

УДК 612.57:616-053.2+615.212.4

МАРУШКО Ю.В., ТОДЫКА Ю.И., ГАРБАР И.И.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИБУПРОФЕНА В ПЕДИАТРИИ

Резюме. В статье приведен анализ мировой литературы последних лет, целью которого было изучение эффективности и безопасности применения ибупрофена в качестве антипиретика первой линии в педиатрической практике. Особое внимание привлекли исследования, в которых изучали фармакокинетику, эффективность и безопасность ибупрофена при лихорадке у детей разного возраста, а также при использовании разных форм выпуска ибупрофена (суспензия, суппозитории).

Ключевые слова: ибупрофен, дети, суспензия, ректальные суппозитории, фармакокинетики, лихорадка.

Введение

По данным Американской академии педиатров (American Academy of Pediatrics, AAP), около трети обращений к педиатрам происходит по поводу лихорадки у детей. Лихорадка у детей зачастую приводит к внеплановым посещениям врача, телефонным звонкам пациентам педиатрам с целью консультирования и самостоятельному лечению лихорадки препаратами, отпускаемыми без рецепта.

При лихорадке докторам необходимо сфокусировать свое внимание на повышении уровня комфорта, переносимости ее ребенком, а также на оценке тяжести состояния ребенка и выявлении серьезного заболевания, что способствует минимизации возможности развития осложнений от высокой лихорадки. Педиатр должен обратить внимание родителей на такие признаки переносимости лихорадки ребенком, как уровень активности, поиск симптомов серьезного заболевания, мониторинг адекватного потребления жидкости. Улучшение уровня комфортного самочувствия ребенка должно быть первичной целью при приеме жаропонижающих средств, считают специалисты AAP.

Согласно отечественным рекомендациям, педиатр при назначении антипиретиков должен руководствоваться прежде всего клиническими показаниями — температурой тела ребенка более 38,5 °С, для детей группы риска — более 38,0 °С [1], а также учитывать возраст ребенка, поскольку не все применяемые у взрослых препараты используются в педиатрической практике. Некоторые препараты (ацетилсалициловая кислота, метамизол и др.) мо-

гут использоваться только по жестким показаниям или только с определенного возраста.

В связи с наличием ассоциации между синдромом Рейе и применением ацетилсалициловой кислоты, негативным влиянием метамизола на систему кроветворения (агранулоцитоз), а также вероятностью развития анафилактического шока на фоне приема метамизола за последние 20 лет основной интерес исследователей и практических врачей был направлен на изучение жаропонижающего действия ибупрофена и ацетаминофена в педиатрической практике.

В мировой медицине ибупрофен является одним из самых назначаемых и используемых жаропонижающих средств, отпускаемых без рецепта. История применения ибупрофена начинается с 1970-х годов, когда его начали назначать как противовоспалительный препарат первой линии у взрослых. Необходимо отметить, что ибупрофен был одним из первых препаратов, исключенных из списка рецептурных, и наиболее успешным [2]. Во время свободной продажи ибупрофен в Великобритании стал наиболее популярным анальгетиком и антипиретиком как у детей (сейчас разрешено применение у детей с 3 месяцев), так и у взрослых [2].

Согласно фармакологической классификации, ибупрофен относится к классу нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), является производным пропионовой кислоты (АТС M01A

© Марушко Ю.В., Тодыка Ю.И., Гарбар И.И., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

E01). Її головні властивості — жаропонижальне і протизапальне діє — опосередовані інгібуванням активності циклооксигенази і, відповідно, синтезу простагландинів — медіаторів болю, запалення і температурної реакції.

Ібупрофен має також анальгезуючий ефект, що широко використовується для купірування головної, зубної і інших видів болю, в тому числі і в дитячій хірургічній практиці. Ібупрофен має широкий спектр дії, застосовується в педіатрії як жаропонижальне засіб, в ревматології — при терапії ювенільних артритів, а в останнє час його протизапальна активність використовується і в комплексі лікування запальних захворювань легких у хворих муковісцидозом [3–5].

