



УДК 615.212.3/.4-053.2

ЮЛИШ Е.И.

Кафедра пропедевтики детских болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

БЕЗОПАСНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА АНАЛЬГИНУ В ПЕДИАТРИИ

Резюме. В статье рассмотрены аспекты рационального и безопасного купирования лихорадки у детей, особенно при оказании неотложной помощи.

Ключевые слова: лихорадка, дети, парацетамол.

Лихорадка (повышение температуры тела) — один из самых частых симптомов и жалоб у детей как при инфекционных, так и при неинфекционных заболеваниях. Именно лихорадка остается ведущей причиной обращений к педиатру. В то же время лихорадка — это реакция адаптации, возникающая в ответ на воздействие патогенных раздражителей и характеризующаяся перестройкой процессов терморегуляции, повышением температуры тела и функций реактивности организма. Поскольку лихорадка является неспецифической защитно-приспособительной реакцией, то причины, ее вызывающие, весьма разнообразны. Наиболее часто лихорадка встречается при инфекционных болезнях в ответ на воздействие вирусов, бактерий и на продукты их распада. Повышение температуры тела неинфекционного характера может быть разного генеза: центрального (кровоизлияние, опухоль, травма, отек мозга), психогенного (невроз, психические расстройства, эмоциональное напряжение), рефлекторного (болевого синдром), эндокринного (гипертиреоз, феохромоцитома), резорбтивного (ушиб, некроз тканей, асептическое воспаление, гемолиз), а также на введение некоторых лекарственных препаратов (эфедрин, ксантиновые производные, антибиотики и др.).

Следует отметить, что при одинаковом уровне гипертермии лихорадка у детей может протекать по-разному. Если теплоотдача соответствует теплопродукции, а это свидетельствует об адекватном течении лихорадки, то клинически она проявляется относительно нормальным самочувствием ребенка, розовой или умеренно гиперемированной окраской кожи, влажной и теплой на ощупь. Этот тип лихорадки — «розовая лихорадка» — обычно не требует применения жаропонижающих средств и чаще наблюдается у детей с инфекционно-воспалительными

заболеваниями органов дыхания при неотягощенном преморбидном фоне. Температурная реакция у них, как правило, имеет благоприятный характер — не превышает 38,5 °С и не требует использования лекарственных средств. В этих случаях показано обильное питье, могут быть использованы физические методы охлаждения.

В случае когда при повышенной теплопродукции теплоотдача неадекватна из-за нарушения периферического кровообращения, течение лихорадки прогностически неблагоприятно. Клинически при этом отмечаются выраженный озноб, бледность кожных покровов, акроцианоз, холодные стопы и ладони. Этот тип лихорадки называется «бледная лихорадка». Дети, у которых она имеет место, как правило, нуждаются в назначении жаропонижающих препаратов в сочетании с сосудорасширяющими и антигистаминными средствами (или нейролептиками). Одним из клинических вариантов неблагоприятного течения лихорадки у детей раннего возраста является гипертермическое состояние, в большинстве случаев обусловленное инфекционным воспалением, сопровождающимся токсикозом. При этом отмечается стойкое (6 часов и более) и значительное (выше 40,0 °С) повышение температуры тела, сопровождающееся нарушением микроциркуляции, метаболическими расстройствами и прогрессивно нарастающей дисфункцией жизненно важных органов и систем [1]. Развитие лихорадки на фоне острых микроциркуляторных обменных нарушений, лежащих в основе токсикоза, приводит к декомпенсации терморегуляции с резким нарастанием теплопродукции, неадекватно сниженной теплоотдачей. Все это связано с высоким риском развития метаболических нарушений и отека мозга и требует срочного применения комплексной неотложной терапии, включающей в себя в том числе и жаропонижающие средства.

Жаропонижающие лекарственные средства (анальгетики-антипиретики) издавна используются в медицине. В 1763 г. было сделано первое научное сообщение о жаропонижающем действии препарата, полученного из ивовой коры (*R. Stone*). Позже было установлено, что активным началом этого препарата является салицин. Постепенно синтетические аналоги салицина (салицилат натрия и ацетилсалициловая кислота) полностью заменили в терапевтической практике природные соединения. В дальнейшем изучение роли биологически активных эндогенных соединений в развитии воспаления, начатое в 1930-х годах, привело к созданию нескольких фармакологических групп неопиоидных анальгетиков, которые подразделяют на нестероидные противовоспалительные препараты и «простые анальгетики» (парацетамол) [3].

