

Сравнительная оценка эффективности и безопасности парацетамола и ибупрофена у детей и беременных женщин

Е. А. Ушкалова, Т. С. Илларионова, О. Л. Романова

Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия

Ненаркотические анальгетики и НПВС — наиболее часто назначаемые лекарственные препараты, в том числе беременным женщинам и детям. Ибупрофен является эффективным и безопасным анальгетиком-антипиретиком в педиатрии, не уступающим или превосходящим по силе действия парацетамол и оказывающим более продолжительный эффект. Благодаря наличию противовоспалительного действия показания к применению ибупрофена у детей шире, чем к назначению парацетамола. Ибупрофен может быть безопасной альтернативой парацетамолу и у беременных женщин в первые два триместра беременности, а в III триместре беременности, особенно после 31-й недели, его применения необходимо избегать.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: парацетамол, ибупрофен, НПВС, ненаркотические анальгетики, беременность, педиатрия, безопасность.

Неопиоидный анальгетик парацетамол и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) относятся к числу наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов, в том числе детям и беременным женщинам. У данных групп пациентов особое значение имеет безопасность лекарственных средств (ЛС), поэтому им необходимо назначать наиболее хорошо изученные препараты. К сожалению, выбор таких препаратов крайне ограничен, так как 75 % ЛС, находящихся на мировом фармацевтическом рынке, никогда не изучались в клинических исследованиях у детей, а сведения о безопасности применения у беременных женщин отсутствуют более чем для 80 % ЛС мирового фармацевтического рынка [1, 2].

Беременным женщинам и детям для облегчения лихорадки и боли чаще всего назначают простой (неопиоидный) анальгетик — парацетамол и препарат из группы НПВС — ибупрофен.

Для безрецептурного применения у детей в большинстве зарубежных стран разрешены только парацетамол и ибупрофен. Эти два препарата в связи с благоприятным соотношением эффективность/безопасность рекомендует и Всемирная организация здравоохранения.

Использование других неопиоидных анальгетиков в педиатрии ограничено из-за опасности развития серьезных побочных эффектов. В частности, применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) у детей с вирусными заболеваниями сопряжено с риском развития синдрома Рея — редкого серьезного

осложнения, проявляющегося острой энцефалопатией и жировой дегенерацией печени. Первыми клиническими признаками синдрома Рея являются профузная рвота и различные неврологические нарушения, начиная от повышенной раздражительности и заканчивая комой и смертью. Энцефалопатия может сопровождаться значительным повышением (более чем в 3 раза) уровня аммония, АЛТ и АСТ в сыворотке крови. При биопсии печени определяются жировые изменения. Единственный диагностический признак — специфические изменения митохондрий в биоптате печени [3].

Ещё одним фактором, ограничивающим применение АСК не только у детей, но и у взрослых, является её выраженная желудочно-кишечная токсичность, проявляющаяся даже при применении препарата в низких (50–100 мг) дозах с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Кроме того, АСК способна вызывать нарушения свертываемости крови, повышать хрупкость сосудов, а у новорожденных — вытеснять билирубин из связи с белками плазмы, способствуя, таким образом, развитию билирубиновой энцефалопатии. У детей с гиперчувствительностью АСК может провоцировать развитие бронхоспазма.

Высокой токсичностью обладает и другая группа неопиоидных анальгетиков, по-прежнему широко применяемая в России, — производные пиразолона. Серьезным побочным эффектом препаратов этой группы является нарушение кроветворения с развитием такого тяжелого побочного эффекта, как

агранулоцитоз, который может приводить к летальному исходу.

Применение метамизола натрия (Анальгин) в настоящее время запрещено или резко ограничено более чем в 40 странах мира [4]. Согласно информации Шведского агентства медицинских продуктов, метамизол натрия вызывает агранулоцитоз с частотой 1:1439, что сходно с теми данными, которые были получены в 1950-х годах для амидопирина [5].

