

Н.А. Геппе

Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

Эффективность и безопасность ибупрофена при лихорадке у детей

Введение

Лихорадка является ведущим симптомом при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) у детей. Для ее купирования у каждого педиатра выработана своя тактика, основанная на ранее полученных знаниях и личном опыте применения различных препаратов. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, основными препаратами, применяемыми для снижения температуры тела у детей, являются парацетамол и ибупрофен, что обусловлено их эффективностью и безопасностью. Парацетамол назначают 65%, ибупрофен — 35% врачей (Lesko S.M. et al., 2002). Применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) с этой целью не рекомендовано в связи с риском развития синдрома Рейе, также как и метамизола натрия, ассоциированного с высокой частотой развития агранулоцитоза.

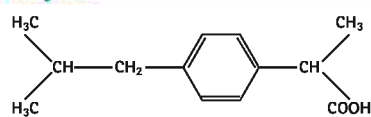
Другим частым симптомом, сопровождающим ОРВИ, является боль различной локализации: в горле, ухе, голове, при кашле. В связи с этим назначаемый препарат должен характеризоваться, с одной стороны — многосторонним действием, с другой — максимальной безопасностью.

Ибупрофен в педиатрической практике

Ибупрофен — нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), разработанный в 1962 г. как альтернатива АСК — основному НПВП, применяемому в то время. Впервые ибупрофен зарегистрирован в Англии в 1968 г., в настоящее время его применяют в >30 странах. В 1980-х годах в ряде стран, включая США и Великобританию, ибупрофен внедрен в педиатрическую практику; в настоящее время его применяют у детей в возрасте с 6 мес как безрецептурный препарат и в возрасте с 3 мес — по рекомендации врача.

Ибупрофен — белое или почти белое кристаллическое вещество с характерным запахом, представляющее собой 4-изобутилфенил-пропионовую кислоту (рисунк).

Рисунок



Структурная формула ибупрофена

Ибупрофен является действующим веществом препарата Нурофен® для детей в виде белой, не содержащей сахара суспензии для перорального приема со вкусом апельсина, 5 мл которой содержит 100 мг ибупрофена. Препарат применяют в дозе 5–10 мг (средняя доза — 7,5 мг) на 1 кг массы тела.

Ибупрофен — производное пропионовой кислоты с жаропонижающим, анальгезирующим и противовоспалительным свойствами. Фармакодинамика ибупрофена обусловлена прежде всего подавлением биосинтеза простагландинов, которые, наряду с тромбоксанами и лейкотриенами, входят в группу продуктов оксигенации полиненасыщенных длинноцепочечных жирных кислот, известных как эйкозаноиды. Простагландины присутствуют во всех клетках организма и активируют болевые рецепторы к воздействию иницирующих боль веществ, таких как гистамин, 5-гидрокситриптамиин и брадикинин. Простагландины являются важными посредниками воспаления и участвуют в патогенезе признаков воспаления — боли, припухлости и гипертермии. В результате инфекции или воспаления моноциты крови и макробактериофаги тканей активируются с образованием интерлейкина-1, который через промежуточные звенья (типа простагландина E₂) в гипоталамусе способствует повышению температуры тела.

При пероральном приеме ибупрофен частично всасывается в желудке, а затем полностью всасывается в тонком кишечнике. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляет приблизительно 1–2 ч после приема внутрь ибупрофена в форме таблеток или суспензии, хотя, по некоторым данным, у детей в возрасте 6–18 мес наблюдается более высокий показатель T_{max} (3 ч). Ибупрофен на 99% связывается с белками плазмы крови, что приводит к относительно низкому (0,1 л/кг массы тела) объему распределения. Хотя ибупрофен активно связывается с альбумином, это не влияет на лекарственные взаимодействия.

