Аллергическая патология являются одной из актуальных проблем современной медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения в настоящее время аллергические болезни занимают по распространенности третье место, а по прогнозам ВОЗ эти болезни к 2005 году займут первое место в структуре заболеваемости (Е.Н. Сидоренко, 1991; Г.И. Смирнова, 1991; Р.М. Хаитов, 1997; J. Soriano et. al., 1996).

Уровень аллергической заболеваемости более чем впечатляющий, приблизительно каждый пятый житель планеты имеет или имел те или иные проявления аллергии. Отмечено беспрецедентное увеличение распространенности этих болезней. Результаты эпидемиологических исследований аллергических болезней свидетельствуют о широкой их распространенности в различных регионах мира - в среднем около 10% населения земного шара страдает различными формами аллергической патологии. При этом отмечается выраженная тенденция к ежегодному увеличению их частоты.

H. Drexler et. al. (1996), Н. Ехner et. al. (1996), W. Dorsch (1997) свидетельствуют, что к настоящему времени у 20% населения Европы и США проявляются различные аллергические реакции. Распространенность аллергических болезней в разных регионах России составляет 15-30%, а в некоторых экологически неблагополучных районах она достигает 40-50% (Р.М. Хаитов, 1998).

Особенно тревожным является значительный рост аллергических болезней у детей. Более того, сама аллергическая патология меняется. Для растущего организма характерны множественные функциональные расстройства, сочетающиеся с аллергизацией и нарушениями иммунорегуляторных процессов, что нередко обусловливает резистентность к традиционной терапии.

Участились случаи тяжелых форм аллергической патологии у детей: бронхиальной астмы, дермо-респираторного синдрома, и особенно таких тяжелых форм аллергодерматозов как токсидермия, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла (Г.И. Смирнова, 1998; J. Roujeau et. al., 1994; Leung D. et. al., 1995, 1997).

Это явление многие исследователи связывают с влиянием значительного комплекса неблагоприятных факторов. Среди них наиболее важны: нарушения экологии - загрязнение окружающей среды - воздуха, продуктов питания и воды, факторами физической, химической или биологической природы, которые часто являются аллергенами или кофакторами аллергии; патология течения беременности и родов; высокая частота искусственного вскармливания детей; одностороннее несбалансированное питание детей особенно до 1 года, дефицит витаминов и микроэлементов; злоупотребление высокоаллергенными продуктами; рост патологии органов желудочно-кишечного тракта у детей (в 10 раз); бесконтрольное и необоснованное применение высокотоксичных лекарственных препаратов и самолечение (А.А. Баранов, 1998; Г.И. Смирнова, 1991, 1998; Р.М. Хаитов и др., 1998, 2000; C. Astarita et. al., 1996; L. Businco et. al., 1997).

Комплекс этих факторов оказывает мощное влияние на качество здоровья ребенка, приводит к нарушениям иммунной толерантности, нейроэндокринной регуляции и микроэкологии растущего организма и определяет темпы формирования аллергической патологии особенно при наличии наследственной предрасположенности к аллергии.

По последним данным перечисленные факторы действуют на ребенка именно в критический период становления иммунного ответа - от момента рождения до пяти лет и определяют, быть аллергии или нет, а также обусловливают структурно-функциональную организацию аллергического процесса у детей.

Поэтому в настоящее время наблюдается более ранняя манифестация аллергической патологии у детей.

У детей первого года жизни основной причиной формирования аллергической патологии является пищевая сенсибилизация, которая клинически проявляется аллергодерматозами и гастроинтестинальными нарушениями.

У детей 2-3 лет жизни при сохранении значимости пищевой аллергии возрастает роль лекарственной сенсибилизации, аэроаллергенов и поллютантов, которые преимущественно проявляются аллергическими болезнями кожи, желудочно-кишечного тракта и органов дыхания.

В возрасте от 4-х до 7 лет нарастает частота респираторных проявлений аллергии, связанных с сенсибилизацией к аэроаллергенам жилищ (домашняя пыль, клещи, плесневые грибы) и пыльцевым аллергенам, которые обусловливают формирование поллинозов, аллергических ринитов круглогодичных или сезонных, аллергических конъюнктивитов и бронхиальной астмы.

У детей старшего возраста преобладает сенсибилизация к ингаляционным аллергенам - домашней пыли, плесневым грибам, эпидермису животных, пыльце. В 42% наблюдений у детей этого возраста отмечается формирование поливалентной аллергии с развитием бронхиальной астмы, сочетанной аллергической патологии в виде так называемого дермореспираторного синдрома (поражение кожи и респираторного тракта), атонического синдрома (поражения кожи, органов желудочно-кишечного и респираторного трактов).

Патогенетической основой аллергических болезней в большинстве случаев является IgE-зависимый механизм развития и наследственная предрасположенность. Развитие аллергических реакций и болезней связано с воздействием на организм различных групп антигенов, но при каждой нозологической форме спектр причинно значимых аллергенов имеет определенные особенности. В целом сенсибилизация организма быстрее происходит у детей с наследственной предрасположенностью при снижении барьерной функции слизистых дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта и существенно зависит от длительности контакта с антигеном.

Основным этапом формирования иммунного ответа является активация Т-лимфоцитов антигеном. После распознавания антигена Т-клеточным рецептором лимфоцита класса CD4+, относящимся к Т-хелперам (Th0), происходит дифференцировка Th0 в Т-хелперы 2-го типа (Th2). Последние продуцируют такие цитокины как интерлейкин-4 (ИЛ-4) и интерлейкин-13 (ИЛ-13), которые в свою очередь включают синтез IgE в В-лимфоцитах. Кроме того, ИЛ-4 способствует дифференцировке Th0 в Th2, а также накоплению в слизистой оболочке и активации эозинофилов и лейкоцитов.

Образовавшиеся IgE фиксируются своими Fc-фрагментами к специфическим рецепторам на мембранах тучных клеток и базофилов. При повторном поступлении аллерген распознается фиксированными на тучной клетке антителами, происходит активация тучной клетки с высвобождением преформированных (ранее образованных) медиаторов аллергии - гистамина, серотонина, кининов, а также синтезом новых биологически активных соединений арахидонового цикла - простаноидов, тромбоксанов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов. Указанные соединения обусловливают формирование патофизиологических нарушений, составляющих основу клинических проявлений аллергии.

