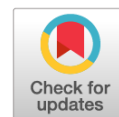


DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf627622>

Сравнение эффективности парацетамола и ибупрофена при лихорадке у детей младше 5 лет

В.В. Абрамов¹, М.Л. Максимов^{2, 3}, Б.К. Романов², А.А. Шикалева³¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Лихорадка составляет значительную долю неотложных педиатрических консультаций: до 40% детей в возрасте до пяти лет обращаются к врачу из-за этого состояния. Обычно лихорадка является результатом заражения острой респираторной вирусной инфекцией, протекает кратковременно и купируется самостоятельно. Однако при гиперергическом варианте или при истощении компенсаторных механизмов лихорадка может быть причиной развития патологических состояний. Поэтому своевременный и эффективный контроль температуры всегда был предметом интереса родителей и педиатров.

Современные рекомендации определяют температуру тела выше 38,5 °С как состояние, при котором показано использование жаропонижающих средств. Парацетамол (ацетаминофен) и ибупрофен являются наиболее широко назначаемыми и доступными безрецептурными антипиретиками у детей. Несмотря на широкое применение этих препаратов, в научной и методической литературе имеются разные рекомендации по лечению детей раннего возраста, что приводит к нерациональному применению антипиретиков. Поэтому целью данного обзора является анализ существующих клинических исследований, сравнивающих парацетамол и ибупрофен, для последующей разработки рекомендаций практикующим врачам по ведению пациентов детского возраста с лихорадкой.

Ключевые слова: лихорадка; ибупрофен; парацетамол; жаропонижающие средства; нестероидные противовоспалительные препараты.

Как цитировать

Абрамов В.В., Максимов М.Л., Романов Б.К., Шикалева А.А. Сравнение эффективности парацетамола и ибупрофена при лихорадке у детей младше 5 лет // Российский медицинский журнал. 2024. Т. 30, № 3. С. 285–294. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf627622>

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf627622>

Comparison of the efficacy of paracetamol and ibuprofen for fever in children under 5 years of age

Vadim V. Abramov¹, Maxim L. Maximov^{2, 3}, Boris K. Romanov², Anastasia A. Shikaleva³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

Fever accounts for a significant proportion of pediatric emergency consultations, with up to 40% of children under the age of five see a doctor for this condition. Fever is usually the result of acute respiratory viral infection, is short-lived and resolves on its own. However, in the hyperergic variant or with depletion of compensatory mechanisms, fever can be the cause of the development of pathological conditions. Therefore, timely and effective control of fever has always been a subject of interest to parents and pediatricians.

Current guidelines define fever above 38.5 °C as a condition in which the use of antipyretics is indicated. Paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen are the most widely prescribed and available over-the-counter antipyretics in children. Despite the widespread use of these drugs, recommendations for the treatment of young children remain varied, leading to irrational use of antipyretics. Therefore, the aim of this review is to analyze existing clinical trials comparing paracetamol and ibuprofen to develop guidelines for pediatricians on the management of febrile pediatric patients.

Keywords: fever; ibuprofen; acetaminophen; antipyretics; non-steroidal anti-inflammatory agents.

To cite this article

Abramov VV, Maximov ML, Romanov BK, Shikaleva AA. Comparison of the efficacy of paracetamol and ibuprofen for fever in children under 5 years of age. *Russian Medicine*. 2024;30(3):285–294. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf627622>

Received: 29.02.2024

Accepted: 16.05.2024

Published online: 04.06.2024

ВВЕДЕНИЕ

Лихорадка (повышение температуры тела в подмышечных впадинах выше 37,5 °C) является распространённым симптомом среди пациентов детского возраста и составляет значительную долю неотложных педиатрических консультаций [1]: до 40% детей в возрасте до пяти лет обращаются к врачу из-за наличия данного состояния [2].

