

Ю.В. Марушко, О.М. Вільянська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Сучасні дані щодо безпеки застосування ібупрофену в педіатричній практиці

У статті проаналізовано сучасні дані щодо безпеки застосування ібупрофену як симптоматичної жарознижувальної терапії у дітей. Розглянуто питання кардіоваскулярних ризиків, а також ризиків стосовно розвитку і загострення бронхіальної астми та інфекцій м'яких тканин. Наведено власний досвід щодо застосування ібупрофену в педіатричній практиці, надано рекомендації з дозування препарату.

Ключові слова: діти, інфекційні захворювання, жарознижувальна терапія, ібупрофен, Нурофен®.

Вступ

Діти дошкільного віку потребують допомоги лікарів первинної медичної ланки частіше порівняно з дітьми інших вікових груп (Kapabar D.J., 2017). Перше місце серед причин цих звернень займають захворювання органів дихання. Найбільш звичайними причинами звернень пацієнтів є кашель, лихоманка, біль у вухах тощо (Hay A.D., 2005). Респіраторні захворювання загалом мають доброякісний характер, а лихоманка відіграє важливу роль у боротьбі організму з інфекцією. Але лихоманка може викликати у дитини певний дискомфорт, що призводить до занепокоєння батьків. Тому більшу частину роботи лікаря первинної ланки повинна займати роз'яснювальна робота з батьками щодо необхідності призначення дитині (до певної межі) жарознижувальних засобів на основі самого підвищення температури тіла. Фокус уваги батьків повинен бути спрямований на самовідчуття дитини та якість її життя, тому саме дискомфорт повинен бути головною підставою для початку жарознижувальної терапії.

Національні західні настанови рекомендують лікувати дітей з неускладненою лихоманкою амбулаторно, із застосуванням антипіретиків і анальгетиків парацетамолу та ібупрофену за наявності дискомфорту та/чи болю (Sullivan D.J., 2011; Charrini E., 2012; NICE, 2017). Обидва препарати добре переносяться та мають рівний статус у національних та міжнародних рекомендаціях. Єдина різниця — лікування у разі постімунізаційної лихоманки після вакцинації проти менінгококової інфекції типу В, яке проводять немовлятам віком 2–4 міс: в цьому випадку ібупрофен не рекомендований.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) зазвичай не рекомендована дітям віком молодше 16 років у зв'язку із ризиком розвитку синдрому Рейє на тлі вірусної інфекції.

Попередні результати поточних досліджень звичних рекомендацій лікарів і фармацевтів виявили такі тренди:

- ібупрофен і парацетамол — найчастіше рекомендовані анальгетики;
- у разі лихоманки парацетамол призначають найчастіше і дітям, і дорослим;
- для усунення болю педіатри найчастіше виписують ібупрофен;
- за наявності запального процесу ібупрофен виписують найчастіше як дітям, так і дорослим.

Згідно з результатами останніх клінічних досліджень, в яких ібупрофен та парацетамол застосовували як терапію першої лінії, загальна кількість пацієнтів, які мали навіть мінімальні побічні ефекти, становила близько 10% для парацетамолу порівняно з 8% — для ібупрофену (Kapabar D.J., 2017).

Однак, зважаючи на поширене застосування обох молекул, наразі відзначають збільшення кількості випадків рідких побічних ефектів або ідіосинкразії, та наслідки як навмисних, так і ненавмисних передозувань.

Порівняна безпека ібупрофену і парацетамолу доведена у численних дослідженнях. Наприклад, в одному з останніх метааналізів, який включив 85 досліджень, значних відмінностей між обома агентами за кількістю побічних ефектів у пацієнтів педіатричного профілю не виявлено (стандартизована різниця серед-

ніх 0,82; 95% довірчий інтервал 0,60–1,12) (Pierce C.A., Voss B., 2010).