Высвобождение гистамина - одна из первых реакций ткани на повреждение. Эффекты этого медиатора проявляются уже через несколько секунд после действия повреждающего агента, в результате чего (после почти мгновенной вазоконстрикции микрососудов) очень быстро развивается вазодилатация и появляется первая волна увеличения проницаемости микрососудов (П.В. Сергеев и соавт., 1997). Вследствие быстрого разрушения гистамина, его действие вскоре прекращается и изменения микроциркуляции поддерживают уже другие медиаторы.

Включение кининов (брадикинин и каллидин) в патогенез воспаления означает начало функционирования второго каскада медиаторов и связано преимущественно с активацией плазменных и клеточных протеолитических ферментов. При этом кинины повышают проницаемость микрососудов и усиливают экссудацию, вызывают сокращение гладких мышц и болевую реакцию.

Гистамин представляет собой 4-(2-аминоэтил)-имидазол. Впервые синтез гистамина был осуществлен в 1907 году, когда А. Виндаус и В. Фогт синтезировали этот гетероциклический амин из имидазолпропионовой кислоты. В 1909 г. Г. Дейл и П. Лендлоу получили гистамин из спорыньи. Источником образования гистамина в живом организме является незаменимая аминокислота гистидин. Различные экзогенные и эндогенные факторы, такие как бактериальные эндотоксины, гормоны, химические соединения могут индуцировать повышение активности гистидиндекарбоксилазы и увеличивать синтез гистамина.

Большая часть гистамина находится в связанном состоянии с гепарин-белковым комплексом в тучных клетках. В свободном состоянии гистамин находится преимущественно в слизистой оболочке желудка. В цельной крови основная часть гистамина сосредоточена в базофилах, которые по своим свойствам к захвату этого амина близки к тучным клеткам. В свободном состоянии в крови циркулирует около 0,2-0,4 нг гистамина на 1 мл.

Уровень продукции гистамина в значительной мере определяется циркадным ритмом, наибольшие его концентрации достигаются в утренние часы. Около 3% свободно циркулирующего гистамина выводится из организма в неизмененном состоянии с мочой (10-15 мкг в течение суток).

Только в 1937 году после синтеза антагонистов гистамина появилось понятие гистаминового рецептора, при взаимодействии с которым гистамин реализует свою биологическую активность.

В настоящее время дифференцируют три типа гистаминовых рецепторов (H1, Н2, Н3). Установлено, что Н3-рецепторы обеспечивают саморегуляцию образования гистамина в центральной нервной системе, где гистамин как нейромедиатор контролирует циклы сна и бодрствования, секрецию рилизинг-факторов, потребление воды и др.

H2-рецепторы стимулируют секрецию соляной кислоты в слизистой желудка, усиливают образование слизи в воздухоносных путях, повышают супрессорное действие Т-лимфоцитов, уменьшают секрецию гистамина из базофилов, увеличивают уровень цАМФ, тормозят миграцию эозинофилов и участвуют в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

H1-рецепторы гистамина участвуют в формировании аллергического воспаления и непосредственно определяют основные клинические проявления почти всех симптомов аллергической патологии (табл. 1).

Таблица 1. **Эффекты гистамина**

|  |  |
| --- | --- |
| **Патофизиологическиймеханизм**  | **Клиническиепроявления**  |
| Спазм гладких мышц бронхов, кишечника, матки  | Приступ удушья, боли в животе  |
| Повышение проницаемости сосудов с выходом плазмы в периваскулярные пространства  | Отек слизистых оболочек и тканей, нарушение микроциркуляции, сгущение крови и увеличение ее вязкости  |
| Расширение капилляров  | Гиперемия  |
| Спазм крупных артерий  | Падение уровня артериального давления  |
| Стимуляция чувствительных нервных окончаний  | Чихание, зуд слизистых оболочек и кожи  |
| Гиперсекреция слизи  | Заложенность, ринорея, диарея  |

Как показано выше, широкий спектр фармакологического действия гистамина определяет разнообразие клинических проявлений, связанных с высвобождением гистамина из тучных клеток и базофилов.

Со стороны кожи типичными проявлениями действия гистамина являются зуд и волдырно-гиперемическая реакция. В респираторной системе - отек слизистой носа, гиперсекреция слизи в носу, бронхоспазм и гиперпродукция слизи бронхиальными железами. В желудочно-кишечном тракте - кишечная колика, гиперсекреция соляной кислоты и пепсина, повышенное выделение слизи (диарея). В сердечно-сосудистой системе - падение артериального давления и нарушения сердечного ритма. В системе гемостаза гистамин вызывает сгущение крови, увеличение ее вязкости и нарушения микроциркуляции.

Очевидно, что такие выраженные клинические и патофизиологические эффекты позволяют рассматривать гистамин как один из важнейших медиаторов аллергии.

Следует отметить, что даже при выраженных аллергических реакциях с трудом удается уловить заметное повышение гистамина в плазме крови, поскольку системы метаболизма гистамина обеспечивают быструю его инактивацию.

Теоретически блокировать эффекты гистамина можно несколькими путями:

1) ингибировать его биосинтез;

2) стимулировать его нейтрализацию;

3) ингибировать его высвобождение;

4) блокировать его доступ к рецепторам (П.В. Сергеев и соавт., 1996).

В фармакотерапии аллергических болезней важная роль принадлежит использованию антигистаминных препаратов, которые обычно являются средствами первого выбора. Они применяются в качестве противоаллергических препаратов преимущественно для купирования эффектов гистамина.

Антигистаминные препараты - это группа лекарственных соединений, действие которых определяется блокированием H1-рецепторов на мембранах клеткок различных тканей по принципу обратимой конкуренции с гистамином. Поэтому более точно их следует называть антагонистами Н1-рецепторов.

Основными показаниями для назначения антигистаминных препаратов при аллергических болезнях у детей являются следующие формы (табл. 2):

Таблица 2. **Формы аллергической патологии, требующие назначения антигистаминных препаратов**

|  |
| --- |
|  Аллергодерматозы с выраженным зудом (атопический дерматит, острая и хроническая крапивница, строфулюс)  Острый период тяжелых форм аллергодерматозов (токсидермия, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла)  Отек Квинке  Холинергическая и холодовая крапивница  Поллиноз  Круглогодичный или сезонный аллергический ринит  Круглогодичный или сезонный аллергический конъюнктивит  Атопическая форма бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом, конъюнктивитом или атопическим дерматитом  Реакции на укусы насекомых  Лекарственная аллергия  Анафилактический шок  Псевдоаллергический синдром на пищевые продукты и лекарственные препараты  Профилактика осложнений при специфической иммунотерапии  Предупреждение аллергических осложнений при вакцинации  |

Первым антигистаминным препаратом, примененным в клинике, был фенбензамин (супрастин), предложенный в 1942 году В. Halpern. Позже им были описаны фенотиазин и его производные.