Вторым серьезным побочным эффектом метамизола является анафилактический шок. В ходе мониторинга побочных реакций, проведенного в больницах Германии, было показано, что сосудистый шок при применении метамизола наблюдается в 10 раз чаще, чем агранулоцитоз, причем бороться с ним крайне сложно, так как вследствие разрушения клеток сосудистого эндотелия, обусловленного гиперчувствительностью сосудов к препарату, артериальное давление не удается поднять ни с помощью кровезаменителей, ни сосудосуживающих препаратов [6]. В 30 – 50 % случаев анафилактический шок заканчивается летальным исходом.

Метамизол может вызывать и ряд других серьезных побочных эффектов, таких, как гепатит, альвеолит, интерстициональный нефрит, пневмония, тяжелые кожные реакции — синдромы Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) и Стивенса-Джонсона [7].

В настоящее время самым безопасным анальгетиком в педиатрии считается парацетамол. Однако при его применении существует риск развития серьезного побочного эффекта — поражения печени. Обычно гепатотоксичность препарата проявляется при передозировке, тем не менее описаны случаи гепатотоксических реакций и при приеме терапевтических доз. Несмотря на относительно невысокую токсичность, в странах, где он получил наиболее широкое применение, парацетамол занимает важное место в структуре лекарственно-обусловленной заболеваемости и смертности как среди взрослого населения, так и детей. В частности, по результатам исследований, проведенных в США с 1990 по 1998 г., было подсчитано, что по причине передозировки парацетамола ежегодно в отделениях неотложной помощи фиксируется 56 тыс. посещений, 26 тыс. госпитализаций и 458 летальных исходов, а с 1998 по 2005 г. парацетамол и его комбинация с гидрокодом заняли соответственно 5-е и 12-е места среди ЛС, применение которых наиболее часто ассоциируется с летальными исходами [8].

В педиатрии одна из наиболее часто встречаемых ошибок — непреднамеренная передозировка парацетамола вследствие назначения двух и более препаратов с разными торговыми названиями, содержащих данное действующее вещество [9]. Во

Франции в 2006 г. парацетамол был причиной 9,8 % непреднамеренных отравлений у детей в возрасте от 1 года до 4 лет [9].

В последнее время большое внимание уделяется ассоциации между применением парацетамола и повышенным риском развития бронхиальной астмы (БА) и других аллергических заболеваний, которая была выявлена многими фармакоэпидемиологическими исследованиями у взрослых и детей и подтверждена результатами недавно опубликованного метаанализа [10].

По результатам метаанализа, в который было включено 13 перекрестных исследований, четыре когортных и два исследования типа случай-контроль с участием в общей сложности 425 140 лиц разного возраста, в том числе беременных женщин, риск развития БА под влиянием парацетамола был достоверно выше и у взрослых, и у детей — отношение шансов для всех участников составило 1,63 (95 % ДИ; 1,46 – 1,77); для детей, принимавших препарат за год до установления диагноза БА — 1,60 (95 % ДИ; 1,48 – 1,74); для детей, принимавших его на первом году жизни — 1,47 (95 % ДИ; 1,36 – 1,56).

Более того, в фармакоэпидемиологических исследованиях прослеживается взаимосвязь между уровнем потребления парацетамола в разных регионах мира и распространенностью там БА, а также между тенденцией к повышению использования парацетамола в последние десятилетия и ростом заболеваемости БА [11]. Возможно, патогенез воспаления дыхательных путей и бронхообструкции, возникающих под влиянием парацетамола связан с оксидативным стрессом, развивающимся на фоне дефицита глутатиона в лёгких, и усилением ответа Т-хелперов второго типа, приводящего к увеличению продукции цитокинов и как следствие к развитию аллергических реакций [11].

Несмотря на накапливающуюся информацию, причинно-следственная связь между приемом парацетамола и развитием БА и других аллергических заболеваний остается недоказанной, по этому вопросу требуется проведение дополнительных исследований [10, 12].

