

Р.Т. Сайгитов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность ибупрофена в терапии боли у детей: систематический обзор результатов рандомизированных контролируемых исследований

Контактная информация:

Сайгитов Руслан Темирсултанович, доктор медицинских наук, Научный центр здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-30-43

Статья поступила: 03.12.2010 г., принята к печати: 13.12.2010 г.

Представлены результаты систематического обзора исследований, в которых изучалась профилактическая и терапевтическая эффективность ибупрофена. Поиск в базе данных PubMed и с помощью поисковой системы Google позволил обнаружить 27 публикаций по анализируемой теме. Профилактическая эффективность ибупрофена была изучена в 14 исследованиях. Обобщение их результатов показало, что ибупрофен, по сравнению с плацебо, предупреждает возникновение боли и снижает ее интенсивность в последующем — после проведения ряда хирургических вмешательств или оказания стоматологической помощи. Не обнаружено принципиальных различий в профилактической эффективности ибупрофена и ацетаминофена при однократном назначении этих препаратов. Терапевтическая эффективность ибупрофена была изучена в 13 исследованиях. Обоснованность применения препарата для купирования боли у детей не вызывает сомнений. Его анальгетический эффект подтвержден во всех исследованиях с плацебо у больных с мигренью и ЛОР-заболеваниями. В 5 исследованиях, проведенных в последние годы, доказана эффективность применения ибупрофена в травматологической практике, в том числе и у детей с неосложненными переломами конечностей.

Ключевые слова: дети, боль, ибупрофен, профилактика, лечение.

Боль является одним из наиболее частых симптомов, сопровождающих течение инфекционных и неинфекционных заболеваний у детей. Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли,

«боль — это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание (опыт), связанное с фактическим или возможным повреждением тканей, или состояние, словесное описание которого соответствует подобному

R.T. Saygitov

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Efficacy of ibuprofen in treatment of pain in children: systematic review of randomized controlled studies

The article presents results of systematic review of data on prophylactic and therapeutic efficacy of ibuprofen. Data search was performed by PubMed database and Google search. 27 publications for analysis were available. Prophylactic efficacy of ibuprofen was studied in 14 studies. Summarizing of the results showed that ibuprofen prevents pain and decreases its following intensity after different surgical or dental operations. There is no significant difference in prophylactic efficacy of single dose ibuprofen and acetaminophen. Therapeutic efficacy of ibuprofen was described in 13 studies. Administration of the drug for pain stopping in children is reasonable. The analgesic effect of ibuprofen compared to placebo was shown in all studies of patients with migraine and diseases of ENT-organs. 5 studies performed in last 5 years showed efficacy of ibuprofen in trauma patients, including children with non-complicated fractures of extremities.

Key words: children, pain, ibuprofen, prophylaxis, treatment.

повреждению» [1]. У детей на первый план, вероятно, выступают именно сенсорные ощущения. Как справедливо отмечено Н.В. Клипининой, «значительная часть «телесного» опыта в жизни ребенка связана с болевыми событиями...» [2].

Эпидемиология боли

Данные о распространенности боли в детской популяции в разных исследованиях сильно варьируют. Так, по данным канадского когортного исследования (495 школьников в возрасте 9–13 лет), хотя бы один эпизод боли в течение предыдущего месяца отмечали 96% детей (из них 78% — головную боль), в момент проведения исследования отмечали наличие боли 57%, хронической боли — 6% детей [3]. В голландском исследовании (более 5 тыс. детей в возрасте от 0 до 18 лет) в течение последних 3 мес хотя бы однократный эпизод боли испытывали 54% респондентов (в том числе родители детей в возрасте до 4 лет) [4]. На боль продолжительностью не менее 3 мес пожаловался каждый четвертый участник исследования. При этом число детей с болью значительно увеличивалось с возрастом: чаще всего дети (или их родители) отмечали боль в конечностях, головную боль и боль в животе. Важно, что по данным разных авторов, наличие боли чаще отмечают девочки, у которых доминируют головные и абдоминальные боли, тогда как у мальчиков — боли в спине и конечностях [4, 5]. В структуре острой боли, вероятно, доминирует зубная, частота которой, по разным данным, варьирует от 5 до 33% и положительно коррелирует с распространенностью кариеса, особенно в популяции детей из семей с низким достатком [6]. Встречаемость боли другой этиологии (например, связанной с ревматическим заболеванием или серповидно-клеточной анемией) существенно ниже [7]. Однако очевидно, что медико-социальное значение «функциональной» (не связанной с органическим поражением ткани или органа) или кратковременной боли (травма, зубная боль) несопоставимо с таковым при боли у детей с хроническим заболеванием.

Медико-социальное значение боли

В течение последних десятилетий проблеме понимания и восприятия боли детьми уделялось немало внимания. Отмечено, например, что в ответ на болевые события у детей развиваются значительные краткосрочные неблагоприятные реакции — снижается физическая и социальная активность, возникают проблемы в обучении [8, 9]. Имеются отдельные наблюдения и о долговременных отрицательных эффектах, возникающих при острых или хронических заболеваниях (инфекции, мигрень, артриты), травмах или ожогах, проведении лечебных или профилактических процедур [10, 11]. Особое внимание при анализе проблем, связанных с продолжительной болью, привлекают ревматические и онкологические заболевания у детей [11].

Негативное влияние боли на качество жизни детей безусловно. При этом речь идет не только об отрицательном влиянии боли как физического ощущения (сенсорный компонент боли), но и связанной с ней социальной деза-

даптацией. По данным K. Vannatta и соавт., у младших школьников с мигренью проблемы социального характера (число друзей, выраженность качеств лидера) могут быть более выражены, чем у учеников старших классов с этим же заболеванием [12]. В этой связи боль, особенно хроническую, имеет смысл рассматривать (согласно теории R. Melzack и P. Wall) не только как чисто сенсорное переживание, но значительно шире — как многопространственный феномен, связанный с исходной и изменяющейся в результате заболевания эмоциональной оценкой боли [13]. Вместе с тем в практической педиатрии именно сенсорное восприятие боли является основной целью терапии.

