

Принципы безопасного и эффективного использования антипиретиков при острых респираторных вирусных инфекциях у детей

Н.А.Коровина, А.Л.Заплатников, Г.А.Мингалимова

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

На основании данных литературы конспективно представлен патогенез лихорадки при острой респираторной вирусной инфекции. Подчеркивается защитно-приспособительный характер повышения температуры тела и его роль в активации иммунных механизмов защиты при инфекционно-воспалительных заболеваниях. Обсуждаются вопросы безопасного и эффективного применения жаропонижающих лекарственных средств у детей при острых респираторных вирусных инфекциях. Представлены результаты пилотного исследования клинической эффективности и переносимости комбинированного препарата Антифлу Кидс у 32 детей в возрасте 2–5 лет с острыми респираторными вирусными инфекциями. Установлено, что у 78,8% пациентов после приема Антифлу Кидс имела место нормализация температуры тела, у 18,1% – снижение ее до субфебрильных цифр. Отмечена хорошая переносимость препарата.

Ключевые слова: антипиретики, Антифлу Кидс, ацетаминофен, гипертермия, дети, ибупрофен, лихорадка, острые респираторные вирусные инфекции, парацетамол

Principles of a safe and effective use of antipyretics in acute respiratory viral infections in children

N.A.Korovina, A.L.Zaplatnikov, G.A.Mingalimova

Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow

Based on literature evidence, the article gives a concise account of the pathogenesis of fever in acute respiratory viral infection. The defensive and adaptive nature of increased body temperature and its role in activation of immune mechanisms of defense in infectious-inflammatory diseases is underlined. Issues of a safe and effective use of antipyretic drugs in children with acute respiratory viral infections are discussed. The results of a pilot study of the clinical efficacy and tolerance of the combined drug Antiflu Kids in 32 children aged 2–5 years with acute respiratory viral infections are presented. As was found, after intake of Antiflu Kids the body temperature normalized in 78.8% of patients, in 18.1% it decreased to subfebrile values. Good tolerance of the drug was noted.

Key words: antipyretics, antiflu kids, acetaminophen, hyperthermia, children, ibuprofen, fever, acute respiratory viral infections, paracetamol

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самой частой инфекционной патологией человека. При этом в педиатрической практике удельный вес ОРВИ составляет до 90% среди всех инфекционных заболеваний [1].

Клиническая картина ОРВИ складывается из общих (лихорадка, недомогание, головная боль и др.) и местных симптомов (кашель, чихание, насморк, заложенность носа, боль в горле и др.). При этом повышение температуры тела при ОРВИ у детей является одной из основных причин обращения за медицинской помощью [1–7]. Следует отметить, что в настоящее время для купирования лихорадки у детей имеется целый ряд эффективных и безопасных жаропонижающих средств [8]. Однако неконтролируемое применение антипиретиков, неадекватный их выбор и режим дозирования

могут приводить к развитию серьезных побочных и нежелательных реакций [1, 4, 8]. В связи с этим в настоящем сообщении представляется весьма важным обсудить вопросы рационального применения жаропонижающих лекарственных средств у детей при таких распространенных инфекционных заболеваниях, как ОРВИ.

Защитно-приспособительный эффект лихорадки при инфекционном воспалении заключается в активации факторов врожденного иммунитета, что способствует формированию в дальнейшем полноценного адаптивного иммунного ответа [9–13]. Так, поступление в организм чужеродных антигенных структур при инфицировании приводит к активации фагоцитирующих клеток и натуральных киллеров, повышению синтеза и продукции интерферона. При этом в фагоцитах возрастает образование эндогенного пирогена (лейкоцитарного пирогена) – биологически активной субстанции, приводящей к повышению температуры тела. Установлено, что эндогенный пироген неоднороден и представляет собой группу белков, среди которых были выделены 2 активных полипептида с относительной молекулярной массой 13 000–20 000.

Для корреспонденции:

Коровина Нина Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования, заслуженный врач РФ

Адрес: 123373, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28
Телефон: (495) 948-5364

Статья поступила 02.11.2009 г., принята к печати 27.01.2010 г.

