали 1067 проявів.

За результатами аналізу було з'ясовано, що з 516 випадків ПР ЛЗ Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель, Тівортін ЛЗ 478 (92,6%) з них виникли у пацієнтів похилого віку переважно – жіночої статі [7].

Для усіх чотирьох ЛЗ ПР були або типу А (дозозалежні), або типу В (реакції, що не залежать від дози).

Тобто ПР виникали з двох причин: або були наслідком фармакологічних властивостей ЛЗ чи їх метаболітів (типу А), або були імуноалергічної природи (типу В).

При застосуванні Ксаврону та Нейроцитину переважали ПР типу А над ПР типу В, у 1,6 рази та у 1,2 рази, відповідно. При застосуванні Тіворелю та Тівортіну частіше спостерігалися ПР типу В, ПР типу А ( в 1,5 та 1,6 рази, відповідно).

Хоча прояви ПР ЛЗ відрізнялися, переважно при виникненні ПР типу А спостерігалися: головний біль, підвищення АТ, тахікардія, нудота, запаморочення. Клінічними проявами ПР типу В у переважній більшості були: гіпертермія, свербіж, висипання, озноб [6].

Зважаючи на зазначене вище, авторів зацікавило питання виявлення у КП таких факторів ризику, як наявність супутніх захворювань, обтяжений анамнез життя та хвороби пацієнтів, у яких виникали ПР при застосуванні ЛЗ Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін.

Отримані результати аналізу продемонстрували, що такі ризики, як реакції

гіперчутливості, порушення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинної системи (ССС) є факторами ризиків ПР, що

виникають у пацієнтів, які лікувалися ЛЗ Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін (табл.1).

Таблиця 1

**Розподіл випадків супутніх захворювань/випадків обтяженого анамнезу, що зазначалися у картах-повідомленнях про випадки ПР ЛЗ Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ»**

Розподіл проявів ПР в залежності від ураження системи	Супутні захворювання/випадки обтяженого анамнезу				Загалом
	Не зазначалися	Реакції гіперчутливості	Порушення з боку ШКТ	Порушення з боку ССС	
ШКТ	67 (65,7%)	6 (5,9%)	23 (22,6%)	6 (5,9%)	102 (100%)
ССС	242 (74%)	22 (6,7%)	8 (2,5%)	55 (16,8%)	327 (100%)
Реакції гіперчутливості	245 (76,8%)	64 (20%)	2 (0,6%)	8 (2,5%)	319 (100%)
Інші	493 (84,9%)	41 (7%)	9 (1,6%)	38 (6,5%)	581 (100%)
<b>Загалом</b>	<b>1047 (78,8%)</b>	<b>133 (10%)</b>	<b>42 (3,2%)</b>	<b>107 (8%)</b>	<b>1329 (100%)</b>

У КП про 13 випадків ПР ЛЗ Ксаврон, що мали 29 проявів, стосовно 17,2% проявів у КП не були зазначені, а у решта (82,3%) – були зазначені супутні захворювання та стани.

Зазначені супутні захворювання та стани були стратифіковані авторами дослідження на чотири групи: реакції гіперчутливості, порушення з боку ШКТ, ССС та інші порушення (до інших були віднесені такі прояви ПР, як

слабкість, порушення свідомості, пітливість, тремор тощо).

Репортери зазначали такі супутні реакції гіперчутливості, як алергія на місцевий анестетик, засіб побутової хімії; з боку ССС – гіпертонічна хвороба, серцева недостатність; з боку ШКТ – хронічний гастрит. Результати оцінки асоціації супутніх захворювань/випадків обтяженого анамнезу з ПР ЛЗ Ксаврон, представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

**Розподіл випадків супутніх захворювань/випадків обтяженого анамнезу, що зазначалися у картах-повідомленнях про випадки ПР ЛЗ Ксаврон ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ»**

