



ЛІКАРЮ– ПРАКТИКУ

<i>Обоснование применения отдельных антипиретических препаратов в педиатрии с учетом рекомендаций последнего протокола первичной медицинской помощи при острых респираторных инфекциях и гриппе (2014)</i>	<i>64</i>
<i>Аргументы и факты в нефрологии. Возможности фитотерапии в комплексном лечении субклинической подагрической нефропатии</i>	<i>69</i>
<i>Упруго-эластические свойства артериальной стенки — важная терапевтическая мишень эффективной органопротекции у пациентов с артериальной гипертензией</i>	<i>71</i>
<i>Патогенетическая роль кишечной микробиоты при заболеваниях печени.....</i>	<i>76</i>

Ю.В. Марушко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Обоснование применения отдельных антипиретических препаратов в педиатрии с учетом рекомендаций последнего протокола первичной медицинской помощи при острых респираторных инфекциях и гриппе (2014)

Введение

Респираторная патология — актуальная проблема педиатрии, которой уделяют постоянное внимание. Свидетельством этого является приказ Министерства здравоохранения Украины от 16.07.2014 г. № 499 «Про затвердження та впровадження уніфікованого клінічного протоколу первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції» (Міністерство охорони здоров'я України, 2014а). Протокол регламентує применение пяти препаратов для контроля лихорадки — парацетамола, ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты (АСК), мекенаминовой кислоты и метамизола натрия. Издание протокола — один из планомерных шагов Министерства здравоохранения Украины к организации работы семейной медицины как полноценного института новой отечественной системы здравоохранения. Именно этим объясняется количество и качество указанных в документе препаратов для контроля лихорадки: они рассчитаны на все возрастные группы населения. Задача врача — непосредственно у постели больного принять правильное решение относительно тактики его ведения. Особенно это важно в педиатрии.

Цель работы — уточнить рекомендации по применению антипиретиков в лечении пациентов детского возраста с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), обобщить клинические данные об их эффективности, проанализировать побочные эффекты и ограничения в применении.

АСК

АСК рекомендована к применению у взрослых: в протоколе указано возрастное ограничение к ее использованию в качестве жаропонижающего препарата у лиц в возрасте ≤ 18 лет, что снимает все возможные вопросы применения АСК в педиатрии.

Остальные четыре препарата требуют тщательного изучения с целью определе-

ния их места в арсенале врача-педиатра и врача общей практики — семейной медицины, которые первыми встречают пациентов детского возраста с ОРЗ, нуждающихся в назначении антипиретиков.

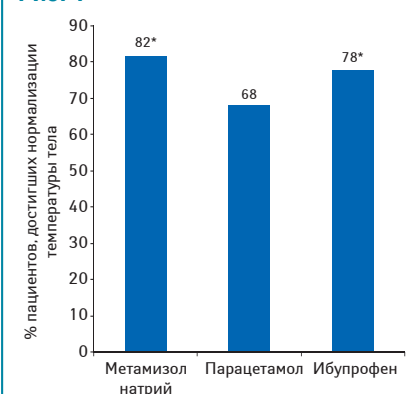
Метамизол натрия

Метамизол натрия — препарат с наиболее полярной славой. С одной стороны, известно о его более высокой в сравнении с парацетамолом жаропонижающей эффективности (Wong A. et al., 2001; Elmaghraby N.A. et al., 2014). Также имеются данные о его более длительном антипиретическом действии в сравнении с парацетамолом и ибупрофеном. Так, A. Wong и соавторы (2001) в двойном слепом рандомизированном многонациональном исследовании сравнили жаропонижающую эффективность парацетамола, ибупрофена и метамизола натрия у 628 детей в возрасте от 6 мес до 6 лет с повышением температуры тела до $38,5\text{--}40,5$ °С. Дети получали одно из следующих жаропонижающих средств: метамизол натрия в дозе 15 мг/кг массы тела, парацетамол в дозе 12 мг/кг или ибупрофен в дозе 10 мг/кг при температуре тела $\geq 39,2$ °С и 5 мг/кг — $< 39,2$ °С. Температуру тела измеряли каждые 15 мин в течение 1-го часа, каждые 30 мин — в течение 2-го часа и каждый 1 ч — до истечения 6 ч после приема лекарства. Основным показателем эффективности была доля (%) пациентов, у которых после применения препарата отмечено снижение температуры тела на $\geq 1,5$ °С по сравнению с исходным уровнем. Показатели эффективности также включали время, в течение которого температура тела пациентов снижалась на $\geq 1,5$ °С, и долю пациентов, у которых удалось достичь нормализации температуры тела. Завершили исследование 555 пациентов, из них 179 принимавших метамизол натрия, 191 — парацетамол и 185 — ибупрофен. Все препараты были эффективны относительно снижения температуры тела

