

Оптимизация менеджмента лихорадки и боли в педиатрической практике*

Введение

Лихорадка и боль, особенно ассоциированные с инфекцией, являются весьма распространенным явлением в педиатрической практике. Дети подвержены острой боли вследствие болезни, травмы или проведения врачебных манипуляций, повышение же температуры тела сопровождается не менее 1/3 всех болезненных состояний у детей (Hay A.D. et al., 2005; El-Radhi A.S., 2008).

Как правило, родители самостоятельно прибегают к жаропонижающей и анальгезирующей терапии при лихорадке и боли у детей, при этом как минимум половина из них применяют медикаменты в некорректных дозах и примерно 15% — в дозах, превышающих терапевтические (Li S.F. et al., 2000).

Обычно в качестве безрецептурных лекарственных средств при лихорадке и боли легкой/умеренной степени выраженности (в частности боли в горле, зубной, ушной, головной боли) назначают ибупрофен и парацетамол. Широкое применение обоих препаратов показало их высокую эффективность, в целом хорошую переносимость при указанных состояниях редкое развитие побочных эффектов, хотя оптимальные дозы, режимы дозирования и критерии выбора приоритетного препарата четко не определены (Meremikwu M., Oyo-Ita A., 2002; Hay A.D. et al., 2006). В текущем обзоре обобщены физиология и патофизиология лихорадки, принципы антипиретической терапии и клинико-фармакологические аспекты применения этих наиболее часто используемых у детей препаратов.

Физиология лихорадки

Регуляция температуры тела осуществляется преоптической областью переднего отдела гипоталамуса. В норме этот терморегуляторный центр поддерживает температуру тела в узком физиологическом диапазоне посредством баланса тепла, продуцируемого путем мышечного и печеночного метаболизма, и выделяемого через кожу и легкие.

Подчеркнем, что повышение температуры тела является не болезнью, а физиологическим механизмом, играющим защитную роль в борьбе с болезнью, в первую очередь инфекцией. Однако фебрильный ответ имеет место и при других состояниях,

включая злокачественные и аутоиммунные заболевания (Plaisance K.I., Mackowiak P.A., 2000).

Лихорадка тормозит рост и размножение бактерий и вирусов, ускоряет продукцию нейтрофилов и пролиферацию Т-лимфоцитов (Roberts N.J., 1991). В то же время степень ее выраженности не всегда коррелирует с тяжестью болезни. Большинство случаев лихорадки непродолжительны, имеют доброкачественное течение и выполняют истинно защитную роль для организма (Nizet V. et al., 1994). Существуют свидетельства положительного влияния лихорадки на иммунную систему и даже ассоциированного с ней более быстрого восстановления организма при вирусной инфекции.

Данные о том, что дети с лихорадкой подвержены повышенному риску развития неблагоприятных исходов, отсутствуют (Schmitt B.D., 1984). Тем не менее, повышение температуры тела часто приносит ребенку дискомфорт (Adam H.M., 1996).

Патофизиология лихорадки

Лихорадка представляет собой цитокин-опосредованный процесс, инициируемый при проникновении в организм через дефект в защитных барьерах экзогенных пирогенов (микробов и/или их токсинов) и стимуляции макрофагов к выработке пирогенных цитокинов — интерлейкина-1, -6, фактора некроза опухоли- α и интерферона- γ , действующих, в свою очередь, на гипоталамический терморегуляторный центр. Цитокины являются низкомолекулярными белками, продуцируемыми клетками различных типов — их способны продуцировать почти все ядерные клетки — в ответ на стресс. Попадая в системный кровоток, цитокины достигают сосудистого органа терминальной пластинки (*лат. organum vasculosum laminae terminalis* — OVLT) — густой высокопроницаемой сосудистой сети, примыкающей к гипоталамусу. В исследованиях на крысах с разрушенными OVLT показано, что лихорадка не является следствием периферического воздействия пирогенных цитокинов; когда цитокины вводили непосредственно в мозг, деструкция OVLT не предотвращала развитие лихорадки (Stitt J.T., 1985).