Однак є певні специфічні питання щодо безпеки застосування кожної з діючих речовин, які здатні вплинути на рекомендації лікаря. Завдання цієї публікації — висвітлити, які з цих питань є дійсними та важливими, а які є наслідками міфів та упереджень.

У попередніх роботах ми вже зазначали про вплив ібупрофену на травний тракт і нирки у дітей (Марушко Ю.В., Вільянська О.М., 2017). Мета цієї роботи — узагальнити дані літератури щодо визначення можливих побічних дій при застосуванні жарознижувальної терапії з акцентом на серцево-судинну систему, органи дихання тощо.

Кардіоваскулярні ризики

Питання щодо кардіоваскулярної безпеки нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) постало після відкликання з фармацевтичного ринку рофекоксибу у 2004 р. Ця гучна подія була пов'язана з неприйнятно високою частотою фатальних і нефатальних інфарктів міокарда у пацієнтів, які застосовували препарати рофекоксибу. Це призвело до «ефекту доміно», коли питання щодо кардіоваскулярних ризиків було поставлено до всіх без винятку НПЗП. У деяких дослідженнях було показано, що нові селективні НПЗП, які винайдені після рофекоксибу, мають низький кардіоваскулярний ризик.

Водночас кардіоваскулярний ризик виявився досить великим у пацієнтів ревматологічного профілю, які застосовували селективні або неселективні НПЗП у високих дозах протягом місяців або які мали інфаркт міокарда в анамнезі.

Після багатьох досліджень зроблено висновок, що ібупрофен в дозі ≤ 1200 мг/добу можна вважати безпечним відносно кардіоваскулярного ризику. Це підтверджено Європейським медичним агентством (European Medicines Agency) у 2015 р.

У дітей ібупрофен у добовій дозі 30–40 мг/кг маси тіла застосовують зазвичай при ревматологічних захворюваннях. В цих випадках лікування проводять систематично і тривалими курсами. У дослідженні E.H. Giannini та співавторів (1990) порівнювали ефективність та безпеку застосування ібупрофену та АСК протягом 12 тиж регулярного застосування. На тлі однакової ефективності в ібупрофену виявили нижчу частоту розвитку побічних ефектів, що проявилось у меншій кількості пацієнтів, які відмовилися від подальшого лікування внаслідок їх розвитку. За результатами цього дослідження безпека ібупрофену визнана прийнятною.

При цьому кардіоваскулярні ризики, асоційовані із застосуванням інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ)-2, у дитячій популяції не зареєстровано (Kapabar D.J., 2017).

Бронхіальна астма

Випадки НПЗП- або парацетамолзалежної бронхіальної астми (БА) у дітей вважають рідшими, ніж у дорослих. У рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) для усунення лихоманки у дітей, хворих на БА, при застосуванні ібупрофену відзначено нижчий ризик госпіталізації та нижчу частоту амбулаторних

звернень порівняно з дітьми, які застосовували парацетамол (Lesko S.M., 2002).

J.S. Debley та співавтори (2005) вивчали поширення ібупрофенутилової БА серед 127 дітей віком 6–18 років, хворих на БА слабого чи середнього ступеня тяжкості. Зі 100 дітей, які закінчили дослідження, 2 (2%) досягли критеріїв ібупрофенутилової БА.

Аспіринова БА, що вражає до 5% дітей із БА віком ≥ 10 років, характеризується розвитком симптомів БА та риніту у період 30 хв–3 год після прийому АСК або іншого НПЗП. Про це слід пам'ятати при призначенні дитині антипіретиків. Механізм цієї чутливості лежить у блокуванні ЦОГ-1, що призводить до відносного збільшення продуктів ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, а саме лейкотрієнів, і відповідно підвищує ризик розвитку бронхоконстрикції.

