

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Терапія лихоманки у дітей із гострими респіраторними захворюваннями

*Більшість міжнародних рекомендацій включає в комплексне лікування дітей із гострими респіраторними інфекціями нестероїдні протизапальні препарати, серед яких для застосування із жарознижувальною метою в педіатрії дозволені ібупрофен і парацетамол. Представлені дані літератури та власний досвід застосування ібупрофену у дітей із гострими респіраторними інфекціями, що супроводжуються лихоманкою та синдромом інтоксикації, свідчать, що ібупрофен є ефективним препаратом першої лінії терапії лихоманки у дітей, особливо при поєднанні останньої з больовим та вираженим інтоксикаційним синдромом, і має сприятливий профіль безпеки для застосування в педіатричній практиці.*

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

### Вступ

Лихоманка — фізіологічна відповідь, що характеризується підвищенням температури тіла вище за нормальні добові коливання (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2013). Вона є причиною 15–25% звернень дітей та їх батьків до лікарів первинної ланки та лікарів невідкладної медичної допомоги (Whitburn S. et al., 2011; Sands R. et al., 2012; de Bont E.G. et al., 2015) і часто буває одним з основних проявів гострої респіраторної інфекції (ГРІ).

Найчастішими патогенними подразниками, що призводять до зміщення установочної точки термостату довгастого мозку в бік підвищення температури, є дія на центр терморегуляції прозапальних цитокинів (Інтерлейкіну-1, -6, фактора некрозу пухлини- $\alpha$ ), які синтезуються при ГРІ. Останні спричиняють локальне підвищення концентрації простагландинів у терморегуляторному центрі, що і призводить до зсуву встановленої температурної меж та порушення терморегуляторного балансу в бік посилення теплопродукції та зменшення тепловіддачі. Зниження місцевого синтезу простагландинів у гіпоталамусі та терморегуляторному центрі є механізмом антипіретичної дії більшості жарознижувальних препаратів.

Лихоманка відіграє фізіологічну роль у відповіді на інфекцію — вона пригнічує ріст бактерій та реплікацію вірусів і посилює імунний захист (Harden L.M. et al., 2015). Але, з іншого боку, лихоманка сама по собі викликає порушення загального стану дитини, млявість, головний біль, порушення апетиту, що слід враховувати при діагностиці й лікуванні ГРІ.

У наукових дослідженнях останніх років отримані переконливі докази того, що першочерговою метою лікування дитини з лихоманкою повинно бути не стільки досягнення нормотермії, скільки покращення загального стану дитини (Sullivan J.E., Farrar H.C., 2011; National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2013; Barbi E. et al., 2017).

Саме по собі підвищення температури тіла не є небезпечним для дитини. Відомо, що центральна нервова система чутлива до екстремальних температур (вище 41,5 °C), але температура вище 41 °C виникає надзвичайно рідко, можливо, завдяки захисним механізмам у терморегуляторних центрах (Trautner B.W. et al., 2006). Тому несприятливі події гострої респіраторної патології пов'язані зазвичай з основним захворюванням, а не з підвищенням температури тіла (Richardson M., Purcell E., 2015).

Водночас порушення загального стану, головний біль, відчуття ломоти у тілі та погіршення апетиту у дитини пов'язані з гіршими наслідками лихоманки, і лихоманка в цьому разі потребує симптоматичного лікування.

Слід відзначити, що в останній час змінилася думка клініцистів стосовно застосування фізичних методів охолодження у дітей. Зокрема в деяких рекомендаціях повідомляється про те, що такі методи лікування при лихоманці не показані (National Institute for Health and Care Excellence, 2013).

Водночас у комплексне лікування у дітей із ГРІ більшістю рекомендацій включено нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), серед яких для застосування із жарознижувальною метою в педіатрії дозволені ібупрофен і парацетамол (Sullivan J.E., Farrar H.C., 2011; МОЗ України, 2014; WHO, 2015; Barbi E. et al., 2017). Існують докази того, що симптоми ГРІ вірусної етіології є результатом дії прозапальних медіаторів, таких як кініні і простагландини, а не прямої цитопатичної дії вірусу, тому застосування НПЗП є патогенетично обґрунтованим (Kim S.Y. et al., 2013).

Більшість досліджень підтверджують, що ібупрофен і парацетамол є однаково безпечними і ефективними для зниження температури тіла і покращення загального стану. Однак ібупрофен має переваги у меншій частоті прийому (кожні 6–8 год порівняно з кожними 4 год при застосуванні парацетамолу), і більш тривала дія робить його зручною альтернативою парацетамолу (van den Anker J.N., 2013).