обследуемых. Доля пациентов, у которых отмечено снижение температуры тела на $\geq 1,5$ °С, составила 77% среди принимавших парацетамол, 86% — метамизол натрия и 83% — ибупрофен. Время достижения этого снижения было статистически сопоставимо во всех группах. Тем не менее, частота достижения нормализации температуры тела была значительно выше среди принимавших метамизол натрия и ибупрофен в сравнении с парацетамолом ($p=0,004$) (рис. 1). Средние изменения температуры тела в течение первых 2 ч после приема препаратов не имели достоверных отличий во всех группах, однако через 3; 4; 5 и 6 ч были достоверно выше в группах метамизола натрия и ибупрофена в сравнении с парацетамолом ($p=0,004$).

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали сопоставимую жаропонижающую эффективность ибупрофена и метамизола натрия, достоверно превышающую таковую парацетамола.

Рис. 1



Доля пациентов (%), достигших нормализации температуры тела ($\leq 37,5$ °С) после приема антипиретиков (Wong A. et al., 2001)

* $p=0,004$ по сравнению с парацетамолом.

Значительные ограничения в назначении метамизола натрия связаны, в первую очередь, с риском развития агранулоцитоза и других опасных для жизни побочных эффектов, в связи с чем он запрещен к применению в ряде стран (Schönhöfer P. et al., 2003; Ушкалова Е.А., 2009). В последнее время появилось мнение о том, что опасность применения метамизола натрия несколько преувеличена, частота развития осложнений вообще и опасных для жизни в частности пренебрежительно низка, и препарат имеет право на применение в практике. Это объясняется эффективностью метамизола натрия как анальгезирующего и жаропонижающего агента, удобством его применения и относительной дешевизной производства.

Частота развития трудно поддающегося лечению агранулоцитоза при применении метамизола натрия — именно то, чем апеллируют друг к другу оппоненты спора о целесообразности назначения данного препарата. По данным Федерального ведомства здравоохранения Германии (German Bundesgesundheitsamt — BGA), этот показатель составляет 1 случай на 20 тыс. пользователей в год. Публикация этих данных в 1981 г. стала причиной полного запрета на применение метамизола натрия и его комбинаций в Германии. В 1986 г. в Международном исследовании агранулоцитоза и апластической анемии (International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study — IAAAS) риск развития метамизол-индуцированного агранулоцитоза определен как 1 случай на 1 100 000 пользователей-недель. Для получения последнего показателя количество новых случаев заболевания в год делили на 52 (количество недель в году). Таким образом годовой показатель конвертировали в недельный, что привело к кажущейся незначительной степени риска. Следует учитывать, что обе вышеуказанные организации использовали в своих расчетах данные системы спонтанной отчетности, фиксирующей лишь 5% возникающих побочных эффектов. При перерасчете риска применения метамизола натрия с учетом этих данных получим 1 случай развития осложнений на 1 тыс. пользователей в год. По мнению P. Schönhöfer (2003), этот высокий риск (но отнюдь не сомнения в эффективности препарата) делает его применение в терапевтической практике неприемлемым.

В целом с разными формулировками все препараты и лекарственные формы метамизола натрия запрещены или не разрешены к применению в 19 странах Западной Европы, Северной Америки и Австралии, а также в странах Азии, Африки и Южной Америки. Основное распространение препарат получил на территории постсоветского пространства (Ушкалова Е.А., 2009).

Хотя в Украине метамизол натрия традиционно применяют парентерально при оказании неотложной помощи для купирования тяжелых случаев лихорадки (при неэффективности препаратов, применяемых перорально), Всемирная орга-

низация здравоохранения (ВОЗ) не рекомендует его применение в педиатрической практике ни для контроля лихорадки, ни с целью анальгезии (WHO, 2013).

