

Сергій Вікторович ЗАЙКОВ, доктор медичних наук, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), президент ВГО «Асоціація алергологів України»

ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ ДЛЯ ДІТЕЙ: ПРИХОВАНА ЗАГРОЗА

За визначенням, допоміжна речовина (ДР) – це будь-яка речовина лікарської форми, яка входить до складу лікарського засобу (ЛЗ) й потрібна для його виготовлення, зберігання та/або застосування, однак не є активним фармацевтичним інгредієнтом або готовим ЛЗ і не чинить фармакологічної, імунологічної чи діагностичної дії (Закон України № 123/96-ВР від 04.04.1996 «Про лікарські засоби»). Основними цілями застосування ДР є покращення точного дозування продукту, полегшення всмоктування й розчинності препарату, подовження терміну придатності завдяки підвищенню стабільності, покращенню переносимості та сприйнятливості ЛЗ пацієнтами (Зайков С.В. і співавт., 2023).

При виробництві ЛЗ використовується широкий спектр ДР, які поділяють на різні групи за походженням, хімічною структурою та функцією. Зазвичай до складу ЛЗ одночасно входить декілька різноманітних за хімічними та функціональними властивостями ДР, що збільшує ймовірність розвитку реакцій гіперчутливості (РГЧ) (Reker D. et al., 2019). Безпека ДР привернула увагу міжнародної медичної спільноти на початку 1990-х рр., коли було створено Міжнародну раду фармацевтичних ДР. У 1997 р. ця рада видала рекомендації для фармацевтичної індустрії щодо оцінювання безпеки ДР (ІРЕС, 1997).

Питання ролі ДР у розвитку РГЧ досі є дискусійним. Більшість науковців вважають, що ДР зумовлюють радше непереносимість, а не справжні алергічні реакції. Утім, деякі ДР, як-от поліетиленгліколь (ПЕГ) або карбоксиметилцелюлоза, здатні спричинити вкрай небезпечні реакції на кшталт анафілаксії. У зв'язку з цим варто виключати РГЧ до ДР у пацієнтів з анамнезом анафілактичної реакції на вживання >2 структурно неспоріднених ЛЗ або продуктів, які мають спільну ДР (наприклад, у разі ПЕГ – ін'єкційні кортикостероїди, проносні засоби та вакцини) (Зайков С.В. і співавт., 2023). Вагомою проблемою в діагностиці РГЧ до ДР є те, що зазвичай лікарі та пацієнти припускають, що причиною виникнення реакції є активна речовина фармакопрепарату, не враховуючи можливість реакції на ДР (Caballero M.R. et al., 2021).

Особливе значення ДР мають у створенні лікарських форм для застосування в педіатрії. У цьому випадку перед виробниками постають такі завдання: мінімальна частота застосування, можливість гнучкого дозування відповідно до ваги та/або віку, висока біодоступність, зручність у застосуванні, нетоксичні ДР і приємні смакові якості. Маскування гіркого смаку ліків є одним із провідних завдань ДР у педіатрії, оскільки 90% педіатрів називають незадовільні смакові якості ЛЗ найвагомішою перешкодою завершенню

повноцінного лікування (Milne C.P., Bruss J.B., 2008). У деяких випадках простого маскування смаку недостатньо й виникає потреба у високотехнологічному виробництві та додаткових ДР, покликаних забезпечити інкапсуляцію активної речовини. Однак деякі ДР заборонені для використання в педіатрії, оскільки вони можуть мати несприятливий вплив на подальший розвиток органів (Batchelor H., Marriott J., 2015).

Загальноєвропейське обсерваційне дослідження виявило, що потенційно небезпечні ДР (наприклад, полісорбат-80, сорбітол, етанол, бензалконію хлорид) входили до 31% засобів, призначених новонародженим, і застосовувалися в 63% немовлят, які перебували на стаціонарному лікуванні. Найчастіше застосовувалися парабени, які входили до складу 13% призначуваних засобів і призначалися 43% новонароджених (Nellis G. et al., 2015). У зв'язку з потенційною шкідливістю деяких медикаментів і ДР у дітей у 2020 р. було створено робочу групу фахівців, які переглянули опубліковані джерела на тему розвитку РГЧ і сформували список із 67 окремих ЛЗ та/або класів ЛЗ і 10 ДР (табл. 1), потенційно неприйнятних для використання в педіатрії (список KIDS – Key Potentially Inappropriate Drugs). Автори списку зауважують: якщо уникнути застосування цих препаратів неможливо, слід використовувати їх з обережністю та під ретельним моніторингом.

