

Мукоциліарний кліренс: значення та можливості корекції його порушень при інфекціях дихальних шляхів у практиці сімейного лікаря



І.Л. Височина

Комплексний ефективний захист дихальних шляхів здійснюється за допомогою природних механізмів (аеродинамічна фільтрація, мукоциліарна транспортна система, кашель) і факторів неспецифічного і специфічного протиінфекційного захисту, функціонування яких дозволяє забезпечити очисну дренажну функцію дихальних шляхів та відновлення порушених структур і функцій респіраторної системи.

Мукоциліарна система — це система війок і келихоподібних клітин миготливого епітелію і трубчасто-ацинозних бронхіальних залоз підслизового шару. Один з перших описів війок відноситься до 1835 року, і на сьогодні відомо, що на кожній клітині міститься близько 100-250 рухливих клітинних придатків, званих віями, шириною 0,3 мкм і довжиною 5 мкм, які б'ють близько 1000 разів на хвилину, або 12-15 Гц. Ця «наномашина» складається з більш ніж 600 білків на додаток до різних ферментів і інших молекулярних комплексів, які беруть участь в їх рухливості, а численні мітохондрії знаходяться в цитоплазмі в апікальній частині, забезпечуючи активний метаболізм у цій області клітини. Ця структура разом з великою кількістю підслизових залоз і келихоподібних клітин, які забезпечують продукцію слизу, і є мукоциліарною системою. Координаційна міжклітинна взаємодія з розчинними субстанціями секрету — найважливіший фактор ефективного функціонування повітрянопрвідних шляхів, легеневої паренхіми і сурфактантної системи в фізіологічних умовах.

Відомо, що гомеостаз дихальної системи забезпечується багатьма фізіологічними механізмами, серед яких одним із найважливіших і найбільш вивчених є мукоциліарний кліренс, — кашелем, складною архітектонікою бронхів, адаптивним імунітетом слизових і диспергаційним транспортом (переміщенням різного роду патогенного субстрату з бронхів шляхом диспергування і перенесення частинок бронхоальвеолярного вмісту з потоком повітря). Секрет з невеликою в'язкістю і пружністю видаляється з бронхів переважно за допомогою мукоциліарної системи, а більш в'язкий — кашльовим диспергаційним транспортом, при чому надмірно текучий слиз погано видаляється мукоциліарним транспортом (Запєвалов П.П., 1982; Амеліна Е.Л. і співавт., 2006). Отже, мукоциліарний транспорт ефективний тільки в певному діапазоні фізичних властивостей бронхолегеневого секрету. Процеси бронхіальної і альвеолярної секреції і трансудації, які безперервно функціонують, формують слизовий покрив дихальної трубки, яка має різноманітні захисні властивості: видалення інгаляційних частинок, бактерій, продуктів метаболізму, антибактеріальні і антивірусні властивості, захист слизової

оболонки дихальних шляхів від пошкоджень, пов'язаних з коливаннями температури і вологості повітря (King M. et al., 1985).

Слиз — це в'язкопружний гель, який утворює тонку захисну плівку 10-15 мкм на поверхні слизової оболонки дихальних шляхів, складний водний розчин ліпідів, глікокон'югатів і білків. У здорових дихальних шляхах слиз утворює двошарову структуру над епітелієм, причому поверхнево-активна речовина розділяє гелеві і зольні шари. Слиз в'язкого «килима» оновлюється кожні 20-30 хв, хоча ці значення сильно відрізняються навіть серед здорових людей.

Секрет слід розглядати як фільтр, що постійно оновлюється. Верхній шар секрету формується в основному за рахунок муцинів — групи високоглікозилованих протеїнів; 5-10% бронхіального слизу становлять нейтральні і кислі глікопротеїни, що визначають в'язкість бронхіального секрету і в значній мірі залежать від внутрішніх і міжмолекулярних дисульфідних і водневих зв'язків, руйнування яких призводить до зменшення в'язкості. Муцини (до 2% об'єму слизу дихальних шляхів) кодуються специфічними генами МUC і являють собою довгі, ниткоподібні складні глікокон'югати, що складаються з лінійного пептидного ланцюга (апомуцина) і сотні вуглецевих О-зв'язаних бічних ланцюгів і N-зв'язаних гліканів, зв'язаних один з одним. Ліпіди, що становлять 0,3-0,5%, представлені в основному фосфоліпідами з альвеол і бронхіол. Секрет за фізико-хімічною структурою є багатокомпонентним колоїдним розчином, що забезпечує ефективність мукоциліарного транспорту.