Але, незважаючи на теоретичну асоціацію між ібупрофеном та БА, існують певні докази того, що ібупрофен не викликає загострення БА у дітей із відсутністю гіперчутливості до АСК в анамнезі, тобто його застосування асоціюється з низьким ризиком її виникнення або загострення у дітей (Kapabar D.J., 2007). Більше того, терапевтичний ефект від застосування ібупрофену як антипіретика і анальгетика перевищує ймовірні ризики розвитку гострого бронхоспазму у дітей з БА (Kauffman R.E., Lieh-Lai M., 2004). Також є дані, що регулярне застосування ібупрофену асоціюється з покращенням легеневої функції (McKeever T.M. et al., 2005).

Безпека застосування на тлі гострих респіраторних захворювань

Безпека застосування ібупрофену у дітей з лихоманкою на тлі гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) досліджена в декількох великих РКД. Найважливіше з них — дослідження S.M. Lesko та A.A. Mitchell, результати якого опубліковані в 1995 р. У дослідженні взяли участь 84 656 дітей (середній вік — 40 міс). Учасників дослідження рандомізували у три групи залежно від застосування парацетамолу в разовій дозі 12 мг/кг маси тіла, ібупрофену — в разовій дозі 5 мг/кг або ібупрофену — в разовій дозі 10 мг/кг. Дітей залучали у дослідження під час звернення за медичною допомогою з приводу лихоманки внаслідок гострих запальних захворювань, найчастіше ГРЗ (42%). Згідно з результатами дослідження, жодної смерті, що була би пов'язана із застосуванням препаратів дослідження, не зареєстровано. Частота госпіталізації з будь-яких причин, а також ризик розвитку таких ускладнень, як гостра гастроінтестинальна кровотеча, гостра ниркова недостатність, анафілаксія, синдром Рейє, були зіставними між групами учасників.

Згодом опубліковано результати ще одного дослідження (Wong A. et al., 2001) за участю великої кількості дітей — 628. Учасників рандомізували у три групи для застосування: метамізолу у разовій дозі 15 мг/кг маси тіла, парацетамолу — в разовій дозі в середньому 12 мг/кг та ібупрофену — в разовій дозі 5 або 10 мг/кг маси тіла при температурі тіла $39,2$ або $\geq 39,2$ °C відповідно. За результатами дослідження загальна кількість побічних ефектів, що можна було пов'язати з прийомом антипіретика, була статистично зіставна серед груп дослідження і становила 2,4; 1,4 та 2,9% для метамізолу, парацетамолу та ібупрофену відповідно.

Таким чином, згідно з результатами РКД, проведених на великих групах учасників, ібупрофен є безпечним засобом для симптоматичного лікування у разі болю та лихоманки у дітей на тлі ГРЗ.

Наслідки ненавмисного передозування

Передозування будь-якого препарату може призвести до гепатотоксичності (зокрема асимптоматичної), яка у дітей найчастіше пов'язана із застосуванням парацетамолу. У зв'язку з тим що антипіретичні препарати є безрецептурними і найчастіше призначаються самими батьками, понад половини з них використовують у неправильних дозах як ібупрофен, так і парацетамол, та близько 15% батьків дають дітям невідповідно підвищені дози обох антипіретиків (van den Anker J.N., 2013).

Важливим фактором, від якого залежать клінічні прояви і тяжкість передозування лікарського засобу, є так зване терапевтичне вікно, або терапевтичний індекс. Терапевтичний індекс розраховують як відношення середньолетальної дози до середньотерапевтичної. Тобто чим вище значення терапевтичного індексу,

тим безпечніший лікарський засіб. Терапевтичний індекс ібупрофену досить широкий, тому тяжкі симптоми передозування можливі лише при перевищенні максимальної добової дози більше ніж у 10 разів, тобто при прийомі 400 мг/кг маси тіла ібупрофену за добу (Морозова Т.Е. и соавт., 2014).

