

Ю.В. Марушко, Н.С. Бойко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Досвід застосування препарату Нурофен® для дітей у педіатричній практиці

Стаття містить огляд літератури та результати власного дослідження ефективності та безпеки застосування ібупрофену при фебрильній лихоманці на тлі гострих респіраторних інфекцій у дітей. Отримані дані дають підстави для рекомендації застосування ібупрофену як швидко- і тривалодіючого жарознижувального препарату при гострих респіраторних інфекціях у дітей, включаючи стан із супутніми симптомами інтоксикації.

**Ключові слова:** ібупрофен, діти, лихоманка.

### Вступ

Лихоманка — одна з найпоширеніших причин звернення до педіатра. Згідно з даними Американської академії педіатрії (American Academy of Pediatrics — AAP), причиною близько 1/3 педіатричних консультацій є лихоманка у дітей. У Великій Британії 10–20% звернень до відділень дитячої невідкладної допомоги зумовлено наявністю лихоманки із гіпертермічним синдромом (Nijman R.G. et al., 2013). У США щороку реєструють понад 25 млн звернень з приводу гіпертермії в дітей. Це при тому, що, згідно з даними статистичних досліджень, 60–80% випадків підвищення температури тіла у дитини батьки купірують жарознижувальними препаратами самостійно, без залучення медичної допомоги (Craig J.C. et al., 2010). Наведені епідеміологічні дані підтверджують важливість цього симптому в практиці лікаря-педіатра та лікаря загальної практики — сімейної медицини.

Тотальна поширеність лихоманки як скарги не зменшує настороженості, з якою має ставитися лікар до дитини з цим проявом, що зумовлено неспецифічністю лихоманки як симптому. Її наявність характерна для інфекційних, аутоімунних, аутозапальних, онкологічних, неврологічних і навіть психічних захворювань. Проте, незважаючи на широкий спектр хвороб, що супроводжуються підвищенням температури тіла, лихоманка сама по собі значно порушує загальний стан і самопочуття дитини, знижуючи комплаєнс, тому ефективне симптоматичне її лікування — важлива складова комплексної терапії хворих.

Перше питання, з яким стикається практикуючий лікар-педіатр при обстеженні дитини з підвищеною температурою тіла — це інтерпретація термометрії. Відзначимо, що чутливість і специфічність батьківської скарги «на дотик дитина горить» становить до 75–85% випадків діагностики лихоманки. Що стосується інструментального виміру температури тіла, то, згідно з рекомендаціями AAP, термометрію у дітей віком до 3 міс слід проводити ректально, від 3 міс до 3 років — ректально або аксиллярно, 4–5 років — ректально, орально або аксиллярно, старше 5 років — орально або аксиллярно (Криво-

пустов С.П., 2010). При цьому лихоманкою прийнято вважати ректальну температуру тіла у дітей віком до 3 міс >38,0 °C; від 3 міс до 2 років — >38,3 °C; старше 2 років — >38,0 °C. Підвищення температури тіла при аксиллярному вимірюванні констатують при показнику >37,2 °C.

Для правильної діагностики причин лихоманки лікар повинен знати її патогенез, що дозволяє окреслити коло діагностичного пошуку при цьому симптомі. Підвищення температури тіла виникає через переважання теплопродукції над тепловіддачею. Теплопродукція відбувається завдяки процесам катаболізму в організмі (зокрема в печінці), м'язового термогенезу (скоротливий термогенез у вигляді тремтіння або під час фізичної роботи), підвищення продукції катехоламінів та гормонів щитоподібної залози. Тепловіддача відбувається шляхами конвекції (випаровування рідини з поверхні шкіри при потінні), радіації (інфрачервоне випромінювання теплих шкірних покривів) і теплопровідності (охолодження шкіри та слизової оболонки при контакті із середовищем із нижчою температурою, залежить від температури оточуючих предметів та повітря, об'ємної швидкості кровотоку в судинах шкіри, яка регулюється їх тонусом). Терморегуляторний центр у довгастому мозку під контролем гіпоталамуса регулює співвідношення зазначених процесів, підтримує температуру тіла на рівні константи. Найчастішими причинами, що призводять до зміщення установочної точки термостату довгастого мозку в бік підвищення температури, є дія на центр терморегуляції прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1 та -6, фактора некрозу пухлини- $\alpha$ ). Підвищення їх рівнів відбувається при інфекційному, аутоімунному, аутозапальному, пухлинному процесах. До зміщення установочної точки термостату також призводить гіперпродукція деяких гормонів, метаболічні та електролітні порушення. Усі наведені фактори викликають локальне підвищення концентрації простагландинів у терморегуляторному центрі, що призводить до зсуву встановленої температурної межі. Зниження місцевого синтезу простагландинів у гіпоталамусі та терморегуляторному центрі

