

В.А. Кельцев, Л.И. Гребенкина

Самарский государственный медицинский университет

Опыт применения ибупрофена у детей и подростков, больных ювенильным идиопатическим артритом

ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ И ОСЛОЖНЕНИЙ ПРЕПАРАТОВ ИБУПРОФЕН, НИМЕСУЛИД, ДИКЛОФЕНАК У 286 ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ. ПОКАЗАНО, ЧТО ПРЕПАРАТЫ ОКАЗЫВАЛИ СХОДНЫЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ. ОДНАКО НАИМЕНЬШИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ОТМЕЧАЛИСЬ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИБУПРОФЕНА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ, ДЕТИ И ПОДРОСТКИ, НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИБУПРОФЕН.

Контактная информация:

Кельцев Владимир Алексеевич,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской
педиатрии Самарского государственного
медицинского университета

Адрес: 443099, Самара,
ул. Чапаевская, д. 89,
тел. (846) 268-89-95

Статья поступила 18.04.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

92

Одной из актуальных проблем ревматологии являются ювенильные артриты (ЮА) — хронические воспалительные заболевания суставов. Это обусловлено ростом их распространенности, выраженным ухудшением качества жизни, высоким уровнем инвалидизации, социально-экономическими потерями для общества. В настоящее время, в связи с отсутствием этиотропного лечения ювенильного идиопатического артрита, сложной и нерешенной проблемой детской ревматологии является выбор оптимального индивидуализированного лечения для каждого конкретного больного с учетом всех возможных факторов, определяющих пути развития заболевания у ребенка. Основой лечения болевого синдрома при артритах у детей в настоящее время являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые в большинстве случаев обеспечивают более выраженный обезболивающий эффект, чем ненаркотические анальгетики и способны оказывать не только симптоматическое, но и патогенетическое лечебное действие путем модулирования системы цитокинов и повышения уровня ингибиторов протеолитических ферментов [1–4].

Механизм действия НПВП обусловлен подавлением синтеза простагландинов за счет снижения активности циклооксигеназы (ЦОГ), что во многом обеспечивает противовоспалительное, жаропонижающее и обезболивающее действие. Источником простагландинов является арахидоновая кислота, образующаяся из фосфолипидов клеточной мембраны. У здоровых детей активность процессов метаболизма арахидоновой кислоты определяется физиологическими потребностями организма в простагландинах, простациклинах, тромбоксане и лейкотриенах. Выделяют 2 изофермента ЦОГ. ЦОГ-1 функционирует в обычных условиях, направляя процессы метаболизма арахидоновой кислоты на образование простагландинов, необходимых для выполнения физиологических функций организма (цитопротекторное воздействие на слизистую оболочку желудка, функциональную активность тромбоцитов, микроциркуляторный кровоток и др.). ЦОГ-2 образуется только при воспалительных процессах под влиянием цитокинов.

V.A. Keltsev, L.I. Grebenkina

Samara State Medical University

Experience of application ibuprofen in children and the adolescent sick juvenile idiopathic of the arthritis

RESULTS OF RESEARCH OF ANTI-INFLAMMATORY ACTION AND COMPLICATIONS OF PREPARATIONS IBUPROFEN, NIMESULID, DICLOFENAC SODIUM ARE SUBMITTED AT TREATMENT OF CHILDREN AND THE ADOLESCENT SUFFERED FROM JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS DURING THE SHARP PERIOD OF DISEASE. PREPARATIONS RENDER SIMILAR ANTI-INFLAMMATORY EFFECT AT THE GIVEN DISEASE. HOWEVER THE LEAST ADVERSE EFFECTS ARE REVEALED AT IBUPROFEN, THAT IS VERY IMPORTANT AT TREATMENT OF CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC OF AN ARTHRITIS.

KEY WORDS: JUVENILE IDIOPATHIC AN ARTHRITIS, CHILDREN AND ADOLESCENT, NOT STEROID ANTI-INFLAMMATORY PREPARATIONS, IBUPROFEN.