Члени робочої групи зазначили, що аналізувати несприятливі впливи ДР було складно, оскільки не існує точного й повного переліку фармакопрепаратів, у складі яких вони містяться. Крім того, в інструкції для медичного застосування зазвичай не вказують, яку кількість тої чи іншої ДР містить ЛЗ. Хоча відомо, що деякі ДР можуть спричиняти значущі побічні ефекти та навіть призводити до смерті в дітей, чітких обмежень щодо кількості цих речовин для різних вікових категорій не встановлено. У зв'язку з цим лікарі завжди повинні звертати увагу на вміст і, якщо змога, на концентрацію потенційно небезпечних ДР

ТАБЛИЦЯ 1. ДР, потенційно неприйнятні для застосування в педіатрії

ДР	Несприятливі наслідки	Рекомендації
Бензиловий спирт, натрію бензоат, бензоєва кислота	Гаспінг-синдром	Уникайте доз >99 мг/кг/добу в новонароджених (за винятком натрію фенілацетату/бензоату, який використовується при порушеннях циклу сечовини)
Етанол	Пригнічення центральної нервової системи, гіпоглікемія	Використовуйте з обережністю в дітей до 6 років; максимум міцністю 5% і під наглядом лікаря
Ізопропіловий спирт	Хімічні опіки	Використовуйте з обережністю в новонароджених з дуже низькою масою тіла
Метилпарабен, пропілпарабен	Ядерна жовтяниця	Використовуйте з обережністю в дітей до 2 місяців
Фенілаланін	Когнітивні та поведінкові розлади	Уникайте в дітей з невідомим результатом аналізу на фенілкетонурію
Полісорбат-80	Синдром E-Ferol (тромбоцитопенія, дисфункція нирок, холестаза, асцит)	Уникайте будь-яких кількостей цієї ДР у дітей віком до 1 року

у призначених дітям препаратах (Meyers R.S. et al., 2020).

Окрім списку KIDS, існує також база даних безпеки та токсичності ДР у педіатрії (STEP – Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics), створена в співпраці Європейської та Американської ініціатив педіатричних лікарських форм (Salunke S. et al., 2013). Цей безплатний мережевий ресурс дає можливість отримати доклінічні та клінічні дані щодо обраної ДР.

У педіатрії зазвичай віддають перевагу пероральному шляху введення ЛЗ як неінвазивному. Враховуючи анатомічну та неврологічну незрілість дітей до 6 років, у цьому віці тверді лікарські форми протипоказані, натомість широко застосовуються різні рідкі форми (сиropи, суспензії, готові розчини або порошки чи гранули для розведення в рідині). Перевагою рідких форм є надзвичайно гнучке дозування, але водночас воно супроводжується ризиком неправильного розрахунку дози. Слід зауважити, що рідкі лікарські форми потребують додавання різних ДР, покликаних забезпечити фізико-хімічну стабільність ЛЗ, запобігти мікробній контамінації та подовжити термін зберігання (Bobillot M. et al., 2024).

У цьогорічному дослідженні M. Bobillot і співавт. (2024) проаналізували 219 препаратів, які містили 140 ДР. 16 із цих ДР входили до складу >10% препаратів (табл. 2). У середньому кожен ЛЗ містив 7 ДР.

Іншими поширеними розчинниками є ПЕГ та етанол. ПЕГ виступає стабілізуючим засобом для речовин, які погано розчиняються у воді, а також має протимікробні та зволожувальні властивості. Метаболізм ПЕГ залежить від алкогольдегідрогенази й альдегіддегідрогенази. Ці ферментні системи дозрівають після 4 років, тому застосування ПЕГ до цього віку у зв'язку з накопиченням токсичних метаболітів може спричиняти різні побічні ефекти, як-от гіпотензія, аритмія, гемоліз. Оскільки ці самі ферменти беруть участь у метаболізмі етанолу, застосування обох цих ДР одночасно асоціюється з підвищенням ризику несприятливих явищ.

