



Побочные реакции на вспомогательные вещества в лекарственных препаратах

ВАСИЛЕВСКИЙ И.В.

Доктор медицинских наук,

профессор кафедры клинической фармакологии,

эксперт комиссии по ЛС МЗ РБ,

Академик Белорусского НО иммунологов и аллергологов

Академик Белорусской академии экологич. антропологии

Как известно, любой лекарственный препарат содержит несколько ингредиентов:

- 1) лекарственную субстанцию (активный фармацевтический ингредиент) и
- 2) ряд вспомогательных веществ (их еще обозначают более коротким словом — наполнители). Кроме того, в настоящее время наполнители все шире используют и в пищевых продуктах.

В целом вспомогательные вещества определяются как «инертные» вещества, которые придают лекарственным средствам или пищевым продуктам подходящую консистенцию, внешний вид или форму.

Они могут быть добавлены для регулирования массы; изменения кинетики абсорбции; улучшения стабильности, антимикробной активности или вкусовых качеств и т. д.

В настоящее время Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) одобрило применение более 800 химических наполнителей в качестве приемлемых для производства лекарственных средств.

- Следует вспомнить, что вспомогательные вещества добавляют в лекарства для обеспечения определенных свойств – улучшения всасывания в кишечнике, защиты от желудочного сока, улучшения вкуса, увеличения срока хранения и т.д.
- Предполагается, что вспомогательные вещества не оказывают прямого биологического или терапевтического действия.
- Однако оказалось, что более 90% всех лекарств, предназначенных для перорального применения, содержат хотя бы одно вспомогательное вещество, которое у чувствительных пациентов может вызывать аллергические реакции или желудочно-кишечные симптомы непереносимости. Прежде всего, речь идет о лактозе, арахисовом масле, глютене, химических красителях (пищевых добавках).

Номенклатура пищевых добавок (ПД)

Номенклатура пищевых добавок (ПД) включает буквенные и цифровые обозначения. Буква «Е» на этикетке состава того или иного продукта питания обозначает соответствие европейскому стандарту питания, а цифровой индекс – вид добавки.

Код, начинающийся на 1, означает красители; на 2 – консерванты, на 3 – антиокислители, на 4 – стабилизаторы (сохраняют его консистенцию), на 5 – эмульгаторы (поддерживают структуру), на 6 – усилители вкуса и аромата, на 9 – антифламинговые (противопенные) вещества. Индексы с четырехзначным номером говорят о наличии подсластителей – веществ, сохраняющих рассыпчатость сахара или соли, глазирующих агентов.

Побочные реакции на красители и натрия бензоат

- Тартразин (E102): анафилактические и анафилактоидные реакции, крапивница, ангиоотек, пищевая аллергия, бронхиальная астма, контактные дерматиты, риниты, гиперкинезия и гиперреактивность у детей; перекрестные реакции с ацетилсалициловой кислотой, бензо-атом натрия и индометацином.
- Солнечный желтый (E110): анафилактический шок, анафилактоидные реакции, тошнота, рвота, боль в животе, ангиоотеки, васкулиты, пурпура, заложенность носа; перекрестная реактивность с ацетилсалициловой кислотой, бензоатом натрия и азокрасителями.
- Кармуазин (E122): крапивница, ангиоотек, бронхиальная астма.
- Понсо (E124): бронхоконстрикция, аллергические реакции.
- Натрия бензоат (E211): аллергические реакции, гиперреактивность у детей; характерно, что побочные свойства усиливаются в сочетании с E102 (тартразином).
- Индигокармин (E132): бронхиальная астма, аллергические реакции, гиперреактивность у детей.