Ибупрофен широко метаболизируется в печени, быстро выводится из плазмы крови с относительно коротким (≈2 ч) периодом полувыведения; <10% выводится в неизменном виде с мочой. Два основных метаболита — 2-гидрокси-ибупрофен и 2-карбокси-ибупрофен, образующиеся в результате гидроксирования и последующего окисления, не обладают фармакологической активностью. Экскреция

метаболитов с мочой обычно завершается в течение 24 ч с момента приема последней дозы. Полная экскреция ибупрофена и его метаболитов с мочой находится в линейной зависимости от дозировки. У детей в возрасте >2 мес почки достаточно хорошо развиты, чтобы справиться с выведением ибупрофена посредством клубочковой фильтрации. Исследование, включившее 49 детей в возрасте от 3 мес до 12 лет, не показало связанных с возрастом различий в скорости всасывания и выведения ибупрофена (Brown R.D. et al., 1992).

Быстрый метаболизм и экскреция ибупрофена в некоторой степени объясняют его относительно низкую токсичность по сравнению с некоторыми другими НПВП. В исследовании с участием >84 тыс. детей в возрасте от 6 мес до 12 лет показано, что риск возникновения серьезных побочных эффектов при его применении не превышает таковой парацетамола (Lesko S.M., Mitchell A.A., 1995).

Влияние ибупрофена на лихорадку

Ибупрофен быстро и эффективно снижает высокую температуру тела. Фармакодинамика ибупрофена способствует физиологическим процессам, имеющим значение при проведении терапии.

Полагают, что жаропонижающее действие ибупрофена обусловлено подавлением синтеза и высвобождения простагландинов в центральной нервной системе, что ведет к нормализации терморегуляции, способствуя уменьшению выраженности лихорадки.

При лихорадке доза ибупрофена 5 мг/кг массы тела является эффективной, однако наиболее эффективна доза — 7–10 мг/кг, причем ибупрофен в дозе 7–7,5 мг/кг оказывает жаропонижающее действие, аналогичное ибупрофену в дозе 10 мг/кг. Жаропонижающее действие при приеме ибупрофена начинается также быстро, как и при приеме парацетамола. Обычно жаропонижающий эффект ибупрофена начинает проявляться в течение 30 мин с момента приема, хотя у некоторых пациентов температура тела снижается уже в течение 15 мин. Сравнение эффективности парацетамола и ибупрофена показало, что оба препарата эффективно снижают температуру тела, но ибупрофен действует более длительно. Это подтверждено результатами двойного слепого исследования в параллельных группах при неоднократном приеме, в котором действие ибупрофена в дозе 7 и 10 мг/кг

сравнивали с действием парацетамола в дозе 10 мг/кг (Sidler J. et al., 1990). В исследовании были включены 90 детей в возрасте от 5 мес до 13 лет с ректальной температурой $\geq 38,5$ °C. Данные регистрировали с интервалом в 10 мин в течение как минимум 12 ч. Повторная доза для контроля лихорадки в течение 12 ч потребовалась у менее чем половины детей, получавших ибупрофен (38 и 44% в группах, в дозе 7 и 10 мг/кг соответственно), в то время как в группе лечившихся парацетамолом повторная доза потребовалась у 59% детей. У пациентов, лечившихся ибупрофеном, показатели средней температуры тела были ниже, чем у пациентов, получавших парацетамол.

Также отмечено, что ибупрофен является более эффективным, чем парацетамол, в снижении очень высокой температуры тела у детей (Walson P.D. et al., 1989). Это продемонстрировано в двойном слепом исследовании в параллельных группах детей, у которых при лихорадке применяли однократную дозу суспензии ибупрофена 5 и 10 мг/кг, эликсира парацетамола 10 мг/кг и плацебо. Ибупрофен в дозе 10 мг/кг более эффективно снижал температуру тела, чем парацетамол в дозе 10 мг/кг, как в подгруппе детей с очень высокой ($>39,2$ °C) температурой тела ($p < 0,05$), так и у детей всей группы в целом ($p < 0,05$).

Влияние ибупрофена на боль

Простагландины являются посредниками ответной реакции на боль, активируя чувствительность болевых рецепторов к болевым стимулам. Ибупрофен ослабляет боль посредством обратного подавления ферментов циклооксигеназы, что препятствует превращению арахидоновой кислоты в простагландин G_2 и, таким образом, подавляет образование простагландинов в области воспаления. Это снижает гипералгезивное действие простагландинов на болевые рецепторы, уменьшая воспалительную реакцию и возникающее при этом поражение тканей. Периферическое действие считается главным механизмом, посредством которого ибупрофен облегчает боль, особенно при клинических состояниях, связанных с воспалением и поражением ткани, которые сопровождаются усилением синтеза простагландинов.

