

НУРОФЕН В РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЯХ ПРИ ЛИХОРАДКЕ У ДЕТЕЙ

Т. Потупчик¹, кандидат медицинских наук,

О. Веселова¹, кандидат медицинских наук,

Л. Зверт², доктор медицинских наук

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

²НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск

E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

Представлены основные особенности и преимущества препарата ибупрофен (Нурофен) в форме ректальных суппозиториев перед ацетаминофеном (Парацетамол) у детей раннего возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями, сопровождающимися гипертермией; суппозитории Нурофен дают более выраженный и продолжительный жаропонижающий эффект, в 1,2 раза быстрее устраняют лихорадку и обладают более высоким профилем безопасности.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, дети, Нурофен.

ВОЗ и национальные программы в качестве жаропонижающих средств (ЖПС) официально рекомендуют для педиатрической практики парацетамол и ибупрофен, применяющиеся у детей при лихорадке разной этиологии, так как они имеют достаточно высокий уровень безопасности и клинической эффективности [14]. Различия в эффективности препаратов определяются некоторыми особенностями фармакодинамики. Парацетамол оказывает центральное жаропонижающее и анальгезирующее действие, блокирует циклооксигеназу (ЦОГ) преимущественно в центральной нервной системе (ЦНС), поэтому не оказывает периферического действия. Ибупрофен оказывает центральное и периферическое, а также выраженное жаропонижающее, анальгезирующее и противовоспалительное действие, поскольку блокирует ЦОГ как в ЦНС, так и в очаге воспаления (периферический механизм). В результате уменьшается фагоцитарная продукция медиаторов острой фазы, в том числе и интерлейкина (ИЛ)-1 – эндогенного пирогена. Снижение концентрации ИЛ1 также способствует нормализации температуры [6].

Парацетамол и ибупрофен могут назначаться детям с первых месяцев жизни (с 3 мес). Рекомендованная разовая доза парацетамола – 10–15 мг/кг, суточная доза 60 мг/кг для детей признана безопасной, но при ее увеличении может проявляться гепатотоксическое действие препарата. Разовая доза ибупрофена – 5–10 мг/кг, суточная не должна превышать 25–30 мг/кг, минимальная токсическая доза при острой передозировке составляет приблизительно 100 мг/кг. При передозировке ибупрофена не развиваются необратимые изменения внутренних органов (в том числе – печени) [11]. Противовоспалительное и болеутоляющее действия ибупрофена проявляются уже при дозе 5 мг/кг. Повторное использование антипиретиков возможно не ранее чем через 4–5 ч, при этом кратность их применения – ≤4 раз в сутки. Отмечено, что

ибупрофен оказывает более выраженное, чем парацетамол, и длительное действие на лихорадку. Действие парацетамола начинается через 30–60 мин после приема и продолжается 4 ч. Жаропонижающий эффект ибупрофена сопоставим с таковым у парацетамола, но длится дольше [1, 5, 9].

Особую осторожность необходимо проявлять при назначении ЖПС детям, страдающим аллергическими заболеваниями, в том числе бронхиальной астмой (БА). Доказана безопасность в этом отношении ибупрофена. Это связано с тем, что ибупрофен подавляет активность Т-хелперов 2-го типа, которая имеет значение для патогенеза обострений atopической БА. Использование парацетамола с жаропонижающей целью на 1-м году жизни, согласно результатам международного исследования*, связано с повышенным риском развития БА в возрасте 6–7 лет, риноконъюнктивита и экземы [3, 4].

Более высокая желудочно-кишечная безопасность ибупрофена у детей, чем других нестероидных противовоспалительных препаратов, продемонстрирована в систематических обзорах и метаанализах [8]. Сравнительный анализ побочных эффектов ибупрофена у взрослых и детей при применении в дозах, рекомендованных для безрецептурного применения, на протяжении <7 дней не выявил ни одного случая развития мелены или желудочно-кишечного кровотечения, а также летальных исходов или госпитализаций, обусловленных побочными явлениями препарата [1]. Ибупрофен обладает и более низким потенциалом гепатотоксичности, чем парацетамол, что некоторые авторы объясняют его меньшим объемом распределения (0,26 против 0,62 л/кг у парацетамола).

