

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА АНТИПИРЕТИКА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

А.К. Углицких, профессор, д. м. н., кафедра педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Д.А. Благовидов, врач-педиатр, ООО «Клиника 7я», аспирант ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН

Ключевые слова: лихорадка, гипертермия, дети, ибупрофен, нурофен, парацетомол, бронхиальная астма, глутатион, международные исследования

Keywords: fever, hyperthermia, children, ibuprofen, nurofen, paracetamol, bronchial asthma, glutathione, international research

Число обращений в детскую поликлинику по поводу лихорадки составляет 10–30% [1]. Лихорадка инфекционного генеза встречается наиболее часто и развивается в ответ на воздействие пирогенов вирусной или бактериальной природы. Повышение температуры тела неинфекционного характера может быть различного генеза: центрального, психогенного, рефлекторного, эндокринного, резорбционного, лекарственного [1].

Воспалительный процесс сопровождается активизацией фагоцитоза и повышенным синтезом фагоцитами интерлейкина-1 (ИЛ-1). Биологические эффекты его чрезвычайно разнообразны: инициируется активация и пролиферация Т-лимфоцитов, усиливается продукция ИЛ-2, повышается экспрессия клеточных рецепторов. ИЛ-1 способствует пролиферации В-клеток и синтезу иммуноглобулинов, стимулирует синтез белков острой фазы воспаления, простагландинов и предшественников гемопоеза в костном мозге. ИЛ-1 обладает прямым токсическим действием на клетки, инфицированные вирусом [1–3].

В нормальных условиях ИЛ-1 не проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако при наличии воспаления (инфекционного или неинфекционного) ИЛ-1 достигает преоптической области передней части гипоталамуса и взаимодействует с рецепторами нейронов цент-

ра терморегуляции. При этом активизируется циклооксигеназа (ЦОГ), что приводит к увеличению синтеза простагландина E-1 и повышению внутриклеточного уровня циклического аденозин-3,5-монофосфата (цАМФ). Увеличение концентрации цАМФ способствует внутриклеточному накоплению ионов кальция, изменению соотношений Na/Ca и перестройке активности центров теплопродукции и теплоотдачи [3].

В основе жаропонижающего эффекта анальгетиков-антипиретиков лежат механизмы угнетения синтеза простагландинов за счет снижения активности циклооксигеназы (ЦОГ). Блокада анальгетиками-антипиретиками ЦОГ оказывает двоякое действие: приводит к жаропонижающему и анальгезирующему эффекту (центральное действие), а снижение содержания простагландинов в месте воспаления реализует противовоспалительное и обезболивающее (периферическое) действие [5].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ «Лечение лихорадки при острых респираторных инфекциях у детей» (WHO, 1993) и отечественными рекомендациями существуют общие принципы лечения лихорадки у детей:

- жаропонижающие препараты следует назначать при $T > 39,0^{\circ}\text{C}$ (измеренная ректально) или $38,5^{\circ}\text{C}$ (измеренная субаксиллярно);
- препаратами выбора при лихорадке у детей являются ибупрофен и парацетамол;
- назначение метамизола натрия и немесулида возможно только в случае непереносимости других жаропонижающих ЛС или при необходимости их парентерального введения;
- недопустимо курсовое использование антипиретиков с жаропонижающей целью;
- противопоказано назначение жаропонижающих лекарственных средств при «невоспалительных» лихорадках;
- назначение жаропонижающих лекарственных средств при субфебрильной лихорадке показано только детям с высоким риском развития осложнений.

Эту группу риска должны быть включены дети:

- в возрасте до 2 месяцев жизни при наличии температуры выше 38°C ;
- с фебрильными судорогами в анамнезе;
- с заболеваниями ЦНС;
- с хронической патологией органов кровообращения;
- с наследственными метаболическими заболеваниями.

В настоящее время только ибупрофен и парацетамол полностью отвечают критериям высокой эффективности и безопасности и официально рекомендуются Всемирной организацией здравоохранения и национальными программами в педиатрической практике в качестве жаропонижающих средств [1, 3, 5, 8, 9].

Ибупрофен – нестероидный противовоспалительный препарат, обладающий выраженным жаропонижающим, анальгезирующим и противовоспалительным действием. Ибупрофен (**Нурофен® для детей**) применяется в качестве стартовой терапии в тех случаях, когда назначение парацетамола противопоказано или малоэффективно (FDA, 1992). Рекомендован-

ные разовые дозы: ибупрофена – 5–10 мг/кг, парацетамола – 10–15 мг/кг [1, 5].