Точный механизм взаимодействия пирогенных цитокинов и OVLT неизвестен. Предположительно первые запускают каскад реакций распада арахидоновой кислоты (АК) в клетках эндотелия сосудов OVLT, а простагландин E_2 , конечный продукт этого каскада, потенцирует воздействие цикличе-

ского аденозинмонофосфата на центр терморегуляции гипоталамуса, что вызывает повышение температурной установки (Mackowiak P.A., 2000). Принимая новую температурную установку как стандарт, гипоталамус расценивает текущую температуру тела как неадекватную и координирует ее повышение за счет стимуляции производства тепла (дрожь, повышение тонуса мышц и метаболизма и т.д.), ограничения потери тепла (кожная вазоконстрикция, прекращение потоотделения) и поведения, ориентированного на поиск источника тепла (Blatteis C.M. et al., 2000).

Клинико-фармакологические аспекты лекарственной терапии у детей

Решение вопроса оптимизации менеджмента лихорадки и боли у детей невозможно без учета особенностей периода развития — наиболее активного в человеческой жизни и определяющего уникальные терапевтические сценарии, не наблюдаемые у взрослых. На протяжении всего периода развития организма человека, условно охватывающего этап младенчества, детства, отрочества и частично начала взрослой жизни, изменяются устройство тела как таковое, размеры и функциональная активность органов, экспрессия белка, функции клеток. В раннем детстве отдельные ткани более чувствительны к фармакологическим эффектам препаратов, нежели в другие периоды жизни. Эти глубокие различия в совокупности могут оказывать влияние на все аспекты диспозиции препарата (абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция). Более детально этот вопрос рассмотрен в обзоре N.Y. Rakhmanina, J.N. van den Anker (2006).

Элиминация лекарственных средств

Выведение лекарственных препаратов из организма осуществляется печенью, почками, кишечником, легкими, железами внешней секреции. Из перечисленного в количественном аспекте наиболее важны почки — основной орган, ответственный за выведение лекарственных препаратов и их метаболитов. Формирование почечной функции начинается на ранних этапах эмбрионального развития и завершается в раннем детстве. Функция почек сильно зависит от гестационного возраста и постнатальной адаптации. Повышение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является результатом нефрогенеза, который завершается в сроке 34 нед беременности, а так-

*Подготовлено при поддержке компании «Reckitt Benckiser» по материалу публикации van den Anker J.N. (2013) *Optimising the management of fever and pain in children. Int. J. Clin. Pract. Suppl.*, 178: 26–32. Перевод с английского и редакция — И.Б. Щербак, издательство «МОРИОН».

же изменения почечного и внутрипочечного кровотока. СКФ варьируется в диапазоне от $\approx 2-4$ до $<0,6-0,8$ мл/мин/1,73 м² у доношенных и недоношенных новорожденных соответственно, быстро повышается в первые 2 нед после рождения, затем медленнее, вплоть до достижения в возрасте 8–12 мес значений, аналогичных таковым у взрослых (Arant B.S., 1978; van den Anker J.N. et al., 1995). Канальцевая секреция при рождении является незрелой, достигая уровня взрослых в течение 1-го года жизни.

Для препаратов с преимущественно почечной элиминацией функция почек является основным фактором, определяющим возрастспецифические режимы дозирования. Недооценка особенностей онтогенеза почек и, соответственно, неправильная коррекция режимов дозирования могут повышать риск связанных с применением препарата побочных эффектов. Отметим, что сочетанное применение некоторых лекарственных средств (бета-метазон, ибупрофен, индометацин) может нарушать процесс созревания почек у новорожденных (van den Anker J.N. et al., 1994).

