Автор: Е. А. Ушкалова, доктор медицинских наук, профессор
31.05.2013 08:12 - Обновлено 20.11.2014 00:03

Лихорадка — одна из основных причин обращения за медицинской помощью в педиатрии, обусловливающая до 30% всех посещений врача детьми в целом и до 2/3 посещений детьми в возрасте до трех лет [1, 2].

В зависимости от этиологического фактора принято выделять две основных группы лихорадки: инфекционную и неинфекционную (при асептическом иммунном воспалении, повреждении тканей и нарушении функции вегетативной и центральной нервной системы (ЦНС) [3].

В России лихорадка у детей наиболее часто встречается при инфекционных заболеваниях, особенно острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ). Большинство детей с ОРВИ лечатся на дому, нередко родители прибегают к самолечению с использованием безрецептурных анальгетиков [4].

Между тем умеренная лихорадка является важной защитно-приспособительной реакцией организма, способствующей гибели возбудителей инфекционных заболеваний, выработке антител, активизации фагоцитоза и иммунитета. Применение жаропонижающих средств иногда нежелательно в связи с тем, что они могут маскировать клинические проявления тяжелых инфекций, задерживать установление правильного диагноза, что повышает риск развития осложнений и летальных исходов [5]. В случае, когда ребенок получает антибактериальную терапию, регулярный прием жаропонижающих лекарственных средств может маскировать недостаточную эффективность антибиотика [3].

С другой стороны, повышение температуры тела до очень высоких значений (> 40 °С) может способствовать развитию отека мозга и нарушению функций жизненно важных органов [6]. Подъем температуры выше 38 °С опасен для детей первых двух месяцев жизни из-за несовершенства процессов терморегуляции, для детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, входящих в группу риска по развитию фебрильных судорог, а также

при наличии тяжелых заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, течение которых может ухудшиться при лихорадке [7].

У детей с патологией ЦНС (перинатальные энцефалопатии, эпилепсия и др.) на фоне повышенной температуры тела возможно развитие судорог [8]. Фебрильные судороги наблюдаются у 2–4% детей, чаще в возрасте 12–18 мес [6].

Целью назначения жаропонижающих препаратов детям является не только профилактика вышеуказанных осложнений и обезвоживания, но и снижение дискомфорта, связанного с лихорадкой [9, 10]. Причем некоторые эксперты считают устранение дискомфорта основной целью лечения лихорадки в педиатрии [11].

Вопрос о применении антипиретика при лихорадке у ребенка должен решаться индивидуально. В группу риска по развитию осложнений при лихорадочных реакциях входят дети:

- в возрасте до 2 месяцев с температурой выше 38 °С;
- с фебрильными судорогами в анамнезе;
- с заболеваниями ЦНС;
- с хронической патологией органов кровообращения;
- с наследственными метаболическими заболеваниями [12].

Российские педиатры рекомендуют назначать жаропонижающие препараты детям первых 3 мес жизни при температуре > 38 °С, детям старше 3 мес (ранее здоровым) — при температуре > 39 °С и/или при мышечной ломоте, головной боли [13].

Кроме того, антипиретики рекомендуются всем детям с фебрильными судорогами в анамнезе при температуре > 38–38,5 °С, а также с тяжелыми заболеваниями сердца и легких при температуре > 38,5 °С.

Жаропонижающая терапия должна проводиться на фоне этиологического лечения основного заболевания, а у детей с аллергическими заболеваниями (атопический дерматит, аллергический ринит) на фоне применения антигистаминных препаратов [4].

При выборе жаропонижающего средства всегда необходимо взвешивать его соотношение польза/риск при данной патологии, оцененное на основании результатов адекватных рандомизированных контролируемых исследований. Необходимо отдавать предпочтение наиболее хорошо изученным в педиатрии препаратам, которых на сегодняшний день крайне мало — 75% находящихся на фармацевтическом рынке лекарственных средств (ЛС) никогда не изучались в адекватных клинических исследованиях у детей [14, 15]. Важным фактором при выборе ЛС детям также является наличие у препарата педиатрических лекарственных форм и их органолептические свойства (вкус, запах), а также удобство дозирования и применения, что позволяет повысить приверженность фармакотерапии и предотвратить медицинские ошибки.