К менее значимым механизмам, которые могут способствовать анальгезирующему/противовоспалительному действию ибупрофена, относят прямое подавление (экспериментально вызванной) миграции лейкоцитов в область воспаления и прямое центральное действие на центральную нервную систему.

Различные исследования показывают, что ибупрофен является эффективным средством лечения при слабой и умеренной боли у детей (например зубной боли, острой боли в горле, мигрени, боли при тонзиллите, остром среднем отите).

Эффективность ибупрофена в уменьшении выраженности боли в ухе обусловлена как его противовоспалительным, так

и анальгезирующим действием. В многоцентровом двойном слепом контролируемом исследовании у детей ибупрофен в дозе 10 мг/кг оказался эффективным в уменьшении выраженности боли при среднем отите (Bertin L. et al., 1996). Ибупрофен значительно эффективнее, чем плацебо, способствовал ослаблению боли ($p < 0,01$), в то же время никаких значимых различий между парацетамолом и плацебо не отмечено.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании L. Bertin и соавторов (1991) у детей с тонзиллитом и фарингитом проведено лечение ибупрофеном (10 мг/кг), парацетамолом (10 мг/кг) или плацебо 3 раза в сутки в течение 7 дней ежедневно наряду с приемом антибиотиков. После лечения в течение 48 ч 80% детей, получавших ибупрофен, не жаловались на наличие какой-либо спонтанной боли. В группе детей, получавших парацетамол, боль была купирована у 70,5%, а в группе плацебо этот показатель составил 55%. Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении боли при глотании. Таким образом, ибупрофен представляет собой эффективное, с хорошей переносимостью средство кратковременной терапии при боли, сопровождающей острый тонзиллит и фарингит.

Безопасность и переносимость ибупрофена у детей

Кратковременное лечение ибупрофеном при лихорадке и боли хорошо переносится детьми в возрасте от 6 мес до 12 лет. Серьезные неблагоприятные явления со стороны желудочно-кишечного тракта возникают очень редко.

Безопасность ибупрофена продемонстрирована в крупномасштабном рандомизированном двойном слепом исследовании S.M. Lesko, A.A. Mitchell (1995), оценивших риск госпитализации детей ($n=55765$), применявших по поводу лихорадки ибупрофен в дозе 5 или 10 мг/кг, по сравнению с детьми ($n=28\ 130$), получавшими парацетамол в дозе 12 мг/кг. Из всех участников 795 (0,9%) поступили в больницу в течение 4 нед после включения в исследование. Ибупрофен по сравнению с парацетамолом не повышал риск госпитализации, связанный с одним из таких серьезных исходов лечения, как желудочно-кишечное кровотечение, развитие почечной недостаточности, анафилаксия и синдром Рейе. Другие неблагоприятные явления со стороны желудочно-кишечного тракта включают диспепсию, боль в животе, тошноту и рвоту.

Различий в числе неблагоприятных явлений или общем количестве случаев неблагоприятных побочных реакций при прямом сравнении применения ибупрофена и парацетамола в течение до 28 дней не отмечено.

Подробный анализ неблагоприятных явлений со стороны различных систем и органов при применении ибупрофена показал, что неблагоприятные явления во всех случаях имели незначительный характер и прекращались при отмене лечения. Неблагоприятные явления со сто-

роны желудочно-кишечного тракта при применении ибупрофена статистически значимо не отличались от возникших при приеме парацетамола, клинически значимых желудочно-кишечных кровотечениях или случаях мелены при применении ибупрофена не наблюдали. Случаев смерти или госпитализации, связанных с побочным действием препаратов, а также различий в частоте неблагоприятных явлений по возрастному или половому признаку не отмечено.

