

Безопасная антипиретическая терапия

Т.Е. Таранушенко, <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>, tetar@rambler.ru

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Резюме

В публикации представлена актуальная информация по пиретическим ситуациям в педиатрической практике. Наряду с известными данными, обращено внимание на терминологические особенности и необходимость дифференцированного подхода к состояниям, сопровождающимся повышением температуры тела, а также рассмотрены патогенетические и клинические аспекты как гипертермии, так и лихорадки. Подробно описаны термины «гипертермия», «пирексия», «пирогенная лихорадка», которые не являются синонимами. Высокая температура тела может быть вызвана лихорадкой или гипертермией. Различия этих определений очевидны и принципиальны, поскольку имеют разные причины, клинические проявления и терапевтические стратегии. В работе обозначены показания к проведению антипиретической терапии с акцентом на механизмы действия рекомендуемых лекарственных средств, представлены основные характеристики и отличительные особенности основных жаропонижающих препаратов. Важным является раздел статьи, посвященный анализу приоритетных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по сравнительной оценке эффективности различных подходов к лечению лихорадки монотерапией парацетамолом или ибупрофеном, а также попеременного или комбинированного использования этих препаратов. В пользу целесообразности одновременного применения двух препаратов указывают данные ряда исследований, которые свидетельствуют о некоторых отличиях клинического эффекта. Показано, что парацетамол оказывает более быстрый, а ибупрофен имеет более продолжительный жаропонижающий эффект. Результаты обзора представляют научный интерес, заслуживают внимания практикующих врачей, подтверждают важность проблемы антипиретической терапии в детском возрасте на основе персонализированного подхода. В статье обращено внимание на то, что парацетамол и ибупрофен рекомендованы к применению в качестве жаропонижающих средств и официально рекомендуются Всемирной организацией здравоохранения, клиническими и национальными программами для применения в педиатрии в качестве жаропонижающих средств.

Ключевые слова: лихорадка, гипертермия, снижение температуры, антипиретическая терапия, жаропонижающие лекарственные средства, дети, подростки

Для цитирования: Таранушенко Т.Е. Безопасная антипиретическая терапия. *Медицинский совет.* 2025;19(1):75–82. <https://doi.org/10.21518/ms2025-024>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Safe antipyretic therapy

Tatiana E. Taranushenko, <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>, tetar@rambler.ru

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

The publication presents current information on pyretic situations in pediatric practice. Along with known data, attention is drawn to terminological features and the need for a differentiated approach to conditions accompanied by an increase in body temperature, and pathogenetic and clinical aspects of both hyperthermia and fever are considered. The terms hyperthermia, pyrexia, pyrogenic fever, which are not synonyms, are described in detail. High body temperature can be caused by fever or hyperthermia. The differences between these definitions are obvious and fundamental, since they have different causes, clinical manifestations, and therapeutic strategies. The work identifies indications for antipyretic therapy with an emphasis on the mechanisms of action of recommended drugs, presents the main characteristics and distinctive features of the main antipyretic drugs. An important section of the article is devoted to the analysis of priority randomized placebo-controlled studies on the comparative evaluation of the effectiveness of various approaches to the treatment of fever with monotherapy with paracetamol or ibuprofen, as well as the alternate or combined use of these drugs. The data of a number of studies, which show some differences in the clinical effect, support the expediency of using the two drugs simultaneously. It has been shown that paracetamol has a faster antipyretic effect, while ibuprofen has a longer-lasting effect. The results of the review are of scientific interest, deserve the attention of practicing doctors, confirm the importance of the problem of antipyretic therapy in childhood based on a personalized approach. The article draws attention to the fact that paracetamol and ibuprofen recommended for use as antipyretic agents and are officially recommended by the World Health Organization, clinical and national programs for use in pediatrics as antipyretic agents.

Keywords: fever, hyperthermia, fever treatment, antipyretic drugs, children, adolescents

For citation: Taranushenko TE. Safe antipyretic therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(1):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-024>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Повышение температуры тела, как одного из симптомов заболеваний, впервые обозначил немецкий врач Wunderlich (1868 г.), предложивший термометрию тела в качестве метода объективной оценки контроля за течением болезни. Важно, что лихорадка относится к первым признакам заболевания у ребенка, является защитной реакцией организма в борьбе с патогенами и рассматривается как ведущая причина инфекции. Инфекционный генез лихорадки наблюдается у 74% госпитализированных пациентов. У большинства детей умеренная лихорадка (до 38,5 °C) не вызывает опасений, однако в отдельных случаях (2–8%) возможны фебрильные судороги (короткие приступы на фоне температуры от 38 °C и выше, длительностью до 3 мин без последующих осложнений)¹ [1, 2].

ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Нормальная температура тела определяется значениями в интервале от 36 до 37,5 °C с индивидуальной изменчивостью 0,5–1 °C в зависимости от ряда причин: возраст (более высокие значения в первые месяцы и годы жизни ребенка как результат активного метаболизма), время суток (наиболее низкие значения с 4:00 до 6:00 и более высокие в конце дня – с 16:00–18:00 ч), физическая активность, погода, прием пищи и напитков, менструальный цикл и т. д.

Термины «гипертермия», «пирексия», «пирогенная лихорадка» не являются синонимами [3]. Высокая температура тела может быть вызвана лихорадкой или гипертермией. Различия этих определений очевидны и принципиальны, поскольку имеют разные причины, клинические проявления и терапевтические стратегии (табл. 1).