Механізми формування патологічно зміненого секрету (мокроти) визначають тяжкість порушень дренажної функції дихальних шляхів. Нерідко їх патогенетичне значення недооцінюється клініцистами, що звує обсяг адекватних заходів, спрямованих на корекцію та відновлення мукоциліарного кліренсу.

Клінічними проявами порушення мукоциліарного кліренсу при інфекціях, алергії та інших патологічних станах є кашель, відходження в'язкого слизового мокротиння, хрипи, бронхіальна обструкція, задишка. При різних патологічних станах в'язкість і еластичність секрету можуть змінюватися по-різному, що обумовлює

необхідність індивідуального підходу і вибору фармакологічного препарату. Засоби, що полегшують виведення мокротиння, — це муколітики, мукокінетики, мукорегулятори, препарати, що стимулюють відхаркування, мукогидранти, бронхолітики, комбіновані протикашльові препарати та ін.

Мукорегулятори відносяться до муколітичних препаратів непрямої дії, регулюють вироблення слизу залозистими клітинами і нормалізують їх секреторну функцію, поліпшують мукоциліарний кліренс шляхом нормалізації в'язкості та реологічних властивостей слизу незалежно від вихідного патологічного стану. Найбільш відомими препаратами цієї групи є карбоцистеїн та його похідні. Карбоцистеїн був синтезований у 1930 році, а з 1960 року застосовується в якості мукорегулятора при респіраторних захворюваннях. Карбоцистеїн (карбоксиметил-цистеїн) походить від цистеїну, але в той же час має ряд характеристик, які принципово відрізняють його як від ацетилцистеїну, так і від похідних бензиламінів.

Карбоцистеїн уповільнює продукцію кислих муцинів, зменшує число келихоподібних клітин і тим самим знижує гіперсекрецію слизу у відповідь на запалення. Наслідок дії карбоцистеїну обумовлений одночасно мукорегулюючим і муколітичним ефектами. Механізм його дії пов'язаний з сіаловою трансферазою — ферментом келихоподібних клітин слизової оболонки бронхів. Карбоцистеїн нормалізує кількісне співвідношення кислих і нейтральних сіаломуцинів бронхіального секрету (зменшує кількість нейтральних глікопептидів і збільшує кількість гідроксісіалоглікопептидів), що нормалізує в'язкість і еластичність слизу. Карбоцистеїн збільшує продукцію сіаломуцинів і здатність розривати дисульфідні зв'язки кислих мукополісахаридів мокротиння, що призводить до деполіаризації мукопротеїдів і зменшенню в'язкості бронхіального секрету. Завдяки цьому між шаром в'язкого, патологічного слизу і слизовою оболонкою утворюється шар слизу з нормальними реологічними властивостями. Саме цей слиз контактує з віями миготливого епітелію, які витісняють вгору густий слиз. Це створює умови для нормалізації мукоциліарного кліренсу (Самсигіна Г.А., 2005) і підвищує життєздатність миготливого епітелію. При цьому в'язкий слиз із зміненими реологічними властивостями евакуується і видаляється з організму, перебуваючи на поверхні шару «нормального» слизу.

Також під впливом дії карбоцистеїну відбувається редукція келихоподібних клітин, особливо в термінальних бронхах і, як наслідок, зменшується вироблення слизу, активізується діяльність миготливого епітелію, що прискорює мукоциліарний кліренс і сприяє більш швидкому згасанню запалення. Карбоцистеїн має як пряму протизапальну активність (кінін — інгібіція активності сіаломуцинів), так і непряму (поліпшення капілярної перфузії, мікроциркуляції), сприяє регенерації слизової оболонки бронхів, пригнічує місцеві ефекти медіаторів запалення.

Молекулярні механізми впливу карбоцистеїну

S-карбоксиметил-L-цистеїн (карбоцистеїн) покращує в'язкопружні властивості бронхіального слизу in vivo через збільшення відносної пропорції сіаломуцинів бронхіального слизу та сприяє статистично значимому збільшенню активності ферменту легеневої Сіал-трансферази, яка відповідає за приєднання сіалової кислоти до глікопротеїну (Berry, 1992). Однак даний молекулярний механізм впливу карбоцистеїну не є єдиним.