Среди препаратов с анальгезирующим и жаропонижающим действием наиболее хорошо изученными в педиатрии являются ибупрофен и парацетамол. Эти препараты рекомендует Всемирная Организация Здравоохранения, они являются единственными представителями своей группы, разрешенными для безрецептурного применения при лихорадке и боли у детей в большинстве экономически развитых стран, включая Российскую Федерацию. Парацетамол и ибупрофен могут назначаться детям с первых месяцев жизни как в стационаре, так и в домашних условиях [3]. Использование других неопиодных анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в педиатрии ограничено как в связи с недостатком данных об эффективности у этой категории пациентов, так и в связи с риском развития серьезных побочных эффектов. Некоторые НПВС разрешены только для рецептурного отпуска для лечения артритов у детей и подростков.

Следует отметить, что между парацетамолом и ибупрофеном имеются существенные различия, которые необходимо учитывать при выборе антипиретиков (табл.). Ибупрофен в отличие от парацетамола обладает не только жаропонижающими и анальгезирующими, но и противовоспалительными свойствами, поэтому его применение более предпочтительно у детей с лихорадкой, сопровождающейся воспалительными процессами, например, при ангине, отите, артритах и т. д. [16].

Таблица. Режимы применения парацетамола и ибупрофена для лечения лихорадки у детей [8]

Лекарственное средство	Режим применения
Парацетамол	По 15 мг/кг не более 4 раза в сутки с интервалом не менее 4 ч
Ибупрофен (Нурофен для детей)	По 5–10 мг/кг 3–4 раза в сутки

Доказательства эффективности ибупрофена при лихорадке у детей

Эффективность и безопасность ибупрофена у детей с лихорадкой изучалась более чем в 120 клинических исследованиях, в большинстве из которых препаратом сравнения был парацетамол [17].

Результаты этих исследований свидетельствуют, что как при однократном применении, так и при приеме повторных доз ибупрофен, по крайней мере, не уступает по эффективности парацетамолу или превосходит его.

Например, в открытом рандомизированном исследовании с тремя параллельными группами, участниками которого были дети в возрасте 6–24 месяцев, ибупрофен в дозе 7,5 мг/кг превосходил по эффективности парацетамол и ацетилсалициловую кислоту (оба препарата в дозе 10 мг/кг) [18].

Более выраженный жаропонижающий эффект ибупрофена в дозах 7,5 и 10 мг/кг по сравнению с парацетамолом в дозе 10 мг/кг был продемонстрирован в ряде других клинических исследований у детей [19–23]. Кроме того, в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием 127 детей 2–11 лет было показано, что ибупрофен лучше снижает высокую температуру тела (> 39,2 °С), чем парацетамол [24].

Более высокая эффективность ибупрофена в качестве антипиретика у детей при применении в дозе 5–10 мг/кг по сравнению с парацетамолом в дозах 10–12,5 мг/кг была подтверждена результатами метаанализа, включавшего 17 слепых рандомизированных клинических исследований [17]. Превосходство ибупрофена отмечено во все изученные интервалы времени (через 2, 4 и 6 ч после приема) и оказалось наиболее выраженным в период между 4 и 6 ч после начала лечения, когда эффект ибупрофена оказался выше эффекта препарата сравнения более чем на 30 пунктов. При исключении из анализа исследований, в которых ибупрофен применяли в дозе 5 мг/кг, его преимущество перед парацетамолом возрастало еще больше (эффект оказался примерно в 2 раза сильнее, чем у парацетамола). Частота побочных эффектов, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта и почек, была одинаковой.

Заключение о превосходстве ибупрофена над парацетамолом по антипиретической и анальгезирующей эффективности у взрослых и детей было сделано и в последнем из

опубликованных метаанализов, включавшем данные 85 сравнительных клинических исследований этих препаратов, в том числе 35 исследований по сравнению жаропонижающей активности [26].

Анализ опубликованных данных позволяет рекомендовать ибупрофен в качестве препарата выбора для лечения лихорадки у детей, так как он вызывает более выраженное снижение температуры тела, чем парацетамол, не повышая риска развития нежелательных явлений [27].