Ібупрофен продемонстрував позитивний вплив на багато тканин при їхньому гострому запаленні. Крім цього, були доведені і інші ефекти ібупрофена: наприклад, він інгібує агрегацію тромбоцитів. Слід зазначити, що ібупрофен відновлює знижену активність полісегментоядерних лейкоцитів (раніше всього фагоцитоз), що, безсумнівно, є корисним ефектом при гострих респіраторних захворюваннях у дітей, супроводжуваних лихоманкою [6]. Різноманітні дослідження показали також позитивний вплив ібупрофена при запальному процесі в легенях, покращення з боку нервової системи при травмі, позитивні зміни в міокарді при інфаркті [7].

На даному етапі в дитячих лікарських формах, які представлені на фармацевтичному ринку, ібупрофен використовується в вигляді суміші діастереоізомерів, включаючих S(+)- і R(-)-енантіомери в співвідношенні 50 : 50. Причому довго вважалося, що саме перший пов'язаний з основними властивостями ібупрофена, що саме S(+)-енантіомер є єдиною активною формою ібупрофена. Однак в останні роки доведено, що R(-)-енантіомер може посилювати синтез ендогенних каннабіноїдів і тим самим впливати на обробку сигналів в головному мозку. В результаті — виражене протизапальне діє ібупрофена.

Фармакокінетика ібупрофена у дітей при пероральному прийомі обумовлена гарною пероральною абсорбцією — $T_{1/2}$ 0,3–0,9 години, з досягненням максимальної концентрації в плазмі крові через 45 хвилин [8]. Після перорального застосування ібупрофен абсорбується швидко і майже повністю, якщо приймати його натощак, або через 1–2 години — якщо застосовувати після їди. Ібупрофен на 90–99 % зв'язується з білками плазми крові і проникає в синовіальну рідину. Ібупрофен метаболізується в печінці до двох неактивних метаболітів з допомогою цитохромів P450 і 2C9, 2C8, швидко і майже повністю виводиться нирками. Деяка кількість (10 %) виводиться в незміненому вигляді. Період напіввиведення становить 2 години.

Іменно швидким метаболізмом і відсутністю утворення активних метаболітів пояснюється низька токсичність ібупрофена і широке терапевтичне вікно в порівнянні з ацетаминофеном.

Спостерігаються деякі вікові особливості фармакокінетики ібупрофена. При цьому чітко показано, що зміни значень періоду напіввиведення, об'єму розподілу і концентрації рацемічної суміші ібупрофена поступово зростають з періоду новонародженості до 1–3 років, досягаючи в цьому віці значень у дорослих. Слід зазначити, що при ректальному введенні ібупрофен швидко і майже повністю абсорбується з досягненням максимальної концентрації в плазмі крові через 45 хвилин, що практично не відрізняється від аналогічних показувачів біодоступності пероральної лікарської форми — суспензії. Така гарна біодоступність діючого речовини з ректальної форми важлива в практичній медицині, так як блювота, відмова від прийому *per os* і ін. можуть ускладнювати використання суспензії ібупрофена. Ректальний шлях введення — альтернативний і ефективний спосіб вирішення проблеми, що підтверджено доказательною базою.

M. Kyllönen і співавт. (2005), досліджуючи фармакокінетику ібупрофена в свічках у дітей і дорослих, включили в дослідження 3 групи дітей (в віці 1–7, 8–25 і 26–52 тижнів) і дорослих в віці 20–40 років. Через 20 хвилин після введення ібупрофена і на протязі 10 годин проводився збір крові з визначенням енантіомерів ібупрофена. Уже на 20-й хвилині обидва енантіомери визначалися в зразках крові. Максимальна концентрація ібупрофена була вище у дорослих, ніж у дітей, а період напіввиведення $T_{1/2}$ був вище у дітей в віці 1–7 тижнів, що свідчить про більшу абсорбцію препарату у дорослих, але швидший метаболізм у дітей, особливо в віці 1–7 тижнів [2].

Паралельно з цим є дані, що час розподілу в плазмі, а також кліренс (коефіцієнт очищення) НПВС, в тому числі ібупрофена, у дітей в віці 3 місяців — 2,5 років вище порівняно з даними показувачами у дорослих, а час напіввиведення не відрізняється від такового у дорослих, що відображає особливості фармакокінетики НПВС і свідчить про їх швидку абсорбцію у дітей молодшого віку [9].