Последние, по предложению Дж.Оппенгейма, К.Мельцера и О.Мицела, принято обозначать как интерлейкин-1 (ИЛ-1). Именно ИЛ-1 считается основным иницирующим медиатором в механизме развития лихорадки и других процессов острой фазы воспаления [9, 11, 12].

ИЛ-1 стимулирует секрецию простагландинов, амилоидов А и Р, С-реактивного белка, гаптоглобина, α_1 -трипсина и церулоплазмينا. Под действием ИЛ-1 повышается эффективность фагоцитоза, возрастает цитотоксическая активность натуральных киллеров, усиливается пролиферация Т-лимфоцитов хелперов и иницируется продукция Т-лимфоцитами ИЛ-2, интерферона- γ и других цитокинов [13]. Одновременно повышается экспрессия рецепторов адгезии и рецепторов к ИЛ-2. Кроме этого происходит усиление пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, стимуляции секреции антител и экспрессии мембранного Ig-рецептора (рис. 1).

В нормальных условиях ИЛ-1 не проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако при воспалении ИЛ-1 достигает преоптической области передней части гипоталамуса и взаимодействует с рецепторами нейронов центра тер-

морегуляции. При этом активизируется циклооксигеназа (ЦОГ), что приводит к образованию простагландинов и повышению внутриклеточного уровня циклического аденозин-3',5'-монофосфата (цАМФ). Увеличение концентрации цАМФ способствует внутриклеточному накоплению ионов Ca^{2+} , изменению Na/Ca-соотношений и перестройке активности центров теплопродукции и теплоотдачи. Это приводит к повышенному образованию тепловой энергии и снижению теплоотдачи. Повышение теплопродукции достигается за счет усиления метаболических процессов и сократительного термогенеза. Одновременно происходит сужение сосудов кожи и подкожной клетчатки, уменьшается скорость периферического сосудистого кровотока, что приводит к снижению теплоотдачи. Устанавливается новый уровень температурного гомеостаза – на более высокой точке, что приводит к повышению температуры тела [10, 15].

Таким образом, гипертермия, активируя факторы иммунной защиты, создает условия, препятствующие распространению в организме инфекции, и способствует эффективной элиминации возбудителя. Однако лихорадка, как и всякая неспецифическая защитно-приспособительная реакция, при

