

Парацетамол и ибупрофен в терапии боли и лихорадки у детей: современные взгляды на выбор препарата

И.Н. Захарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

И.В. Бережная^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

В.В. Пупыкина¹, <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>, vika-pupykina@mail.ru

А.Д. Гостюхина¹, <https://orcid.org/0000-0003-3774-2633>, gostuhinaa@gmail.com

Н.Ф. Дубовец², <https://orcid.org/0000-0003-3278-4797>, skorpionka_n@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Парацетамол (ацетаминофен) и ибупрофен широко используются для купирования лихорадки и облегчения болевого синдрома у детей. Их эффекты схожи, но различаются силой и механизмами воздействия на организм. Парацетамол – это лекарственное средство, которое является производным парааминофенола и обладает антипиретическими и обезболивающими свойствами. Несмотря на то что парацетамол официально используется в качестве лекарственного средства уже более 75 лет, его механизм биологического действия не до конца изучен. В педиатрической практике парацетамол чаще используется как антипиретик, но в последние годы в связи с развитием технологий и появлением новых форм на рынке он начал использоваться и как обезболивающий препарат при многих заболеваниях, включая онкологические, ревматологические и др. Ибупрофен является наиболее часто используемым нестероидным противовоспалительным препаратом с выраженными анальгезирующими и антипиретическими свойствами. Ибупрофен – неселективный ингибитор циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – влияет через угнетение синтеза простагландинов на центр терморегуляции в гипоталамусе. В детской популяции наиболее частыми показаниями для приема ибупрофена являются лихорадка, боль в горле, ушах, головная и зубная боль, посттравматическая и скелетно-мышечная боль, воспалительные заболевания суставов. Парацетамол и ибупрофен безопасны для применения в педиатрической практике при соблюдении правил дозирования и одобрены для приема Всемирной организацией здравоохранения, FDA и другими экспертными организациями. Кроме этого, появление новых форм выпуска данных лекарственных средств наиболее важно в педиатрии.

Ключевые слова: дети, лихорадка, безопасность жаропонижающих средств, ибупрофен, парацетамол, ацетаминофен

Для цитирования: Захарова ИН, Бережная ИВ, Пупыкина ВВ, Гостюхина АД, Дубовец НФ. Парацетамол и ибупрофен в терапии боли и лихорадки у детей: современные взгляды на выбор препарата. *Медицинский совет.* 2023;17(17):84–90. <https://doi.org/10.21518/ms2023-367>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Paracetamol and ibuprofen in the treatment of pain and fever in children: modern views on the choice of a drug

Irina N. Zakharova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

Viktoria V. Pupykina¹, <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>, vika-pupykina@mail.ru

Anastasia D. Gostyukhina¹, <https://orcid.org/0000-0003-3774-2633>, gostuhinaa@gmail.com

Nataliya F. Dubovets², <https://orcid.org/0000-0003-3278-4797>, skorpionka_n@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen are commonly used to relieve fever and pain in children. Their effects are similar, but differ in strength and mechanisms of action on the body. Acetaminophen, a para-aminophenol derivative, has antipyretic and analgesic properties. Despite the fact that paracetamol has been officially used as a drug for more than 75 years, its mechanism of biological action has not been sufficiently studied. In paediatric practice, paracetamol is more often used as an antipyretic, but in recent years, with the development of technology and emergence of new dosage forms on the market, it came into common use as an analgesic in many diseases, including oncological, rheumatological, etc. Ibuprofen is the most commonly used non-steroidal anti-inflammatory drug with pronounced analgesic and antipyretic properties. Ibuprofen,

a non-selective inhibitor of cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2), affects the hypothalamic thermoregulatory center via inhibition of prostaglandin synthesis. In the paediatric population, the most common indications for the use of ibuprofen are fever, sore throat, ear pain, headache and toothache, post-traumatic and musculoskeletal pain, and inflammatory joint diseases. Paracetamol and ibuprofen are safe for use in paediatric practice, if dosing rules are observed, and are approved for use by the World Health Organization, FDA and other expert organizations. In addition, the emergence of new presentation forms of these drugs is most important in paediatrics.

Keywords: children, fever, safety of antipyretics, ibuprofen, paracetamol, acetaminophen

For citation: Zakharova IN, Berezhnaya IV, Pupykina VV, Gostyukhina AD, Dubovets NF. Paracetamol and ibuprofen in the treatment of pain and fever in children: modern views on the choice of a drug. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-367>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Парацетамол и ибупрофен – это два самых популярных и широко используемых безрецептурных препарата для снижения температуры и облегчения боли у детей. Однако, несмотря на их широкое применение, рекомендации по их использованию у маленьких детей (до 1 года) различаются [1].