При лихорадке наблюдается усиление метаболизма арахидоновой кислоты. В результате действия токсинов, микроорганизмов, ферментов активизируется фосфолипаза А₂, обеспечивающая повышенное разрушение фосфолипидов клеточных мембран и образование арахидоновой кислоты. В результате действия цитокинов в зонах воспаления синтезируется ЦОГ-2 и активизируется липооксигеназа, что приводит к накоплению в местах повреждения простагландинов и лейкотриенов. В воспаленных тканях повышается высвобождение брадикинина, гистамина, свободных радикалов кислорода, оксида азота из фагоцитов и увеличивается чувствительность болевых рецепторов [5, 6].

Блокада ЦОГ-2 нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами обуславливает уменьшение образования простагландинов. Снижение концентрации простагландинов в месте повреждения приводит к уменьшению образования брадикинина, гистамина, эндогенных пирогенов и других биологически активных веществ, радикалов кислорода и оксида азота. В результате отмечается снижение активности воспалительного процесса и болевой рецепции. Блокада НПВП циклооксигеназы в ЦНС сопровождается уменьшением концентрации простагландинов в цереброспинальной жидкости, нормализацией температуры тела и анальгезирующим эффектом. Среди первых нестероидных противовоспалительных средств применялись салицилаты (ацетилсалициловая кислота), производные пирозолона (анальгин, амидопирин), индола (индометацин), антрапиловой (мефенамовая кислота), пропионовой (ибупрофен) и фенилуксусной (диклофенак натрия) кислот, оксикамов (пироксикам) и анилина (фенацетин, парацетамол). Широкое распространение получили препараты растительного (кора ивы) и синтетического (аспирин) происхождения.

Однако использование ацетилсалициловой кислоты нередко приводит к развитию острой жировой дистрофии печени, синдрома Рейе, аллергии, поражению кожи, почек, суставов, ЦНС и др. Одними из грозных осложнений, развивающихся на фоне применения ацетилсалициловой кислоты, являются аспириновая астма и синдром бронхиальной обструкции. При приеме ацетилсалициловой кислоты нередко наблюдаются признаки нарушения свертываемости крови, повышается проницаемость сосудистой стенки, развиваются тромбоцитопатии с геморрагическим синдромом. В основе нарушений в системе гемостаза лежит ингибирование агрегации тромбоцитов и антагонизм по отношению к витамину К, необходимому для активации протромбина, проконвертина, IX и X факторов свертывания крови, поддержки структуры сосудистой стенки. «Нурофен для Детей» (ибупрофен, Boots Healthcare International, Великобритания) — современное жаропонижающее и обезболивающее средство. Препарат был разработан в 1962 г. как альтернатива ацетилсалициловой кислоте — основному НПВП, имевшемуся в то время. Впервые ибупрофен был зарегистрирован в Англии в 1968 г. и в настоящее время используется более чем в 30 странах мира под запатентованным названием. В 1980-х годах в ряде стран, включая США и Великобританию, ибупрофен был внедрен в педиатрическую практику и применяется, в том числе и в России, у детей с 6 мес как безрецептурный препарат и с 3 мес по рекомендации врача.

Ибупрофен — производное пропионовой кислоты с жаропонижающим и обезболивающим и противовоспалительным действием, является активным ингредиентом препарата «Нурофен для Детей». Препарат выпускается в виде суспензии с приятным вкусом, во флаконах по 100 мл с удоб-

ным мерным шприцем, каждые 5 мл препарата содержат 100 мг ибупрофена, в виде пакетиков, по 5 мл суспензии в каждом пакетике, таблеток, драже.

Ибупрофен ингибирует синтез ЦОГ-2 (в большей степени) и ЦОГ-1 (в меньшей степени), тем самым предотвращает синтез простагландинов — медиаторов боли, температурной реакции и воспаления.

Ингибирование данного фермента происходит не только на уровне ЦНС, но и локально, непосредственно в очаге воспаления.

При пероральном приеме препарат частично всасывается в желудке, а затем полностью всасывается в тонкой кишке. Ибупрофен связывается с белками плазмы в среднем на 90% и метаболизируется в печени без образования активных метаболитов, что очень важно при случайной передозировке препарата (в доступной литературе нет данных о летальных случаях при передозировке). Выводится с мочой — 90% в виде метаболитов и 10% с калом.

