

# ЛИХОРАДКА:

## ПРИЧИНЫ, ОШИБКИ, ОПТИМАЛЬНЫЙ ПОДХОД

Инфекционные заболевания, сопровождающиеся подъемом температуры, являются наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью в детском возрасте. Изучение частоты применения жаропонижающих препаратов показало, что более 95% детей с температурой 38,0 °C и выше хотя бы однократно получают антипиретик [2]. В этой связи оптимальный подход к контролю температуры тела у лихорадящего ребенка остается актуальным вопросом в медицине.

**Ключевые слова:** лихорадка, дети, парацетамол, ибупрофен, Ибуклин Юниор.

M.A. SAIFULLIN, PhD in medicine, N.N. ZVEREVA  
Pirogov Russian National Research Medical University  
FEVER: REASONS, MISTAKES, OPTIMAL APPROACH

Infectious diseases accompanied by a rise in temperature is the most common reason for seeking medical help in childhood. A study of the frequency of antipyretic drugs showed that more than 95% of children with a temperature of 38.0 °C or higher receive an antipyretic at least once. In this regard, the optimal approach to monitoring the body temperature in a febrile child remains an urgent issue in medicine.

**Keywords:** fever, children, paracetamol, ibuprofen.

### ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЖАРОПОНИЖАЮЩИХ СРЕДСТВ

До изобретения термометра температуру тела измеряли прикладыванием руки ко лбу, этот метод до настоящего времени можно использовать в качестве скрининга, хотя его чувствительность и специфичность остаются низкими. Родоначальником клинической термометрии стал в XIX веке C.R.A. Wunderlich, проведя более 1 млн измерений более чем у 25 тыс. человек, и именно благодаря этому труду в настоящее время существует стереотип о верхней границе нормотермии на точке 37 °C [6, 7]. В настоящее время в связи с использованием различных типов термометров и методов измерения температуры (аксиллярная, оральная, ректальная, тепловизорная) и в связи с различиями в методиках верхняя граница нормальной температуры тела может варьировать. Кроме того, интерпретация показаний термометра требует учета возраста, пола исследуемого, а также времени суток, в какое производится измерение. Термометрия, как и любая другая медицинская манипуляция, может считаться достоверной при следовании ее правилам:

1. Термометр должен быть исправным.
2. Время измерения, а также методика (оральная, аксиллярная, ректальная и т.д.) должны осуществляться только согласно инструкции по эксплуатации прибора.
3. Температура тела измеряется в покое.

Единым во всем мире остается мнение о том, что температуру тела 38 °C и выше ни при каких обстоятельствах нельзя считать физиологической [1–3, 6].

### ПАТОГЕНЕЗ ЛИХОРАДОЧНОГО СОСТОЯНИЯ

Постоянство температуры тела у теплокровных животных осуществляется за счет баланса теплопродукции и теплоотделения, термочувствительными нейронами перед-

ней области гипоталамуса. В основе повышения температуры тела при лихорадке лежит сдвиг точки терморегуляции, вследствие чего значительно увеличивается продукция тепла и уменьшается теплоотдача. Сдвиг происходит под воздействием экзогенных (липополисахариды бактерий, чужеродные белки) и эндогенных (интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерферон-альфа, фактор некроза опухоли-альфа) пирогенов. Эндогенные пирогены, по сравнению с экзогенными, являются более специфичными и имеют большее значение в развитии лихорадки. При воздействии цитокинов активируется фермент циклооксигеназа (ЦОГ), повышается синтез простагландина E2 в гипоталамусе, и вследствие его воздействия в термонеуронах меняется установочная точка терморегуляции, и нормальная температура тела воспринимается как пониженная. Последовательно происходит каскад реакций, включающий учащение частоты сердечных сокращений, усиление работы мышц (проявляется дрожью), спазм периферических сосудов кожи (проявляется цианозом, похолоданием конечностей, ощущением озноба). После достижения температурой тела новой установочной точки вновь включаются механизмы теплоотдачи. При лихорадке установочная точка остается стабильной на уровне 38–39,5 °C, что не создает каких-либо угроз организму. Вследствие повышения температуры тела усиливается синтез IgG-антител, миграция нейтрофилов в воспалительный очаг, подавляется рост большинства микроорганизмов.