Повідомлення про ускладнення, пов'язані з передозуванням ібупрофену, особливо у дітей, нечасті. Більшість пацієнтів із передозуванням тільки ібупрофену зовсім не мають симптомів або мають легкі симптоми. Фатальні передозування відзначалися у дорослих екстремально рідко і зазвичай були пов'язані з факторами, що ускладнювали ситуацію, такими як застосування інших лікарських засобів. Випадки передозування з наявною симптоматикою у дітей зареєстровано після застосування препарату в дозі понад 440 мг/кг маси тіла. Але загалом кількість випадків з ускладненнями передозування ібупрофену незначна (Kapabar D., 2014).

Інфекції м'яких тканин

У 1990-х роках вийшло декілька публікацій, в яких стверджували про наявність асоціації між розвитком суперінфекції м'яких тканин та застосуванням НПЗП. Зокрема застосування ібупрофену дітям із вітряною віспою було пов'язано з подальшим розвитком тяжкої інфекції стрептококом групи А у м'яких тканинах. Ймовірно, це зумовлено властивістю НПЗП порушувати функцію нейтрофілів (Hay A.D. et al., 2009; Kapabar D., 2014). Некротизуючий фасцит є загрозливим для життя захворюванням м'яких тканин, збудниками якого є *Streptococcus pyogenes* (разом зі змішаною мікрофлорою) або *Clostridium perfringens*. Ці збудники вражають поверхневу та глибоку фасції та підшкірну жирову клітковину. Некротичний фасцит під час свого поширення вражає кровоносні та лімфатичні судини м'яких тканин і призводить до розвитку сепсису та інфекційно-токсичного шоку. Це захворювання спричиняє дуже високу летальність — за різними даними, 20–80% (Марушко Ю.В., Гарбар І.І., 2014).

Ці дані стали підставою для проведення ретроспективного когортного дослідження за участю історій хвороб понад 7 тис. дітей з вітряною віспою (Choo P.W. et al., 1997), в яких виявлено 89 випадків суперінфекції. Усіх дітей спостерігали протягом 180 днів з дня встановлення діагнозу «вітряна віспа». Фіксували факт застосування ібупрофену будь-яким курсом у будь-якій дозі, навіть випадки одноразового прийому. За результатами дослідження, зі 169 дітей, які отримували ібупрофен після захворювання вітряною віспою, лише у 4 розвилася суперінфекція (відносний ризик 1,5; 95% довірчий інтервал 0,3–4,9). Порівняно з дітьми, які не отримували ібупрофену, діти, які застосовували його протягом 1 міс до захворювання на вітряну віспу, мали в 3,1 раза більше шансів захворіти на суперінфекцію (95% довірчий інтервал 0,1–19,7; $p=0,31$). Результатом цього дослідження стало те, що невелика кількість випадків захворювання на суперінфекцію не дає можливості зробити достовірний висновок щодо небезпеки застосування ібупрофену у дітей із вітряною віспою. Для отримання достовірних даних щодо ризику суперінфекції у цих пацієнтів необхідне дослідження за участю щонайменше 54 тис. дітей з вітряною віспою (Kapabar D.J., 2017).

Інші питання безпеки

Посудне застосування ібупрофену та парацетамолу

Особливу тривогу викликає факт можливої небезпечної взаємодії ібупрофену та парацетамолу, а саме пригнічення ібупрофеном синтезу глутатіону в нирках, тоді як глутатіон є відповідальним за деактивацію токсичних метаболітів парацетамолу (Hay A.D. et al., 2009). Згідно з даними п'яти досліджень, в яких порівнювали альтернативний (один за одним) прийом ібупрофену та парацетамолу з монотерапією ібупрофеном або парацетамолом, у перші 4 год, швидкість зниження температури тіла не відрізнялася у групах. Однак через 6 та 8 год після початку лікування у групі комбінованої терапії частка дітей без лихоманки становила 83 та 81% відповідно порівняно з групою монотерапії ібупрофеном — 58 та 35% відповідно (Nabulsi M., 2009). Але лише в одному дослідженні оцінено вплив лікування на рівень дискомфорту в дітей із лихоманкою. Його результати свідчили, що у дітей групи комбінованої терапії виявили нижчий рівень стресу (Sarrell E.M. et al., 2006). Дослідження PITCH (Hay A.D.