є механізмом антипіретичної дії більшості жарознижувальних препаратів.

Підсумовуючи етіопатогенетичні механізми лихоманки, зазначимо, що остання може бути наслідком інфекцій, вакцинації, тканинних ушкоджень (травма, опік), злоякісних захворювань (лейкемія, лімфома, метастазуючі онкологічні захворювання), прийому деяких лікарських засобів (медикаментозна лихоманка), дифузних хвороб сполучної тканини, гранулематозних (саркоїдоз), ендокринних (тиреотоксикоз, феохромоцитома), метаболічних (уремія, подагра), генетичних (сімейна середземноморська лихоманка) захворювань, порушень неврологічного та психосоматичного характеру, мати постопераційний та інший генез (Кривопустов С.П., 2010).

При лихоманці в дитини не слід забувати про заходи, спрямовані на підвищення рівня комфорту та її переносимості дитиною, що сприяє мінімізації можливості розвитку побічних ефектів високої температури тіла. Педіатр повинен звернути увагу батьків на такі ознаки переносимості лихоманки дитиною, як рівень активності, апетит, моніторинг адекватного споживання рідини. Згідно з рекомендаціями AAP, поліпшення рівня комфортного самопочуття дитини має бути первинною метою для прийому жарознижувальних засобів.

Зловживання антипіретиками є діагностично протилежною проблемою, з якою також стикаються педіатри. Підвищення температури тіла у дитини не завжди потребує корекції. Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (1993) та Національної програми щодо корекції лихоманки у дітей раннього віку з гострими респіраторними інфекціями, антипіретики слід призначати дітям:

- без обтяжуючих обставин віком старше 3 міс у разі температури тіла >38,5–39,0 °C та/чи дискомфорту, ломоти у м'язах і головному болю;
- із фебрильними судомою в анамнезі при температурі тіла >38,0–38,5 °C;
- що страждають тяжкими захворюваннями серця, легень, центральної нервової системи при температурі тіла >38,0 °C;
- у віці <3 міс при температурі тіла >38,0 °C.

В Україні традиційно притримуються нижченаведених клінічних показань для призначення антипіретичної терапії: температура тіла у дитини  $>38,5$  °C, у дітей із обтяжувальними обставинами (фебрильні судоми в анамнезі, супутні захворювання центральної нервової та серцево-судинної систем тощо) —  $>38,0$  °C.

Лікарям слід звернути увагу на типові помилки, які допускають батьки при застосуванні антипіретиків. Чимало з них дають дитині антипіретики, незважаючи на субфебрильну чи взагалі нормальну температуру тіла. Такий прийом жарознижувальних препаратів створює зайве навантаження лікарськими засобами на організм дитини. Інколи це може також призводити до стертої картини основного захворювання, що спричиняє невчасну діагностику тяжких бактеріальних інфекцій. Крім того, згідно зі статистичними даними, до 50% батьків вважають температуру тіла  $<38$  °C високою, 25% дають дітям антипіретики при температурі тіла  $<37,8$  °C, 70–80% вважають, що підйом температури тіла  $>40$  °C викликає ураження головного мозку, 85% повідомляли, що будили дітей спеціально для того, аби дати антипіретик, 50% дають дітям антипіретики в неправильних дозах. Зокрема, у США в період 1990–1998 рр. щорічно реєстрували в середньому по 56 тис. звернень до відділень швидкої медичної допомоги з приводу передозування препаратів парацетамолу, у Франції протягом 2006 р. 9,8% ненавмисних отруєнь у дітей відбулися внаслідок значного перевищення дози парацетамолу (Taylor R.R. et al., 2013).