Майже вся сіалова кислота у слизі знаходиться в складі спеціальних глікопротеїнів — муцинів. Ці карбогідратні компоненти муцинів визначають реологічні властивості слизу, в т. ч. в'язкість. Карбоцистеїн пригнічує викликане фактором некрозу пухлини (ФНП) підвищення в'язкості і кількості антигенних епітопів «Сіал-Льюїс Х» на глі-

Механізми порушення мукоциліарного кліренсу (МЦК):

• запалення є пусковим механізмом порушення МЦК;
• проникнення патогену в дихальні шляхи, його фіксація на поверхні слизової оболонки, реплікація і цитопатична дія на тканини респіраторної системи призводять до десквамації епітелію з різким наповненням судин мікроциркуляторного русла, підвищення їх проникності
• набряк слизової і підслизового шару; погіршується дренаж дихальних шляхів і виникає кашель, розвиток бронхіальної обструкції;
• збільшення утворення слизу супроводжується зниженням антибактеріальної і протівірусної активності секрету (умови для бактеріальної інфекції) за рахунок зменшення в ньому концентрації секреторного IgA, інтерферону, лактоферину, лізоциму — зниження місцевих захисних механізмів;
• змінюється координація і ефективність діяльності війок, фракція гелю починає переважати над золю, що в свою чергу сприяє підвищеній адгезії патогенних мікроорганізмів до слизової оболонки дихальних шляхів і створює сприятливі умови для мікробної колонізації;
• одночасно з циліарною дискінезією відбувається перебудова секреторного апарату — часткове заміщення війчастих клітин келихоподібними клітинами, які продукують слиз; гіперплазія бронхіальних залоз, зміна режимів продукції (гіперсекреція слизу). Порушення секреції характеризуються зниженням вмісту кислих гідрофільних сіаломуцинів — зменшення водного компонента і підвищенням вмісту нейтральних гідрофобних фукомуцинів, які відштовхують воду. Кислі муцини впливають на стан сітчастої структури слизу і на її здатність до гідратації. Секрет стає в'язким і густим;
• оксидативний стрес, порушення біосинтезу сурфактанту підвищують адгезивність патогену до слизової. Стагнація в'язкого секрету призводить до порушення вентиляційно-дифузійної функції легенів, що може бути основною причиною недостатності.
Мокрота — патологічно змінений трахеобронхіальний секрет, до якого в носовій частині глотки і порожнині рота зазвичай домішуються слина і секрет слизової оболонки носа і навколоносових пазух, додаються нативна ДНК, F-актин, фрагменти відторгнутих клітин і бактерій. Тривале перевантаження МЦК призводить до виснаження функціональних можливостей мукоциліарного апарату, до дистрофії і атрофії миготливого епітелію. Бактеріальні ферменти і лізосомальні протеази зруйнованих клітин можуть вдруге видозмінювати сіаломуцини і приводити до втрати ними здатності формувати волокнисті структури, що робить секрет рідким (втрата еластичності).
Таким чином, підсумком будь-якого ірритативного, інфекційного або алергічного запалення слизової оболонки ВДШ є зміна кількісних і реологічних властивостей слизу, порушення дренажної функції дихальних шляхів.

копротеїні MUC5AC (Ishibashi, 2010), який містить інтегрин-подібний фрагмент. Наявність інтегрин-подібного фрагмента в структурі муцину дозволяє припустити, що молекули муцину взаємодіють одна з одною і з епітелієм, тим самим збільшуючи в'язкість слизу і знижуючи його плинність, а карбоцистеїн нормалізує в'язкість слизу через відновлення балансу сіалових кислот в муцині дихальних шляхів (Ishibashi, 2010).

Одним із шляхів впливу карбоцистеїну на муцини є, ймовірно, його вплив на фермент еластазу нейтрофілів, висока концентрація якої в дихальних шляхах сприяє гіперсекреції слизу у пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легень. L-карбоцистеїн знижує продукцію активних форм кисню і також знижує активність еластази нейтрофілів і рівень секреції білка-муцина (MUC5AC) (Yasuo, 2009).

Одним з відомих механізмів впливу муколітиків при їх використанні в терапії гострих респіраторних інфекцій є уповільнення прикріплення бактерій до клітин епітелію верхніх дихальних шляхів. З експериментальних досліджень відомо, що карбоцистеїн зменшує закріплення *S. Pneumoniae* (Cakan, 2003) і *Moraxella catarrhalis* (Zheng, 1999) на епітеліальних клітинах глотки людини (через збільшення товщини глікокаліксу клітин епітелію верхніх дихальних шляхів).

