

М.Д. Бакрадзе, В.К. Таточенко, Л.С. Намазова, Р.М. Торшхоева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Лихорадка у детей с аллергией и астмой — современные представления о терапии

Контактная информация:

Намазова Лейла Сеймуровна,
доктор медицинских наук, профессор,
главный врач консультативно-
диагностического центра
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-03-92
Статья поступила 05.09.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

Выбор жаропонижающего для ребенка — дело ответственное. Недавно независимая исследовательская компания «Фармэксперт» провела исследование, которое показало, какие лекарства россияне наиболее часто покупают для своих детей. Оказывается, времена, когда малышей лечили только парацетамолом, могут уйти в прошлое. Из всех средств, затраченных родителями на детские жаропонижающие, лишь 12% были потрачены на детский Панадол, а на Фервекс и того меньше — лишь 9,6%. Как выяснилось, сегодня большой популярностью пользуются препараты нового поколения на основе ибупрофена. Чаще всего родители предпочитают сироп Нурофен для Детей, занявший, по данным исследования, 44% доли рынка. В числе преимуществ этого английского препарата родители назвали его универсальность (снимает все виды боли и жар), безопасность для детского организма и специальный мерный шприц, позволяющий правильно выбрать дозировку для ребенка любого возраста. Очевидно, что выбор препарата родителями, во многом определяется тем, насколько широко представлена информация о нем в СМИ и как часто именно он назначается педиатрами. А выбор лекарственного средства для ребенка лечащими его докторами также зависит от доступной для них информации, содержащей сведения об эффективности и безопасности того или иного препарата. Итак, что сегодня нам известно о лихорадке у детей и о тех препаратах, которые применяются для ее купирования. И еще — одинаковы ли схемы ведения всех детей с лихорадкой? Или все-таки детские врачи должны знать об особенностях жаропонижающей терапии у отдельных категорий их маленьких пациентов?

Лихорадка — это повышение температуры тела. Причинами этого состояния могут быть заболевания как инфекционной, так и неинфекционной природы (травмы, аутоиммунные и онкологические болезни), имеющие в своей основе воспаление. Лихорадка — не синоним любого повышения температуры тела. К лихорадке, например, не относится повышение температуры тела при перегревании или некоторых метаболических расстройствах (так называемая «злокачественная гипертермия»). В любом случае именно повышение температуры тела у ребенка является родной из самых частых причин покупки лекарств в аптеках их родителями.

Нормальная температура тела ребенка колеблется в течение суток на 0,5°C (у некоторых детей — на 1°C с повышением в вечерние часы) и при измерении в подмышечной ямке составляет 36,5–37,5°C. Максимальная суточная ректальная температура достигает, в среднем, 37,6°C, превышая 37,8°C у половины детей [1].

M.D. Bakradze, V.K. Tatchenko, L.S. Namazova, R.M. Torshkoyeva

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

Fever in children with allergy and asthma — up-to-date concept of therapy

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИХОРАДКИ

Лихорадка развивается вследствие действия на гипоталамические терморегуляторные центры эндогенных пирогенов — цитокинов, представляющих собой низкомолекулярные белки, осуществляющие функции межклеточного взаимодействия. Чаще всего это интерлейкин (ИЛ) 1 и ИЛ 6 (раньше их принимали за один интерлейкин), фактор некроза опухолей (ФНО), интерферон альфа. Синтез провоспалительных цитокинов происходит при реализации процессов воспаления любой этиологии, под влиянием продуктов, выделяемых бактериями и грибами, а также клетками организма при инфицировании вирусами и при распаде тканей.

Цитокины стимулируют продукцию простагландина (Пг) E_2 , который, попадая в передний гипоталамус, как бы переводит установку «центрального термостата» на более высокий уровень, так что нормальная температура тела определяется как пониженная. В результате увеличивается теплопродукция (в основном за счет повышения мышечной активности, дрожи) и снижается теплоотдача за счет уменьшения перфузии кожи; по достижении нового уровня температуры тела между процессами теплообразования и теплоотдачи устанавливается равновесие. Следует отметить, что именно выброс Пг E_2 в системный кровоток может вызывать боли в мышцах и суставах.

