

Ю.В. Марушко, І.І. Гарбар

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

## Безпека застосування ібупрофену в педіатричній практиці

*Ібупрофен є ефективним жарознижувальним та анальгетичним препаратом, який, на відміну від парацетамолу, чинить також протизапальну дію. Ібупрофен має хорошу переносимість та профіль безпеки при застосуванні в педіатричній практиці, в тому числі при бронхіальній астмі, гострому обструктивному бронхіті. Дані щодо зв'язку між прийомом ібупрофену та розвитком некротичного фасциїту у дітей на фоні гострих вірусних інфекцій (вітряна віспа) не підтвержені доказово.*

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

Згідно з даними Американської академії педіатрії (American Academy of Pediatrics), близько 1/3 всіх випадків звернення батьків до педіатра відбуваються з приводу лихоманки у дитини. За результатами дослідження R.G. Nijman та співавторів (2013), у Великобританії 10–20% звернень до відділення дитячої невідкладної допомоги зумовлено появою у дітей лихоманки із гіпертермічним синдромом. У США понад 25 млн на рік звернень батьків реєструють з приводу гіпертермії в дітей. Цікавим є те, що при цьому, згідно зі статистичним дослідженням J.C. Craig та співавторів (2010), у 60–80% випадках лихоманки батьки дають дитині жарознижувальний препарат без консультації з лікарем-педіатром або лікарем загальної практики — сімейної медицини. Вітчизняні педіатри з власного досвіду знають, що антипіретики наявні в аптечці майже в кожній родині та застосовуються батьками на власний розсуд, інколи навіть при субфебрильній температурі тіла у дитини. Таким чином, лихоманка є однією з найпоширеніших скарг батьків та причин звернення за педіатричною допомогою.

Низка поширених захворювань дитячого віку супроводжується, крім лихоманки, больовим синдромом, що потребує призначення анальгетичної терапії. Так, купірування болю може бути необхідним при гострому фарингіті та тонзиліті, гострому середньому отиті, афтозному стоматиті. При грипі виражена міалгія та артралгія можуть потребувати застосування анальгетичних препаратів. Таким чином, анальгетики та антипіретичні засоби займають провідне місце в списку лікарських засобів, що найбільш часто призначають дітям. На сьогодні Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує застосовувати ібупрофен та парацетамол як жарознижувальні та анальгетичні препарати у дітей.

Протягом останніх десятиріч проведено багато рандомізованих досліджень та метааналізів порівняння ефективності ібупрофену та парацетамолу у дітей із лихоманкою. D.A. Perrott та співавтори (2004) провели метааналіз 17 досліджень порівняння ефективності ібупрофену та парацетамолу у дітей із лихоманкою та больовим синдромом.

Встановлено, що ібупрофен у дозі 5–10 мг/кг маси тіла є ефективнішим антипіретиком, ніж парацетамол у дозі 10–15 мг/кг на 2-гу, 4-ту та 6-ту годину після прийому.

A.D. Nay та співавтори (2009) провели рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження PITCH за участю 3746 дітей з лихоманкою, яким застосовували парацетамол або ібупрофен в стандартному дозуванні. Тривалість періоду з показниками температури тіла <37,2 °C протягом 4 год спостереження після призначення препаратів у середньому становила 116,2 та 157,2 хв для парацетамолу та ібупрофену відповідно. При прийомі парацетамолу відзначали нормалізацію температури тіла в середньому лише через 71 хв, тоді як при прийомі ібупрофену температура тіла нормалізувалася через 42,2 хв. Нормалізацію денної активності та нічного сну відзначали відповідно у 58 та 50% дітей, що прийняли ібупрофен, проти 40 та 37%, у яких застосовували парацетамол. Автори підсумували, що для лікування дітей із лихоманкою як препарат першого вибору рекомендувано ібупрофен. Таким чином, на основі вищезазначеного нашу увагу привертає застосування саме ібупрофену як антипіретика першої лінії у дітей із лихоманкою.