Розподіл проявів ПР в залежності від ураження системи	Супутні захворювання/випадки обтяженого анамнезу				Загалом
	Не зазначалися	Реакції гіперчутливості	Порушення з боку ШКТ	Порушення з боку ССС	
ШКТ	0 (0%)	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	4 (100%)
ССС	2 (16,7%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	7 (58,3%)	12 (100%)
Реакції гіперчутливості	0 (0%)	4 (66,7%)	0 (0%)	2 (33,3%)	6 (100%)
Інші	3 (42,7%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (57,1%)	7 (100%)
<b>Загалом</b>	<b>5 (17,2%)</b>	<b>6 (20,7%)</b>	<b>4 (13,8%)</b>	<b>14 (48,3%)</b>	<b>29 (100%)</b>

Як було зазначено вище, усього було отримано 13 КП про випадки ПР ЛЗ Ксаврон, з них, у 4 КП повідомлялося про ПР з боку ШКТ. При цьому у 50% таких проявів ПР спостерігалася асоційованість їх виникнення з порушеннями з боку ШКТ. Стосовно проявів ПР з боку ССС, про які повідомлялося у 12 КП, то їх виникнення асоціювалося з

порушеннями з боку ССС у 58,3% випадків. Реакції гіперчутливості, про які повідомлялося у 6 КП, виявилися конкордантні з супутньою патологією аналогічного класу, згідно класифікації MedDra у 66,7% випадків. Прояви ПР, що мали різні клінічні прояви та були віднесені нами до інших проявів ПР, були зазначені у 7 КП. Такі прояви ПР переважно

асоціювалися з порушеннями з боку ССС – у 57,1% випадків або супутні стани чи захворювання для таких проявів ПР не зазначалися у КП.

Про наявність супутньої патології частіше повідомлялося у КП про ПР ЛЗ Ксаврон у пацієнтів похилого віку (у 68,9% КП). При цьому не спостерігалось суттєвих відмінностей між жінками та чоловіками (84,6% та 81,3%, відповідно).

При застосуванні Ксаврону розподіл проявів ПР за типом згідно класифікації ABCDEF та їх асоціація з супутньою патологією практично не мала відмінностей. Прояви ПР типу А асоціювалися з супутньою патологією у 44,4%, а ПР типу В – у 55,6%.

Таким чином, до факторів ризику виникнення ПР ЛЗ Ксаврон можна віднести - наявність супутніх порушень з боку ССС, ШКТ, індивідуальну підвищену чутливість пацієнтів та похилий вік.

Стосовно ЛЗ Нейроцитин, то ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» стало відомо про 46 випадків ПР ЛЗ

Нейроцитин, що мали 117 клінічних проявів, стосовно яких у 62,4% не були зазначені, а у решта (37,6%) – були зазначені супутні захворювання та стани.

Зазначені супутні захворювання та стани, як і стосовно ЛЗ Ксаврон, були стратифіковані на чотири групи: реакції гіперчутливості, порушення з боку ШКТ, ССС та інші порушення.

Щодо ЛЗ Нейроцитин, то репортери вказували на такі супутні реакції гіперчутливості, як алергія на різні ЛЗ (вітамінні препарати, місцевий анестетик, антибіотик), пилок рослин, алкоголь, рибу; з боку ССС – гіпертонічна хвороба, порушення ритму серця; з боку ШКТ – хронічний гастрит, хронічний коліт, виразкова хвороба. Результати оцінки супутніх захворювань/випадків обтяженого анамнезу, що зазначалися у картах-повідомленнях про випадки ПР ЛЗ Нейроцитин, представлені у таблиці 3.

Таблиця 3

**Розподіл випадків супутніх захворювань/випадків обтяженого анамнезу, що зазначалися у картах-повідомленнях про випадки ПР ЛЗ Нейроцитин ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ»**

Розподіл проявів ПР в залежності від ураження системи	Супутні захворювання/випадки обтяженого анамнезу				Загалом
	Не зазначалися	Реакції гіперчутливості	Порушення з боку ШКТ	Порушення з боку ССС	
<b>ШКТ</b>	8 (57,1%)	0 (0%)	4 (28,6%)	2 (14,3%)	14 (100%)
<b>ССС</b>	18 (56,3%)	5 (15,6%)	1 (3,1%)	8 (25%)	32 (100%)
<b>Реакції гіперчутливості</b>	15 (62,5%)	6 (25%)	0 (0%)	3 (12,5%)	24 (100%)
<b>Інші</b>	32 (68,1%)	4 (8,5%)	3 (6,4%)	8 (17%)	47 (100%)
<b>Загалом</b>	73 (62,4%)	15 (12,8%)	8 (6,8%)	21 (18%)	117 (100%)