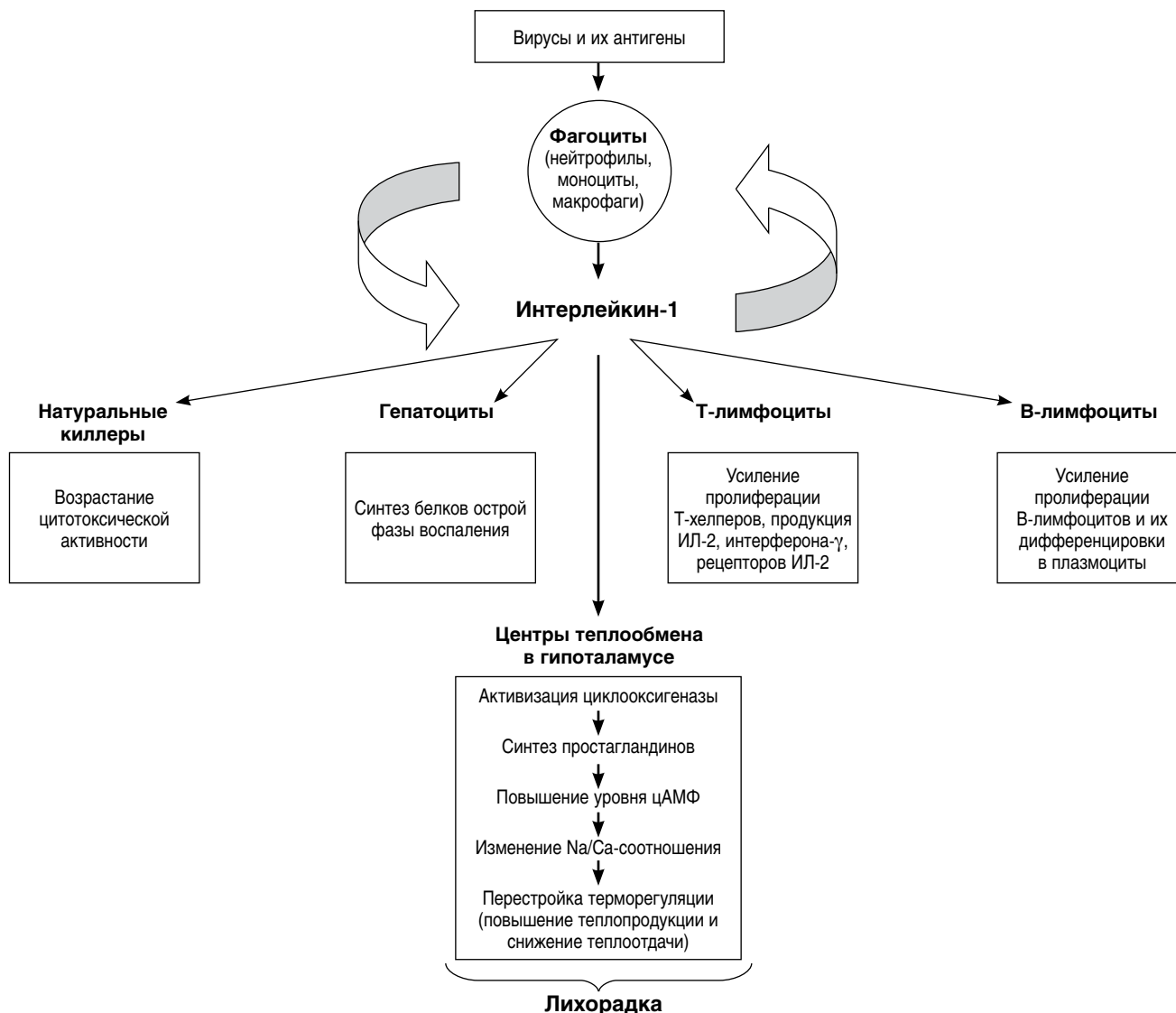


Рис. 1. Роль ИЛ-1 в активации иммунного ответа и развитии лихорадки при ОРВИ.

истощении компенсаторных механизмов или при гиперергическом варианте, может быть причиной развития патологических состояний. Особо следует отметить, что на развитие неблагоприятных последствий лихорадки могут оказать существенное влияние индивидуальные факторы и отягощенный преморбидный фон. Так, у детей с серьезными заболеваниями органов кровообращения и дыхания лихорадка может привести к развитию декомпенсации этих систем. У детей с патологией ЦНС (последствия перинатальной гипоксии, синдром гематоликворных нарушений, гидроцефалия, эпилепсия и др.) лихорадка может спровоцировать развитие приступа судорог. Не менее важное значение для развития патологических состояний при гипертермии играет и возраст детей. Так, установлено, что чем младше ребенок, тем опаснее для него быстрый и существенный подъем температуры в связи с высоким риском развития нарушений витальных функций [1–4].

Учитывая вышеизложенное, выбор терапевтической тактики при лихорадке у детей определяется целым комплексом клинических и анамнестических факторов [1–3, 7, 16]. При этом особо следует отметить недопустимость шаблонного подхода. В каждом конкретном случае необходимы не только поиск причин гипертермии и оценка состояния ребенка, но и анализ особенностей его преморбидного фона. Следует подчеркнуть, что принятие решения о необходимости применения антипиретиков при ОРВИ должно быть основано не только на показателях уровня гипертермии, но с учетом клинических симптомов и самочувствия ребенка. Важно проанализировать, как ребенок переносит лихорадку, изменяется ли при этом его поведение, активность, аппетит и т.д. Так, если у «исходно здорового» ребенка повышение температуры тела до 38,5–39,0°C не сопровождается нарушением самочувствия, плохим аппетитом, отказом от питья, а кожа его влажная, розовая, ладони и стопы теплые, то от назначения жаропонижающих препаратов можно воздержаться, ограничиваясь физическими методами охлаждения. Однако, если у ребенка на фоне лихорадки, независимо от уровня температуры тела (даже до 38,0–38,5°C), отмеча-

ется ухудшение состояния, имеются озноб, миалгии, плохое самочувствие, бледные и сухие кожные покровы, холодные дистальные отделы конечностей и другие проявления, то антипиретики, наряду с другими способами терапии токсикоза, должны быть назначены незамедлительно (рис. 2).