У 1962 р. препарат вперше синтезований S. Adams і J. Nicholson у лабораторіях компанії «Boots» (Великобританія). У 1983 р. Нурофен® компанії «Boots» — оригінальний препарат ібупрофену — отримав статус безрецептурного препарату. З 2006 р. права на торгову марку Нурофен® належать компанії «Reckitt Benckiser Healthcare International».

Ібупрофен блокує циклооксигеназу як в структурах центральної нервової системи, так і у вогнищі запалення (периферичний механізм), що зумовлює його не тільки антипіретичний, але і протизапальний ефект. У результаті зменшується фагоцитарна продукція медіаторів гострої фази запалення, у тому числі й інтерлейкіну-1 (ендогенного пірогену). Зниження концентрації інтерлейкіну-1 також сприяє нормалізації температури тіла. Ібупрофен проявляє подвійну безпечну дію — периферич-

ну та центральну. Знеболювальна дія препарату є дозозалежною, проявляється вже в дозі 5 мг/кг і більш виражена, ніж у парацетамолу. Зниження інтенсивності болю після застосування препарату в початковій дозі відмічають через 30–60 хв, максимальну дію спостерігають через 1,5–2 год. Тривалість знеболювального ефекту становить 4–8 год. Це дозволяє ефективно застосовувати ібупрофен при низькій та помірній інтенсивності болю в горлі, болю при тонзиліті, гострому середньому отиті, зубному болю, болю при прорізуванні зубів у немовлят, а також для купірування поствакцинальних реакцій. Таким чином, ібупрофен із упевненістю можна рекомендувати як препарат першого вибору при больовому синдромі.

На вітчизняному фармацевтичному ринку оригінальний ібупрофен представлено торговою маркою Нурофен®, його широко застосовують для усунення лихоманки та больового синдрому в педіатричній практиці. Нурофен® для дітей випускають у формі суспензії для перорального застосування в дозі 100 мг/5 мл у флаконах по 100 мл. Оскільки на аптечній полиці є багато генеричних препаратів різної якості, рекомендується звертати увагу на вікові межі при призначенні лікарських засобів цієї категорії. Так, Нурофен® для дітей рекомендовано для застосування у дітей віком від 3 міс до 12 років з масою тіла не менше 5 кг у разовій дозі 5–10 мг/кг (максимальна добова доза — 20–30 мг/кг; кратність прийому — до 3 разів на добу). Крім того, Нурофен® випускають у формі ректальних супозиторіїв для дітей віком від 3 міс до 2 років, який містить 60 мг ібупрофену. Дітям у віці >6 років можна рекомендувати Нурофен® в таблетках по 200 мг, а у віці >12 років — Нурофен® Форте в таблетках по 400 мг (по 1 таблетці за потребою до 3 разів на добу) (Компендиум — лекарственные препараты, 2013).

Традиційним для педіатрів питанням, що не поступається важливістю проблематиці ефективності препарату, є його безпека застосування у дітей. Тому в огляді ми зробимо акцент на обговоренні безпеки та переносимості ібупрофену в педіатричній практиці.

Нагадаємо, що E.R. Southey та співавтори (2009) провели систематичний огляд та метааналіз 24 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень безпеки та переносимості ібупрофену та парацетамолу при лихоманці та/чи больовому синдромі у дітей. Результати показали, що профіль безпеки та переносимості ібупрофену, парацетамолу та плацебо не відрізнялися за частотою виникнення небажаних реакцій, а саме гастроінтестинальних симптомів, загострення бронхіальної астми чи ураження нирок.

