

**В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Жаропонижающие средства

### Контактная информация:

Таточенко Владимир Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения диагностики и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН, заслуженный деятель науки РФ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-23-11

Статья поступила: 25.05.2011 г., принята к печати: 05.09.2011 г.

### МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИПИРЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Основное действие жаропонижающих — снижение установочной точки терморегуляции в гипоталамусе за счет подавления активности циклооксигеназы (ЦОГ), ответственной за превращение арахидоновой кислоты в простагландин, в частности в  $PG E_2$ . Это сопровождается уменьшением теплообразования и усилением теплоотдачи через кожу, что приводит к снижению температуры тела. Большинство жаропонижающих, относящихся к группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), уменьшают выраженность симптомов воспаления, подавляя болевые эффекты  $PG$ , проницаемость капилляров и миграцию лейкоцитов. Поскольку  $PG$  также расширяют бронхи и влияют на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и мозговое вещество почки, их побочные эффекты включают бронхоспазм, желудочно-кишечное кровотечение и снижение почечного кровотока. Эффективность жаропонижающих (т.е. степень снижения температуры) зависит от дозы препарата и скорости его всасывания в кишечнике. Чем выше лихорадка, тем большее снижение температуры вызывает антипиретик.

### НАСКОЛЬКО ЭФФЕКТИВНЫ ЖАРОПОНИЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Снижение температуры при лихорадке с помощью жаропонижающих не влияет на вызвавшую ее причину, они лишь переводят установку «центрального термостата» на более низкий уровень. Жаропонижающие препараты не сокращают общую длительность лихорадочного периода при острых респираторных инфекциях, ветряной оспе и других

инфекциях, а, наоборот, удлиняют период выделения вирусов [1, 2]. Применение жаропонижающих, особенно у детей первых лет жизни, может неблагоприятно повлиять на «созревание» иммунной системы, поскольку они угнетают продукцию  $Th1$ ,  $TNF \alpha$ , а также противоионфекционную защиту [3].

Врачи часто назначают жаропонижающие средства из-за обеспокоенности недостаточно осведомленных родителей опасностями лихорадки, считающих, что ее следует купировать. К сожалению, такой точки зрения придерживаются и многие педиатры, обычно опасаясь развития судорог, повреждения ЦНС, что не способствует распространению современных взглядов на лихорадку среди населения. При этом они обычно ссылаются на необходимость устранения дискомфорта, связанного с повышением температуры. Этот аргумент трудно оспорить, однако дети, особенно раннего возраста, значительно реже испытывают дискомфорт, чем взрослые, и при высокой температуре ведут себя достаточно активно.

Важно помнить и о негативных сторонах подавления лихорадки, указанных выше. Показано, что частое назначение жаропонижающих средств детям с бактериальной инфекцией приводит к более тяжелому течению заболевания [4]. Побочные эффекты основных жаропонижающих средств редки (см. ниже), однако передозировка, особенно обеспокоенными родителями, наблюдается сплошь и рядом. Так, в США число случаев передозировки парацетамолом достигает 56 тыс. в год, госпитализаций по этому поводу — 26 тыс., а смертельных исходов — 450 в год; примерно в 100 случаях из них прием парацетамола бывает случайным [5].

**V.K. Tatochenko, M.D. Bakradze**

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

## Antipyretics

- Основное действие жаропонижающих средств — снижение установочной точки терморегуляции в гипоталамусе.
- Жаропонижающие средства не сокращают общую длительность лихорадочного периода, они удлиняют период выделения вирусов.
- Выбор жаропонижающих средств следует основывать на их безопасности, а не на силе их эффекта, который зависит в основном от выбранной дозы.

Удобство и точность дозирования жаропонижающих средств обеспечивается наличием детских лекарственных форм и дробных дозировок для разных возрастных групп. Из лекарственных форм у детей предпочтительны растворы, действие которых наступает в течение 30–60 мин. Многие фармацевтические компании выпускают растворы, которые можно добавлять в молоко или соки, что удобно для маленьких детей. Важно, чтобы упаковки с растворами имели мерную ложку, т.к. современные бытовые чайные ложки для дозирования не пригодны — их емкость меньше 5 мл, указываемых большинством источников (такой была емкость ложки в начале прошлого века).

#### ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИПИРЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Показанием является не лихорадка как таковая, а устранение сопутствующих лихорадке дискомфорта и болезненных ощущений, и вместе с тем — уменьшение тревожности родителей [6]. Снижение температуры сопровождается повышением активности ребенка и уровня его сознания и в меньшей степени — улучшением настроения и аппетита. Доказательных данных в пользу целесообразности рутинного снижения температуры недостаточно.