Таким образом, знание о преобразованиях в организме, происходящих в процессе онтогенеза, и их влияния на физиологические детерминанты диспозиции препарата дает возможность прогнозировать, как развитие *per se* может повлиять на фармакокинетику препарата, и позволяет клиницисту использовать эту информацию в качестве инструмента для разработки соответствующих возрасту схем лекарственной терапии.

Антипиретическая терапия: механизмы действия

Для понимания механизмов действия антипиретических препаратов, представленных далее, необходимо рассмотреть компоненты каскада АК. Последний начинается после соответствующей стимуляции (воздействие экзогенных пирогенов) с высвобождения фосфолипидов клеточных мембран → высвобожденные фосфолипиды при помощи фермента фосфолипазы А₂ превращаются в АК → АК посредством циклооксигеназы (ЦОГ)-2 преобразуется в простагландин → простагландинсинтетаза действует на простагландин для продукции простагландина Е₂, провоспалительного медиатора, вызывающего боль, лихорадку, покраснение кожи и отек. Отметим, что АК является субстратом как для ЦОГ-2, так и для второй изоформы фермента — ЦОГ-1. Последняя экспрессируется конститутивно (функционирует практически постоянно, выполняя ряд важных функций), в то время как ЦОГ-2, будучи индуцибельной формой фермента (начинает функционировать при определенных ситуациях), является основным медиатором воспалительного ответа.

Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота не рекомендована к применению у детей в возрасте ≤ 16 лет ввиду причастности к развитию синдрома Рея (Porter J.D. et al., 1990).

Парацетамол

Механизм антипиретического действия парацетамола изучен не полностью, однако считается, что в его основе лежит центральное ингибирование ЦОГ — преобразование активной окисленной формы фермента в неактивную. Поскольку парацетамол не ингибирует ЦОГ в периферических тканях, его противовоспалительная активность ограничена. Парацетамол также не влияет на периферические функции ЦОГ-1, включая работу почек, сосудистый гомеостаз и гастроинтестинальную цитопротекцию.

Доза парацетамола 10–15 мг/кг массы тела перорально с кратностью приема каждые 4–6 ч, как правило, является эффективной и хорошо переносимой. Начало антипиретического эффекта отмечают через 30–60 мин после приема; в этот промежуток времени у примерно 80% детей происходит снижение температуры тела. Четких доказательств того, что применение начальной нагрузочной дозы 30 мг/кг перорально или 40 мг/кг ректально повышает антипиретическую эффективность препарата, не получено. Применение парацетамола в высоких начальных дозах не рекомендовано, поскольку может быть сопряжено с потенциальным риском гепатотоксичности (Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics et al., 2011).

Гепатотоксичность является наиболее серьезным и хорошо задокументированным побочным эффектом, связанным с применением парацетамола у детей. Предположительно печеночная недостаточность возникает при продолжительном лечении в дозах, превышающих рекомендуемые максимальные (Neubi J.E. et al., 1998). С применением парацетамола связывают появление крапивницы и пятнисто-папулезной сыпи (Kvedariene V. et al., 2002). В последнее время в литературе появились веские доказательства эпидемиологической ассоциации между применением парацетамола и развитием бронхиальной астмы, например, в двух публикациях фазы III исследования International Study of Allergy and Asthma in Childhood. Это исследование включило данные о 200 тыс. детей в возрасте 6–7 лет и 320 тыс. детей в возрасте 13–14 лет из >40 стран. В обеих возрастных группах отмечено дозозависимое повышение распространенности и тяжести бронхиальной астмы при применении парацетамола. Пациенты указанных возрастных категорий, применявшие парацетамол по крайней мере в течение 1 мес, были более подвержены развитию бронхиальной астмы в 3 и 2 раза соответственно (Beasley R.W. et al., 2008; 2011; McBride J., 2011).