У рандомізованому дослідженні S.M. Lesko, A.A. Mitchell (1995) за участю 84 192 дітей, які отримували короткостроково ібупрофен (в дозі 5 чи 10 мг/кг на прийом) або парацетамол (12 мг/кг на прийом), вивчали можливу частоту госпіталізації з приводу шлунково-кишкових кровотеч, ниркової недостатності або анафілактичних реакцій. Загалом частота виникнення перелічених серйозних побічних ефектів, що становлять загрозу для життя або потребують лікування хворих в стаціонарних умовах, достовірно не відрізнялася серед представлених груп. Так, частота шлунково-кишкових кровотеч при прийомі ібупрофену становила 7,2/100 тис. дітей та не мала достовірної різниці (була зіставною) порівняно з хворими, що отримували парацетамол. Інших ускладнень терапії, таких як анафілактичні реакції, розвиток гострої ниркової недостатності або синдрому Рея, не відзначали. Подібні дані представлено E. Ashraf та співавторами (1999) у дослідженні ефективності та безпеки застосування ібупрофену або парацетамолу у 41 810 дітей. Випадків анафілактичних реакцій, гострої ниркової недостатності, синдрому Рея та некротичного фасциїту не виявлено.

Некротичний фасциїт є загрозливим для життя бактеріальним захворюванням м'яких тканин, збудниками якого є *Streptococcus pyogenes* (разом зі змішаною аеробною та анаеробною мікрофлорою) або *Clostridium perfringens*, які уражають поверхневу і глибоку фасції та підшкірну жирову клітковину. Некротичний фасциїт при поширенні викликає ураження кровоносних та лімфатичних судин, залучених м'яких тканин та призводить до сепсису та інфекційно-токсичного шоку. Захворювання має дуже високу летальність — 20–80%.

У 1990-х роках з'явилися поодинокі повідомлення про випадки розвитку некротичного фасциїту при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) як антипіретиків у дітей із вітряною віспою. Це ускладнення пояснювали як результат інгібування циклооксигенази-2 цією групою препаратів із наслідком — зниженням локального імунного захисту в місцях ураження шкіри, що могло призводити до приєднання вторинної бактеріальної інфекції м'яких тканин. Проте, якщо проаналізувати наявну на сьогодні доказову базу зв'язку застосування НПЗП у дітей з вітряною віспою, зокрема ібупрофену та парацетамолу, то результати досліджень є різномірними.

Так, S.M. Lesko та співавтори (2001) провели порівняння стану 52 дітей з вітряною віспою, що ускладнилася стрептоковою інфекцією м'яких тканин, та 172 пацієнтів із неускладненим захворюванням. Зв'язку між застосуванням ібупрофену та розвитком некротичного фасциїту при вітряній віспі у дітей не виявлено. Крім того, аналіз показав, що прийом парацетамолу асоціювався з дещо вищим ризиком розвитку некротизуючого ураження м'яких тканин у пацієнтів з вітряною віспою порівняно з дітьми, що приймали ібупрофен, хоча достовірної різниці не виявлено.

Більш раннє повідомлення D.M. Zerg та співавторів (1999), яке сколихнуло громадськість, про асоціацію прийому ібупрофену у пацієнтів дитячого віку з вітряною віспою з розвитком некротичного фасциїту, на відміну від вищевказаного дослідження, було ретроспективним і з невеликим обсягом вибірки пацієнтів (лише 19 випадків некротизуючої бактеріальної інфекції м'яких тканин та 29 пацієнтів контрольної групи). Причинних зв'язків у дослідженні не підтверджено: достовірність висновків сумнівна.

Інші опубліковані дослідження, в яких демонстрували зв'язок між застосуванням НПЗП у дітей із вітряною віспою та розвитком у них некротичного фасциїту, мають низький доказовий рівень (Dubos F. et al., 2008; Souyri C. et al., 2008). Таким чином, дані щодо зв'язку між прийомом ібупрофену і можливістю розвитку некротичного фасциїту у дітей із вітряною віспою на сьогодні є досить неоднорідними, що вказує на необхідність критичного погляду практикуючих лікарів на відповідність таких повідомлень/досліджень критеріям достовірності доказової бази, прийнятним у світовій медицині. До уваги слід брати тільки дослідження з підтвердженою достовірністю.