Мефенаминовая кислота

Мефенаминовая кислота — производное антралиновой кислоты, относящееся к классу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Существуют данные, что мефенаминовая кислота, в дополнение к традиционным для всех НПВП эффектам — жаропонижающему, анальгезирующему и противовоспалительному — обладает также особыми иммуномодулирующими свойствами. Иммуномодулирующие свойства мефенаминовой кислоты активно изучали в 1980-х годах в бывшем СССР. Считают, что в основе этого лежит свойство стимулировать выработку эндогенного интерферона, а также способствовать повышению функциональной активности Т-лимфоцитов и нормализации соотношения клеток CD4 (Т-хелперов) и CD8 (Т-супрессоров) (Войтенко Н.Г., 2011). На основании этих данных некоторые авторы считают мефенаминовую кислоту препаратом выбора при ОРЗ, вызванных респираторными вирусами, в том числе вирусом гриппа (Войтенко Н.Г., 2011).

Имеются данные, что мефенаминовая кислота обладает более выраженным жаропонижающим эффектом, чем парацетамол, у детей с лихорадкой различного генеза. Так, R.R. Kunkulol и соавторы (2013) сравнили жаропонижающую эффективность и безопасность мефенаминовой кислоты и парацетамола у 124 детей в возрасте 2–12 лет, госпитализированных с симптоматической лихорадкой (температура тела $>38,5^{\circ}\text{C}$), без сопутствующей тяжелой хронической патологии. Детей рандомизировали в две равные группы, в одной из которых применяли парацетамол в дозе 15 мг/кг массы тела, во 2-й — мефенаминовую кислоту в дозе 4 мг/кг. Оценку эффективности терапии проводили путем сравнения степени снижения температуры тела через 1; 4 и 6 ч после приема препаратов. Оценку безопасности проводили по подсчету количества и тяжести развившихся побочных эффектов. Результаты свидетельствуют, что мефенаминовая кислота более эффективна, чем парацетамол, в контроле лихорадки у детей. Средняя температура тела в группе ее приема была достоверно ниже ($p < 0,01$) во всех контрольных точках исследования. Частота развития побочных эффектов в результате приема препаратов не имела достоверных отличий в группах исследования ($p > 0,05$).

Тем не менее ВОЗ не рекомендует применять мефенаминовую кислоту в качестве препарата выбора у детей (WHO, 2013). Более того, Международная программа химической безопасности — информация для межгосударственных организаций (Chemical Safety Information from Intergovernmental Organizations — INCHEM) рекомендует применять мефенаминовую кислоту исключительно для купирования боли

малой и средней интенсивности при ревматоидном артрите, остеоартрите, а также при дисменорее и меноррагии (IPCS INCHEM, 2015). Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) не рекомендует применять препарат у детей в возрасте <14 лет, что обусловлено, прежде всего, недостаточной изученностью его применения у этой категории пациентов (FDA, 2013).

Таким образом, несмотря на наличие в отечественной инструкции к применению мефенаминовой кислоты показаний «Острые респираторные вирусные инфекции» и «Грипп» (Міністерство охорони здоров'я України, 2012а), а также разрешения к применению в возрасте ≥ 5 лет, мы не можем считать ее препаратом выбора для купирования лихорадки у детей, особенно с учетом возрастных ограничений известных международных разрешительных организаций.

С учетом того, что заболевания верхних дыхательных путей наиболее часто отмечают у детей раннего возраста, особенно важным является выбор антипиретиков при лечении детей первых месяцев жизни. Именно в этом возрасте необходимы не просто эффективные, но и максимально безопасные препараты.

Ибупрофен и парацетамол

ВОЗ рекомендует два препарата для лечения лихорадки и боли у детей — ибупрофен и парацетамол (WHO, 2013). Оба препарата имеют доказанную эффективность в качестве жаропонижающих средств, что продемонстрировано во многочисленных клинических исследованиях и включены в Национальные протоколы лечения лихорадки и боли у детей в разных странах мира.

Парацетамол

Парацетамол применяют для купирования лихорадки и боли уже в течение >50 лет, после получения на то разрешения FDA. Сегодня этот препарат доступен во многих странах без рецепта. Парацетамол доказал свою эффективность во многих клинических исследованиях и включен во многочисленные рекомендации по лечению лихорадки и боли у детей (American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs, 2001; WHO, 2013; Міністерство охорони здоров'я України, 2014а).

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании S.M. Lesko, A.A. Mitchell (1995) получены данные о сопоставимой безопасности ибупрофена и парацетамола. Отметим, что в этом крупном исследовании дозы и условия введения препаратов строго контролировали.