Пирексия – медицинский термин, который означает повышение температуры тела выше нормальных значений, и относится к адаптивным состояниям (естественный ответ на различные ситуации), при которых температура тела пациента поднимается выше 38,2 °C в ответ на стресс-ситуацию и сопровождается повышением температуры как ядра тела (температура внутренних органов, которая является относительно постоянной $37 \pm 0,5$ °C и обеспечивает постоянство гомеостаза и поддержание динамического равновесия реакций организма), так и изменением состояния термоустановочной точки гипоталамуса в ответ на множество факторов инфекционной и неинфекционной природы. Пирексию инфекционного генеза разделяют на внегоспитальную и госпитальную (для выбора диагностической и лечебной тактики) [4].

Гипертермия («ложная» лихорадка) означает повышение температуры, которое не связано с присутствием в организме пирогенов, не сопровождается перестройкой термоустановочной точки (hypothalamic set-point), обусловлено избытком экзогенного и/или эндогенного теплосодержания и сопровождается усилением теплоотдачи с расширением сосудов. Ситуации, которые увеличивают теплопродукцию, включают прием медикаментов, наркотиков,

перегревание, воздействие температуры окружающей среды (тепловой удар), физическую активность, овуляцию, серотониновый синдром на фоне препаратов, стимулирующих продукцию серотонина (гипертермия в сочетании с проявлениями вегетативной нестабильности, а также когнитивными и нервно-мышечными изменениями с тремором, гиперрефлексией и клонусом) и т. д. Клиническими состояниями с неинфекционной гипертермией также могут быть гипертиреоз, адреналовый криз, синдром Стивенса – Джонсона, тромбоэмболия, субарахноидальное кровоизлияние, острый панкреатит, неопластический синдром, гемотрансфузионная реакция, злокачественная гипертермия (наследственные мутации в рианодиновом рецепторе), синдром отмены опиоидов. Неинфекционный генез гипертермии обсуждается только после исключения инфекционной причины повышения температуры [4, 5].

Лихорадкой принято считать аномальное повышение температуры тела, которое является реакцией организма на различные патологические стимулы и характеризуется серией событий, начинающихся с выброса цитокинов и повышением продукции простагландина E2 (ПГЕ2). Далее наступают изменения в центре терморегуляции с перестройкой термоустановочной точки. Лихорадка является частью биологической реакции, генерируемой и контролируемой терморегуляторным центром гипоталамуса, который обычно не допускает превышения температуры более 41 °C (при условии, что отсутствует обезвоживание и функционируют вегетативные механизмы, контролирующие теплоотдачу) [1].

Пирогенная лихорадка является ответом на микробное присутствие и обусловлено каскадом реакций. При встрече с экзогенными пирогенами (например, микроорганизмы) и/или эндогенными (например, белки клеточного

● **Таблица 1.** Основные различия между лихорадкой и гипертермией

● **Table 1.** Main differences between fever and hyperthermia

Критерии	Лихорадка	Гипертермия
Триггеры	Присутствие экзогенных пирогенов (преимущественно микробные патогены и токсины)	Нет связи с действием экзогенных пирогенов
Центр терморегуляции	Стимуляция эндогенными пирогенами (пирогенные цитокины)	Имеется «разбалансировка» терморегуляции
Термоустановочная точка	Перестройка терморегуляции с включением механизмов повышения температуры	Нет перестройки
Механизм развития	Защитно-приспособительная реакция, созданная организмом с ограничением теплоотдачи и спазмом сосудов	Несостоятельность механизмов терморегуляции с усилением теплоотдачи и расширением сосудов
Клинические проявления	Озноб, холодная кожа	Горячая, сухая, покрасневшая кожа
Температура тела	Обычно 38–41 °C	Может превышать 41 °C
Тактика	Клиническое обследование на инфекцию	Уточнение происхождения гипертермии

¹ The management of fever in young children with acute respiratory infection in developing countries/WHO/ARI/93.90, WHO Geneva, 1993. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/58266>.

распада, интерлейкины-1 и -6 (ИЛ-1, ИЛ-6), фактор некроза опухоли- α) происходит синтез ПГЕ2 с участием фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). ПГЕ2, который действует на центр терморегуляции в гипоталамусе, повышает чувствительность холодовых рецепторов гипоталамуса, изменяет состояние термоустановочной точки, стимулирует теплопродукцию, снижает теплоотдачу, что приводит к повышению температуры тела [1, 3–5].

Реакция на медикаментозную антипиретическую терапию позволяет дифференцировать гипертермию от пирогенной лихорадки. Фебрильный подъем температуры тела, который не реагирует на антипиретические препараты, чаще наблюдается при гипертермии, а ответ на проведение фармакологической терапии указывает на лихорадку [1, 4–6].

Целесообразность пирогенной лихорадки

При повышении температуры:

- замедляется рост некоторых бактерий и репликация вирусов
- повышается антимикробная активность лекарственных препаратов
- активируется врожденный иммунитет, направленный на возбудителя
- стимулируется трансформация лимфоцитов, образование цитолитических клеток, активность В-клеток и синтез иммуноглобулинов.

Негативные эффекты лихорадки

При фебрильной лихорадке:

- увеличение смертности (при температуре выше 40 °C доказано повреждающее действие лихорадки на органы и клетки)
- повреждение головного мозга с повышением внутричерепного давления (в диапазоне 38,3–39,5 °C)
- подъем температуры на 1 °C увеличивает потребление кислорода на 10%, усиливает метаболические затраты с развитием гипогликемии, лактоацидоза и гиперкалиемии, повышает частоту сердечных сокращений на 10 ударов в минуту, приводит к ухудшению сократительной способности миокарда и сокращению времени диастолы
- эндогенные пирогены (цитокины, высвобождаемые моноцитами и макрофагами в ответ на антигенные стимулы) усиливают катаболизм в мышечной ткани (рабдомиолиз), приводят к отрицательному азотистому балансу, снижают моторику желудка и кишечника, увеличивают проницаемость слизистой желудочно-кишечного тракта и риск транслокации абдоминальных патогенов [4].