Более чем 50-летний опыт применения Ибупрофена позволяет заключить, что его можно считать препаратом выбора по следующим причинам:

- ибупрофен имеет относительно большой терапевтический индекс (примерно в 4 раза выше, чем у парацетамола). Его токсичность при случайной или преднамеренной передозировке ниже;
- в отличие от парацетамола ибупрофен не образует токсические метаболиты;
- в ряду НПВП ибупрофен лучше всего переносится взрослыми и характеризуется еще большей переносимостью у детей;
- применение ибупрофена не приводит к развитию синдрома Рея;
- в отличие от парацетамола ибупрофен оказывает противовоспалительный эффект;
- ибупрофен все чаще применяется у младенцев и даже у недоношенных детей [12].

Необходимо отметить, что целесообразно терапию начинать с ибупрофена в тех случаях, когда лихорадка у ребенка сопровождается болевым синдромом. Это объясняется более выраженным анальгезирующим действием данного препарата по сравнению с парацетамолом.

Проведенное в Великобритании в 2006 году мультицентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности применения у детей ибупрофена и парацетамола (DOVER) показало, что родители детей оценили ибупрофен как более эффективный и предпочтительный к применению препарат, особенно при купировании болевых симптомов. Авторы делают вывод, что ибупрофен является препаратом первого выбора у детей при коротком курсе терапии острой боли умеренной интенсивности, а также при сочетании лихорадки и боли. Допустимо применение и парацетамола, однако его обезболивающий эффект значительно ниже, даже при максимально высокой разовой дозе (15 мг / кг массы тела) [5].

Механизм действия парацетамола и ибупрофена различается. Парацетамол обладает жаропони-

жающим, анальгезирующим и очень незначительным противовоспалительным действием, так как блокирует ЦОГ преимущественно в ЦНС и не обладает периферическим действием.

Парацетамол противопоказан при тяжелых заболеваниях печени, почек, органов кроветворения, а также при дефиците глюкозо-6-дегидрогеназы. Одновременное использование парацетамола с барбитуратами, противосудорожными препаратами и рифампицином повышает риск развития гепатотоксических эффектов [6].

Как было показано во многих исследованиях, ибупрофен обладает наименьшей гастротоксичностью среди всех неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов [3, 4].

В качестве жаропонижающего и анальгетического лекарственного средства в детской практике ибупрофен (**Нурофен®**) используется более 20 лет. По данным российских авторов, снижение интенсивности боли после начальной дозы **Нурофена для детей** отмечено через 30–60 минут, максимальное действие наблюдалось через 1,5–2,0 часа. Длительность обезболивающего эффекта составила от 4 до 8 часов (в среднем по группе $4,9 \pm 2,6$ часа). Адекватное обезболивающее действие отмечено у подавляющего большинства пациентов. Проведенное исследование показало, что применение **Нурофена для детей** уменьшает сроки лихорадки среди детей с ОРЗ в 1,2 раза быстрее, чем использование парацетамола ($45,2 \pm 3,9$ и $54,9 \pm 2,8$ часа соответственно), что в свою очередь способствует уменьшению длительности приема антипиретиков и снижает необходимость приема парентеральных жаропонижающих препаратов.

Препарат **Нурофен® для детей** на российском фармацевтическом рынке представлен тремя лекарственными формами: суспензия 100 мг / 5 мл, ректальные суппозитории 60 мг и таблетки 200 мг. Суспензия является наиболее часто используемой формой в педиатрии и применяется у детей с 3 месяцев до 12 лет. Она не содержит сахара, спирта и красителей, а апельсиновый и клубничный вкусы нравятся детям. Суспензию легко дозировать по весу ребенка с помощью специального мерного шприца, который входит в комплект.

Для малышей удобной формой **Нурофена** являются ректальные суппозитории, которые можно применять, если у ребенка затруднен пероральный прием препарата из-за срыгивания, тошноты, потери аппетита или отказа от приема лекарства, а также в случаях, когда ребенок спит, в обмороке или без сознания. Безусловно, свечи **Нурофен® для детей** наиболее целесообразно применять при массе тела ребенка не более 12 кг. Это обусловлено количеством ибупрофена в свече (60 мг) и оптимальной разовой дозой препарата (5–10 мг/кг массы) [6].

Для детей более старшего возраста (с 6 лет, с массой тела более 20 кг) удобно использовать новые таблетки **Нурофен®**: благодаря маленькому размеру их легко глотать даже детям, а дозировка 200 мг ибупрофена обеспечивает достаточный жаропонижающий и обезболивающий эффект.

По данным многоцентрового масштабного рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования ибупрофена и парацетамола с включением 84 192 детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет, использование ибупрофена не увеличивало риск приступов астмы у детей с астмой в анамнезе [13].