Таким образом, у детей с неотягощенным преморбидным фоном повышение температуры тела при ОРВИ в пределах 38–39°C при отсутствии токсикоза не требует медикаментозной антипиретической терапии. Однако у детей из группы риска возможны различные осложнения на фоне менее значительного повышения температуры. Это определяет необходимость назначения жаропонижающих средств данным пациентам при более низком уровне гипертермии (рис. 3).

В группу риска по развитию осложнений при лихорадке должны быть включены дети в возрасте первых 2 мес жизни, дети с фебрильными судорогами в анамнезе, а также дети с заболеваниями ЦНС, с хронической патологией органов кровообращения, дыхания и наследственными метаболическими нарушениями [1, 2, 4].

В тех случаях лихорадки, когда имеются показания для назначения жаропонижающих лекарственных средств, вопрос о выборе конкретного антипиретика и способе его введения решается, учитывая клинические проявления и индивидуальные особенности ребенка. Жаропонижающим эффектом обладают нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС) или, как их еще называют, анальгетики-антипиретики [8]. Механизм действия НПВС заключается в ингибировании ЦОГ. При этом в результате необратимого торможения циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты уменьшается образование простагландинов. Снижение концентрации простагландинов в месте воспаления сопровождается уменьшением образования брадикинина, эндогенных пирогенов, других биологически активных веществ, радикалов кислорода и NO. Все это приводит к снижению активности воспалительного процесса (противовоспалительный эффект НПВС) и сопровождается уменьшением болевой рецепции в *locus morbi* (аналгезирующий эффект



Рис. 2. Терапевтическая тактика при развитии лихорадки у детей с ОРВИ (преморбидный фон не отягощен).