Ибупрофен

Ибупрофен — нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), конкурентный ингибитор ЦОГ, механизм действия которого заключается в предотвращении синтеза простагландинов. В отличие от парацетамола, ибупрофен действует на периферии. Более того, он не обладает специфичностью к изомерам ЦОГ, поэтому ингибирует ЦОГ-2, снижая температуру тела и воспаление. Однако ибупрофен имеет побочные эффекты,

связанные с ингибированием ЦОГ-1 (в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта). Во многих клинических отчетах у детей с лихорадочными состояниями отмечены также случаи развития почечной недостаточности при лечении ибупрофеном или другими НПВП, поэтому у детей с дегидратацией рекомендуют применять его с осторожностью (Ulinski T., Bentsman A., 2004; John C.M. et al., 2007; Kang L.W. et al., 2007). Нет также достаточного количества рекомендаций к применению ибупрофена при лихорадке или боли у детей раннего возраста (<6 мес).

Тем не менее, ибупрофен все чаще применяют в купировании лихорадки ввиду его более длительного, по сравнению с парацетамолом, клинического эффекта, связанного со снижением температуры тела. Кроме того, отмечена лучшая переносимость ибупрофена по сравнению с другими НПВП. Данные о том, что применение ибупрофена может привести к обострению симптомов у детей с бронхиальной астмой в анамнезе в ходе клинических испытаний не подтверждены (Lesko S.M. et al., 2002; Kader A. et al., 2004; Palmer G.M., 2005).

С практической точки зрения Всемирная организация здравоохранения рекомендует применять ибупрофен в дозе 5–10 мг/кг перорально каждые 6–8 ч с максимально допустимой — 500 мг/сут (World Health Organization, 2011).

Парацетамол или ибупрофен?

Исследования, в которых сравнивали эффективность ибупрофена и парацетамола, продемонстрировали различные результаты. Тем не менее, сделан вывод, что оба препарата являются более эффективными, по сравнению с плацебо, в снижении температуры тела, а ибупрофен (10 мг/кг) как минимум также, а, возможно, и более эффективен, по сравнению с парацетамолом (15 мг/кг) в снижении температуры тела при однократном или повторном применении (Goldman R.D. et al., 2004; Perrott D.A. et al., 2004). В сравнительных исследованиях показана по меньшей мере такая же эффективность ибупрофена, как и парацетамола, в качестве аналгетика и большая — в качестве антипиретика (Shepherd M., Aickin R., 2009; Southey E.R. et al., 2009).

В одном из исследований заключили, что для достижения максимального периода, проведенного без лихорадки, следует первоначально применять ибупрофен и оценить относительную пользу и риски сочетанного применения парацетамола и ибупрофена на протяжении >24 ч (Hay A.D. et al., 2008). В целом нет никаких свидетельств наличия значительных различий в безопасности применения стандартной дозы ибупрофена по сравнению с парацетамолом у детей в возрасте от 6 мес до 12 лет с лихорадочными состояниями (Lesko S.M., Mitchell A.A., 1999).

Заключение

1. Ибупрофен является эффективным жаропонижающим и аналгезирующим средством купирования лихорадки и боли у детей.

2. Преимущество ибупрофена заключается в более удобном режиме дозирования (каждые 6–8 ч против каждых 4 ч для парацетамола) и большей продолжительности действия, что делает его подходящей альтернативой парацетамолу.

3. В сравнительных исследованиях показана по меньшей мере такая же эффективность ибупрофена, как и парацетамола, в качестве анальгетика и большая — в качестве антипиретика.

4. Профиль безопасности ибупрофена сопоставим с таковым парацетамола. Тем не менее, имеется необходимость в проведении дополнительных исследований касательно безопасности этих препаратов у детей и определения эффектов их длительного применения.

5. Сообщения о связи между частотой и тяжестью бронхиальной астмы и применением парацетамола диктуют необходимость проведения дополнительных исследований.

Список использованной литературы

Adam H.M. (1996) Fever and host responses. *Pediatr. Rev.*, 17: 330–331.

