**Некоторые особенности применения жаропонижающих препаратов у детей**

Барсукова М.В., Ключников С.О.

Организм человека, являясь гомойотермным, строго контролирует температуру тела, что исключает существенные метаболические сдвиги. Но в чрезвычайных условиях, в попытке быстрее прожить болезненный или травматический период организм человека искусственно поднимает температуру тела и ускоряет метаболизм. Этот процесс называется лихорадкой и отражает общее ускорение жизнедеятельности.

Лихорадку следует отличать от другого случая повышения температуры тела – перегревания. Перегревание, или гипертермия есть результат декомпенсации механизмов гомойотермности при стойкой недостаточности теплоотдачи по отношению к теплопродукции, что приводит к патологическому повышению температуры. Гипертермия может быть экзогенной (при воздействии на организм физических и химических факторов, затрудняющих теплоотдачу или активирующих теплопродукцию), а также эндогенной, обусловленной прямым повреждением гипоталамуса и митохондриальными нарушениями [1].

Гипертермия формируется без первичного воздействия каких–либо сигналов на иммунную систему, хотя в процессе ее развития образуются и действуют те же медиаторы воспаления, что и при лихорадке. Начавшееся как экзогенное, любое перегревание в фазу декомпенсации приобретает смешанный характер за счет присоединения эндогенного компонента, так как при срыве компенсаторных механизмов разогрев тела ускоряет метаболическую продукцию эндогенного тепла. Перегревание не может длиться долго, поскольку приводит к необратимым нарушениям водно–электролитного гомеостаза, интенсивной денатурации протеинов. Денатурация факторов свертывания и белков эритроцитов ведет к геморрагическому синдрому и гемолизу. При температуре 42, 2°С нарушается работа нейронов (развивается некробиоз). Крайняя степень декомпенсированного перегревания носит название теплового удара. Температура 43, 3°С при перегревании считается летальной [1].

В патогенезе гипертермии, кроме повышения температуры, важны: обезвоживание и нарушение солевого баланса; нарушение кровообращения; гипоксия. Ни одно из этих расстройств не наблюдается при нормэргическом протекании лихорадки (в отсутствие сопутствующих ей патологических процессов).

В отличие от гипертермии лихорадка может длиться достаточно долго, нанося минимальный и обратимый ущерб гомеостазу, так как ее механизмы экономны и основаны на временном смещении равновесия теплопродукции и теплоотдачи с последующим его восстановлением на новом уровне.

Лихорадка – это этиологически неспецифический и патогенетически единый процесс, пусковыми сигналами для реализации которого служат пирогены (экзогенные – компоненты инфекционных возбудителей, эндогенные – цитокины самого организма) [1]. Суть лихорадки состоит в таком ответе аппарата терморегуляции гомойотермного организма, который характеризуется временным смещением установочной точки температурного гомеостаза на более высокий уровень при сохранении механизмов терморегуляции. Система терморегуляции обеспечивает поддержание на постоянном уровне температуры теплового ядра (головной мозг, грудная и брюшная полость, таз), тогда как температура термической оболочки организма (кожа, слизистые, подкожно–жировая клетчатка, поверхностные мышцы) зависит от температуры ядра.

Напомним, что измерение температуры поверхности тела, впервые поставленное на систематическую основу немецким врачом ХIХ века К. Вундерлихом, стало самым популярным клинико–лабораторным тестом. Нормальные показатели температуры в любой точке поверхности тела варьируют. Подмышечная температура у здоровых взрослых людей находится в пределах 36, 4–37, 2°С, оральная – 37, 2–37, 7°С, ректальная и вагинальная – 36, 6–37, 9°С [1]. У детей подмышечная температура во многом зависит от состояния кожных покровов и тонуса сосудов подкожной клетчатки, что определяется различными фоновыми состояниями. Суточный ритм температуры тела имеет минимум между 5 и 6 часами утра и максимум – ровно через 12 часов. Суточный ритм сохраняется при лихорадке, но исчезает при перегревании [1].

Температурный гомеостаз основывается на динамическом равновесии скорости теплопродукции и скорости теплоотдачи. Теплопродукция меняется в зависимости от мышечной работы и интенсивности метаболизма в органах теплового ядра. Теплоотдача складывается как сумма потерь тепла через термооболочку несколькими путями: конвекцией, кондукцией, испарительной и радиационной теплоотдачей.