Важливим питанням є ризики, пов'язані з передозуванням жарознижувальних препаратів при їх застосуванні у дітей. У США кількість випадків передозування парацетамолу досягає 56 тис. на рік, госпіталізацій з цього приводу — 26 тис. на рік, а смерті — 450 на рік; при цьому в ~100 випадках із них прийом парацетамолу є випадковим. Що стосується передозування при прийомі парацетамолу та НПЗП, то важливою характеристикою у вказаній ситуації є терапевтичний індекс — показник діапазону безпечної дії лікарського засобу. Він являє собою відношення медіанної летальної токсичної дози до медіанної ефективної дози засобу. Препарати з нижчим терапевтичним індексом слід застосовувати з особливою обережністю через вищу ймовірність передозування, тоді як препарати з високим терапевтичним індексом вважають відносно безпечними. Варто зазначити, що ібупрофен має відносно високий терапевтичний індекс, який приблизно в 4 рази вищий, ніж у парацетамолу. Крім того, порівняно з парацетамолом ібупрофен має меншу токсичність при передозуванні та високий поріг безпеки, оскільки не утворює токсичних метаболітів (Мубаракшина О.А., 2009).

Передозування може відбутися випадково або навмисно (часто навмисне самоотруєння). K. Hawton, J. Fagg (1992) провели дослідження випадків застосування парацетамолу та НПЗП при спробах самогубства у дітей віком 10–19 років. Аналіз даних показав, що парацетамол часто застосовували з метою навмисного самоотруєння. Відмічено підвищення частоти навмисного передозування парацетамолу при спробах суїциду у підлітків: 23,4% випадків самоотруєння в період 1976–1977 рр., 31,1% — 1982–1983 рр. та 48,3% — 1988–1989 рр. E.R. Southey та співавтори (2009) не виявили у систематичному огляді джерел літератури на тему порівняння безпеки ібупрофену та парацетамолу спостережень, які б включали випадки суїцидальних спроб у підлітків при застосуванні ібупрофену.

Цікавими є дані щодо частоти виникнення гематологічних порушень при короткотривалому застосуванні ібупрофену та парацетамолу із жарознижувальною метою у дітей. У вищевказаному систематичному огляді E.R. Southey та співавторів (2009) виявлено лише одне дослідження, в якому представлено всього 8 випадків лейкопенії серед 55 785 дітей, що приймали ібупрофен, порівняно з 28 130 пацієнтами, які отримували парацетамол, в яких виникнення гематологічних порушень не відзначали. Виявлена різниця не була статистично значущою. Таким чином, частота розвитку порушень з боку системи крові при застосуванні парацетамолу та ібупрофену у дітей з лихоманкою є вкрай низькою.

Гепатотоксичність при прийомі анальгетиків та антипіретиків у педіатричній практиці також є важливим питанням, що впливає на профіль безпеки препарату та довіру до нього лікарів та пацієнтів. На жаль, у дуже рідкісних випадках застосування як парацетамолу, так і НПЗП може призводити до гострої печінкової недостатності. У цьому контексті цікавим є дослідження S.E. Gulmez та співавторів (2013), в якому серед 9479 дорослих пацієнтів, що були зареєстровані на трансплантацію печінки, у 301 виникла гостра печінкова недостатність після отруєння лікарськими засобами при виключенні інших причин. Серед них 40 осіб приймали НПЗП (ібупрофен, диклофенак, кетопрофен, німесулід), 192 — парацетамол. Аналіз показав, що частота гострої печінкової недостатності після прийому парацетамолу була вдвічі вищою за таку після застосування ібупрофену, диклофенаку, кетопрофену чи німесуліду, що зумовлено утворенням токсичних метаболітів парацетамолу. При цьому різниця в частоті розвитку вказаного ускладнення поміж окремими представниками групи НПЗП не виявили.

Поріг токсичності парацетамолу у дітей залишається нез'ясованим, але частіше всього йдеться про дозу 150–200 мг/кг. Слід враховувати істотну індивідуальну мінливість. Крім того, рівень токсичності парацетамолу при прийомі повторних доз або при тривалому застосуванні ще менш зрозумілий (MHRA, 2011).