Таким образом, несмотря на хорошую в целом переносимость парацетамола при его применении существует ряд потенциальных опасностей, одной из наиболее серьезных среди которых является передозировка. В этой связи в последнее время все большее внимание привлекает ибупрофен. В отличие от парацетамола он относится к группе НПВС и наряду с анальгезирующим и жаропонижающим действием оказывает противовоспалительный эффект, расширяющий область его применения.

Эффективность и безопасность ибупрофена у взрослых была доказана в многочисленных клинических исследованиях. По результатам метаанали-

за, в котором оценивалась роль различных НПВС в этиологии серьезных желудочно-кишечных осложнений, ибупрофен оказался наименее токсичным среди всех [13].

У детей эффективность ибупрофена при лихорадке изучена более чем в 120 клинических исследованиях, в большинстве из которых препаратом сравнения был парацетамол.

Согласно результатам метаанализа Perrott D. A. и соавт., включавшего 17 слепых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в педиатрии, ибупрофен в дозах 5 – 10 мг/кг превосходит по эффективности в качестве антипиретика парацетамол в дозах 10 – 15 мг/кг [14]. Превосходство ибупрофена в дозах 5 – 10 мг/кг над парацетамолом (10 – 12,5 мг/кг) было отмечено во все оцененные интервалы времени (через 2, 4 и 6 ч после приема препаратов) и оказалось особенно выраженным в период между 4 и 6 ч после начала лечения, когда степень эффекта ибупрофена более чем на 30 пунктов превосходила таковую препарата сравнения. При исключении из анализа исследований, в которых ибупрофен применяли в дозе 5 мг/кг, его преимущество перед парацетамолом становилось еще более выраженным — уровень эффекта был практически в 2 раза больше, чем у парацетамола. Когда величину жаропонижающего эффекта пересчитали на долю детей, у которых через 4 ч после введения однократной дозы препарата происходит снижение температуры тела, в группе ибупрофена она оказалась на 38 % выше, чем в группе парацетамола. Эти результаты совпали с результатами другого метаанализа, включавшего восемь контролируемых исследований (699 детей) и продемонстрировавшего преимущества ибупрофена перед парацетамолом как по силе, так и по продолжительности жаропонижающего действия. Практически ни в одном исследовании не было показано разницы в частоте каких-либо побочных эффектов между группами парацетамола и ибупрофена, в том числе со стороны ЖКТ и почек. Безопасность ибупрофена была убедительно продемонстрирована и в крупномасштабном рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем более 84 тыс. детей [15]. Аналогичные результаты получены в большом РКИ Boston University Fever Study, изучавшем риск серьезных побочных явлений при применении парацетамола и ибупрофена в качестве жаропонижающих средств у детей [15]. Не было выявлено статистически значимых различий между препаратами по показателям госпитализации вследствие серьезных побочных явлений в целом и госпитализации вследствие БА, а также частоты посещений врача в связи с болью в животе или диспепсией. При использовании обоих препаратов не отмечено клинически значимых нарушений функции почек. Одна-

ко риск посещений врача в связи с БА был значительно ($P = 0,02$) ниже при лечении ибупрофеном (3,0 %), чем парацетамолом (5,1 %).

В исследовании PITCH (Paracetamol plus Ibuprofen for the Treatment of Fever in Children) с участием детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет с лихорадкой от 37,8 до более 41,0 °C оценивалась возможность комбинированного применения парацетамола и ибупрофена в педиатрии. Согласно его результатам комбинация парацетамола (15 мг/кг) и ибупрофена (10 мг/кг) позволяет нормализовать температуру тела на 23 мин быстрее, чем один парацетамол, но не быстрее, чем ибупрофен [16]. Однако применение комбинации ассоциировалось с более длительным периодом без лихорадки в течение суток, чем монотерапия парацетамолом (разница в 4,4 ч) или ибупрофеном (2,5 ч). Число случаев возникновения побочных эффектов во всех трёх группах была одинакова. На основании полученных результатов исследователи рекомендовали начинать лечение детей младшего возраста с монотерапии ибупрофеном, а при необходимости рассмотреть возможность назначения его в комбинации с парацетамолом. Однако при применении комбинации в целях предотвращения передозировки они рекомендовали тщательно записывать время приема каждой дозы препаратов.

