

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ЛИХОРАДОЧНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ

А.А. Плоскирева, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Начало осенне-зимнего периода совпадает с сезоном подъема числа острых респираторных инфекций (ОРИ). По данным Роспотребнадзора РФ, уже за первое полугодие 2012 года было официально зарегистрировано 15 млн случаев ОРИ верхних дыхательных путей, из них 10 млн приходится на детей в возрасте до 14 лет. Заболеваемость в данной категории пациентов составляет 46 357,4 человека на 100 тыс. детского населения, что делает данную группу заболеваний самой частой патологией в педиатрии [1].

ОРИ верхних дыхательных путей представляют собой полиэтиологическую группу инфекционных болезней. Несмотря на большое количество этиологических факторов (вирусы, бактерии, внутриклеточные микроорганизмы), при ОРИ сходные эпидемиологические (воздушно-капельный путь передачи, высокая контагиозность, нестойкий иммунитет, осенне-зимняя сезонность и др.) и клинические характеристики (развитие лихорадочной реакции, появление симптомов интоксикации и поражение верхних отделов дыхательных путей). Одним из первых и важных симптомов, характерных для острых инфекций верхних дыхательных путей, является повышение температуры тела. Появление лихорадочной реакции у ребенка является наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью.

Лихорадка относится к защитно-приспособительным реакциям организма, возникающим в ответ на воздействие патогенных раздражителей и активирующим процессы иммунологической защиты [2].

Принципиальным отличием в патогенезе между повышением температуры тела при перегревании организма и возникающим при лихорадочных реакциях, сопровождающих развитие

острых респираторных инфекций, является формирование различных установок центра терморегуляции, расположенного в преоптической области передней части гипоталамуса. В первом случае центр терморегуляции обеспечивает поддержание температуры тела на нормальном уровне путем регуляции теплопродукции и теплоотдачи, благодаря чему обеспечивается постоянство теплового гомеостаза в организме.

При лихорадке инфекционного генеза наблюдается смещение на более высокий уровень «установочной» температуры тела [2, 3].

В патогенезе лихорадочного синдрома при острых респираторных инфекциях различают первичные и вторичные пирогены. К первичным пирогенам относят продукты жизнедеятельности микроорганизмов. Вторичными пирогенами являются провоспалительные цитокины (интерлейкины-1, -6, фактор некроза опухоли и др.). Степень повышения температуры тела и длительность сохранения данного симптома при острых респираторных инфекциях находятся в прямой зависимости от концентрации данных пирогенов и скорости их элиминации [3].

Патогенетически различают два основных типа лихорадки, которые могут наблюдаться у разных пациентов при одинаковом уровне

гипертермии, – так называемые «розовая» и «бледная» лихорадки, требующие от врача организации различной терапевтической тактики.

При соответствии теплоотдачи и теплопродукции даже при высоком уровне лихорадки у больного ребенка отмечается ясное сознание, кожные покровы розовые или умеренно гиперемированные, влажные, горячие на ощупь. Данное состояние свидетельствует об адекватном течении лихорадочной реакции и, как правило, не требует применения жаропонижающих лекарственных средств.

Появление озноба, бледности кожных покровов, акроцианоза, нередко сопровождающихся нарушением сознания (бред, галлюцинации, выраженная вялость, сонливость), указывает на развитие «бледной» лихорадки, требующей назначения жаропонижающих препаратов в сочетании с сосудорасширяющими и антигистаминными средствами [4].

Терапевтическая тактика у лихорадящих пациентов складывается из двух основных компонентов – это проведение собственно этиотропной терапии инфекционного заболевания и симптоматической терапии лихорадочного состояния, которая может осуществляться физическими и фармакологическими методами.

Среди физических методов симптоматической терапии лихорадки, направленных на увеличение теплоотдачи с поверхности тела, на догоспитальном этапе наиболее часто используют обтирание туловища и конечностей водой или 40–50%-ным раствором этилового спирта, обдувание туловища, холод к голове и на область крупных сосудов. Данные методы показаны пациенту с лихорадкой «розового» типа и подразумевают постоянный контроль за уровнем температуры тела и состоянием пациента [5]. Однако при ведении такого пациента необходимо быть готовым к необходимости использования фармакологических средств контроля лихорадочного синдрома.

Показанием для медикаментозной терапии лихорадочного состояния является повышение аксиллярной температуры у ранее здоровых детей в возрасте старше 3 месяцев выше 38,5°C. Детям с фебрильными судорогами в

анамнезе показано назначение жаропонижающих препаратов при температуре тела более 38,0°C, детям с тяжелыми заболеваниями сердца и легких – при температуре тела выше 38,5°C, детям первых трех месяцев жизни – при температуре тела выше 38,0°C [3, 6, 7].