Низкий потенциал токсичности ибупрофена в целом обусловлен сочетанием благоприятных фармакодинамических (множественные механизмы противовоспалительного действия и умеренное угнетение ЦОГ1 и ЦОГ2) и фармакокинетических свойств (короткий период полувыведения и отсутствие токсичных метаболитов) [22]. Кроме того, ибупрофен имеет широкий диапазон терапевтического действия, что обуславливает значительно меньший риск развития серьезных нежелательных реакций при его передозировке [10].

Анализ 1033 случаев передозировки ибупрофена, проведенный в Великобритании, показал, что у детей тяжелые симптомы передозировки ибупрофена отмечаются лишь в случае приема дозы >400 мг/кг/сут, т.е. при превышении максимальной суточной дозы (40 мг/кг) в 10 раз [2]. Напротив, передозировка парацетамола — как острая, так и хроническая — сопряжена с высоким риском развития серьезных нежелательных реакций со стороны печени, является основной причиной развития острой печеночной недостаточности, в том числе у детей; по этому показателю передозировка парацетамола опережает вирусные гепатиты [16, 25, 26].

Поражения печени у детей описаны как при однократном приеме препарата в дозе 120–150 мг/кг, так и при многократном приеме доз, в том числе близких к рекомендуемым, что связывают с накоплением токсичного метаболита препарата [24]. Этот метаболит — N-ацетил-p-бензохинонимина (NAPQI), образующийся при трансформации препарата в печени под влиянием изоферментов цитохрома P450 (пре-

имущественно CYP2E1 и CYP3A4), обезвреживается глутатионом и выделяется с мочой или желчью. Не подвергшаяся детоксификации часть NAPQI может связываться с гепатоцитами и вызывать их некроз, поэтому риск гепатотоксичности увеличивается при состояниях, способствующих истощению запасов глутатиона или нарушению его синтеза, в том числе при применении высоких доз парацетамола, полиморфизме генов, недостаточном питании, дефиците белка в диете, ожирении, плохо контролируемом сахарном диабете, одновременном применении с лекарственными средствами, способными влиять на выведение парацетамола из организма и (или) на активность ферментов цитохрома P450 [17, 24, 29–31]. Передозировка парацетамола может приводить к поражениям не только печени, но и почек, включая острый некроз канальцев и развитие острой почечной недостаточности [21].

Таким образом, в настоящее время происходит переоценка соотношения польза/риск парацетамола. Высокий риск передозировки парацетамола и ее тяжелые последствия уже позволяют подвергать сомнению правильность безрецептурного отпуска этого препарата и его статус как препарата выбора у детей [12, 20]. Напротив, накапливающиеся данные свидетельствуют о достаточной безопасности ибупрофена в анальгезирующих дозах. Ввиду его более высокой эффективности при применении в качестве анальгетика-антипиретика его соотношение эффективность/безопасность в педиатрии лучше, чем у парацетамола. В ряде стран ибупрофен уже опережает парацетамол по частоте назначения детям как анальгетика и антипиретика [18], а британские эксперты предлагают рассматривать его в качестве эталонного препарата для самолечения при умеренной боли и лихорадке у взрослых и детей [19]. Однако следует помнить, что в клинических исследованиях изучался оригинальный препарат ибупрофена — Нурофен, и, как показывают многочисленные исследования, данные, полученные при применении оригинального препарата, нельзя автоматически экстраполировать на генерики. Это особенно важно помнить при лечении детей младшего возраста, у которых даже небольшое изменение состава вспомогательных веществ может привести к развитию серьезных нежелательных реакций [13, 15, 23, 28].

При выборе ЖПС для ребенка необходимо прежде всего учитывать не только его эффективность и безопасность, но и удобство применения и наличие лекарственных форм для детей всех возрастных групп. Хорошо известно, что методы доставки, органолептические свойства и даже внешний вид лекарства в педиатрии не менее важны, чем само лекарство. Именно от метода доставки во многом зависит эффективность препарата. Маленькие дети на фоне лихорадки часто отказываются не только от еды, но и от приема лекарств, даже вкусных. В этих случаях целесообразно применять ректальные свечи — удобный и безболезненный метод доставки лекарственного препарата.

В форме ректальной свечи лекарственное средство смешано с легкоплавким веществом, которое растворяется после введения в прямую кишку. Тонкая слизистая оболочка прямой кишки хорошо снабжается кровью, поэтому препарат всасывается быстро. Свечи широко используют, если больной не может принимать лекарство внутрь. Это касается прежде всего детей младшего возраста при наличии у них выраженной интоксикации и резко сниженного аппетита. У детей с синдромом срыгивания и рвоты ректальные формы препаратов исключают возможность передозировки.