Опасность для жизни представляет температура выше 40 °C, когда энергетические и нутритивные потребности перестают адекватно восполняться, происходит накопление метаболитов, нарастание ацидоза и дегидратации, приводящие к отеку головного мозга и развитию судорожного синдрома.

Дети с хроническими заболеваниями центральной нервной системы имеют высокий риск развития генера-

лизованных судорог, и при умеренной лихорадке в таких случаях также необходима коррекция лихорадочного состояния.

Гипертермия – патологическое состояние, не связанное с перестройкой терморегуляции, возникающее при перегреве, метаболических нарушениях, неврологических и психических расстройствах и сопровождающееся значительным повышением температуры, не купируемой приемом жаропонижающих препаратов.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛИХОРАДКИ

Лихорадка – универсальный ответ организма, возникающий на воздействие пирогенов. В этой связи практически все инфекционные заболевания сопровождаются повышением температуры. Для некоторых инфекционных заболеваний высота и периодичность повышения температуры настолько специфичны, что по характеру температурной кривой можно с высокой степенью точности предположить диагноз, например трехдневную или четырехдневную малярию. Однако и в таких ситуациях для установления диагноза необходимо наблюдение той или иной продолжительности, тогда как в первые часы заболевания не всегда можно выявить патогномичные симптомы. Стоит лишь заметить, что при бактериальных инфекциях лихорадочное состояние более резистентно к воздействию НПВС по сравнению с заболеваниями вирусной этиологии. По характеру микроциркуляторных изменений принято различать розовую и бледную лихорадку. При розовом типе кожа у ребенка гиперемирована, конечности теплые, ребенок сохраняет активность. При так называемой бледной (или белой) лихорадке из-за нарушения периферической микроциркуляции нарушена теплоотдача, кожа становится мраморной, несмотря на высокие значения температуры конечности холодные, отмечается выраженный озноб, вялость, отказ от питья.

## ОСНОВЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРРЕКЦИИ ЛИХОРАДКИ

Современная история применения жаропонижающих препаратов начинается с открытия ацетилсалициловой кислоты в середине XIX века Шарлем Герхардтом. Впоследствии был открыт целый ряд различных по химической структуре химических веществ, показано их общее фармакологическое действие – ингибирование ЦОГ, и все препараты объединили в группу нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Несмотря на отличия в химической структуре, для всех НПВС свойственны три эффекта, возникающие вследствие ингибирования ЦОГ: жаропонижающий, обезболивающий и противовоспалительный. Однако выраженность их зависит от действующего вещества. Кроме того, подавление ЦОГ вызывает гастропатическое (язвенногенное) действие, что всегда необходимо учитывать при назначении лечения. Во второй половине XX века были открыты два различных изофермента: ЦОГ-1 (преимущественно находится в слизистой желудка) и ЦОГ-2. Это открытие позволило разработать селективные ингибиторы ЦОГ-2, обладающие меньшим

язвенногенным эффектом, но вызывающие нежелательные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы и в этой связи способные полностью заменить неселективные ингибиторы. В настоящее время зарегистрировано более 20 препаратов, относящихся к НПВС, однако их использование в педиатрической практике либо противопоказано, либо имеет значительные ограничения. В качестве жаропонижающих средств рекомендованы два препарата – парацетамол (ацетаминофен) и ибупрофен [1, 3].