Токсичність парацетамолу тісно пов'язана з його метаболізмом. У терапевтичних дозах він метаболізується переважно шляхом кон'югування з сульфатом та глюкуронідом. 5–10% препарату окиснюється під впливом цитохрому P450 з утворенням токсичного електрофільного метаболіту N-ацетил-p-бензохіноніміну, що знешкоджується глутатіоном та виводиться з сечею та жовчю. Зрілість систем цитохрому P450, за різними джерелами інформації, настає після 6–12-річного віку, що підвищує можливість токсичного ураження печінки у цей період. Ризик токсичності зростає при застосуванні препаратів, що впливають на активність цитохрому P450 (переважно CYP 2E1), відбувається індукція цього ізоферменту під впливом фенобарбіталу, фенітоїну, рифампіцину та ін., при порушеннях харчування. Тому має бути чітка настороженість практичного лікаря щодо контролю дозування препарату, його застосування у комбінації з вищевказаними препаратами, оскільки можливість гепатотоксичного впливу парацетамолу при цьому підвищується (Ушкалова Е., 2012).

Одним із захворювань, при яких потрібно з обережністю призначати НПЗП, є бронхіальна астма. Її підвид, так звана аспіринова астма, характеризується тим, що ця група препаратів, особливо ацетилсаліцилова кислота, провокує напади бронхоспазму. Причиною цього феномену є здатність неселективних блокаторів циклооксигенази до інгібування як 1-го, так і 2-го типу її ізоферменту. Це призводить до гіперпродукції лейкотрієнів, які відіграють ключову роль у розвитку бронхообструктивного синдрому алергічного генезу. Проте, окрім випадків істинної «аспіринової астми», підвищений ризик розвитку нападу бронхоспазму відзначають і у випадках інших типів бронхіальної астми на фоні прийому НПЗП.

Для виявлення відносного ризику виникнення бронхообструктивного синдрому у дітей із бронхіальною астмою S.M. Lesko та співавтори (2002) провели аналіз частоти госпіталізацій та амбулаторних звернень з приводу її загострення при прийомі ібупрофену (5 або 10 мг/кг одноразово) або парацетамолу (12 мг/кг одноразово) у 1879 пацієнтів, яких лікували від бронхіальної астми та у яких застосовували агоністи β-адренорецепторів, теофілін чи інгаляційні глюкокортикоїди незадовго до призначення вищевказаних препаратів. Хворих із виявленими в минулому випадками загострення захворювання на фоні прийому препаратів групи НПЗП виключали з дослідження. Результати показали, що відносний ризик госпіталізації чи амбулаторних звернень з приводу бронхіальної астми був нижчим серед пацієнтів, яких лікували ібупрофеном, порівняно з дітьми, які отримували парацетамол.

З іншого боку дані, отримані L. Garcia-Marcos та співавторами (2010), показали, що застосування парацетамолу у віці до 1 року призводить до вищого ризику виникнення бронхіальної астми, алергічного ринокон'юнктивіту та екземи в шкільному віці. Таким чином, за відсутності в анамнезі даних щодо гіперчутливості до ібупро-

фену, його застосування у хворих на бронхіальну астму не підвищує ризику розвитку загострення патологічного процесу порівняно з хворими, у яких застосовують парацетамол. При цьому прийом парацетамолу в ранньому віці призводить до підвищеного ризику розвитку алергічних захворювань у шкільний період.