Фармакокінетика ібупрофена, а також інших лікарських засобів (ЛЗ) у дітей різних вікових груп — цікавий аспект для подальших досліджень, оскільки описані значущі зміни експресії ферментів, метаболізуючих ЛЗ, в час розвитку дитини. Навіть зараз різні автори представляють різні дані про фармакокінетику ібупрофена, незважаючи на вивченість цього діючого речовини. Так, наприклад, при дослідженні вікових відмінностей фармакокінетики і фармакодинаміки ібупрофена у дітей в віці 3 місяців — 10,4 років R.E. Kauffman, M.V. Nelson (1992) визначили за-

держку в 1–3 часа между пиковой концентрацией препарата в плазме и пиковым снижением температуры тела. По данным авторов, начало снижения температуры происходило раньше у детей младшего возраста. Также у них были выше максимальный антипиретический ответ и степень изменения температуры от начальной во времени, что предположительно объяснялось относительно большей поверхностью тела у младших детей и большей теплоотдачей [10].

R.D. Brown и соавт. (1992), исследуя фармакодинамику ибупрофена у детей, определяли его плазменную концентрацию у 153 детей с лихорадкой через 6 ч после приема дозы действующего вещества из расчета 5 или 10 мг/кг массы тела. Максимальная концентрация ибупрофена наблюдалась за 2,5 часа до максимального снижения температуры, к этому времени концентрация препарата составляла уже 50 % от максимальной. Площадь под кривой AUC ибупрофена была выше у детей в возрасте $\geq 2,5$ года, а объем распределения и клиренс были ниже у старших детей [11].

Параллельно с изучением фармакокинетики ибупрофена постоянно проводятся исследования клинических показателей эффективности, в том числе в сравнении с другими широко распространенными активными веществами (ацетилсалициловая кислота, ацетаминофен).

В исследование сравнительной эффективности ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты и ацетаминофена, проведенное группой французских ученых во главе с E. Autret (1997), были включены дети в возрасте 6–24 месяцев. Для оценки эффективности этих 3 активных веществ, которые использовались в возрастных дозировках, авторы выбрали такие критерии эффективности: площадь под кривой плазменной концентрации действующего вещества (AUC), процент снижения температуры тела, а также комфорт и самочувствие пациента, определяемые по специальным шкалам. В результате исследования было установлено, что наибольшая эффективность и улучшение самочувствия пациента в первые 6 часов наблюдались на фоне приема ибупрофена, что доказывает его выраженное противовоспалительное и жаропонижающее действие [12], что подтверждалось и площадью под кривой плазменной концентрации.

В то же время M.C. Nahata и соавт. (1991), изучая фармакокинетику ибупрофена у 17 лихорадящих детей в возрасте 3–10 лет, назначали препарат в разовой дозе 5 или 10 мг/кг. Авторами не было установлено прямой зависимости между дозой действующего вещества и жаропонижающим эффектом (т.е. сопоставимый ответ — жаропонижающий эффект отмечался при приеме и 5, и 10 мг/кг), не было зафиксировано возрастных особенностей фармакокинетики препарата в данной группе [13].

N. Moore и соавт. (2002) провели двойное плацебо-контролируемое исследование, цель которого заключалась в изучении переносимости ибупрофе-

на, ацетилсалициловой кислоты и ацетаминофена у 2815 пациентов (подростки и взрослые) с симптомами простуды и болью в горле. Оценка переносимости препаратов производилась по наличию значительных побочных эффектов. Частота побочных эффектов, зарегистрированных при приеме ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты и ацетаминофена, составляла 12,0; 15,7 и 12,3 % соответственно. Ибупрофен переносился значительно лучше в сравнении с ацетаминофеном и ацетилсалициловой кислотой. Побочные эффекты, которые были зафиксированы при приеме всех препаратов, отмечались в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (абдоминальная боль и диспепсия) [14].

Эти данные несколько изменяют общепринятое мнение о лучшей переносимости ацетаминофена и отсутствии его влияния на желудочно-кишечный тракт и являются важными для практических врачей при выборе препаратов-антипиретиков.

При сравнении жаропонижающей активности ацетаминофена и ибупрофена не найдено достоверных различий между степенью понижения температуры тела — в среднем на 1–2 °С, началом действия препаратов — через 15 минут, временем развития пикового эффекта — 3–4 часа. Однако продолжительность антипиретического эффекта больше у ибупрофена — 6–8–10 часов по сравнению с ацетаминофеном — 4–6 часов, что, в свою очередь, отражается на кратности приема препаратов (каждые 4 часа для ацетаминофена и 6–8 часов для ибупрофена). Ибупрофен, как и другие нестероидные противовоспалительные средства, потенциально может вызывать гастрит, однако нет данных, подтверждающих развитие такого побочного эффекта при применении ибупрофена в течение 3 дней с целью купирования лихорадки [15].