Система центрального контроля температуры тела является самой эффективной из всех регуляторных систем, основанных на принципе обратной связи. Терморегуляционные центры расположены в гипоталамусе. Преоптическая область переднего гипоталамуса содержит термочувствительные серотонинэргические нейроны (термосенсоры), реагирующие на температуру омывающей их крови. Большая их часть возбуждается теплом, некоторые – холодом. Холодовые нейроны имеются, кроме гипоталамуса, в перегородке и ретикулярной формации среднего мозга. В заднем гипоталамусе, возле сосцевидных тел находятся норадренэргические нейроны, принимающие информацию от периферических термосенсоров о температуре кожи и некоторых внутренних органов. На периферии в коже находятся в основном холодовые рецепторы. Периферические внутриорганные терморецепторы также, как правило, холодовые. Центры переднего гипоталамуса, чувствительные к температуре крови, контролируют эффекторные механизмы теплоотдачи; центры заднего гипоталамуса, принимающие периферическую термосенсорную информацию, контролируют теплопродукцию. В преоптической части переднего гипоталамуса имеются скопления холинэргических нейронов – генераторов стандартного сигнала сравнения для термосенсоров. Над ними расположен сосудистый орган концевой пластинки, в области которого гематоэнцефалический барьер высокопроницаем. Именно через это окно цитокины и другие регуляторы могут вмешиваться в температурный контроль и влиять на положение «установочной точки» температурного гомеостаза – температуру самого гипоталамуса (приблизительно 37, 1°С), при которой теплопродукция и теплоотдача в организме уравновешены.

Эффекторные влияния на теплопродукцию осуществляются гипоталамусом через управление сократительным термогенезом (мышечная дрожь и другие формы мышечной активности) и несократительным термогенезом (интенсификация метаболизма за счет симпато–адреналовой реакции и гиперфункции щитовидной железы).

Установлено, что у взрослых механизм подъема температуры при лихорадке предусматривает в основном ограничение теплоотдачи. У грудных детей наиболее значимую роль играет усиление недрожательного термогенеза в буром жире (расположен в комочках Биша, межлопаточной области, в средостении, вдоль аорты и крупных сосудов, вдоль позвоночника и симпатического ствола, в брюшной полости, за грудиной, вокруг почек и надпочечников; быстро истощается к окончанию неонатального периода) и в других органах под катехоламиновым влиянием. Подогрев области спинального осциллятора теплой кровью, оттекающей от соседней бурой жировой клетчатки, предупреждает дрожь. Лихорадка для ребенка – более энергоемкий процесс, чем для взрослого, поэтому маленькие дети при лихорадке быстро худеют. Интенсивный липолиз повышает риск кетоацидоза и усугубляет клинические проявления лихорадки [1–5].

Повышение температуры тела у детей чаще всего наблюдается при различных инфекционно–воспалительных заболеваниях. Необходимо при этом помнить, что повышение температуры тела при этих состояниях является неспецифической защитной реакцией организма, в конечном счете активизирующей систему иммунитета. Под влиянием какого–либо инфекционного агента происходит активация факторов врожденного иммунитета, в первую очередь фагоцитирующих клеток. В фагоцитах увеличивается образование эндогенного пирогена, по своей природе относящегося к белкам, среди которых активные полипептиды с относительной молекулярной массой 13 000–20 000 получили название интерлейкин–1 (ИЛ–1). Известно, что ИЛ–1 активизирует секрецию целого ряда веществ, таких как простагландины, амилоды А и Р, С–реактивный белок, гаптоглобин, церулоплазмин и др. Под действием ИЛ–1 повышается эффективность фагоцитоза, возрастает цитотоксическая активность натуральных киллеров, усиливается пролиферация Т–лимфоцитов–хелперов и инициируется продукция целого ряда цитокинов, например, гамма–интерферона. Под влиянием ИЛ–1, кроме того, усиливается пролиферация и дифференцировка В–лимфоцитов, стимуляция секреции антител и экспрессии мембранного Ig–рецептора. Резюмируя сложные патобиохимические изменения, можно сделать вывод, что защитный эффект лихорадки при инфекционном воспалении заключается в активизации факторов врожденного иммунитета, способствующих в последующем формированию полноценного адаптивного иммунного ответа [2].

В развитии лихорадочных состояний выделяют следующие периоды [1]:

Statum incrementi (первая стадия лихорадки) при типичном течении и средней тяжести длится не более 3–4 часов от запуска метаболических процессов.