Практикующим врачам необходимо учитывать также ряд факторов, ассоциируемых с проявлениями гепатотоксичности парацетамола у детей:

- возраст <10 лет на фоне несоответствующих дозировок;
- отсроченное появление симптомов после приема потенциально токсичной дозы;

- отсроченное применение N-ацетилцистеина;
- непреднамеренная многократная передозировка;
- сочетанное применение с другими гепатотоксическими препаратами.

Применение форм выпуска для взрослых вместо специальных форм для детей, ошибки при чтении и понимании инструкции по применению препарата, а также использование несоответствующих дозирующих устройств являются наиболее частыми причинами непреднамеренной передозировки. По данным лекарственного комитета Американской академии педиатров (American Academy of Pediatrics — AAP), ежегодно регистрируют >10 тыс. случаев применения N-ацетилцистеина в качестве антидота при отравлении парацетамолом (American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs, 2001).

Еще одним аспектом безопасности парацетамола является связь его применения с развитием бронхиальной астмы (БА) у детей, а также усугубление течения этого заболевания на фоне приема препарата (Lesko S.M. et al., 2002; Sullivan J.E., Farrar H.C., 2011). Однако на сегодняшний день такая прямая взаимосвязь в полной мере не установлена (Sullivan J.E., Farrar H.C., 2011).

Существуют данные о связи применения парацетамола в США в 1980-х годах с повышением частоты случаев развития аутизма (рис. 2), а также синдрома дефицита внимания и гиперактивности у школьников. Предполагают, что применение парацетамола у беременных и детей в раннем возрасте может нарушить определенные иммунные процессы и повысить риск возникновения указанных заболеваний у генетически и/или метаболически предрасположенных к ним индивидов. Парацетамол может быть связан с развитием аутизма посредством:

- повышения продукции токсического метаболита N-ацетил-p-бензохинона, что повышает уровень оксидативного

стресса в организме, приводя к повреждению клеточных мембран свободными радикалами;

- истощения запасов глутатиона, что приводит к уменьшению количества клеток Пуркинью в головном мозгу, характерному для больных аутизмом;
- конкурентного ингибирования реакции ртути с сульфгидридными группами токсическим дериватом парацетамола, что связывают с аномальной концентрацией ртути у детей с аутизмом (Shaw W., 2013).

A.Z. Bauer, D. Kriebel (2013) также показали положительную корреляцию между пренатальным и ранним применением парацетамола и заболеваемостью аутизмом и подобными ему расстройствами в США. Если это будет подтверждено результатами официальных эпидемиологических исследований, применение парацетамола в период беременности и во время обрезания сможет объяснить гендерные и расовые различия в заболеваемости аутизмом и подобными ему расстройствами (это соотношение среди мальчиков и девочек до «эры парацетамола» составляло 3,9:1, после начала его широкого применения — 5,6:1) (Bauer A.Z., Kriebel D., 2013).

Ибупрофен

Ибупрофен для симптоматического лечения лихорадки и боли у взрослых отпускается без рецепта с 1983 г., а с 1995 г. в США разрешен его безрецептурный отпуск для детской аудитории. Этому предшествовало крупное исследование с участием >84 тыс. детей в 26 центрах США, в котором оценивали риск госпитализации детей, у которых применяли для купирования лихорадки ибупрофен в дозе 5 или 10 мг/кг и парацетамол в дозе 12 мг/кг (Lesko S.M., Mitchell A.A., 1995). Как ибупрофен в обеих дозировках, так и парацетамол не повышали риск госпитализации, связанный с такими серьезными побочными эффектами, как желудочно-кишечное кровотечение, почечная недостаточность,

анафилактический шок и синдром Рея. Различий в частоте развития побочных эффектов при применении обеих доз ибупрофена и парацетамола в течение до 28 дней не отмечено. Неблагоприятные явления со стороны различных систем и органов при применении ибупрофена во всех случаях имели незначительный характер и прекращались при отмене лечения. Неблагоприятные явления со стороны желудочно-кишечного тракта при применении ибупрофена статистически значимо не отличались от таковых при приеме парацетамола; клинически значимых желудочно-кишечных кровотечений, мелены при применении ибупрофена не выявлено. Случаев смерти или госпитализации, связанных с побочным действием препаратов, а также различий в частоте неблагоприятных явлений по возрастному или половому признаку не отмечено. Таким образом врач может выбирать дозу ибупрофена в пределах 5–10 мг/кг на прием, не опасаясь повышения риска побочных эффектов.