На сьогодні Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує застосовувати у дітей ібупрофен та парацетамол як жарознижувальні препарати. Для лікаря-практика постає питання вибору між цих двох засобів. Звернемося до даних доказової медицини для відповіді на це питання. D.A. Perrott та співавтори (2004) провели метааналіз 17 порівняльних досліджень ефективності ібупрофену та парацетамолу у дітей із лихоманкою та болем. При цьому у стандартному дозуванні (5–10 та 10–15 мг/кг на дозу для ібупрофену та парацетамолу відповідно) виявлено більш виражену антипіретичну дію ібупрофену на 2-й, 4-й та 6-й години після прийому разової дози. A.D. Nay та співавтори (2009) провели рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження щодо застосування ібупрофену та парацетамолу в 3746 дітей із лихоманкою. Через 4 год після застосування препаратів час, протягом якого зберігалася нормальна температура тіла, в середньому становив 116 та 157 хв для парацетамолу та ібупрофену відповідно. Час до нормалізації температури тіла після прийому лікарських засобів становив в середньому 71 та 42 хв відповідно. Нормальну активність і сон відзначали у 58 та 50% дітей, які приймали ібупрофен, проти відповідно 40 та 37% дітей, у яких застосовували парацетамол. Автори підсумували, що для лікування дітей із лихоманкою препаратом першого ряду є ібупрофен.

Таким чином, швидкість і тривалість дії ібупрофену виявилися кращими порівняно з іншими антипіретиками. Раніше швидкість

жарознижувального ефекту ібупрофену вже продемонстрована в дослідженні F. Pelep та співавторів (1998), за результатами якого зниження температури тіла у хворих відзначали вже через 15 хв після прийому препарату. Тривалість жарознижувального ефекту після прийому ібупрофену в дозі 10 мг/кг становила, за даними цього дослідження, до 10–12 год незалежно від початкового рівня лихоманки. Більш тривалий антипіретичний ефект ібупрофену порівняно з парацетамолом знаходить відображення у рекомендованій частоті застосування препаратів. Так, стандартне дозування парацетамолу становить 10–15 мг/кг кожні 4–6 год (до 4 разів на добу), тоді як ібупрофен використовують у дозі 5–10 мг/кг кожні 6–8 год (до 3 разів на добу) — очевидна різниця в навантаженні лікарським препаратом та зручності прийому.

Важливою характеристикою ібупрофену, поряд із жарознижувальною, є також наявність протизапальної та знеболювальної дії. При такій патології, як гострий середній отит, гострий тонзиліт, гострий фарингіт, афтозний стоматит, а також при підвищенні температури тіла на фоні прорізування зубів, важливе значення має усунення місцевого больового синдрому, який додатково приносить страждання дитині та порушує такі фізіологічні процеси, як прийом їжі та рідини, задає додаткової тривоги батькам. Завдяки системному блокуванню циклооксигенази-2 ібупрофен пригнічує пов'язаний із місцевим запальним процесом больовий синдром. Так, Шотландська міжколегіальна мережа клінічних рекомендацій (Scottish Intercollegiate Guidelines Network — SIGN, 2010) зазначає, що ібупрофен можна застосовувати в дітей та дорослих із болем в горлі з метою знеболення. Загальноамериканські рекомендації щодо гострого тонзиліту та аденоїдних вегетацій рекомендують ібупрофен як один із препаратів першої лінії для купірування болю в горлі та лихоманки при лікуванні гострого тонзиліту (Gonzalez C.T. et al., 2012). Таким чином, ібупрофен можна вважати препаратом першої лінії для купірування лихоманки та супутнього больового синдрому в дітей.