Клинический осмотр лихорадящего пациента включает обязательную оценку основных симптомокомплексов для решения о дальнейшей тактике.

В практической работе используется система «Светофор», главной особенностью которой считается оценка рисков тяжести по 5 категориям ведущих клинических симптомокомплексов (табл. 2).

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ АНТИПИРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Решение вопроса о необходимости снижения температуры у детей принимается персонально, зависит от конкретного случая и клинических обстоятельств (возраст, анамнез, основное заболевание, степень нарушенного самочувствия и т. д.). Важно понимать, что высокая температура тела может увеличивать потребность в кислороде, ухудшать существующий дыхательный дистресс, усугублять существующие заболевания сердца, приводить к декомпенсации заболеваний с метаболическими расстройствами, поэтому лечение лихорадки у тяжелых пациентов является обязательным и направлено на снижение гиперметаболических реакций, а также их клеточных, органических и системных проявлений.

Современная педиатрическая практика заключается в обоснованности принятия решения по снижению температуры и определяется конкретными ситуациями, основными из которых перечислены ниже² [5–9].

² The management of fever in young children with acute respiratory infection in developing countries/WHO/ARI/93.90, WHO Geneva, 1993. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/58266>.

● **Таблица 2.** «Истинная» лихорадка: оценка рисков тяжелых состояний у детей
● **Table 2.** “Real” fever: assessing the risk associated with the condition in children

Симптомы	«Зеленый» – низкий риск	«Желтый» – средний риск	«Красный» – высокий риск
Окраска (кожи, слизистых)	Нормальная	Бледная	Бледная/серая/синушная
Активность	Отвечает на обращение Выглядит довольным или улыбается Бодрствует или быстро пробуждается Сильный нормальный плач или не плачет	Не отвечает нормально на обращение Не улыбается Пробуждается только при длительной стимуляции Снижение активности	Не реагирует на обращение, выглядит больным Не пробуждается Крик слабый, высокий, непрерывный
Система органов дыхания	Норма	Напряжение крыльев носа Тахипноэ: >50 в минуту (6–12 мес.), >40 в минуту (>12 мес.) Сатурация ≤95% Хрипы в легких	Шумное дыхание Тахипноэ >60 в минуту Умеренное/сильное втяжение межреберий
Сердечно-сосудистая система и гидратация	Нормальная кожа и глаза Влажные слизистые оболочки	ЧСС: >160 уд/мин (дети до 1 г.), >150 уд/мин (дети 1–2 г.), >140 уд/мин (дети 2–5 лет) Капиллярный тест ≥3 сек Сухость слизистых Плохой аппетит Снижение диуреза	Симптомы желтой зоны + Снижение тургора кожи, признаки экзикоза
Другое	Ни одного симптома из «желтой» и «красной» зоны	Возраст 3–6 мес., T ≥39 °C Лихорадка дольше 5 дней Озноб Отек конечностей или суставов Нет опоры на ноги	Возраст <3 мес., T ≥38 °C Небледнеющая сыпь Выбухающий родничок Ригидность затылочных мышц Эпилептический статус Очаговые симптомы Фокальные судороги

1. Адекватная реакция на повышение температуры (теплоотдача соответствует теплопродукции) – нормальное самочувствие ребенка, розовая или умеренно гиперемизированная кожа, влажная и теплая на ощупь («розовая лихорадка») – не требуется применения жаропонижающих средств.

2. Неадекватная реакция на повышение температуры (повышенная теплопродукция при недостаточной теплоотдаче) с выраженным ознобом, нарушениями периферической гемодинамики (бледность, мраморность, акроцианоз, холодные конечности, положительный симптом «белого пятна») – прогностически неблагоприятная ситуация («бледная лихорадка»), требует назначения жаропонижающих средств.

3. Повышение температуры у детей раннего возраста на фоне инфекционного заболевания с признаками токсикоза (проявления инфекционно-токсического синдрома с нарушенным самочувствием), стойкое (6 и более часов) и значительное (выше 39–40,0 °C), с нарушением микроциркуляции, метаболическими расстройствами и нарастающей дисфункцией жизненно важных органов и систем – требует назначения жаропонижающих средств и этиопатогенетической терапии основного заболевания.

4. Повышение температуры на фоне острых микроциркуляторных нарушений, токсикоза, декомпенсации терморегуляции (нарастание теплопродукции при неадекватно сниженной теплоотдаче), с высоким риском развития метаболических нарушений и отека мозга – требует назначения жаропонижающих средств в сочетании с комплексной неотложной терапией.

5. Другие показания для назначения антипиретической терапии:

- повышение температуры до 39,0 °C при ректальном измерении³
- повышение температуры тела выше 39,0 °C в сочетании с мышечной и/или головной болью у ранее здорового ребенка
- повышение температуры тела выше 38,0–38,5 °C у детей с фебрильными судорогами в анамнезе
- повышение температуры тела выше 38,5 °C у детей с тяжелыми заболеваниями сердца и легких
- повышение температуры тела выше 38,0 °C у детей первых 3 мес. жизни.

Рациональное назначение жаропонижающей терапии при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) у детей старше 3 лет активно обсуждалось на XIII Образовательном международном консенсусе по респираторной медицине в педиатрии, проведенном под эгидой Российского педиатрического респираторного общества, Российского респираторного общества, Межрегиональной ассоциации специалистов респираторной медицины в июле 2024 г., и на «Консенсусе экспертов: готовимся к респираторному сезону» в октябре 2024 г. [8]. В ходе обсуждения существующих подходов к лечению лихорадки на фоне ОРВИ предложен алгоритм ведения температурящих детей старше 3 лет на амбулаторном этапе (рис.).

АНТИПИРЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Североамериканские индейцы и древние египтяне были знакомы с терапевтическими эффектами ивой коры, содержащей салицилаты. Гиппократ рекомендовал жевать листья ивы для обезболивания родов. Позднее, в 1853 г., была синтезирована молекула аспирина и началось создание современных анальгетиков и жаропонижающих средств. В 1988 г. Всемирная организация здравоохранения исключила аспирин из списка основных лекарственных средств после сообщений о тяжелых последствиях применения с развитием синдрома Рейе и других побочных токсических эффектах (угнетение функции тромбоцитов, гастропатии, желудочно-кишечные кровотечения, развитие бронхиальной астмы). В настоящее время аспирин не рекомендуется как жаропонижающее средство, а наиболее часто используемыми жаропонижающими средствами у детей и подростков являются парацетамол (ацетаминофен) и ибупрофен.

Антипиретические эффекты лекарственных средств реализуются посредством ингибирования ЦОГ – фермента, ответственного за превращение арахидоновой кислоты в простагландины и лейкотриены. Цитокины, продукция которых инициирована пирогенами, попадая в кровоток, достигают преоптической области гипоталамуса (терморегуляторного центра), активируют клеточную фосфолипазу A2 и высвобождают арахидоновую кислоту (АК), которая становится субстратом для циклооксигеназного пути метаболизма с образованием простагландинов, особенно ПГЕ2. Небольшая липидная молекула ПГЕ2 легко преодолевает гематоэнцефалический барьер, транспортируется в центр терморегуляции гипоталамуса, изменяет состояние термоустойчивой точки с включением механизмов повышения температуры [9; 10, с. 52–55; 11, с. 589–605; 12].

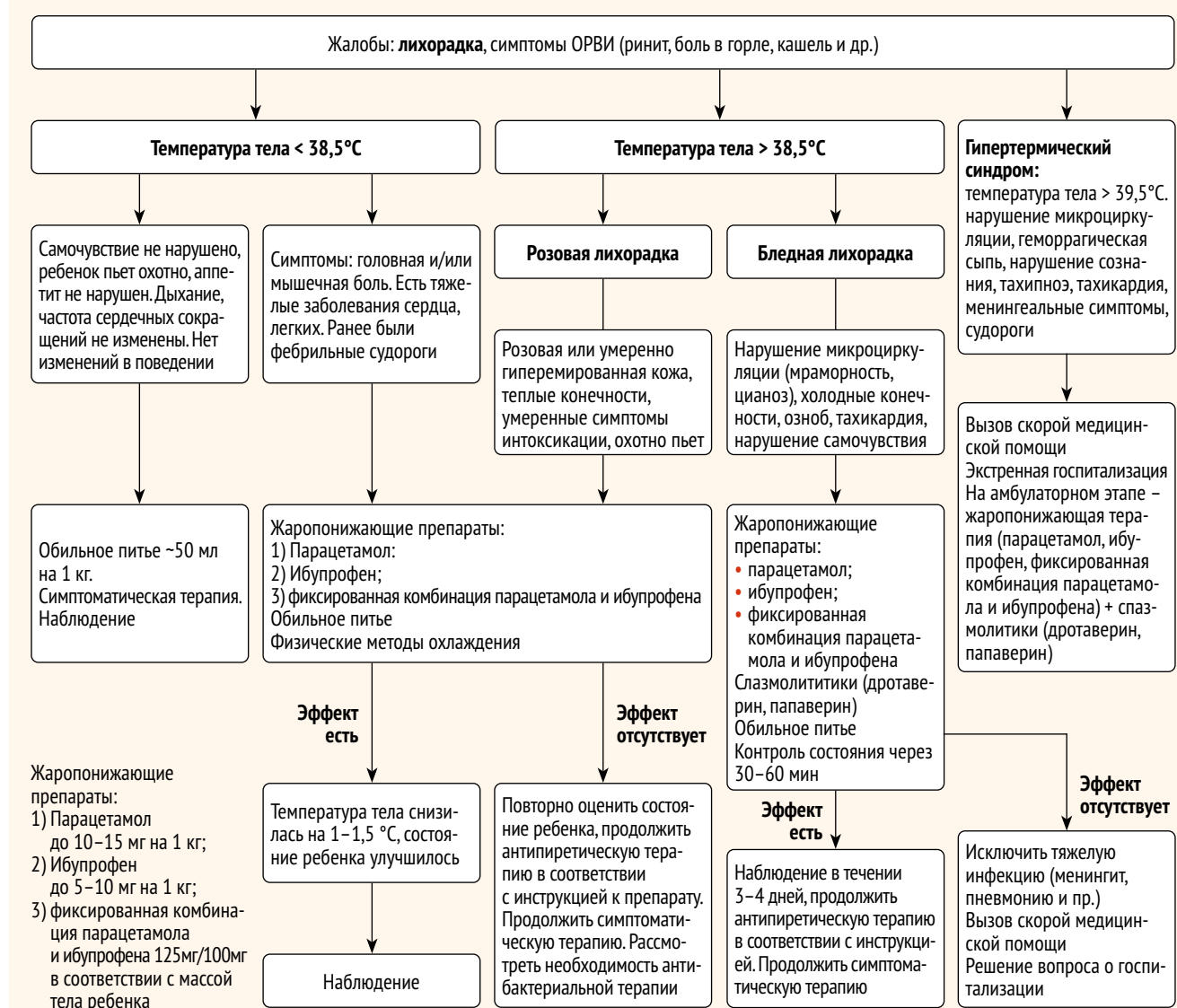
Механизм действия жаропонижающих препаратов имеет некоторые различия, которые определяются активностью изоферментов ЦОГ:

■ ЦОГ-1 направляет метаболизм АК на реализацию физиологических функций – образование ПГ, оказывающих цитопротективное действие на слизистую оболочку желудка, регулирующих функцию тромбоцитов, процессы микроциркуляции и т. д. С блокадой ЦОГ-1 связывают нежелательные реакции при терапии нестероидными противовоспалительными препаратами.

