

## VI. 2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ.

### VI. 2.1. Огляд епідеміології захворювання.

Фолієва кислота відіграє важливу роль у багатьох фізіологічних процесах, бере участь у синтезі ряду амінокислот, грає ключову роль у процесах поділу клітини. Тканини з високою швидкістю поділу клітин (кістковий мозок, слизова кишечника) характеризуються підвищеною потребою в фолієвій кислоті.

Фолієводефіцитна анемія (ФДА) – це анемія, що зумовлена порушенням синтезу ДНК в еритрокаріocyтах внаслідок дефіциту фолієвої кислоти (ФК) та характеризується мегалобластним типом кровотворення. Мегалобластна анемія, пов'язана з дефіцитом фолієвої кислоти, становить 1% від всіх анемій вагітних, частіше розвивається в III триместрі вагітності, перед пологамі і в ранньому післяпологовому періоді. Фолієводефіцитна анемія порівняно часто зустрічається у дітей раннього віку.

Вміст фолатів в організмі людини варіює в межах 7-22 мг. На відміну від дефіциту вітаміну B<sub>12</sub>, виснаження запасів фолатів настає швидко, вже через кілька тижнів або місяців з моменту появи причини. Фолати містяться у багатьох рослинних (помідори, авокадо, цибуля, гриби) та тваринних (печінка, м'ясо) продуктах. Але, на відміну вітаміну B<sub>12</sub>, при термічній обробці фолати швидко руйнуються. При достатній кількості свіжих овочів та фруктів у раціоні харчування на добу з їжею надходить 400 – 600 мкг фолатів, проте потреба суттєво зростає при вагітності, швидкому зростанні дитини, великих фізичних навантаженнях та різкій активації еритропоезу.

Дефекти нервової трубки (ДНТ) є одними з найбільш поширених вроджених вад розвитку (ВВР), поступаючись по частоті лише вродженим вадам серця. У більшості випадків ДНТ виникають в результаті порушення закриття кінців нервової трубки або їх повторного відкриття. Нервова трубка у людини формується в той час, коли жінка, як правило, не знає про вагітність. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно в світі реєструється приблизно 324 тис. випадків дефектів нервової трубки.

Дефіцит вітаміну B<sub>9</sub> (фолієва кислота) спостерігається у 20-100% населення, в залежності від регіону. Це один з найбільш часто зустрічаємих дефіцитів вітамінів. За результатами досліджень, проведених в літньо-осінній та зимово-весняний періоди 2012-2013 рр. вміст фолієвої кислоти в середньодобових харчових раціонах дорослого населення України знаходиться нижче рекомендованих рівнів споживання. Зокрема, дефіцит вітаміну B<sub>9</sub> серед жінок в літньо-осінній період року склав 36%, в зимово-весняний період року - 43%. У чоловіків в літньо-осінній період року недостатність фолатів склала 39%, а в зимово-весняний - 47%. При проведеному дослідженні виявлено недолік вмісту фолієвої кислоти в середньодобових харчових раціонах населення обох статей. Причому дефіцит вітаміну B<sub>9</sub> відзначався як в зимово-весняний, так і в літньо-осінній періоди року. *(Л.В. Москальчук. Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування Міністерства охорони здоров'я України. «Стан фактичного харчування населення України та вміст фолієвої кислоти в раціонах»)*

Олігоспермія є однією з найбільш частих причин чоловічого безпліддя. Це стан, при якому кількість сперматозоїдів в спермі недостатньо для запліднення яйцеклітини (менше 20 мільйонів сперматозоїдів). При цьому захворюванні зачаття практично неможливе. Поширеність безпліддя різна, і епідеміологічно чоловіче безпліддя було задокументовано менше в країнах, що розвиваються. У всьому світі безпліддя вражає приблизно 13-15% усіх пар, тоді як 1 з 5 пар не може завагітніти в перший рік спроб. У 20-30% випадків безпліддя чоловіки можуть нести виключну відповідальність, із загальним внеском у безпліддя в парах

приблизно 50%. Для ґрунтового аналізу опрацьовано понад 40 літературних джерел, які вийшли друком протягом 1984-2018 рр. (частка нових посилань - 20%). Відмічено зменшення концентрації сперматозоїдів на 1,5% /рік, загальної кількості сперматозоїдів - 1,6% /рік, загальної рухливості сперматозоїдів - 0,4% /рік, зниження частки сперматозоїдів прогресивної рухливості на 5,5% /рік та з нормальною морфологією на 2,2%/рік. (Хміль С.В., Майорова О.Ю., Дудчук І.В. Вплив екологічних факторів на якісні та кількісні параметри еякуляту чоловіків (Літературний огляд). «Вісник Вінницького національного медичного університету», 2019, Т. 23, №3 Ст.530-534).