Парацетамол (ацетаминофен) уже долгое время применяется для купирования лихорадки у детей и считается одним из самых безопасных и эффективных широко используемых препаратов в мире. Он действует на центральную нервную систему, блокируя синтез простагландинов, что помогает снизить температуру и облегчить боль. Парацетамол также имеет противовоспалительное действие, хотя его эффективность в этом аспекте не так высока, как у ибупрофена [2].

ПАРАЦЕТАМОЛ: ОТ ИСТОРИИ К СОВРЕМЕННОСТИ

Парацетамол был впервые синтезирован в 1878 г. американским химиком Хармоном Нортропом Морсом. Однако его обезболивающие свойства были открыты лишь в 80-х гг. XIX в., когда два молодых врача Арнольд Чан и Пол Хеппа в борьбе с гельминтами по ошибке ввели пациенту вместо нафталина ацетанилид. Пациент почувствовал облегчение от боли и лихорадки, и с 1886 г. благодаря этому открытию препарат стал использоваться в медицинской практике под названием «антифебрин» [3]. Востребованность его была недолгой, т. к. ацетанилид обладал высокой токсичностью. Это привело к большому количеству исследований по менее токсичным производным ацетанилида. Наиболее подходящими соединениями оказались фенацетин и N-ацетил-п-аминофенол. Первые клинические испытания с этими двумя производными ацетанилида были проведены немецким фармакологом Йозефом фон Мерингом. На основании первых испытаний ученый пришел к выводу, что именно молекулярная формула парацетамола имеет сходную с ацетанилидом токсичность. Это позволило остановить свой выбор на другом химическом соединении – фенацетине, который и был первым препаратом, введенным в терапию в 1887 г. [4]. Фенацетин широко вошел в медицинскую практику в виде анальгетических

смесей. Так, например, в Польше препарат имел популярность и свободную доступность в виде таблеток в упаковке «таблетки с крестом» для приема самостоятельно без назначения врача. Но уже через 6 лет его обезболивающее действие связали с развитием анальгетической нефропатии, особенно в группе пациентов, которые использовали его длительно [5]. Понадобилось еще более полувека (55 лет) для открытия факта, что именно соединение ацетаминофена и является главным метаболитом, отвечающим за обезболивающий и жаропонижающий эффект. Бернард Броди и Юлиус Аксельрод в 1948 г. доказали, что парацетамол является основным активным метаболитом ацетанилида и фенацетина, не имеет токсичности, не вызывает метгемоглобинемию, зато обезболивающий и жаропонижающий эффекты сопоставимы с ацетанилидом. Фактически уже через полгода после открытия данных эффектов ацетаминофен (парацетамол) стал популярным и общедоступным лекарственным средством [6]. Это открытие произвело революцию на фармацевтическом рынке обезболивающих препаратов, и с тех пор парацетамол обрел свою ошеломительную популярность во многих странах мира [1].

В СССР парацетамол применяли, но популярностью он не пользовался и токсических эффектов не отмечали. Впервые в мире обратили внимание на возможную токсичность парацетамола в 1977 г., рекомендуемая доза парацетамола тогда была в несколько раз ниже нынешней: максимальная разовая – 0,5 г вместо сегодняшнего 1 г, а суточная – всего 1,5 г (для взрослых). В 90-е гг. прошлого века, когда в Российской Федерации появилось огромное количество препаратов, содержащих в своем составе парацетамол, постепенно допустимые суточные дозы стали расти [7]. Сегодня в инструкции разовая рекомендованная доза составляет 1000 мг, а суточная выросла с 1,5 до 4 г. Для детей (с 3 мес. до 12 лет) максимальная разовая доза – 15 мг/кг массы тела 4 раза в сутки, максимальная суточная доза – 60 мг/кг массы тела. Интервал между приемами – не менее 4 ч. Максимальная суточная доза для детей старше 3–6 лет – 1000 мг¹.

Современные отечественные препараты, содержащие парацетамол, по качеству сравнимы с зарубежными аналогами по основным характеристикам. Чаще всего парацетамол применяется у детей в качестве антипиретического

¹ Энциклопедия лекарств РЛС®. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/paracetamol-920>.

и болеутоляющего средства. Однако в последние годы благодаря разработке новых лекарственных форм его использование стало более распространенным и во взрослой практике [8].

В настоящее время в России применение парацетамола в онкологии входит в стандарты лечения хронической боли, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Российским обществом специалистов по клинической онкологии (RUSSCO), на этапе паллиативного наблюдения больных [9]. Парацетамол также широко используется в терапии боли при самых разных патологиях: в ревматологии, хирургии, онкологии, при множестве заболеваний, сопровождающихся острой и хронической болью. Его можно применять в различных формах: в виде монокомпонентных таблеток и ректальных суппозиториях и комбинированных форм, включающих сочетание с опиоидными анальгетиками, например «парацетамол + трамадол». На госпитальном этапе парацетамол может быть использован путем парентерального введения. Использование парацетамола имеет очень широкий спектр, учитывая его многообразие форм выпуска [10].