Застосування будь-яких препаратів у педіатричній практиці поряд з ефективністю потребує наявності належного профілю безпеки. Метааналіз 24 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень показав відсутність достовірної різниці в переносимості та профілі безпеки застосування ібупрофену, парацетамолу та плацебо (Southey E.R. et al., 2009). S.M. Lesko, A.A. Mitchell у 1995 р. провели рандомізоване мультицентрове подвійне сліпе дослідження щодо порівняння ймовірності госпіталізації з приводу шлунково-кишкової кровотечі, ниркової недостатності чи анафілаксії, синдрому Рейе у дітей на фоні короткострокового прийому ібупрофену та парацетамолу, яке включало 84 192 учасники. Результати показали, що ризик наведених ускладнень був зівставним та не підвищеним при короткотривалому застосуванні ібупрофену. Таким чином, результати двох масштабних високоякісних із позицій доказової медицини досліджень із різницею

більше 10 років довели безпеку застосування ібупрофену в педіатричній практиці.

На вітчизняному фармацевтичному ринку повагою дитячих лікарів користується препарат ібупрофену Нурофен® для дітей («Reckitt Benckiser Healthcare International», Велика Британія), який широко застосовують при лихоманці та больовому синдромі в педіатричній практиці. Нурофен® для дітей випускають у формі суспензії для перорального застосування в дозі 100 мг/5 мл по 100 мл у флаконі. Цю форму застосовують у дітей віком від 3 міс до 12 років з масою тіла не менше 5 кг в разовій дозі 5–10 мг/кг із максимальною добовою дозою 20–30 мг/кг та кратністю прийому до 3 разів на добу. Крім того, випускають ректальні супозиторії Нурофен® для дітей у дозі 60 мг. У пацієнтів віком старше 6 років застосовують Нурофен® у таблетках в дозі 200 мг, після 12 років можна застосовувати Нурофен® Форте у формі таблеток по 400 мг по 1 таблетці за потребою до 3 разів на добу.

Мета дослідження — оцінка ефективності та безпеки застосування ібупрофену у дітей із гострими респіраторними захворюваннями, що супроводжуються лихоманкою та синдромом інтоксикації.

### Об'єкт і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 50 дітей, хворих на гострі респіраторні інфекції: 28 (56,0±7,0%) хлопчиків та 22 (44,0±7,0%) дівчинки. Середній вік хворих становив 3,2±0,1 року (1–5 років).

У всіх хворих на момент потрапляння до стаціонару визначено фебрильну лихоманку (в середньому 38,8±0,06 °C). Помірною виражену інтоксикацію відзначено у 47 (94,0±3,4%), виражену — у 3 хворих. Загальна слабкість була наявна у всіх хворих, біль у м'язах — у 27 (54,0±7,0%), зниження апетиту — у 42 (84,0±5,2%), негативна поведінка, що утруднювала встановлення контакту з медичним персоналом — у 18 (36,0±6,8%) дітей.

У всіх хворих відзначали катаральний синдром у вигляді прозорих виділень з носа, його закладення, гіперемії слизової оболонки ротоглотки, у 12 (24,0±6,0%) дітей — біль у горлі, збільшення в розмірах та гіперемію піднебінних мигдаликів. 15 (30,0±6,5%) пацієнтів скаржилися на продуктивний кашель, у 12 (24,0±6,0%) дітей при аускультативній відзначали жорстке дихання, симетричні сухі басові та/чи вологі великопухирцеві хрипи в легенях, у 3 (6,0±3,4%) на фоні жорсткого дихання виявлено локальні зміни в легенях у вигляді крепітації та/чи дрібнопухирцевих вологих хрипів. Ознак дихальної недостатності у жодного пацієнта не виявлено.

В усіх випадках патологічної аускультативної картини проведено рентгенографію органів грудної клітки. У 3 (6,0±3,4%) випадках на рентгенограмі виявлено однібічні вогнищеві інфільтративні зміни легеневої тканини. Усім дітям проведено загальний аналіз крові та сечі. У 3 дітей із пневмонією виявлено лейкоцитоз ( $12,2 \cdot 10^9/л$ ;  $13,5 \cdot 10^9/л$ ;  $15,0 \cdot 10^9/л$ ), зсув лейкоцитарної формули вліво та підвищен-

ня швидкості осідання еритроцитів (18; 19 та 23 мм/год). В інших випадках у загальному аналізі крові або не спостерігали змін, або виявляли відносний лімфоцитоз (51 та 49% випадків відповідно).