Ибупрофен вызывает быстрое и эффективное снижение высокой температуры тела. Полагают, что жаропонижающее действие ибупрофена возникает вследствие подавления синтеза простагландинов в ЦНС, что ведет к нормализации уровня терморегуляции в гипоталамусе и, таким образом, способствует уменьшению лихорадки. Обычно ибупрофен начинает оказывать свое жаропонижающее действие в течение 30 мин с момента приема, хотя у некоторых пациентов температура тела снижается уже в течение 15 мин.

Простагландины являются посредниками ответной реакции на боль, активируя чувствительность болевых рецепторов к болевому стимулу. Ибупрофен ослабляет боль посредством подавления ферментов ЦОГ, что приводит к подавлению образования простагландинов в области воспаления. Это снижает гипералгезивное действие простагландинов на болевые рецепторы, уменьшает воспалительную реакцию и возникающее при этом поражение тканей. Учитывая вышеизложенное, было проведено настоящее исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата ибупрофен у детей, больных ювенильным идиопатическим артритом.

Под наблюдением находилось 286 детей, в возрасте от 2 до 10 лет с олиго- и полиартикулярными вариантами ювенильного идиопатического артрита, с длительностью заболевания от 3 до 18 мес, 0–II рентгенологической стадией, I–III степенью активности. Диагноз «ювенильный идиопатический артрит» устанавливается в соответствии с международной классификацией и номенклатурой ЮИА, принятой в Дурбане в 1997 г. [5, 7]. В исследование включались дети с суставными вариантами заболевания с олигоартритом (число пораженных суставов ≤ 4) и полиартритом (число пораженных суставов ≥ 5). Персистирующий олигоартрит преобладал в младшей и средней возрастных группах и протекал на фоне высокой и умеренной активности воспалительного процесса с преимущественным поражением средних суставов нижних конечностей. Дети предъявляли жалобы на боли в суставах, ограничения при ходьбе, утреннюю скованность, слабость, недомогание, повышение температуры тела.

Распространяющийся олигоартрит преобладал в старшей возрастной группе и протекал со средней и минимальной активностью воспалительного процесса с преимущественным поражением средних и крупных суставов, с последующим вовлечением в патологический процесс мелких суставов.

Все больные были разделены на 3 группы: в основную вошло 86 больных, лечившихся ибупрофеном, в первую группу сравнения — 120 больных, которые получали диклофенак натрия и в третью группу сравнения — 80 больных, лечившихся нимесулидом.

Всем больным проводилось традиционное в ревматологии клинико-лабораторное обследование. Все больные получали болезньюмодифицирующие противовоспалительные препараты: метотрексат, циклоспорин, сульфасалазин. Длительность терапии иммунодепрессантами до назначения ибупрофена составляла не менее 3 мес все группы были сопоставимы по полу-возрастному составу и тяжести клинических проявлений.

Эффективность препаратов оценивали на основании динамики показателей активности суставного синдрома. Оценку боли в суставах проводили по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в мм, длительность утренней скованности определялась в минутах. Также высчитывался индекс припухлости и суставной индекс. Температуру оценивали над всеми пораженными суставами и принимали за положительную оценку повышение местной температуры хотя бы над одним суставом. Ограничение движений в суставах определялось в процентах от полного объема в градусах.

Безопасность и переносимость ибупрофена оценивались следующими критериями:

- ◆ Общее число побочных эффектов у больных.
- ◆ Число побочных эффектов, потребовавших отмены препарата.
- ◆ Индивидуальная оценка переносимости препарата больным или его родителями.

Суточная доза ибупрофена не превышала 30 мг/кг массы тела ребенка. Диклофенак назначался в дозировке 2–3 мг/кг в сут, нимесулид — 3–5 мг/кг массы тела в сут. Эффективность лечения оценивалась через три недели от начала терапии (табл. 1).

Анализ эффективности нимесулида и диклофенака натрия показал, что у всех больных, включенных в исследование, снижение активности суставного синдрома отмечалось к третьей неделе лечения. У детей статистически значимо уменьшался болевой синдром в покое, наблюдалась тенденция к уменьшению выраженности боли при движении и при пальпации, а также припухлости суставов. Длительность утренней скованности сократилась в среднем в 7 раз, что значительно улучшило самочувствие больных. Статистически значимых различий в терапевтическом эффекте в трех исследуемых группах больных не было (табл. 1–3).