Парацетамол – это лекарственное средство, которое является производным парааминофенола и обладает антипиретическими и обезболивающими свойствами. Несмотря на то что парацетамол официально используется в качестве лекарственного средства уже более 75 лет, его механизм биологического действия не до конца изучен. Парацетамол отличается от всех нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) по действию, обсуждается несколько механизмов его влияния. НПВС действуют, блокируя ЦОГ-1 и/или ЦОГ-2, а парацетамол реализует свое влияние через уменьшение продукции простагландинов PGE2 в головном мозге [11]. После деацетилирования в печени парацетамол превращается в пара-аминофенол, который проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и затем метаболизируется до N-арахидоноилфеноламина (AM404), т. е. непрямым путем угнетает активность пероксидазы и снижает синтез простагландинов [12, 13]. В эксперименте R. Flower, J. Wayne показали, что ЦОГ-зависимый анальгезирующий механизм парацетамола связан с участием другого изофермента ЦОГ, названного ЦОГ-3 [11]. ЦОГ-3 – это вариант сплайсинга экзона ЦОГ-1, который был идентифицирован в коре головного мозга собак и проявлял избирательную чувствительность к парацетамолу [14]. Однако дальнейшие геномные и кинетические исследования показали, что полноразмерная каталитически активная форма ЦОГ-3 не существует у людей [15, 16] и что селективное действие ЦОГ-3 вряд ли будет иметь клиническое значение [17]. Еще один механизм действия обусловлен влиянием на каннабиноидные рецепторы центральной нервной системы, участвующие в ноцицептивном контроле. В эксперименте показано, что введение антагониста каннабиноидных CB1-рецепторов SR141716 А предотвращает развитие антиноцицептивного эффекта парацетамола [2, 18].

Особенность парацетамола в том, что его противовоспалительная активность практически отсутствует из-за низкой связи с циклооксигеназой (ЦОГ) в очаге воспали-

ния вследствие высокой концентрации перекисей. Парацетамол преимущественно блокирует простагландины PGE2 в головном мозге и не оказывает влияния на активацию нейтрофилов или периферическое действие (чрезвычайно незначительное влияние на синтез простагландинов в периферических тканях) [19]. Хотя последние эксперименты показали участие метаболита AM404 в активации ваниллоидного рецептора TRPV 1, исследование на мышинной модели показало, что у грызунов, предварительно обработанных антагонистом TRPV 1, капсаицином, анальгезирующий эффект парацетамола практически отсутствовал [20]. Таким образом, несмотря на современные возможности новых методов исследований, механизм биологического действия парацетамола еще остается не до конца изученным.

В терапевтических дозах парацетамол обладает сравнительно небольшой токсичностью, однако у пациентов с патологией печени и метаболическими нарушениями возможны нежелательные явления при его использовании. Например, задержка выведения парацетамола и его метаболитов может наблюдаться у детей с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионредуктазы. В этой группе детей применение парацетамола может вызвать гемолиз эритроцитов и лекарственную гемолитическую анемию. Болезни печени и прием активаторов печеночных оксидаз (например, ксимедон, некоторые гепатопротекторы и др.) также повышают токсичность парацетамола [21].

Токсическое действие парацетамола связано с его метаболитом, N-ацетил-p-бензохинониминном, который обычно безопасно инактивируется в организме при помощи глутатиона. Однако при передозировке парацетамола уровень глутатиона может снизиться, что приводит к развитию интоксикации и повреждению печени. Токсический эффект у детей проявляется только при приеме разовой дозы более 100 мг/кг [21]. Прием высоких доз препаратов в тяжелых случаях может приводить к развитию фульминантного некроза печени, требующего трансплантации. Исследования показывают, что отравление парацетамолом является наиболее распространенной причиной тяжелого повреждения печени, требующего трансплантации, особенно в США и Австралии. В Европе показатели смертности от токсического повреждения печени, вызванного передозировкой парацетамола, значительно различаются. Например, в Ирландии этот показатель составляет 52%, в Великобритании – 28%, во Франции – 18%, в Нидерландах – 8%, а в Италии – всего 1% [10].

ПАРАЦЕТАМОЛ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Международные исследования и публикации подтверждают отсутствие потенциального токсического эффекта парацетамола у детей при использовании его в рекомендуемой дозировке. В отличие от других жаропонижающих и анальгезирующих препаратов парацетамол не оказывает периферических эффектов, точнее оказывает чрезвычайно незначительное влияние на синтез простагландинов в периферических тканях, и не

вызывает повреждения желудочно-кишечного тракта у детей. ВОЗ рекомендует использовать парацетамол в качестве препарата первой линии выбора для снижения лихорадки и облегчения боли у детей старше 3 мес.