et al., 2009) продемонструвало швидшу нормалізацію симптомів, пов'язаних із лихоманкою, на тлі комбінованої терапії ібупрофеном та парацетамолом, через 24 та 48 год після початку терапії, але ця тенденція зникла до 5-го дня спостереження. Висновком цього РКД стала рекомендація починати лікування дитини з дискомфортом на тлі лихоманки з ібупрофену і використовувати комбінацію двох препаратів лише після ретельної оцінки стану дитини. Крім того, потрібно ретельно реєструвати всі прийняті дитиною дози обох препаратів для уникнення можливого передозування.

Власне дослідження безпеки ібупрофену

На базі кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця проведено власне дослідження ефективності та безпеки застосування ібупрофену у формі суспензії для лікування дітей з лихоманкою на тлі ГРІ (Марушко Ю.В. та співавт., 2016). Мета роботи — узагальнення досвіду застосування препарату Нурофен® для дітей Форте (суспензія оральна, 200 мг ібупрофену у 5 мл суспензії) у дітей із ГРІ, що супроводжується лихоманкою та синдромом інтоксикації. У дослідженні взяли участь 98 дітей, хворих на ГРІ (48 (49%) хлопчиків та 50 (51%) дівчаток), середній вік — $7,1 \pm 0,2$ року (4–12 років). Критеріями включення у дослідження були клінічні ознаки ГРІ вірусного походження у 1-шу–2-гу добу від початку захворювання.

В усіх випадках із жарознижувальною метою призначено ібупрофен (суспензія Нурофен® для дітей Форте) в разовій дозі 10 мг/кг маси тіла 3 рази на добу протягом у середньому 3 днів.

Для визначення ефективності та безпеки ібупрофену оцінювали:

- середнє значення температури тіла у хворих через 15 хв після прийому препарату та кількість пацієнтів із нормальною температурою тіла на 30-й хвилині та 1-, 3-, 6-, 8-й годині після застосування препарату;
- динаміка інтенсивності симптомів, пов'язаних із синдромом лихоманки та інтоксикації протягом 1-ї та 2-ї доби прийому ібупрофену (у балах — 0–3);
- факти виникнення побічних реакцій (диспептичні, алергічні прояви тощо).

Результати дослідження продемонстрували, що застосування ібупрофену дозволяє достовірно знизити середні показники температури тіла у хворих із лихоманкою вже на 15-й хвилині після прийому препарату. Більше того, у всіх пацієнтів антипіретичний ефект препарату зберігався протягом 6 год, а у 90% випадків нормотермія підтримувалася протягом 8 год після прийому ібупрофену. При аналізі динаміки симптомів, пов'язаних із синдромом лихоманки та інтоксикації, на фоні комплексного лікування виявлено достовірне ($p < 0,001$) зниження середнього показника вираженості таких симптомів, як загальна слабкість, зниження апетиту, негативна поведінка та відчуття ломоти в м'язах вже у 1-шу добу застосування ібупрофену, при цьому значущий ефект прогресивно підвищувався на 2-гу добу. Застосування ібупрофену було асоційоване з покращенням загального самопочуття та поведінки, що, в свою чергу, підвищувало комплаєнс. Побічних реакцій при прийомі ібупрофену у жодної дитини не виявлено.

На основі представлених даних препарат ібупрофену Нурофен® для дітей Форте рекомендований для застосування в педіатричній практиці для дітей дошкільного та шкільного віку з лихоманкою.

Ці рекомендації відповідають світовим підходам до симптоматичного лікування у разі лихоманки у дітей, а саме рекомендаціям Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги (National Institute for Health and Care Excellence — NICE), в яких ібупрофен рекомендований як терапія першої лінії, ефективний та безпечний засіб.