Основные механизмы побочного действия пищевых добавок

- типичные немедленные и замедленные аллергические реакции;
- псевдоаллергические реакции в связи с прямым действием составных компонентов на чувствительные клетки, выделяющие медиаторы;
- фармакологические и метаболические эффекты, обусловленные ингибцией синтеза простагландинов и усилением образования лейкотриенов;
- неспецифическое изменение адгезивности клеточных мембран лейкоцитов, эпителия слизистых оболочек и эндотелия сосудов с последующим увеличением проницаемости, экссудации, развитием воспаления;
- иммуномодулирующие эффекты с угнетением или стимуляцией отдельных звеньев системы иммунитета;
- генотоксические эффекты на ДНК клеток;
- нарушение проницаемости нейронной мембраны, что приводит к нарушению проводимости и изменению уровня нейропептидов.

В инструкциях к каждому лекарственному препарату указываются возможные побочные эффекты, которые могут наблюдаться у 0,01–1% больных.

Одни из них обусловлены действием самого лекарства, другие – наличием в их лекарственных формах (таблетках, капсулах) – красителей, консервантов, стабилизаторов .

В таблице приведены некоторые данные о наличии в составе ряда лекарств красителей и консервантов.

Красители и добавки в составе некоторых лекарств (1)

Препарат	Краситель	Консервант, стабилизатор	Фирма производитель
5-НОК	E110	---	Lek
Авелокс	E171	---	Bayer
Амоксикар (амоксициллин)	E102, E110, E122	На-бензоат и др., банановый, ванильный ароматизатор	Pharmacare
Аугментин (амоксициллин)	E171	Полиэтиленгликоль и др.	GlaxoSmithKline
Вобензим	E110, E124, E171	Триэтилцитрат, макрогол 6000 и др.	Mucos Pharma
Имунорикс	E124, антоцианин 55	E217, E219 – бензоаты, ароматизатор «Лесные ягоды»	Solvay Pharma
Кетонал	E131, E171	Магния стеарат и др.	Lek

Красители и добавки в составе некоторых лекарств (2)

Препарат	Краситель	Консервант, стабилизатор	Фирма производитель
Конкор (бисопролол)	E171	Магния стеарат и др.	Merck
Простамол уно	E124, E171, E172	Сукцинизированный желатин и др.	Берлин Хеми АГ-
Моночинкве ретард (изосорбит моонитрат)	E104, E124, E171	Стеариновая кислота и др.	Берлин Хеми АГ-
Мемотропил (пирацетам)	E104, E124, E171	Магния стеарат и др.	Polpharma S.A.
Полокард (ацетилсалициловая кислота)	E124, E171	Триэтилцитрат, гипромеллоза	Polpharma S.A.
Синупрет	E104, E132, E171	Эудрагит E110, желатин, сорбит, стеариновая кислота и др.	Bionorica

Важно знать!!!

Кажущееся небольшое количество добавок в лекарственных препаратах резко увеличивается из-за их длительного применения у больных хроническими заболеваниями, но особенно за счет пищевых продуктов, в составе которых уже имеется максимально допустимая их доза.

Не исключается их поступление в организм из воздуха, воды и вследствие профессиональных контактов. В результате, так называемые гигиенические «предельно допустимые концентрации», могут превышать во много раз.

Если здоровый организм может переносить такие дозы, как и подопытные животные, то больной, особенно с измененной реактивностью, нет.

Случай из практики:

Фиксированная лекарственная эритема возникала у пациентки после приема неактивных таблеток, окрашенных в зеленый цвет из набора противозачаточных таблеток. Данный случай интересен тем, что высыпания появлялись не каждый раз после приема окрашенных таблеток, а только каждый третий месяц в течение часа после их приема, что, возможно, говорит о накопительном эффекте. После прекращения приема окрашенных неактивных таблеток, но продолжения приема активных пероральных противозачаточных таблеток, высыпаний не наблюдалось.

Случай из практики:

- Описан случай анафилактической реакции после приема эстрогенной таблетки, содержащей красный № 40 и желтый № 27.

Прик-тест с таблеткой, содержащей красители, выявил покраснение и волдырную реакцию, а тесты с эстрогеном и другими ингредиентами таблетки были отрицательными.