Таким образом, несколько руководств рекомендуют парацетамол в качестве оптимального варианта при болевых состояниях от легкой до умеренной степени, таких как головная боль и приступы мигрени, послеоперационная боль и хронический остеоартрит при ограниченной продолжительности лечения [22–26]. Обезболивающий эффект парацетамола имеет четкую дозозависимую реакцию [27]. Французское национальное агентство по безопасности лекарственных средств и товаров медицинского назначения (ANSM) рекомендовало начинать прием парацетамола с минимальной дозы (5 мг/кг массы в сутки) [25]. В педиатрической практике существует несколько лекарственных форм парацетамола: таблетки, суспензии с разным вкусом и суппозитории. Для детей форма лекарственного средства имеет очень важное значение, даже если это суспензии. Сегодня на фармацевтическом рынке появились варианты концентрированных форм – форте. Компания АО «Фармстандарт» представила новую разработку детского варианта парацетамола Парацетамол ФортеКидс в суспензии. Этот концентрированный препарат предназначен для детей с 6-летнего возраста с концентрацией действующего вещества 250 мг в 5 мл. Для детей-дошкольников и младших школьников часто невозможно использовать таблетированные препараты и суппозитории, использование же суспензии в стандартной дозе требует большого объема на однократный прием. Данный вариант удобен в использовании, экономичен и произведен по стандартам GMP.

ИБУПРОФЕН

Ибупрофен – второй наиболее часто используемый препарат для лечения жара и боли, является НПВС, обладающим жаропонижающим, противовоспалительным и обезболивающим эффектом. Важно отметить, что парацетамол и ибупрофен имеют разные механизмы действия и могут быть применены в комбинации для достижения более эффективного контроля над температурой и болевыми ощущениями [28, 29].

Сразу после создания ибупрофен получил название «супераспирин», т. к. по своей эффективности и безопасности он превосходил все существующие обезболивающие препараты. Дело в том, что в середине XX в. в качестве лекарственного средства для купирования боли при артритах применялись аспирин, кортикостероиды, опиоиды, фенилбутазон и инъекции золота. Аспирин был доступен для покупки в аптеках без рецепта и широко использовался больными для самолечения. Его зачастую бесконтрольное использование приводило к большому числу случаев язвенных кровотечений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Токсичность высоких доз кортикостероидов и фенилбутаазона также была уже известна врачам, а парацетамол уступал им в силе эффекта обезболивания. Перед учеными стоял вопрос о создании

нового препарата, обладающего меньшей токсичностью и сохраняющего свои противовоспалительные и обезболивающие свойства [30].

Доктор Стюарт Адамс и химик Джон Николсон начали свою работу над созданием такой молекулы еще в 1953 г. Через 8 лет, после нескольких неудачных попыток синтеза в лаборатории, была получена молекула 2-(4-изобутилфенил)-пропионовой кислоты и подан патент на «Противовоспалительные агенты», в число которых входил и будущий ибупрофен [31]. После проведения необходимых клинических исследований с участием больных ревматоидным артритом было признано, что ибупрофен не уступает по эффективности аспирину и имеет при этом меньше негативного влияния на ЖКТ. Ибупрофен начал свой путь популярности с конца 60-х гг. прошлого века в Великобритании, когда он вошел в рекомендации по терапии ревматоидного артрита [32].

В настоящее время ибупрофен является наиболее часто используемым НПВС. Несмотря на то что противовоспалительные свойства у него выражены слабее, чем у других препаратов этой группы, ибупрофен обладает более продолжительными антипиретическим и анальгезирующим эффектами. Механизм действия связан с неселективным ингибированием ЦОГ-1 и ЦОГ-2, угнетением синтеза простагландинов и влиянием на центр терморегуляции в гипоталамусе [30, 33]. Простагландины принимают участие в регуляции боли, гомеостаза, кровообращения, функции ЖКТ и почек, онкогенезе, реакции организма на стресс, контролируют установочный отдел терморегуляции в гипоталамусе [33]. Снижение выработки простагландинов приводит к нормализации внутриклеточного содержания циклического АМФ, ионов Ca^{2+} и Na/Ca -соотношения, что сопровождается уменьшением теплопродукции и приводит к нормализации температуры тела (антипиретический эффект НПВС). Анальгезирующий и противовоспалительный эффекты достигаются местным действием ибупрофена – в локусе воспаления уменьшается образование брадикинина, эндогенных пирогенов, других биологически активных веществ, радикалов кислорода и монооксида азота, что приводит к снижению активности воспалительного процесса и уменьшению боли [34, 35].

Фармакокинетика ибупрофена хорошо изучена у детей и у взрослых. При пероральном приеме препарат всасывается в верхних отделах ЖКТ за 45 мин – 2 ч (в зависимости от времени последнего приема пищи). Далее препарат связывается с белками плазмы крови, где его период полураспада относительно короткий – 2 ч, с чем связывают его небольшое токсическое воздействие на ЖКТ [34, 36]. Дальнейший метаболизм ибупрофена происходит в печени через систему цитохрома P450 и конъюгацию с глюкуроновой кислотой. Метаболиты полностью выводятся почками через 24 ч после приема последней дозы. Очень важным свойством ибупрофена является его способность проходить через ГЭБ и присутствовать в цереброспинальной жидкости в свободном, не связанном с альбуминами виде. Это обуславливает его антипиретический и анальгезирующий эффекты [12].