Жаропонижающие средства показаны в случае «бледной» лихорадки с нарушением микроциркуляции, а также при сильном ознобе (недостаточной для достижения установочного уровня температуры тела термопродукции). Напротив, назначение жаропонижающего больному, которому начато лечение антибиотиком, нежелательно, поскольку оно может скрыть неэффективность последнего; исключение — фебрильные судороги, выраженное нарушение общего состояния. Выбор жаропонижающих средств с учетом того, что они наиболее широко используются в детском возрасте, следует основывать прежде всего на их безопасности, а не силе эффекта, как уже было сказано выше. В идеале антипиретический препарат для детей должен обладать способностью быстро и эффективно снижать температуру, по крайней мере на 1°C, выпускаться в жидкой форме и в виде суппозиторий, редко вызывать побочные эффекты в терапевтических дозах и иметь возможно больший разрыв между терапевтической и токсической дозой.

Этим параметрам в настоящее время удовлетворяют всего 2 препарата — парацетамол и ибупрофен. Бытовавшее мнение, что менее сильное действие

пероральных жаропонижающих, чем метамизола натрия (анальгина), связано с использованием неэквивалентных доз препаратов, недавно опровергнуто проведенным рандомизированным исследованием. В рекомендованных дозах введение внутрь ибупрофена, парацетамола или внутримышечно метамизола натрия вызывает сходный эффект, понижая температуру через 60 мин в среднем на 1,3°C — с 39,5 (39,2–40,2) до 38,2°C (37,4–38,8) [7]. Это тем более важно, что метамизол может вызывать тяжелые побочные явления, в т.ч. состояние гипотермии с температурой 32,5–35,5°C [8, 9].

#### ИБУПРОФЕН

Ибупрофен — единственный НПВС, разрешенный для применения в качестве жаропонижающего средства у детей.

Ибупрофен хорошо всасывается в ЖКТ, пик концентрации в сыворотке крови достигается через 1 ч после приема. Рекомендуемая доза 6–10 мг/кг (20–40 мг/кг в сутки) сопоставима по эффективности с парацетамолом в указанной выше дозе. Ибупрофен можно вводить ректально (свечи по 60 мг для детей); не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 3 месяцев (с массой тела менее 7 кг), а также у больных ветряной оспой (существует опасность стрептококкового фасциита).

Ряд национальных педиатрических обществ рекомендует применять ибупрофен как жаропонижающее средство преимущественно в следующих ситуациях:

- при инфекциях с выраженным воспалительным компонентом;
- у детей, у которых температура сопровождается болевыми реакциями.

**Побочные эффекты.** Вероятность возникновения побочных эффектов у ребенка при приеме 100 мг/кг ибупрофена мала. Частота таких побочных явлений, как диспепсия, желудочные кровотечения, снижение почечного кровотока, по данным ряда исследований, составляет до 20% [10–12]. Гипотермия наблюдается реже, чем при приеме анальгина [13].

**Передозировка.** Ибупрофен оказывает периферическое противовоспалительное действие, поэтому влияет на слизистую оболочку желудка. По результатам мета-анализа, частота желудочно-кишечных расстройств (боли в животе, тошнота, рвота, диарея) составила 5%, из них только 0,02% пришлось на кровотечение из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта [14]. Возможны снижение остроты зрения, нистагм, судороги, крайне редко — кома, а также повышение уровня креатинина, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

Лечение при возникновении побочных эффектов состоит в приеме активированного угля и поддерживающей терапии, специфического антидота нет.

Английская компания Reckitt Benckiser Healthcare предлагает большой выбор форм препарата для детей на основе ибупрофена.

«Нурофен для детей» выпускается в двух формах: в виде суспензии для приема внутрь (в 1 мл суспензии — 20 мг ибупрофена) и в виде ректальных суппозиторий (в 1 суппозитории — 60 мг ибупрофена). Препарат разрешен к применению с 3-месячного возраста и может быть использован в разовой дозировке 5–10 мг/кг с интервалом 6–8 часов. При этом максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг/кг в сут.

Ибупрофен обладает достаточно высокой скоростью действия — оно начинается уже через 15–30 минут [15] и сохраняется до 8 часов.