## **VI. 2.2. Резюме результатів лікування.**

Згідно з результатами рандомізованого подвійного сліпого контрольованого дослідження, проведеного 1991 року у Великій Британії за участю 1195 вагітних, прекоцепційний (це час від появи бажання мати дитину до зачаття та вагітності) прийом фолієвої кислоти (ФК) знижував ризик розвитку ДНТ (дефекти нервової трубки) на 72%.

1992 року Служба охорони здоров'я США (PHS) рекомендувала всім жінкам, які здатні завагітніти, приймати 400 мкг ФК щоденно для профілактики ДНТ.

На цій підставі 1998 року було впроваджено обов'язкову фортифікацію зернових продуктів 140 мкг ФК на 100 г продукту. У перші роки після впровадження було зафіксовано значне зниження частоти ДНТ. Центри з контролю і профілактики захворювань США (CDC) повідомили про зниження частоти *spina bifida* і аненцефалії на 21-35%.

Проведений 2001 року аналіз 13 досліджень показав, що призначення 0,4 мг ФК на добу знижує ризик розвитку ДНТ на 36%, 1 мг – на 57% і 5 мг – на 85%. Ґрунтуючись на цих даних, автори рекомендували збільшити прийом ФК жінкам, які планують завагітніти, з 0,4 до 0,5 мг. Анемія є одним з найчастіших ускладнень вагітності. Найбільш поширеним типом анемії є залізодефіцитна анемія, а потім мегалобластна анемія внаслідок дефіциту ФК. Залежно від причини фолатдефіцитної анемії жінки можуть отримувати користь від терапевтичних ефектів ФК до зачаття, протягом вагітності і під час лактації. У дослідженнях було встановлено затримку росту плода і зменшення об'єму крові в результаті мегалобластної анемії. Лікування включає призначення ФК перорально, хоча доза може варіювати. Наприклад, в одному дослідженні адекватною терапевтичною дозою визнано 0,5-1 мг 2-3 рази на добу, в іншому – 5 мг на добу протягом 4 міс.

Американська колеґія акушерів і гінекологів (ACOG) зазначає, що здорова дієта з додатковим прийомом заліза і ФК є рекомендованим лікуванням гестаційного дефіциту фолату. Типовою дозою для отримання терапевтичної відповіді є 1 мг на добу.

Кокранівській огляд, опублікований 2013 року, містить інформацію про позитивний взаємозв'язок між прийомом ФК і покращенням середньої маси тіла при народженні. Подібний дозозалежний ефект також відзначався у систематичному огляді Fekete і співавт. (2012). Дослідження Generation R, проведене в Нідерландах в 2002-2006 рр., показало, що прекоцепційний прийом фолієвої кислоти (0,4-5 мг/добу) збільшує вагу при народженні і вагу плаценти. Крім того, у жінок, які приймали ФК, більш ніж удвічі знижувався ризик народження дитини з низькою масою тіла.

У дослідженні Hodgetts і співавт. (2015) взяли участь 11 736 жінок, які народили одну здорову дитину без вроджених аномалій. Прекоцепційний прийом ФК значно знижував ризик народження дитини з масою тіла, низькою для гестаційного віку, тоді як післякоцепційний прийом такого ефекту не мав. ФК у цьому дослідженні застосовувалась у дозах до 5 мг/добу. (Х.Н. Мусса, С. Хоссейні Насаб, З.А. Хайдар та ін. Фолієва кислота: що нового? Фетальні,

акушерські та віддалені ризики і користь. Тематичний номер «Гінекологія, Акушерство, Репродуктологія» № 1 (25), березень 2017 р.)