Общим в тактике назначения жаропонижающих средств у детей является назначение их только при подъеме температуры тела до декретируемых значений. Не допускается использование при лихорадке, связанной с острой респираторной инфекцией, курсового применения данных лекарственных препаратов, так как это может привести к изменению температурной кривой и клинической картины основного заболевания.

Выбор лекарственных средств в педиатрической практике для лечения лихорадки продиктован поиском терапевтического баланса между безопасностью и эффективностью. Общими требованиями к данным препаратам является учет возрастных особенностей (в частности, должны применяться лекарственные формы, предназначенные для детей разного возраста), безопасность, клиническая эффективность данных препаратов должна быть подтверждена клиническими исследованиями.

Наиболее оправдано при острых респираторных инфекциях у детей назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), так как с клинической точки зрения сочетание противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего действий данной группы лекарственных препаратов направлено на купирование основных симптомов этой группы инфекционных заболеваний. При этом отличительной особенностью жаропонижающего эффекта НПВП является влияние только на повышенную температуру тела и отсутствие действия при нормальной температуре тела, в отличие от «гипотермических» средств (хлорпромазин и др.).

Общим для НПВП в механизме действия является угнетение синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы. Такая неспецифичность противовоспалительного эффекта является преимуществом, позволяющим использовать данную категорию лекарственных средств незави-

симо от этиологических и нозологических особенностей острых респираторных инфекций [7].

НПВП представлены следующими классами фармакологических веществ: салицилаты (ацетилсалициловая кислота и др.), пиразолидоны (фенилбутазон), производные индолуксусной (индометацин и др.) и фенилуксусной (диклофенак) кислот, оксикамы (пероксикам и др.), производные пропионовой кислоты (ибупрофен и др.), алкалоны (набуметон), производные сульфонамида (нимесулид и др.), производные антралиновой кислоты (мефенаминовая кислота и др.), пиразолон (метамизол и др.), производные парааминофена (парацетамол и др.), производные гетероарилуксусной кислоты (кеторолак) [8].

Большинство специалистов во всем мире не рекомендуют применение ацетилсалициловой кислоты как жаропонижающего средства у детей до 12 лет ввиду высокого риска развития при вирусных инфекциях у детей синдрома Рея (Reye), характеризующегося токсической энцефалопатией и жировой дегенерацией внутренних органов, преимущественно печени и головного мозга. [3, 6]. Также исключены из клинической практики амидопирин из-за своей высокой токсичности, а в большинстве стран мира и метамизол из-за риска развития агранулоцитоза [9].

Традиционно в педиатрической практике и в нашей стране, и во всем мире для купирования гипертермий рекомендованы ибупрофен и парацетамол как НПВП, полностью отвечающие критериям безопасности и эффективности использования у детей.

Эти препараты имеют разные механизмы реализации и степень выраженности основных клинических эффектов, свойственных НПВП. Так, парацетамол оказывает жаропонижающее, анальгезирующее и очень незначительное противовоспалительное действие, так как блокирует циклооксигеназу преимущественно в ЦНС и не обладает периферической активностью. Ибупрофен является неселективным блокатором обеих известных форм циклооксигеназы – 1 и 2, что обуславливает его выраженные жаропонижающие, анальгезирующие и противовоспалительные свойства. Помимо этого данное лекарственное средство про-

являет двойное болеутоляющее действие – периферическое и центральное, существенно более выраженное, чем у парацетамола [10].

Существуют различия в фармакокинетике данных препаратов, которые необходимо учитывать при их клиническом применении. Особенностью фармакокинетики парацетамола является высокая абсорбция и быстрое время достижения максимальной концентрации – 0,5–2 часа, при этом период полувыведения составляет всего 1–4 часа [11].

Максимальная концентрация ибупрофена в сыворотке крови достигается в течение 1–2 часов после приема внутрь, однако у детей в возрасте 6–18 месяцев этот показатель может увеличиваться до 3 часов. Элиминация ибупрофена имеет двухфазную кинетическую кривую, что обусловлено медленной трансформацией фармакологически неактивной R-формы в активную S-форму [12]. Такие фармакологические особенности наиболее безопасных и эффективных препаратов, используемых для терапии лихорадки у детей, заставили искать возможность их совместного использования – быстрое, но непродолжительное развитие клинического эффекта при использовании парацетамола дополняется постепенным, но более длительным действием ибупрофена. В этой связи рядом авторов были предложены схемы чередующейся терапии, однако они не показали достоверных клинических преимуществ по сравнению с монотерапией каждым из этих препаратов [13].

Наиболее перспективным стало создание комбинированных лекарственных форм, позволяющих сочетать и взаимно дополнять в себе положительные фармакокинетические особенности парацетамола и ибупрофена.