## ЧАСТЫЕ ОШИБКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛИХОРАДКИ

Использование препаратов, противопоказанных в детском возрасте. Врачами наиболее часто назначается метамизол натрия (анальгин) – препарат, не входящий в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛС) [8]. Таблетированные формы противопоказаны детям до 15 лет, раствор для парентерального введения – до 3 месяцев. Второй по частоте используется ацетилсалициловая кислота, назначение которой при вирусных инфекциях с частотой 1:50 000 приводит к развитию синдрома Рейе [1, 2, 4]. Вызывает дискуссию применение в качестве жаропонижающего средства селективного ингибитора ЦОГ-2 нимесулида: в России он разрешен у детей с 12 лет, однако во многих странах в педиатрической практике не применяется в связи с гепатотоксическим действием [9].

Несоблюдение дозировок препаратов и интервалов их введения. Наиболее часто ошибки происходят из-за невнимательности родителей, когда ребенку дают препараты с различными патентованными названиями, но с одним и тем же действующим веществом. Также при назначении антипиретиков часто не учитывается масса тела ребенка, вследствие чего доза может оказаться недостаточной при избыточном весе и превышенной в случае наличия гипотрофии. Увеличение кратности приема препарата приводит к повышению их концентрации в плазме и усилению токсического эффекта.

Назначение антипиретиков при отсутствии прямых показаний: при субфебрилитете, с целью профилактики подъема температуры, системный (почасовой) прием лекарств.

Злоупотребление физическими методами охлаждения – обтирание кожи спиртом, уксусом, прикладывание к голове льда, оборачивание в мокрую простынь. Все перечисленные методы используются в качестве вспомогательных и эффективны при гипертермии, тогда как при лихорадке, особенно в момент подъема температуры тела, в связи со спазмом периферических сосудов не только неэффективны, но и вызывают сильное беспокойство детей.

## ПРИЧИНЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИПИРЕТИКОВ

В настоящее время всеми общепризнанными в педиатрической практике являются парацетамол и ибупрофен [1–3, 5, 9]. Оба препарата имеют аналогичные профили безопасности и переносимости в педиатрической лихорадке, и это было подтверждено в метаанализе [10]. Степень достижения эффекта при приеме того или иного препарата

определяется как индивидуальными особенностями организма, так и характером инфекционного процесса. В этой связи возникают ситуации, при которых однократного приема антипиретика в терапевтической дозе бывает недостаточно для достижения желательного эффекта, и снижение температуры бывает незначительным и/или непродолжительным. В этой связи целесообразно помнить об основных фармакокинетических свойствах обоих препаратов.

Парацетамол – разовая доза составляет 10–15 мг/кг массы тела. В течение 30 минут после перорального приема полностью всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, с белками плазмы связывается на 15%, метаболизируется в печени посредством конъюгации с глюкуроновой кислотой и в последующем выводится почками, период полувыведения составляет 1–4 часа. Максимальная концентрация в плазме наблюдается через 2 часа после приема, что и определяет время действия препарата. При ректальном использовании всасывание парацетамола происходит медленнее, терапевтический эффект более отсроченный и продолжительный [11]. Сочетание парацетамола с этанолом даже в терапевтических дозировках потенциально может привести к тяжелому поражению печени, что необходимо учитывать у детей первого года и избегать спиртовых обтираний ввиду высокой резорбтивной способности кожи. За последние 10 лет опубликованы работы, свидетельствующие о риске развития бронхиальной астмы на фоне приема парацетамола [5, 14].

Ибупрофен – разовая доза составляет 10 мг/кг, скорость всасывания зависит от приема пищи: натощак достигает максимальной концентрации в плазме крови в течение 45 минут, после приема пищи через 1,5–2 часа. На 90% связывается с белками плазмы. Ибупрофен имеет двухфазную кинетику выведения, с общим периодом полувыведения 2–2,5 часа. Метаболизм вещества происходит в печени, при этом неактивные R-формы превращаются в активные S-изомеры, что пролонгирует действие препарата. Выведение осуществляется почками в виде глюкуронидов, 1% выводится с желчью [11].