* Beasley R., Clayton T., Crane J. et al. ISAAC Phase Three Study Group. 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 (9643): 1039–48.

НУРОФЕН® ДЛЯ ДЕТЕЙ



Очень часто суппозитории применяются в комбинированной терапии: в течение дня больной получает таблетки или суспензию, а на ночь — свечи, что дает лучший терапевтический эффект благодаря более равномерному и длительному поддержанию должной концентрации препарата в крови. Немаловажно в этом случае, особенно для детей, и то, что сокращается кратность приема препарата в течение дня. Поэтому появление новой безрецептурной формы ибупрофена — Нурофен для детей, ректальные суппозитории с 3-месячного возраста — расширило возможность использования препарата у детей в комплексной терапии острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ).

Нурофен в виде ректальных суппозиториях у детей раннего возраста с ОРВИ, сопровождающимися гипертермией, имеет ряд преимуществ перед парацетамолом в той же лекарственной форме. Суппозитории Нурофен для детей дают более выраженный и продолжительный жаропонижающий эффект, устраняют лихорадку у детей с ОРВИ в 1,2 раза быстрее, чем парацетамол. А это, в свою очередь, способствует уменьшению длительности приема антипиретиков и снижает необходимость приема парентеральных ЖПС [7].

Немаловажны анальгетический эффект Нурофена для детей при ОРВИ, отсутствие побочных эффектов терапии и высокая степень безопасности. Следует отметить, что сочетание анальгетического эффекта и высокой степени безопасности расширяет возможности использования Нурофена для детей и позволяет педиатрам назначать препарат в период прорезывания зубов у детей 1-го года жизни. Безусловно, свечи Нурофен для детей наиболее целесообразно назначать детям раннего возраста с массой тела ≤ 15 кг, что обусловлено количеством ибупрофена в 1 свече (60 мг) и оптимальной разовой дозой препарата (5–10 мг/кг).

Таким образом, благодаря высокому профилю эффективности и безопасности Нурофен для детей, ректальные суппозитории, можно рекомендовать для купирования лихорадки и умеренного болевого синдрома у детей раннего возраста как в условиях стационара и «скорой помощи», так и амбулаторно.

Литература

1. Геппе Н.А., Озерская И.В. Ибупрофен — место в тактике жаропонижающей терапии у детей // Педиатрия. — 2013; 2: 107–11.
2. Геппе Н.А. Первая Международная конференция по применению ибупрофена в педиатрии // Рос. мед. журн. — 2002; 18 (162): — 831–5.
3. Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Творогова Т.М. и др. Особенности выбора жаропонижающих средств у детей с аллергическими заболеваниями // Рус. мед. журн. — 2014; 3: 220–4.
4. Захарова И.Н., Творогова Т.М. Применение жаропонижающих препаратов при лихорадке у детей // Вопросы практической педиатрии. — 2013; 8 (1): 63–6.
5. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. и др. Фебрильные судороги и рациональное применение жаропонижающих лекарственных средств у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2004; 3 (5): 112–7.
6. Ключников С.О. Лихорадка и применение жаропонижающих препаратов у детей // Педиатрия. — 2012; 91 (4): 121–5.
7. Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Кешишян Е.С. и др. Использование жаропонижающих препаратов у детей с острыми респираторными инфекциями // Педиатрия. — 2010; 89 (2): 113–9.
8. Ушкалова Е.А. Профиль безопасности анальгетиков-антипиретиков в педиатрии // Рус. мед. журн. — 2014; 21: 1526–9.
9. Шайтор В.М. Жаропонижающие средства при лихорадке у детей // Фарматека. — 2011; 1–11: 28–32.
10. Autret-Leca E. A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics // Int J Clin Pract Suppl. — 2003; 135: 9–12.

до **8** часов
без жара
и боли



**ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО
ВЫБОРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ЖАРА И БОЛИ У ДЕТЕЙ***

Нурофен® для детей.

Реклама. Рег. уд. ЛСР-006017/08, П N014745/01, П N013012/01. Фармакотерапевтическая группа: НПВП. Номер материала 000049. Дата выпуска 18.07.2012.