В настоящее время известны две группы антигистаминных средств - препараты 1 и 2 поколения.

По химической структуре эти препараты делятся на следующие группы:

1) производные аминоалкилэфиров - дифенгидрамин (димедрол, бенадрил, альфадрил), амидрил и др.

2) производные этилендиамина - антерган (супрастин), аллерган, дегистин, мепирамин и др.

3) производные фенотиазинов - прометазин (пипольфен, дипразин, фенерган), доксерган и др.

4) производные алкиламинов - фенирамин (триметон), трипролидин (актадил), диметиндин (феностил) и др.

5) производные бензгидрилэфиров - клемастин (тавегил).

6) производные пиперидинов - ципрогептадин (перитол), ципродин, астонин и др.

7) производные хинуклидинов - квифенадин (фенкарол), секвифенадин (бикарфен).

8) производные пиперазинов - циклизин, меклизин, хлорциклизин и др.

9) производные альфакарболина - диазолин (омерил).

Дифенгидрамин (димедрол, альфадрил и др.) обладает достаточно высокой антигистаминной активностью, оказывает местноанестезирующее действие (онемение слизистых оболочек), уменьшает спазм гладкой мускулатуры, обладают липофильностью и проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому имеет выраженный седативный эффект, подобный действию нейролептических препаратов, в больших дозах оказывает снотворный эффект. Этот препарат и его аналоги тормозят проведение нервного возбуждения в вегетативных ганглиях и обладают центральным холинолитическим действием, в связи с этим увеличивают сухость слизистых оболочек и вязкость секретов, могут вызывать возбуждение, головную боль, дрожь, сухость во рту, задержку мочеотделения, тахикардию, запоры. Назначаются внутрь 2-3 раза в день, внутримышечно.

Супрастин (хлоропирамин) обладает выраженным антигистаминным и М-холинолитическим действием, проникает через гемато-энцефалический барьер, вызывает сонливость, общую слабость, сухость слизистых оболочек и увеличивает вязкость секретов, раздражение слизистой желудочно-кишечного тракта, головную боль, сухость во рту, задержку мочеотделения, тахикардию, глаукому. Назначаются внутрь 2-3 раза в день, внутримышечно.

Прометазин (пипольфен, дипразин) обладает сильной антигистаминной активностью, хорошо всасывается и при разных путях введения легко проникает через гемато-энцефалический барьер, и поэтому обладает значительной седативной активностью, усиливает действие наркотических, снотворных, аналгезирующих и местноанестезирующих средств, понижает температуру тела, предупреждает и успокаивает рвоту. Оказывает умеренное центральное и периферическое холинолитическое действие. При внутривенном введении может вызывать падение системного артериального давления, коллапс. Назначаются внутрь и внутримышечно.

Клемастин (тавегил) является одним из самых распространенных и эффективных антигистаминных препаратов 1-го поколения, избирательно и активно блокирует H1-рецепторы, действует более продолжительно (8-12 часов), слабо проникает через гемато-энцефалический барьер, поэтому не обладает седативной активностью и не вызывает падения АД. Рекомендуется для применения при острых аллергических реакциях парентерально (анафилактический шок, тяжелые формы аллергодерматозов).

Диазолин (омерил) обладает меньшей антигистаминной активностью, но практически не проникает через гемато-энцефалический барьер и не вызывает седативного и снотворного эффектов, хорошо переносится.

Фенкарол (квифенадин) является оригинальным антигистаминным препаратом, умеренно блокирует H1-рецепторы и уменьшает содержание гистамина в тканях, обладает низкой липофильностью, не проникает через гемато-энцефалический барьер и не оказывает седативного и снотворного эффектов, не обладает адренолитической и холинолитической активностью, оказывает антиаритмическое действие. Детям в возрасте до 3 лет назначают по 0,005 г, от 3 до 12 лет - по 0,01 г, старше 12 лет - по 0,025 г 2-3 раза в день.

Перитол (ципрогептадин) умеренно блокирует Н1-рецепторы, обладает сильной антисеротониновой активностью, а также М-холинолитическим действием, проникает через гемато-энцефалический барьер и обладает выраженным седативным эффектом, уменьшает гиперсекрецию АКТГ и соматотропина, повышает аппетит, уменьшает секрецию желудочного сока. Назначается детям от 2 до 6 лет - по 6 мг в три приема, старше 6 лет - по 4 мг 3 раза в день.

Как показано в табл. 3, антигистаминные препараты первого поколения, неконкурентно и обратимо ингибируя H1-рецепторы, блокируют и другие рецепторные образования, в частности, холинергические мускариновые рецепторы и обладают, таким образом, M1-холинергическим действием. Их атропиноподобное действие может вызывать сухость слизистых и усугублять обструкцию бронхов.

Для достижения выраженного антигистаминного действия необходимы высокие концентрации этих препаратов в крови, что требует назначения их больших доз.

Кроме того, эти соединения действуют после введения быстро, но кратковременно, что требует их многократного применения (4-6 раз) в течение суток.

Важно отметить, что антигистаминные препараты оказывают действие на ЦНС, проникая через гемато-энцефалический барьер, и способны вызывать блокаду H1-рецепторов клеток центральной нервной системы, что обусловливает их нежелательный седативный эффект.

Важнейшим свойством этих препаратов, определяющим легкость проникновения через гемато-энцефалический барьер, является их липофильность. Седативное действие этих лекарств, варьирующее от легкой сонливости до глубокого сна, часто может проявляться даже при использовании их обычных терапевтических доз.

По существу, все антигистаминные препараты 1-го поколения имеют в той или иной степени выраженный седативный эффект, наиболее заметный у фенотиазинов (пипольфен), этаноламинов (димедрол), пиперидинов (перитол), этилендиаминов (супрастин), в меньшей степени - у алкиламинов и производных бензгидрилэфиров (клемастин, тавегил).

Седативный эффект практически отсутствует у хинуклидиновых производных (фенкарол).

Другим нежелательным проявлением действия этих препаратов на ЦНС являются нарушения координации, головокружение, чувство вялости, снижение способности концентрировать внимание.