Таким образом, отсутствие ожидаемого эффекта при однократном приеме препарата в терапевтической дозировке может служить диагностическим признаком серьезной бактериальной инфекции, с другой – может быть обусловлен приемом пищи (в отношении ибупрофена), а также индивидуальными особенностями организма, вследствие чего происходит быстрая элиминация и снижение эффективности препарата.

## ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ

Неэффективность однократного приема часто становится причиной нарушения времени дозирования лекарства. Превышение дозировки повышает вероятность нежелательных реакций, что особенно актуально в отношении парацетамола. В этой связи возможны два подхода: чередование различных НПВС или же одновременный прием парацетамола и ибупрофена, например препарата Ибуклин и Ибуклин Юниор (Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Индия). Преимущества комбинированной терапии осно-

вываются также на фармакокинетических особенностях препаратов. При приеме их вместе с пищей всасываемость ибупрофена замедляется, тогда как скорость всасывания парацетамола не меняется. Различная скорость всасывания, накопления и выведения веществ приводит к постепенному нарастанию их концентрации в плазме, дробной элиминации и, как следствие, более продолжительному эффекту, при этом скорость наступления действия препаратов не меняется. К улучшению самочувствия ребенка приводит также более выраженное анальгетическое действие ибупрофена. В исследовании, проведенном A.D. Nay, было продемонстрировано, что комбинация парацетамола и ибупрофена у детей от 6 месяцев до 6 лет с заболеваниями, не требующими госпитализации, приводит к более быстрому достижению жаропонижающего эффекта. Кроме того, в этом же исследовании была продемонстрирована фармакоэкономическая эффективность: при 5-дневном применении средние затраты на комбинированный препарат были значительно меньшими по сравнению со стоимостью отдельно взятых ибупрофена и парацетамола [4]. Безопасность, безусловно, является первостепенным фактором при выборе жаропонижающих. В обзоре, проведенном Southey, Зайченко А.В., было показано, что сочетание парацетамола и ибупрофена в терапевтических дозировках не приводило к росту токсичности по сравнению с отдельно используемыми препаратами [10, 13]. Доктором Kanabar было выявлено, что краткосрочное применение (менее 7 дней) парацетамола и ибупрофена имеет одинаково хорошие профили безопасности и переносимости. Когда данные эффективности рассматриваются наряду с безопасностью, применение комбинированного антипиретика с включением ибупрофена предпочтительнее для облегчения боли и ломоты, сопровождающих повышение температуры тела [5]. Также показано, что прием парацетамола и ибупрофена снижает риск развития бронхиальной астмы [14].

Исходя из изложенного, можно сделать ряд выводов: безусловно, назначение жаропонижающего препарата и уменьшение дискомфорта у ребенка облегчает жизнь и родителям, и врачу. Тем не менее стоит помнить, что лихорадка сама по себе не представляет опасности для ребенка без отягощенного преморбидного фона. Напротив, контролируемая лихорадка действительно может принести пользу, в первую очередь из-за более быстрой элиминации возбудителя. Реальная цель антипиретической терапии – это не только нормализовать температуру тела, но и улучшить общий комфорт и самочувствие ребенка. Важно соблюдение режима приема препарата, например диспергируемая таблетка детской лекарственной формы Ибуклин Юниор содержит 125 мг парацетамола и 100 мг ибупрофена, что соответствует разовой дозе. Таблетку необходимо растворить в 5 мл воды для получения суспензии. Суточная доза зависит от возраста и веса ребенка: 3–6 лет (15–20 кг) – 3 таблетки в сутки; 6–12 лет (20–40 кг) – 5–6 таблеток в сутки с интервалом 4 ч. Следует помнить, что в качестве жаропонижающего средства Ибуклин не следует принимать пациентам любого возраста более 3 дней. При назначении ребенку лекар-

ства важно учитывать необходимость адекватной гидратации при лихорадке.