На основі отриманих даних в усіх пацієнтів діагностовано гостру респіраторну вірусну інфекцію, гострий назофарингіт, з них у 12 (24,0±6,0%) — гострий тонзиліт, у 12 (24,0±6,0%) — гострий простий бронхіт, у 3 (6,0±3,4%) — однобічну вогнищеву пневмонію.

Пацієнтам із пневмонією призначено антибіотикотерапію, пробіотики, муколітичну та інгаляційну терапію, дренажний масаж, в інших випадках — противірусну терапію, за наявності гострого простого бронхіту — додатково муколітичну та інгаляційну терапію. В усіх випадках при потрапінні в стаціонар із жарознижувальною метою призначений ібупрофен (суспензія Нурофен® для дітей) в дозі 5–10 мг/кг маси тіла (середня доза — 8,7±0,02 мг/кг). Застосування ібупрофену у зазначеній дозі продовжували за потребою 2–3 рази на добу протягом в середньому 3,1±0,02 дня.

Для визначення ефективності ібупрофену як жарознижувального препарату нами оцінене середнє значення температури тіла у хворих через 15 хв після його прийому. Це значення становило 38,3±0,07 °C проти 38,8±0,06 °C до призначення препарату (p<0,001). Отримані дані вказують на те, що застосування ібупрофену достовірно знизило середні показники температури тіла у хворих із лихоманкою вже на 15-й хвилині після прийому препарату. Нами також оцінено кількість пацієнтів із нормальною температурою тіла (або зниженою на >1,5 °C) через 1; 3; 6; 8 та 12 год після прийому ібупрофену (табл. 1). Наведені дані свідчать, що ібупрофен ефективний у всіх випадках для нормалізації (зниження) температури тіла протягом 6 год, у більшості (82%) випадків нормотермія (знижена на 1,5 °C температура тіла) підтримується протягом 8 год після прийому препарату, а у 26% пацієнтів відсутність лихоманки спостерігають навіть через 12 год після його застосування. Таким чином, у ¼ пацієнтів контроль лихоманки можливий при частоті прийому ібупрофену 2 рази на добу.

Динаміку симптомів, пов'язаних із синдромом лихоманки та інтоксикації, протягом 1-ї доби після прийому ібупрофену наведено в табл. 2. Як видно, прийом ібупрофену про-

тягом 1-ї доби достовірно (p<0,001) знижував частоту скарг на загальну слабкість, зниження апетиту та відчуття ломоти в м'язах, що покращувало загальне самопочуття дітей. Відзначимо наявність у ½ хворих на фоні лихоманки та інтоксикації негативної поведінки. Застосування ібупрофену достовірно (p<0,001) знижувало частоту цього прояву, позитивно впливаючи на контакт таких дітей із батьками, медичним персоналом. Виявлені особливості змін поведінки таких дітей під впливом покращання загального самопочуття після застосування ібупрофену підвищують комплаєнс, що вкрай важливо при лікуванні дітей раннього віку.

Короткотривалий курс застосування ібупрофену з жарознижувальною метою у дітей із лихоманкою є безпечним: побічний ефект при його прийомі виявлений лише у 1 (2,0±2,0%) дитини на 3-тю добу лікування, що проявилось у вигляді короткотривалого диспептичного синдрому (нудота та біль у ділянці епігастрія, що зникли самостійно).

### Висновки

1. Нурофен® для дітей вже через 15 хв після застосування достовірно знижує середні показники температури тіла у дітей, хворих на гостру респіраторну інфекцію із фебрильною лихоманкою. Нормалізація температури тіла після прийому препарату в переважній більшості випадків триває до 8 год, а у ¼ — до 12 год.