Statum fastigii (стадия стояния температуры, акматическая фаза) – означает, что новая установочная точка достигнута. На высоте этой стадии терморегуляция осуществляется по механизмам, аналогичным норме. Теплопродукция и теплоотдача уравновешены, больному ни жарко, ни холодно; кожные сосуды расширены, температура кожи увеличилась, озноб и дрожь исчезли; дыхание учащено; диурез снижен. По высоте температуры во время этой фазы различают лихорадку субфебрильную (до 38°С), слабую (до 38, 5°С), умеренную (до 39°С), высокую (до 41°С), гиперпиретическую (выше 41°С). Длительность акматической фазы может варьировать от нескольких часов до нескольких недель.

Statum decrementi (стадия угасания, падения температуры) наступает при исчерпании экзогенных пирогенов, прекращении продукции эндогенных и под действием естественных или ятрогенных антипиретиков. В эту стадию резко усиливается теплоотдача, так как установочная точка смещается вниз, а кожная температура и температура крови воспринимаются гипоталамусом как повышенные. Стимулируется интенсивное потоотделение, перспирация и диурез. Падение температуры может быть постепенным, литическим (в течение нескольких суток) и быстрым, критическим (за 1–2 часа), при этом резкое расширение кожных кровеносных сосудов может осложниться коллапсом. Однако в настоящее время классический цикл из 3 фаз характерен для нелеченной лихорадки и наблюдается редко.

Имеющиеся в настоящее время научные данные убедительно свидетельствуют о том, что гипертермия, активизируя факторы иммунной защиты, создает условия, препятствующие распространению инфекции, и способствует элиминации возбудителя. Однако лихорадка при истощении компенсаторно–приспособительных механизмов или при гиперэргическом варианте может стать причиной формирования патологических состояний. Особо стоит отметить, что на развитие неблагоприятных последствий лихорадки могут оказать влияние индивидуальные особенности ребенка и его преморбидный фон. Особое значение имеет возраст ребенка. Так, известно, что чем меньше его возраст, тем опаснее для него быстрый и значительный подъем температуры в связи с высоким риском нарушений витальных функций [2, 4].

Патологическим вариантом лихорадки является гипертермический синдром, при котором повышение температуры сопровождается значительными нарушениями микроциркуляции, метаболическими расстройствами и нарастающей полиорганной недостаточностью [3]. Лихорадка может быть опасной у детей с острой респираторной вирусной инфекцией в следующих случаях:

– при наличии тяжелого легочного или сердечно–сосудистого заболевания, тяжелой пневмонии, умственной недостаточности, течение которых может ухудшиться при лихорадке;

– при очень высокой температуре (более 41°С);

– у детей до 5 лет, особенно от 6 месяцев до 3 лет, когда имеется риск развития фебрильных судорог, а также у детей первых двух месяцев жизни, которые тяжелее переносят лихорадку, чем дети более старшего возраста.

Лихорадку различают по длительности, степени повышения температуры тела и по типу температурной кривой:

I. По длительности:

– острая (до двух недель);

– подострая (до шести недель);

– хроническая (свыше шести недель).

II. По степени повышения температуры:

– субфебрильная (до 38°С);

– умеренная (до 39°С);

– высокая (до 41°С);

– гипертермическая (свыше 41°С).

III. По типу температурной кривой:

– постоянная (суточные колебания температуры до 1°С);

– послабляющая (суточные колебания до 2°С);

– неправильная, или атипичная (суточные колебания различны и незакономерны);

– изнуряющая, представляющая собой сочетание послабляющей и неправильной лихорадки с суточными размахами более 2–3°С;

– перемежающаяся (кратковременные периоды высокой температуры сочетаются с периодами апирексии);

– возвратная (чередование лихорадочных приступов от 2 до 7 дней с периодами апирексии) [1].

Вопросы о пользе и вреде лихорадки и соответственно объеме необходимой антипиретической терапии решаются в каждом конкретном случае индивидуально с учетом конституциональных особенностей ребенка, преморбидного фона и характера основного заболевания.

Важно учитывать, что падение температуры не является простым следствием исчерпания ресурса пирогенов, а имеет характер активной реакции, управляемой естественными антипиретиками. К ним могут быть отнесены некоторые гормоны, например аргинин–вазопрессин, адренокортикотропин, α–меланоцитстимулирующий гормон, кортиколиберин и сами глюкокортикоиды. Многие аспекты ответа острой фазы ингибируются соматостатином и эндогенными агонистами опиоидных и барбитуровых рецепторов (эндорфины, энкефалины).