Виходячи з вищевказаного, цікавим є питання безпеки застосування ібупрофену у дітей із обструктивним бронхітом. Вивчено жарознижувальну ефективність та переносимість ібупрофену при застосуванні в комплексному лікуванні коротким курсом 3–5 днів у дітей із гострими респіраторними захворюваннями та інфекцією сечовивідної системи, у разовій дозі 5 мг/кг при температурі тіла до 39 °C і 10 мг/кг — вище 39 °C 3 рази на добу. У 25 дітей виник гострий обструктивний бронхіт, при цьому на фоні комплексного лікування у пацієнтів із бронхообструктивним синдромом не відмічали симптомів бронхоспазму. У 11 пацієнтів ознаки бронхообструктивного синдрому зникли протягом 3 днів при перебуванні з приводу цієї патології в стаціонарі — у середньому 7 ліжко-днів (Ботвиньєв О.К., Скугаревская І.О., 2009; Иванова Ю.В. и соавт., 2009). Таким чином, застосування ібупрофену при гострому обструктивному бронхіті не погіршує перебігу основного захворювання.

Окремо слід виділити питання переносимості та безпеки застосування ібупрофену у дітей раннього віку. При дослідженні ефективності та безпеки ібупрофену в дозі 5–10 мг/кг одноразово максимум 3 рази на добу 39 дітьми віком 3 міс — 2 роки з гострим тонзилітом, у яких розвинулася фебрильна лихоманка, на фоні застосування препарату із жарознижувальною та анальгезивною метою побічних ефектів не відзначено (Тимченко В.Н. и соавт., 2011).

Ібупрофен при короточасному застосуванні добре переноситься хворими. Оцінку переносимості ібупрофену надано колективом авторів (Ботвиньєв О.К., Скугаревская І.О., 2009; Иванова Ю.В. и соавт., 2009), які у своїх роботах зазначили, що за винятком поодиноких випадків розвитку алергічного висипу та легких диспептичних явищ (<1% хворих), побічних ефектів у вигляді виражених алергічних реакцій, тяжких диспептичних розладів (аж до розвитку шлунково-кишкових кровотеч), змін картини периферичної крові та її біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки (рівень трансаміназ, γ-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, загального білка, альбуміну, білірубіну та його фракцій), нирок (рівень сечовини, креатиніну, електролітів) та ін., не виявлено.

Таким чином, підсумовуючи вищевказані дані, можна зробити висновок, що ібупрофен є ефективним жарознижувальним та анальгетичним препаратом, який, на відміну від парацетамолу, чинить також протизапальну дію. Безпека ібупрофену стосовно частоти виникнення гастроінтестинальних симптомів, загострення бронхіальної астми чи ураження нирок зівставна з такою парацетамолу. На відміну від останнього, ібупрофен має відносно високий, приблизно в 4 рази вищий, терапевтичний

індекс, тому ризик передозування (випадкового або навмисного) невисокий.

Препарат є безпечним для застосування при бронхіальній астмі та обструктивному бронхіті, окрім відомих з анамнезу випадків виникнення бронхоспазму у відповідь на прийом ібупрофену або інших НПЗП. У суперечливим поодиноким повідомленням та певній настороженості лікарів щодо зв'язку між прийомом ібупрофену та розвитком некротичного фасциїту у дітей на фоні гострих вірусних інфекцій (вітряна віспа), дані доказової медицини вказують на відсутність статистично достовірно підвищеного ризику виникнення цього ускладнення.

## Висновки

Ібупрофен є ефективним жарознижувальним та анальгетичним препаратом, який, на відміну від парацетамолу, чинить також протизапальну дію.

Ібупрофен має хорошу переносимість та профіль безпеки при застосуванні в педіатричній практиці, в тому числі при бронхіальній астмі, гострому обструктивному бронхіті. Поодинокі повідомлення щодо зв'язку між прийомом ібупрофену та розвитком некротичного фасциїту у дітей на фоні гострих вірусних інфекцій (вітряна віспа) не підтверджено доказово.