Одним из первых масштабных клинических исследований сравнительной эффективности монотерапии парацетамолом, ибупрофеном и их комбинированным препаратом стало исследование Sargell и соавт., проведенное в Израиле. В нем приняло участие 464 пациента в возрасте от 6 до 36 месяцев, у которых была диагностирована лихорадка. Группы были сопоставимы между собой по основным показателям (пол, возраст, наличие сопут-

ствующей патологии и т. п.), а также по характеристикам лихорадочной реакции – средние показатели температуры на исходном визите были сопоставимыми в исследуемых группах.

Средний возраст пациентов составил 19 месяцев. Все пациенты были рандомизированы на три группы в зависимости от назначенного жаропонижающего средства: 1-я группа (154 пациента) получали ацетаминофен (парацетамол) в дозе 12,5 мг/кг каждые 6 часов, 2-я группа (155 пациентов) – ибупрофен в дозе 5 мг/кг каждые 8 часов и 3-я группа (155 пациентов) – комбинированный режим терапии, включавший парацетамол и ибупрофен (12,5 мг/кг и 5 мг/кг каждые 4 часа, соответственно) в течение 3 дней после получения нагрузочной дозы.

В ходе исследования проводилась оценка динамики температурной кривой, оценка стресса по специальной шкале, частота рецидивов лихорадки и характер нежелательных явлений.

Выявлено, что средние показатели температуры, измеренные в течение первых трех дней исследования, были достоверно ниже в 3-й группе пациентов по сравнению с 1-й и 2-й. За время исследования показатели шкалы стресса снизились во всех трех группах, с более выраженным и быстрым эффектом в группе с комбинированной терапией. Средняя общая доза полученных ребенком жаропонижающих препаратов была достоверно ниже в группе комбинированной терапии по сравнению с группами, получавшими монотерапию антипиретиками. Использование комбинированного режима терапии привело к достоверно более низкому (в сравнении с монотерапией) числу рецидивов лихорадки на 5-й день исследования, но было сходным во всех исследуемых группах на 10-й день исследования. Частота обращения за неотложной помощью была низкой во всех группах и статистически между группами не отличалась. Также не было зафиксировано значимых нежелательных лекарственных реакций во всех группах терапии.

Таким образом, комбинированный режим терапии, включающий парацетамол и ибупрофен, является более эффективным для купирования лихорадки у детей младшего возраста,

чем монотерапия вышеуказанными препаратами [14].

Проведенное в 2011 году Sullivan исследование подтвердило, что комбинация этих двух препаратов является более эффективной, чем использование каждого из них в отдельности. При этом имеющиеся данные показывают, что нет никаких существенных различий в безопасности моно- и комбинированных схем терапии [15]. Аналогичные данные были опубликованы Purssell и Paul, показавшими эффективность комбинации парацетамола и ибупрофена в клинических исследованиях по сравнению с ибупрофеном и парацетамолом, применяемыми в качестве монотерапии [16, 17].


Одним из таких комбинированных препаратов, в состав которого входят парацетамол и ибупрофен, является **Ибуклин**. Синергизм эффектов входящих в состав **Ибуклина** компонентов позволяет добиться быстрого начала и более продолжительного жаропонижающего и противовоспалительного действия, а также купирования болевого синдрома.

Ибуклин представлен в двух фармакологических формах – Ибуклин таблетки диспергируемые (для детей) и **Ибуклин** таблетки (для взрослых и детей с 12 лет). Диспергируемые таблетки перед употреблением растворяют в 5 мл воды, полученный раствор дают ребенку. Предоставляемая в составе упаковки удобная мерная ложечка облегчает родителям процесс приготовления препарата, позволяет соблюсти необходимый режим дозирования, что в конечном итоге повышает комплаентность проводимой терапии. Такая лекарственная форма, предназначенная специально для детей, имеет несомненное преимущество.

Ибуклин таблетки диспергируемые (для детей) содержат 100 мг ибупрофена, 125 мг парацетамола и назначаются детям с 3 лет: с 3 до 6 лет – по 3 таблетки в сутки, с 6 до 12 лет – до 6 таблеток в сутки.

С 12 лет назначают **Ибуклин** в форме таблеток, содержащих 400 мг ибупрофена и 325 мг парацетамола, по 1 таблетке 3 раза в сутки, но не более 6 таблеток в сутки.

Длительность терапии должна составлять не более 3 суток.

Таким образом, комбинированный препарат **Ибуклин**, включающий в себя парацетамол и ибупрофен со взаимодополняющими фармакологическими свойствами, позволяет повысить эффективность терапии лихорадки у детей, усилить обезболивающий и противовоспалительный эффекты. 

Список литературы находится в редакции.