Некоторые антигистаминные средства 1-го поколения проявляют свойства местных анестетиков, обладают способностью стабилизировать биомембраны и, удлиняя рефракторную фазу, могут вызывать нарушения сердечного ритма.

Некоторые препараты этой группы (пипольфен), потенцируя эффекты катехоламинов, вызывают колебания артериального давления (табл. 3).

Среди нежелательных эффектов этих препаратов следует отметить также повышение аппетита, наиболее выраженное у пиперидинов (перитол) и возникновение функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, неприятные ощущения в эпигастральной области), чаще проявляющееся при приеме этилендиаминов (супрастин, диазолин).

У большинства антигистаминных препаратов 1-го поколения пик концентрации достигается через 2 часа.

Однако отрицательной характеристикой H1-антагонистов 1-го поколения является довольно частое развитие тахифилаксии - снижения терапевтической эффективности при длительном их использовании (табл. 4).

Таблица 4. **Нежелательные побочные эффекты антигистаминных препаратов первого поколения**

|  |
| --- |
| 1. Выраженное седативное и снотворное действие 2. Негативное действие на ЦНС - нарушение координации, головокружение, снижение концентрации внимания 3. М-холинергическое (атропиноподобное) действие 4. Развитие тахифилаксии 5. Кратковременность действия и многократность применения  |

В связи с особенностями фармакологического действия антигистаминных препаратов 1-го поколения в настоящее время установлены определенные ограничения их использования (табл. 5).

Поэтому с целью профилактики тахифилаксии при назначении этих препаратов следует чередовать их каждые 7-10 дней.

Таблица 5. **Ограничения клинического использования антигистаминных препаратов первого поколения**

|  |
| --- |
|  астено-депрессивныи синдром;  бронхиальная астма, глаукома;  спастические явления в пилорической или дуоденальной областях;  атония кишечника и мочевого пузыря;  все виды деятельности, требующих активного внимания и быстрой реакции  |

Таким образом, нежелательные эффекты антигистаминных препаратов 1-го поколения ограничивают их применение в лечебной практике особенно в последние годы.

Однако относительно небольшая стоимость этих препаратов и быстрое действие позволяют рекомендовать эти средства для лечения острого периода аллергических болезней у детей коротким курсом (7 дней).

В острый период и особенно при тяжелых формах аллергодерматозов у детей, когда требуется парентеральное введение антигистаминных препаратов и с учетом того, что до настоящего времени нет таких средств 2-го поколения, наиболее эффективным является тавегил, который действует более продолжительно (8-12 часов), обладает незначительным седативным действием и не вызывает падения артериального давления. При анафилактическом шоке препаратом выбора также является тавегил. Менее эффективным в таких случаях является супрастин.

При подостром течении аллергодерматозов и особенно при их зудящих формах (атопический дерматит, острая и хроническая крапивница) у детей с астено-депрессивным синдромом можно использовать антигистаминные препараты 1-го поколения преимущественно без седативного действия - фенкарол и диазолин, которые следует назначать коротким курсом - 7-10 дней.

При аллергических ринитах (сезонных и круглогодичных) и при поллинозах применение антигистаминных препаратов 1-го поколения нежелательно, так как они, обладая М-холинергическим действием, могут вызывать сухость слизистых, увеличивать вязкость секрета и способствовать развитию гайморитов и синуситов, а при бронхиальной астме - вызывать или усиливать бронхоспазм.

В связи с выраженным кардиоваскулярным действием применение пипольфена при различных формах аллергических болезней в настоящее время сильно ограничено.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметрыдействия**  | **Димедрол**  | **Тавегил**  | **Супрастин**  | **Фенкарол**  | **Диазолин**  | **Перитол**  | **Пипольфен**  |
| Седативный эффект  | ++  | +/-  | +  | --  | --  | -  | +++  |
| М-холинергич. эффект  | +  | +  | +  | --  | +  | +/-  | +  |
| Начало действия  | 2 часа  | 2 часа  | 2 часа  | 2 часа  | 2 часа  | 2 часа  | 20 мин.  |
| Время полувыведения  | 4-6 часов  | 1-2 часа  | 6-8 часов  | 4-6 часов  | 6-8 часов  | 4-6 часов  | 8-12 часов  |
| Частота приема в день  | 3-4 раза  | 2 раза  | 2-3 раза  | 3-4 раза  | 1-3 раза  | 3-4 раза  | 2-3 раза  |
| Время применения  | после еды  | после еды  | во время еды  | после еды  | после еды  | после еды  | после еды  |
| Взаимодействие с другими лекарственными средствами  | усиливает действие снотворных, нейролептиков, противосудорожных  | усиливает действие снотворных и ингибиторов МАО  | умеренно усиливает действие снотворных и нейролептиков  | понижает содержание гистамина в тканях, имеет антиаритмический эффект  | -  | имеет антисеротониновый эффект, уменьшает секрецию АКТГ  | усиливает действие наркотических, снотворных, местноанестезирующих средств  |
| Побочные эффекты  | возбуждение, падение АД, сухость во рту, затруднение дыхания  | не назначается до 1 года, бронхоспазм, обструкция мочеиспускания, запоры  | сухость во рту, повышение уровня трансаминаз, раздражение слизистой оболочки желудка и 12-перст. кишки  | сухость во рту, иногда тошнота  | сухость во рту, раздражение слизистой оболочки желудка и 12-перст. кишки  | сухость во рту, сонливость, тошнота  | кратковременное падение АД, повышение уровня трансаминаз, фотосенсибилизирующий эффект  |

Антигистаминные препараты 2-го поколения получили в последние годы широкое применение в аллергологической практике. Эти средства имеют ряд преимуществ перед препаратами 1-го поколения (табл. 6)

Таблица 6. **Эффекты антигистаминных препаратов второго поколения**

|  |
| --- |
| 1. Имеют очень высокую специфичность и сродство к H1-рецепторам 2. Не вызывают блокады рецепторов других типов 3. Не обладают М-холинолитическим действием 4. В терапевтических дозах не проникают через гемато-энцефалический барьер, не имеют седативного и снотворного эффектов 5. Имеют быстрое начало действия и выраженную продолжительность основного эффекта (до 24 часов) 6. Хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта 7. Не установлено связи между абсорбцией препарата и приемом пищи 8. Могут применяться в любое время 9. Не вызывают тахифилаксии 10. Удобны в применении (1 раз в сутки)  |

Очевидно, что эти препараты отвечают основным требованиям к идеальным антигистаминным препаратам, которые должны быстро проявлять эффект, длительно действовать (до 24 часов) и быть безопасными для больных.