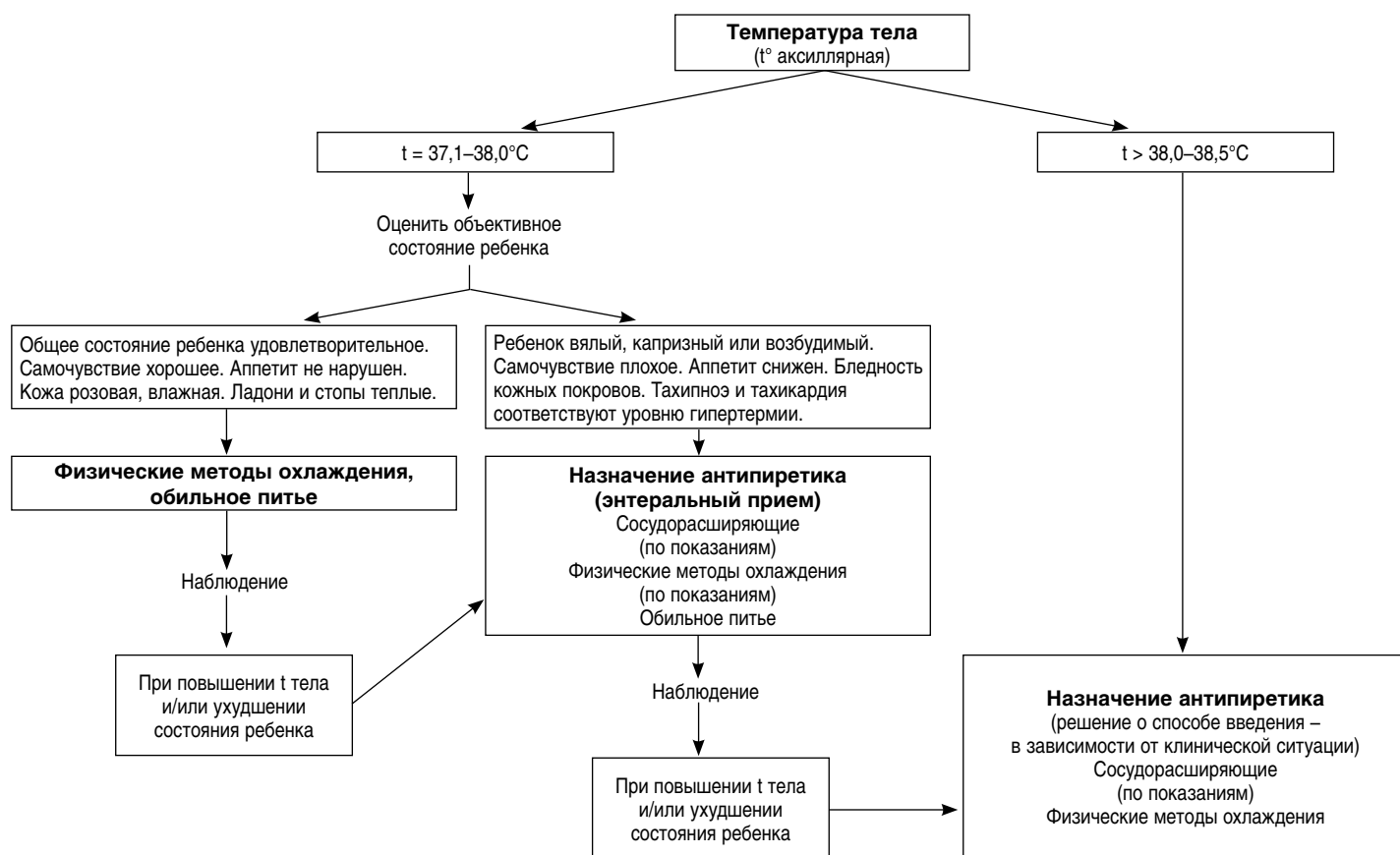


Рис. 3. Терапевтическая тактика при развитии лихорадки у детей с ОРВИ из группы риска.

НПВС). Уменьшение концентрации простагландинов в цереброспинальной жидкости приводит к нормализации температуры тела (антипиретический эффект). Таким образом, НПВС, ингибируя циклооксигеназу и уменьшая синтез простагландинов, оказывают противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие.

Антипиретиками выбора у детей являются парацетамол (ацетоминофен) и ибупрофен [1–2, 4–8]. Ацетилсалициловая кислота и ее производные, ранее широко использовавшиеся в педиатрической практике, в настоящее время не разрешены для лечения детей с гриппом и другими ОРВИ из-за высокого риска развития синдрома Рейе [17]. Считается, что ибупрофен может быть применен в качестве стартовой терапии в тех случаях, когда назначение парацетамола противопоказано или малоэффективно (FDA, 1992). Рекомендованные разовые дозы: парацетамола – 10–15 мг/кг массы тела, ибупрофена – 5–10 мг/кг массы тела. Повторное использование жаропонижающих препаратов возможно не ранее, чем через 4–6 ч после первого приема.

Следует отметить, что в арсенале врача-педиатра имеется большое количество различных препаратов парацетамола и ибупрофена, детские формы которых представлены в виде суспензий, ректальных суппозиториях и таблеток. В последние годы особый интерес вызывают комбинированные лекарственные средства «от простуды», в состав которых входит не только антипиретик, но и блокатор H1-гистаминовых рецепторов и аскорбиновая кислота. Аналогичные препараты хорошо зарекомендовали себя во взрослой практике, однако их применение в педиатрии было существенно ограничено, т.к. отсутствовали лекарственные

формы, разрешенные для детей младше 6 лет. Появление в арсенале педиатров комбинированного препарата Антифлу Кидс (Baxter Healthcare, Германия) решает эту проблему.