Механизм действия ибупрофена

Ибупрофен — нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), обладающий выраженным жаропонижающим, анальгезирующим и противовоспалительным действием.

В основе механизма действия ибупрофена лежит ингибирующее влияние препарата на биосинтез простагландинов E и F, а также неизбирательная блокада обеих форм фермента циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Считается, что неселективное действие ибупрофена нежелательно. В этой связи, в качестве препаратов первой линии в терапии инфекционных и неинфекционных заболеваний, сопровождающихся болью, часто рекомендуют селективные НПВП, ингибирующие только ЦОГ-2. Однако в последние годы появились данные, позволяющие пересмотреть сложившиеся представления об эффективности ибупрофена как анальгетика и, соответственно, профиля его безопасности.

Применение ибупрофена в педиатрической практике

Оригинальный препарат ибупрофена (Нурофен) разрешен к применению у детей в России с 1998 г. Перед выходом суспензии «Нурофен для детей» на международный рынок проводилось масштабное (более 84 тыс. детей с лихорадкой) рандомизированное контролируемое (сравнение с ацетаминофеном) исследование, в котором изучались побочные эффекты двух доз препарата — 5 и 10 мг/кг массы тела [14]. Результаты исследования свидетельствовали о хорошем профиле безопасности препарата — риск госпитализации вследствие желудочно-кишечного кровотечения, развития почечной недостаточности или анафилактической реакции был не выше, чем в группе сравнения. Это позволило рекомендовать ибупрофен, в том числе и экспертам FDA (Food and Drug Administration, США), для широкого применения в педиатрической практике. Позднее безопасность ибупрофена по сравнению с ацетаминофеном нашла очередное подтверждение. E. R. Southey и соавт. (2009) на основании мета-анализа результатов 24 исследований установили, что применение ибупрофена и ацетаминофена у детей с болью и/или лихорадкой вызывает побочные эффекты (главным образом, незначительные и преходящие) одинаково часто — в 13,8 и 13,1% случаях, соответственно [15].

Эффективность ибупрофена как антипиретика не вызывает сомнений, она подтверждена и в отдельных иссле-

дованиях и в последовательно выполненных мета-анализах их результатов [16, 17]. В частности, доказано, что ибупрофен более значительно, чем ацетаминофен, снижает температуру тела у детей с лихорадкой уже через 2 ч, а также через 4 и 6 ч после начала лечения [16, 17]. Рекомендации применения ибупрофена у детей с болью в настоящее время ограничены случаями мигрени и головной боли [18, 19]. Вместе с тем только за последние 5 лет опубликованы результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований эффективности ибупрофена у детей с болью. Такой объем информации, несомненно, требует детального изучения. Более того, регулярное обновление знаний с учетом новых данных может иметь принципиальное значение при составлении рекомендаций. Так, по некоторым оценкам, до 1999 г. результаты только 8% исследований, включавших детей с болью, соответствовали I и II уровню доказательности (67% в исследованиях со взрослыми) [20]. Повторно выполненный анализ (2005 г.) показал, что число педиатрических исследований с высокой доказательной силой увеличилось на 50% [20]. По всей видимости, эта положительная тенденция сохранилась и в последующем [19].

Ниже представлен систематический обзор результатов рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность применения ибупрофена для предупреждения возникновения боли у детей или ее купирования при различных патологических состояниях. Поиск публикаций осуществлялся в базе данных PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) и с помощью поисковой системы Google (<http://www.google.ru>) по ключевым словам «children» «pain» «ibuprofen» «controlled study». Учитывались рандомизированные контролируемые исследования с плацебо в качестве сравнения, либо с группой активного лечения (ацетаминофен или любой другой препарат). Исследования, в которых изучалась эффективность только комбинации ибупрофена с другим препаратом, в обзор не включались. Поиск был сфокусирован на исследованиях в детской популяции (воз-

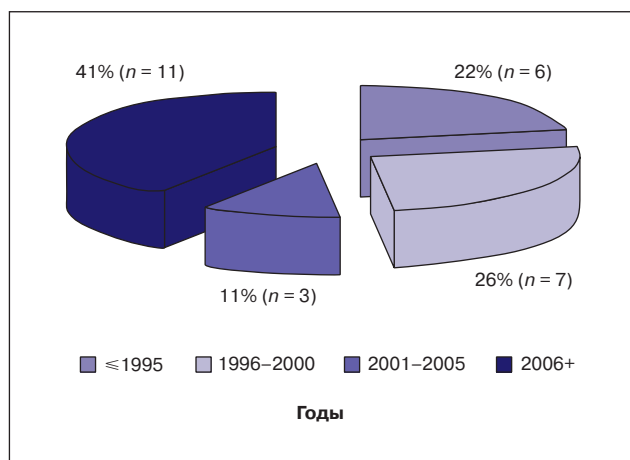
раст до 18 лет), ограничений по нозологии не было. В результате проведенного поиска по ключевым словам в базе данных PubMed было обнаружено 57 публикаций. После изучения аннотаций в обзор были включены 26 исследований; результаты еще 1 исследования были обнаружены при ручном поиске (с помощью поисковой системы). Таким образом, всего в обзоре учитывались данные 27 исследований (рис. 1).