* Ибупрофен (действующее вещество ЛС Нурофен) является препаратом первого выбора у детей при боли умеренной интенсивности, а также при сочетании лихорадки и боли. О.В.Зайцева, Э.Э.Локшина. Острые респираторные заболевания у детей. М., МГМСУ 2012 г.

11. Autret-Leca E., Gibb I., Goulder M. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized blinded study // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2007; 23: 2205–11.
12. Brune K., Hinz B., Otterness I. Aspirin and acetaminophen: should they be available over the counter? // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2009; 11 (1): 36–40.
13. Del Rosso J., Kircik L. Transitioning from brand to generic with topical products and the importance of maintaining the formulation and therapeutic profiles of the original product: focus on clocortolonepivalate 0.1% cream // *J. Drugs Dermatol.* – 2014; 13 (7): 77–83.
14. Hay A., Costelloe C., Redmond N. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children: randomised controlled trial // *BMJ.* – 2008; 337: 729–33.
15. Haywood A. Pharmaceutical excipients – where do we begin? // *Aust. Prescr.* – 2011; 34: 112–4.
16. King J., Davis T., Bailey S. et al. Developing consumer-centered, nonprescription drug labeling a study in acetaminophen // *Am. J. Prev. Med.* – 2011; 40 (6): 593–8.
17. Larrey D., Pageaux G. Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity // *J. Hepatol.* – 1997; 26 (Suppl. 2): 12–21.
18. Lundstrom K. Ibuprofen is more effective than paracetamol in lowering the temperature in febrile children // *Ugeskr. Laeger.* – 2012; 174 (18): 1214–7.
19. Maguire T. Ibuprofen: a model medicine for self-care of common conditions // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* – 2013; 178: 43–6.
20. Martinez-Gimeno A., Garcia-Marcos L. The association between acetaminophen and asthma: should its pediatric use be banned? // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2013; 7 (2): 113–22.
21. Mazer M., Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management // *J. Med. Toxicol.* – 2008; 4 (1): 2–6.
22. Rainsford K. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety // *Inflammopharmacology.* – 2009; 17 (6): 275–342.
23. Pawar S., Kumar A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children: role of excipients // *Paediatr. Drugs.* – 2002; 4 (6): 371–9.
24. Sauerwein R., Mulder J., Mulder L. et al. Inflammatory mediators in children with protein-energy malnutrition // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1997; 65: 1534–9.
25. Savino F., Lupica M., Tarasco V. et al. Fulminant hepatitis after 10 days of acetaminophen treatment at recommended dosage in an infant // *Pediatrics.* – 2011; 127 (2): 494–7.
26. Song B., Veech R., Saenger P. Cytochrome P45011E1 is elevated in lymphocytes from poorly controlled insulin-dependent diabetics // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990; 71: 1036–40.
27. Squires R.-Jr., Shneider B., Bucuvalas J. et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group // *J. Pediatr.* – 2006; 148 (5): 652–8.
28. Turner M., Duncan J., Shah U. et al. Risk assessment of neonatal excipient exposure: lessons from food safety and other areas // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2014; 73 (89): 101.
29. Zhang W., Parentau H., Greenly R. et al. Effect of protein-calorie malnutrition on cytochromes P450 and glutathione S-transferase // *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* – 1999; 24: 141–7.
30. Shaoul R., Novikov J., Maor I. et al. Silent acetaminophen-induced hepatotoxicity in febrile children: does this entity exist? // *Acta Paediatr.* – 2004; 93 (5): 618–22.
31. O'Shea D., Davis S., Kim R. et al. Effect of fasting and obesity in humans on the 6-hydroxylation of chlorzoxazone: a putative probe of CYP2E1 activity // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1994; 56: 359–67.

NUROFEN IN RECTAL SUPPOSITORIES IN FEBRILE CHILDREN

T. Potupchik¹, Candidate of Medical Sciences; **O. Veselova**¹, Candidate of Medical Sciences; **L. Evert**², MD

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

²Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk

The paper gives the main features and advantages of ibuprofen (Nurofen) as rectal suppositories over acetaminophen (Paracetamol) in young children with acute respiratory viral infections accompanied by hyperthermia; Nurofen suppositories provide a more pronounced and prolonged antipyretic effect, abolish fever 1.2 times more promptly, and have a higher safety profile.

Key words: acute respiratory viral infections, infants, Nurofen.