Безусловно, если ребенок переносит повышение температуры с явным ухудшением самочувствия, требуется медикаментозная коррекция. В случае отсутствия эффекта при назначении монопрепарата и выраженном симптомо-комплексе (озноб, ломота, головная боль, миалгия) комбинированный прием парацетамола и ибупрофена позволяет достичь купирования симптомов, быстрого снижения и продолжительного контроля температуры тела в «комфортной» зоне. При этом длительность действия по сравнению с монотерапией, как правило, оказывается продолжительнее, что позволяет увеличить интервалы между приемами жаропонижающих средств и снизить общую суточную дозу лекарств.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Таточенко В.К. Ребенок с лихорадкой. *Лечащий врач*, 2005, 1. / Tatochenko VK. A child with a fever. *Lechashchiy Vrach*, 2005, 1.
2. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению под общей редакцией А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бахрадзе. М.: Союз педиатров России, 2011. 228 с. /Feverish syndromes in children. Guidelines for diagnosis and treatment. Under the general editorship of Baranova AA, Tatochenko VK, Bakradze MD. Moscow, the Union of Paediatricians of Russia. 2011. 228 p.
3. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при острой лихорадке у детей. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015. 10 с. /Federal clinical guidelines for providing emergency medical care for acute fever in children. Ministry of Health of the Russian Federation, 2015. 10 p.
4. Hay AD, Redmond NM, Costelloe C et al. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. *Health Technol Assess*, 2009, 13. doi: 10.3310/hta13270.
5. Kanabar DJ. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(1): 1-9. doi: 10.1007/s10787-016-0302-3.
6. Василенко В.В. Измерение температуры тела. *ПМЖ*, 2008, 29: 1948. / Vasilenko VV. Measurement of body temperature. *PMJ*, 2008, 29: 1948
7. Mackowiak PA and Worden G. Carl Reinhold August Wunderlich and the Evolution of Clinical Thermometry. *Clinical Infectious Diseases*, 1994 Mar, 18(3): 458-467.
8. Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. №2323-р Приложение №1. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов/ Order of the Government of the Russian Federation No. 2332-r of October 23, 2017. Appendix No. 1. The list of vital and essential drugs
9. Таточенко В.К. Опасный жаропонижающий препарат для детей. *Педиатрическая фармакология*, 2006, 3: 71. Tatochenko VK. A dangerous antipyretic drug for children. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2006, 3: 71.
10. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25: 2207–2222. doi: 10.1185/03007990903116255.
11. Государственный регистр лекарственных средств (ГРЛС)/ The State Register of Medicinal Products (GRLS) <https://grls.rosminzdrav.ru/>
12. Sullivan JD, Farrar HC. Fever and Antipyretic Use in Children. *Pediatrics*, 2011, 127(3).
13. Зайченко А.В., Мищенко О.Я. Использование ибупрофена и парацетамола в педиатрии: фармакоэкономический анализ. *Новости медицины и фармации*, 2016, 4(567). / Zaichenko AV, Mischenko OYa. Use of ibuprofen and paracetamol in paediatrics: pharmacoeconomic analysis. *Novosti Meditsiny I Farmatsii*, 2016, 4 (567).
14. Kanabar D, Dale S, Rawat M. A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *Clin Ther*, 2007 Dec, 29(12): 2716-23. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.12.021.

## ИБУКЛИН ЮНИОР®

ДВОЙНАЯ СИЛА ПРОТИВ ЖАРА И БОЛИ!



Жаропонижающее, обезболивающее и противовоспалительное действие



Диспергируемые таблетки № 20 для детей от 3-х лет (от 13 кг)



Фиксированная комбинация парацетамола и ибупрофена



Эффективность комбинации выше, чем компонентов по отдельности<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ибуклин Юниор®

#### Представительство фирмы

«Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»:  
115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр.1  
тел: +7 (495) 795-39-39  
факс: +7 (495) 795-39-08

Реклама



Dr.Reddy's