В основе жаропонижающего эффекта анальгетиков-антипиретиков лежат механизмы угнетения синтеза простагландинов за счет снижения активности циклооксигеназы (ЦОГ). Блокада анальгетиками-антипиретиками ЦОГ в центральной нервной системе приводит к жаропонижающему и анальгезирующему эффекту (центральное действие), снижение содержания простагландинов в месте воспаления — к противовоспалительному действию и за счет уменьшения болевой рецепции — к обезболивающему (периферическое действие) [1, 3].

Использование жаропонижающих средств в арсенале лечения детей с различными, особенно инфекционными, заболеваниями занимает одно из первых мест. Однако практика их применения как врачами, так и населением далеко не безупречна. Во-первых, антипиретики довольно часто назначаются детям при незначительном подъеме температуры — при субфебрилитете, причем даже в плановом порядке. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [5] и отечественными протоколами лечения жаропонижающие препараты следует назначать при температуре тела у ребенка выше 39,0 °С. Исключение составляют дети с риском развития фебрильных судорог, с тяжелыми заболеваниями органов кровообращения и дыхания и пациенты первых двух месяцев жизни — в этих случаях антипиретики назначаются при температуре тела выше 38,0–38,5 °С.

Во-вторых, нередко назначаются препараты, имеющие противопоказания к использованию в детском возрасте. В 1970-е годы появились убедительные данные, свидетельствующие о том, что применение ацетилсалициловой кислоты (аспирин) у детей может сопровождаться развитием синдрома Рея (*Reye*), характеризующимся высокой летальностью, превышающей 50 %, на фоне токсической энцефалопатии и жировой дегенерации внутренних органов, преимущественно печени и головного мозга. Ограничения, введенные в США на применение ацетилсалициловой кислоты у детей, привели к значительному снижению синдро-

ма Рея: с 555 случаев в 1980 г. до 2 — в 1997 г. [6]. Кроме того, ацетилсалициловая кислота повышает риск развития воспалительных изменений со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушает свертываемость крови, повышает ломкость сосудов, у новорожденных может вытеснять билирубин из его связи с альбуминами и тем самым способствовать развитию билирубиновой энцефалопатии. Эксперты ВОЗ не рекомендуют применение ацетилсалициловой кислоты как жаропонижающего средства у детей до 15 лет [7, 8].

Долгое время в нашей стране наиболее широко используемым антипиретиком был метамизол натрия (более известный как анальгин). Следует отметить, что метамизол является одним из наиболее старых лекарственных препаратов (используется с 1922 г.), присутствующих на современном фармакологическом рынке. Несомненно, он имеет определенные клинические и потребительские достоинства. Разнообразие лекарственных форм, возможность парентерального применения (в том числе внутривенно), невысокая стоимость и хорошая переносимость определили его популярность у врачей и больных. Однако применение метамизола (анальгина) для приема внутрь как безрецептурного препарата после сообщений о развитии на фоне его использования агранулоцитоза, частота которого достигает 1 : 1700 пациентов, запрещено во многих странах [9]. По данным N. Isluin (1981), агранулоцитоз, обусловленный анальгинотерапией, составляет 23 % среди всех причин данной патологии крови. Учитывая неоднократные сообщения о влиянии анальгина на систему кроветворения, было проведено исследование последствий его применения в 7 европейских странах и Израиле. Исследование охватило 2,3 миллиона человек. Всего в регионах исследования было зафиксировано 590 случаев агранулоцитоза, из которых 221 (37,5 %) был связан с применением анальгина. В 10 % случаев заболевание закончилось летально (Boetiger, 1973). В обзоре F. Andersohn и соавт., опубликованном в 2007 г., были суммированы все сообщения о лекарственном агранулоцитозе, не связанном с химиотерапией, за период 1966–2006 гг., которые удалось обнаружить в англоязычных и германоязычных источниках MEDLINE и EMBASE. Всего за 40-летний период авторы зафиксировали 980 подобных сообщений. По данным этого анализа, метамизол входил в группу из 10 препаратов с наиболее высокой миелотоксичностью [10].