Одним з перших офіційних даних підтверджуючих вплив фолієвої кислоти на сперматогенез є дослідження проведене Wong, Merkus, Thomas та співавт. Ними було проведене двійне сліпе, плацебо контрольоване інтервенційне дослідження на базі двох клінік в Нідерландах з липня 1997 року по серпень 1998 року в якому прийняли участь 108 фертильних і 103 субфертильних чоловіків. Обидві групи були рандомізовані для отримання одного з чотирьох курсів лікування протягом 26 тижнів: фолієва кислота і плацебо, сульфат цинку і плацебо, сульфат цинку і фолієва кислота і два плацебо. Фолієву кислоту давали в добовій дозі 5 мг, а сульфат цинку отримували в добовій дозі 66 мг. В результаті дослідження було виявлено підвищення нормальної кількості сперматозоїдів на 74 % і підвищення аномальної морфології у субфертильних чоловіків на 4 % після додавання фолієвої кислоти з сульфатом цинку. Аналогічна тенденція спостерігалась у фертильних чоловіків. Попередні інтерференційні концентрації фолату і цинку в крові і семенній плазмі суттєво не відрізнялись між фертильними і субфертильними чоловіками. (*Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*

*Wai Yee Wong<sup>1</sup>, Hans M W M Merkus, Chris M G Thomas, Roelof Menkveld, Gerhard A Zielhuis, Régine P M Steegers-Theunissen RP. Fertil Steril. 2002 Mar;77(3):491-8.*

Ці результати були підтвержені в іншому 26-тижневому інтервенційному дослідженні, результати якого були опубліковані в 2006 році. В дослідженні приймали участь 47 фертильних і 40 субфертильних чоловіків, щоденний прийом фолієвої кислоти і цинку сульфату були ідентичні попередньому дослідженню (5 мг/добу і 66 мг/добу відповідно). (*Does folic acid and zinc sulphate intervention affect endocrine parameters and sperm characteristics in men? I M W Ebisch<sup>1</sup>, F H Pierik, F H DE Jong, C M G Thomas, R P M Steegers-Theunissen RP. Int J Androl 2006;29:339-45).*

### **VI. 2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування.**

На сьогоднішній день в Україні та світі профіль безпеки фолієвої кислоти є добре вивченим. Ефективність застосування лікарського засобу Фолієва кислота, таблетки по 5 мг в цільовій популяції підтверджена тривалим застосуванням в медичній практиці, результати ефективності підтвержені багатьма як вітчизняними так і зарубіжними клінічними дослідженнями.

Тому, на даний час немає необхідності у проведенні подальших досліджень ефективності лікарського засобу Фолієва кислота, таблетки по 5 мг.

### **VI.2.4. Резюме проблем безпеки**

<b>Основні проблеми безпеки</b>	
Важливі ідентифіковані ризики	• Відсутні
Важливі потенційні ризики	• Відсутні
Важлива відсутня інформація	• Відсутня

### **VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки.**

Для всіх проблем безпеки ЛЗ Фолієва кислота, таблетки по 5 мг достатніми є запобіжні заходи, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Також цей ЛЗ має інструкцію для медичного застосування та коротку характеристику лікарського засобу, які забезпечують

пацієнтів, лікарів і фахівців в області охорони здоров'я інформацією про належне та безпечно застосування лікарського засобу, про всі ризики та рекомендації щодо їх мінімізації.

Препарат Фолієва кислота, таблетки по 5 мг не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

#### VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді).

Не застосовується.

#### ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

Дослідження/захід (включаючи номер дослідження)	Мета	Досліджувана проблема безпеки/ефективності	Статус	Дата надання проміжних і заключного звітів
-	-	-	-	-

#### ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ.

Не застосовується.

#### VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.0	На момент реєстрації 23.04.2020 р.	<b>Ідентифіковані ризики:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Гіперчутливість у тому числі задишка, анафілактичні реакції, включаючи шок.</li><li>Застосування фолієвої кислоти у пацієнтів з дефіцитом вітаміну В<sub>12</sub>, у тому числі при зловіднесених анеміях (перніціозні).</li></ul> <b>Потенційні ризики:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Взаємодія з протисудомними лікарськими засобами.</li></ul> <b>Відсутня інформація:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Немає.</li></ul>	
2.0	20.08.2024 р.	Видалено попередньо визначені важливі ризики (ідентифіковані та потенційні). <b>Ідентифіковані ризики:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Відсутні</li></ul> <b>Потенційні ризики:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Відсутні</li></ul> <b>Відсутня інформація:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Відсутня</li></ul>	Ризики змінено у відповідності до накопиченого світового досвіду щодо безпеки діючої речовини, опублікованої на сайті CMDh за даними наданими заявниками у ЄС щодо оприлюднених ризиків для ЛЗ.