В ряде исследований сравнивали болеутоляющий эффект парацетамола и ибупрофена у детей и подростков. Метаанализ трех небольших, но адекватных по дизайну, сравнительных исследований этих препаратов выявил тенденцию к большей эффективности ибупрофена (4 – 10 мг/кг) по сравнению с парацетамолом (7 – 15 мг/кг) у детей с болью в горле и болью после экстракции зуба [14]. Оценка безопасности (на основании результатов 9 РКИ), проведенная в этом же метаанализе, не позволила выявить разницы между частотой возникновения нежелательных реакций при применении ибупрофена и парацетамола. При этом в обеих группах частота нежелательных реакций не отличалась от таковой в группе плацебо.

Ещё одной частой причиной назначения анальгетиков и НПВС детям и подросткам являются головные боли, тем не менее эффективность и безопасность безрецептурных анальгетиков и НПВС при применении по этому показанию изучены недостаточно. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании было показано, что у детей с мигренью через 2 ч после приема ибупрофена снижение боли наблюдается в 2 раза чаще, чем при применении парацетамола [18]. Результаты метаанализа (41 РКИ различных НПВС и парацетамола с участием взрослых и детей) показали, что в случае тензионной головной боли НПВС в целом превосходят по эффективности парацетамол [19]. Разницы в эффективности

различных НПВС не выявлено, однако авторы метаанализа рекомендовали отдавать предпочтение ибупрофену как наиболее безопасному препарату этой группы.

Согласно имеющимся данным, ибупрофен более эффективен при купировании травматических болей (включая переломы, ушибы, растяжения связок). Так, в РКИ с участием 336 детей с мышечно-скелетной травмой наиболее выраженное ослабление болевых ощущений в течение 60 мин наблюдалось в группе, получавшей ибупрофен в дозе 10 мг/кг (–24 мм по аналоговой шкале), в группах, получавших парацетамол в дозе 15 мг/кг и кодеин в дозе 1 мг/кг (–12 мм и –11 мм по аналоговой шкале, соответственно) [17]. Таким образом, по истечении 60 мин пациенты, принимавшие ибупрофен, получили адекватное обезболивание (–30 мм по аналоговой шкале) в отличие от пациентов из двух других групп. Между группами, принимавшими парацетамол и кодеин, достоверных различий не наблюдалось.

В последнем из опубликованных метаанализов (85 РКИ), оценивались эффективность и безопасность ибупрофена и парацетамола при использовании их в качестве анальгетиков (54 исследования) и антипиретиков (35 исследований) у детей и взрослых [20]. Данные о безопасности препаратов были получены из 66 исследований. Согласно заключению метаанализа, «ибупрофен так же или более эффективен, чем парацетамол, при лечении боли и лихорадки во взрослой и детской популяциях и равно безопасен с ним».

По итогам метаанализа 12 рандомизированных сравнительных клинических исследований применения парацетамола и ибупрофена в педиатрии для лечения лихорадки или боли было сделано заключение, что безопасность и переносимость этих препаратов у детей не отличается от таковой плацебо, в том числе в отношении побочных эффектов со стороны ЖКТ и почек [21]. Несмотря на относительную безопасность ибупрофена во избежание развития нежелательных реакций со стороны почек при его применении рекомендуется следить за потреблением ребенком жидкости и поддерживать адекватную гидратацию.

Частота развития побочных эффектов при применении парацетамола и ибупрофена в сравнительных исследованиях представлена в табл. 1.