Профилактическая эффективность ибупрофена

Профилактическая эффективность ибупрофена как анальгетика была изучена в 14 исследованиях, включенных в настоящий обзор. По данным 5 из 9 исследований с плацебо, применение ибупрофена позволяло достичь положительного эффекта. В частности, было показано, что применение ибупрофена у детей накануне оперативного вмешательства [21–23] и в стоматологической практике (удаление зубов, консервативная помощь) [24, 25] снижает интенсивность боли, возникающей в последующем. Кроме того, на фоне применения ибупрофена было отмечено снижение потребности в опиоидных анальгетиках в послеоперационном периоде [21–23]. Профилактический эффект ибупрофена (в сравнении с плацебо) не был зафиксирован при его применении сразу после установления ортодонтической проволочной дуги [26], накануне миринготомии (расщепления барабанной перепонки) с установлением дренажной трубки [27, 28] и вакцинации дифтерийно-столбнячным анатоксином с ацеллюлярным коклюшным компонентом [29]. Здесь следует отметить, что в исследовании с вакциной не подтвержден профилактический эффект и ацетаминофена, хотя ранее он был доказан на примере введения дифтерийно-столбнячного анатоксина, но с цельноклеточным коклюшным компонентом (АКДС) [30]. Причины неэффективности применения указанных анальгетиков накануне введения вакцины с ацеллюлярным коклюшным компонентом неизвестны.

Сравнение профилактической эффективности ибупрофена с другими препаратами при их однократном применении было проведено в 11 исследованиях, во всех случаях — с ацетаминофеном, в 3 — с комбинацией ацетаминофена и кодеина. В 4 исследованиях установлено, что ибупрофен сопоставим с ацетаминофеном при их применении у детей до проведения аденоидэктомии [23] и при оказании стоматологической помощи [24, 31, 32]. При сравнении результатов применения ибупрофена и комбинации ацетаминофена и кодеина в 2 исследованиях были получены противоречивые результаты практически в одних и тех же условиях. Так, в исследовании C. S. St. Charles и соавт. эффект ибупрофена был сопоставим с таковым в группе детей, получавших комбинацию ацетаминофена и кодеина до тонзиллэктомии [33]. В исследовании E. H. Harley и соавт. ибупрофен уступал этой комбинации, которая существенно снижала интенсивность боли в первые 3 дня, но не на 5-е сут после тонзиллэктомии/аденоидэктомии [34]. И, наконец, ибупрофен превосходил по эффективности ацетаминофен (в дозе 1000 мг) при 2-кратном применении — до и через 6 ч после процедуры по вос-

Рис. 1. Интенсивность проведения исследований по изучению эффективности ибупрофена у детей с болью



становлению положения зубов [35]. В 4 исследованиях эффект ибупрофена и ацетаминофена (в одном — в комбинации с кодеином) не отличался от такового в группе с плацебо (табл. 1) [26–29].

Частота побочных эффектов в сравниваемых группах (ибупрофен и препарат сравнения) в целом не различалась. Однако в одном исследовании было отмечено, что на фоне применения ибупрофена у детей отмечается меньше случаев тошноты [33].

Купирование боли при применении ибупрофена

Терапевтическая эффективность ибупрофена при применении для купирования боли или снижения ее интенсивности изучалась в 13 исследованиях, включенных в настоящий обзор (табл. 2). Во всех 8 исследованиях с плацебо была показана анальгетическая эффективность ибупрофена: в 2 исследованиях применения препарата в стоматологической практике [36, 37], в 3 — у детей с мигренью [38–40], в 3 — у детей с ЛОР-заболеванием (фарингиты, тонзиллиты, острый средний отит) [41–43].

В исследованиях с препаратом сравнения ($n = 13$) чаще всего в качестве активного контроля применялся ацетаминофен ($n = 8$) или комбинация ацетаминофена и кодеина ($n = 2$). В 4 исследованиях эффективность ибупрофена была сопоставима с таковой у ацетаминофена (в 3 — дети с ЛОР-заболеванием [41–43], в 1 — дети с травмой [44]). Еще в 4 исследованиях эффективность ибупрофена была выше (в 2 — детям оказывалась стоматологическая помощь [36, 37], в 1 — у детей с мигренью [40], в 1 — у детей с травмой [45]). Эффективность ибупрофена была сопоставима с таковой у детей с травмой, получавших комбинацию ацетаминофена и кодеина [46, 47].

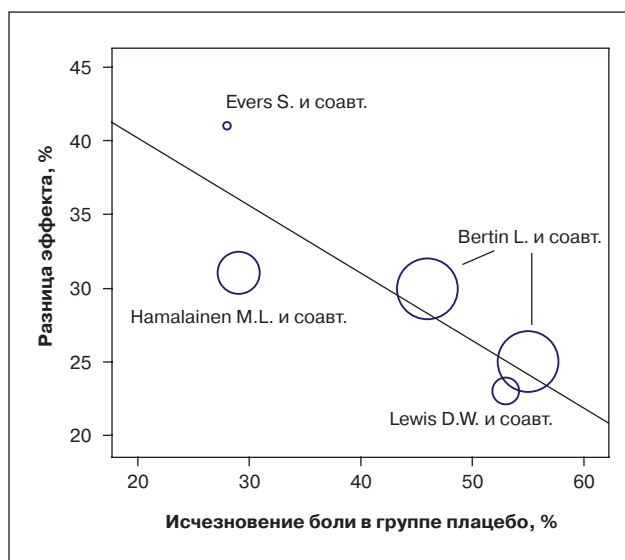
Важно, что при проведении систематического обзора игнорируются такие принципиальные характеристики исследования, как его объем и размер достигнутого эффекта. Без учета этих данных представленные выше результаты не позволят однозначно судить о преимуществе применения ибупрофена. Вместе с тем мета-анализ количественных показателей, характеризующих изменение интенсивности боли (в большинстве исследований для оценки боли использовались количественные или полуквантитативные шкалы), показывает, что ибупрофен через 2 ч после применения у детей с болью более эффективен, чем ацетаминофен [17]. При этом частота возникновения нежелательных лекарственных реакций на фоне применения ибупрофена и ацетаминофена не различается [17].