Лихорадка как компонент воспалительного ответа организма на инфекцию во многом носит защитный характер, что было продемонстрировано на животных моделях (повышение летальности от инфекции при подавлении лихорадки) и на людях [2]. Под влиянием умеренной лихорадки усиливается синтез интерферонов [7], ФНО, повышается бактерицидность полинуклеаров и реакция лимфоцитов на митоген, снижается концентрация железа и цинка в крови. «Лихорадочные» цитокины повышают синтез белков острой фазы воспаления, стимулируют лейкоцитоз, а ИЛ 1 также обуславливает сонливость, часто наблюдаемую у ребенка с лихорадкой. Отмечено, что у многих микроорганизмов снижается способность к размножению при повышении температуры.

Однако, при значительном повышении температуры тела (ближе к 40°C) начинают преобладать отрицательные эффекты лихорадки: повышается метаболизм, потребление O_2 и выделение CO_2 , усиливается потеря жидкости, возникает дополнительная нагрузка на сердце и легкие. Нормальный ребенок переносит эти изменения легко, хотя и испытывая дискомфорт, но у детей с тяжелыми хроническими болезнями лихорадка может значительно ухудшать состояние. В частности, у детей с поражением ЦНС лихорадка способствует развитию отека головного мозга, судорог. Повышение температуры тела более опасно для детей до 3 мес.

ЛЕЧЕНИЕ

Если у ребенка поднялась температура, то для начала необходимо определить ее причину, учесть показания для жаропонижающей терапии, применить немедикаментозные методы и определиться с выбором антипиретического средства.

Причины

- ◆ Самая часта причина лихорадки — ОРИ, в т.ч. ОРВИ. Однако, следует учесть, что:
- ◆ Лихорадка без видимых симптомов очага инфекции может являться признаком бактериемии.
- ◆ Лихорадка у ребенка до 3 мес. жизни должна являться показанием для госпитализации — возможно наличие тяжелого заболевания.
- ◆ Геморрагическая сыпь на фоне лихорадки — возможна менингококцемия, болезнь Кавасаки.
- ◆ При лихорадке на фоне болей в животе и рвоты необходимо исключить аппендицит, инфекцию мочевых путей.
- ◆ Ригидность затылочных мышц или их болезненность на фоне лихорадки могут являться симптомами тяжелой инфекции ЦНС (менингит).
- ◆ Лихорадка и боли в суставах бывают в дебюте артритов.
- ◆ Продолжительная (более 2 нед) лихорадка требует обследования для выявления длительно протекающих инфекций (сепсис, йерсиниоз), коллагенозов, иммунодефицита, онкологической патологии.

Цели лечения

Лихорадка не является абсолютным показанием для снижения температуры тела, а в тех случаях, когда оно показано, не нужно обязательно снижать температуру тела до нормальной. В большинстве случаев бывает достаточно понизить температуру тела на 1–1,5°C, что сопровождается улучшением самочувствия ребенка. Снижение температуры тела необходимо в следующих случаях.

- ◆ У ранее здоровых детей в возрасте старше 3 мес:
 - при температуре тела более 39,0°C; и/или:
 - при наличии мышечных или головной боли;
 - при шоке.
- ◆ У детей с фебрильными судорогами в анамнезе при температуре тела более 38–38,5°C.
- ◆ У детей с тяжелыми заболеваниями сердца, легких, ЦНС при температуре тела более 38,5°C.
- ◆ У детей до 3 мес жизни при температуре тела более 38°C.

Немедикаментозное лечение

Согласно данным доказательной медицины, обтирание водой комнатной температуры^в обладает жаропонижающим эффектом при лихорадочных состояниях, хотя оно и менее выражено, чем при тепловом шоке (перегревании) [8]. Данная процедура особенно показана чрезмерно укутанным детям, у которых снижение теплоотдачи усугубляет лихорадочное состояние.

Жаропонижающие средства

Жаропонижающие ЛС не оказывают влияние на причину лихорадки, они лишь переводят установку «центрального термостата» на более низкий уровень. Жаропонижающие ЛС не уменьшают общую продолжительность лихорадочного периода при ОРИ, ветряной оспе и других инфекциях, они удлиняют период выделения вирусов при ОРВИ [3–5]. Выявлено угнетающее действие анти-

PanadolTM Baby

Высокоочищенный Парацетамол

ДЕТСКИЙ ПАНАДОЛ

Парацетамол – **единственный** препарат,
разрешенный к безрецептурному применению
у детей до одного года жизни¹



Непревзойденная эффективность.

Теперь в новой дозировке 15 мг/кг Детский Панадол не уступает по эффективности любым другим безрецептурным препаратам против жара и боли у детей.



Препарат первого выбора.