РОЛЬ ИБУПРОФЕНА В ПЕДИАТРИИ

Педиатрам следует помнить, что из организма новорожденных и детей первых месяцев жизни ибупрофен выводится медленнее, чем у детей после 3 лет, однако проведенные исследования показали его безопасность для младенцев при расчете используемой дозировки по весу [37, 38].

Основными нежелательными явлениями ибупрофена и других НПВС обусловлены их механизмом действия – ингибированием ЦОГ. Снижение выработки простагландинов в слизистой оболочке ЖКТ приводит к уменьшению количества пристеночной защитной слизи и повышению риска повреждения стенки органа [39]. При этом риск желудочно-кишечных кровотечений у ибупрофена ниже, чем у других НПВС, что доказано многими исследованиями [40–42]. Ибупрофен имеет более низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с другими НПВС, однако сохраняется возможность нефро- и гепатотоксичности, что зависит от дозировки, приема других лекарственных препаратов и сопутствующих заболеваний [43]. Во время вспыхнувшей в 2020 г. пандемии COVID-19 в научном обществе были расхождения по поводу того, следует ли использовать НПВС, в частности ибупрофен, для купирования лихорадки и не ухудшает ли прием этих препаратов течение заболевания. За эти годы было набрано достаточно данных о том, что прием НПВС не повышает подверженность организма инфекции SARS-CoV-2, не ухудшает течение и прогнозы заболевания и не влияет на иммунный ответ после вакцинации [44]. В литературных источниках появляются новые данные о возможном антипролиферативном эффекте ибупрофена на раковые клетки. Согласно последним обзорам и исследованиям, по сравнению с другими НПВС ибупрофен имеет достаточно благоприятный профиль безопасности и является эффективным анальгетиком для купирования острой и хронической боли [41].

Спектр состояний, при которых возможен прием ибупрофена, огромный. Его анальгезирующий эффект проявляется при болях различного генеза [8]. Обзор литературы от 2017 г. показал сравнительную эффективность ибупрофена и парацетамола в купировании симптомов лихорадки [45, 46]. В другом исследовании жаропонижающий эффект ибупрофена развивается значительно быстрее (в течение 15 мин), чем у парацетамола, и продолжается дольше (8 ч) [45]. Прием ибупрофена рекомендован для купирования выраженной боли в горле, постоперационной боли, боли при первичной дисменорее, зубной боли (в комбинации с парацетамолом), головной боли напряжения и мигрени и многих других состояний [39, 47–49]. В детской

популяции наиболее частыми показаниями для приема ибупрофена являются лихорадка, боль в горле, ушах, головная и зубная боль, посттравматическая и скелетно-мышечная боль, воспалительные заболевания суставов [12].

Препарат для детей используется в разовой дозировке 5–10 мг/кг 3 раза в сутки. [25]. Выпускается в разных лекарственных формах – таблетки, суспензии, растворы для приема внутрь и внутривенного введения, суппозитории и гель [33]. По данным FDA и ВОЗ, ибупрофен наравне с парацетамолом является препаратом выбора в качестве жаропонижающего и болеутоляющего средства у детей с 3 мес.² Для детей чаще всего не подходят таблетированные формы из-за сложности приема, особенно у детей младшего возраста. Парентеральные формы рекомендовано использовать только в тяжелых случаях болезни и в стационаре. В амбулаторной практике остается возможность применения суспензии и суппозитория. Эффективность ибупрофена имеет дозозависимый эффект. Новый лекарственный препарат на российском фармацевтическом рынке Ибупрофен форте содержит 200 мг в 5 мл или 40 мг в 1 мл, разрешен с 1 года. Особенность формы Ибупрофен форте состоит в том, что в 1 мл суспензии содержится двойная доза действующего вещества, что позволяет использовать меньший объем препарата на один прием. Это важно для детей, которые не любят принимать лекарства, также способствует снижению количества вспомогательных веществ и консервантов. Большая концентрация ибупрофена в 1 мл суспензии часто удобнее в использовании у детей. Новый вариант выпуска ибупрофена – Ибупрофен форте может быть использован для лечения боли и лихорадки в педиатрической практике с учетом правильно выбранной дозы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно актуальным клиническим рекомендациям МЗ РФ у детей до 6 лет с целью купирования лихорадки возможно использование только двух препаратов – ибупрофена и парацетамола. Их эффективность и безопасность хорошо изучены, а недавние исследования показали, что правильное дозирование ибупрофена и парацетамола может иметь большое значение для достижения оптимальных результатов [50]. Неконтролируемое или неправильное использование этих препаратов может привести к нежелательным явлениям и осложнениям [51].