Кроме ацетаминофена, в качестве препаратов сравнения, были использованы полусинтетический опиоид оксикодон (дети с травмой) [48], селективный агонист рецепторов серотонина типа 5-HT_{1D} золмитриптан (дети с мигренью) [38] и препарат из группы наркотических анальгетиков — кодеин (дети с мигренью) [45]. В первых двух случаях эффективность ибупрофена и препарата сравнения была сопоставима. По сравнению с кодеином ибупрофен существенно снижал интенсивность боли (фиксировалась с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы); снижение оценки боли через 2 ч в группе кодеина составило 17 мм, в группе ибупрофена — 31 мм ($p = 0,004$).

Мигрень

Ранее эффективность терапии детей с мигренью была суммирована в мета-анализе S. Silver и соавт. [49]. Было показано, что только ибупрофен и суматриптан (агонист серотониновых 5-HT₁-рецепторов), но не ацетаминофен (селективный ингибитор ЦОГ-2), дигидроэрготамин (препарат с α -адреноблокирующей активностью), золмитриптан и ризатриптан (агонисты серотониновых 5-HT₁-рецепторов), снижали интенсивность боли через 2 ч или купировали ее в указанные сроки эффективнее, чем плацебо [49]. Рассчитано, что назначение, например, ибупрофена 5 пациентам позволяет полностью купировать боль через 2 ч у 1 ребенка в дополнение к эффекту плацебо (NNT — Number Needed to Treat). Для достижения аналогичного эффекта суматриптан должен быть назначен 7 пациентам. В этом мета-анализе не учитывался результат исследования S. Evers и соавт., в котором также было отмечено преимущество ибупрофена: снижение интенсивности боли через 2 ч у 69% детей по сравнению с 28% в группе плацебо (58 и 38% в 2 предыдущих исследованиях, соответственно) [38]. Более значительное снижение частоты приступов мигрени в исследовании S. Evers и соавт., вероятно, связано с включением в него относительно тяжелых детей (высокая частота приступов, длительный анамнез заболевания). В пользу этого предположения свидетельствуют результаты и ряда других исследований, проанализированных в настоящем обзоре: чем меньше эффект плацебо (ниже вероятность самостоятельного купирования боли), тем выше анальгетическая эффективность ибупрофена (рис. 2).

Рис. 2. Эффективность ибупрофена у детей в зависимости от исходной вероятности снижения интенсивности боли (в группе плацебо)



Примечание. Коэффициент корреляции (r) по Спирмену 0,900 ($p = 0,037$). Размер метки рассчитан с учетом объема выборки (от 32 до 154 пациентов); в исследованиях [38–40] анализировалась эффективность ибупрофена у детей с мигренью, в исследовании [41] — с тонзиллитом/фарингитом (снижение частоты спонтанной боли и боли при глотании).

Таблица 1. Исследования профилактической эффективности ибупрофена в предупреждении боли у детей

Исследование	Год	Условия применения	Возраст (число участников)	Группы	Основные результаты
ЛОР-патология					
Viitanen H. и соавт. [23]	2003	Аденоидэктомия	1–6 лет (n = 160)	1) ибупрофен (15 мг/кг) 2) ацетаминофен (40 мг/кг) 3) комбинация анальгетиков 4) плацебо	Ибупрофен и ацетаминофен (равно как и их комбинация), введенные <i>per gestim</i> сразу после достижения анестезии (алфентанил 10 мкг/кг), одинаково уменьшали потребность (дозу) последующего обезболивания с применением опиоидного анальгетика. На фоне введения ибупрофена эффект седации был менее выражен, дети быстрее выписывались.
Harley E.H. и соавт. [34]	1998	Тонзиллэктомия или аденоидэктомия	6–16 лет (n = 207)	1) ибупрофен (доза — н.д.) 2) ацетаминофен + кодеин (дозы — н.д.)	Комбинация ацетаминофена и кодеина была более эффективна в контроле боли через 1 и 3 дня после операции (в обоих случаях $p < 0,05$), но не на 5-й день.
Derkaу C.S. и соавт. [27]	1998	Миринготомия с установлением дренажной трубки	н.д. (n = 200)	1) ибупрофен (доза — н.д.) 2) ацетаминофен (доза — н.д.) 3) ацетаминофен + кодеин (доза — н.д.) 4) плацебо	Профилактический эффект от введения анальгетиков накануне оперативного вмешательства не обнаружен. Авторы связывают это с тем, что в ходе вмешательства у всех детей применялся местный анестетик (4% лидокаин).
Bennie R.E. и соавт. [28]	1997	Миринготомия с установлением дренажной трубки	≥ 6 мес (n = 43)	1) ибупрофен (10 мг/кг) 2) ацетаминофен (15 мг/кг) 3) плацебо	Профилактический эффект от введения анальгетиков накануне оперативного вмешательства не обнаружен.
St Charles C.S. и соавт. [33]	1997	Тонзиллэктомия	н.д. (n = 110)	1) ибупрофен (доза — н.д.) 2) ацетаминофен + кодеин (дозы — н.д.)	Ибупрофен был так же эффективен, как и комбинация ацетаминофена и кодеина в контроле боли после оперативного вмешательства. На фоне применения ибупрофена зарегистрировано меньше случаев тошноты ($p = 0,005$).
Стоматологическая помощь					
Salmassian R. и соавт. [26]	2009	Нормализация положения зубов	12–18 лет (n = 60)	1) ибупрофен (400 мг) 2) ацетаминофен (600 мг) 3) плацебо	Профилактический эффект от введения анальгетиков сразу после установления провололочной дуги в сравниваемых группах был одинаков.
Bradley R.L. и соавт. [35]	2007	Консервативная стоматологическая помощь	12–16 лет (n = 159)	1) ибупрофен (400 мг) 2) ацетаминофен (1000 мг)	Применение ибупрофена за 1 ч до процедуры и далее через 6 ч после ее завершения позволило более эффективно контролировать боль, чем препарат сравнения.
Bird S.E. и соавт. [31]	2007	Консервативная стоматологическая помощь	н.д. (n = 33)	1) ибупрофен (400 мг) 2) ацетаминофен (650 мг)	Профилактический эффект от введения анальгетиков за 1 ч до процедуры в сравниваемых группах не различался.