По данным многочисленных исследований эффективности в сравнении с парацетамолом и плацебо, а также благодаря высокому уровню безопасности ибупрофен включен во все основные рекомендации и протоколы по лечению при лихорадке и боли у детей (American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs, 2001; WHO, 2013; Міністерство охорони здоров'я України, 2014а).

В исследовании P. Little, M. Moore (2013) показано, что при острых респираторных инфекциях (ОРИ) у детей в возрасте <16 лет следует отдавать предпочтение ибупрофену, поскольку, помимо эффективного контроля температуры тела, он успешно купирует дискомфорт, сопровождающий заболевание. Этот эффект не имеет достоверных различий между пациентами, применявшими ибупрофен и комбинированную терапию ибупрофен + парацетамол. В исследовании участвовали 889 пациентов в возрасте >3 лет, обратившихся к семейному врачу. Первичной конечной точкой была общая субъективная оценка тяжести симптомов, определяемая с помощью опросника, вторичными конечными точками — снижение/нормализация температуры тела, необходимость применения антибиотиков, обращения за повторными консультациями. Согласно результатам исследования, монотерапия ибупрофеном и применение комбинации ибупрофен + парацетамол одинаково эффективнее монотерапии парацетамолом. Также отмечено, что применение ибупрофена предпочтительнее у пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей и детей. Таким образом, при необходимости облегчения общего состояния пациента при ОРИ, по мнению авторов, нет необходимости применять парацетамол или его комбинацию: можно эффективно помочь пациенту с помощью ибупрофена.

В обзоре последних данных о клинических аспектах антипиретической терапии у детей резюмировано, что ибупрофен в разовой дозе 10 мг/кг более эффек-

Рис. 2



Повышение частоты развития БА и аутизма на фоне изменений применения парацетамола (Shaw W., 2013)

1. 1977 г. — предупреждающие этикетки, рекомендуемые для препаратов парацетамола.
2. 1980 г. — предупреждение о риске развития синдрома Рея у детей после приема АСК → повышение продаж парацетамола для применения у детей.
3. 1982 г. — первая паника, связанная с применением парацетамола: серия из семи убийств в Чикаго (США) посредством приема отравленного парацетамола, содержащего цианистый калий.
4. 1986 г. — вторая паника вокруг парацетамола: 1 случай убийства в Нью-Йорке (США) посредством применения парацетамола, содержащего цианистый калий.

тивен в контроле лихорадки у детей, чем парацетамол в дозе 15 мг/кг, причем в отношении результатов применения как единичной дозы, так и более длительной терапии (van den Anker J.N., 2013). При этом автор предостерегает от применения комбинации ибупрофен + парацетамол на старте лечения: для эффективного контроля лихорадки стоит начинать терапию с ибупрофена и тщательно взвешивать соотношение преимуществ и риска комбинированной терапии в дальнейшем. Несмотря на высокую эффективность и в целом приемлемую безопасность парацетамола и ибупрофена, отмечено наличие между ними определенных различий, которые необходимо учитывать при выборе терапии. Так, ибупрофен имеет преимущества в виде менее частого режима применения (каждые 6–8 ч против каждых 4 ч у парацетамола) и большей продолжительности действия. В сравнительных исследованиях ибупрофен показал себя как минимум столь же эффективным анальгетиком и более эффективным по сравнению с парацетамолом антипиретиком. Профиль безопасности ибупрофена сопоставим с таковым парацетамола при условии корректного применения. Однако в случаях передозировки токсичность парацетамола не только достигается намного раньше, но и характеризуется более тяжелым течением и более сложной терапией, чем передозировка ибупрофена (van den Anker J.N., 2013).

ААР рекомендует применять ибупрофен для купирования лихорадки у детей ввиду более длительного контроля температуры тела и большей выраженности этого эффекта при разовой дозе 10 мг/кг, чем у парацетамола в разовой дозе 15 мг/кг. По мнению экспертов этой организации, первичной целью ведения ребенка с лихорадкой является скорее комфорт пациента, чем фокус на нормализации температуры тела. Хотя присутствуют доказательства более высокой эффективности сочетанного применения ибупрофена и парацетамола по сравнению с приемом каждого из этих препаратов по отдельности, следует помнить, что комбинированная терапия может быть осложнена развитием побочных эффектов и неумышленных передозировок. Поэтому ААР является сторонницей простых формулировок, инструкций и дозирующих устройств.