Для отримання максимального ефекту необхідно дотримуватися правил дозування ібупрофену дітям із лихоманкою. Окрім обов'язкового розрахунку дози препарату залежно від маси тіла дитини, слід вибрати принцип розрахунку — 5 або 10 мг/кг маси тіла. На основі даних літератури та свого клінічного досвіду нами розроблено зручну для практичного лікаря схему застосування ібупрофену в різних дозах залежно від стану хворої дитини (таблиця).

Таблиця. Рекомендована схема застосування ібупрофену (Нурофен® для дітей)

Разова доза, мг/кг маси тіла	Клінічна ситуація
5	<ul style="list-style-type: none"> • «Рожева» лихоманка на тлі ГРЗ при температурі тіла $38,5^{\circ}\text{C}$ за наявності дискомфорту (погана переносимість лихоманки) • Лихоманка після імунізації • Біль різної локалізації слабкої та середньої інтенсивності (зубний біль, головний біль, біль при розтягненні зв'язок тощо)
10	<ul style="list-style-type: none"> • «Рожева» лихоманка на тлі ГРЗ при температурі тіла $>38,5^{\circ}\text{C}$ • «Бліда» лихоманка • Лихоманка при температурі тіла $38,5^{\circ}\text{C}$ на тлі периферичного запалення (тонзиліт, цистит, отит тощо) • Больовий синдром будь-якої інтенсивності запального генезу (біль при тонзиліті, отиті, артриті тощо) • Больовий синдром високої інтенсивності, в тому числі у разі гострого нападу мігрені

Оригінальний препарат ібупрофену — Нурофен® для дітей — має різні форми випуску залежно від віку дитини, а саме:

- суспензія Нурофен® для дітей з апельсиновим та полуничним смаком (100 мг ібупрофену в 5 мл суспензії) — для дітей віком 3 міс–12 років;
- супозиторії Нурофен® для дітей (60 мг ібупрофену в супозиторії) — для дітей віком 3 міс–2 років;
- суспензія Нурофен® для дітей Форте з апельсиновим та полуничним смаком (200 мг ібупрофену в 5 мл суспензії) — для дітей віком 6 міс–12 років;
- таблетки Нурофен® для дітей (200 мг ібупрофену в таблетці) — для дітей віком ≥ 6 років.

Висновки

Отже, у представленому огляді літератури та в особистих дослідженнях отримано чіткі дані щодо безпеки застосування ібупрофену в дітей. Ці дані стосуються короткотривалого застосування препарату — 3–10 днів. У більшості випадків така ситуація виникає при респіраторній патології. В арсеналі лікаря є Нурофен® для дітей, який дозволяє ефективно та безпечно знижувати небезпечно підвищену температуру тіла та усувати при цьому явища дискомфорту. Саме останні мають певний вплив на необхідність призначення антипіретиків.