Очень интересные данные были получены в исследовании Autret-Leca et al. (2007): несмотря на то, что ибупрофен и парацетамол оказались сопоставимыми по эффективности и переносимости, значительно большее число родителей в группе ибупрофена, чем в группе парацетамола, оценили препарат, который получали их дети, как «очень эффективный» и в открытой, и в ослепленной фазах исследования [28]. Авторы считают, что такая оценка может быть объяснена какой-то дополнительной пользой препарата, которая не могла быть измерена в этом исследовании, но позволила уменьшить тревогу родителей в отношении лечения их детей.

Еще в одном исследовании проводилось целенаправленное изучение удовлетворенности родителей при применении их детям (n = 490) в качестве жаропонижающих средств суппозиториев ибупрофена в дозе 5–10 мг/кг/доза [29]. Средняя оценка степени удовлетворенности родителей по 5-балльной шкале составила 4,5 ± 0,47; 92,2% родителей заявили, что будут использовать этот препарат в будущем.

Сравнительных исследований ибупрофена с другими антипиретиками меньше, так как применение последних (например, ацетилсалициловой кислоты и метамизола натрия) у детей ограничено в связи с проблемами безопасности. Однако имеющиеся данные позволяют предположить, что ибупрофен также превосходит их по эффективности. Как указывалось выше, ибупрофен в дозе 7,5 мг/кг превосходил по эффективности ацетилсалициловую кислоту в дозе 10 мг/кг [18].

В сравнительном исследовании с участием 80 детей в возрасте от 6 месяцев до 8 лет однократная доза ибупрофена 10 мг/кг оказывала более выраженный жаропонижающий эффект, чем однократная доза Дипирона [1] (метамизола натрия) 15 мг/кг [30]. Преимущество ибупрофена было особенно выражено у детей с высокой (> 39,1 °С) температурой тела. В других сравнительных клинических исследованиях

ибупрофен не уступал по эффективности препаратам метамизола натрия для внутримышечного введения, что позволило авторам рекомендовать отдавать предпочтение в педиатрии ибупрофену как препарату для перорального введения, применение которого не связано с болью и другими нежелательными последствиями инъекций [31, 32].

Преимуществом ибупрофена перед другими антипиретиками является быстрое (в течение 15 минут) развитие жаропонижающего эффекта [32, 33] и его большая длительность (8 ч) [25].

Ибупрофен продемонстрировал себя эффективным средством для лечения (в дозе 7,5 мг/кг) и профилактики (в дозе 20 мг/кг/сут, разделенной на 3 приема) поствакцинальных реакций, включая лихорадку [34]. Профилактический эффект препарата в отношении поствакцинальных реакций был особенно выражен у детей в возрасте 3 месяцев [34].

Несмотря на то, что устранение дискомфорта, сопутствующего лихорадке, рассматривается в качестве основных целей назначения антипиретиков, целенаправленные исследования по этому вопросу практически отсутствуют. Как указывалось выше, в одном рандомизированном исследовании было показано более благоприятное влияние ибупрофена на данный показатель по сравнению с парацетамолом и ацетилсалициловой кислотой [18].

В небольшом отечественном исследовании с участием 30 детей от 3 мес до 2 лет с лихорадкой на фоне ОРВИ применение свечей Нурофена для детей (60 мг) приводило к более быстрому улучшению самочувствия, нормализации сна и аппетита, чем применение свечей парацетамола (80 мг) [35].

Это может объясняться как более широким спектром фармакологического действия ибупрофена, так и его более благоприятным влиянием на температурную кривую (скорость наступления эффекта, продолжительность действия). Возможно, что причиной может являться и вариабельная биодоступность парацетамола при ректальном пути введения [36].

Таким образом, данные доказательной медицины свидетельствуют, что по

эффективности в качестве жаропонижающего средства у детей с лихорадкой ибупрофен имеет преимущества перед парацетамолом и другими антипиретиками. Многие эксперты считают, что ибупрофен должен рассматриваться в качестве препарата выбора при лихорадке у детей и взрослых [10, 25–28, 37, 38].