Важным преимуществом ибупрофена перед парацетамолом в реальной медицинской практике является более широкий диапазон его терапевтического действия и меньшая токсичность при передозировке [23]. Hall A. H. и соавт. проанализировали 126 случаев передозировки ибупрофена [24]. У 81 % детей, принявших дозу препарата, в 10 раз превышающую терапевтическую, симптомы интоксикации полностью отсутствовали. Сходные результаты получены Volans G. и соавт. при анализе 1033 случаев передозировки препарата у пациентов разного возраста: в 65 % случаев токсические симптомы отсутствовали, в 18 % — наблюдались легкие симптомы и в 2 % — симптомы средней тяжести [25].

Анализируя сказанное, можно сделать вывод, что ибупрофен по крайней мере не уступает пара-

Таблица 1 | Частота развития побочных эффектов при применении ибупрофена и парацетамола у детей в дозах, рекомендованных для безрецептурного применения [22]

Число дней приема	Препарат	Доля пациентов с побочными эффектами, %	Число пациентов с побочными эффектами	Число пациентов в исследовании	Число побочных эффектов	Максимальный возраст, лет	Ссылка
<1	Ибупрофен	0	0	39	0	12	Schachtel & Thoden (1993)
<1	Парацетамол	0	0	38	0	12	Schachtel & Thoden (1993)
<1	Ибупрофен	0	0	20	0	12	Kauffman et al. (1992)
<1	Парацетамол	0	0	8	0	12	Kauffman et al. (1992)
<1	Ибупрофен	0	0	14	0	12	Moore et al. (1985)
<1	Парацетамол	0	0	11	0	12	Moore et al. (1985)
1	Ибупрофен	1	1	93	1		Van Esch et al. (1995)
1	Ибупрофен	18	6	34	6	4	Van Esch et al. (1995)
1	Парацетамол	22	8	36	8	4	Bertin et al. (1991)
2	Парацетамол	4	3	78	3	12	Bertin et al. (1991)
2	Парацетамол	3	2	60	2	12	Weippl et al. (1985 a)
2	Парацетамол	0	0	56	0	12	Weippl et al. (1985 b)
5	Парацетамол	0	0	32	0	15	Breese Hall et al. (1987)
5	Парацетамол	0	0	25	0	12	Thompson et al. (1987)

цетамолу по эффективности и безопасности в терапии лихорадки и легкой/умеренной боли у детей, а возможно, и превосходит его, оказывая кроме того более продолжительный эффект.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПАРАЦЕТАМОЛА И ИБУПРОФЕНА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Простые анальгетики и НПВС — самые широко применяемые безрецептурные препараты в период беременности. Препараты этой группы также следует подбирать с учётом критерия безопасности (табл. 2).

На протяжении всей беременности рекомендует- ся избегать приёма салицилатов, данные о терато- генном эффекте которых противоречивы. Извест- но, что применение больших доз салицилатов в I триместре беременности ассоциировано с повы- шенным числом случаев развития дефектов плода.

Согласно результатам метаанализа 22 исследова- ний, использование АСК в I триместре было связа- но с повышением относительного риска гастроши- зиса (незаращение передней брюшной стенки) [27]. Прием АСК в III триместре беременности уве- личивает риск кровоизлияний у новорожденных, приводит к снижению массы тела при рождении, удлиняет период гестации и родов, ассоциируется с повышенной перинатальной смертностью [27]. Применение АСК во время беременности возмож- но только по особым показаниям и в малых дозах (40 – 50 мг).

У беременных женщин в качестве препарата вы- бора для обезболивания и купирования лихорадки рассматривается парацетамол как ЛС, обладающее наиболее благоприятным соотношением «эффек-

тивность/безопасность» при приёме в терапевти- ческих дозах. При превышении рекомендуемых доз парацетамол может неблагоприятно влиять на плод, вызывая поражение печени и почек [28].