Arant B.S. (1978) Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J. Pediatr.*, 92: 705–712.

Beasley R.W., Clayton T., Crane J. et al. (2008) Association between paracetamol use in infancy and childhood and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children ages 6–7 years: analysis from phase three of the ISAAC programme. *Lancet*, 372: 1039–1048.

Beasley R.W., Clayton T., Crane J. et al. (2011) Acetaminophen use and risks of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 183: 171–178.

Blatteis C.M., Sehic E., Li S. (2000) Pyrogen sensing and signaling: old views and new concepts. *Clin. Infect. Dis.*, 31(Suppl. 5): S168–S177.

El-Radhi A.S. (2008) Why is the evidence not affecting the practice of fever management. *Arch. Dis. Child.*, 93: 918–920.

Goldman R.D., Ko K., Linett L.J., Solnik D. (2004) Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen

and acetaminophen in children. *Ann. Pharmacother.*, 38: 146–150.

Hay A.D., Costelloe C., Redmond N.M. et al. (2008) Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*, 337: a1302.

Hay A.D., Heron J., Ness A.; ALSPAC study team (2005) The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study. *Fam. Pract.*, 22(4): 367–374.

Hay A.D., Redmond N., Fletcher M. (2006) Antipyretic drugs for children. *BMJ*, 333: 4–5.

Heubi J.E., Barbacci M.B., Zimmerman H.J. (1998) Therapeutic misadventures with acetaminophen hepatotoxicity after multiple doses in children. *J. Pediatr.*, 132: 22–27.

John C.M., Shukla R., Jones C.A. (2007) Using NSAID in volume depleted children can precipitate acute renal failure. *Arch. Dis. Child.*, 92(4): 524–526.

Kader A., Hildebrandt T., Powell C. (2004) How safe is ibuprofen in febrile asthmatic children? *Arch. Dis. Child.*, 89: 885–886.

Kang L.W., Kidon M.I., Chin C.W. et al. (2007) Severe anaphylactic reaction to ibuprofen in a child with recurrent urticaria. *Pediatrics*, 120: e742–e744.

Kvedariene V., Bencheruova A.M., Messaad D. et al. (2002) The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol hypersensitivity results of a single-blinded trial. *Clin. Exp. Allergy*, 32: 1366–1369.

Lesko S.M., Louik C., Vezina R.M., Mitchell A.A. (2002) Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics*, 109: E20.

Lesko S.M., Mitchell A.A. (1999) The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than 2 years old. *Pediatrics*, 104: e39.

Li S.F., Lacher B., Crain E.F. (2000) Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatr. Emerg. Care*, 16: 394–397.

Mackowiak P.A. (2000) Physiologic rationale for suppression of fever. *Clin. Infect. Dis.*, 31(Suppl. 5): S185–S189.

McBride J. (2011) The association of acetaminophen and asthma prevalence and severity. *Pediatrics*, 128: 1181–1185.

Meremikwu M., Oyo-Ita A. (2002) Paracetamol for treating fever in children. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2: CD003676.

Nizet V., Vinci R.J., Lovejoy F.H. (1994) Fever in children. *Pediatr. Rev.*, 15: 127–135.

Palmer G.M. (2005) A teenager with severe asthma exacerbations following ibuprofen. *Anaesth. Intensive Care*, 33: 261–265.

Perrott D.A., Piira T., Goodenough B., Champion D. (2004) Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 158: 521–526.

Plaisance K.I., Mackowiak P.A. (2000) Antipyretic therapy: physiologic rationale, diagnostic implications, and clinical consequences. *Arch. Intern. Med.*, 160: 449–456.

Porter J.D., Robinson P.H., Glasgow J.F. et al. (1990) Trends in the incidence of Reye's syndrome and the use of aspirin. *Arch. Dis. Child.*, 65: 826–829.