Отношение экспертов к комбинированной терапии ибупрофеном и парацетамолом противоречивое. В недавно проведенном двойном слепом клиническом исследовании PITCH, сравнивавшем эффективность комбинации парацетамола (15 мг/кг) и ибупрофена (10 мг/кг) с монотерапией этими препаратами при лихорадке у детей в возрасте 6 мес — 6 лет с температурой 37,8–41,0 °С и более, комбинация препаратов позволяла нормализовать температуру тела на 23 мин быстрее, чем один парацетамол, но не быстрее, чем ибупрофен [38].

В систематическом обзоре, проанализировавшем данные 7 рандомизированных клинических исследований, не удалось показать ни существенной пользы, ни вреда комбинированной терапии [25]. В этой связи авторы обзора считают нецелесообразным применение комбинированной терапии. Большинство других экспертов также рекомендуют избегать комбинированного лечения в связи с проблемами безопасности, в том числе обусловленными потенциальной передозировкой препаратов [10, 11, 38–41]. В случае комбинированного или попеременного применения парацетамола и ибупрофена для предотвращения передозировки рекомендуется записывать время введения каждой дозы препаратов [38]. На основании полученных результатов авторы рекомендовали начинать лечение детей младшего возраста с монотерапии ибупрофеном как препарата выбора.

Литература

1. *Boivin J. M., Weber F., Fay R., Monin P.* Management of paediatric fever: is parents' skill appropriate? // Arch Pediatr. 2007; 14: 322–329.

2. *Porth C. M., Kunert M. P.* Alteracoes na regulacao da temperatura. In: Porth C. M., Kunert M. P. Fisiopatologia. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. P. 190–201.

3. *Коровина Н. А., Захарова И. Н., Заплатников А. Л.* Острая лихорадка у детей // РМЖ. 2005, № 17, 1165–1170.
4. *Геппе Н. А.* Место ибупрофена в жаропонижающей терапии детей с аллергическими состояниями // Consilium medicum. 2003, № 6.
5. *Niven D. J., Leger C., Kubes P., Stelfox H. T., Laupland K. B.* Assessment of the safety and feasibility of administering anti-pyretic therapy in critically ill adults: study protocol of a

randomized trial // BMC Res Notes. 2012, Mar 16; 5: 147.

6. *Cremer O. L., Kalkman C. J.* Cerebral pathophysiology and clinical neurology of hyperthermia in humans // Prog Brain Res. 2007; 162: 153–169.

7. *Кетова Г. Г.* Особенности использования жаропонижающих препаратов у детей // РМЖ. 2008, № 18, 1170–1172.
8. *Тимченко В. Н., Павлова Е. Б.* Современные подходы к терапии лихорадки у детей с инфекционной патологией // РМЖ. 2008, № 3, с. 113–117.

9. *Lava S. A., Simonetti G. D., Ramelli G. P.* et al. Symptomatic management of fever by Swiss board-certified pediatricians: results from a cross-sectional, Web-based survey // Clin Ther. 2012, Jan; 34 (1): 250–256.
10. *Chiappini E., Principi N., Longhi R.* et al. Management of fever in children: summary of the Italian Pediatric Society guidelines // Clin Ther. 2009, Aug; 31 (8): 1826–1843.

11. *Sullivan J. E., Farrar H. C.* Fever and antipyretic use in children // Pediatrics. 2011, Mar; 127 (3): 580–587.
12. *Заплатников А. Л.* Рациональное применение жаропонижающих лекарственных средств при ОРВИ у детей // РМЖ. 2009, № 19, 1223–1236.
13. *Таточенко В. К., Учайкин В. Ф.* Лихорадка // Педиатрическая фармакология. 2006; 3: 43–44.
14. *Carleton B. C., Smith M. A., Gelin M. N., Heathcote S. C.* Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions // Can J Clin Pharmacol. 2007, Winter; 14 (1): e 45–57.
15. *Yewale V. N., Dharmapalan D.* Promoting appropriate use of drugs in children // Int J Pediatr. 2012; 2012: 906570. Epub 2012 May 8.
16. *Тимченко В. Н., Павлова Е. Б.* Опыт применения препарата «Нурофен для детей» в лечении инфекционных заболеваний у детей. Информационное письмо. СПб, 2006. 8 с.