Анализ баз данных позволил предположить, что применение парацетамола в III триместре беремен- ности, возможно, повышает риск развития преэ- клампсии, а во II и III триместрах — тромбоэмбо- лии легочной артерии, тромбоза глубоких вен и преждевременных родов, но причинно-следствен- ная связь между применением парацетамола и эти- ми исходами не доказана и требует дальнейшего изучения [29, 30].

В последние годы было проведено достаточно много исследований, направленных на определе- ние риска развития аллергических заболеваний или БА у детей, чьи матери принимали парацета- мол во время беременности. Результаты этих ис- следований противоречивы, тем не менее, в боль- шинстве из них такая связь была выявлена. [31]. Кроме того, она подтверждается результатами про- цитированного уже метаанализа — отношение шансов развития БА и свистящего выдоха у ребен- ка при внутриутробном воздействии парацетамола составило 1,28 (95 % ДИ; 1,16 – 1,41) и 1,50 (95 % ДИ; 1,10 – 2,05) соответственно [10]. Имеются дан- ные о том, что повышенный риск возникновения симптомов БА у детей наблюдается только при применении парацетамола матерью в середине бе- ременности и на поздних (но не ранних) ее сроках [33, 34].

Некоторые эксперты считают, что назначение па- рацетамола во время беременности само по себе свидетельствует о наличии инфекционных и воспа- лительных заболеваний у матери, предрасполагаю-

Таблица 2 | Безопасность наиболее широко применяемых анальгетиков и НПВС в период беременности по классификации FDA [26]

МНН	Категория риска по классификации FDA (I/II/III триместры)	Факт проникновения через плаценту	Использование во время беременности
Ацетаминофен* (парацетамол)	В/В/В		Анальгетик выбора
Метамизол натрия	Применение в США запрещено	+	Не рекомендуется, противопоказан в I триместре и в последние шесть недель беременности**
Ацетилсалициловая кислота)	D/D/D	+	Не рекомендуется за исключением особых показаний
Диклофенак	В/В/D	+	С осторожностью, следует избегать в III триместре**
Ибупрофен	В/В/D	+	С осторожностью, следует избегать в III триместре**
Кетопрофен	В/В/D	+	С осторожностью, следует избегать в III триместре**
Напроксен	В/В/D	+	С осторожностью, следует избегать в III триместре**
Нимесулид	Не классифицирован	+	Следует избегать в III триместре**, в первых двух триместрах предпочтение следует отдавать препаратам категории В

* Приём парацетамола беременными женщинами ассоциирован с риском развития астмы, ринитов и экземы у ребёнка.

** Ассоциируется с олигогидроамнионом, преждевременным закрытием артериального протока с последующей персистирующей легочной гипертензией у новорожденного, нефротоксичностью у плода и перивентрикулярным кровоизлиянием.

ших к развитию аллергии у ребенка, и считают имеющиеся доказательства связи между приемом парацетамола во время гестации и заболеваемостью детей неубедительными [35]. Другие, напротив, предлагают внести соответствующие предостережения в инструкцию по медицинскому применению парацетамола и даже пересмотреть рекомендации по его использованию у отдельных групп беременных женщин [36, 37].

В ряде исследований был показан и повышенный риск развития некоторых врождённых аномалий при применении парацетамола даже в терапевтических дозах. Анализ данных 47 400 родившихся живыми мальчиков от одноплодной беременности, сведения о которых содержатся в датской базе данных the Danish National Birth Cohort, показал, что прием матерью во время беременности парацетамола на протяжении более 4 недель, особенно в I и II триместрах, может привести к умеренному повышению риска крипторхизма, в то время как применение АСК и ибупрофена с повышенным риском неполного опущения яичка в мошонку не ассоциировалось [38].