Також в експерименті показано, що карбоцистеїн захищає паренхіму легень від ушкоджуючого ефекту екстракту сигаретного диму, запобігає розвитку емфіземи завдяки антиоксидантній активності, забезпечує зниження апоптозу і гальмування легеневої металопротеїнази MMP-2 і MMP-9 (Hanaoka, 2010). Дослідження показали, що при експерименті у шурів, під впливом сигаретного диму, збільшується навантаження на дихальну систему *H. Influenzae*, спостерігається гіперсекреція слизу і затримка мукоциліарного кліренсу, в той час як використання карбоцистеїну знижувало титри *H. Influenzae* і послаблювало гіперсекрецію слизу (Sun, 2010).

Важливо відзначити, що дія карбоцистеїну має протівірусну складову у відношенні до сезонного грипу А, що обумовлено зниженням експресії рецепторів до вірусу грипу людини шляхом інгібування внутрішньоклітинного сигнального білка NF-караВ і підвищенням рН в ендосомі клітини (Yamao, 2009); також карбоцистеїн знижує експресію розчинних форм молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1) в легенях і тим самим пригнічує розвиток риновірусної інфекції (Yasuda H. et al., 2006).

Дослідження М. Asada і співавт. (2012) виявили, що при зараженні респіраторно-синцитіальною вірусною інфекцією *in vitro* культури епітеліальних клітин людської трахеї використання карбоцистеїну призводило до пригнічення розмноження вірусу, а при профілактичному використанні – до запобігання проникненню віріонів у клітини шляхом зниження мембранної експресії рецепторів до РС-вірусу [47]. Yasuda H. і співавт. (2010) показали, що карбоцистеїн зменшує навантаження РС-вірусу, кількість РНК вірусу РС в клітинах, які були заражені, і нормалізує концентрації ІЛ-6 і ІЛ-8 після інфікування РС-вірусом.

Карбоцистеїн має протизапальний і імуномодулюючий ефект за рахунок впливу на цитокиновий баланс (Yasuda H. et al., 2006); зменшує рівень прозапальних цитокинів (Massi A. et al., 2009); доведено, що карбоцистеїн зменшує інфільтрацію нейтрофілами та міграцію прозапальних клітин в дихальні шляхи, відновлює пошкоджені ендотелії і пов'язану з цим кашльову чутливість; знижує рівень ІЛ-8, ІЛ-6, рівень цитокинів і 8-ізопростана при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) [15].

Карбоцистеїн пригнічує адгезію бактерій і вірусів на війках епітеліальних клітин [16, 17], крім того пригнічує прилипання патогенних бактерій за рахунок зменшення адгезивних властивостей епітелію верхніх дихальних шляхів, що може сприяти зниженню частоти респіраторних інфекцій. Карбоцистеїн відновлює секрецію ІgА і кількість сульфгідрильних груп компонентів слизу [32], стимулює секрецію глутатіону в епітеліальних клітинах слизових залоз, має виражену протизапальну і імуномодулюючу активність (Овчаренко С.І., 2002; Клячкіна І.Л., 2008).

Протизапальний ефект характерний для всіх препаратів тіоферної групи, що впливають на активні форми кисню [13]. Карбоцистеїн підвищує виживаність клітин організму (епітелію дихальних шляхів і клітин імунного захисту) за рахунок зменшення окислювального пошкодження клітин (Yoshida, 2009) і зниження активності запалення, викликаного активними формами кисню. Антиоксидантна дія карбоцистеїну обумовлена зменшенням ендосомного окислення в епітеліальних клітинах дихальних шляхів, що забезпечує захист для

клітин респіраторного тракту людини під час окисного стресу [18].

Карбоцистеїн підвищує ефективність антибактеріальної терапії, добре поєднується з ІГКС і бронхолітиками. Дія препарату проявляється на всіх рівнях респіраторного тракту: на рівні як слизової оболонки бронхіального дерева, так і носоглотки, носових пазух і середнього вуха [32].

В цілому карбоцистеїн підвищує активність регенерації слизової оболонки бронхів, зменшує число келихоподібних клітин, потенціює діяльність миготливого епітелію, що покращує мукоциліарний кліренс (Білоусов Ю.Б., 1996; Майданник В.Г., 2005). Прямим показанням для застосування карбоцистеїну є кашель з в'язким мокротинням [6].