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

18. *Autret E., Reboul-Marty J., Henry-Launois B.* et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever // Eur J Clin. 1997; 51: 367–371.
19. *Wilson J. T., Brown R. D., Kearns G. L.* et al. Single-dose, placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen antipyresis in children // J Pediatr. 1991 Nov; 119 (5): 803–811.
20. *Autret E., Breart G., Jonville A. P.* et al. Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics // Eur J Clin Pharmacol. 1994; 46 (3): 197–201.

21. *Van Esch A., Van Steensel-Moll H. A., Steyerberg E. W.* et al. Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures // Arch Pediatr Adolesc Med.

1995, Jun; 149 (6): 632–637.

22. *Czaykowski D., Fratarcangelo P., Rosefsky J.* Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in febrile children // Pediatr. Res, 1994, 35, Abstr. 829.

23. *Goldman R. D., Ko K., Linett L. J., Scolnik D.* Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children // Ann Pharmacother. 2004; 38 (1): 146–150.

24. *Walson P. D., Galletta G., Braden N. J., Alexander L.* Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children // Clin Pharmacol Ther. 1989, Jul; 46 (1): 9–17.

25. *Pursell E.* Treating fever in children: paracetamol or ibuprofen? // Br J Community Nurs. 2002; 7: 316–320.

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

27. *Allan G. M., Ivers N., Shevchuk Y.* T reatment of pediatric fever: Are acetaminophen and ibuprofen equivalent? // Can Fam Physician. 2010, Aug; 56 (8): 773.

28. *Autret-Leca E., Gibb I. A., Goulder M. A.* Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study // Curr Med Res Opin. 2007, Sep; 23 (9): 2205–2211.

29. *Hadas D., Youngster I., Cohen A.* et al. Premarketing surveillance of ibuprofen suppositories in febrile children // Clin Pediatr (Phila). 2011, Mar; 50 (3): 196–199.

30. *Magni A. M., Scheffer D. K., Bruniera P.* Antipyretic effect of ibuprofen and dipyrone in febrile children // J Pediatr (Rio J). 2011, Jan-Feb; 87 (1): 36–42.

31. *Prado J., Daza R., Chumbes O.* et al. Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyrone and intramuscular dipyrone in children: a randomized controlled trial // Sao Paulo Med J. 2006. May 4; 124 (3): 135–140.

32. *Yilmaz H. L., Alparslan N., Yildizdas D.* Intramuscular Dipyrone versus Oral Ibuprofen or Nimesulide for Reduction of Fever in the Outpatient Setting // Clin Drug Investig. 2003; 23 (8): 519–526.

33. *Pelen F.* et al. Treatment of Fever: monotherapy with ibuprofen. Ibuprofen pediatric suspension containing 100 mg/5 ml, Multicentre acceptability study conducted in hospital // Ann. Pediatr. 1998; 45, 10: 719–728. Br J Community Nurs. 2002, Jun; 7 (6): 316–320.

34. *Diez-Domingo J., Planelles M. V., Baldo J. M.* et al. Ibuprofen prophylaxis for adverse reactions to diphtheria-tetanus-pertussis vaccination: a randomized trial // Curr Ther Res. 1998; 59: 579–588.

35. *Ключников С. О., Барсукова М. В., Дубович Е. Г., Суюндукова А. С.* Рациональные подходы к применению жаропонижающих препаратов у детей // РМЖ. 2010, № 5, с. 243–247.

36. *Anderson B.* Paracetamol. In: Jacqz-Aigrain E, Choonara I, editors. Paediatric Clinical Pharmacology. New York: Taylor & Francis; 2006, p. 621–627.

37. *Mennick F.* Ibuprofen or acetaminophen in children? As the debate continues, the evidence may favor ibuprofen // Am J Nurs. 2004, Sep; 104 (9): 20.
38. *Hay A. D., Costelloe C., Redmond N. M.* et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial // BMJ. 2008, Sep 2; 337: a1302.
39. *Meremikwu M., Oyo-Ita A.* Paracetamol for treating fever in children. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (2): CD003676.
40. *Kearns G. L., Leeder J. S., Wasserman G. S.* Combined antipyretic therapy: another potential source of chronic acetaminophen toxicity [Letter to the Editor Reply] // J Pediatr. 1998; 133: 713.
41. *Purssell E.* Combining paracetamol and ibuprofen for fever in children // BMJ. 2008; 337: 593.

Источник: lvrach.ru