При лихорадочных состояниях идеальным следует считать подбор средств, которые, максимально уменьшая неблагоприятные симптомы лихорадки или гипертермии, не нарушают течение физиологических процессов. Кроме того, необходимо напомнить, что основным критерием выбора жаропонижающих средств у детей является безопасность и эффективность. Исходя из этого положения в настоящее время только парацетамол и ибупрофен полностью отвечают критериям безопасности и эффективности и официально рекомендуются Всемирной Организацией Здравоохранения для использования в педиатрической практике в качестве жаропонижающих средств [5]. Они разрешены в Российской Федерации для безрецептурного отпуска и могут назначаться детям с первых месяцев жизни, как в стационаре, так и в домашних условиях [5].

Препарат парацетамол обладает жаропонижающим, аналгезирующим и очень слабым противовоспалительным эффектом, т.к. реализует свой механизм действия (ингибирует синтез простагландинов, блокируя циклооксигеназу) преимущественно в центральной нервной системе и не обладает периферическим действием. Ибупрофен имеет более выраженные жаропонижающий, анальгетический и противовоспалительный эффекты, что определяется его периферическим и центральным механизмом [6, 7]. В таблице 1 приведены результаты мета–анализа сравнительной эффективности действия этих препаратов.

Различия в эффективности препаратов определяются некоторыми особенностями механизмов их действия. Имеются качественные изменения метаболизма парацетамола от возраста ребенка, которые зависят от зрелости системы цитохрома Р–450. Кроме того, задержка выведения препарата и его метаболитов может отмечаться при нарушении функций печени и почек. Суточная доза 60 мг/кг у детей является безопасной, но при ее увеличении может наблюдаться гепатотоксическое действие препарата. При наличии у ребенка недостаточности глюкозо–6–фосфатдегидрогеназы и редуктазы глютатиона назначение парацетамола может вызвать гемолиз эритроцитов, лекарственную гемолитическую анемию [7].

В большинстве исследований показано, что ибупрофен также эффективен при лихорадке, как и парацетамол. Однако по материалам работ E. Autret и соавт. жаропонижающий эффект ибупрофена в дозе 7, 5 мг/кг выше, чем у парацетамола в дозе 10 мг/кг и ацетилсалициловой кислоты в той же дозе. Это проявлялось большим снижением температуры через 4 часа и у большего числа детей. Подобные результаты были получены в ряде специализированных исследованиях в параллельных группах при повторном приеме ибупрофена 7 и 10 мг/кг и парацетамола 10 мг/кг у детей от 5 мес до 13 лет [2, 9].

Ибупрофен блокирует ЦОГ как в ЦНС, так и в очаге воспаления (периферический механизм), что и обусловливает не только его антипиретический, но и противовоспалительный эффект, в результате которого уменьшается фагоцитарная продукция медиаторов острой фазы, в том числе и ИЛ–1 (эндогенного пирогена). Снижение концентрации ИЛ–1 также способствует нормализации температуры. Ибупрофен проявляет двойное болеутоляющее действие – периферическое и центральное. Болеутоляющее действие проявляется уже в дозе 5 мг/кг и более выражено, чем у парацетамола. Это позволяет эффективно использовать ибупрофен при слабой и умеренной головной и мышечной боли, боли при тонзиллитах, острых средних отитах, зубной боли, боли при прорезывании зубов у младенцев, а также для купирования поствакцинальных реакций.

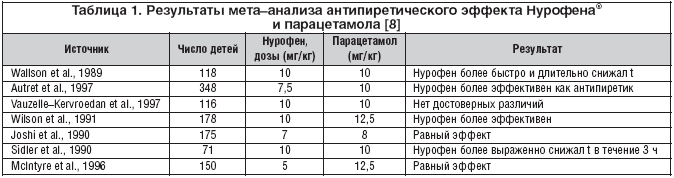
В качестве дополнительных доказательств эффективности ибупрофена можно привести результаты наших исследований [10]. В частности, под наблюдением находилось 30 детей, поступивших с респираторной инфекцией в отделение патологии детей раннего возраста, одна группа которых получала Нурофен® для Детей в виде ректальных суппозиторий, содержащих 60 мг ибупрофена, тогда как другая – парацетамол. При сборе анамнеза было установлено, что родители применяли нерациональную, а зачастую хаотичную терапию, используя различные по торговым названиям препараты с единым действующим веществом, что, безусловно, не позволяло проанализировать суммарную дозу полученных ребенком тех или иных лекарственных средств и объективно оценить эффективность или, скорее, неэффективность применявшихся средств. При этом часто родители использовали хорошо разрекламированные гомеопатические средства (вибуркол, оциллококцинум, антигриппин и т.д.) и «народные» способы, в той или иной степени влияющие на эффективность лекарственных препаратов и течение основного заболевания.