У переважній більшості КП (62,4%) про випадки ПР, що виникали при застосуванні ЛЗ Нейроцитин, репортери не зазначали супутніх захворювань чи інформацію про обтяжений анамнез. Щодо проявів ПР з боку ШКТ, ССС та імунної системи, то спостерігалася тенденція їх конкордантності з супутніми захворюваннями з боку ШКТ, ССС, імунної системи у 28,6%, 25% та 25%, відповідно. Інші прояви ПР асоціювалися переважно з супутніми захворюваннями ССС.

Про наявність супутньої патології частіше повідомлялося у КП про ПР Нейроцитину у пацієнтів похилого віку (37,6%). При цьому, ПР у жінок частіше не асоціювалися з наявністю супутніх захворювань (68,5%) на відміну від чоловіків.

У когорті, де прояви ПР супроводжувалися супутньою патологією, також переважали жінки (25), у порівнянні над чоловіками (19), що не мало достовірної різниці.

При застосуванні ЛЗ Нейроцитин розподіл проявів ПР за типом згідно класифікації ABCDEF на ПР типу А та ПР типу В та асоціація проявів цих ПР з супутньою патологією не мали відмінностей, розподіл відбувся порівну - по 50%.

Таким чином, ПР при застосуванні ЛЗ Нейроцитин в основному виникали у «наївних» пацієнтів без супутньої патології. Також, спостерігається тенденція до асоційованості між проявами ПР з боку ШКТ, ССС, імунної системи та наявністю супутніх захворювань чи патологічних станів з боку

аналогічних систем. Це дозволяє припустити, що наявність супутніх порушень з боку ССС, ШКТ та індивідуальна підвищена чутливість пацієнтів можуть вважатися факторами ризику виникнення ПР, тобто ризиків, ЛЗ Нейроцитин. Також до факторів ризику можна віднести похилий вік.

При застосуванні ЛЗ Тіворель ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» стало відомо про 45 випадків ПР цього ЛЗ. Ці ПР мали 116 клінічних проявів, стосовно 61,2% з яких не були зазначені, а до решти (38,8%) – були зазначені супутні захворювання та стани. Вони були

стратифіковані на чотири групи: реакції гіперчутливості, порушення з боку ШКТ, ССС та інші порушення.

Репортери вказували на такі супутні реакції гіперчутливості, як алергія на ліки, пилок рослин, цитрусові, морепродукти; з боку ССС – гіпертонічна хвороба, серцева недостатність; з боку ШКТ – хронічний гастрит та хронічний коліт. Результати оцінки супутніх захворювань/випадків обтяженого анамнезу, що зазначалися у КП про випадки ПР ЛЗ Тіворель представлені у таблиці 4.

Таблиця 4

**Розподіл випадків супутніх захворювань/випадків обтяженого анамнезу, що зазначалися у картах-повідомленнях про випадки ПР ЛЗ Тіворель ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ»**

Розподіл проявів ПР в залежності від ураження системи	Супутні захворювання/випадки обтяженого анамнезу				Загалом
	Не зазначалися	Реакції гіперчутливості	Порушення з боку ШКТ	Порушення з боку ССС	
<b>ШКТ</b>	4 (30,8%)	3 (23%)	6 (46,2%)	0 (0%)	13 (100%)
<b>ССС</b>	15 (50%)	3 (10%)	2 (6,7%)	10 (33,3%)	30 (100%)
<b>Реакції гіперчутливості</b>	24 (80%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	30 (100%)
<b>Інші</b>	28 (65,1%)	5 (11,6%)	5 (11,6%)	5 (11,6%)	43 (100%)
<b>Загалом</b>	71 (61,2%)	15 (12,9%)	14 (12%)	16 (13,8%)	116 (100%)

