

МУКОЛИТИКИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: ФОКУС НА БЕЗОПАСНОСТЬ

(Продолжение. Начало в журнале «Фармацевт Практик» № 2, 3 2015)



Анна Зайченко

Проблема безопасности ЛС многогранна, а обеспечение безопасности является непрерывным процессом — от момента разработки до постоянного контроля в течение всего периода нахождения лекарства на фармацевтическом рынке. В этом контексте возникает вопрос: безопасны ли муколитические препараты амброксола (бромгексина), ацетилцистеина и карбоцистеина? В этой публикации мы рассмотрим наиболее частые побочные реакции, возникающие при применении муколитиков [1]

В целом муколитики хорошо переносятся и не вызывают серьезных побочных реакций.

Со стороны пищеварительного тракта — сухость во рту или повышенное слюноотделение, дис-

пептические явления (изжога, тошнота, неприятные ощущения в эпигастриальной области, диарея или запор).

Со стороны дыхательной системы — риск развития бронхоспазма, чаще возникает после ингаляционного применения ацетилцистеина. У ряда больных ацетилцистеин может значительно увеличивать объем жидкой мокроты (явление бронхореи или «затопления») легких).

Все муколитические препараты, особенно ацетилцистеин, не следует назначать в ситуациях, при которых затруднено отхаркивание (бронхоспазм, ослабленное состояние больного и др.). Ингаляционное введение муколитиков (ацетилцистеина, амброксола) может приводить к раздражению слизистых оболочек, осиплости голоса, рефлекторному бронхоспазму. Для профилактики рефлекторного бронхоспазма у пациентов с бронхиальной астмой перед назначением ингаляционных муколитиков следует применять ингаляционный бета-агонист.

Муколитики могут проникать через плаценту и накапливаться в околоплодной жидкости, поэтому они противопоказаны в I триместре беременности.

Противопоказаны муколитики при легочном кровотечении, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Частота и тяжесть побочных эффектов препаратов определяют их безопасность, что является не только клинической, но и социальной, а также чрезвычайно важной экономической проблемой. Результаты крупномасштабных клинических исследований и применения ЛС в широкой медицинской практике свидетельствуют о росте заболеваемости, инвалидности и смертности в результате нерационального применения препаратов, что иногда становится основанием для их отзыва с фармацевтического рынка или введения строгих ограничений к применению [1].

Основные факторы, влияющие на возникновение побочных реакций, можно разделить на следующие группы:

1. Факторы, которые не связаны с действием препаратов:

- особенности организма больного (пол, возраст, генетические

особенности, вредные привычки и др.); неадекватная клиническая оценка состояния больных;

- возрастные изменения фармакокинетики
- внешние факторы (экологическое окружение, условия труда больного, психологическое окружение и др.).

2. Факторы, связанные с особенностями ЛС:

- клиникофармакологические особенности препаратов (механизм действия и фармакологические свойства);
- результат взаимодействия ЛС при проведении комплексной медикаментозной терапии;
- химическая природа ЛС;
- качество субстанции;
- качество вспомогательных веществ;
- качество производства;
- лекарственная форма и путь введения [1].

3. Факторы, связанные с неправильным применением ЛС:

- передозировка препарата врачом или пациентом;
- неадекватный контроль лечения при проведении длительной терапии;
- нарушение пациентом режима приема ЛС.

Как уже было отмечено, данные муколитические средства широко представлены на фармацевтическом рынке в современных комбинированных для потребителя (взрослых и детей) лекарственных формах: таблетках, капсулах, гранулах и сиропах. Среди существующих лекарственных форм муколитиков наибольшим комплаенсом среди взрослых и детей пользуются сиропы. По сравнению с другими лекарственными формами преимуществами сиропов являются:

- удобство дозирования и приема (как обычный прием пищи с ложки или из дозированного стаканчика);
- возможность маскирования неприятного вкуса;
- приятные органолептические свойства (вкус и запах, ассоциирующиеся с определенными фруктами);
- приятная консистенция [2, 3].

Все эти вышеперечисленные преимущества сиропов обеспечивают их высокий комплаенс прежде всего у детей.

Вместе с тем сиропы имеют ряд **недостатков**:

- меньшая, по сравнению с таблетками, стабильность при хранении, так как в растворенном виде вещества более реакционно-способны;
- большая подверженность микробиологической контаминации;
- более жесткие требования к соблюдению температурного режима хранения [2, 3].

Создание такой лекарственной формы, как сироп, требует использования значительного арсенала вспомогательных веществ: формообразующих, стабилизирующих, пролонгирующих, солюбилизующих и корригирующих [2–4].