Часть детей поступила в отделение из дома ребенка. Особенностью этих детей было то, что несмотря на раннее начало комплексной терапии (как правило, 1–2 день, реже 3–й день заболевания) и раннюю госпитализацию, температурная реакция не соответствовала общей симптоматике. Именно данный контингент детей дольше всех нуждался в жаропонижающей терапии, и Нурофен® для Детей и парацетамол применялись в течение 2 и даже 3 дней. Это может быть следствием значительных обменных и регуляторных нарушений, характерных для данной категории детей, о чем косвенно может свидетельствовать наличие в анамнезе жизни подобных эпизодов респираторных заболеваний, сопровождавшихся гипертермическим синдромом (в отдельных случаях в сочетании с судорожным синдромом). Особенностью данной категории детей является состояние, обусловленное перенесенной внутриутробной и/или интранатальной гипоксией, недоношенностью, а также гипоксически–травматическим поражением центральной нервной системы.

Итоги наблюдения за детьми свидетельствуют о том, что положительная динамика на жаропонижающие средства имела некоторые различия у детей, поступивших в отделение в различное время года – весной и осенью. В сентябре–октябре отмечались более высокие цифры при повышении температуры – до 39, 5–40, 3°С, что оказывало влияние на тактику ведения грудных детей. При этом можно отметить, что использование Нурофена® для Детей в виде суппозиториев для ректального применения оказывало более выраженное влияние на организм детей, способствуя не только снижению температуры, но и купируя болевой синдром, обусловленный выраженной интоксикацией и вирусной спецификой. Эффект проявлялся в улучшении самочувствия детей, нормализации сна и аппетита. В группе детей, получавших парацетамол, значительно дольше сохранялись подобные субъективные проявления, по сравнению с группой детей, получавших Нурофен® для Детей.

Можно отметить и тот факт, что необходимость в применении Нурофена® для Детей за период пребывания в стационаре составила в среднем 2, 55 раза, тогда как парацетамола – 3, 25. В данном исследовании жаропонижающие препараты, как правило, назначались при температуре выше 38, 5оС. Однако, вопрос каждый раз решался индивидуально с учетом анамнеза заболевания ребенка и клинической картины (описано выше). В некоторых случаях назначение препаратов было показано и при температуре 38оС. Признаем, что статистическая достоверность между данными показателями не получена (p>0, 05) вследствие небольшого числа наблюдений и существенных преморбидных особенностей наблюдавшихся детей. Тем не менее полученные сведения указывают на целесообразность проведения специального исследования по экономической целесообразности Нурофена® для Детей, т.е. суммарно стоимость применения препарата в пересчете на курс лечения меньше у Нурофена® для Детей. Более точно этот вопрос должен быть исследован соответствующими специалистами и маркетологами.

Сравнивая клиническую эффективность Нурофена® для Детей и парацетамола можно констатировать, что оба препарата оказывают выраженный жаропонижающий эффект. В отличие от парацетамола Нурофен® для Детей, вероятно, имеет более широкий клинический эффект, что важно учитывать при лечении детей, особенно с отягощенным преморбидным фоном.



**Список литературы**

1. Костенко А.Ю. Алимова Е.Ю., Генералова Г.А., Ключников С.О. Лихорадка и гипертермия у детей. Лекции по педиатрии. Под редакцией В.Ф, Демина, С.О. Ключникова, Том. 2, 2002, с. 367–382.

2. Заплатников А.Л. Современные жаропонижающие средства в практике врача–педиатра: вопросы эффективности и безопасности. РМЖ, 2011, № 3, с. 156–158.

3. Цыбулькин Э.Б. Лихорадка. Угрожающие состояния у детей. СП–б: Специальная литература, 1994; 153–157.

4. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. Острая лихорадка у детей. РМЖ, том 13, 2005.–№17 .– с.1165–1170;

5. Таточенко В.К. Ребенок с лихорадкой. Лечащий врач, 2005 .–№1 .– с.16–20.

6. Aksoylar S, et al. Evaluation of sponging and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children. Acta Paediatrica Japonica 1997; 39: 215–217.

7. Kelley MT, Walson P.D, Edge H et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children. Clin. Pharmacol. Ther. 1992; 52: 181–9.

8. Autret E, et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. EurJ Clin 1997; 51: 367–371.

9. Sidler J, et al. A double–blind comparison of ibuprofen and paracetamol in juvenile pyrexia. Br. J. Clin. Pract. 1–990; 44(Suppl. 70): 22–25.

10. Ключников С.О., Барсукова М.В., Дубович Е.Г., Суюндукова А.С. Рациональные подходы к применению жаропонижающих препаратов у детей. РМЖ, 2010, № 5, с. 243–247.