Парацетамол рекомендован как препарат первого выбора для лечения боли и жара у детей:

- Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)²;
- Министерством здравоохранения и социального развития³;
- Союзом педиатров России⁴.

Парацетамол – единственный препарат, который можно применять у детей уже после первого месяца жизни.



Минимум побочных эффектов.

Детский Панадол:

- постепенно снижает температуру тела, не вызывая головокружения и снижения артериального давления;
- не повреждает слизистую желудочно-кишечного тракта;
- не провоцирует приступы бронхиальной астмы.



Проверен временем.

Детский Панадол более 30 лет успешно применяется педиатрами всего мира.



Держатель лицензии и производитель «ГлаксoСмитКляйн Консьюмер Хелскер»,
произведено «Глаксo Вэллком Продакшн», Франция.



Регистрационное удостоверение:
суппозитории: П №011292/01, суспензии: П №011292/02.

gsk GlaxoSmithKline

¹ Согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 4 декабря 2006 г. № 823 «О внесении изменений в Перечень лекарственных средств, отпускаемых без рецепта врача».

² World Health Organization. The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries. http://www.who.int./child-adolescent-health/New_Publications/CHILD_HEALTH/WHO_ARL_93.30.htm1993

³ Министерство здравоохранения и социального развития РФ. Рациональное использование антипиретиков у детей. 2005.

⁴ Союз педиатров России. Жаропонижающие средства для детей. 2004.

пиретиков на образование ФНО α и противoinфекционную защиту^c [6]. С учетом того, что жаропонижающие — наиболее широко применяемые в детском возрасте ЛС, выбор антипиретика следует основывать прежде всего на его безопасности, а не силе эффекта. Это тем более важно, что обладающие сильным эффектом антипиретики нередко вызывают состояние гипотермии с температурой тела ниже 34,5–35,5°C.

◆ Стандартное жаропонижающее средство первого выбора в детском возрасте — парацетамол^а в разовой дозе 10–15 мг/кг (до 60 мг/кг/сут) [9]. Он обладает лишь центральным действием, не влияет на систему гемостаза и, в отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), не вызывает нежелательных реакций со стороны желудка.

◆ Ибупрофен^а — препарат из группы НПВП — в рекомендуемой дозе 6–10 мг/кг (20–40 мг/кг/сут) сопоставим по эффективности с парацетамолом в указанных выше дозировках. Ибупрофен обладает периферическим противовоспалительным действием, поэтому, с учетом возможного влияния на слизистую оболочку желудка, его рекомендуют применять как жаропонижающее средство второго выбора при инфекциях с выраженным воспалительным компонентом и в случаях, сопровождающихся болевой реакцией.

У детей до 3 мес жизни оба препарата применяют в меньших дозах и с меньшей кратностью введения.

Такие ЛС, как аминофеназон, феназон, фенацетин, бутадиион, у детей в качестве антипиретиков **не применяют**, в том числе в составе комбинированных препаратов. Ацетилсалициловая кислота при гриппе и ветряной оспе может привести к развитию синдрома Рейе, поэтому этот препарат как жаропонижающее у детей также не применяют, не следует использовать и родственной ацетилсалициловой кислоте салициламид. У детей не следует применять в качестве жаропонижающего нимесулид (препарат из группы НПВП, селективный ингибитор циклооксигеназа (ЦОГ)-2, в перечень показаний к использованию которого внесен пункт «лихорадка различного генеза (в т.ч. при инфекционно-воспалительных заболеваниях)» без ограничения возраста. Нимесулид обладает гепатотоксичностью, описаны летальные исходы при его применении [10, 11].

В качестве безрецептурного жаропонижающего не применяют метамизол натрий, что связано с опасностью развития агранулоцитоза и коллаптоидного состояния с гипотермией. Метамизол натрий применяют только для оказания неотложной помощи (вводят парентерально в дозировке 0,1 мл 50% раствора на 1 год жизни).