Roberts N.J. (1991) Impact of temperature elevation on immunologic defenses. *Rev. Infect. Dis.*, 13: 462–472.

Rakhmanina N.Y., van den Anker J.N. (2006) Pharmacological research in pediatrics: from neonates to adolescents. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 58: 4–14.

Schmitt B.D. (1984) Fever in childhood. *Pediatrics*, 74: 929–936.

Stitt J.T. (1985) Evidence for the involvement of the organum vasculosum laminae terminalis in the febrile response of rabbits and rats. *J. Physiol.*, 368: 501–511.

Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics; Committee on Drugs, Sullivan J.E., Farrar H.C. (2011) Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*, 127: 580–587.

Shepherd M., Aickin R. (2009) Paracetamol versus ibuprofen: a randomized controlled trial of outpatient analgesia efficacy for paediatric acute limb fractures. *Emerg. Med. Australas.*, 21: 484–490.

Southey E.R., Soares-Weiser K., Kleijnen J. (2009) Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr. Med. Res. Opin.*, 9: 2207–2222.

Uliniski T., Bensman A. (2004) Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch. Pediatr.*, 11: 885–888.

van den Anker J.N., Hop W.C., de Groot R. et al. (1994) Effects of prenatal exposure to beta-methasone and indomethacin on the glomerular filtration rate in the preterm infant. *Pediatr. Res.*, 36: 578–581.

van den Anker J.N., Schoemaker R.C., Hop W.C. (1995) Ceftazidime pharmacokinetics in preterm infants: effects of renal function and gestational age. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 58: 650–659.

World Health Organization (2011) WHO model list of essential medicines for children (http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95054_eng.pdf).

Реферативна інформація

Человек перед лицом смерти: установлены признаки близкого летального исхода

Хотя многие предпочитают не знать, когда закончится их жизнь, осознание скорого ухода близкого человека способно помочь родственникам принять важные решения, отдать свое время умирающему, а врачам — сориентироваться в тактике лечения таких пациентов. В ходе продольного обсервационного исследования процессов, связанных со смертью — Investigating the Process of Dying Study — учеными из Ракового центра доктора Андерсона (The M.D. Anderson Cancer Center), США, и Клиники рака Баррета (Barretos Cancer Hospital), Бразилия, установлено 8 признаков, появляющихся за 3 дня до смерти.

Во время изучения вопроса 52 специалиста наблюдали 357 больных раком из отделения паллиативного ухода, тщательно документируя изменения, происходящие с человеком. 57% пациентов умерли во время исследования.

К предикторам смерти ученые отнесли следующие симптомы: снижение реакции на вербальные раздражители; снижение реакции на визуальные раздражители; опущение «линии улыбки»; «кряхтение» голосовых связок; гиперэкстензия шеи; не-

способность закрыть веки; неактивные зрачки; наличие кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Согласно результатам исследования такие признаки в последние 3 дня жизни отмечены у 38–78% пациентов. Выявление 5 из 8 признаков, по мнению экспертов, может служить основанием для фатального прогноза. За исключением желудочно-кишечного кровотечения, все предикторы характеризуют нейро-когнитивную и нервно-мышечную дисфункции, связанные с умиранием.

Отметим, что специфика выбранной когорты (больные раком в условиях паллиативного стационара) несколько ограничивает возможность экстраполяции данных на других людей.

По словам ученых, знание о скорой смерти пациента и понимание процессов, связанных с ней, может помочь медицинскому персоналу обеспечить лучший уход в последние дни жизни.

Hui D., dos Santos R., Chisholm G.B. et al. (2015) Bedside clinical signs associated with impending death in patients with advanced cancer: preliminary findings of a prospective, longitudinal cohort study. *Cancer*, 9 February [Epub ahead of print].

McIntosh J. (2015) Clinical signs for impending death in cancer patients identified. *Medical News Today*, 9 February (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/289135.php>).

Анна Антонюк