У 83 больных (3,8%) из 2210 обследованных, которые получали психотропные лекарства, содержащие тартразин, выявлены аллергические реакции на него. В то же время прием таких же препаратов других производителей (без тартразина) не вызывал побочных реакций. Аллергические реакции в виде крапивницы, бронхоспазма возникали в течение недели после начала приема препарата и исчезали в течение 24–48 часов после отмены.

Хотя вспомогательные вещества считаются «неактивными» компонентами пищевых и лекарственных продуктов, они все же способны запускать иммунные реакции. Разумеется, в большей степени это касается фармакологических наполнителей, изготовленных из таких аллергенных продуктов, как молоко, яйцо, арахис, соя, кунжут и др

В этой связи практически каждый пациент, особенно страдающий пищевой аллергией (ПА), бронхиальной астмой, аллергическим контактным дерматитом, а также новорожденные, может представлять группу высокого риска по развитию неблагоприятных реакций на ЛС, содержащие пищевые аллергены в качестве наполнителя.

Пожалуй, легче всего предположить такую взаимосвязь возможно при внимательном изучении полного состава медикамента и анамнеза болезни пациента!!!

В 11% случаев причиной нежелательных реакций на антибиотик «амоксциллин + клавулановая кислота» был консервант бензоат натрия. Группе ученых удалось доказать, что причиной анафилаксии, развившейся у пациентки через 1 ч после третьей вакцины от вируса папилломы человека, был полисорбат-80 (вакцина, кроме белков вируса папилломы человека (ВПЧ) типов 6, 11, 16 и 18, содержит также аморфный алюминия гидроксифосфата сульфат (адъювант), дрожжевой белок, L-гистидин и борат натрия). Было установлено, что пропиленгликоль (много-функциональный наполнитель, который используют для окрашивания, ароматизации и как загуститель во многих продуктах, а также как увлажнитель, эмульсификатор в средствах для наружной терапии) — наиболее распространенная причина контактных дерматитов на используемые топические кортикостероиды. Есть и другие причины развития реакций на топические кортикостероиды (например, другие наполнители, включая кукурузный крахмал). Если течение дерматита ухудшается во время лечения наружными гормональными ЛС, врач должен заподозрить реакцию на них.!!!

С пропиленгликолем связывают более тяжелые побочные реакции: появление метаболического ацидоза, нарушения со стороны центральной нервной системы, аритмии, остановку дыхания, гемолиз и почечную недостаточность (чаще всего они имеют место при использовании местных анестетиков).

Другая возможная причина анафилактических реакций у сенсibilизированных лиц — парабены, которые широко используются в качестве фармакологических консервантов, а также в пищевых продуктах.

Тартразин — вещество, придающее продукту желтую окраску (содержится в конфетах, цветном зефире, макаронах, пряниках, готовых пудингах, мороженом, газированных напитках, соках), один из наиболее распространенных красителей, используемых в фармакологической промышленности.

В Бразилии законодательством определено обязательное декларирование предупреждения о его наличии в пищевых продуктах и лекарственных средствах.

В 2010 г. группа испанских ученых провела двойное слепое исследование, в котором больные, страдающие аллергическим ринитом, бронхиальной астмой, крапивницей или псевдоаллергической реакцией к нестероидным противовоспалительным препаратам, получали 35 мг тартразина. В результате не было отмечено влияние красителя на кожу, органы дыхания или сердечно-сосудистую систему по сравнению с плацебо.

- Хотя между оригинальным препаратом и его дженериками достигается нормативная биоэквивалентность, возможны отличия в других ингредиентах, о которых врач и сам пациент могут не знать. Так, описаны случаи анафилаксии, развившейся через несколько минут после приема дженерика капсулы омепразола, причиной которой был наполнитель — соевое масло. Оригинальный препарат омепразол, не содержащий соевое масло, у этих больных ранее не вызывал неблагоприятных реакций.
- Другой наполнитель — карбоксиметилцеллюлоза (кроскармеллоза натрия, которую широко используют в качестве дезинтегранта для капсул, таблеток и гранул), предположительно, также рассматривается как причина IgE-опосредованной аллергической реакции на дженерик фуросемида, а также парентерально вводимые депо-стероиды.