■ ЦОГ-2 образуется только при воспалительных процессах под влиянием цитокинов. При воспалении метаболизм АК активизируется, повышается синтез ПГ, лейкотриенов, увеличивается высвобождение биогенных аминов, свободных радикалов, NO, что определяет развитие ранней стадии воспалительного процесса. Блокада антипиретиками ЦОГ-2 в ЦНС приводит к жаропонижающему и анальгезирующему эффекту (центральное действие), а снижение содержания ПГ в зоне воспаления обеспечивает периферическое, противовоспалительное действие и определяет клиническую эффективность [11, с. 589–605; 12–14].

³ The management of fever in young children with acute respiratory infection in developing countries/WHO/ARI/93.90, WHO Geneva, 1993. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/58266>.

- **Рисунок.** Алгоритм назначения жаропонижающей терапии у детей старше 3 лет
 ● **Figure.** Algorithm for antipyretic therapy in children over 3 years



ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНТИПИРЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ (ПАРАЦЕТАМОЛ И ИБУПРОФЕН) В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ибупрофен и парацетамол являются одними из наиболее востребованных ЛС в педиатрической практике и относятся к препаратам первого выбора у детей⁴ [1, 2, 7–9]. Традиционно рекомендуемые жаропонижающие препараты отвечают следующим требованиям:

- эффективность и безопасность
- назначение детям с первых месяцев жизни (с 3-месячного возраста); разовые дозы парацетамола составляют 10–15 мг/кг, ибупрофена – 5–10 мг/кг.
- повторное использование антипиретиков возможно не ранее чем через 4–5 ч, но не более 4 раз в сутки; недопустимо курсовое применение антипиретиков без уточ-

нения причин лихорадки, препараты назначаются только на фебрильную пирексию и под контролем термометрии

- хорошая переносимость и безопасность при использовании по показаниям и в соответствии с инструкцией к препаратам

- возможность нежелательных реакций преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта (абдоминальные боли, диспепсический синдром, НПВП-гастропатия), реже в виде аллергических реакций, склонности к кровотечениям, крайне редко наблюдается нарушение функции печени и почек.

Парацетамол (ацетаминофен). Препарат является активным метаболитом ацетанилида и фенацетина, блокирует ЦОГ преимущественно в ЦНС, используется во всем мире как жаропонижающее и обезболивающее средство с малозначительным противовоспалительным действием. Отмечены качественные особенности метаболизма парацетамола в зависимости от возраста ребенка, которые определяются зрелостью системы цитохрома P450.

⁴ The management of fever in young children with acute respiratory infection in developing countries/WHO/ARI/93.90, WHO Geneva, 1993. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/58266>.

Задержка выведения препарата и его метаболитов может отмечаться при нарушении функций печени и почек. Суточная доза 60 мг/кг у детей является безопасной; пероральные дозы на прием составляют 10–15 мг/кг, рекомендуются с интервалом 4–6 ч. Жаропонижающий эффект у 80% детей наступает в течение 30–60 мин, период полувыведения составляет 1–4 ч. Отсутствуют убедительные доказательства различий между начальной дозой, вводимой перорально (30 мг/кг на дозу) или ректально (40 мг/кг на дозу). Внутривенный парацетамол показал более быстрое снижение температуры тела по сравнению с энтеральной формой. В ретроспективном исследовании, сравнивавшем парацетамол (энтеральный, ректальный и внутривенный) и ибупрофен (энтеральный), обнаружено, что лихорадка снижалась быстрее у пациентов, получавших внутривенный парацетамол, афебрильность достигалась быстрее, однако при наличии энтеральной и парентеральной форм препарата предпочтение предложено отдать пероральному приему. Риск развития токсических эффектов парацетамола увеличивается при голодании, приеме алкоголя, белково-энергетической недостаточности, антагонизме с другими препаратами, которые индуцируют влияние на ферментные системы цитохрома P450 и усиливают образование гепатотоксичных метаболитов [5; 10, с. 52–55; 11, с. 589–605].

В целом парацетамол безопасен для использования, однако ситуации назначения и приема завышенной дозы (неправильная оценка массы тела, превышение кратности приемов, ошибки в расчетах, использование в педиатрической практике препаратов парацетамола для взрослых, хранение лекарственного средства в местах, доступных для детей, и т. д.) могут вызвать острое повреждение почек и/или печени. К наиболее частым случаям передозировки относятся многократные сверхтерапевтические дозы (>15 мг/кг на дозу), использование однократных доз с интервалом менее 4 ч в день в течение нескольких дней, что приводит к дозам более 90 мг/кг в сутки. Гепатотоксичность при приеме парацетамола может наблюдаться как при острой передозировке, так и в случаях хронического приема повышенных доз препарата. Наиболее тяжелым осложнением является фульминантный гепатит с развитием острой печеночной недостаточности. При наличии у ребенка недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и редуктазы глутатиона назначение парацетамола может вызвать гемолиз эритроцитов, лекарственную гемолитическую анемию [14].

Антидотом ацетаминофена является ацетилцистеин, назначение которого в первые 8 ч (внутривенно или перорально) способно предотвратить повреждение печени [15].