Поступила / Received 02.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2023

Принята в печать / Accepted 11.10.2023

² WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses 2012. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23720867>.

Список литературы / References

- Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie IK, Thomsen AM, Johnson DW. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Evid Based Child Health*. 2014;9(3):675–729. <https://doi.org/10.1002/ebch.1978>.
- Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev*. 2006;12(3–4):250–275. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x>.
- Singh RK, Kumar A, Mishra AK. Chemistry and Pharmacology of Acetanilide Derivatives: A Mini Review. *Letters in Organic Chemistry*. 2019;16(1):6–15. <https://doi.org/10.2174/1570178615666180808120658>.
- Jóźwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014;71(1):11–23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24779190>.
- Von Mering J. Beiträge zur Kenntnis der Antipyretica. *Ther Monatsch*. 1893;7:577–587.
- Brodie BB, Axelrod JJ. The fate of acetanilide in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1948;94(1):29–38. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18885611>.
- Габинет Е, Тедеп К, Меос А. Сравнительный анализ препаратов парацетамола российского и западноевропейского производства. *Фармация*. 2011;(2):8–11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/nea9rh>.

- Gabinet E, Teder K, Meos A. Comparative analysis of paracetamol manufactured in Russia and Western Europe. *Pharmacy*. 2011;(2):8–11. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/nea9rh>.
8. Дроздов ВН, Багдасарян АА, Сереброва СЮ, Муратов КМ, Стародубцев АК, Бондаренко ДА. Оптимальный выбор анальгетического и жаропонижающего препарата в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2019;(2):106–112. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-106-112>.
 - Drozdzov VN, Bagdasaryan AA, Serebrova SYu, Muratov KM, Starodubtsev AK, Bondarenko DA. The optimal choice of an analgesic and antipyretic drug in paediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(2):106–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-106-112>.
 9. Когония ЛМ, Волошин АГ, Новиков ГА, Сидоров АВ, Шаймарданов ИВ. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2017;7(3s2):566–581. Режим доступа: https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_46.pdf.
 - Kogoniya LM, Voloshin AG, Novikov GA, Sidorov AV, Shaymardanov IV. Practical guidelines for treatment of chronic pain syndrome in cancer patients. *Malignant Tumours: RUSSCO Practice Guidelines*. 2017;7(3s2):566–581. (In Russ.) Available at: https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_46.pdf.
 10. Зотов ПБ, Любов ЕБ, Абузарова ГР, Скрыбин ЕФ, Кляшев СМ, Петров ВГ. Парацетамол как средство суицидальных действий в России и за рубежом. *Суицидология*. 2019;10(4):99–119. [https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04\(37\)-99-119](https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-99-119).
 - Zotov PB, Lyubov EB, Abuzarova GR, Scriabin EG, Klyashev SM, Petrov VG. Paracetamol among the means of suicidal actions in Russia and abroad. *Suicidology*. 2019;10(4):99–119. (In Russ.) [https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04\(37\)-99-119](https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-99-119).
 11. Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*. 1972;240(5381):410–411. <https://doi.org/10.1038/240410a0>.
 12. Barbagallo M, Sacerdote P. Ibuprofen in the treatment of children's inflammatory pain: a clinical and pharmacological overview. *Minerva Pediatr*. 2019;71(1):82–99. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.05453-1>.
 13. Mallet C, Desmeules J, Pegahi R, Eschaliier A. An Updated Review on the Metabolite (AM404)-Mediated Central Mechanism of Action of Paracetamol (Acetaminophen): Experimental Evidence and Potential Clinical Impact. *J Pain Res*. 2023;16:1081–1094. <https://doi.org/10.2147/JPR.S393809>.
 14. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(21):13926–13931. <https://doi.org/10.1073/pnas.162468699>.
 15. Schwab JM, Beiter T, Linder JU, Laufer S, Schulz JE, Meyermann R, Schluessener HJ. COX-3—a virtual pain target in humans? *FASEB J*. 2003;17(15):2174–2175. <https://doi.org/10.1096/fj.03-0595lte>.
 16. Dinchuk JE, Liu RQ, Trzaskos JM. COX-3: in the wrong frame in mind. *Immunol Lett*. 2003;86(1):121. [https://doi.org/10.1016/s0165-2478\(02\)00268-7](https://doi.org/10.1016/s0165-2478(02)00268-7).
 17. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther*. 2005;12(1):46–55. <https://doi.org/10.1097/00045391-200501000-00008>.
 18. Muramatsu S, Shiraiishi S, Miyano K, Sudo Y, Toda A, Mogi M et al. Metabolism of AM404 From Acetaminophen at Human Therapeutic Dosages in the Rat Brain. *Anesth Pain Med*. 2016;6(1):e32873. <https://doi.org/10.5812/aapm.32873>.
 19. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*. 2015;21(3):201–232. <https://doi.org/10.1007/s10787-013-0172-x>.
 20. Pickering G, Creveaux I, Macian N, Pereira B. Paracetamol and Pain Modulation by TRPV1, UGT2B15, SULT1A1 Genotypes: A Randomized Clinical Trial in Healthy Volunteers. *Pain Med*. 2020;21(4):661–669. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz037>.
 21. Ералиева БА, Абилямажинова АА, Алымаханова АН, ЛК Кан, Дуйсенбек АС. Побочные эффекты НПВС у детей (на примере клинического случая). В: *Актуальные вопросы лекарственного обеспечения и контроль качества препаратов: сборник трудов научно-практической конференции. Воронеж, 27 мая 2021 года*. Воронеж: Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 2021. С. 40–43. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ngqkwt>.