Как для всех НПВП, имеются сообщения о случаях желудочно-кишечного кровотечения, гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, эзофагита, ассоциированных с применением ибупрофена, даже в рекомендованных дозах купирования лихорадки и боли дозах, но эти случаи достаточно редки: <1 случая на 10 тыс. населения (Міністерство охорони здоров'я України, 2012б). При этом, по данным ряда клинических исследований, ибупрофен не утяжеляет течение БА (Lesko S.M. et al., 2002).

Достаточно серьезными являются сообщения о случаях развития почечной

недостаточности при лечении ибупрофеном и другими НПВП. Однако этот побочный эффект напрямую связан с наличием у ребенка дегидратации или сопутствующего тяжелого заболевания. Дело в том, что у детей с синдромом дегидратации действие простагландинов становится критически важным механизмом поддержания необходимого почечного кровотока. При этом применение ибупрофена или любого другого НПВП снижает уровень простагландинов, что замедляет почечный кровоток и может привести к развитию или усугублению почечной дисфункции. Однако выявить реальные случаи почечной недостаточности, связанной с приемом ибупрофена, невозможно, поскольку эта связь не исследована с применением достоверных методов оценки рисков (Sullivan J.E., Farrar H.C., 2011).

По данным Департамента послерегистрационного надзора за лекарственными препаратами, в Украине в 2014 г. зарегистрировано 176 случаев развития побочных реакций при применении ибупрофена, что составляет <0,1% общего количества зарегистрированных побочных реакций при применении лекарственных средств (Міністерство охорони здоров'я України, 2014б).

Заключение

В статье представлены данные о применении антипиретиков в лечении пациентов детского возраста с ОРВИ; обобщены клинические данные об их эффективности, проанализированы побочные действия и ограничения в применении. В этом плане «истинно детскими» антипиретическими препаратами, особенно для детей раннего возраста, являются ибупрофен и парацетамол. При этом ибупрофен по эффективности, кратности приема и частоте побочных эффектов более предпочтителен в педиатрической практике.

На основании обобщения данных литературы и собственного опыта нами разработаны следующие практические рекомендации по ведению детей с лихорадкой:

1. При решении вопроса о назначении антипиретической терапии следует учитывать клинические проявления ОРВИ, обращать внимание на выраженность лихорадки, общее состояние пациента, тип лихорадки, сопутствующие заболевания.

2. При необходимости медикаментозного купирования лихорадки в качестве препарата выбора можно применять ибупрофен.

3. При назначении ибупрофена пациентам с ОРВИ необходимо осознанно подходить к выбору дозы препарата.

Рекомендуемая схема практического применения ибупрофена в различных дозах представлена в таблице.

На отечественном фармацевтическом рынке уважением врачей пользуется оригинальный препарат ибупрофена Нурофен для детей, широко применяемый для купирования лихорадки и боли в педиатрической практике. Препарат выпускают в форме суспензии для перорального применения в дозе 100 мг/5 мл по 100 и 200 мл во флаконе. Применяют у детей в возрасте от 3 мес до 12 лет с массой тела ≥5 кг в разовой дозе 5–10 мг/кг (максимальная суточная доза — 20–30 мг/кг); кратность приема — до 3 раз в сутки. Кроме того, Нурофен для детей выпускают в форме ректальных суппозиторий в дозе 60 мг. У детей в возрасте ≥6 лет применяют Нурофен в таблетках по 200 мг, ≥12 лет — Нурофен® Форте и Нурофен® Экспресс в форме таблеток по 400 и 200 мг соответственно (по 1 таблетке при необходимости до 3 раз в сутки).

Таким образом, предложено все необходимое разнообразие форм выпуска препарата для выбора практическим врачом оптимальной схемы купирования лихорадки и боли. На основании приведенных в обзоре данных врач может использовать весь потенциал ибупрофена, не подвергая маленького пациента дополнительным рискам, связанным с применением комбинаций жаропонижающих средств.

На сегодня данные литературы и собственный опыт четко определяют ибупрофен (Нурофен для детей) как высокоэффективное и безопасное лекарственное средство 1-й линии в лечении лихорадки и боли у детей. Разнообразие лекарственных форм препарата позволяет назначать его детям разного возраста (≥3 мес) при высоком комплаенсе. Вышеприведенная схема подбора оптимальной дозы ибупрофена позволит практическому врачу четко определиться с дозированием препарата в каждой конкретной ситуации, что будет способствовать достижению максимального клинического эффекта.