Ібупрофен у дозі 10 мг/кг маси тіла за один прийом може зумовлювати більш швидкий і тривалий ефект, ніж парацетамол. Але ця різниця була менш вираженою в дослідженнях, в яких оцінювали парацетамол у дозі 15 мг/кг, але не 10 мг/кг (de Martin M., Chiarugi A., 2015). Застосування парацетамолу у вищих дозах не рекомендується (Sullivan J.E., Farrar H.C., 2011).

Профіль безпеки ібупрофену і парацетамолу схожий за умов дотримання правил дозування препаратів. Проте у разі передозування токсичність парацетамолу не лише набагато швидше досягається, але також тяжче проявляється і важче лікується, ніж у разі передозування ібупрофену (van den Anker J.N., 2013). Передозування парацетамолу небезпечно передусім гепатотоксичністю, ібупрофену — нефротоксичністю при дегідратації та небезпечно виникнення шлунково-кишкових кровотеч (табл. 1).

За даними різних авторів можна зробити висновок, що основні несприятливі події можуть виникати також при правильному дозуванні за наявності факторів ризику (див. табл. 1) або у разі тривалої терапії (Marzullo P. et al., 2014; Rajanayagam J. et al., 2015).

Згідно з даними Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України, у 2016 р. на території України зареєстровано 202 випадки розвитку побічних реакцій при застосуванні ібупрофену і 84 — парацетамолу. Всі випадки були передбачуваними. Переважну кількість побічних явищ відзначали у легкій формі. Небажані ефекти зникали після відміни препарату. Передбачувані легкі побічні реакції зареєстровано у 81,2% всіх побічних реакцій при застосуванні ібупрофену і 90,5% — парацетамолу (ДП «Державний експертний центр МОЗ України», 2016).

Як свідчать дані літератури і особисті спостереження (Марушко Ю.В. і соавт., 2013; Марушко Ю.В., Нагорна Т.І., 2013; Марушко Ю.В., Бойко Н.С., 2014; Марушко Ю.В. та співавт., 2016), ібупрофен може демонструвати ефективність у разовій дозі 5 або 10 мг/кг залежно від особливостей патології, що супроводжується підвищеною температурою тіла (табл. 2). Максимальна добова доза становить 30 мг/кг маси тіла.

Комбінована терапія парацетамолом і ібупрофеном більш ефективна щодо зниження температури тіла порівняно з моно-терапією (Wong T. et al., 2014). Проте при комбінації цих препаратів не виявлено кращих результатів стосовно нормалізації загального стану, що має бути основною метою лікування. Крім того, при комбінованій терапії підвищується вірогідність побічних явищ кожного із препаратів. Наприклад, відомі дані про підвищення ризику ураження нирок у дітей при комбінованій терапії ібупрофеном і парацетамолом (Yue Z. et al., 2014). У зв'язку з цим у Великобританії Інститутом NICE (National Institute for Health and Care Excellence, 2013) затверджені принципи лікування у дітей у разі лихоманки, в яких зазначено:

- не рекомендувати жарознижувальні препарати для профілактики фебрильних судом, оскільки така терапія не впливає на можливість їх розвитку;
- не використовувати вологі обтирання при лікуванні лихоманки;
- діти не повинні бути роздягнуті чи укутані;
- застосовувати ібупрофен або парацетамол при дискомфорті дитини;
- антипіретики не застосовувати з єдиною метою — зниження температури тіла;
- при застосуванні ібупрофену і парацетамолу їх прийом слід продовжувати доти, поки дитина відчуває дискомфорт;
- заміна одного жарознижувального препарату на інший рекомендується лише у тому разі, коли дискомфорт не знижується під впливом першого;
- не застосовувати обидва препарати одночасно;
- допускається альтернативне (почергове) застосування ібупрофену і парацетамолу у тому разі, якщо дискомфорт не зменшується або знову зростає до моменту можливості прийняти наступну дозу антипіретика.

### Об'єкт і методи дослідження

Нами проведено низку досліджень, присвячених оцінці ефективності й безпеки застосування різних форм ібупрофену у дітей із ГРІ, що супроводжувалися лихоманкою та синдромом інтоксикації (Марушко Ю.В. і соавт., 2013; Марушко Ю.В., Нагорна Т.І., 2013; Марушко Ю.В., Бойко Н.С., 2014; Марушко Ю.В. та співавт., 2016). Зокрема в одному з досліджень (Марушко Ю.В., Бойко Н.С., 2014) під спостереженням перебували 98 дітей віком 4–12 років, хворих на ГРІ. Хворі поступали під спостереження через погіршен-

ня загального стану, пов'язане з фебрильною лихоманкою (в середньому  $38,7 \pm 0,1$  °C) та синдромом інтоксикації. Останній був виражений помірно в 1/3 пацієнтів, у 2/3 — значно і проявлявся загальною слабкістю, зниженням апетиту, відчуттям ломоти у м'язах, головним болем, негативною поведінкою дітей, що значно утруднювало встановлення контакту з медичним персоналом.