Поширений консервант бензоат натрію протипоказаний передчасно народженим немовлятам і новонародженим до 4 місяців у зв'язку з ризиком метаболічного ацидозу та жовтяниці. Описано також випадки розвитку кашлю та візинугу, асоційовані з використанням бензоату натрію.

Застосування сахарози слід уникати в дітей із цукровим діабетом 1-го типу та спадковою непереносимістю фруктози. Ця ДР також може спричиняти карієс та ожиріння, тому ЛЗ зі вмістом сахарози не показані для довготривалого застосування. У зв'язку з цим доцільніше застосовувати засоби, в яких підсолоджувальним агентом виступає сахарин натрію, підсолоджувальна потужність якого є приблизно в 300 разів вищою,

ТАБЛИЦЯ 2. Найпоширеніші ДР у педіатричних фармакопрепаратах

ДР	Частка ЛЗ, які містять цю ДР	Функція
Очищена вода	50%	Розчинник
Натрію сахарин	36,5%	Підсолоджувач
Лимонна кислота	36%	Буферний засіб / консервант
Метилпарабен	31%	Консервант
Сахароза	27%	Підсолоджувач
Натрію бензоат	26%	Консервант
Пропілпарабен	25%	Консервант
Натрію цитрат	23%	Буферний засіб
Ксантанова камедь	21%	Засіб для підвищення в'язкості й утворення емульсій/суспензій
Колоїдний діоксид силікону	20%	Засіб для підвищення в'язкості та утворення емульсій/суспензій
Гліцерин	18%	Розчинник / зволожувальний засіб
Пропіленгліколь	15,5%	Розчинник / зволожувальний засіб
Натрію гідроксид	15,5%	Буферний засіб
Сорбітол	14%	Підсолоджувач / засіб для підвищення в'язкості
Аспартам	13,5%	Підсолоджувач
Етанол	13%	Розчинник/консервант

Алерзин

левоцетиризин

**ПОПЕРЕДЖАЄ РОЗВИТОК ТА ПОЛЕГШУЄ
ПЕРЕБІГ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ***

Показання*

- Алергічний риніт
- Кропив'янка

Спосіб застосування та дози

**Діти від 2 до
6 років:**

**5 крапель (1,25 мг)
2 рази на добу**

**Дорослі та діти
старші 6 років:**

**20 крапель (5 мг)
або 1 таблетка
1 раз на добу**



*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Діюча речовина: левоцетиризину дигідрохлорид. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину. Код АТХ R06A E09. Показання. Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та кропив'янки. Протипоказання: підвищена чутливість до левоцетиризину або до похідних піперазину. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності. Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Категорія відпуску: без рецепта. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



ніж у сахарози; крім того, база даних STEP не містить відомостей про небезпеку цієї речовини. Своєю чергою, аспартам є в 150-200 разів потужнішим підсолоджувачем порівняно із сахарозою; його слід уникати в разі фенілкетонурії. Аспартам також здатен зумовлювати в дітей алергічні реакції, РГЧ, ангіонабряк і кропив'янку. Відносно безпечним підсолоджувачем у педіатрії вважається сорбітол, хоча у великих дозах він діє як проносний засіб і може спричиняти нудоту, блювання, біль і здуття живота. Також до відносно безпечних ДР належать ксантонова камедь і колоїдний діоксид силікону.

Що стосується бензоату та цитрату натрію, то їхні небезпеки пов'язані з потенційним несприятливим впливом натрію на артеріальний тиск і гомеостаз. Якщо кількість натрію в ЛЗ перевищує 23 мг на одну дозу, в інструкції має бути вказано точний його вміст (Bobillot M. et al., 2024).