Таблица Рекомендуемая схема практического применения ибупрофена в различных дозах

Доза	Показания
5 мг/кг	<ul style="list-style-type: none"> • лихорадка при ОРВИ с температурой тела <38,5 °С при наличии дискомфорта (плохой переносимости); • лихорадка после иммунизации; • боль различной локализации слабой и средней интенсивности (зубная боль, головная боль, боль при растяжении связок и др.)
10 мг/кг	<ul style="list-style-type: none"> • лихорадка при ОРВИ с температурой тела ≥38,5 °С; • «бледная» лихорадка; • лихорадка с температурой тела <38,5 °С на фоне периферического воспаления (тонзиллит, отит, цистит и др.); • болевой синдром любой интенсивности воспалительного генеза (боль при тонзиллите, отите, артрите и др.); • болевой синдром высокой интенсивности, в том числе – острый приступ мигрени

Список использованной литературы

Войтенко Н.Г. (2011) Мефенаминовая кислота-Дарница: уменьшая лихорадку, активирует иммунную защиту. Укр. мед. часопис, 1(81): 75–78 (<http://www.umj.com.ua/article/10213>).

Міністерство охорони здоров'я України (2012a) Інструкція для медичного застосування препарату Мефенамінова кислота-Дарница (Mefenamic acid-Darnitsa) (<http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=31818>).

Міністерство охорони здоров'я України (2012b) Інструкція для медичного застосування препарату Нурофен™ для дітей (Nurofen® for children) (<http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=8343>).

Міністерство охорони здоров'я України (2014a) Наказ МОЗ України від 16.07.2014 р. № 499 «Про затвердження та впровадження уніфікованого клінічного протоколу первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції»» (http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140716_0499.html).

Міністерство охорони здоров'я України (2014б) Основні показники роботи системи фармаконадзора України за 2014 рік (<http://www.dec.gov.ua>).

Ушкалова Е.А. (2009) Проблемы безопасности анальгина. Здоров'я України, 17(222): 46–47.

American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs (2001) Acetaminophen toxicity in children. Pediatrics, 108(4): 1020–1024.

Bauer A.Z., Kriebel D. (2013) Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link. Environ Health, 12(41).

Elmaghraby N.A., Khames A., Meabed M.H. et al. (2014) Comparison the antipyretic effect of paracetamol, metamizole sodium and diclofenac potassium in breaking down fever in children. J. Am. Sci., 10(9): 253–257.

FDA (2013) Ponstel — FDA prescribing information, side effects and uses Prescribing Information. Professional Monograph. (<http://www.drugs.com>).

IPCS INCHEM (2015) Mefenamic acid. UKPID (<http://www.inchem.org/documents/ukpids/ukpids/ukpid07.htm>).

Kunkulol R.R., Aishwarya C.U., Chawwa A.K. (2013) Evaluation of efficacy and tolerability of acetaminophen (paracetamol) and mefenamic acid as antipyretic in pediatric patients with febrile illness: a comparative study. IJMHS, 2(1): 23–29.

Lesko S.M., Louik C., Vezina R.M., Mitchell A.A. (2002) Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. Pediatrics, 109(2): 20.

Lesko S.M., Mitchell A.A. (1995) An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. JAMA, 273(12): 929–933.

Little P., Moore M. (2013) Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. BMJ, 347: 10.1136/bmj.f6041.

Schönhöfer P., Offerhaus L. Herxheimer A. (2003) Dipyron and agranulocytosis: what is the risk? Lancet, 361(9361): 968–969.

Shaw W. (2013) Evidence that increased acetaminophen use in genetically vulnerable children appears to be a major cause of the epidemics of autism, attention deficit with hyperactivity, and asthma. J. Restor. Med., 2: 1–16.

Sullivan J.E., Farrar H.C. (2011) Clinical report — fever and antipyretic use in children. Pediatrics, 127(3): 580–587.

van den Anker J.N. (2013) Optimising the management of fever and pain in children. Int. J. Clin. Pract., 67(178): 26–32.

WHO (2013) 4th WHO Model List of Essential Medicines for Children's (<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>).

Wong A., Sibbald A., Ferrero F. et al. (2001) Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. Clin. Pediatr., 40(6): 313–324.