2. Застосування препарату Нурофен® для дітей достовірно знижує частоту таких проявів інтоксикації, як загальна слабкість, зниження апетиту, відчуття ломоти в м'язах та негативна поведінка.

3. Побічні ефекти при прийомі препарату Нурофен® для дітей є поодинокими, його застосування у дітей є безпечним.

### Список використаної літератури

- Кривоустов С.П. (2010) Лихорадка у дітей. Дитячий лікар, 4: 10–15.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (2010) Ведення пацієнтів з болем у горлі та показання до тонзилектомії. Рекомендації SIGN. Дитячий лікар, 4: 66–68.
- Craig J.C., Williams G.J., Jones M. et al. (2010) The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. BMJ, 340: c1594.

Gonzalez C.T., Butron J.L.M., Fernandez L.A.M. et al. (2012) Pan American Guideline on Tonsillitis and Adenoid Hypertrophy. Otolaryngol Head Neck Surgery, 147(2): 234.

Hay A.D., Redmond N.M., Costelloe C. et al. (2009) Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. Health Technol. Assess., 13(27): 1–163.

Lesko 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.

Nijman R.G., Vergouwe Y., Thompson M. et al. (2013) Clinical prediction model to aid emergency doctors managing febrile children at risk of serious bacterial infections: diagnostic study. BMJ, 346: f1706.

Pelen F., Verriere F., Cournot A., Lasfargues G. (1998) Treatment of Fever: monotherapy with ibuprofen. Ibuprofen pediatric suspension containing 100mg/5ml, Multicentre acceptability study conducted in hospital. Ann. Pédiatr., 45(10): 719–728.

Perrott D.A., Piira T., Goodenough B., Champion G.D. (2004) Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 158(6): 521–526.

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., 25(9): 2207–2222.

Taylor R.R., Hoffman K.L., Schniedewind B. et al. (2013) Comparison of the quantification of acetaminophen in plasma, cerebrospinal fluid and dried blood spots using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J. Pharm. Biomed. Anal., 83: 1–9.

### Опыт применения препарата Нурофен® для детей в педиатрической практике

Ю.В. Марушко, Н.С. Бойко

**Резюме.** В статье представлен обзор литературы и результаты собственного исследования эффективности и безопасности применения ибупрофена при фебрильной лихорадке на фоне острых респираторных инфекций у детей. Полученные данные дают основания для рекомендации применения ибупрофена в качестве быстро- и длительнодействующего жаропонижающего средства при острых респираторных инфекциях у детей, включая состояние с сопутствующими симптомами интоксикации.

**Ключевые слова:** ибупрофен, дети, лихорадка.

### Experience of using Nurofen® for children in pediatric practice

Yu.V. Marushko, N.S. Boyko

**Summary.** The article provides an overview of literature and own data of efficacy and safety of ibuprofen use in children with acute respiratory infections and febrile fever. These data give grounds to recommend ibuprofen as a quick and long acting antipyretic drug in children including those with concomitant symptoms of intoxication.

**Key words:** ibuprofen, children, fever.

Одержано 04.03.2014

**Таблиця 1** Динаміка кількості хворих із нормальною (зниженою) температурою тіла після прийому ібупрофену залежно від часу

Пацієнти із нормальною (зниженою) температурою тіла	Час після прийому препарату, год				
	1	3	6	8	12
Абсолютна кількість	47	50	50	41	13
Частка пацієнтів, %	94	100	100	82	26

**Таблиця 2** Динаміка симптомів, пов'язаних із синдромом лихоманки та інтоксикації, протягом 1-ї доби після прийому ібупрофену

Симптоми	Кількість хворих, %	
	До застосування ібупрофену	Протягом 1-ї доби після прийому ібупрофену
Загальна слабкість	100	12,0±4,6*
Зниження апетиту	84,0±5,2	24,0±6,0*
Негативна поведінка	36,0±6,8	10,0±4,2*
Відчуття ломоти в м'язах	54,0±7,0	0*

\*Достовірна різниця порівняно із показником до застосування терапії (p<0,001).