Доказова база ефективності Флюдітека (карбоцистеїну)

Дослідження клінічної ефективності карбоцистеїну в терапії захворювань дихальної системи проводяться протягом з початку 1970-х років (Magliulo, 1975; Fossati, 1975; Primer, 1975). Найбільша кількість досліджень ефективності застосування карбоцистеїну була проведена у пацієнтів, які страждають на інфекції дихальних шляхів.

Доведено, що у пацієнтів, які хворіють хронічним ринітом та ринофарингітом, прийом карбоцистеїну сприяв поліпшенню секреції, усував порушення носового дихання і почуття чужорідного тіла, відновлював нюх (Chezzi, 1987). Також у дітей і дорослих з риносинуситом застосування карбоцистеїну сприяло зменшенню гіперплазії слизової, зниженню слизисто-гнійних виділень, зменшенню набряку та гіперемії слизової (Catalano, 1981).

Г.Л. Балясинська і співавт. (2006) досліджували ефект Флюдітека в комбінації з антибактеріальною терапією (антибіотики пеніцилінового ряду, цефалоспорини III покоління і макроліди) і деконгестантами у дітей з гострим риносинуситом, гострим ексудативним середнім отитом і гострим ринофарингітом. Автори відзначили швидке настання позитивного ефекту при застосуванні препарату Флюдітек і нормалізацію реологічних властивостей слизу при відсутності збільшення обсягу секрету та прийшли до висновку щодо ефективності, безпечності та патогенетичної виправданості застосування препарату для лікування запальних захворювань лор-органів у дітей.

Систематичний огляд 34 досліджень, що включали 2064 дитини старше 2 років (Duijvestijn Y.C. et al., 2009), дозволив зробити висновок щодо високого профілю безпеки карбоцистеїну у дітей з ГРЗ [52]. У числі побічних ефектів дуже рідко можна виділити порушення травлення, нудоту, блювоту, біль у шлунку, в поодиноких випадках можуть виникати алергічні реакції.

У дітей з частими респіраторними інфекціями в динаміці терапії препаратом Флюдітек переконливо показано збільшення рівня ІgА в слині в 4 рази. Дослідження ексфолювативних цитогам дітей з інфекційним рині-

том та аденоїдитом свідчать про врегулювання процесу фагоцитозу і зменшення кількості мікроорганізмів при включенні препарату Флюдітек в комплекс лікування (Г.Д. Тарасова та співавт., 2005).

У пацієнтів, які страждають на гострий і загострення хронічного риносинуситу, на тлі прийому Флюдітека позитивний ефект (контроль головного болю, утрудненого дихання, виділень з носа, зменшення гнійного екссудату) виникав швидше і у більшій кількості хворих. (Лопатин А.С., 2006). У пацієнтів з гострим і загостренням хронічного гаймориту, на тлі проведеного лікування карбоцистеїном, вже з 3 дня була встановлена стійка тенденція до зниження суб'єктивної і об'єктивної симптоматики гаймориту. До 10 діб дослідження визначалася бактеріологічна санація носового секрету (щодо атипичних збудників – до 30 діб) і статистично достовірне поліпшення функції миготливого епітелію (Овчинников А.Ю., 2006).

Метааналіз 6 рандомізованих контрольованих випробувань за участю 497 учасників показав високу ефективність карбоцистеїну як муколітика (Chalumeau M., Duijvestijn Y.C. 2013)

Вивчення терапевтичної ефективності карбоцистеїну при лікуванні гострих обструктивних бронхітів у дітей показало, що при застосуванні Флюдітека середня тривалість бронхообструктивного синдрому і кашлю, а також тривалість госпіталізації знижується майже в 1,5 разу, що дозволяє констатувати, що муколітичний і мукорегулюючий ефект на тлі застосування препарату Флюдітек виявився більш вираженим, ніж у пацієнтів, які отримували амброксол (Балясинська Г.Л., 2010).

У дітей, хворих на астму легкої і середньої тяжкості, на тлі прийому Флюдітек сухий кашель вже до кінця 2-3 діб лікування ставав більш продуктивним і збільшилася кількість Т-лімфоцитів у хворих з початково зниженими показниками (Єрмакова І.М., 2008).

Т. Sumitomo і співавт. (2012) опублікували результати дослідження дії карбоцистеїну на інфекційний процес, викликаний *Streptococcus pneumoniae* в культурі альвеолярних епітеліоцитів людини *in vitro*. Показано, що застосування карбоцистеїну запобігає адгезію патогену або зменшує її міцність.