Среди детей, особенно раннего возраста, ОРЗ нередко протекают с бронхиальной обструкцией или на фоне бронхиальной астмы как основного заболевания, что ставит вопрос об особенностях применения жаропонижающих препаратов у таких пациентов и возможном риске провокации бронхоспазма.

Международные исследования аллергии и астмы последних лет показали, что у детей (205 487 детей в возрасте 6–7 лет) была выявлена связь между использованием парацетамола в качестве жаропонижающего средства у детей 1-го года жизни и увеличением риска (в 1,61–3,23 раза) возникновения симптомов бронхиальной астмы при достижении детьми 6–7-летнего возраста [14, 16, 17].

Имеются качественные изменения метаболизма парацетамола, связанные с возрастом ребенка, которые зависят от зрелости системы цитохрома P450. Суточная доза 60 мг/кг у детей является безопасной, но при ее увеличении

может наблюдаться гепатотоксическое действие препарата [5]. Негативное действие парацетамола связывают с истощением системы глутатиона и снижением антиоксидантной защиты в бронхолегочном дереве. В исследованиях, посвященных изучению влияния лекарственных средств на течение бронхиальной астмы, в частности исследованиях уровня восстановленного глутатиона крови, были выявлены следующие закономерности – снижение данного показателя коррелировало с тяжестью заболевания, а также имело четкую связь с длительностью заболевания. Это связано с давностью заболевания и с длительностью получения метаболизирующихся в печени лекарственных препаратов [10]. Известно, что метаболиты парацетамола обладают высокой реакционной способностью и необратимо связываются с гепатоцитами, вызывая тяжелые поражения печени при его передозировке. При использовании терапевтических доз парацетамола этот токсический метаболит инактивируется глутатионом и становится безопасным. Однако при введении высоких доз парацетамола содержание печеночного глутатиона истощается [11]. Истощение запасов глутатиона приводит к дисбалансу оксидантной/противооксидантной системы в респираторном тракте, что ведет к утяжелению течения бронхиальной астмы.

Очевидно, что исследования в этом направлении будут продолжаться, однако Американская академия педиатров рекомендует избегать применения парацетамола у детей с астмой [15]. 

Список литературы:

1. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. Острая лихорадка у детей // Русский медицинский журнал, 2005, № 17, с. 1165–1170.
2. Таточенко В.К. Ребенок с лихорадкой // Лечащий врач, 2005, № 1, с. 16–20.
3. Геппе Н.А., Зайцева О.В. Представления о механизмах лихорадки у детей и принципах жаропонижающей терапии // Русский медицинский журнал, 2003, т. 11, № 1 (173), с. 31–37.
4. Ветров В.П. Рациональное применение антипиретиков у детей / В.П. Ветров, В.В. Длин и соавт. Пособие для врачей. М., 2002, 23 с.
5. Локшина Э.Э. Современный взгляд на рациональную терапию лихорадки у детей // Русский медицинский журнал (Мать и дитя. Педиатрия), 2013, № 2. http://www.rmj.ru/articles_8605.htm
6. Зайцева О.В., Локшина Э.Э., Зайцева С.В. Лечение лихорадки у детей с острыми респираторными заболеваниями // Фарматека, 2011, № s1-11, с. 15–21.
7. Henretig F. Fever In: Fleisher G. Ludwig S ed. Textbook of pediatric emergency medicine. 3-d ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993, p. 202–209.
8. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М., 2002.
9. The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries /WHO/ARI/93.90/, Geneva, 1993.
10. Касаткина Т.И. Мониторинг безопасности фармакотерапии бронхиальной астмы у детей на основании изучения метаболизма применяемых лекарственных средств / Т.И. Касаткина, О.О. Кирилочев. Успехи современного естествознания, 2009, № 8. <http://www.rae.ru/zk/?section=rubricator&op=article&id=4413>
11. Клячкина И.Л. Еще раз о муколитиках // Consilium Medicum Ukraina, 2011, № 1, с. 19–21.
12. Геппе Н.А. К 40-летию создания ибупрофена. Первая международная конференция по применению ибупрофена в педиатрии // Русский медицинский журнал, 2002, т. 10, № 18, с. 831–836.
13. Lesko S.M., Louik C., Vezina R.M., Mitchell AA Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children // Pediatrics, 2002, 109 (2). E20.
14. Beasley R. et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme // Lancet, 2008, 372, p. 1039–1048.
15. McBride J.T. The association of acetaminophen and asthma prevalence and severity // Pediatrics, 2011, № 128 (6), p. 1181–1185.
16. McKeever T.M. et al. The association of acetaminophen, Aspirin, and Ibuprofen with respiratory disease and lung function // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2005, vol. 171, p. 966–971.
17. Adrian J. Lowe et al. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study // BMJ, 2010, № 341. 4616. <http://europepmc.org/articles/PMC2939956>