Близько третини всіх ЛЗ містять щонайменше один барвник, асоційований з алергічними реакціями (Reker D. et al., 2019; Rouaz K. et al., 2021). Особливу небезпеку становлять хімічні барвники, як-от тартразин, який здатен спричиняти тяжкі atopічні реакції (анафілаксія, бронхоспазм, ангіонабряк), особливо в пацієнтів з наявними алергічними хворобами або бронхіальною астмою. Крім того, існують занепокоєння щодо генотоксичності, цитотоксичності та канцерогенності тартразину, а також його несприятливого впливу на нервову, статеву й ендокринну системи (Amchova P. et al., 2024). До РГЧ також нерідко призводять так звані азо-барвники (метиловий оранжевий, Судан I, Судан III, Конго червоний, метиловий червоний тощо), проте виробники майже ніколи не вказують їхній точний вміст в інструкції (Soremekun R. et al., 2019). Сучасна клінічна доказова база та токсикологічні дослідження на тваринах свідчать, що споживання харчових барвників має несприятливий вплив на поведінкові патерни дітей, зокрема зі встановленим діагнозом синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю. Наприклад, така дія описана для барвника «жовтий № 5», але ситуація ускладнюється тим, що часто ліки містять не один барвник, а суміш, тому встановити істинну причину неможливо (Miller M.D. et al., 2022). Нейротоксичні ефекти описано й для барвника «синій № 1» («діамантовий синій»), і навпаки: виключення з харчування дитини продуктів/засобів, що містять цей барвник, зменшує симптоми гіперактивності (Rambler R.M. et al., 2022). Встановлено, що споживання штучних харчових барвників у дитинстві може призвести до проблем у навчанні (Doguc D.K. et al., 2021).

Потенційно шкідливими є й ароматизатори та смакові добавки, точний склад яких зазвичай залишається невідомим для лікаря та пацієнта (Rouaz K. et al., 2021).

Останнім часом обізнаність громадськості з небезпеками ДР зростає й дедалі більше батьків просять лікаря призначити ЛЗ без цукру та штучних барвників, передусім у разі алергічних захворювань дитини (Scadding G., 2009).

Тож основними лікарськими формами, які застосовуються в педіатрії, є рідкі пероральні форми. Проте до складу сиропів, розчинів і суспензій часто входять ДР, не рекомендовані для застосування в педіатрії. Максимальна допустима добова кількість більшості ДР для дітей різного віку дотепер не встановлена, хоча деякі ДР здатні спричиняти токсичні явища в педіатричній популяції. Ситуація ускладнюється тим, що ЛЗ містять у середньому по 7 ДР, а також тим, що кількість ДР зазвичай не вказана в інструкції. Крім того, дитина може отримувати кілька ЛЗ, які містять ту саму ДР, що зумовлює кумулятивний ефект і значне підвищення ймовірності РГЧ.

Різні виробники додають у свої ЛЗ різну кількість ДР. Найвища концентрація барвників відзначається у складі сиропів, зокрема для знеболення, усунення гарячки, від кашлю та для лікування алергії. Це зумовлено бажанням виробників зробити ЛЗ максимально привабливими для дітей завдяки яскравому кольору. Проте підраховано, що при вживанні таких інтенсивно забарвлених сиропів допустима кількість споживання барвника «червоний № 40» майже втричі перевищує ліміт, установлений Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA). Деякі штучні барвники мають не лише алергенну, а й мутагенну, цитотоксичну та канцерогенну дію, а також призводять до поведінкових розладів і порушень з боку травної та дихальної систем (Birino de Oliveira Z. et al., 2024).

Для уникнення небезпечних наслідків лікарям слід обирати оптимальні ЛЗ, звертаючи увагу не лише на активний фармакологічний інгредієнт, а й на ДР, особливо за потреби в тривалому лікуванні дітей із хронічною патологією. Зокрема, хронічний перебіг властивий алергічним захворюванням, як-от алергічному риніту та кропив'янці. Діти з цими хворобами потребують довготривалого прийому антигістамінних препаратів, що наражає їх на значний ризик розвитку РГЧ, асоційованих як із самою активною речовиною, так і з ДР ЛЗ. У зв'язку з цим доцільно звертати увагу на ЛЗ, у яких перелік ДР обмежений найнеобхіднішими речовинами, котрі забезпечують лише фізико-хімічну стабільність і біодоступність препарату.

Отже, проблема розвитку РГЧ до ДР у ЛЗ, що використовуються в педіатричній практиці, залишається актуальною, а важливим методом профілактики розвитку небажаних ефектів медикаментозних препаратів є максимальне можливе виключення з їхнього складу барвників, ароматизаторів, консервантів та інших ДР.