Выводы, сделанные I. Vjarnason (2007) при проведении анализа литературы, подтверждают, что из всех нестероидных противовоспалительных препаратов ибупрофен обладает наиболее хорошей гастроинтестинальной переносимостью [16]. Кроме того, побочные эффекты со стороны пищеварительной системы, печени, почек, возникающие при применении ацетаминофена, протекают более тяжело и менее курабельны по сравнению с побочными реакциями, связанными с приемом ибупрофена. Это обусловлено образованием активных метаболитов ацетаминофена, их необратимым повреждающим действием на ткани органов [17]. Поражения печени у детей при применении ацетаминофена, согласно анализу литературных данных, встречаются чаще при более длительном приеме препарата, что связано с накоплением токсических метаболитов [18], а также при использовании высоких доз ацетаминофена (или частом неконтролируемом приеме) на фоне узости терапевтического окна этого действующего вещества и у детей, и у взрослых.

G.M. Allan и соавт. (2010) провели анализ 10 исследований (общее количество пациентов — 1078), пытаясь ответить на клинический вопрос, какой

препарат все-таки является более эффективным — ибупрофен или ацетаминофен — в понижении температуры тела при лихорадке у детей, представив его в виде рекомендаций. По их данным, у ибупрофена выявлена большая антипиретическая активность. Частота побочных реакций обоих препаратов сопоставима, и при использовании данных активных веществ как жаропонижающих средств не было отмечено риска возникновения ни системных реакций, ни связи с синдромом Рейе, ни нефрологических, гастроэнтерологических осложнений [19].

Эти данные подтверждают то положение, что сегодня ибупрофен является препаратом первой линии при назначении антипиретиков по обновленным рекомендациям ВОЗ от 2011 года.

Данные о безопасности и большей эффективности применения ибупрофена у детей с лихорадкой подтверждает и метаанализ, проведенный D.A. Perrott и соавт. (2004): авторами были проанализированы 17 слепых рандомизированных исследований, найденных в электронных базах данных с момента их основания до 2002 года включительно (всего 1820 пациентов). Была установлена общая тенденция, что антипиретическая активность ибупрофена, используемого в разовой дозе 5–10 мг/кг, была выше таковой ацетаминофена через 2, 4 и 6 ч после приема. Прием разовых доз ибупрофена и ацетаминофена (5–10 мг/кг ибупрофена и 7–15 мг/кг ацетаминофена), использовавшийся у детей, имел сравнимый противобололевой эффект и высокий профиль безопасности [20]. При этом лекарственная нагрузка ибупрофена несколько меньше (мг/кг) в перерасчете на массу тела ребенка, чем ацетаминофена.

Относительная безопасность ибупрофена была продемонстрирована S.M. Lesko и A.A. Mitchell у детей с бронхиальной астмой [21]. Они показали, что ибупрофен не увеличивает риск развития бронхоспазма у детей с бронхиальной астмой. В.А. Ревякина (2009) указала на высокую эффективность и относительную безопасность жаропонижающего препарата Нурофен® для детей у пациентов с аллергическими заболеваниями [22]. В то же время существуют сообщения об установленной связи между использованием ацетаминофена как антипиретика у детей 1-го года жизни и увеличением риска возникновения симптомов бронхиальной астмы по достижении детьми 6–7-летнего возраста и повышением риска возникновения аллергических риноконъюнктивита и экземы на фоне использования ацетаминофена у детей как 1-го года жизни, так и 6–7 лет (International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). Lancet, 2008).

На практике врачи используют одновременное назначение ибупрофена и ацетаминофена в виде различных схем. Такие схемы были изучены в ряде исследований, однако окончательных выводов об эффективности, особенно о безопасности комбинации 2 действующих веществ у детей пока нет.