Антифлу Кидс – это комбинированный препарат, в состав которого входят ацетоминофен (парацетамол), хлорфенирамина малеат (антигистаминный препарат) и витамин С [8]. Препарат разрешен с 2-летнего возраста и выпускается в виде порошка для приготовления напитка с малиновым вкусом. В 1-й дозе готового к употреблению напитка содержится 160 мг ацетоминофена, 1 мг хлорфенирамина малеата и 50 мг аскорбиновой кислоты. Следует отметить, что включение в состав препарата блокатора H1-гистаминовых рецепторов позволяет улучшить носовое дыхание, что потенцирует эффект от проводимой при рините ирригационно-элиминационной терапии. Проведенное нами пилотное исследование Антифлу Кидс при ОРВИ у 32 детей в возрасте 2–6 лет показало хорошую его переносимость и высокую клиническую эффективность. Так, антипиретический эффект препарата был отмечен у подавляющего большинства детей в течение первого часа наблюдения. В целом, у 78,8% пациентов после приема Антифлу Кидс имела место нормализация температуры тела, а у 18,1% – снижение ее до субфебрильных цифр (рис. 4). Следует отметить, что в большинстве случаев жаропонижающий эффект препарата сохранялся на протяжении 4–6 часов. Одновременно у 81,3% детей отмечали регресс таких симптомов, как головная боль, недомогание, вялость. Установлено, что Антифлу Кидс хорошо переносился, побочных явлений при этом отмечено не было.

Обсуждая возможность применения антипиретиков, следует помнить, что указанные лекарственные средства имеют

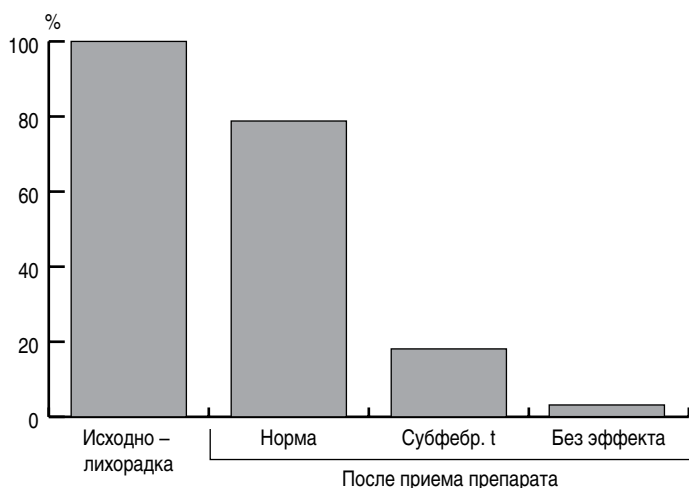


Рис. 4. Клиническая эффективность Антифлу Кидс при лечении детей с ОРВИ. Антипиретический эффект (%).

определенные противопоказания. Кроме этого, следует учитывать целый ряд состояний, при которых их использование может привести к развитию неблагоприятных эффектов. Так, парацетамол противопоказан при тяжелых заболеваниях печени, почек, органов кроветворения, а также при дефиците глюкозо-6-дегидрогеназы. Одновременное использование парацетамола с бабритуратами, противосудорожными препаратами и рифампицином повышает риск развития гепатотоксических эффектов [8]. Ибупрофен противопоказан при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, аспириновой триаде, тяжелых нарушениях печени, почек, органов кроветворения, а также при заболеваниях зрительного нерва. Установлено, что ибупрофен способствует повышению токсичности дигоксина. Необходимо отметить, что при одновременном применении ибупрофена с калий-сберегающими диуретиками возможно развитие гиперкалиемии. Использование ибупрофена одновременно с другими диуретиками, а также с антигипертензивными средствами ослабляет их действие [8].

Только в тех случаях, когда пероральное или ректальное введение жаропонижающих препаратов первого ряда (парацетамол, ибупрофен) невозможно или нецелесообразно, показано парентеральное назначение метамизола (анальгина). При этом разовые дозы метамизола (анальгина) не должны превышать 5 мг/кг (0,02 мл 25% раствора анальгина на 1 кг массы тела) у младенцев и 50–75 мг/год (0,1–0,15 мл 50% раствора анальгина на 1 год жизни) у детей старше года [8, 16, 18]. Следует отметить, что появление убедительных доказательств неблагоприятного воздействия метамизола на костный мозг, вплоть до развития фатального агранулоцитоза в наиболее тяжелых случаях, способствовали резкому ограничению его использования [19].