Перспективне використання карбоцистеїну в терапії ХОЗЛ. У пацієнтів з ХОЗЛ карбоцистеїн знижував інтенсивність кашлю і поліпшував толерантність до фізичних навантажень (Джумабаєва К.М., 2006). У багаточетровому рандомізованому дослідженні 709 пацієнтів з ХОЗЛ, яке проводилося в 22 центрах в Китаї, 354 пацієнти приймали карбоцистеїн і 355 – плацебо. Результати показали, що кількість загострень ХОЗЛ на одного пацієнта на рік значно знизилася в групі, де використовували карбоцистеїн в порівнянні з групою плацебо. При цьому ризик загострень ХОЗЛ зменшувався в середньому на 25% (відношення шансів 0,75; 95% ДІ 0,62-0,92, Zheng, 2008).

За даними доказової медицини, карбоцистеїн – ефективний і безпечний засіб для довгострокового лікування ХОЗЛ. Препарат не тільки зменшує частоту загострень, але і сприяє поліпшенню якості життя пацієнтів з ХОЗЛ (Yasuda, 2006). Карбоцистеїн зменшує окислювальний стрес у пацієнтів з ХОЗЛ, поєднаний з серцево-судинними захворюваннями і нейродегенеративними розладами (Massio 2009; Yamao 2007).

Препарат Флюдітек на основі карбоцистеїну представлений у вигляді добре забуферованого розчину з показником рН, наближеним до нейтрального (6,2-6,5). При прийомі всередину він швидко і практично повністю всмоктується, пікової концентрації в крові досягає протягом 1,5-2 годин, терапевтична концентрація зберігається протягом 8 годин після прийому. Флюдітек випускається у вигляді сиропу 50 мг/мл (для дорослих) і 20 мг/мл (для дітей). Препарат підвищує ефективність антибіотикотерапії, діє синергічно з бронхолітиками і глюкокортикоїдами, при його використанні відсутній ризик надмірного розрідження мокротиння.

Висновки

Багатокомпонентний вплив молекули карбоцистеїну на всі ланки та механізми порушень мукоциліарного кліренсу дозволяє стверджувати, що Флюдітек є препаратом вибору при захворюваннях дихальних шляхів.

Флюдітек є безпечним і ефективним препаратом при гострих і хронічних легеневих захворюваннях, що супроводжуються утворенням в'язкого мокротиння (бронхіт, трахеїт, бронхіальна астма, ХОЗЛ) і слизу (риносинусит, отит, фарингіт).

Флюдітек – муколіз без бронхоспазму!

Список літератури знаходиться в редакції.



ФЛЮДІТЕК

Склад лікарського засобу: діюча речовина: карбоцистеїн (carbocysteine); Флюдітек 2%: 1 мл сиропу містить 20 мг карбоцистеїну; Флюдітек 5%: 1 мл сиропу містить 50 мг карбоцистеїну.

Фармакотерапевтична група. Засоби, які застосовують при кашлі та застудних захворюваннях. Муколітичні засоби. Карбоцистеїн. Код АТХ R05C B03.

Показання для застосування. Лікування симптомів порушень бронхіальної секреції та виведення мокротиння, особливо при гострих бронхолегеневих захворюваннях, наприклад, при гострому бронхіті; при загостреннях хронічних захворювань дихальної системи.

Протипоказання. Алергічна реакція до будь-якого з компонентів препарату в анамнезі (особливо до метилпарагідроксибензоату або інших солей парагідроксибензоату); пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у період загострення; I тримістер вагітності, у зв'язку з недостатньою кількістю даних щодо тератогенної та ембріотоксичної дії.

Спосіб застосування та дози. Флюдітек 2%: діти віком від 2 до 5 років – по 1 доз. ст., наповненому до відмітки 5 мл, 2 рази на день; діти віком від 5 років до 15 років – по 1 доз. ст., наповненому до відмітки 5 мл, 3 рази на день. Флюдітек 5% – по 1 дозувальному стаканчику, наповненому до відмітки 15 мл, 3 рази на день.

Побічні ефекти. Дуже рідко можливі розлади травлення, нудота, блювання, біль у шлунку. Через наявність у складі Флюдітеку парагідроксибензоату в поодиноких випадках можуть виникнути алергічні реакції, в тому числі ангіоневротичний набряк, свербіж та шкірне висипання (можливо, віддалені у часі). У разі виникнення побічних ефектів рекомендується зменшити дозу або відмінити прийом препарату.

Категорія відпуску. Без рецепта.
РП № UA/8082/01/01, № UA/8082/01/02, Наказ МОЗ № 593 від 12.07.2013