Аналогічно до результатів аналізу КП про випадки ПР ЛЗ Нейроцитин, у переважній більшості КП (61,2%) про випадки ПР, що виникали при застосуванні ЛЗ Тіворель, не були зазначені супутні захворювання та інформація про обтяжений анамнез. Також спостерігалася тенденція до конкордантності проявів ПР з боку ШКТ, ССС та імунної системи з супутніми захворюваннями з боку ШКТ, ССС, імунної системи відповідно у 46,2%, 33,3% та 13,3%. Інші прояви ПР рівномірно асоціювалися з супутніми захворюваннями ШКТ, ССС та імунної системи.

Про наявність супутньої патології частіше повідомлялося у КП про ПР Тіворелю у пацієнтів похилого віку (у 30% КП). Щодо асоціації між гендерних відмінностей, супутньої патології та проявами ПР, то при застосуванні Тіворелю вона виявилася аналогічною до такої у ЛЗ Нейроцетин. Прояви ПР у жінок частіше не асоціювалися з наявністю супутніх захворювань (у 76,1% КП) на відміну від чоловіків. Хоча у когорті, де прояви ПР супроводжувалися супутньою патологією, достовірно (p=0,016) переважали у 14 раз жінки, у порівнянні з чоловіками.

При застосуванні ЛЗ Тіворель розподіл проявів ПР за типом згідно класифікації ABCDEF на ПР типу А та ПР типу В та проведенні аналізу асоціація проявів цих ПР з супутньою патологією виявилася, що про супутню патологію у 2 рази частіше повідомляли у КП про ПР типу В, хоча відмінності не були достовірними.

При застосуванні ЛЗ Тіворель прояви ПР у 61,2% випадків виникали у пацієнтів без супутньої патології. Також, спостерігається тенденція до асоційованості між проявами ПР з боку ШКТ, ССС, імунної системи та наявністю супутніх захворювань чи патологічних станів з боку аналогічних систем. Це дозволяє припустити, що наявність супутніх порушень з боку ССС, ШКТ та індивідуальна підвищена чутливість пацієнтів можуть вважатися факторами ризику виникнення ПР, тобто ризиків, ЛЗ Тіворель. Також до факторів ризику можна віднести похилий вік.

Стосовно ПР ЛЗ Тівортін, то ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» стало відомо про 412 випадків ПР ЛЗ Тівортін, що мали 1067 клінічних проявів. Щодо 84,2% з них у КП не були зазначені, а

стосовно решти (15,8%) – були зазначені супутні захворювання та стани.

Зазначені супутні захворювання та стани для ЛЗ Тівортін були стратифіковані на чотири групи: реакції гіперчутливості, порушення з боку ШКТ, ССС та інші порушення.

Оскільки кількість повідомлень про ПР ЛЗ Тівортін є значно більшою, у порівнянні з кількістю повідомлень про ПР ЛЗ Ксаврон, Нейроцитин та Тіворель, значно ширшим є і спектр зазначених у КП супутніх станів та захворювань. Наприклад, репортери вказували на такі супутні реакції гіперчутливості, як алергія на різні ліки (антигіпертензивні, знеболюючі,

жарознижуючі, антибіотики, вітаміни, місцеві анестетики), латекс, пилок рослин, рослини, червоні ягоди, цитрусові, морепродукти, вироби побутової хімії, плісняву, шерсть домашніх тварин, укуси комах, холод, глистна інвазія; з боку ССС – гіпертонічна хвороба, аритмія, серцева недостатність; з боку ШКТ – хронічний гастрит, хронічний холецистит, виразкова хвороба шлунка та 12-ти палोї кишки.

Результати оцінки супутніх захворювань/випадків обтяженого анамнезу, що зазначалися у КП про прояви ПР ЛЗ Тівортін, представлені у таблиці 5.