В педиатрической практике предпочтение отдано жидким лекарственным формам в виде дисперсной системы, содержащей одно или несколько твердых лекарственных веществ, суспендированных в жидкости. Примером в перечне жаропонижающих препаратов может быть суспензия Парацетамол ФортеКидс (АО «Фармстандарт»), разрешенная для приема внутрь у детей с двух лет. В технологии производства данного лекарственного средства использованы корректоры вкуса и запаха с ароматом клубники и банана, которые маскируют неприятные органолептические свойства лечебной суспензии и обеспечивают приверженность

к лечению у пациентов младшего возраста. Объем дозы является немаловажным фактором приемлемости применения жидкой лекарственной формы. Парацетамол ФортеКидс суспензия выпускается во флаконах по 80 мл и 160 мл (со вкусом и ароматом банана или клубники) и содержит 250 мг действующего ацетаминофена в 5 мл^{5,6}.

Ибупрофен. Препарат оказывает двойное действие – центральное и периферическое, т. к. блокирует ЦОГ в ЦНС и в очаге воспаления, что определяет наличие как антипиретического, так и противовоспалительного эффекта (уменьшение фагоцитарной продукции медиаторов острой фазы, включая снижение ИЛ-1) [11, с. 589–605; 16–19]. Механизм действия и профиль ибупрофена хорошо изучены, эффективность доказана, препарат входит в список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения и в перечень жизненно необходимых лекарственных средств, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 30.12.2009 №2135-р. Побочные эффекты включают тошноту, диспепсию, диарею, запор, эрозии и язвы желудочно-кишечного тракта, головную боль, головокружение, сыпь и др. К редким нежелательным реакциям относятся изъязвление пищевода, сердечную недостаточность, высокий уровень калия в крови, нарушение работы почек, бронхоспазм. Риск развития тяжелых гепатотоксических реакций возрастает при приеме индукторов микросомального окисления (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты), а также непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков и других лекарственных средств⁷.

Прием жаропонижающих препаратов (в т. ч. ибупрофена) может вызывать аллергические реакции. К наиболее типичным проявлениям лекарственной аллергии относят покраснение кожного покрова и появление на коже сыпи, зуд, воспаление слизистых оболочек глаза, сопровождаемое резью, зудом, покраснением, отеком, слезотечением, светобоязнью. При появлении указанных симптомов необходимо немедленно обращаться за медицинской помощью. Следует отметить, что выбор антипиретического препарата для ребенка с отягощенным аллергологическим анамнезом должен быть ориентирован на минимизацию использования лекарственных средств, содержащих компоненты, способные инициировать аллергическую реакцию. Производители препаратов для педиатрической практики создают лекарственные формы с вкусовыми и ароматическими добавками (экстракты, эфирные масла, синтетические или натуральные ароматические и вкусовые соединения), которые изменяют запах и/или вкус препарата (клубничный, апельсиновый, карамельный и т. д.). Улучшенные органолептические свойства лекарства, безусловно, повышают приверженность к лечению, но у больного ребенка с предрасположенностью

⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 20.07.2012 №58 (ред. от 29.08.2023) «О принятии технического регламента Таможенного союза «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» (вместе с ТР ТС 029/2012. Технический регламент Таможенного союза. Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств)».

⁶ Регистр лекарственных средств (РЛС) Парацетамол ФортеКидс: инструкция, показания и противопоказания. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/paracetamol-forte-kids-88803>.

⁷ <https://www.rlsnet.ru/active-substance/ibuprofen-39#pobochnie-deistvia>.

к аллергии предсказать нежелательный эффект дополнительных компонентов препарата невозможно. В связи с этим рекомендации врача должны учитывать эти обстоятельства и не допускать дополнительных рисков побочных реакций. Примером выбора для детей с возраста 1 год может быть Ибупрофен Форте, суспензия для приема внутрь, без ароматизатора 40 мг/мл, флакон 80 мл⁸.

Режим дозирования Ибупрофена зависит от массы тела (средняя разовая 5–10 мг/кг 3 раза в сутки), выраженности лихорадки (для снижения температуры тела 39,0 °C и выше рекомендуется доза 10 мг/кг/сут), ниже 39,0 °C – 5 мг/кг/сут) и от возраста: в раннем возрасте 1–3 года (10–16 кг) – 5,0 мл (100 мг) 3 раза в сутки, максимальная суточная доза – 15 мл (300 мг); в возрасте 4–6 лет (17–20 кг) – 7,5 мл (150 мг) 3 раза в сутки, максимальная суточная доза – 22,5 мл (450 мг); возраст 7–9 лет (21–30 кг) – 10 мл (200 мг) 3 раза в сутки; максимальная суточная доза – 30 мл (600 мг); детям старше 12 лет начальная доза 150–300 мг 3 раза в сутки, максимальная доза – 1000 мг.

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИПИРЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Международные и российские руководства рекомендуют использование детям в качестве антипиретиков только два препарата: парацетамол и ибупрофен, что обусловлено требованиями к безопасности [1; 3; 8; 10, с. 52–55].

В рекомендациях по контролю за лихорадкой рассматривается возможность попеременного или комбинированного использования парацетамола и ибупрофена (применение таких схем в медицинской практике достигает 50–69%). Опрос 256 родителей или опекунов показал использование схемы чередования парацетамола и ибупрофена с интервалом 4 ч для контроля температуры в 67% от всех эпизодов наблюдений (из них 81% следовали советам лечащего врача или педиатра) [20]. Применение схемы чередования парацетамола и ибупрофена, которые имеют разные дозировки и интервалы приема, увеличивает у родителей вероятность ошибок приема.