При лихорадке, сопровождающейся признаками токсикоза, а также при гипертермическом синдроме целесообразно парентеральное введение комбинации антипиретиков, спазмолитиков и антигистаминных (или нейролептиков) в возрастных дозировках (рис. 3). При внутримышечном введении допустима комбинация этих лекарственных средств в одном шприце. Дети с гипертермическим синдромом, токсикозом, а также с некупирующейся лихорадкой после оказания неотложной помощи должны быть экстренно госпитализированы [16, 18].

Следует особо отметить, что курсовое применение антипиретиков у детей с ОРВИ не оправданно, т.к. при этом возрастает опасность диагностических ошибок («пропуск» симптомов бактериальных инфекций – пневмонии, синусита, менингита, пиелонефрита и др.) [1, 2, 4].

Таким образом, решение вопроса о целесообразности использования антипиретиков у детей, переносящих ОРВИ, в каждом конкретном случае должно приниматься на основании детального анализа анамнестических данных и особенностей клинического состояния пациента. При этом рациональное применение жаропонижающих лекарственных средств позволит свести до минимума риск развития их побочных и нежелательных эффектов.

Литература

1. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М., 2002; 69.
2. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Творогова Т.М. Лихорадка у детей: дифференциальная диагностика и терапевтическая тактика. М.: Медпрактика, 2006; 54.
3. Лоурин М.И. Лихорадка у детей. М.: Медицина, 1985.
4. Таточенко В.К. Рациональное применение жаропонижающих средств у детей РМЖ 2000; 3-4: 40–2.
5. Esch van A. Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1995; 149(6): 632–7.
6. Lesko S.M., Mitchell A.A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial JAMA 1995; 273(12): 929–33.
7. The management of fever in young children with acute respiratory infection in developing countries/ WHO/ ARI/ 93.90, WHO Geneva, 1993.
8. Государственный реестр лекарственных средств. М.: МЗиСР РФ (интернет-версия www/drugreg.ru, обновление 14.10. 2009).
9. Динарелло К.А. Интерлейкин. Руководство по иммунофармакологии. М.: Медицина, 1998; 161–6.
10. Lewis G. Prostaglandins in inflammation J. Reticuloendothel. Soc. 1977; 4: 385–400
11. Duff G.M., Durum S.K. The pyrogenic and mitogenic actions of interleukin –1 are related. Nature 1983; 304: 449–51.
12. Oppenheim J., Stadler B., Sitaganian P., et al. Properties of interleukin –1. Fed. Proc. 1982; 2: 257–62.
13. Ashman R.B., Mullbacher A. Infection disease, fever and the immune respons. Immune Today 1984; 5: 268–71.
14. Saper C.B., Breder C.D. Endogenous pyrogens in the CNS: role in the febrile respons. Prog. Brain Res. 1992; 93: 419–28.
15. Atkins E. Patogenesis of fever. Physiol. Rev. 1960; 40: 520–646.
16. Цыбулькин Э.Б. Лихорадка. Угрожающие состояния у детей. СПб.: Специальная литература, 1994; 153–7.
17. Comittee on Infectious Diseases: Aspirin and Reye syndrome. Pediatrics 1982; 69: 810.
18. Чебуркин А.В. Патогенетическая терапия и профилактика острого инфекционного токсикоза у детей. 1997; 48.
19. International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study Group. JAMA 1986; 256: 1749–57.

Информация о соавторах:

Заплатников Андрей Леонидович, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии РМАПО, заместитель председателя комитета по этике при национальном органе контроля за медицинскими иммунобиологическими препаратами.
Адрес: Москва, 123373, ул. Героев Панфиловцев, 28.
Телефон: (494) 496-5238

Мингалимова Гульфия Акрямовна, врач-педиатр МСЧ ГУ МосНПО «Радон»
Адрес: 141335, Московская обл., Сергиево-Посадский р-н, пос. Новый
Телефон: (496) 546-2865