A.D. Нау и соавт. (2009) провели изучение преимуществ и недостатков комбинированного приема ацетаминофена и ибупрофена у 156 детей с лихорадкой в возрасте 6 месяцев — 6 лет в рандомизированном контролируемом исследовании. Так, ибупрофен в комбинации с ацетаминофеном снижал лихорадку несколько быстрее, однако за период наблюдения пациентов не было зафиксировано увеличения показателя времени без лихорадки (т.е. не отмечено разницы) на фоне приема комбинации препаратов в сравнении с приемом только одного ибупрофена. В то же время передозировка препаратов при комбинированном приеме была зарегистрирована у 21 % пациентов, что вызвало у исследователей сомнения по поводу необходимости использования комбинации жаропонижающих препаратов. В результате авторы рекомендовали применение ибупрофена, а не комбинации препаратов, поскольку вероятность передозировки и возникновения побочных реакций выше при применении комбинации препаратов, а эффективность не намного выше таковой при применении только лишь ибупрофена [23].

В то же время I.M. Paul и соавт. (2010) допускают использование комбинации препаратов ацетаминофена и ибупрофена на практике. В рандомизированном клиническом исследовании, проведенном авторами, участвовали дети в возрасте от 6 до 84 месяцев с эпизодами повышения температуры тела до фебрильных цифр, которые рандомизированно были разделены на три группы в зависимости от получаемого лечения. Детям первой группы назначался ибупрофен, второй — одновременно разовые дозы ибупрофена и ацетаминофена, третьей — альтернирующая схема: ибупрофен, а через 3 часа ацетаминофен. Ибупрофен назначался в дозе 10 мг/кг массы тела, ацетаминофен — 15 мг/кг массы тела. Через 4 и 6 ч исследования была показана лучшая антипиретическая активность комбинированной и альтернирующей схемы терапии по сравнению с назначением одного ибупрофена. Однако о побочных эффектах жаропонижающей терапии авторы не сообщают [24]. Кроме того, это исследование и подобные им проводились с незначительным количеством участников, т.е. не являются масштабными, что еще раз заставляет задуматься врача-практика о безопасности переменного или комбинированного назначения ибупрофена и ацетаминофена, об увеличивающемся риске побочных эффектов.

Таким образом, вопрос комбинированного назначения антипиретиков требует дальнейшего изучения для оценки его эффективности и безопасности.

В.Н. Тимченко и соавт. (2011) выполнили работу по изучению сравнительной эффективности и переносимости препарата Нурофен® для детей суппозитории ректальные (60 мг ибупрофена в разовой дозе 5–10 мг/кг массы тела) и ацетаминофена (цефекон Д, суппозитории ректальные, в разовой дозе 10–15 мг/кг). В исследование были включены 76 детей с

инфекционной лихорадкой в возрасте от 3 месяцев до 2 лет. Эффективность лечения лихорадки оценивали по темпам ее снижения, длительности жаропонижающего действия, кратности приема препарата, длительности лихорадки в целом, наличию нежелательных эффектов у детей. В первые 2,5 часа после использования жаропонижающих средств показатели температуры тела снижались, практически не различаясь в группе детей, у которых использовали свечи Нурофен®, и в группе детей, которым назначали ацетаминофен. В период от 3 до 5 часов наблюдения температура тела у детей, у которых использовали Нурофен®, была в среднем на 0,4–0,9 °С ниже, а эффект — продолжительнее, чем в группе детей, у которых использовали свечи ацетаминофена, что свидетельствует о более выраженном антипиретическом эффекте ибупрофена (Нурофен® для детей) [25].

Израильские ученые провели премаркетинговое исследование ректальной формы ибупрофена, в которое было включено 490 детей, нуждающихся в жаропонижающей терапии. Каждый ребенок получил ибупрофен в форме ректальных суппозитория в разовой дозе 5–10 мг/кг массы тела. После 3–7 дней лечения оценивались такие параметры, как отзывы родителей о применении свечей ибупрофена, возможные побочные реакции, необходимость сопутствующего использования других лекарственных средств. Степень удовлетворенности родителей была высокой — $4,50 \pm 0,47$ (по шкале от 1 до 5), а 92,2 % из них сообщили, что будут использовать данную форму ибупрофена в будущем. Побочные реакции были зарегистрированы только в 1,63 % случаев, наиболее распространенной из них является диарея [26].