Новые доказательные данные по применению антипиретиков у детей

В статье E.M. Sarrell et al. изложены результаты рандомизированного двойного слепого исследования эффективности и безопасности жаропонижающей терапии ацетаминофеном, ибупрофеном или обоими препаратами в лечении лихорадки у 464 детей раннего возраста (6–36 мес), осуществленное в трех амбулаторных центрах Израиля [13]. Участники исследования были рандомизированы на три группы: 154 ребенка получали аце-

таминофен из расчета 12,5 мг/кг каждые 6 ч, 155 детей — ибупрофен 5 мг/кг каждые 8 ч и 155 пациентов — ацетаминофен и ибупрофен каждые 4 ч в течение 3 дней. В ходе исследования сравнивались динамика падения температуры, шкала стресса, доза полученных антипиретиков, количество дней нетрудоспособности взрослых по уходу за больным ребенком, получающим различные виды жаропонижающей терапии на третий день лечения, а также частоту повторных подъемов температуры и количество обращений за неотложной помощью. Основные выводы, которые делают исследователи, состоят в следующем: в группе детей, получающих оба препарата, отмечались наименьшая длительность лихорадки, наиболее быстрое падение повышенной температуры, минимальная доза полученных антипиретиков, меньше признаков стресса. Все описанные различия были статистически достоверны ($p < 0,001$). Ни один из терапевтических режимов не приводил к достоверному учащению обращений за неотложной помощью ($p = 0,65$) или появлению нежелательных явлений ($p = 0,66$). Таким образом, делается вывод о максимальной эффективности альтернирующей схемы, включающей 12,5 мг/кг разовой дозы ацетаминофена и 5 мг/кг ибупрофена каждые 4 ч в течение 3 дней для купирования лихорадки у детей раннего возраста в сравнении с монотерапией антипиретиками.

Схожее исследование было проведено в Великобритании в отделении неотложной терапии Бристольского Госпиталя для детей [14]. Изучена эффективность различных схем жаропонижающей терапии (суспензии парацетамола в дозе 15 мг/кг, ибупрофена — 5 мг/кг или их обоих) у 123 детей в возрасте от 6 мес до 10 лет, обратившихся с лихорадкой выше 38°C и не получавших в последние 6 ч никаких лекарств. Результаты этой работы отличаются от того, что получено у авторов предыдущего исследования. Так, отмечено, что разница в снижении температуры составляет 0,5°C у тех, кто получал оба препарата. При этом неожиданно высоким оказался процент госпитализаций именно детей, получающих сразу 2 препарата (13 из 36 по сравнению с 3 из 35 и 5 из 35 в двух других группах соответственно). Авторы затрудняются дать оценку полученным результатам. Но очень интересное наблюдение было получено в исследовании неожиданно. Одному ребенку по ошибке был назначен парацетамол в разовой дозе 27,8 мг/кг. Так вот длительное наблюдение за ним не выявило никаких нежелательных явлений даже при двукратном превышении дозы данного лекарственного средства.

А вот две других публикации привлекают внимание педиатров к проблемам, связанным с применением группы НПВП, в том числе ЦОГ-2 селективных ингибиторов, для лечения детей с лихорадкой. Особенно, если маленькие пациенты страдают астмой. Так, австралийские ученые из Университета г. Мельбурна докладывают о том, что за период с 2000 по 2005 гг. в мире было опубликовано 19 отчетов, содержащих сведения о нежелательных побочных явлениях, развившихся у детей в возрасте от 4 мес до 22 лет (средний возраст 10 лет), после применения жаропонижающих средств из группы НПВП и всего 5 отчетов о тех, кто получал парацетамол [15].

Нежелательные явления при применении препаратов из группы НПВП проявлялись сыпями ($n = 10$), гастроинтестинальными ($n = 5$) и респираторными симптомами ($n = 4$), а также рвотой с кровью. Отмечен летальный исход у ребенка с обострением астмы, получавшего жаропонижающую терапию НПВП. Таким образом, авторы делают заключение о достоверной связи применения НПВП (как неселективных, так и новых селективных ЦОГ-2 ингибиторах) с развитием нежелательных явлений, особенно тщательно промониторированных и задокументированных в детской популяции.

С другой стороны, J.S. Debley et al. провели исследование, ставившее своей целью изучение распространенности среди детей школьного возраста средне-тяжелой и тяжелой астмой ибупрофен-чувствительной формы болезни [16]. Авторами выполнено рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое, с перекрестным бронхопровокационным тестом, исследование среди детей 6–18 лет с персистирующей астмой средне-тяжелого и тяжелого течения. Пациенты получали единственную дозу ибупрофена при рандомизации при распределении в основную группу или на 2–7-й день после этого, если распределялись в группу плацебо. Через 30 мин, 1, 2 и 4 ч после приема препарата пациентам проводилась спирометрия. Следует отметить, что никто из пациентов ранее ибупрофен не принимал. Из 127 пациентов закончили исследование 100 детей (средний возраст 11 лет). У 2 из них был констатирован бронхоспазм, индуцированный приемом ибупрофена, выразившийся в снижении на $\geq 20\%$ по сравнению с исходной величины $ОФV_1$ — что составило 2% (доверительный интервал 95%: 0,2–7%). Авторами делается вывод о том, что, хотя частота ибупро-

фен-индуцированного бронхоспазма у детей с астмой и не столь высока, но требует повышенного внимания именно к этой группе пациентов при выборе препарат для купирования лихорадки или боли.