Наряду с парацетамолом для лечения лихорадки и боли во время беременности применяют и НПВС, среди которых наиболее хорошо изучен и безопасен ибупрофен. По классификации безопасности во время беременности FDA ибупрофен в I и II триместрах относится так же, как и парацетамол, к категории «В». В III триместре в связи с риском преждевременного закрытия артериального протока и как следствие развития лёгочной гипертензии, все НПВС, включая ибупрофен, отнесены к категории «D» — это означает, что их применение в данный период возможно только в ситуациях, когда существует серьезная угроза здоровью или жизни матери и отсутствуют альтернативные более безопасные методы лечения.

В исследованиях было показано, что применение ибупрофена в I триместре не ассоциировалось с повышенным риском врожденных дефектов, в том числе при применении в высоких дозах и даже в случаях передозировки [39, 40]. Полученные в двух обсервационных исследованиях данные о нарушении имплантации при регулярном использовании ибупрофена в I триместре беременности результатами других исследований не подтвердились [41].

Из-за риска преждевременного закрытия аортального протока все НПВС, включая ибупрофен, необходимо отменять до 32-й недели беременности, так как результаты метаанализа 12 РКИ подтвердили, что частота случаев преждевременного закрытия артериального протока при их применении в III триместре повышается по сравнению с применением плацебо или препаратов других групп в 15 раз [40, 41]. Развитие серьёзных ослож-

нений у новорожденных, в том числе преждевременное закрытие аортального протока, зависит от срока гестации, на котором применяют НПВС. Они редко возникают при приеме этих препаратов до 27-й недели беременности, а максимальный риск существует при их назначении на 32-й неделе и позже [42].

Таким образом, ибупрофен является эффективным и безопасным анальгетиком-антипиретиком для применения в педиатрии, не уступающим или превосходящим по силе действия парацетамол и оказывающим более продолжительный эффект. Показания к назначению ибупрофена у детей шире, чем к применению парацетамола. Ибупрофен может быть безопасной альтернативой парацетамолу у беременных женщин в первые два триместра беременности. Применения ибупрофена в III триместре беременности, особенно после 31-й недели, необходимо избегать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barry WS, Meinzinger MM, Howse CR. Ibuprofen overdose and exposure *in utero*: results from a postmarketing voluntary reporting system. *Am J Med* 1984;77:35–39.
2. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:465–473.
3. Calvani M. [Reye's syndrome: the death of a syndrome? (Or death by a syndrome?)]. *Recent Prog Med* 2000;Dec;91(12):675–680.
4. Ушколова Е. А., Астахова А. В. Проблемы безопасности метамизола. *Фарматека* 2003;№ 1:74–79.
5. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:265–274.
6. Anonymous. Dipyron Hearing of the German Drug Authority. *Lancet* 1986;II:737.
7. A. T. I. Arzneimittelinformation: Vom Verdacht zur Diagnose, 2. Aufl., Berlin, 1998;5–14.
8. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;Apr 14;№ 4:CD003481.
9. Ghaleb MA et al. Systematic review of medication errors in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2006;40(10):1766–1776.
10. Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, et al. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;Nov;136(5):1316–1323.
11. Evers S, Pothmann R, Ueberall M, et al. [Treatment of idiopathic headache in childhood — recommendations of the German Migraine and Headache Society (DMKG)]. *Schmerz* 2002;Feb;16(1):48–56.
12. Farquhar H, Stewart A, Mitchell E, et al. The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 2010;Jan;40(1):32–41.
13. Henry D, Lim L, Garia Rodriguez L, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual NSAIDs: results of a collaborative meta-analysis. *Br Med J* 1996;312:1563–1566.
14. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;Jun;158(6):521–526.
15. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA* 1995;273:929–933.
16. Hay AD, Redmond NM, Costelloe C, et al. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2009;May;13(27).