Вместе с тем альтернативой схемой чередования двух антипиретических препаратов может быть готовая комбинированная лекарственная форма парацетамола и ибупрофена. Поскольку для парацетамола и ибупрофена свойственны различные нежелательные реакции, можно предполагать, что при соблюдении терапевтических границ дозирования комбинированное применение этих препаратов покажет лучшую эффективность без ухудшения профиля безопасности [21–23]. В пользу целесообразности одновременного применения двух препаратов указывают данные ряда исследований, которые свидетельствуют о некоторых отличиях клинического эффекта. Показано, что парацетамол оказывает более быстрый, а ибупрофен – более продолжительный жаропонижающий эффект. Следовательно, при назначении парацетамола и ибупрофена можно получить одновременно и быстрый, и длительный эффект. При исследовании фармакокинетики фиксированной

лекарственной формы ибупрофена и парацетамола (200 и 500 мг соответственно) отмечено более быстрое всасывание парацетамола по сравнению с использованием препарата вне комбинации. Остальные фармакокинетические параметры существенно не изменялись [24].

Поскольку для парацетамола и ибупрофена свойственны разные нежелательные реакции, можно предполагать, что комбинированное применение этих препаратов (одновременно или поочередно) не ухудшит профиль безопасности. Доказательное исследование, включившее 70 детей с лихорадкой, показало, что совместное применение ибупрофена и парацетамола было безопасным и высокоэффективным в сравнении с плацебо [25]. В рандомизированном исследовании, включившем 60 эпизодов лихорадки у детей младшей возрастной группы (от 6 мес. до 4 лет), оценивались результаты применения только ибупрофена, ибупрофена и парацетамола попеременно, а также ибупрофена с парацетамолом одновременно. Установлено, что одновременное применение ибупрофена и парацетамола намного эффективнее [26]. В другом рандомизированном исследовании, включившем 3 группы по 52 ребенка с лихорадкой в возрасте от 6 мес. до 6 лет, показано, что время без повышения температуры в первые сутки лечения было более продолжительным при использовании комбинации ибупрофена и парацетамола [27].

Систематический обзор и сетевой метаанализ от 2024 г. (результаты 31 исследования, включавшие 5 009 детей) по сравнению эффективности ацетаминофена и ибупрофена по отдельности, поочередно или в сочетании с другими препаратами в течении первых часов продемонстрировали, что комбинированная и чередующаяся терапия могут превосходить монотерапию ацетаминофеном [21]. Двойная терапия была более эффективна, чем применение монопрепаратов для лечения лихорадки у детей: ацетаминофен был менее результативен в сравнении с комбинированной или чередующейся тактикой лечения для достижения афебрилитета через 4 и 6 ч от начала приема.

Немаловажно, что проведенный фармакоэкономический анализ показал очевидную выгоду при использовании комбинации парацетамола и ибупрофена в лечении лихорадки у детей в возрасте от 6 мес. до 6 лет; расходы системы здравоохранения и родителей были выше при раздельном использовании парацетамола и ибупрофена [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при проведении антипиретической терапии у детей важно ориентироваться на высокоэффективные препараты с наименьшим риском возникновения побочных реакций. В настоящее время только парацетамол и ибупрофен рекомендованы к применению в качестве жаропонижающих средств и официально рекомендуются Всемирной организацией здравоохранения, клиническими и национальными программами для применения в педиатрии в качестве жаропонижающих средств.



Поступила / Received 15.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 27.01.2025
Принята в печать / Accepted 04.02.2025

⁸ Инструкция медицинского назначения. Ибупрофен Форте. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/ibuprofen-forte/packings>.