Таким требованиям в значительной мере соответствуют антигистаминные препараты 2-го поколения: кларитин (лоратадин), зиртек (цетиризин), кестин (эбастин) (табл. 7).

Таблица 7. **Антигистаминные препараты 2-го поколения, рекомендуемые для лечения аллергической патологии у детей**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметрыдействия**  | **Терфенадин(терфен)**  | **Астемизол(гисманал)**  | **Кларитин(лоратидин)**  | **Зиртек(цитиризин)**  | **Кестин(эбастин)**  |
| Седативный эффект  | нет  | может быть  | нет  | может быть  | нет  |
| М-холинергич. эффект  | есть  | есть  | нет  | нет  | нет  |
| Начало действия  | 1-3 часа  | 2-5 суток  | 30 минут  | 30 минут  | 30 минут  |
| Время полувыведения  | 4-6 часов  | 8-10 суток  | 12-20 часов  | 7-9 часов  | 24 часа  |
| Частота приема в день  | 1-2 раза  | 1-2 раза  | 1 раз  | 1 раз  | 1 раз  |
| Свяэь с приемом пищи  | нет  | да  | нет  | нет  | нет  |
| Время применения  | в любое время, лучше натощак  | натощак или за 1 час до еды  | в любое время  | во 2-й половине дня, лучше перед сном  | в любое время  |
| Фармакологическая несовместимость с другими лекарственными средствами  | Эритромицин, олеандомицин, кларитромицин, микозолон  | Эритромицин, олеандомицин, кларитромицин, микозолон  |    |    | Эритромицин, кенолон  |
| Побочные эффекты  | Желудочковые аритмии, удлинение интервала Q-T, брадикардия, обморок, бронхоспазм, гипокалиемия, гипомагниемия, увеличение активности трансаминаз  | Желудочковые аритмии, брадикардия, обморок, бронхоспазм, увеличение активности трансаминаз, не показан детям до 12 лет  | Сухость по рту (редко)  | Сухость по рту (иногда)  | Сухость по рту (редко), боли в животе (редко)  |
| Эффективность использования при  |
| атопическом дерматите:  | +/-  | +/-  | ++  | ++  | ++  |
| при крапивнице  | +/-  | +/-  | +++  | ++  | +++  |
| Увеличение массы тела  | нет  | до 5-8 кг за 2 месяца  | нет  | нет  | нет  |

[**Кларитин**](http://medi.ru/doc/0812.htm) **(лоратадин)** является самым распространенным антигистаминным препаратом, он оказывает специфическое блокирующее влияние на H1-рецепторы, к которым имеет очень высокое сродство, не обладает антихолинергической активностью и поэтому не вызывает сухости слизистых оболочек и явлений бронхоспазма.

Кларитин быстро действует на обе фазы аллергической реакции, тормозит продукцию большого числа цитокинов, непосредственно угнетает экспрессию молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1, LFA-3, Р-селектины и Е-селектины), уменьшает образование лейкотриена C4, тромбоксана А2, факторов хемотаксиса эозинофилов и активации тромбоцитов (Pechadre J. et аl., 1991; Staquet M. et аl., 1996).

Таким образом, кларитин эффективно препятствует формированию аллергического воспаления и обладает выраженным противоаллергическим действием (Leung D., 1997). Эти свойства кларитина явились основанием для его использования в качестве базисного средства в лечении таких аллергических болезней, как аллергический ринит, конъюнктивит и поллиноз.

Кларитин способствует также уменьшению гиперреактивности бронхов, увеличивает объем форсированного выдоха (ОФВ1) и пиковую скорость выдоха, что определяет его благотворное воздействие при бронхиальной астме у детей. Кларитин эффективен и может использоваться в настоящее время как альтернативная противовоспалительная терапия особенно при легком персистирующем течении бронхиальной астмы, а также при так называемом кашлевом варианте бронхиальной астмы.

Кроме того, этот препарат не проникает через гемато-энцефалический барьер, не влияет на активность НЦС и не потенцирует действие седативных препаратов и алкоголя. Седативный эффект кларитина не более 4% , то есть выявляется на уровне плацебо (Л.А. Горячкина и соавт., 1997).

Кларитин не оказывает отрицательного воздействия на сердечно-сосудистую систему даже в концентрациях, превышающих терапевтическую дозу в 16 раз. По-видимому, это определяется наличием нескольких путей его метаболизма (основной путь - через оксигеназную активность изофермента CYP3A4 системы цитохрома Р-450 и альтернативный путь - через изофермент CYP2D6), поэтому кларитин совместим с макролидами и противогрибковыми препаратами производными имидазола (кетоконазол и др.), а также с рядом других лекарственных средств, что имеет решающее значение при одновременном применении этих медикаментов.

Кларитин выпускается в таблетках по 10 мг и в сиропе, 5 мл которого содержат 5 мг препарата. Кларитин в таблетках назначается детям в возрасте с 2-х лет в соответствующей возрастной дозировке.

Максимальный уровень препарата в плазме достигается в течение 1 часа после приема внутрь, что обеспечивает быстрое начало эффекта. Прием пищи, нарушения функции печени и почек не влияют на фармакокинетику кларитина. Выделение кларитина происходит через 24 часа, что позволяет принимать его 1 раз в сутки.

Длительное применение кларитина не вызывает тахифилаксии и привыкания, что особенно важно при лечении зудящих форм аллергодерматозов (атопический дерматит, острая и хроническая крапивница и строфулюс) у детей.

Эффективность кларитина изучена нами у 147 больных с различными формами аллергодерматозов с хорошим терапевтическим эффектом в 88,4% случаев.

Лучший эффект получен при лечении острой и особенно хронической крапивницы (92,2%), а также при атопическом дерматите и строфулюсе (76,5%).

Учитывая высокую эффективность кларитина при лечении аллергодерматозов и его способность ингибировать продукцию лейкотриенов, мы исследовали его влияние на активность биосинтеза эйкозаноидов гранулоцитами периферической крови больных атопическим дерматитом. Биосинтез простаноидов лейкоцитами периферической крови изучали радиоизотопным методом с использованием меченой арахидоновой кислоты в условиях in vitro.