При обстеженні всі пацієнти мали катаральний синдром із залученням верхніх дихальних шляхів — закладеність носа, слизові виділення з носових ходів, дряпання в горлі та болочість при ковтанні, покашлювання. Візуально виявлено гіперемію слизової оболонки носа, піднебінних дужок, задньої стінки глотки з наявністю зернистості. Ескультативна картина була без особливостей. Усім дітям проведено загальний аналіз крові: у 67 (68%) змін не спостерігали, у 31 (32%) — виявлений відносний лімфоцитоз.

На основі отриманих даних пацієнтам встановлено діагноз: «Гостра респіраторна вірусна інфекція: гострий назофарингіт» і призначено протівірусну терапію, деконгестанти за потребою. В усіх випадках із жарознижувальною метою застосовували ібупрофен у дозі 10 мг/кг 3 рази на добу в середньому протягом 3 днів.

Для визначення ефективності ібупрофену як жарознижувального препарату нами оцінено середнє значення температури тіла у хворих через 15 хв після його прийому та кількість пацієнтів із нормальною температурою тіла на 30-й хвилині, 1-, 3-, 6- та 8-й годині після застосування препарату. Проведено аналіз динаміки симптомів, пов'язаних із синдромом лихоманки та інтоксикації, протягом 1-ї та 2-ї доби прийому ібупрофену.

Безпеку препарату оцінювали за виникненням побічних реакцій (диспептичні, алергічні прояви тощо).

### Результати та їх обговорення

Для визначення ефективності ібупрофену як жарознижувального препарату нами оцінене середнє значення температури тіла у хворих через 15 хв після його прийому, яке становило  $38,0 \pm 0,07$  °C проти  $38,7 \pm 0,1$  °C до застосування препарату ( $p < 0,001$ ). Отримані дані свідчать про те, що застосування ібупрофену дозволяє знизити 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 на 30-й хвилині, 1-, 3-, 6- та 8-й годині після прийому ібупрофену. Дані, наведені в табл. 3, вказують на те, що у всіх пацієнтів антипіретичний

**Таблиця 1.** Фактори ризику розвитку небажаних явищ при застосуванні жарознижувальних препаратів у дітей (Chow A., Robinson J.L., 2011; Alvar J. et al., 2012; Chandrakasan S., Filipovich A.H., 2013; Flaherty E.G., MacMillan H.L., 2013; Rigante D. et al., 2014)

Фактори ризику (наведений перелік не є вичерпним)		
Шлунково-кишкові порушення	Ібупрофен	Парацетамол
Пептичні виразки при застосуванні препарату у високих дозах або при комбінації зі стероїдними гормонами і антикоагулянтами	Порушення функції нирок	Гепатотоксичність
	Застосування препарату у високих дозах при зниженому об'ємі циркулюючої крові та зменшеному об'ємі сечі, поєднаному застосуванні з діуретиками, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту і сартанами, поєднаному застосуванні з парацетамолом	Цукровий діабет, ожиріння, міопатія Хронічне недоїдання чи тривале голодування Довготривала терапія Поєднане застосування із протипіпетичними засобами, ізоніазидом, рифампіцином, сульфаніламідними препаратами

**Таблиця 2.** Показання до застосування ібупрофену в різних дозах

Дозування, мг/кг	Показання
5	• «Рожева» лихоманка при ГРІ з температурою тіла до $38,5$ °C за наявності дискомфорту (погана переносимість підвищеної температури тіла); • лихоманка після імунізації;
10	• біль різної локалізації слабкої та середньої інтенсивності (зубний біль, головний біль, біль при розтягненні зв'язок тощо) • «Рожева лихоманка» при ГРІ з температурою тіла вище $38,5$ – $39$ °C; • «бліда» лихоманка; • лихоманка з температурою тіла нижче $38,5$ °C на тлі периферичного запалення (тонзиліт, отит, цистит тощо); • больовий синдром будь-якої інтенсивності запального генезу (біль при тонзиліті, отиті, артриті тощо)