Таблица 1. Динамика показателей суставного синдрома у больных, лечившихся ибупрофеном, (n = 86)

Показатель	До начала терапии	Через 1 нед	Через 2 нед	Через 3 нед
Боль в покое (ВАШ, мм)	20,15 ± 5,67	11,18 ± 8,54	8,56 ± 5,64	4,54 ± 1,28*
Боль при движении (ВАШ, мм)	40,56 ± 13,54	27,45 ± 12,33	21,54 ± 11,41	12,89 ± 11,54
Боль при пальпации (ВАШ, мм)	27,82 ± 13,54	17,47 ± 10,57	17,44 ± 11,53	14,01 ± 5,90
Утренняя скованность (мин)	62,33 ± 11,51	30,32 ± 11,44	16,54 ± 6,43*	8,62 ± 3,45*
Выраженность припухлости (баллы)	2,88 ± 0,58	2,11 ± 0,48	1,61 ± 0,53	1,26 ± 0,48*

Примечание:

* — $p \leq 0,05$.

Таблица 2. Динамика показателей суставного синдрома у больных, лечившихся нимесулидом, (n = 120)

Показатель	До начала терапии	Через 1 нед	Через 2 нед	Через 3 нед
Боль в покое (ВАШ, мм)	21,41 ± 6,51	12,14 ± 7,42	9,34 ± 6,11	2,11 ± 1,23*
Боль при движении (ВАШ, мм)	39,32 ± 14,31	28,45 ± 11,63	22,46 ± 12,31	11,32 ± 8,12
Боль при пальпации (ВАШ, мм)	26,71 ± 13,23	18,57 ± 11,63	18,32 ± 12,44	13,67 ± 7,55
Утренняя скованность (мин)	61,21 ± 11,61	31,22 ± 12,32	18,11 ± 8,12*	8,45 ± 3,21*
Выраженность припухлости (баллы)	2,58 ± 0,44	2,21 ± 0,38	1,71 ± 0,46	1,23 ± 0,34

Примечание:

* — $p \leq 0,05$.

Таблица 3. Динамика показателей суставного синдрома у больных, лечившихся диклофенаком натрия, (n = 80)

Показатель	До начала терапии	Через 1 нед	Через 2 нед	Через 3 нед
Боль в покое (ВАШ, мм)	21,31 ± 5,42	11,32 ± 7,42	8,32 ± 5,37	3,32 ± 1,65*
Боль при движении (ВАШ, мм)	40,14 ± 12,29	29,43 ± 12,56	20,54 ± 11,22	12,56 ± 7,34
Боль при пальпации (ВАШ, мм)	27,67 ± 14,34	17,65 ± 12,42	17,41 ± 10,46	14,11 ± 6,67
Утренняя скованность (мин)	62,29 ± 10,32	29,19 ± 11,31	17,46 ± 7,13*	8,87 ± 3,34*
Выраженность припухлости (баллы)	2,78 ± 0,32	2,11 ± 0,36	1,18 ± 0,53	1,28 ± 0,46*

Примечание:

* — $p \leq 0,05$.

НУРОФЕН®
 ДЛЯ ДЕТЕЙ
 ИБУПРОФЕН




2 Вкуса! клубника или апельсин

- Для детей от 3-х месяцев*
- Предназначен для снижения повышенной температуры тела
- Применяется при головной боли и мигрени, зубной боли, боли в ушах и горле, боли при растяжениях и других видах боли
- Облегчение состояния при постиммунизационной лихорадке
- Без сахара, алкоголя и красителей
- Удобство дозировки и облегчение приема лекарства даже для самых маленьких и капризничающих детей

**Облегчение жара, боли
 и... жизни родителей**



На правах рекламы.
 Товар сертифицирован.

www.nurofen.ru

*Применение препарата у детей от 3 до 6 месяцев возможно только под контролем врача.