Таблиця 5

**Розподіл випадків супутніх захворювань/випадків обтяженого анамнезу, що зазначалися у картах-повідомленнях про випадки ПР ЛЗ Тівортін ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ»**

Розподіл проявів ПР в залежності від ураження системи	Супутні захворювання/випадки обтяженого анамнезу				Загалом
	Не зазначалися	Реакції гіперчутливості	Порушення з боку ШКТ	Порушення з боку ССС	
<b>ШКТ</b>	55 (77,5%)	2 (2,8%)	11 (15,5%)	3 (4,2%)	71 (100%)
<b>ССС</b>	207 (81,8%)	13 (5,1%)	3 (1,2%)	30 (11,9%)	253 (100%)
<b>Реакції гіперчутливості</b>	206 (79,5%)	50 (19,3%)	1 (0,4%)	2 (0,8%)	259 (100%)
<b>Інші</b>	430 (88,8%)	32 (6,6%)	1 (0,2%)	21 (4,3%)	484 (100%)
<b>Загалом</b>	898 (84,2%)	97 (9%)	16 (1,5%)	56 (5,3%)	1067 (100%)

Аналогічно до результатів аналізу КП про випадки ПР ЛЗ Нейроцитин та Тіворель, у переважній більшості КП (84,2%) про випадки ПР, що виникали при застосуванні ЛЗ Тівортін, не були зазначені супутні захворювання та інформація про обтяжений анамнез. Стосовно проявів ПР з боку ШКТ, ССС та реакцій гіперчутливості, то спостерігалась тенденція до їх асоціації з супутніми захворюваннями чи випадками обтяженого анамнезу з боку ШКТ, ССС, імунної системи, відповідно у 46,2%, 33,3% та 13,3% випадків. Щодо інших проявів ПР то вони були конкордантні порушенням з боку імунної системи.

Про наявність супутньої патології частіше повідомлялося у КП про ПР Тівортіну у пацієнтів похилого віку (у 15,4% КП).

Щодо асоціації між гендерними відмінностями, супутньою патологією та проявами ПР, то при застосуванні Тівортіна картина є аналогічною до ЛЗ Нейроцитину та Тіворелю. Прояви ПР у жінок частіше не асоціювалися з наявністю супутніх захворювань (у 69,3% КП) на відміну від

чоловіків. У когорті, де ПР супроводжувалися супутньою патологією, також переважали майже у 3 рази жінки, у порівнянні з чоловіками.

При застосуванні ЛЗ Тівортін розподіл проявів ПР за типом згідно класифікації ABCDEF на ПР типу А та ПР типу В та проведенні аналізу асоціація проявів цих ПР з супутньою патологією виявилось, що відмінності не мали суттєвого значення: при заповненні КП про прояви ПР типу А повідомляли про супутню патологію у 41,5%, а при заповненні КП про прояви ПР типу В - у 58,5%.

Таким чином, при застосуванні ЛЗ Тівортін, прояви ПР у 84,2% випадків виникали у «наївних» пацієнтів. Також, спостерігається тенденція до асоційованості між проявами ПР з боку ШКТ, ССС, імунної системи та наявністю супутніх захворювань чи патологічних станів з боку аналогічних систем, що дозволяє припустити, що наявність супутніх порушень з боку ССС, ШКТ та індивідуальна підвищена чутливість пацієнтів

можуть вважатися факторами ризику виникнення ПР, тобто ризиків, ЛЗ Тівортін. Також до факторів ризику можна віднести похилий вік.

Відповідно до факторів ризику, були визначені і групи ризиків ЛЗ Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін : пацієнти похилого віку, пацієнти жіночої статі [7]. пацієнти з порушеннями з боку ССС, пацієнти з порушеннями з боку ШКТ, пацієнти з підвищеною чутливістю до ЛЗ.

### Висновки

До факторів ризику виникнення несприятливих наслідків застосування ЛЗ Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін

ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» належать: вік пацієнтів, стать, наявність супутніх порушень

Такі ризики, як реакції гіперчутливості, порушення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинної системи (ССС) є факторами ризиків ПР, що виникають у пацієнтів, які лікувалися ЛЗ Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін

До груп ризиків ЛЗ Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін належать пацієнти похилого віку, пацієнти жіночої статі, пацієнти з порушеннями з боку ССС, пацієнти з порушеннями з боку ШКТ, пацієнти з підвищеною чутливістю до ЛЗ.