В Украине ибупрофен как антипиретик для детей получил распространение сравнительно недавно. Последнее десятилетие широко используется препарат торговой марки Reckitt Benckiser Healthcare International Нурофен® для детей, который представлен в виде суспензии для перорального применения 100 мг/5 мл во флаконах 100 мл (с клубничным и с апельсиновым вкусами) для детей с 3 месяцев (от 5 кг), суппозитория ректальных 60 мг для детей с 3 месяцев (от 6 кг). Нурофен® — оригинальная форма ибупрофена. Показаниями к применению Нурофена® являются: симптоматическое лечение лихорадки и боли различного генеза (включая лихорадку после иммунизации, острые респираторные вирусные инфекции, грипп, боль при прорезывании зубов, боль после удаления зуба и другие виды боли, в том числе воспалительного генеза). Доза для детей должна подбираться в зависимости от возраста и массы тела ребенка: разовая — 5–10 мг/кг, максимальная суточная доза — до 30 мг/кг. Таблетированная форма Нурофен® 200 мг содержит среднетерапевтическую дозу ибупрофена, которая может применяться у детей начиная с 6 лет. Наличие нескольких форм позволяет подойти к лечению лихорадки у ребенка индивидуально с учетом

возраста, клинических особенностей заболевания (назначение ректальной формы при продолжающейся рвоте).

Таким образом, приведенный анализ данных указывает, что педиатр при назначении антипиретиков должен руководствоваться прежде всего клиническими показаниями (температура более 38,5 °С, а для группы риска — более 38,0 °С), критерием улучшения самочувствия ребенка, а не снижением температуры тела как таковой. В этом плане в первую линию выбора у детей входит ибупрофен в разовой дозе 5–10 мг/кг (оригинальный препарат Нурофен® для детей), что обусловлено высокой антипиретической активностью, более продолжительным жаропонижающим эффектом и противовоспалительным действием, хорошим профилем безопасности, нечастыми нежелательными эффектами. Ибупрофен восстанавливает сниженную активность полисегментоядерных лейкоцитов, что, безусловно, является полезным эффектом при острых респираторных заболеваниях у детей, сопровождающихся лихорадкой, и способствует сокращению сроков заболевания. Важными преимуществами ибупрофена являются меньшая кратность приема (3 раза в сутки), широкое терапевтическое окно, отсутствие образования активных метаболитов в сравнении с ацетаминофеном. А разнообразие лекарственных форм ибупрофена (Нурофен — суспензии 100 мг/5 мл, ректальные суппозитории 60 мг, таблетки 200 мг (от 6 лет)) — хороший помощник врача-педиатра и родителей.

Список литературы

1. Марушко Ю.В., Шеф Г.Г. *Невідкладна педіатрія*. — К.: ФОРМ Сторожук О.В., 2011. — 352 с.
2. Kyllönen M. Perioperative pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers after rectal administration / Kyllönen M., Olkkola K.T., Seppälä T., Ryhänen P. // *Paediatr. Anaesth.* — 2005. — Vol. 15, suppl. 7. — P. 566-573.
3. Beaver W.T. Review of the analgesic efficacy of ibuprofen // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* — 2003. — Vol. 135. — P. 13-7.
4. Lands L.C. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial / Lands L.C., Milner R., Cantin A.M. et al. // *J. Pediatr.* — 2007. — Vol. 151, Suppl. 3. — P. 249-254.
5. Han E.E. Pharmacokinetics of Ibuprofen in children with cystic fibrosis / Han E.E., Beringer P.M., Louie S.G. et al. // *Clin. Pharmacokinet.* — 2004. — Vol. 43, № 3. — P. 145-156.
6. Skubitz K.M. Effects of ibuprofen on chemotactic peptide-receptor binding and granulocyte response / Skubitz K.M., Hammerschmidt D.E. // *Biochem. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 35. — P. 3349-3354.
7. Rockwell W.B. *Ibuprofen in Acute-Care Therapy* / W.B. Rockwell, H.P. Ehrlich // *Ann. Surg.* — 1990. — Vol. 211, № 1. — P. 78-83.
8. Autret-Leca E. A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* — 2003. — Vol. 135. — P. 9-12.
9. Litalien C. Risk and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol / Litalien C., Jacqz-Aigrain E. // *Paediatr. Drugs.* — 2001. — Vol. 3, № 11. — P. 817-858.
10. Kauffman R.E. Effect of age on ibuprofen pharmacokinetics and antipyretic response / Kauffman R.E., Nelson M.V. // *J. Pediatr.* — 1992. — Vol. 121, № 6. — P. 969-973.
11. Brown R.D. Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children / Brown R.D., Wilson J.T., Kearns G.L. et al. // *J. Clin. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 32, № 3. — P. 231-241.