На фоне лечения кларитином у больных атопическим дерматитом было установлено уменьшение биосинтеза изученных эйкозаноидов. При этом наиболее значительно - на 54,4% уменьшался биосинтез РgЕ2. Продукция PgF2a, TxB2 и ЛТВ4 снижалась в среднем на 30,3%, а биосинтез простациклина уменьшался на 17,2% по сравнению с уровнем до лечения.

Эти данные свидетельствуют о значимом влиянии кларитина на механизмы формирования атопического дерматита у детей. Очевидно, что уменьшение образования провоспалительного ЛТВ4 и проагрегатного TxB2 на фоне относительно неизмененного биосинтеза простациклина являются важным вкладом кларитина в нормализацию микроциркуляции и снижение интенсивности воспаления при лечении атопического дерматита.

Следовательно, выявленные закономерности эффектов кларитина на медиаторные функции эйкозаноидов должны учитываться в комплексной терапии аллергодерматозов у детей. Полученные нами данные позволяют заключить, что назначение кларитина особенно целесообразно при аллергических болезнях кожи у детей.

При дермореспираторном синдроме у детей кларитин также является эффективным препаратом, так как способен одновременно воздействовать на кожные и респираторные проявления аллергии. Применение кларитина при дермореспираторном синдроме в течение 6-8 недель способствует улучшению течения атопического дерматита, уменьшению симптомов астмы, оптимизации показателей внешнего дыхания, снижению гиперреактивности бронхов и уменьшению симптомов аллергического ринита.

Зиртек (Цетиризин) представляет собой фармакологически активный неметаболизируемый продукт, оказывающий специфическое блокирующее влияние на H1-рецепторы. Препарат обладает выраженным противоаллергическим действием, так как тормозит гистаминозависимую (раннюю) фазу аллергической реакции, уменьшает миграцию клеток воспаления и угнетает выделение медиаторов, участвующих в поздней фазе аллергической реакции.

Зиртек уменьшает гиперреактивность бронхиального дерева, не обладает М-холинолитическим действием, поэтому широко используется в лечении аллергических ринитов, конъюнктивитов, поллинозов, а также при их сочетании с бронхиальной астмой. Препарат не оказывает отрицательного влияния на сердце (Snyder S. et al., 1987).

Зиртек выпускается в таблетках по 10 мг и в каплях (1 мл = 20 капель = 10 мг), характеризуется быстротой наступления клинического эффекта и пролонгированным действием из-за незначительного его метаболизма. Назначается детям с двухлетнего возраста: от 2-х до 6 лет по 0,5 таблетки или 10 капель 1-2 раза в день, у детей 6-12 лет - по 1 таблетке или 20 капель 1-2 раза в день.

Препарат не вызывает тахифилаксии и может применяться длительно, что важно при лечении аллергических поражений кожи у детей. Несмотря на указания об отсутствии выраженного седативного действия при приеме зиртека, в 18,3% наблюдений нами было установлено, что препарат даже в терапевтических дозах вызывал седативный эффект. В связи с этим следует соблюдать осторожность при совместном применении зиртека с седативными препаратами из-за возможного потенцирования их действия, а также при патологии печени и почек.

Положительный терапевтический эффект применения зиртека получен нами в 83,2% случаев лечения аллергодерматозов у детей. Этот эффект был особенно выражен при зудящих формах аллергодерматозов.

Кестин (Эбастин) обладает выраженным селективным H1-блокирующим эффектом, не вызывая антихолинергического и седативного действия, быстро всасывается и почти полностью метаболизируется в печени и кишечнике, превращаясь в активный метаболит каребастин. Прием кестина вместе с жирной пищей повышает его всасывание и образование каребастина на 50%, что однако не влияет на клинический эффект.

Препарат выпускается в таблетках по 10 мг и применяется у детей старше 12 лет. Выраженное антигистаминное действие наступает через 1 час после приема и длится 48 часов.

Кестин эффективен при лечении аллергических ринитов, конъюнктивитов, поллинозов, а также при комплексной терапии различных форм аллергодерматозов - особенно хронической рецидивирующей крапивнице и атопическом дерматите.

Кестин не вызывает тахифилаксии и может быть использован длительно. При этом не рекомендуется превышать его терапевтические дозы и соблюдать осторожность при назначении кестина в сочетании с макролидами и некоторыми противогрибковыми препаратами, так как он может вызывать кардиотоксический эффект (Campbell A. et al., 1996)

Несмотря на распространение таких препаратов 2-го поколения, как терфенадин и астемизол, мы не рекомендуем их применение при лечении аллергических болезней у детей, так как через некоторое время после начала использования этих препаратов (с 1986 года) появились клинико-фармакологические данные, свидетельствующие о повреждающем действии этих лекарственных средств на сердечно-сосудистую систему и печень (нарушения сердечного ритма, удлинение интервала Q-T, брадикардия, гепатотоксичность). Установлена летальность у 20% больных, получавших эти препараты (P. Honig et аl., 1996). Поэтому указанные средства следует использовать с осторожностью, не превышая терапевтической дозы и не применяя у больных с гипокалиемией, нарушениями сердечного ритма, врожденным удлинением интервала Q-T и особенно в сочетании с макролидами и противогрибковыми препаратами.

Таким образом, в последние годы фармакотерапия аллергических болезней у детей пополнилась новой группой эффективных антагонистов H1-рецепторов, лишенных ряда негативных свойств препаратов первого поколения.

По современным представлениям идеальный антигистаминный препарат должен быстро проявлять эффект, длительно действовать (до 24 часов) и быть безопасным для больных. Выбор такого препарата должен осуществляться с учетом индивидуальности больного и особенностей клинических проявлений аллергической патологии, а также с учетом закономерностей фармакокинетики лекарства.

Наряду с этим при оценке приоритетности назначения современных антагонистов H1-рецепторов особое внимание должно быть уделено клинической эффективности и безопасности таких препаратов для больного. Критерии выбора антигистаминных препаратов второго поколения показаны в табл. 8.