Список використаної літератури

- Марушко Ю.В., Вільяньська О.М. (2017) Сучасні дані щодо безпеки застосування ібупрофену в педіатричній практиці: у фокусі гастро- та нефротоксичність. Нов. мед. фармац., 9(621): 6–8.
- Марушко Ю.В., Гарбар І.І. (2014) Безпека застосування ібупрофену в педіатричній практиці. Укр. мед. часопис, 4(102): 55–58 (<http://www.umj.com.ua/article/77241>).
- Марушко Ю.В., Гишак Т.В., Мика М.Ю., Тодика Ю.І. (2016) Досвід використання препарату Нурофен для дітей Форте в педіатричній практиці. Здоров'я дитини, 5(73): 33–38.
- Марушко Ю.В., Марушко Т.В. (2016) Современные подходы к жаропонижающей терапии в педиатрической практике (обзор рекомендаций педиатрических ассоциаций разных стран). Укр. мед. часопис, 5(115): 61–64 (<http://www.umj.com.ua/article/102385>).
- Морозова Т.Е., Рыкова С.М., Юдина И.Ю. (2014) Ибупрофен у детей: профиль эффективности и безопасности. Практика педиатра (<https://medi.ru/info/5696/>).
- Chiappini E., Venturini E., Principi N. et al.; Writing Committee of the Italian Pediatric Society Panel for the Management of Fever in Children (2012) Update of the 2009 Italian Pediatric Society Guidelines about management of fever in children. Clin. Ther., 34(7): 1648–1653.
- Choo P.W., Donahue J.G., Patt R. (1997) Ibuprofen and skin and soft tissue superinfections in children with varicella. Ann. Epidemiol., 7: 440–445.
- Debley J.S., Carter E.R., Gibson R.L. et al. (2005) The prevalence of ibuprofen-sensitive asthma in children: a randomized controlled bronchoprovocation challenge study. J. Pediatr., 147(2): 233–238.
- European Medicines Agency (2015) Updated advice on use of high-dose ibuprofen (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/05/WC500187108.pdf).
- Giannini E.H., Brewer E.J., Miller M.L. et al. (1990) Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. J. Pediatr., 117(4): 645–652.
- 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.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.

Kanabar D. (2014) A practical approach to the treatment of low-risk childhood fever. *Drugs R.D.*, 14(2): 45–55.

Kanabar D.J. (2017) A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*, 25(1): 1–9.

Kanabar D.J., Dale S., Rawat M. (2007) A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *Clin. Ther.*, 29: 2716–2723.

Kauffman R.E., Lieh-Lai M. (2004) Ibuprofen and increased morbidity in children with asthma: fact or fiction? *Paediatr. Drugs*, 6: 267–272.

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.

McKeever T.M., Lewis S.A., Smit H.A. et al. (2005) The association of acetaminophen, aspirin, and ibuprofen with respiratory disease and lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 171(9): 966–971.

Nabulsi M. (2009) Is combining or alternating antipyretic therapy more beneficial than monotherapy for febrile children? *BMJ*, 339: b3540.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2017) Fever in under 5s: assessment and initial management (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg160>).

Pierce C.A., Voss B. (2010) Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann. Pharmacother.*, 44(3): 489–506.

Sarrell E.M., Wielunsky E., Cohen H.A. (2006) Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 160(2): 197–202.

Sullivan D.J., Farrar H.C. (2011) Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*, 127(3): 580–587.

Van den Anker J.N. (2013) Optimizing the management of fever and pain in children. *Int. J. Clin. Pract.*, 67(Suppl. 178): 26–32.

Wong A., Sibbald A., Ferrero F. et al.; Fever Pediatric Study Group (2011) Antipyretic effects of dipyrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin. Pediatr. (Phila.)*, 40(6): 313–324.

Современные данные относительно безопасности применения ибупрофена в педиатрической практике

Ю.В. Марушко, О.М. Вильянская

Резюме. В статье проанализированы современные данные относительно безопасности применения ибупрофена в качестве симптоматической жаропонижающей терапии у детей. Рассмотрены вопросы кардиоваскулярных рисков, а также рисков развития и обострения бронхиальной астмы и инфекций мягких тканей. Приведен собственный опыт применения ибупрофена в педиатрической практике, даны рекомендации по дозированию препарата.

Ключевые слова: дети, инфекционные заболевания, жаропонижающая терапия, ибупрофен, Нурофен®.

Modern data of ibuprofen safety in pediatric patients

Iu. V. Marushko, O. M. Vilianska

Summary. Modern data of safety of ibuprofen in pediatric patients as symptomatic antipyretic treatment is analyzed in the article. Questions of cardiovascular risks and risks of development and exacerbation of asthma and soft tissue infection are considered. Own experience of ibuprofen use in children and practical recommendations for ibuprofen dosing are given.

Keywords: children, infectious diseases, antipyretic therapy, ibuprofen, Nurofen®.