Серьезным осложнением анальгинотерапии является и развитие тяжелых гемолитических кризов с последующей почечной недостаточностью. Возникновение гемолиза эритроцитов в данном случае связано с образованием на фоне применения анальгина иммунных комплексов, адсорбирующихся на мембране эритроцитов и вызывающих их разрушение (Ribera, 1981). Кроме того, препараты группы пиразолона имеют минералокортикоидное действие, повышают секрецию вазопрессина, спо-

собствуют задержке воды, солей натрия, бактериальных токсинов. У детей в состоянии токсикоза это может привести к усугублению явлений инфекционно-токсического шока, развитию отека мозга (А.П. Викторов, 1986). Особенно опасно использование анальгина у новорожденных детей и у детей раннего возраста. Следует отметить, что анальгин даже в обычных дозах нередко снижает температуру до 34–35 °С с возможным развитием длительного коллаптоидного состояния. Имеются описания случаев развития анафилактического шока на фоне анальгина.

Побочные реакции применения анальгина послужили причиной или его запрета (в Австрии — с 1965 г., в Норвегии — с 1976 г., в США — с 1977 г. и т.д.) или резкого ограничения применения во многих странах мира. Применение метамизола в качестве жаропонижающего средства не рекомендовано ВОЗ в специальном письме от 18.10.1991 г.

Вместе с тем, как показало изучение фактического применения жаропонижающих препаратов у детей в России и Украине, проведенное агентством GfK MR Russia, 55 % родителей в качестве жаропонижающих у детей применяли свечи цефекон, 20 % — анальгин, 20 % — ацетилсалициловую кислоту. Кроме того, в практике оказания неотложной медицинской помощи на дому детям с лихорадкой в 80 % случаев парентерально вводится раствор анальгина в сочетании с одним из гистаминоблокаторов (преимущественно димедролом) [11–14]. То есть в нашей стране анальгин de facto является основным жаропонижающим средством для оказания неотложной помощи детям с лихорадкой. Подобный подход противоречит современным требованиям к оказанию помощи детям с лихорадкой, где во главу угла поставлена необходимость безопасности лекарственных средств и применяемых методик [15].

Безопасность у детей обеспечивается как выбором препарата, так и возможностью точного его дозирования, и удобством применения. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения в качестве жаропонижающих средств официально признает только парацетамол и ибупрофен, полностью отвечающие критериям безопасности и эффективности в педиатрической практике, и рекомендует их применение у детей [8, 16].

Проведенные под эгидой Европейского агентства по оценке лекарственных средств и Американского фонда здоровья в начале 1990-х годов широкомасштабные исследования по влиянию парацетамола на организм матери и плода показали полное отсутствие генотоксических, мутагенных и канцерогенных эффектов у высокоочищенного парацетамола, что выразилось в официальном заявлении указанных ведомств о безвредности применения парацетамола во время беременности [18].

Рекомендуемая суточная доза парацетамола 50 мг/кг у детей является безопасной. Так, компанией «ГлаксоСмитКляйн Консьюмер Хелскер»,

строго контролирующей безопасность парацетамола, в течение 2003 г. зарегистрировано 106 случаев побочных эффектов парацетамола у взрослых — примерно 1 случай на 1 млн употреблявших препарат! У детей побочные эффекты были зарегистрированы в 107 случаях — примерно 1 случай на 127,1 тыс. получивших препарат. Побочные эффекты чаще всего были обусловлены неправильным дозированием препарата или передозировкой (иногда преданальной) и связаны с поражением печени. Вывод проводимого исследования: риск серьезных осложнений может значительно повыситься лишь при 10-кратной передозировке парацетамола.

Эффективность, высокий уровень безопасности парацетамола сделали его одним из наиболее широко применяемых лекарственных средств для купирования лихорадки у детей. Более того, сегодня создана форма препарата для внутривенного использования («Инфулган», «Юрия-фарм»), что стало безопасной альтернативой раствору анальгина, используемого при оказании неотложной помощи как детям, так и взрослым. «Инфулган» выпускается во флаконах по 20, 50 и 100 мл, содержащих 10 мг парацетамола в 1 мл раствора.