Таблица 8. **Критерии выбора антигистаминных препаратов второго поколения**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|    | **Кларитин**  | **Зиртек**  | **Астемизол**  | **Терфенадин**  | **Кестин**  |
| **Клиническая эффективность**  |
| Круглогодичный аллергический ринит  | ++  | ++  | ++  | ++  | ++  |
| Сеэонный  | +++  | +++  | +++  | +++  | +++  |
| Aтопический дерматит  | ++  | ++  | ++  | ++  | ++  |
| Крапивница  | +++  | +++  | +++  | +++  | +++  |
| Строфулюс  | +++  | +++  | +++  | +++  | +++  |
| Токсидермия  | +++  | +++  | +++  | +++  | +++  |
| **Безопасность**  |
| Седативный эффект  | нет  | да  | нет  | нет  | нет  |
| Усиление действия седативных средств  | нет  | да  | нет  | нет  | нет  |
| Кардиотоксический эффект: удлинение Q-T, гипокалиемия  | нет  | нет  | да  | да  | в дозе более 20 мг  |
| Совместный прием с макролидами и некоторыми противогрибковыми препаратами  | не вызывает побочных явлений  | не вызывает побочных явлений  | кардиотоксический эффект  | кардиотоксический эффект  | в дозе более 20 мг возможно действие на кровообращение  |
| Взаимодействие с пищей  | нет  | нет  | да  | нет  | нет  |
| Антихолинергическое действие  | нет  | нет  | нет  | нет  | нет  |

Наши исследования и клинические наблюдения свидетельствуют, что таким антигистаминным препаратом второго поколения, удовлетворяющим указанным выше условиям, клинически эффективным и безопасным при лечении аллергических болезней у детей является в первую очередь **кларитин**, а затем - зиртек.

### КЛАРОТАДИН ® (таблетки)

**Международное непатентованное название**

LORATADINE

**Синонимы**

Веро-Лоратадин, Кларитин, Лoмилан, Лоратадин, Лоратин

**Фармакотерапевтическая группа**

Блокатор гистаминовых H1-рецепторов II поколения

**Состав**

Таблетка содержит 10 мг лоратадина

**Фармакологическое действие**

Блокатор Н1-гистаминовых рецепторов (длительного действия). Оказывает противоаллергическое, противозудное и антиэкссудативное действие. Противоаллергический эффект начинает развиваться в течение первых 30 мин после приема препарата внутрь и сохраняется в течение 24 ч. Препарат не влияет на ЦНС, практически не оказывает антихолинергического и седативного действия.

******Фармакокинетика**

После приема внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. Прием пищи не влияет на абсорбцию кларотадина, но на 1 ч замедляет время достижения максимальной концентрации. Не проникает через ГЭБ. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1,3-2,5 ч. Период полувыведения составляет 24 ч. Выводится с мочой в неизмененном виде. Возраст пациента, функциональное состояние печени и почек не оказывают влияния на основные показатели фармакокинетики.

**Показания к применению**

* сезонный и круглогодичный аллергический ринит (в т.ч. поллиноз);
* аллергический конъюнктивит;
* крапивница (в т.ч. хроническая идиопатическая);
* аллергические зудящие дерматозы (контактные аллергические дерматиты, хроническая экзема);
* ангионевротический отек;
* псевдоаллергические реакции, вызванные высвобождением гистамина;
* аллергические реакции на укусы насекомых

**Режим дозирования**

Взрослым и детям старше 12 лет с массой тела более 30 кг - по 10 мг 1 раз/сут.

Детям от 2 до 12 лет с массой тела менее 30 кг - 5 мг в 1 раз в сутки.

**Побочное действие**

Редко - сухость во рту, тошнота, рвота, гастрит, повышенная утомляемость, головная боль, возбудимость (у детей), кожная сыпь; в отдельных случаях - нарушение функции печени, алопеция; в единичных случаях - анафилактические реакции.

При передозировке - головная боль, сонливость, тахикардия.

Лечение - симпоматическое.

**Противопоказания**

* повышенная чувствительность к препарату;
* тяжелые нарушения функции печени;
* беременность;
* период лактации;
* детский возраст (до 2 лет)

**Особые указания**

Безопасность применения Кларотадина в период беременности не установлена, поэтому его применение возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Лоратадин выделяется с грудным молоком, поэтому при назначении Кларотадина в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

С осторожностью применять при нарушении функции печени, начальную дозу снижают до 5 мг в день в связи с возможным нарушением клиренса лоратадина. Не вызывает привыкания.

**Лекарственное взаимодействие**

При одновременном применении с кетоконазолом, эритромицином, циметидином отмечается повышение концентрации лоратадина в плазме, однако без каких-либо клинических проявлений, включая электрокардиографические. Кларотадин не влияет на действие этанола на ЦНС.

**Форма выпуска**

10 таблеток по 10 мг

Антигистаминное средство

[**medi.ru**](http://medi.ru) »» [Фармацевтические компании](http://medi.ru/doc/0000.htm) »» Циэх

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Информация для профессионалов здравоохранения !**  | [**Соглашение об использовании**](http://medi.ru/doc/disclaimer.htm)   | [aboutdrugs](http://medix.ru) |

## КЛЕМАСТИН (CLEMASTINE)

**Торговое название:** КЛЕМАСТИН (CLEMASTINE)

**Международное непатентованное название (МНН):** КЛЕМАСТИН

**Химическое (рациональное) название:** 1-метил-2[2-(альфа-метил-пара-хлорбензгидрил-окси)-этил]-пирролидин

**Лекарственная форма:** таблетки

сироп

**Состав:**

**1 таблетка:**

*Активное вещество:*

Клемастин 1 мг (соответствует 1,34 мг клемастина гидрофумарата)

*Вспомогательные вещества:*

Лактоза, рисовый крахмал, поливинилпирролидон, стеарат магния, тальк.

**1 мл сиропа:**

*Активное вещество:*

Клемастин 0,1 мг (соответствует 0,134 мг клемастина гидрофумарата)

*Вспомогательные вещества:*

Эссенция персиковая, эссенция лимонная, натрия сахаринат, параоксипропилбензоат, параоксиметилбензоат натрий фосфорнокислый вторичный, калия фосфат однозамещенный, спирт ректифицированный, пропиленгликоль, сорбит-порошок, вода дистиллированная.

**Фармакотерапевтическая группа** (**по АТС): D 04 AA**

Антигистаминный препарат системного действия (Н1- гистаминоблокатор)

**Фармакологические свойства:**

**Фармакодинамика**

Клемастин - антагонист Н1-рецепторов гистамина. Тормозит действие гистамина на капилляры, гладкие мышцы пищеварительного тракта и органов дыхания. Оказывает противоаллергическое (антигистаминное), противозудное и противоэкссудативное действие. Обладает также антихолинергическим и седативным действием.

Клемастин практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Действие препарата проявляется примерно через 2 часа, достигая максимума по истечении 5-7 часов. Продолжительность действия - 12-24 часа.

**Фармакокинетика.**

Клемастин быстро и почти полностью всасывается из пищеварительного тракта. При приеме внутрь концентрация в сыворотке крови достигает максимума через 2-4 часа.