**Таблиця 3.** Динаміка кількості хворих із нормальною температурою тіла після прийому ібупрофену залежно від часу

Показник	Час після прийому препарату				
	30 хв	1 год	3 год	6 год	8 год
Пацієнти з нормальною температурою тіла	78 (79,6%)	92 (93,9%)	97 (99,0%)	98 (100%)	88 (89,8%)

**Таблиця 4.** Динаміка симптомів, пов'язаних із синдромом лихоманки та інтоксикації, протягом 1-ї та 2-ї доби прийому ібупрофену (балів)

Симптоми	Час після прийому препарату		
	До призначення	Протягом 1-ї доби прийому	Протягом 2-ї доби прийому
Загальна слабкість	$2,2 \pm 0,07$	$1,1 \pm 0,06^*$	$0,9 \pm 0,06^*$
Зниження апетиту	$2,7 \pm 0,04$	$1,8 \pm 0,06^*$	$0,8 \pm 0,05^*$
Негативна поведінка	$2,2 \pm 0,05$	$1,4 \pm 0,05^*$	$0,9 \pm 0,04^*$
Відчуття ломоти у м'язах	$2,1 \pm 0,04$	$0,8 \pm 0,04^*$	$0^*$

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

ефект препарату тривав протягом 6 год, а у переважній більшості (90%) випадків нормотермія підтримувалася протягом 8 год після прийому ібупрофену.

Динаміку симптомів, пов'язаних із синдромом лихоманки та інтоксикації протягом 1-ї та 2-ї доби прийому ібупрофену, наведено в табл. 4.

При аналізі динаміки симптомів, пов'язаних із синдромом лихоманки та інтоксикації, на фоні комплексного лікування нами виявлено достовірне ( $p < 0,001$ ) зниження середнього показника вираженості загальної слабкості, негативної поведінки та відчуття ломоти в м'язах, покращення апетиту вже на 1-шу добу прийому ібупрофену, при цьому цей ефект прогресивно збільшувався на 2-гу добу. Застосування ібупрофену сприяло покращенню загального самопочуття, поведінки, що зумовило підвищення комплаєнсу. Побічних реакцій при прийомі ібупрофену не виявлено у жодної дитини.

## Висновки

Таким чином, згідно з даними огляду літератури та особистих спостережень, можна зробити висновки про те, що:

1. Ібупрофен — безпечний та ефективний препарат першої лінії для купірування лихоманки у дітей, особливо при поєднанні останньої з больовим і вираженим інтоксикаційним синдромом. Ібупрофен має сприятливий профіль безпеки застосування у дітей.

2. Ібупрофен може бути рекомендований для застосування в педіатричній практиці.

## Список використаної літератури

ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (2016) Основні показники роботи системи фармаконагляду України за 2016 рік (<http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/informatsiya-shchodo-rishen-spryamovanih-na-ubezpechennya-likarskikh-zasobiv-v-ukrajini/osnovni-pokazniki-diyalnosti>).

Марушко Ю.В., Бойко Н.С. (2014) Досвід застосування препарату Нурофен® для дітей у педіатричній практиці. Укр. мед. часопис, 2(100): 83–85 (<http://www.umj.com.ua/article/72032>).

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 ребенка, 5(73): 33–38.

Марушко Ю.В., Нагорна Т.І. (2013) Гіпертермія та застосування антипіретиків у педіатричній практиці. Укр. мед. часопис, 4(96): 45–48 (<http://www.umj.com.ua/article/63161>).

Марушко Ю.В., Тодика Ю.І., Гарбар І.І. (2013) Доказательная база эффективности и безопасности применения ибупрофена в педиатрии. Укр. мед. часопис, 5(97): 77–80 (<http://www.umj.com.ua/article/67739>).

МОЗ України (2014) Наказ МОЗ України від 16.07.2014 р. № 499 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та гострих респіраторних інфекціях» ([http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014\\_499\\_GRYP/2014\\_499NAKAZ\\_GRYP\\_GRI.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_499_GRYP/2014_499NAKAZ_GRYP_GRI.pdf)).

Alvar J., Vélez I.D., Bern C. et al.; WHO Leishmaniasis Control Team (2012) Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLoS One, 7(5): e35671.

Barbi E., Marzuillo P., Neri E. et al. (2017) Fever in Children: Pearls and Pitfalls. Children (Basel), 4(9): E81.

Chandrakasan S., Filipovich A.H. (2013) Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. J. Pediatr., 163(5): 1253–1259.