Детям с массой тела от 10 до 50 кг «Инфулган» вводится внутривенно в дозе 15 мг/кг парацетамола на введение, то есть 1,5 мл/кг. Максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг/кг массы тела. Минимальный интервал между введениями должен составлять не менее 4 часов. У взрослых и детей с массой тела ≥ 50 кг разовая доза составляет 1000 мг парацетамола, максимальная суточная — 4 г. Интервал между введением препарата должен составлять не менее 4 часов.

Следует подчеркнуть, что «Инфулган» является единственным рекомендуемым в детском возрасте жаропонижающим средством для внутривенного введения. Его преимущества (быстрое начало действия (15 мин), плавное снижение температуры, 100% биодоступность, предсказуемость плазменной концентрации, удобство дозирования и разнообразные формы выпуска) создают условия для его широкого использования, особенно в условиях оказания неотложной помощи.

Список литературы

1. Зайцева О.В. Эффективность Ибупрофена в терапии острой боли у детей // Педиатрия. — 2004. — 2. — 37-41.
2. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. и др. Лихорадка у детей. Рациональный выбор жаропонижающих лекарственных средств: Руководство для врачей. — М., 2000. — 67 с.
3. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство / Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. — М., 2003.
4. Геппе Н.А., Зайцева О.В. Представления о механизмах лихорадки у детей и принципах жаропонижающей терапии // Рус. мед. журн. — 2003. — 11, 1(173). — 31-7.
5. Лечение лихорадки при острых респираторных инфекциях у детей (WHO, 1993) // WHO Model List of Essential Medicines for Children. — 3rd list (March 2011). — 36 p.
6. Moore N. et al. Исследование PAIN // Clin. Drug Invest. — 1999. — 18 (2). — 89-98.

7. *The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries / WHO/ARI/93.90. — Geneva, 1993.*

8. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Шелковский В.И. Ибупрофен и его применение в педиатрии и детской неврологии // *Вопр. практ. педиатрии.* — 2010. — Т. 5, № 5. — С. 140-144.

9. *The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia study: relation to drug use with special reference to analgesics // JAMA.* — 1986. — 256. — 1749-57.

10. Andersohn F., Konzen C., Garbe E. Systematic Review: *Agranulocytosis Induced by Nonchemotherapy Drugs // Arch. Intern. Med.* — 2007. — 146. — 657-65.

11. Верткин А.Л., Таточенко В.К. Лихорадочный синдром у детей и взрослых: алгоритм диагностики и тактика ведения на догоспитальном этапе // *Неотлож. тер.* — 2002. — 1-2. — 32-46.

12. Цыбулькин Э.К. *Неотложная педиатрия в алгоритмах.* — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

13. Ушкалова Е.А., Астахова А.В. Проблемы безопасности анальгина // *Фарматека.* — 2003. — 1. — 12-7.

14. Ветров В.П., Длин В.В., Османов И.М. и др. Рациональное использование антипиретиков в детском возрасте. — М.: Московский НИИ педиатрии и детской хирургии, 2005.

15. Крапивкин А.И., Османов И.М., Длин В.В., Соколова Л.В. Рациональное применение антипиретических препаратов у детей // *Вестн. педиат. фармакол. инутрициол.* — 2004. — 1 (2). — 34-5.

16. WHO, 1993. S. Lesko и соавт., 1997. *Практические рекомендации для врачей Российской ассоциации педиатрических центров, 2000 г., и др.*

17. Крамарев С.А. Сравнительная характеристика жаропонижающих и обезболивающих средств в педиатрической практике // *Провизор.* — 1998. — № 18.

Получено 29.02.12

Юлиш Є.І.

Кафедра пропедевтики дитячих хвороб
Донецького національного медичного університету
ім. М. Горького

БЕЗПЕЧНА АЛЬТЕРНАТИВА АНАЛЬГІНУ В ПЕДІАТРІЇ

Резюме. У статті розглянуті аспекти раціонального й безпечного купірування лихоманки в дітей, особливо при наданні невідкладної допомоги.

Ключові слова: лихоманка, діти, парацетамол.

Yulish Ye.I.

Department of Propeadeutics of Children Diseases of
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

SAFE ALTERNATIVE OF ANALGIN IN PEDIATRICS

Summary. The article deals with aspects of the rational and safe relief of fever in children, especially in the provision of emergency care.

Key words: fever, children, paracetamol.