Таблица 1. Продолжение

Gazal G. и соавт. [32]	2007	Удаление зубов после общей анестезии	н.д. (n = 201)	1) ибупрофен (5 мг/кг) 2) ибупрофен + ацетаминофен (5/15 мг/кг) 3) ацетаминофен (20 мг/кг) 4) ацетаминофен (15 мг/кг)	Профилактический эффект от введения анальгетиков в сравниваемых группах не различался.
Bernhardt M.K. и соавт. [25]	2001	Консервативная стоматологическая помощь	9–16 лет (n = 41)	1) ибупрофен 2-кратно (за 1 ч до процедуры и далее через 6 ч) 2) ибупрофен однократно (за 1 ч до процедуры, далее через 6 ч — плацебо) 3) плацебо за 1 ч до процедуры, далее через 6 ч — ибупрофен	Применение ибупрофена (400 мг) до процедуры облегчало боль через 2 ч и в течение всего дня; 2-кратное применение ибупрофена позволило снизить интенсивность боли и в течение следующего дня.
Primosch R.E. и соавт. [24]	1995	Удаление зубов	2–10 лет (n = 60)	1) ибупрофен (н.д.) 2) ацетаминофен (н.д.) 3) плацебо	Применение анальгетиков до удаления зубов снижало частоту возникновения боли в последующем в большей степени, чем в группе плацебо.
Хирургическое лечение					
Kokki H. и соавт. [22]	1994	Оперативное вмешательство	1–4 года (n = 81)	1) ибупрофен (10 мг/кг) 2) плацебо	Введение ибупрофена <i>reg gestum</i> накануне операции и далее 3-кратно было безопасным и снижало потребность в опиоидных анальгетиках в послеоперационном периоде.
Maunukseta E.L. и соавт. [21]	1992	Оперативное вмешательство (ортопедические и офтальмологические операции, вмешательства общехирургического профиля)	4–12 лет (n = 128)	1) ибупрофен (10 мг/кг) 2) плацебо	Введение ибупрофена <i>reg gestum</i> накануне операции и далее 3-кратно снижало потребность в опиоидных анальгетиках в течение 3-х сут послеоперационного периода. Сразу после операции уровень ЧСС и оценка боли пациентами были ниже в группе ибупрофена (в обоих случаях $p < 0,05$). В день операции хорошую и очень хорошую оценку эффективности терапии дали 83% детей в группе ибупрофена и 65% — в группе плацебо ($p < 0,05$).
Вакцинопрофилактика					
Jackson L.A. и соавт. [29]	2006	Введение 5-й дозы коклюшно-дифтерийно- столбнячной вакцины с ацеллюлярным коклюшным компонентом	4 – 6 лет (n = 387)	1) ибупрофен (10 мг/кг, но не более 300 мг) 2) ацетаминофен (15 мг/кг, но не более 450 мг) 3) плацебо	Профилактический эффект от введения анальгетиков за 2 ч до вакцинации, и далее дважды через 30 мин после вакцинации с интервалом в 6 ч, обнаружен не был.

Примечание. Здесь и в табл. 2: н.д. — нет данных вследствие отсутствия доступа к полному тексту публикации.

Таблица 2. Исследования анальгетической эффективности ибупрофена у детей с болью

Исследование	Год	Заболевание	Возраст	Травматология		Группы	Результаты
Friday J.H. и соавт. [47]	2009	Травма конечностей (55% с переломом)	5–17 лет (n = 66)		1) ибупрофен (10 мг/кг, но не более 400 мг) 2) ацетаминофен + кодеин (1 мг/кг, но не более 60 мг)		Терапевтический эффект анальгетиков не различался.
Drendel A.L. и соавт. [46]	2009	Перелом костей предплечья или плечевой кости	4–18 лет (n = 336)		1) ибупрофен (10 мг/кг) 2) ацетаминофен + кодеин (1 мг/кг)		Терапевтический эффект анальгетиков не различался. На фоне применения ибупрофена побочные эффекты отмечались почти в два раза реже (главным образом тошнота, рвота и, возможно, сонливость).
Shepherd M. и соавт. [44]	2009	Перелом костей конечностей	5–14 лет (н.д.)		1) ибупрофен (10 мг/кг каждые 8 ч) 2) ацетаминофен (15 мг/кг каждые 4 ч)		Терапевтический эффект анальгетиков не различался. Частота побочных эффектов в группах также была одинаковой.
Koller D.M. и соавт. [48]	2007	Травма (42% с переломом)	6–18 лет (n = 66)		1) ибупрофен 2) оксикодон 3) оксикодон + ибупрофен		Терапевтический эффект анальгетиков не различался. На фоне применения их комбинации чаще возникали побочные эффекты.
Clark E. и соавт. [45]	2007	Травма (54% с переломом)	6–17 лет (n = 336)		1) ибупрофен (10 мг/кг) 2) ацетаминофен (15 мг/кг) 3) кодеин (1 мг/кг)		Ибупрофен эффективней контролировал боль, чем ацетаминофен или кодеин через 1 и 2 ч после введения. Частота побочных эффектов в сравниваемых группах не различалась.
Стоматологическая помощь							
McGaw T. и соавт. [37]	1987	Оперативное вмешательство	~14 лет (n = 84)		1) ибупрофен (4 мг/кг) 2) ацетаминофен (7 мг/кг) 3) плацебо		Ибупрофен эффективней контролировал боль, чем ацетаминофен или плацебо через 1 и 2 ч после введения.
Moore P.A. и соавт. [36]	1985	Удаление зубов	5–12 лет (n = 37)		1) ибупрофен (200 мг) 2) ацетаминофен (240 или 360 мг) 3) плацебо		Ибупрофен снижал интенсивность боли по сравнению с плацебо уже через полчаса после введения. Терапевтический эффект анальгетиков через 2 ч после введения не различался. Вместе с тем суммарная оценка эффективности была выше в группе ибупрофена. Побочных эффектов в ходе исследования не зафиксировано.