Риск возникновения бронхиальной обструкции или обострения бронхиальной астмы (БА) при лечении ибупрофеном аналогичен таковому при лечении парацетамолом. Как показывают результаты исследований, БА, ассоциированная с применением АСК, у детей отмечается очень редко (Lamb C., Cantrill J.A., 1995). Данные о развитии БА, ассоциированной с применением ибупрофена, отсутствуют. У детей с БА, чувствительных к АСК, ибупрофену или НПВП, следует избегать применения любых НПВП.

Ни одного случая развития синдрома Рейе у детей с ОРВИ, получавших лечение ибупрофеном, до настоящего времени не зарегистрировано.

Широкое применение ибупрофена с 1969 г. до настоящего времени показало, что препарат характеризуется высоким порогом безопасности и низкой токсичностью при передозировке, проявляющейся либо в усилении его терапевтического действия, либо в виде установленного побочного действия. Симптомы передозировки включают тошноту, рвоту, боль в животе, головную боль, снижение артериального давления, головокружение, сонливость, нистагм, нарушение остроты зрения, шум в ушах, редко — метаболический ацидоз, почечную недостаточность, потерю сознания. Поскольку четкая корреляция между принятой дозой и клиническим эффектом отсутствует, в таких случаях проводят симптоматическую, при необходимости — поддерживающую терапию. Можно принять активированный уголь в течение 1 ч после передозировки препарата или сделать промывание желудка.

Заключение

Ибупрофен (Нурофен® для детей) характеризуется хорошей переносимостью у детей и обеспечивает:

- быстрое (через 15 мин после применения) снижение температуры тела при лихорадке;
- длительный (до 8 ч) жаропонижающий эффект;
- снижение температуры тела при лихорадке на более продолжительный период, чем при приеме парацетамола в форме суспензии;
- быстрое анальгезирующее действие.

Список использованной литературы

Bertin L., Pons G., d'Athis P. et al. (1991) Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol)

and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J. Pediatr.*, 119(5): 811–814.

Bertin L., Pons G., d'Athle P. et al. (1996) A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 10(4): 387–392.

Brown R.D., Wilson J.T., Kearns G.L. et al. (1982) Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. *J. Clin. Pharmacol.*, 32(3): 231–241.

Lamb C., Cantrell J.A. (1995) Asthma patients' usage of over-the-counter medicines and complementary remedies. *Pharm. J.*, 254: 802–804.

Leako S.M., Louik C., Vazina R.M., Mitchell A.A. (2002) Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics*, 109(2): E20.

Leako S.M., Mitchell A.A. (1995) An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA*, 273(12): 929–933.

Stidler J., Frey B., Beerliocher K. (1990) A double-blind comparison of ibuprofen and

paracetamol in juvenile pyrexia. *Br. J. Clin. Pract. Suppl.*, 70: 22–25.

Wilson P.D., Galletta G., Braden N.J., Alexander L. (1989) Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 46(1): 9–17.

Публікація підготовлена за матеріалами: Гоше Н.А. (2003) Ефективність і безпека ібупрофену при лихоманці у дітей.

Спеціальна Медицина, 5(9):

http://www.ccsa.com.ua/article/14268

Получено 22.05.2013

Інформація для професійної діяльності медичних фармацевтичних працівників.

Ибупрофен® для дітей

Р.с. № UA/8233/01/01 от 23.08.2012 г.; № UA/7914/01/01 от 23.08.2012 г.; № UA/6642/02/01 от 04.04.2008 г. Склад: суспензія для перорального застосування з апельсиновим смаком, що містить ібупрофену 100 мг/5 мл; суспензія для перорального застосування з клубничним смаком, що містить ібупрофену 100 мг/5 мл; супозиторії ректальні, що містять ібупрофену 60 мг. Фармакофармацевтична група. Нестероїдні протизапальні препарати. Код АТС. M01A E01. Фармакологічні властивості. Сприяє анальгезуючому, жаропонижувальному та протизапальному діянню, інгібує агрегацію тромбоцитів. Механізм дії пов'язаний з інгібуванням синтезу простагландинів – медіаторів болю, запалення та температурної реакції. Показання. Симптоматичне лікування