### Referens

1. Aging and Medications ByJ. Mark Ruscini, PharmD, FCCP, BCPS, Southern Illinois University Edwardsville School of Pharmacy; Sunny A. Linnebur, PharmD, BCPS, BCGP, Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Colorado Reviewed/Revised Jul 2021 | Modified Aug 2023

Режим доступу: <https://www.msmanuals.com/home/older-people-s-health-issues/aging-and-medications/aging-and-medications>

2. Gosling, J., Golyk, V., Mishra, S., Skelton, P. (2022). We must not neglect rehabilitation in Ukraine. EClinicalMedicine. 1;50:101537. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101537.

3. Risk Factors for Adverse Drug Reactions ByDaphne E. Smith Marsh, PharmD, BC-ADM, CDCES, University of Illinois at Chicago College of Pharmacy Reviewed/Revised Mar 2023 Режим доступу: <https://www.msmanuals.com/home/drugs/adverse-drug-reactions/risk-factors-for-adverse-drug-reactions>

4. Report of CIOMS Working Group IV. (1998). Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals., Geneva.

5. Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU - in integrated format 31 October 2018 EMA/164014/2018 Rev.2.0.1 accompanying GVP Module V Rev.2 Human Medicines Evaluation

Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-format-risk-management-plan-rmp-eu-integrated-format-rev-201-en.pdf>

6. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2) 28 March 2017 EMA/838713/2011 Rev 2\*

Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2-en.pdf>

7. Diachenko, O. I., Diachenko, V. Yu. (2025). Analiz випадків побічних реакцій лікарських засобів, shcho zastosovuiut u heriatrychnii praktytsi Farmatsevychnyi zhurnal. 80(1). 81-90.

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.*

### Відомості про авторів:

**Дяченко Олександр Ігорович**<sup>A, B, C, D, E</sup> – аспірант кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця <https://orcid.org/0000-0001-9978-5394>.

**Зайченко Ганна Володимирівна**<sup>A, B, C, D, E, F</sup> – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. <https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>.

**Козак Наталія Дмитрівна**<sup>D, E</sup> – полковник медичної служби, доктор медичних наук, професор, декан факультету підготовки лікарів для Збройних Сил України Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, начальник факультету перепідготовки та підвищення кваліфікації Української військово-медичної академії. <https://orcid.org/0000-0001-9407-9634>. E-mail: [kozaknd@ukr.net](mailto:kozaknd@ukr.net).

**Козак Дмитро Олександрович**<sup>D, E</sup> – PhD, асистент кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, викладач кафедри військової фармації Української військово-медичної академії. <https://orcid.org/0000-0001-7007-4687>.

*A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних;*

*D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті.*

**Information about the authors:**

**Diachenko O.I.** <sup>A, B, C, D, E</sup> – postgraduate student of the department of pharmacology of the Bogomolets National Medical University <https://orcid.org/0000-0001-9978-5394>.

**Zaychenko G.V.** <sup>A, B, C, D, E, F</sup> – Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the department of pharmacology of the Bogomolets National Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>.

**Kozak N.D.** <sup>D, E</sup> – colonel of medical service, Doctor of medical sciences, professor, Dean of the faculty of doctors' training for the Armed Forces of Ukraine of the Bogomolets National Medical University, Head of the faculty of retraining and advanced training of the Ukrainian Military Medical Academy. <https://orcid.org/0000-0001-9407-9634>. E-mail: [kozaknd@ukr.net](mailto:kozaknd@ukr.net)

**Kozak D.O.** <sup>D, E</sup> – PhD, assistant of the department of pharmacology of the Bogomolets National Medical University, lecturer of the department of military pharmacy of the Ukrainian Military Medical Academy. <https://orcid.org/0000-0001-7007-4687>.

*A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article.*

*Адреса для листування: вул. Князів Острозьких, 45/1, буд. 33, м. Київ 01015.*