Chow A., Robinson J.L. (2011) Fever of unknown origin in children: a systematic review. World J. Pediatr., 7(1): 5–10.

de Bont E.G., Lepot J.M., Hendrix D.A. et al. (2015) Workload and management of childhood fever at general practice out-of-hours care: an observational cohort study. BMJ Open, 5(5): e007365.

de Martino M., Chiarugi A. (2015) Recent Advances in Pediatric Use of Oral Paracetamol in Fever and Pain Management. Pain Ther., 4(2): 149–168.

Flaherty E.G., MacMillan H.L. (2013) Caregiver-Fabricated Illness in a Child: A Manifestation of Child Maltreatment. Pediatrics, 132: 590–597.

Harden L.M., Kent S., Pittman Q.J., Roth J. (2015) Fever and sickness behavior: Friend or foe? Brain Behav. Immun., 50: 322–333.

Kim S.Y., Chang Y.J., Cho H.M. et al. (2013) Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. Cochrane Database Syst. Rev., 6: CD006362.

Marzuillo P., Guarino S., Barbi E. (2014) Paracetamol: A focus for the general pediatrician. Eur. J. Pediatr., 173: 415–425.

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (2013) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Feverish Illness in Children: Assessment and Initial Management in Children Younger than 5 Years. London, UK.

National Institute for Health and Care Excellence (2013) Fever in under 5s: assessment and initial management. Clinical guideline (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg160>).

Rajanayagam J., Bishop J.R., Lewindon P.J., Evans H.M. (2015) Paracetamol-associated acute liver failure in Australian and New Zealand children: High rate of medication errors. Arch. Dis. Child., 100: 77–80.

Richardson M., Pursell E. (2015) Who's afraid of fever? Arch. Dis. Child., 100: 818–820.

Rigante D., Rossodivita A., Cantarini L. (2014) Unmasking an obstinate fever. Isr. Med. Assoc. J., 16: 326–328.

Sands R., Shanmugavadivel D., Stephenson T., Wood D. (2012) Medical problems presenting to paediatric emergency departments: 10 years on. Emerg. Med. J., 29: 379–382.

Sullivan J.E., Farrar H.C. (2011) Clinical report – Fever and Antipyretic Use in Children. Pediatrics, 127(3): 580–587.

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

Trautner B.W., Caviness A.C., Gerlacher G.R. (2006) Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the emergency department with hyperpyrexia (temperature of 106 degrees F or higher). Pediatrics, 118: 34–40.

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

Whitburn S., Costelloe C., Montgomery A.A. et al. (2011) The frequency distribution of presenting symptoms in children aged six months to six years to primary care. Prim. Health Care Res., 12: 123–134.

WHO (2015) 5<sup>th</sup> WHO Model List of Essential Medicines for Children ([http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/20/CORRIGENDA\\_Rev.1\\_EMLC\\_BC.pdf?ua=1](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/CORRIGENDA_Rev.1_EMLC_BC.pdf?ua=1)).

Wong T., Stang A.S., Ganshorn H. et al. (2014) Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. Evid. Based Child Heal. A Cochrane Rev. J., 9: 675–729.

Yue Z., Jiang P., Sun H., Wu J. (2014) Association between an excess risk of acute kidney injury and concomitant use of ibuprofen and acetaminophen in children, retrospective analysis of a spontaneous reporting system. Eur. J. Clin. Pharmacol., 70: 479–482.

## Терапія лихорадки у дітей с остриями респіраторними захворюваннями

Ю.В. Марушко, Т.В. Гишак

**Резюме.** Большинство международных рекомендаций включает в комплексное лечение детей с острыми респираторными инфекциями нестероидные противовоспалительные препараты, среди которых для применения с жаропонижающей целью в педиатрии разрешены ибупрофен и парацетамол. Представленные данные литературы и собственный опыт применения ибупрофена у детей с острыми респираторными инфекциями, сопровождающимися лихорадкой и синдромом интоксикации, свидетельствуют, что ибупрофен является эффективным препаратом первой линии терапии лихорадки у детей, особенно при сочетании последней с болью и выраженным интоксикационным синдромом, и имеет благоприятный профиль безопасности для применения в педиатрической практике.

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

## Therapy of fever in children with acute respiratory diseases

Yu. V. Marushko, T. V. Hyschak

**Summary.** In the complex treatment of acute respiratory infections in children most recommendations include non-steroidal anti-inflammatory drugs, including ibuprofen and acetaminophen for use with an antipyretic purpose in pediatrics. The data of literature and own experience of application of ibuprofen in children with acute respiratory infections associated with fever and intoxication syndrome are shown. It has been found that ibuprofen is an effective first-line drug for the relief of fever in children, especially when combined with pain and severe intoxication syndromes, and has a high safety profile in children.

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

### Адреса для листування:

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

Одержано 15.01.2018