Таблица 2. Продолжение

Головная боль					
Evers S. и соавт. [38]	2006	Мигрень	6–18 лет (n = 32)	1) ибупрофен (200–400 мг) 2) золмитриптан (2.5 мг) 3) плацебо	Снижение интенсивности боли через 2 ч отметили 28% детей в группе плацебо, 62% — в группе золмитриптана и 69% — в группе ибупрофена ($p < 0,05$). Частота побочных эффектов в сравниваемых группах не различалась.
Lewis D.W. и соавт. [39]	2002	Мигрень	6–12 лет (n = 84)	1) ибупрофен (7.5 мг/кг) 2) плацебо	Через 2 ч снижение интенсивности боли отметили 53% детей в группе плацебо и 76% — в группе ибупрофена ($p = 0,006$). Отмечено, что эффективность ибупрофена может быть выше у мальчиков. На фоне применения ибупрофена быстрее купировались симптомы мигрени. Побочные эффекты не отмечались.
Hamalainen M.L. и соавт. [40]	1997	Мигрень	4–15 лет (n = 88)	1) ибупрофен (10 мг/кг) 2) ацетаминофен (15 мг/кг) 3) плацебо	Однократное применение позволило купировать боль у 60% детей в группе ибупрофена, у 39% — в группе ацетаминофена и у 28% — в группе плацебо ($p < 0,05$).
ЛОР-заболевания					
Bertin L. и соавт. [41]	1996	Острый средний отит	1–6 лет (n = 219)	1) ибупрофен (10 мг/кг) 2) ацетаминофен (н.д.) 3) плацебо	К концу исследования боль сохранялась у 7% детей в группе ибупрофена, у 10% — в группе ацетаминофена и 25% — в группе плацебо ($p < 0,01$).
Schachtel B.P. и соавт. [42]	1993	Тонзиллит, фарингит	2–12 лет (n = 116)	1) ибупрофен (10 мг/кг) 2) ацетаминофен (15 мг/кг) 3) плацебо	Дети, родители и педиатры оценили эффективность ибупрофена и ацетаминофена выше, чем плацебо ($p < 0,05$). Побочные эффекты в ходе лечения не отмечены.
Bertin L. и соавт. [43]	1991	Тонзиллит, фарингит	6–12 лет (n = 231)	1) ибупрофен (10 мг/кг) 2) ацетаминофен (10 мг/кг) 3) плацебо	Спонтанная боль через 2 ч была купирована у 80% детей в группе ибупрофена, у 70% — в группе ацетаминофена и у 55% — в группе плацебо ($p < 0,05$); при глотании — у 76; 64 и 46% пациентов, соответственно ($p < 0,05$).

Важно подчеркнуть, что ибупрофен купирует не только головную боль, но и ряд других симптомов мигрени (тошноту, рвоту, фотофобию) [39]. Аналогичный результат получен и при суммировании результатов исследований, изучавших эффективность ибупрофена при мигрени у взрослых [50]. Однако при всех положительных свойствах ибупрофена нельзя забывать, что терапия детей с мигренью — сложная многокомпонентная задача. Ее решение должно базироваться не только на фармакологическом купировании боли, но и на мероприятиях, связанных с изменением образа жизни (коррекции питания, оптимизации физической активности ребенка, нормализации его сна) [18].

Травма

В настоящем обзоре впервые систематизированы результаты исследований, в которых изучалась эффективность ибупрофена у детей с травмой. Во всех исследованиях была продемонстрирована необходимость применения ибупрофена в такой ситуации. Эти результаты важны с нескольких точек зрения. В частности, показано, что дети, госпитализируемые с травмой, при поступлении получают анальгетики (в том числе и наркотические) реже, чем взрослые [51]. Кроме того, в первые сутки с момента получения травмы (изолированного перелома костей конечностей) боль считают сильной около половины детей, в первые 48 ч — каждый третий ребенок [52]. При этом около 45% таких детей получали при поступлении ибупрофен, 26% — комбинацию ацетаминофена и кодеина в среднем в течение 3 дней. Российских данных о частоте применения ибупрофена (или других анальгетиков) у детей с переломами нет.

Следует обратить внимание, что адекватного контроля боли в первые сутки после введения ибупрофена удается достичь чуть более чем у половины детей с переломами костей [45]. Этот факт указывает на необходимость поиска эффективной комбинации ибупрофена с препаратом другой фармакологической группы. Однако первое такое исследование продемонстрировало, что на фоне применения комбинации ибупрофена с полусинтетическим опиоидом (оксикодон) чаще возникали побочные эффекты, чем при применении только ибупрофена [48]. Дальнейшие исследования в этой области весьма актуальны.