Получено 16.09.2015

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

Нурофен® Форте

Нурофен® Експрес

Нурофен для дітей

Р.с. № UA/6313/02/01 от 18.03.2014 г.; № UA/10906/01/01 от 01.09.2010 г.; № UA/8233/01/01 от 23.08.2012 г.; № UA/7914/01/01 от 23.08.2012 г.; № UA/6642/02/01 от 29.03.2013 г.

Состав. *Нурофен® Форте*: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 400 мг ибупрофена; *Нурофен® Експрес*: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 200 мг ибупрофена; *Нурофен для детей*: суспензия оральная с апельсиновым/клубничным вкусом содержит 100 мг/5 мл ибупрофена, суппозитории ректальные содержат 60 мг ибупрофена. **Фармакотерапевтическая группа.** НПВП. **Код АТС.** M01A E01. **Фармакологические свойства.** Оказывает анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное действие, ингибирует агрегацию тромбоцитов. Механизм действия обусловлен ингибированием синтеза простагландинов — медиаторов боли, воспаления и температурной реакции. **Показания.** Симптоматическое лечение при лихорадке и боли различного генеза (включая лихорадку после иммунизации, острые респираторные вирусные инфекции, грипп, боль при прорезывании зубов, боль после удаления зуба и другие виды боли, в том числе воспалительного генеза). **Побочные эффекты.** Гиперчувствительность может проявляться в виде неспецифической аллергической реакции и анафилаксии, обострения бронхиальной астмы, бронхоспазма, сыпи на коже. *Со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота, дискомфорт или боль в эпигастриальной области, слабительное действие и др.; *со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение; *со стороны системы кровообращения:* анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения; *со стороны мочевыделительной системы:* нарушение функции почек.

Полная информация о лекарственных средствах содержится в инструкциях по медицинскому применению.

Реферативна інформація

Глубокий сон стимулирует иммунологическую память



Широко известно, что сон имеет важное значение для процессов формирования долгосрочной памяти. Сегодня же, благодаря специалистам Университета Тюбингена (University of Tuebingen), Германия, стало понятно, какую роль играет глубокий сон для иммунологической памяти.

В статье, опубликованной в журнале «Trends in Neurosciences», ученые продемонстрировали способность медленных волн сна (δ-волн) усиливать иммунологическую память на патогены, с которыми организм человека контактировал в прошлом.

Эксперты объяснили, что без долгосрочной памяти врожденные иммунологические паттерны будут неспособны в достаточной мере реагировать на постоянные изменения окружающей среды, что необходимо для выживания в подобных условиях. При этом такое утверждение справедливо как для ума, так и для тела.

Одной из главных функций иммунной системы является ее способность «запоминать» вирусы и бактерии, с которыми сталкивается организм человека. Создавая Т-клетки памяти, которые могут существовать длительное время, иммунная система наделяет их способностью быстро распознать знакомый патоген и ответить на повторную встречу. Тем не менее, Т-клетки памяти запоминают не конкретный антиген, а суть возбудителя, его основные свойства, что в будущем помогает вовремя реагировать не только на идентичный возбудитель, но и на аналогичный исходному.

В своем исследовании ученые выявили, что медленный (глубокий) сон в течение нескольких ночей после проведения вакцинации способствует увеличению количества Т-клеток памяти — формированию более стойкого вторичного иммунитета. Напротив, недостаток сна ослабляет иммунную систему, делая человека более уязвимым к инфекционным болезням.

Иммунологическая память, также как и психологическая, состоит из трех этапов:

- кодирования или поглощения информации для дальнейшего ее сохранения;
- консолидации — превращение изначально хрупкой, склонной к распаду системы в устойчивую, стабильную;
- воспроизведения, при котором имеющаяся информация активизирует способность выполнения адаптивного ответа в соответствующих условиях.

По мнению ученых, во время глубокого сна реализуется второй этап формирования памяти — консолидация.

В дальнейшем специалисты планируют понять, каким образом происходит селекция сохраняемой информации, что поможет им смоделировать корректную модель иммунологической памяти, с учетом ее схожести с нейронной. Это откроет новые возможности для разработки эффективных вакцин от вируса иммунодефицита человека, малярии и туберкулеза.

Brazier Y. (2015) Deep sleep boosts immunological memory. Medical News Today, 30 September (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/300150.php>).

Анна Антонок