## Список використаної літератури

- Ботвиньєв О.К., Скугаревская І.О.** (2009) Ібупрофен в ліченні дітей раннього віку з гострими респіраторними захворюваннями. *Consilium medicum*, 1: 18–19.
- Иванова Ю.В., Ботвиньєв О.К., Скугаревская І.О. и др.** (2009) Опыт применения ибупрофена в комплексном лечении детей раннего возраста с микробно-воспалительными заболеваниями органов мочевой системы. *Вопр. совр. педиатр.*, 5: 84–87.
- Компендіум — лекарственные препараты** (2013) Под ред. В.Н. Коваленко. МОРІОН, Киев (<http://compendium.com.ua/info/14710>).
- Мубаракшина О.А.** (2009) Актуальность применения НПЗП в терапии лихорадки у детей. *РМЖ (Русский медицинский журнал)*, 17(1): 60–63.
- Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Павлова Н.В. и др.** (2011) Нурофен® для детей суппозитории ректальные в терапии различной инфекционной патологии у детей раннего возраста. *Здоровье ребенка*, 6(33) (<http://www.mif-ua.com/archive/article/26242>).
- Ушкалова Е.** (2012) О безопасности анальгетиков у детей. *Врач*, 8: 32–36.
- Ashraf E., Ford L., Geetha R., Cooper S.** (1999) Safety profile of ibuprofen suspension in young children. *Inflammopharmacology*, 7(3): 219–225.
- 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.
- Dubos F., Hue V., Grandbastien B. et al.** (2008) Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella: a possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Acta Derm. Venereol.*, 88(1): 26–30.
- García-Marcos L., González-Díaz C., Garvajal-Urueña I. et al.** (2010) Early exposure to paracetamol or to antibiotics and eczema at school age: modification by asthma and rhinoconjunctivitis. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 21(7): 1036–1042.
- Gulmez S.E., Larrey D., Pageaux G.P. et al.** (2013) Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen):

the multinational case-population SALT study. *Drug Saf.*, 36(2): 135–144.

**Hawton K., Fagg J.** (1992) Deliberate self-poisoning and self-injury in adolescents. A study of characteristics and trends in Oxford, 1976–89. *Br. J. Psychiatry*, 161: 816–823.

**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): III–IV, IX–X, 1–163.

**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(2): E20.

**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.

**Lesko S.M., O'Brien K.L., Schwartz B. et al.** (2001) Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics*, 107(5): 1108–1115.

**MHRA** (2011) MHRA UK public assessment report. Liquid paracetamol for children: revised UK dosing instructions have been introduced (<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/commsic/documents/websitesources/con134921.pdf>).

**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.

**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.

**Souyri C., Olivier P., Grolleau S., Lapeyre-Mestre M.; French Network of Pharmacovigilance Centres** (2008) Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Exp. Dermatol.*, 33(3): 249–255.

**Zerr D.M., Alexander E.R., Duchin J.S. et al.** (1999) A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics*, 103(4 Pt. 1): 783–790.

## Безопасность применения ибупрофена в педиатрической практике

Ю.В. Марушко, И.И. Гарбар

**Резюме.** Ибупрофен является эффективным жаропонижающим и анальгетическим препаратом, который, в отличие от парацетамола, обладает также противовоспалительным действием. Ибупрофен имеет хорошую переносимость и профиль безопасности при применении в педиатрической практике, в том числе при бронхиальной астме, остром обструктивном бронхите. Данные относительно связи между приемом ибупрофена и развитием некро-

тического фасциита у детей на фоне острых вирусных инфекций (ветряная оспа) не подтверждены доказательно.

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

## Safety of ibuprofen in pediatric patients

Y.V. Marushko, I.I. Garbar

**Summary.** *Ibuprofen is an effective antipyretic and analgesic drug that is unlike acetaminophen also has antiinflammatory effect. Ibuprofen has a good tolerability and safety profile when used in pediatric patients, including those with bronchial asthma and acute obstructive bronchitis. Data on the relationship between taking ibuprofen and development of necrosis fasciitis in children with acute viral infections (chickenpox) have not been proven.*

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

### Адреса для листування:

Марушко Юрій Володимирович  
01601, Київ-1, бульв. Тараса Шевченка, 13  
Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця,  
кафедра педіатрії № 3

Одержано 25.06.2014

## Реферативна інформація

### Разработан новый метод ранней диагностики колоректального рака

Ученые из Мичиганского университета (University of Michigan), Энн Арбор, США, под руководством доктора Патрика Д. Шлосса (Patrick D. Schloss), доказали эффективность анализа кишечной микрофлоры для оценки риска развития рака толстой кишки. При таком методе исследования вероятность выявления предраковых полипов в 4,5, а рака — в 5,4 раза выше по сравнению со стандартным анализом кала на скрытую кровь, применяющемся с такой же целью. Результаты исследования представлены онлайн в журнале «Cancer Prevention Research».