Заключение

Обзор результатов исследований, в которых изучалась эффективность ибупрофена показал, что препарат, по сравнению с плацебо, предупреждает возникновение боли и снижает ее интенсивность в последующем — после проведения ряда хирургических вмешательств или оказания стоматологической помощи. Не обнаружено принципиальных различий в профилактической эффективности ибупрофена и ацетаминофена при их однократном назначении. Однако при продолжительном применении эффективность ибупрофена, предположительно, выше. Профилактическая эффективность ибупрофена, назначаемого с целью предупреждения осложнений, возникающих на фоне вакцинаций, требует дальнейшего изучения. Обоснованность применения ибупрофена для купирования боли у детей не вызывает сомнений. Анальгетический эффект препарата подтвержден во всех исследованиях с плацебо у больных с мигренью и ЛОР-заболеваниями. В последние годы доказана обоснованность применения ибупрофена в травматологической практике, в том числе и у детей с неосложненными переломами конечностей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms (second ed.). — Seattle: IASP Press, 1994. — 212 p.
2. Клипинина Н.В. Некоторые особенности восприятия и переживания боли детьми: взгляд психолога // РМЖ. — 2007; 15 (1): 3–7.
3. Van Dijk A., McGrath P.A., Pickett W., VanDenKerkhof E.G. Pain prevalence in nine- to 13-year-old schoolchildren // Pain Res Manag. — 2006; 11: 234–240.
4. Perquin C.W., Hazebroek-Kampschreur A.A., Hunfeld J.A. et al. Pain in children and adolescents: a common experience // Pain. — 2000; 87: 51–58.
5. Merlijn V.P., Hunfeld J.A., van der Wouden J.C. et al. Psychosocial factors associated with chronic pain in adolescents // Pain. — 2003; 101: 33–43.
6. Slade G.D. Epidemiology of dental pain and dental caries among children and adolescents // Community Dent Health. — 2001; 18 (4): 219–227.
7. McGrath P. Chronic pain in children. In: Crombie I., Linton S., LeResche L., Von Korff M., editors. Epidemiology of Pain. — Seattle: IASP Press, 1999. — P. 81–102.
8. Goes P.S., Watt R.G., Hardy R., Sheiham A. Impacts of dental pain on daily activities of adolescents aged 14–15 years and their families // Acta Odontol Scand. — 2008; 66 (1): 7–12.
9. Walker S.M. Pain in children: recent advances and ongoing challenges // BJA. — 2008; 101 (1): 101–110.
10. Lee B.O., Chaboyer W., Wallis M. Predictors of health-related quality of life 3 months after traumatic injury // J. Nurs. Scholarsh. — 2008; 40 (1): 83–90.
11. Vetter T.R. A clinical profile of a cohort of patients referred to an anesthesiology-based pediatric chronic pain medicine program // Anesth Analg. — 2008; 106 (3): 786–794.
12. Vannatta K., Getzoff E.A., Gilman D.K. et al. Friendships and social interactions of school-aged children with migraine // Cephalalgia. — 2008; 28 (7): 734–743.
13. Melzack R., Wall P.D. Pain mechanisms: a new theory // Science. — 1965; 150 (699): 971–979.
14. Lesko S.M., Mitchell A.A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial // JAMA. — 1995; 273 (12): 929–933.
15. Southey E.R., Soares-Weiser K., Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever // Curr. Med. Res. Opin. — 2009; 25 (9): 2207–2222.
16. Perrott D.A., Piira T., Goodenough B., Champion G.D. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2004; 158 (6): 521–526.

ВОЗВРАЩАЯ РАДОСТЬ НОВЫХ ОТКРЫТИЙ...

Препарат первого выбора при лечении жара и боли у детей*

- Разрешен для детей с **3 месяцев** без рецепта врача
- Предназначен для снижения температуры тела
- Применяется при головной боли, мигрени, зубной боли, боли в ушах и горле, боли при растяжениях и ушибах
- Без сахара, алкоголя и красителей
- Действует до **8 часов**



Нурофен® для детей.
Помогает избавиться от боли и жара.



* Методические рекомендации ФГУ "Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий". Одобрено и рекомендовано "Российской ассоциацией педиатрических центров", 2008.



Реклама. Товар сертифицирован. Рег. уг. П N014745/01, ЛСР-006017/08
03.11.10. ООО "Рекитт Бенкизер Хэлскэр", 115114, г. Москва, ул. Кожевническая, г.14. Телефон горячей линии: 8-800-505-1-500