«Нурофен для детей» в виде ректальных суппозиторий рекомендован для купирования лихорадки у детей в возрасте от 3 мес до 2 лет, особенно в случаях, когда прием суспензии невозможен или затруднен из-за срыгивания. Препарат в виде суспензии со вкусом апельсина или клубники выпускается в удобных флаконах со специальным мерным шприцем, что помогает не ошибиться при выборе дозировки. Суспензия рекомендована для приема внутрь детям от 3 мес до 12 лет.

Детям в возрасте от 6 до 12 лет (при массе тела более 20 кг) можно также порекомендовать таблетки Нурофен 200 мг.

### КОМБИНИРОВАННЫЕ СХЕМЫ

В литературе описана схема альтернативного введения парацетамола и ибупрофена, выпущены соответствующие комбинированные препараты. Жаропонижающий эффект такой терапии несколько выше, чем при применении одного препарата. Однако эта схема использоваться **не должна**, поскольку может вызвать острую почечную недостаточность (накопление в почечной ткани продуктов окисления парацетамола в условиях ее ишемии под влиянием ибупрофена) [16], а также повысить риск длительной гипотермии и стрептококковой инфекции у больных ветряной оспой [17].

### ДРУГИЕ СРЕДСТВА, ДО СИХ ПОР НЕОБОСНОВАННО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЛИХОРАДКЕ

**Нестероидные противовоспалительные средства** обладают жаропонижающими свойствами, однако из-за большей токсичности как жаропонижающие не применяются.

**Литическая смесь.** Комбинации хлорпромазина (Аминазин) и прометазина (Пипольфен) по 0,5–1,0 мл 2,5% раствора **ранее использовалась** в качестве «экстренного» жаропонижающего средства благодаря способности хлорпромазина переводить на более низкий уровень установочную точку гипоталамического терморегулятора. Однако, прометазин может вызвать остановку дыхания, особенно у детей первого месяца жизни. Охлаждение поверхности тела потенцирует эффект хлорпромазина и может вызвать гипотермию и постуральную гипотензию. При «бледной» лихорадке с выраженной централизацией кровообращения оправданно применение дроперидола (0,1 мл/кг 0,25% раствора).

**Сосудорасширяющие средства** используют при «бледной» лихорадке в виде внутримышечной инъекции 1% раствора никотиновой кислоты — по 0,2 мл на год жизни ребенка [7]. Доза 0,05 мл на год жи-

ни, рекомендуемая в ряде руководств, представляется недостаточной [18]. **Применение дротаверина** (Но-шпа — 0,1 мл на год жизни ребенка 2% раствора) **вместе с жаропонижающими существенного эффекта не дает** [7]. Снизить длительную непирогенную температуру помогает расширение кожных сосудов с помощью никотинамида (по 5–10 мг 2 раза в день).

**Противогистаминные средства** иногда **необоснованно** используются вместе с метамизолом натрия «для прикрытия» (обоснование к применению хлорпромазина и прометазина указано выше).

**Стероиды** оказывают жаропонижающее действие, что проявляется, в частности, в меньшей температурной реакции у пациентов, длительно принимающих их. Это связано с противовоспалительным действием стероидов — подавлением секреции интерлейкина 1 макрофагами и высвобождением простагландинов, а также снижением активности лимфоцитов. Подавление лихорадочной реакции длится до 3 сут после отмены стероидов. Стероиды, однако, используются в острой фазе лихорадки только как противовоспалительные средства по строгим показаниям.

### НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение лихорадки имеет вспомогательное значение.

**Постельный режим.** Ограничить активность большинства лихорадящих детей бывает сложно, да и нужды особой в этом нет, поскольку постельный режим существенно не влияет на уровень и скорость нормализации температуры [19].

**Обтирание тела.** Обтирание водой комнатной температуры<sup>B</sup> дает жаропонижающий эффект при лихорадочных состояниях, хотя и менее выраженный, чем при тепловом шоке (перегревании) [20]. Данная процедура особенно показана при гипертермии и чрезмерно укутанным детям, у которых снижение теплоотдачи усугубляет лихорадочное состояние, а также в случаях, когда при очень высокой температуре жаропонижающие не оказывают желаемого эффекта. Обтирание следует проводить, дав ребенку жаропонижающее средство, чтобы снизить установочную точку терморегуляции. Использование холодной воды недопустимо, так как может вызвать сужение сосудов кожи и привести к мышечной дрожи и повышению температуры тела; кроме того, оно неприятно ребенку.