 22. Захарова ИН, Заплатников АЛ, Творогова ТМ, Мачнева ЕБ. Педиатру – о лихорадочных состояниях у детей: что нужно знать и уметь. *Медицинский совет*. 2016;(1):140–147. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-66-72>.
 - Zakharova IN, Zaplatnikov AL, Tvorogova TM, Machneva EB. To pediatrician about febrile conditions in children: what to know and know how. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(1):140–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-66-72>.
 23. Rchette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>.
 24. Haag G, Diener HC, May A, Meyer C, Morck H, Straube A et al. Self-medication of migraine and tension-type headache: summary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), the Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), the Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG) and the Schweizerische Kopfwehgesellschaft (SKG). *J Headache Pain*. 2011;12(2):201–217. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0266-4>.
 25. Gaul C, Eschaliier A. Dose can help to achieve effective pain relief for acute mild to moderate pain with over-the-counter paracetamol. *Open Pain J*. 2018;11(1):12–20. <https://doi.org/10.2174/18763863018110100102>.
 26. Perrot S, Eschaliier A, Desmeules J, Lanteri-Minet M, Attal N. Practice guidelines for the treatment of acute migraine and chronic knee osteoarthritis with paracetamol: an expert appraisal on evolution over time between scientific societies. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(9):1579–1585. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2076475>.
 27. McQuay HJ, Moore RA. Dose-response in direct comparisons of different doses of aspirin, ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) in analgesic studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(3):271–278. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02723.x>.
 28. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011;377(9784):2215–2225. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60245-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60245-6).
 29. Paracetamol or ibuprofen for fever or pain in children under 2 years old. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(8):1342. <https://doi.org/10.1111/jpc.15486>.
 30. Bushra R, Aslam N. An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman Med J*. 2010;25(3):155–166. <https://doi.org/10.5001/omj.2010.49>.
 31. Halford GM, Lordkipanidze M, Watson SP. 50th anniversary of the discovery of ibuprofen: an interview with Dr Stewart Adams. *Platelets*. 2012;23(6):415–422. <https://doi.org/10.3109/09537104.2011.632032>.
 32. Chalmers TM. Clinical experience with Ibuprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1969;28(5):513–517. <https://doi.org/10.1136/ard.28.5.513>.
 33. Морозова ТЕ, Андрущишина ТБ, Антипова ЕК. Ибупрофен: безопасность и эффективность применения в широкой клинической практике. *Терапевтический архив*. 2013;85(3):118–124. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31269>.
 - Morozova TE, AndruShchishina TB, Antipova EK. Ibuprofen: safety and efficiency of its use in wide clinical practice. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2013;85(3):118–124. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31269>.
 34. de Martino M, Chiarugi A, Boner A, Montini G, De' Angelis GL. Working Towards an Appropriate Use of Ibuprofen in Children: An Evidence-Based Appraisal. *Drugs*. 2017;77(12):1295–1311. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0751-z>.
 35. Мельникова ИМ, Мизерницкий ЮЛ. Рациональное применение жаропонижающих средств при острых респираторных заболеваниях у детей. *Медицинский совет*. 2018;(2):77–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-77-81>.
 - Melnikova IM, Mizernitsky YuL. Prudent use of anti-febrile drugs in acute respiratory diseases in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(2):77–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-77-81>.
 36. Rainsford KD, Bjarnason I. NSAIDs: take with food or after fasting? *J Pharm Pharmacol*. 2012;64(4):465–469. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01406.x>.
 37. Прохорович ЕА. Нестероидные противовоспалительные препараты – собрание клонов или содружество ярких индивидуальностей? Взгляд клинического фармаколога. *PMJ*. 2020;(6):2–9. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Nesteroidnye_protivovospalitelnyye_preparaty_sobranie_klonov_ili_sodrughestvo_yarkih_individualnostey_Vzglyad_klinicheskogo_farmakologa.
 - Prokhorovich EA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: ensemble of clones or bright individuals? A clinical pharmacologist's view. *RMJ*. 2020;(6):2–9. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/Nesteroidnye_protivovospalitelnyye_preparaty_sobranie_klonov_ili_sodrughestvo_yarkih_individualnostey_Vzglyad_klinicheskogo_farmakologa.
 38. Ziesenitz VC, Zutter A, Erb TO, van den Anker JN. Efficacy and Safety of Ibuprofen in Infants Aged Between 3 and 6 Months. *Paediatr Drugs*. 2017;19(4):277–290. <https://doi.org/10.1007/s40272-017-0235-3>.
 39. Nie W, Xu P, Hao C, Chen Y, Yin Y, Wang L. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(19):e19881. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019881>.
 40. Le Parc JM, Van Ganse E, Moore N, Wall R, Schneid H, Verrière F. Comparative tolerability of paracetamol, aspirin and ibuprofen for short-term analgesia in patients with musculoskeletal conditions: results in 4291 patients. *Clin Rheumatol*. 2002;21(1):28–31. <https://doi.org/10.1007/s100670200007>.