12. Autret E. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever / Autret E., Reboul-Marty J., Henry-Launois B. et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 51, № 5. — P. 367-371.
13. Nahata M.C. Pharmacokinetics of ibuprofen in febrile children / Nahata M.C., Durrell D.E., Powell D.A., Gupta N. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 40, № 4. — P. 427-428.
14. Moore N. Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain / Moore N., Le Parc J.M., van Ganse E. et al. // *Int. J. Clin. Pract.* — 2002. — Vol. 56, № 10. — P. 732-734.
15. Lesko S.M. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years of age / Lesko S.M., Mitchell A.A. // *Pediatrics.* — 1999. — Vol. 104, № 4 (www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/4/e39).
16. Bjarnason I. Ibuprofen and gastrointestinal safety: a dose-duration-dependent phenomenon // *J. R. Soc. Med.* — 2007. — Vol. 100, Suppl. 48. — P. 11-14.
17. Vanden Anker J.N. Optimising the management of fever and pain in children // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* — 2013. — Vol. 178. — P. 26-32.
18. Ушкалова Е. Проблемы безопасности анальгетиков у детей // *Врач.* — 2012. — № 8. — С. 32-36.
19. Allan G.M. Treatment of pediatric fever. Are acetaminophen and ibuprofen equivalent? / G.M. Allan, N. Ivers, Y. Shevchuk // *Canadian Family Physician.* — 2010. — Vol. 56. — P. 773.
20. Perrott D.A. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis / Perrott D.A., Piira T., Goodenough B., Champion G.D. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2004. — Vol. 158, № 6. — P. 521-526.
21. Lesko S.M., Mitchell A.A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial // *JAMA.* — 1995. — 273. — P. 929-933
22. Ревякина В.А. Опыт применения ибупрофена у детей с аллергическими заболеваниями // *Новости медицины и фармации.* — 2009. — № 5-6.
23. Hay A.D. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial / Hay A.D., Costelloe C., Redmond N.M. et al. // *BMJ.* — 2008. — Vol. 337. — P. a1302.
24. Paul I.M. Efficacy of standard doses of Ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children / Paul I.M., Sturgis S.A., Yang C. et al. // *Clin. Ther.* — 2010. — Vol. 32, Suppl. 14. — P. 2433-2440.
25. Тимченко В.Н. Нурофен для детей суппозитории ректальные в терапии различной инфекционной патологии у детей раннего возраста / Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Павлова Н.В. и др. // *Здоровье ребенка.* — 2011. — № 6(33) (<http://www.mif-ua.com/archive/article/26242>).
26. Hadas D. Premarketing surveillance of ibuprofen suppositories in febrile children / Hadas D., Youngster I., Cohen A. et al. // *Clin. Pediatr. (Phila).* — 2011. — Vol. 50, № 3. — P. 196-199.

Получено 23.10.13 □

Марушко Ю.В., Тодика Ю.І., Гарбар І.І.
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ

ДОКАЗОВА БАЗА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ІБУПРОФЕНУ В ПЕДІАТРІЇ

Резюме. У статті наведено аналіз світової літератури останніх років, метою якого було вивчення ефективності та безпеки застосування ібупрофену як антипіретика першої лінії в педіатричній практиці. Особливу увагу привернули дослідження, в яких вивчали фармакокінетику, ефективність і безпеку ібупрофену при лихоманці у дітей різного віку, а також при використанні різних форм випуску ібупрофену (суспензія, супозиторії).

Ключові слова: ібупрофен, діти, суспензія, ректальні супозиторії, фармакокінетика, лихоманка.

Marushko Yu.V., Todyka Yu.I., Garbar I.I.
National Medical University named after O.O. Bogomolets,
Kyiv, Ukraine

THE EVIDENCE BASE ON THE EFFICACY AND SAFETY OF IBUPROFEN IN PEDIATRICS

Summary. The article deals with an analysis of the world literature of recent years, the aim of which was to study the efficacy and safety of ibuprofen use as first-line antipyretic in pediatric practice. Special attention was paid to researches on the study the pharmacokinetics, efficacy and safety of ibuprofen in fever in children of all ages, as well as the use of different forms of ibuprofen (suspension, suppositories).

Key words: ibuprofen, children, suspension, rectal suppositories, pharmacokinetics, fever.