Известно, что в странах, в которых большое внимание уделяется вопросам скрининга предраковых состояний, уровень онкологической заболеваемости неуклонно снижается. Например, в США с 1975 г. смертность от колоректального рака снижается ежегодно на 2,8%, и специалисты связывают это с повсеместным проведением анализа кала на скрытую кровь и колоноскопии. Наиболее широко используемым методом для неинвазивного скрининга является гваяковая проба на скрытую кровь. С ее помощью можно определить наличие злокачественных и доброкачественных новообразований. Однако в ходе некоторых исследований ученые доказали, что данный анализ имеет высокую специфичность, но низкую чувствительность, что на практике выражается в частом получении ложноположительных результатов. Данный факт является одной из причин повышения у исследователей интереса к роли кишечного микробиома в развитии колоректального рака. В ходе экспериментов с привлечением лабораторных животных ученые отметили, что бактерии, заселяющие толстый кишечник, могут обуславливать канцерогенез, способствуя синтезу агрессивных метаболитов. В настоящее время известно, что изменения в микрофлоре кишечника могут приводить к развитию ожирения, воспалительных заболеваний кишечника и колоректального рака. В связи с этим ученые предположили, что оценку микробиома кишечника можно использовать в качестве скрининга для раннего выявления новообразований нижних отделов желудочно-кишечного тракта.

В ходе данной работы ученые проанализировали микробный состав образцов стула 30 здоровых людей (1-я группа), 30 пациентов с аденоматозными полипами (2-я группа) и 30 пациентов с раком толстой кишки (3-я группа). Исследователи выполнили секвенирование ДНК и анализ по типу полимеразной цепной реакции для определения кластеров (операционных токсонимических единиц — ОТЕ). Оказалось, что образцы участников 1-й группы отличаются от образцов 2-й группы наличием 5 различных ОТЕ, а от образцов пациентов 3-й группы — 6 ОТЕ. Проанализировав полученные результаты, авторы исследования пришли к выводу, что наилучшей моделью исследования, позволяющего определить риск возникновения аденоматозных полипов, является определение 5 ОТЕ с учетом возраста и расы пациента (чувствительность — 90%, специфичность — 85%). При такой комбинации вероятность выявления патологии была в 4,5 раза выше, чем при проведении анализа кала на скрытую кровь ( $p=0,002$ ). Для эффективного скрининга рака толстой кишки исследование должно включать определение 6 ОТЕ и учитывать возраст, расу и индекс массы тела пациента. При таком сочетании вероятность своевременного определения онкологической патологии в 5,4 раза выше, чем при стандартном методе диагностики.

Авторы исследования отмечают, что результаты, полученные в ходе данной работы, позволяют по-новому взглянуть на вопрос о наличии взаимосвязи между кишечной микрофлорой и риском развития онкологической патологии толстого кишечника. Однако они полагают, что, учитывая небольшое количество участников, окончательные выводы делать рано, и считают целесообразным проведение более крупного исследования.

**Banhead C.** (2014) Gut bacteria may aid testing for colon cancer. *Medpagetoday*, Aug. 7 ([www.medpagetoday.com/Gastroenterology/GeneralGastroenterology/47103](http://www.medpagetoday.com/Gastroenterology/GeneralGastroenterology/47103)).

**Zackular J.P., Rogers M.A.M., Ruffin M.T. et al.** (2014) The human gut microbiome as a screening tool for colorectal cancer. *Cancer Prev Res.*, Aug. 7 [Epub ahead of print].

Юлия Котикович