В отделении стационарозамещающих технологий Научного центра здоровья детей РАМН (директор — академик РАМН, д.м.н., профессор А.А. Баранов) за 7 лет проходили обследование и лечение более 6 000 детей с астмой, в том числе в сочетании с другими аллергическими болезнями (аллергическим ринитом, atopическим дерматитом, поллинозом, крапивницей и др.). В том числе 692 из них (в возрасте от 2 лет 7 мес до 17 лет 11 мес) развили обострение астмы и аллергии на фоне респираторных инфекций, протекавших с лихорадкой. Однако, учитывая имеющиеся в литературе данные о возможном развитии бронхоспазма, индуцированного НПВП, всем им при подъемах температуры выше $38,5^{\circ}\text{C}$ в качестве жаропонижающих средств назначались препараты парацетамола в возрастных дозировках длительностью 3–5 дней. Следует отметить, что лихорадка купирована у 87% пациентов в первые 3 дня. В целом родители отмечали хорошую переносимость препаратов парацетамола, особенно при применении перорально. Из нежелательных явлений у 17 детей (2,46%) отмечена тошнота и/или рвота, купировавшиеся самостоятельно в течение 2–3 ч после снижения температуры. Других побочных явлений и обострений сопутствующей аллергической патологии не отмечено.

Следует обратить внимание педиатров на особенности применения жаропонижающих средств у детей с астмой и аллергией с предпочтением при выборе лекарственных средств, отдаваемым препаратам парацетамола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Iliff A., Lee V. Pulse rate, respiratory rate and body temperatures of children between two months and eighteen years of age // Child. Dev. — 1952. — № 23. — 238 p.
2. Bernheim H.A., Kluger M.J. Fever: Effect of drug-induced antipyresis on survival // Science. — 1976. — № 193. — 237 p.
3. Doran T.F., DeAngelis C., Baumgardner R.A. et al. Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? // J. Pediatr. — 1989. — № 114. — 1045 p.
4. Stanley E.D., Jackson G.G., Panusarn C. et al. Increased virus shedding with aspirin treatment of rhinovirus infection // JAMA. — 1975. — № 231. — 1248 p.
5. Романенко А.И. Течение и исходы острых респираторных заболеваний у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1988.
6. Brandts C.H., Ndjave M., Graninger W., Kremsner P.G. Effect of paracetamol on parasite clearance time in P. Falciparum malaria // Lancet. — 1997. — № 350. — P. 704–709.
7. Lorin M.I. The Febrile Child: Clinical Management of Fever and Other Types of Pyrexia. — Wiley, New York, 1982.
8. Steele R.W., Tanaka P.T., Lara R.P., Bass J.W. Evaluation of sponging and of oral antipyretic therapy to reduce fever // J. Pediatr. — 1970. — № 77. — 824 p.
9. Союз педиатров России, Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка. Научно-практическая программа

«Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика». — М., 2002.

10. Kramer M.S., Naimark L.E., Roberts-Brauer R. et al. Risk and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin // The Lancet. — 1991. — V. 9, № 337. — 591 p.
11. Kumar S. Drug linked to child death is still available in India // BMJ. — 2003. — № 326. — 70 p.
12. Kunal S. Use of nimesulide in Indian children must be stopped // BMJ. — 2003. — № 326. — 713 p.
13. Sarrell E.M., Wielunsky E., Cohen H.A. Antipyretic Treatment in Young Children With Fever. Acetaminophen, Ibuprofen, or Both Alternating in a Randomized, Double-blind Study // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2006. — № 160. — P. 197–202.
14. Erlewyn-Lajeunesse M.D.S., Coppens K., Chinnick P.J. et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever // J. Pediatr. — 2006. — № 148. — P. 11–18.
15. Titchen T., Cranswick N., Beggs S. Adverse drug reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2005. — V. 59, № 6. — P. 718–723.
16. Debley J.S., Carter E.R., Gibson R.L. et al. The prevalence of ibuprofen-sensitive asthma in children: a randomized controlled bronchoprovocation challenge study // J. Pediatr. — 2005. — № 147. — P. 233–238.