17. Clark E, Plint CA, 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.
18. Hamalainen ML, Hopppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;48:103–107.
19. Anonymous. [Update on current care guidelines; childhood headache]. *Duodecim*. 2010;126(14):1741–1742.
20. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother* 2010;Mar;44(3):489–506.
21. Southey ER, 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;Sep;25(9):2207–2222.
22. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S. Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol* 1997;49:345–376.
23. Autret-Leca E. A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;Apr;135:9–12.
24. Hall AH, Smolinske SC, Conrad FL, et al. Ibuprofen overdose: 127 cases. *Ann Emerg Med* 1986;15:1308–1313.
25. Volans G, Monaghan J, Colbridge M. Ibuprofen overdose. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;Apr;135:54–60.
26. Ушкалова Е., Ткачева О., Чухарева Н., Бевз А. Безопасность НПВС и ненаркотических анальгетиков в период беременности и лактации. *Врач* 2010;№ 8:10–12.
27. Moore TJ et al. Serious adverse drug events reported to the food and drug administration, 1998 – 2005. *Arch Int Med* 2007;167(16):1752–1759.
28. Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: Hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr* 1998;132:22–27.
29. Rebordosa C, Zeloz CM, Kogevinas M, et al. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of preeclampsia, hypertensive and vascular disorders: a birth cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;May;23(5):371–378.
30. Rebordosa C, Kogevinas M, Bech BH, et al. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. *Int J Epidemiol* 2009;Jun;38(3):706–714.
31. Kanabar D, Dale S, Rawat M. A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *Clin Ther* 2007;Dec;29(12):2716–2723.
32. Koniman R, Chan YH, Tan TN, Van Bever HP. A matched patient-sibling study on the usage of paracetamol and the subsequent development of allergy and asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;Mar;18(2):128–134.
33. Kidon M, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, Hugo VB. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in preschool children. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2007;Dec;114–122.
34. Lowe A, Carlin BJ, Bennett CM, et al. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010;Sep;341:c4616.
35. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005;Jan;35(1):18–25.
36. Allmers H, Skudlik C, John SM. Acetaminophen use: a risk for asthma? *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;Mar;9(2):164–167.
37. Zeloz CM. Is it time to re-evaluate our use of acetaminophen in certain sub-groups of pregnant women? *J Matern Fetal Neonatal*.
38. Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology* 2010;Nov;21(6):779–785.
39. Barry WS, Meininger MM, Howse CR. Ibuprofen overdose and exposure *in utero*: results from a postmarketing voluntary reporting system. *Am J Med* 1984;77:35–39.
40. Stensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8(3):209.
41. Larsen JB, Pedersen ST. [Non-steroidal anti-inflammatory agents–potential risks of use during pregnancy]. *Ugeskr Laeger* 2006;Oct 23;168(43):3709–3711.
42. Chambers CD, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data. *Arthritis Res Ther* 2006;No. 8:225.

Сведения об авторах:

Ушкалова Елена Андреевна

Российский университет дружбы народов, кафедра клинической фармакологии, д-р мед. наук, профессор

Илларионова Татьяна Семёновна

Российский университет дружбы народов, кафедра клинической фармакологии, канд. биол. наук

Романова Ольга Леонидовна

Российский университет дружбы народов, кафедра клинической фармакологии, аспирант

Адрес для переписки:

117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Телефон: +7 (495) 434-5244
E-mail: eushk@yandex.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Evidence-Based Medicine

Comparative efficacy and safety of paracetamol and ibuprofen in children and pregnant women

E. A. Ushkalova, T. S. Illarionova, O. L. Romanova

Non-narcotic drugs and NSAIDs are the most frequently prescribed drug groups in children and pregnant women. Ibuprofen is a safe and active analgetic in pediatrics, which is as effective as paracetamol, or even more effective than paracetamol, with a longer action. The indications for ibuprofen use are wider, than for paracetamol use because of its anti-inflammatory action. Ibuprofen is a safe alternative for paracetamol in pregnant women in the first and the second trimesters of pregnancy, but it should be avoided in the third trimester of pregnancy, especially after gestational week 31.

KEYWORDS: paracetamol, ibuprofen, NSAIDs, non-narcotic analgetics, pregnancy, pediatrics, safety.