Адреса для листування:

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

Одержано 02.10.2017

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Гипергликемия у беременной повышает риск формирования врожденных пороков развития плода

Повышенный уровень глюкозы в плазме крови женщины на ранних сроках беременности повышает риск формирования врожденных пороков сердца у ее ребенка — к такому выводу пришли ученые Медицинского центра Стэнфордского университета (Stanford University Medical Center), США. Они определили, что подобный негативный эффект гипергликемии отмечают даже у женщин без диагностированного сахарного диабета (СД). Результаты работы опубликованы онлайн в «The Journal of Pediatrics».

В течение нескольких лет специалисты отмечали, что у женщин с СД чаще рождаются дети с пороками сердца. В ходе предыдущих работ ученые предположили наличие взаимосвязи между уровнем глюкозы в плазме крови беременных без СД и риском формирования врожденных пороков сердца у их детей. Однако в данной работе впервые оценивали влияние гипергликемии на ранних сроках беременности на состояние сердечно-сосудистой системы плода.

Одной из трудностей, с которой столкнулись исследователи в ходе работы, был тот факт, что уровень глюкозы в плазме крови не определяют рутинно у всех беременных, у которых ранее не отмечали нарушений углеводного обмена. Вместо этого таким женщинам предлагали пройти тест, позволяющий оценить толерантность к глюкозе, предполагающий пероральный прием этого моносахарида. Однако это исследование обычно проводят во II триместр беременности, когда сердце плода уже сформировано.

Все же ученым удалось проанализировать особенности состояния здоровья у 19 107 пар матерей и их детей, рожденных в 2008–2015 гг. Медицинская документация матерей содержала информацию о течении беременности, включая данные об уровне глюкозы в плазме крови и случаи определения пороков сердца у их детей до родов или сразу после них. Из исследования были исключены дети с определенными генетическими нарушениями, рожденные в результате многоплодной беременности, а также те, у чьих матерей отмечали

чрезмерно низкий или высокий индекс массы тела. У 811 детей, состояние которых изучали, диагностированы врожденные пороки сердца, остальные 18 296 детей не имели подобных патологий.

Ученые проанализировали уровни глюкозы в плазме крови женщин, отобранной на разных сроках беременности. Измерения в I триместр были доступны для 2292 (13%) женщин. Обращали внимание и на результаты теста по определению толерантности к глюкозе, проводившегося на 20-й неделе беременности, который выполнили у 9511 женщин. После исключения из анализа женщин, у которых диагностирован СД до беременности, определили, что на ранних сроках беременности превышение уровня глюкозы в плазме крови на каждые 0,5 ммоль/л повышало риск формирования врожденных пороков сердца у плода на 8%.

Авторы отметили, что у большинства матерей детей с врожденными пороками сердца нет СД. Однако в ходе данного исследования стало понятно, что и у беременных без диагностированного СД можно оценивать риск рождения ребенка с врожденными пороками сердца, анализируя уровень глюкозы крови в I триместр беременности.

Если в дальнейшем при проведении исследования с большим количеством участниц удастся получить аналогичные результаты, можно будет рекомендовать определение уровня глюкозы в плазме крови на ранних сроках беременности для выявления женщин с повышенным риском рождения детей с пороками сердца. Такие анализы можно было бы использовать для отбора беременных, которым показан скрининг состояния сердечно-сосудистой системы плода. Своевременная диагностика врожденных пороков развития улучшает прогнозы как для матери, так и для ребенка.

Helle E.I., Biegley P., Knowles J.W. et al. (2017) First trimester plasma glucose values in women without diabetes are associated with risk for congenital heart disease in offspring. *J. Pediatr.*, Dec. 15 [Epub. ahead of print].

Stanford University Medical Center (2017) Higher blood sugar in early pregnancy raises baby's heart-defect risk. *ScienceDaily*, Dec. 15 (www.sciencedaily.com/releases/2017/12/171215094450.htm).

Юлія Коткович