41. Varrassi G, Pergolizzi JV, Dowling P, Paladini A. Ibuprofen Safety at the Golden Anniversary: Are all NSAIDs the Same? A Narrative Review. *Adv Ther.* 2020;37(1):61–82. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01144-9>.
42. Зацепина ЕЕ. Сравнительный анализ противовоспалительной активности некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2022;(9):1–4. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.123.49>.
Zatsepina YY. Comparative analysis of the anti-inflammatory activity of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *International Research Journal.* 2022;(9):1–4. (In Russ.) <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.123.49>.
43. Ngo VTH, Bajaj T. Ibuprofen. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194439>.
44. Laughey W, Lodhi I, Pennick G, Smart L, Sanni O, Sandhu S, Charlesworth B. Ibuprofen, other NSAIDs and COVID-19: a narrative review. *Inflammopharmacology.* 2023;31(5):2147–2159. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01309-7>.
45. Narayan K, Cooper S, Morphet J, Innes K. Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: A systematic literature review. *J Paediatr Child Health.* 2017;53(8):800–807. <https://doi.org/10.1111/jpc.13507>.
46. Trippella G, Ciarcià M, de Martino M, Chiappini E. Prescribing Controversies: An Updated Review and Meta-Analysis on Combined/ Alternating Use of Ibuprofen and Paracetamol in Febrile Children. *Front Pediatr.* 2019;7:217. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00217>.
47. ESCMID Sore Throat Guideline Group; Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl. 1):1–28. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x>.
48. Dwarica DS, Pickett SD, Zhao YD, Nihira MA, Quiroz LH. Comparing Ketorolac With Ibuprofen for Postoperative Pain: A Randomized Clinical Trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2020;26(4):233–238. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000740>.
49. Timmerman A, Parashos P. Management of dental pain in primary care. *Aust Prescr.* 2020;43(2):39–44. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.010>.
50. Захарова ИН, Бережная ИВ, Сугян НГ, Творогова ТМ, Колушкин ДС, Пупыкина ВВ, Родионов ИА. Лечение лихорадки при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей у детей. *Медицинский совет.* 2022;16(1):88–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-88-95>.
Zakharova IN, Berezhnaya IV, Sugyan NG, Tvorogova TM, Kolushkin DS, Pupykina VV, Rodionov IA. Treatment of fever in acute upper respiratory tract infections in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-88-95>.
51. Preuss CV, Kalava A, King KC. Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30726003>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Н. Захарова, И.В. Бережная

Написание текста – В.В. Пупыкина, А.Д. Гостюхина, И.В. Бережная

Сбор и обработка материала – И.В. Бережная

Обзор литературы – И.В. Бережная, Н.Ф. Дубовец

Анализ материала – И.В. Бережная

Редактирование – И.Н. Захарова

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina N. Zakharova, Irina V. Berezhnaya

Text development – Viktoriya V. Pupykina, Anastasia D. Gostyukhina, Irina V. Berezhnaya

Collection and processing of material – Irina V. Berezhnaya

Literature review – Irina V. Berezhnaya, Nataliya F. Dubovets

Material analysis – Irina V. Berezhnaya

Editing – Irina N. Zakharova

Approval of the final version of the article – Irina N. Zakharova

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; врач-педиатр, гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Пупыкина Виктория Владимировна, врач-педиатр, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; vika-pupykina@mail.ru

Гостюхина Анастасия Дмитриевна, врач-педиатр, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; gostuhinaa@gmail.com

Дубовец Наталья Федоровна, врач-педиатр, заведующая приемным отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; skorpionka_n@mail.ru

Information about the author:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Pediatrician, Gastroenterologist, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Viktoriya V. Pupykina, Pediatrician, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; vika-pupykina@mail.ru

Anastasia D. Gostyukhina, Pediatrician, Resident of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; gostuhinaa@gmail.com

Nataliya F. Dubovets, Pediatrician, Head of the Emergency Department, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; skorpionka_n@mail.ru