Оценка частоты развития побочных эффектов трех исследуемых препаратов также проводилась через три недели после начала терапии (табл. 4). Наибольшее число нежелательных эффектов выявлено при лечении диклофенаком натрия и нимесулидом, наименьшее — ибупрофеном. Однако эти осложнения не требовали отмены препарата, при снижении исходной дозы побочные эффекты, как правило, исчезали. Лишь у трех больных, получавших в качестве противовоспалительных препаратов нимесулид и диклофенак натрия, пришлось провести замену препа-

рата в связи с повышением активности печеночных ферментов.

Таким образом, проведенное исследование показало, что ибупрофен не уступает по эффективности «классическим» НПВП, обладает меньшей токсичностью в отношении желудочно-кишечного тракта, печеночных клеток и реже вызывает аллергические реакции у больных, легко дозируется и может с успехом применяться для достижения противовоспалительного эффекта у больных ювенильным идиопатическим артритом.

Таблица 4. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ювенильным идиопатическим артритом

Препарат	Число больных	Осложнения					
		тошнота	рвота	боли в животе	диарея	сыпь на коже	высокий уровень АЛТ и АСТ
Ибупрофен	86	4	1	5	2	2	–
Нимесулид	120	11	3	9	6	6	1
Диклофенак натрия	80	15	5	21	8	14	2
Всего	286	30	9	35	16	22	3

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита // Серия. Аутоиммунные болезни. — М., 2002. — 130 с.
2. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Шувалова М.П., Сырцова Л.Е. Проблемы ревматических болезней у детей в Российской Федерации // Рос. педиатр. журн. — 2003. — № 5. — С. 4–10.
3. Кельцев В.А. Ювенильный идиопатический артрит. — Самара, 2005. — 214 с.
4. Кельцев В.А. Заболевания сердечно-сосудистой системы у детей и подростков. — Самара, 2005. — 220 с.
5. Геппе Н.А., Зайцева О.В. Представления о механизмах лихорадки у детей и принципах жаропонижающей терапии // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 1. — С. 31–37.
6. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Лихорадка у детей. Рациональный выбор жаропонижающих лекарственных средств. — М., 2000. — 66 с.

Информация для педиатров



Консультативно-диагностический центр (КДЦ) для детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН оказывает полный спектр консультативных и лабораторно-инструментальных медицинских услуг для жителей Москвы, Московской области, России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Обследование и лечение детей и подростков в КДЦ осуществляют врачи 28 специальностей (аллергологи-иммунологи, дерматологи, неонатологи, гастроэнтерологи, кардиологи, ревматологи, нефрологи, урологи, гинекологи, психоневрологи, ЛОР-врачи, хирурги, стоматологи и др.).

В КДЦ проводится широкий спектр функциональных методов обследования у детей с рождения до 18 лет. Отделение инструментальных и лабораторных методов исследований располагает новейшей аппаратурой для проведения магнитно-резонансной

томографии (МРТ), денситометрии, ультразвуковых исследований всех видов, электроэнцефалографии (в том числе с длительным видеонаблюдением), суточного мониторинга артериального давления, определения функции внешнего дыхания и др.

На базе Консультативно-диагностического центра успешно функционирует отделение стационарозамещающих технологий, в составе которого открыт Центр семейной вакцинопрофилактики. Отделение стационарозамещающих технологий (ОСЗТ) — уникальное многопрофильное отделение дневного пребывания пациентов. Именно здесь дети с различными социально-значимыми болезнями могут получить высококвалифицированную консультативную и лечебную помощь и в сжатые сроки пройти полное общеклиническое и специализированное обследование, не разлучаясь с родителями и не нарушая повседневного графика своей жизни. А родителям детей без выраженных отклонений в состоянии здоровья, особенно младшего возраста, помогут правильно подобрать питание, составить индивидуальные программы наблюдения специалистов, проведения вакцинаций, психологического тренинга. Индивидуально подобранная терапия, возможность регулярного наблюдения специалистами отделения, образовательные программы для родителей, — все это является залогом успешного лечения детей и подростков, обеспечения им и их семьям высокого качества жизни.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел: регистратура — (495) 967-14-20, 134-03-64, 798-26-51, кабинет МРТ — (495) 134-10-65, ОСЗТ — (495) 134-03-92, Центр вакцинопрофилактики — (495) 134-20-92 Интернет-сайт: www.kdcenter.ru, www.nczd.ru.