### ЖАРОПОНИЖАЮЩИЕ, НЕ ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ У ДЕТЕЙ

В качестве жаропонижающих давно запрещены амидопирин, Антипирин и фенацетин (его действующий метаболит — парацетамол). В детской практике доказано неблагоприятное действие еще нескольких препаратов, применяемых у взрослых.

**Салицилаты.** Ацетилсалициловая кислота (Аспирин) исключена из списка жаропонижающих, поскольку ее применение, прежде всего при гриппе и ветряной оспе, чревато развитием синдрома Рея — тяжелой печеночной энцефалопатии. Существовавшее ранее мнение о том, что синдром Рея развивается только у маленьких детей, опровергнуто, — он возникает

и у подростков, причем доза ацетилсалициловой кислоты значения не имеет.

Поскольку ацетилсалициловая кислота входит во множество комбинированных «противопростудных» препаратов, перед их назначением своим детям родители должны тщательно изучить их состав. Не используются у детей и свечи **Цефекон Н**, содержащие салициламид.

**Метамизол натрия** в качестве безрецептурного жаропонижающего средства не разрешен из-за токсичности: способен вызывать гипотермию и коллаптоидное состояние, а также агранулоцитоз (с частотой в среднем 1:1700); весьма часто у получавших этот препарат детей наблюдалась нейтропения. Значительно чаще развиваются анафилактический шок с летальным исходом (в 50% случаев), а также синдром Стивенса–Джонсона [21].

Метамизол натрия используют в неотложных ситуациях (в основном, в службе скорой помощи) в виде 50% раствора внутримышечно (по 0,1 мл на год жизни ребенка). Однако, как показали недавние исследования, применение парацетамола и ибупрофена внутрь дает не меньший жаропонижающий эффект [7]. Именно поэтому метамизол натрия исключен из списка жаропонижающих препаратов в развитых и многих развивающихся странах.

**Нимесулид** (Найз, Нимулид) — ингибитор ЦОГ 2 — используется только при ревматических болезнях, а также как обезболивающее средство у взрослых. К сожалению, в рецептурных справочниках все еще сохраняется показание к его использованию для снижения температуры при воспалительных заболеваниях, а в аптеках его рекомендуют и детям, хотя **как жаропонижающее он запрещен с 2005 г.** Запрет на использование нимесулида как жаропонижающего, особенно у детей, связан с его гепатотоксичностью, которая наблюдается у них с частотой 4:1000. Летальные исходы при применении нимесулида заставили изъять его как жаропонижающее у детей даже в тех немногих странах, где первоначально он был разрешен [22, 23].

- В детской практике запрещено применение ацетилсалициловой кислоты и нимесулида, а также метамизола натрия внутрь.

## ТАКТИКА СНИЖЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА

Лихорадка сама по себе не является показанием для снижения температуры. В случаях, когда снижение температуры показано (см. выше), достаточно снизить ее на 1–1,5°, что уже будет сопровождаться улучшением самочувствия ребенка.

Ребенку с высокой температурой следует вводить достаточно жидкости (в виде водно-солевого раствора, соков, морса, воды и т.д.), ее общий объем с питанием должен составлять не менее 120–150 мл/кг.

Ребенка с выраженной лихорадкой следует раздеть, обернуть водой комнатной температуры; часто этого бывает достаточно для снижения температуры тела. В случае возникновения озноба или дрожи следует ввести жаропонижающее средство.

Нужно избегать регулярного (курсового — 4 раза в день) назначения жаропонижающих, оно не имеет преимуществ перед введением повторной дозы по достижении уровня температуры, рассматриваемого как показание к ее снижению. При такой тактике эффект жаропонижающих не ниже, чем при курсовом приеме, однако, это не искажает температурную кривую и сокращает общую дозу жаропонижающего.

Наиболее частый повод для назначения жаропонижающих средств дают острые респираторные инфекции, продолжительность лихорадки при которых в 85% случаев не превышает 1–2 сут. Потребность в продолжении приема антипиретиков в течение 3 дней и более может указывать на наличие бактериальной инфекции, что требует повторного обследования. Настойчивое снижение температуры тела в эти сроки может затруднить диагностику и своевременное начало лечения.

Как указано выше, следует избегать одновременного назначения антипиретика и антибиотика — это затрудняет оценку эффективности последнего (основной признак — снижение температуры тела; исключение — судороги или нарушение теплоотдачи).

При развитии «бледной» лихорадки, связанной с нарушением микроциркуляции, жаропонижающие обязательны наряду с другими мерами (растирание кожи, введение сосудорасширяющих средств: в тяжелых случаях — дроперидола и дезагрегантов в вену).