Однако не все инструкции по применению лекарственного препарата содержат четкие указания о составе (активный ингредиент, наполнители, другие промежуточные компоненты производства).

Как показало исследование, проведенное еще в 2002 г. во Франции, 58,6% изученных лекарственных средств содержали в составе наполнителя аллергены, причем лишь 1/3 этих препаратов имели правильную маркировку.

Предоставление точной информации крайне важно с двух точек зрения: во-первых, аллергические реакции на препараты можно избежать, зная их полный состав (если вещество природного происхождения). Во-вторых, нужный лекарственный препарат можно заменить другим, но уже с синтетическим компонентом, который обычно не вызывает аллергическую реакцию.

Что необходимо знать врачу?

- При подозрении на лекарственную гиперчувствительность/аллергию анамнез болезни направлен на выявление причины и основных механизмов развития реакций (необходимо выяснить, это фармакологический эффект или аллергия, т. е. IgE-опосредованная реакция).

Наиболее важные вопросы, на которые следует получить ответ:

- 1) Через какое время после приема лекарств возникла реакция?
- 2) Соответствует ли реакция проявлениям побочных действий данного препарата?
- 3) Исчезла ли реакция после отмены препарата и появилась ли опять после возобновления его приема?
- 4) Принимал ли пациент одновременно другие препараты, которые могли бы вызвать реакцию?
- 5) Были ли какие-либо основные причины, которые по мнению пациента могут объяснить появление реакции?

В случае подозрения лекарственной гиперчувствительности у больных с ПА врач должен:

- **уточнить состав препарата (включая все его ингредиенты);**
- **проанализировать механизмы лекарственных взаимодействий;**
- **учитывать возможность перекрестной реактивности между предполагаемыми аллергенами;**
- **исключить роль других факторов (физическая нагрузка, прием алкоголя, НПВП и др.), которые могут играть провоцирующую роль и при лекарственной, и пищевой гиперчувствительности.**

Клинические проявления непереносимости ПД

- Клинические проявления непереносимости ПД разнообразны по форме, локализации, степени тяжести и прогнозу, но ни один из симптомов не является специфическим.
- Описаны системные и местные побочные реакции.
- Из системных реакций на ПД опаснее прочих анафилактический шок, который встречается на тартразин, бензоат натрия, глютамат натрия, сульфиты и др.
- Возможно развитие эозинофилии, гранулоцитопении и тромбоцитопении.

- Аллергия на ПД может сопровождаться проявлениями со стороны кожи: крапивница, ангионевротический отек Квинке, атопический дерматит, контактный дерматит, различные типы пурпуры.
- Появление крапивницы и/или ангионевротического отека при приеме продуктов, содержащих ПД, – распространенное явление. Со стороны желудочно-кишечного тракта возможно развитие симптомов в виде рвоты, колик, анорексии, запора, диареи, аллергического энтероколита.
- При псевдоаллергических реакциях на ПД встречается анафилактикоидный шок и другая клиническая симптоматика, такая же, как и при истинных аллергических реакциях.

Тартразин, эритрозин, натрия бензоат, натрия метабисульфит, натрия глютамат могут быть триггерами неатопического (псевдоаллергического) ринита.

Известны клинические проявления непереносимости пищевых добавок (наполнителей ЛС) в виде мигрени, головной боли.

Описан синдром Меркельссона–Розенталя (сочетание рецидивирующего отека Квинке, трещин языка и поражения лицевого нерва), который индуцируется тартразином и/или бензоатом натрия и исчезает при соблюдении элиминационной диеты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные нами литературные данные свидетельствуют о важности и практической значимости знаний о составе лекарственных средств не только с позиций характеристики основного (активного) ингредиента, но и вспомогательных веществ, которые являются далеко не «инертными», как считали ранее, и сами могут вызывать различные патологические состояния вплоть до жизнеугрожающих.