Список литературы / References

1. Локшина ЭЭ, Зайцева ОВ, Зайцева СВ. Лихорадка у детей: обзор национальных и международных исследований и клинических рекомендаций. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(3):153–159. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-153-159>.
Lokshina EE, Zaytseva OV, Zaytseva SV. Fever in children: review of national and international studies and clinical guidelines. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(3):153–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-153-159>.
2. Брыксина ЕЮ, Летилов ГМ. Гипертермический синдром у детей: от этиологии к методам патогенетической терапии. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2023;(3):114–120. <https://doi.org/10.26442/26586630.2023.3.202352>.
Bryksina EY, Letifov GM. Hyperthermia in children: from etiology to pathogenetic therapies. A review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2023;(3):114–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2023.3.202352>.
3. Дворецкий ЛИ. Лихорадящий больной. Место и польза антипиретиков. *РМЖ*. 2011;(19):1166. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/archive/548>.
Dvaretsky LI. A feverish patient. The place and benefits of flame retardants. *RMJ*. 2011;(19):1166. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/archive/548>.
4. Рык ПВ, Царькова СА, Ваисов ФД. *Лихорадка у детей (клинические и патофизиологические аспекты)*. Екатеринбург; 2010. 53 с.
Çelik T, Ötiken Arıkan K, Arısoy ES, Bursal B, Erdeniz EH, Hacımustafoğlu M et al. Evaluation of childhood fever management. *J Pediatr Inf*. 2024;18(1):e1–e31. <https://doi.org/10.5578/ced.20240102>.
6. Таранушенко ТЕ, Панфилова ВН. Лихорадка у детей с респираторными вирусными инфекциями: эффективная и безопасная помощь. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(5):54–59. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i5.798>.
Taranushenko TE, Panfilova VN. Fever in children with respiratory viral infections: effective and safe methods of treatment. *Current Pediatrics*. 2013;12(5):54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i5.798>.
7. 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;(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;(1):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-88-95>.
8. Геппе НА, Горелов АВ, Лобзин ЮВ, Карнеева ОВ, Чеботарева ТА, Захарова ИН и др. Резолюция консенсуса по применению жаропонижающей терапии при ОРВИ у детей от 3 лет. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2024;(4):342–348. <https://doi.org/10.26442.226586630.2024.4.203098>.
Geppe NA, Gorelov AV, Lobzin YuV, Karneeva OV, Chebotareva TA, Zakharova IN et al. Consensus resolution on the antipyretic therapy in ARI in children over 3 years. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2024;(4):342–348. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442.226586630.2024.4.203098>.
9. Ключников СО, Зайцева ОВ, Османов ИМ, Крапивкин АИ, Кешишян ЕС, Блинова ОВ, Быстрова ОВ. Острые респираторные заболевания у детей (Пособие для врачей). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008;(53):1–34. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-respiratornye-zabolevaniya-u-detey-posobie-dlya-vrachey>.
Klyuchnikov CO, Zaitseva OV, Osmanov IM, Krapivkin AI, Keshishyan ES, Blinova OV, Byistrova OV. Acute respiratory diseases in children (A manual for doctors). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2008;(53):1–34. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-respiratornye-zabolevaniya-u-detey-posobie-dlya-vrachey>.
10. Ward MA, Hannemann NL. Fever: Pathogenesis and Treatment. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotz PJ (eds.). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia, Elsevier; 2019.
11. Schulert GS, Grom AA. Fever and the Inflammatory Response. In: Long SS, Prober CG, Fischer M (eds.). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018., pp. 93–97.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00010-4>.
12. Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, Hammond N, van Haren F et al. Acetaminophen for fever in critically ill patients with suspected infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2215–2224. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508375>.
13. Зайцева ОВ. Применение анальгетиков-антипиретиков в педиатрии. *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(2):76–81. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/883>.
Zaitseva OV. Analgesics antipyretics in pediatrics. *Pediatric Pharmacology*. 2008;5(2):76–81. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/883>.
14. Крамарев СА. Лечение лихорадки у детей. *Здоровье ребенка*. 2012;8(43):123–127. Режим доступа: <http://mif-ua.com/archive/article/35004>.
Kramarev SA. Treatment of fever in children. *Child's Health*. 2012;8(43):123–127. (In Russ.) Available at: <http://mif-ua.com/archive/article/35004>.
15. Симонова АЮ, Поцхверия ММ, Белова МВ, Ильяшенко КК, Кулабухов ВВ, Асанова ЛР. Сравнительная оценка эффективности и безопасности 12-часового и 21-часового протоколов введения ацетилцистеина при отравлении парацетамолом. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023;20(4):46–53. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-4-46-53>.
Simonova AY, Potkhveriya MM, Belova MV, Ilyashenko KK, Kulabukhov VV, Asanova LR. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of 12-hour and 21-hour protocols for the administration of acetylcysteine in paracetamol poisoning. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2023;20(4):46–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-4-46-53>.
16. Edwards MS, Torchia MM (eds.). *Fever in infants and children: Pathophysiology and management*. 2022.
17. Shamsaei E, Huws A, Gill A, McWilliam SJ, Hawcutt DB. Ibuprofen efficacy, tolerability and safety in obese children: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2023;108(1):67–71. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2022-324652>.
18. Абрамов ВВ, Максимов МЛ, Романов БК, Шикалева АА. Сравнение эффективности парацетамола и ибупрофена при лихорадке у детей младше 5 лет. *Российский медицинский журнал*. 2024;30(3):285–294. <https://doi.org/10.17816/medjrf627622>.
Abramov VV, Maximov ML, Romanov BK, Shikaleva AA. Comparison of the efficacy of paracetamol and ibuprofen for fever in children under 5 years of age. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2024;30(3):285–294. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/medjrf627622>.
19. 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>.
20. Wright AD, Liebelt EL. Alternating antipyretics for fever reduction in children: an unfounded practice passed down to parents from pediatricians. *Clin Pediatr*. 2007;46(2):146–150. <https://doi.org/10.1177/0009922806293922>.
21. De la Cruz-Mena JE, Veroniki AA, Acosta-Reyes J, Estupiñán-Bohorquez A, Ibarra JA, Pana MC et al. Short-term Dual Therapy or Mono Therapy With Acetaminophen and Ibuprofen for Fever: A Network Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2024;154(4):e2023065390. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-065390>.
22. Дронов ИА. Комбинированная жаропонижающая терапия в педиатрической практике. *Фарматека*. 2012;(52):23–26. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8550>.
Dronov IA. Combined Antifebrile Therapy In Pediatric Patients. *Farmateka*. 2012;(52):23–26. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8550>.
23. Milani GP, Alberti I, Bonetti A, Garattini S, Corsello A, Marchisio P, Chiappini E. Definition and assessment of fever-related discomfort in pediatric literature: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2024;183(11):4969–4979. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05753-7>.
24. Tanner T, Aspley S, Munn A, Thomas T. The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol. *BMC Clin Pharmacol*. 2010;10:10. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-10-10>.
25. Nabulsi MM, Tamim H, Mahfoud Z. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study [ISRCTN30487061]. *BMC Med*. 2006;4:4. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-4-4>.
26. Paul IM, Sturgis SA, Yang C, Engle L, Watts H, Berlin CM Jr. Efficacy of standard doses of ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children. *Clin Ther*. 2010;32(14):2433–2440. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.01.006>.
27. Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, Peters TJ. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1302. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1302>.
28. Hollinghurst S, Redmond N, Costelloe C, Montgomery A, Fletcher M, Peters TJ, Hay AD. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): economic evaluation of a randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1490. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1490>.

Информация об авторе:

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; tetar@rambler.ru

Information about the author:

Tatiana E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; tetar@rambler.ru