До недавнего времени к вспомогательным веществам предъявляли требования фармакологической и химической индифферентности. Однако выяснилось, что эти вещества могут оказывать влияние на высвобождение лекарственных веществ из лекарственных форм, усиливая ее или замедляя, то есть при использовании вспомогательных веществ можно регулировать фармакодинамику лекарственных веществ (совокупность эффектов, вызываемых лекарственным веществом) и их фармакокинетику (трансформацию вещества в организме). Путем правильного подбора вспомогательных веществ можно изменить локализацию действия препарата. Вспомогательные вещества оказывают влияние не только на терапевтическую активность лекарственного вещества, но и на физико-химические характеристики лекарственных форм в процессе их изготовления и хранения. Добавление различных стабилизирующих веществ обеспечивает высокую эффективность лекарственных препаратов в течение длительного времени, что имеет не только большое медицинское, но и экономическое значение, так как позволяет увеличить срок годности ЛС, что особенно важно для сиропов [2, 3].

К вспомогательным веществам предъявляются определенные требования:

- вспомогательные вещества должны придавать лекарственной форме требуемые свойства: структурно-механические, физико-химические и, следовательно, обеспечивать биодоступность. Они не должны оказывать отрицательное влияние на вкус, запах, цвет и др.;
- отсутствие химического или физико-химического взаимодействия с лекарственными веществами, упаковочными и укупочными средствами, а также материалом технологического оборудования в процессе производства и хранения ЛС. Следствием различных взаимодействий может быть снижение эффективности, а в отдельных случаях даже проявление токсических свойств препаратов;
- соответствие в зависимости от степени микробиологической чистоты изготовленного препарата (как конечного продукта) требованиям предельно допустимой микробной контаминации;
- возможность подвергаться стерилизации, поскольку вспомогательные вещества иногда являются основным источником микробного загрязнения препаратов;
- обеспечение проявления надлежащего фармакологического действия ЛС с учетом его фармакокинетики. Вспомогательные вещества не должны оказывать влияния и изменять биологическую доступность препаратов;
- используемые количества должны быть биологически безвредными и биосовместимыми с тканями организма, а также не оказывать сенсibiliзирующего и токсического действия [3].

Вспомогательные вещества должны быть разрешены к медицинскому применению соответствующей нормативной документацией [3].

ФЛЮДИТЕК: НАШЕ ПРЕИМУЩЕСТВО — БЕЗОПАСНОСТЬ

По данным службы фармаконадзора Украины, за период с 2009 по 2013 г. общие продажи препарата Флюдитек (сироп 2 и 5%) составили более 15 млн флаконов. В пересчете на среднесуточную дозу это означает, что препарат применяли около 8 млн пациентов. За этот период в Украине получено только 24 сообщения о несерьезных предвиденных побочных реакциях (опи-санных в инструкции) при применении препарата Флюдитек,

что свидетельствует о его безопасности. Частота возникновения этих побочных реакций — $<1/10\,000$, что позволяет отнести их к категории очень редких.

В составе сиропа Флюдитек содержатся красители оранжево-желтый S (E110) и патентованный синий V (E131). В странах ЕС краситель E131 разрешен к применению в количестве, не превышающем предельно установленный уровень. Согласно официальным данным, E131 практически не всасывается в кишечнике и почти полностью выводится из организма с калом [5]. Безопасность красителя E110 очень хорошо изучена. Установлено отсутствие мутагенного [6–10], канцерогенного [11–13], сенсibiliзирующего эффекта [14], токсического воздействия на репродуктивную систему [15] и вредного влияния на органы и системы животных при длительном применении [11, 12, 17]. Таким образом, E110 не является опасной добавкой. Вещества E110 и E131 разрешены к применению как в ряде стран Европы (в Норвегии, Финляндии), так и в США [18–20].

Данные вспомогательные вещества содержатся в препарате Флюдитек в незначительных количествах, а благодаря короткому курсу лечения препаратом (максимальная продолжительность — 8–10 дней) вредное влияние данных веществ является минимальным. Так, при его приеме поступление E110 в организм составляет от 0,1 до 0,15 мг/сут в зависимости от дозировки сиропов (2 или 5%), тогда как допустимое ежедневное потребление (Acceptable Daily Intake — ADI) для E110 составляет 25 мг для ребенка с массой тела 25 кг (1 мг/кг в сутки) [21]. Таким образом, количество E110, содержащееся в препарате Флюдитек, является минимальным и при приеме препарата в терапевтических дозах уровень значительно меньше ADI, определенной Европейским ведомством по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Authority — EFSA) [21].

Сироп Флюдитек — безопасный препарат с более чем 20-летним опытом применения в медицинской практике!

Список литературы находится в редакции

Информация для специалистов в сфере здравоохранения.

Полная информация содержится в инструкции по применению препарата

**Анна Зайченко д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой,
Оксана Мищенко, д-р фарм. наук, профессор,
Кафедра клинической фармакологии Института повышения
квалификации специалистов фармации, Национальный
фармацевтический университет**



Р.С. МЗ України № UA/8082/02 от 12.07.2013 № 593.