17. Pierce C.A., Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review // *Ann Pharmacother.* — 2010; 44 (3): 489–506.
18. Gunner K.B., Smith H.D., Cromwell P.F., Yetman R.J. Practice guideline for diagnosis and management of migraine headaches in children and adolescents: Part One // *J. Pediatr. Health. Care.* — 2007; 21 (5): 327–332.
19. Macintyre P.E., Schug S.A., Scott D.A. APM: SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute pain management: Scientific Evidence (3rd edition). — Melbourne, 2010. — 540 p.
20. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute pain management: Scientific Evidence (2nd Edn). — Melbourne: Australian and New Zealand College of Anaesthetists, 2005.
21. Maunuksela E.L., Ryhanen P., Janhunen L. Efficacy of rectal ibuprofen in controlling postoperative pain in children // *Can. J. Anaesth.* — 1992; 39 (3): 226–230.
22. Kokki H., Hendolin H., Maunuksela E.L. et al. Ibuprofen in the treatment of postoperative pain in small children. A randomized double-blind-placebo controlled parallel group study // *Acta Anaesthesiol Scand.* — 1994; 38 (5): 467–472.
23. Viitanen H., Tuominen N., Vaaranen H. et al. Analgesic efficacy of rectal acetaminophen and ibuprofen alone or in combination for paediatric day-case adenoidectomy // *Br. J. Anaesth.* — 2003; 91 (3): 363–367.
24. Primosch R.E., Nichols D.L., Courts F.J. Comparison of preoperative ibuprofen, acetaminophen, and placebo administration on the parental report of postextraction pain in children // *Pediatr Dent.* — 1995; 17 (3): 187–191.
25. Bernhardt M.K., Southard K.A., Batterson K.D. et al. The effect of preemptive and/or postoperative ibuprofen therapy for orthodontic pain // *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* — 2001; 120 (1): 20–27.
26. Salmassian R., Oesterle L.J., Shellhart W.C., Newman S.M. Comparison of the efficacy of ibuprofen and acetaminophen in controlling pain after orthodontic tooth movement // *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* — 2009; 135 (4): 516–521.
27. Derkay C.S., Wadsworth J.T., Darrow D.H. et al. Tube placement: a prospective, randomized double-blind study // *Laryngoscope.* — 1998; 108 (1): 97–101.
28. Bennie R.E., Boehringer L.A., McMahon S. et al. Postoperative analgesia with preoperative oral ibuprofen or acetaminophen in children undergoing myringotomy // *Paediatr Anaesth.* — 1997; 7 (5): 399–403.
29. Jackson L.A., Dunstan M., Starkovich P. et al. Prophylaxis with acetaminophen or ibuprofen for prevention of local reactions to the fifth diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis vaccination: a randomized, controlled trial // *Pediatrics.* — 2006; 117 (3): 620–625.
30. Manley J., Taddio A. Acetaminophen and ibuprofen for prevention of adverse reactions associated with childhood immunization // *Ann Pharmacother.* — 2007; 41 (7): 1227–1232.
31. Bird S.E., Williams K., Kula K. Preoperative acetaminophen vs ibuprofen for control of pain after orthodontic separator placement // *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* — 2007; 132 (4): 504–510.
32. Gazal G., Mackie I.C. A comparison of paracetamol, ibuprofen or their combination for pain relief following extractions in children under general anaesthesia: a randomized controlled trial // *Int. J. Paediatr Dent.* — 2007; 17 (3): 169–177.
33. St Charles C.S., Matt B.H., Hamilton M.M., Katz B.P. A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient // *Otolaryngol Head Neck Surg.* — 1997; 117 (1): 76–82.
34. Harley E.H., Dattolo R.A. Ibuprofen for tonsillectomy pain in children: efficacy and complications // *Otolaryngol Head Neck Surg.* — 1998; 119 (5): 492–496.
35. Bradley R.L., Ellis P.E., Thomas P. et al. A randomized clinical trial comparing the efficacy of ibuprofen and paracetamol in the control of orthodontic pain // *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* — 2007; 132 (4): 511–517.
36. Moore P.A., Acs G., Hargreaves J.A. Postextraction pain relief in children: a clinical trial of liquid analgesics // *Int. J. Clin. Pharmacol Ther Toxicol.* — 1985; 23 (11): 573–577.
37. McGaw T., Raborn W., Grace M. Analgesics in pediatric dental surgery: relative efficacy of aluminum ibuprofen suspension and acetaminophen elixir // *ASDC J. Dent. Child.* — 1987; 54 (2): 106–109.
38. Evers S., Rahmann A., Kraemer C. et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen // *Neurology.* — 2006; 67 (3): 497–499.
39. Lewis D.W., Kellstein D., Burke B. et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine headache // *Headache.* — 2002; 42: 780–786.
40. Hamalainen M.L., Hoppu K., Valkeila E. et al. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study // *Neurology.* — 1997; 48: 102–107.
41. Bertin L., Pons G., d'Athis P. et al. Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children // *J. Pediatr.* — 1991; 119 (5): 811–814.
42. Schachtel B.P., Thoden W.R. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children // *Clin. Pharmacol Ther.* — 1993; 53 (5): 593–601.
43. Bertin L., Pons G., d'Athis P. et al. A randomized, double-blind, multicenter controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 1996; 10 (4): 387–392.
44. Shepherd M., Aickin R. Paracetamol versus ibuprofen: a randomized controlled trial of outpatient analgesia efficacy for paediatric acute limb fractures // *Emerg. Med. Australas.* — 2009; 21 (6): 484–490.
45. Clark E., Plint A.C., Correll R. et al. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma // *Pediatrics.* — 2007; 119 (3): 460–467.
46. Drendel A.L., Gorelick M.H., Weisman S.J. et al. A randomized clinical trial of ibuprofen versus acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain // *Ann. Emerg. Med.* — 2009; 54 (4): 553–560.
47. Friday J.H., Kanegaye J.T., McCaslin I. et al. Ibuprofen provides analgesia equivalent to acetaminophen-codeine in the treatment of acute pain in children with extremity injuries: a randomized clinical trial // *Acad. Emerg. Med.* — 2009; 16 (8): 711–716.
48. Koller D.M., Myers A.B., Lorenz D., Godambe S.A. Effectiveness of oxycodone, ibuprofen, or the combination in the initial management of orthopedic injury-related pain in children // *Pediatr Emerg. Care.* — 2007; 23 (9): 627–633.
49. Silver S., Gano D., Gerretsen P. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy // *J. Paediatr. Child. Health.* — 2008; 44 (1–2): 3–9.
50. Rabbie R., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2010; 10: CD008039.
51. Brown J.C., Klein E.J., Lewis C.W. et al. Emergency department analgesia for fracture pain // *Ann. Emerg. Med.* — 2003; 42: 197–205.
52. Drendel A.L., Lyon R., Bergholte J. et al. Outpatient pediatric pain management practices for fractures // *Pediatr. Emerg. Care.* — 2006; 22: 94–99.