Клемастин метаболизируется в печени путем деметилирования. Выделяется почками главным образом в виде метаболитов (65%) и в неизменной форме. В период лактации небольшое количество Клемастина может проникать в молоко. Связывание с белками плазмы составляет 95%.

Период полураспада Т1/2 составляет 4-6 часов.

**Показания:**

Поллиноз, аллергический сезонный и круглогодичный риниты, кожный зуд при аллергических реакциях, крапивница, экзема и другие дерматозы, сопровождающиеся кожным зудом, реакции, вызванные укусами насекомых.

**Противопоказания:**

* Повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата.
* Возраст младше 6 месяцев.
* Период лактации.
* Одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (МАО).

**Беременность и лактация:**

Не следует принимать препарат во время беременности, если нет жизненной необходимости. Клемастин выделяется с молоком кормящей, поэтому не следует применять препарат во время лактации.

**Меры предосторожности:**

Следует соблюдать особую осторожность при назначении Клемастина пациентам с узкоугольной (закрытоугольной) глаукомой, со стенозирующей язвой желудка, с обструктивными явлениями в пилорической и дуоденальной области, с гипертрофией предстательной железы, вызывающей задержку мочеиспускания, с бронхиальной астмой, гипертиреозом, гипертонией; принимающих средства, оказывающие депрессивное действие на центральную нервную систему. Пациентам пожилого возраста (старше 60 лет) необходимо уменьшить дозу, ввиду возможного появления интенсивных нежелательных симптомов (сонливости, усталости, падения артериального кровяного давления).

У больных с порфирией Клемастин может усилить клиничечские симптомы болезни.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и обслуживать движущиеся механические устройства**

Во время лечения препаратом не рекомендуется управлять автотранспортом, обслуживать движущиеся механические устройства, выполнять работу, требующую особого внимания и быстрой реакции.

**Способ применение и дозы:**

Детям до 6 лет рекомендуется назначать Клемастин в форме сиропа; сироп можно назначать и взрослым.

**дозы для взрослых и детей старше 12 лет:**

* 1 таблетка или 10 мл сиропа (1 мг) через каждые 12 часов. Максимальная доза 6 мг/сутки.

**дозы для детей:**

* детям в возрасте от 6 месяцев до 1 года - 1-1,25 мл сиропа (0,1-0,25 мг) через каждые 12 часов;
* от 1 года до 3 лет - 2,5-5 мл сиропа или 1/4-1/2 таблетки (0,25-0.5 мг) через каждые 12 часов;
* от 3 до 6 лет - 5 мл сиропа или 1/2 таблетки (0,5 мг) через каждые 12 часов;
* от 6 до 12 лет - 7,5 мл сиропа или 1/2 -1 таблетку (0,75 мг) через каждые 12 часов. Максимальная суточная доза для детей до 12 лет - 30 мл (3 мг).

Принимать Клемастин следует перед едой.

**Побочное действие:**

* сонливость;
* усталость;
* сухость слизистой оболочки рта, носа и горла;
* нарушение равновесия;
* редко - боли в эпигастрии, запор;
* в отдельных случаях - отсутствие аппетита, рвота, диарея;
* иногда (чаще у детей) возможно стимулирующее влияние на центральную нервную систему;
* у пациентов пожилого возраста (старше 60 лет) возможно падение артериального давления, чрезмерная сонливость и чувство усталости.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами:**

* Клемастин вызывает аддитивное антихолинергическое действие при совместном применении с трициклическими антидепрессивными средствами, фенотиазинами и другими нейролептиками, антипаркинсоническими средствами и глютетимидом;
* усиливает депрессивное действие барбитуратов и бензодиазепинов на центральную нервную систему;
* усиливает депрессивное действие на центральную нервную систему вплоть до расстройства дыхания;
* усиление депрессивного действия этилового спирта на центральную нервную систему;
* ингибиторы МАО усиливают антихолинергический эффект Клемастина.

**Передозировка:**

Токсичность Клемастина определяется его антагонистическим действием по отношению к гистаминовым рецепторам, главным образом в центральной нервной и в сердечно-сосудистой системах.

Препарат оказывает антихолинергическое и седативное действие; у детей может вызвать парадоксальное возбуждение центральной нервной системы.

Симптомы передозировки:

 со стороны центральной нервной системы (в зависимости от дозы) передозировка может привести как к угнетению, так и к стимуляции:

у взрослых - сонливость, кома, нарушение координации;
у детей - возбуждение, галлюцинации.

 со стороны пищеварительного тракта: сухость во рту, тошнота, рвота.oсо стороны сердечно-сосудистой системы: падение артериального давления, ускорение частоты сердечных сокращений, нарушения сердечного ритма.

Взрослым не следует превышать суточной дозы 6 мг, детям - 3 мг.

При передозировке назначают промывание желудка (не позже, чем через 1 час после отравления), затем применяют активированный уголь, симптоматическую терапию. методы ускоренного выведения препарата из организма (гемодиализ, гемоперфузия) являются неэффективными.

**Форма выпуска:**

**Таблетки 1 мг** - 30 штук (2 блистеры АI/ПВХ по 15 штук) в картонной упаковке.

**Сироп 0.1 мг/мл** - стеклянный флакон емкостью 100 мл из полиэтилентерефталата, закрываемый крышечкой (из полиэтилена), помещенный в картонную упаковку. К упаковке приложена дозировочная мерка-насадка с делением 2,5 мл, 5,0 мл и 7,5 мл.

**Условия хранения:**

**Таблетки** следует хранить при температуре 15-25°С в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте.

**Сироп** следует хранить при температуре 15-25°С, в недоступном для детей месте.

**Срок годности:**

**Таблетки** - 4 года.

**Сироп** - 3 года

Перед приемом препарата необходимо проверить срок его годности.

Не применять препарат при истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек:**

По рецепту врача.

**Предприятие-изготовитель:**

Варшавский фармацевтический завод ПОЛЬФА, Польша

ul. Karolkowa 22/24, 01-207 Warszawa

|  |  |
| --- | --- |
| **Информация для профессионалов здравоохранения !**  | [**Соглашение об использовании**](http://medi.ru/doc/disclaimer.htm)   |

|  |
| --- |
| январь 2003  |

[**medi.ru**](http://medi.ru) »» [Фармацевтические компании](http://medi.ru/doc/0000.htm) »» Циэх