при лихоманці та болю різного генезу (включаючи лихоманку після інвазій, гострі респіраторні вірусні інфекції, грип), біль при прориванні зубів, біль після ушкодження зуба та інші види болю, в тому числі запального генезу). Побічні ефекти. Гіперчутливість може проявлятися в формі неспецифічної алергічної реакції та анафілаксії, обструкції бронхіальної астми, бронхоспазму, різноманітної свербіжності на шкірі. Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, дискомфорт или боль в эпигастриальной области, спазматические действия, возможно обострение или развитие хронической болезни желудка, кровотечения; со стороны нервной системы: головная боль, головокружение; со стороны органов кровообращения: анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения; со стороны мочеполовой системы: нарушение функции почек. Полная информация о лекарственных свойствах содержится в инструкции для медицинского применения.

Реферативна Інформація

Нарушение дыхания во сне у беременных может приводить к развитию гестационного сахарного диабета



Гестационный сахарный диабет и артериальная гипертензия значительно чаще развиваются у женщин с нарушением дыхания во сне в период беременности — к такому выводу пришли ученые из Университета МакГилла (McGill University), Монреаль, Канада, под руководством доктора Сашмиты Памиди (Sushmita Pamidi). Кроме того, исследователи обратили внимание на то, что у женщин, у которых в период беременности отмечались признаки

нарушения дыхания во сне, чаще рождаются дети с недостаточной массой тела.

Нарушение дыхания во время сна, в частности храп, отмечают более 1/3 беременных в III триместр. Механизм данного явления связан с увеличением массы тела, отеками и гормональными изменениями, однако точная этиология его до сих пор остается неясной.

Цель данного исследования — изучение вероятности неблагоприятных исходов беременности у женщин с нарушением дыхания во сне. Для этого авторы исследования провели систематический обзор, в который вошла 31 работа: 16 были посвящены наличию взаимосвязи между нарушением дыхания во сне и гестационной артериальной гипертензией/преэклампсией, 7 — с гестационным сахарным диабетом, оставшиеся — с недостаточной массой тела при рождении.

Ученые выявили, что скорректированный относительный риск возникновения гестационной артериальной гипертензии у беременных с расстройством дыхания во время сна составил 2,34 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,80–3,08), гестационного сахарного диабета — 1,83 (95% ДИ 1,29–2,37), рожде-

ния ребенка с недостаточной массой тела — 1,34 (95% ДИ 1,09–1,66).

В ходе 6 исследований, включенных в обзор, сравнивали индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) у беременных с нарушением дыхания во сне и здоровых женщин. В 4 работах исследователи отметили значительное повышение ИАГ у беременных со случаями расстройства дыхания. В 2 небольших исследованиях отмечена взаимосвязь между наличием у беременной нарушения дыхания во сне и развитием у нее гестационного сахарного диабета или рождения ребенка с недостаточной массой тела.

Авторы исследования пришли к выводу о наличии взаимосвязи между случаями апноэ во сне и развитием гестационной артериальной гипертензии и сахарного диабета. Они подчеркнули, что влияние нарушения дыхания во сне на рождение детей с недостаточной массой тела является не настолько выраженным и требует дальнейшего изучения.

В целом ученые отметили, что на сегодняшний день по данной теме проведено слишком мало наблюдательных исследований для того, чтобы делать окончательные выводы. Тем не менее, они полагают, что выявленные ими ассоциации станут хорошим стимулом для проведения крупных когортных исследований и даже интервенционных клинических испытаний.

Комментируя данную работу, доктор Грейс В. Пиен (Grace W. Plien), сопредседатель раздела стендовых докладов Международной конференции Американского торакального общества (American Thoracic Society — ATS), подчеркнула, что поднятые вопросы являются чрезвычайно актуальными, учитывая противоречивость результатов, полученных как в ходе метаанализов, так и при проведении небольших исследований.

Bankhead C. (2013) Pregnancy risks with sleep-disordered breathing. *MedPage Today*, May 24 (www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ATS/39406).

Pamidi S., Pinto L., Miao I. et al. (2013) Maternal sleep-disordered breathing and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *ATS 2013, Abstract A5941*.

Юлія Коваленко