Лихорадку от 37,5 до 37,9 °C называют субфебрильной, от 38 до 40,9 °C — фебрильной, выше 41 °C — гиперпиретической. Это физиологический ответ организма на инфекционные и неинфекционные заболевания, связанный со смещением установочной точки терморегуляции на более высокий уровень под воздействием пирогенов [3]. Считается, что такое повышение температуры тела снижает жизнеспособность некоторых патогенов за счёт привлечения компонентов иммунной системы [4].

Обычно лихорадка является результатом заражения острой респираторной вирусной инфекцией, протекает кратковременно и купируется самостоятельно. Однако при гиперергическом варианте или при истощении компенсаторных механизмов она может быть причиной развития патологических состояний: судорог у детей с патологией центральной нервной системы или осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем при отягощённом преморбидном фоне [5]. Длительная лихорадка у некоторых детей также может привести к фебрильным судорогам. Поэтому своевременный и эффективный контроль температуры всегда был предметом интереса родителей и педиатров.

Можно выделить два основных метода снижения температуры тела: физическое охлаждение и применение лекарственных жаропонижающих средств (антипиретиков). Несмотря на то, что физические методы охлаждения (раздевание ребенка, обдувание вентилятором, применение очистительной клизмы с прохладной водой и др.) показаны при «красной лихорадке» с гиперемией кожных покровов, их возможности ограничены, так как данные методы не могут снизить установочную точку центра терморегуляции гипоталамуса. Поэтому во многих случаях методом выбора является использование антипиретиков.

Необходимо упомянуть, что антипиретики не предотвращают фебрильные судороги и не должны использоваться для профилактики этого состояния [6]. Нет и исследований, которые показали бы, что жаропонижающие препараты приносят пользу пациентам с сердечно-лёгочными заболеваниями за счёт снижения метаболических потребностей организма.

Современные рекомендации регламентируют использование жаропонижающих средств у детей с температурой в подмышечных впадинах выше 38,5 °C для облегчения дискомфорта и общих симптомов, связанных с лихорадкой [7]. Однако многие врачи и лица, осуществляющие уход за детьми дошкольного возраста, часто предпочитают обращаться к антипиретикам даже при температуре ниже 38,5 °C, чтобы предотвратить вероятное возникновение неблагоприятных исходов, связанных с лихорадкой [8]:

ребёнок, который чувствует себя лучше, с большей вероятностью будет есть и пить, избегая осложнений, связанных с обезвоживанием и последствиями неправильного питания.

Парацетамол (ацетаминофен) и ибупрофен являются наиболее широко назначаемыми и доступными безрецептурными антипиретиками у детей [3]. Эти препараты блокируют различные точки химического пути, который приводит к повышению температуры тела. В то время как ибупрофен оказывает воздействие как на центральное, так и на периферическое звено, парацетамол, как полагают, действует только в центральной нервной системе. Оба препарата, как правило, хорошо переносятся и имеют одинаковый статус как в национальных, так и в международных рекомендациях [9].

Стоит отметить, что существуют другие лекарственные препараты, обладающие жаропонижающим действием, которые разрешены к применению у детей (например, нимесулид в виде суспензии с 2 лет и метамизол натрия в виде раствора для внутримышечных инъекций с 3 мес) [10, 11], но на сегодняшний день они не рекомендуются мировыми руководствами.

Несмотря на широкое применение парацетамола и ибупрофена, имеются разные рекомендации по лечению детей раннего возраста, особенно младше 6 мес [12]. Максимальная суточная доза парацетамола у детей старше 1 мес варьируется от 60 мг/кг/сут в Соединённом Королевстве до 90 мг/кг/сут в Соединённых Штатах [13]. Рекомендации по применению ибупрофена ещё более вариабельны.

Различные взгляды на лихорадку привели к высокому уровню непоследовательности в подходах к её медикаментозному снижению. Многие медицинские работники и родители рассматривают лихорадку как опасное состояние, от которого необходимо избавиться, несмотря на доказательства того, что лихорадка является эволюционным ресурсом, помогающим организму преодолевать острые инфекции [14]. Такой подход приводит к нерациональному применению жаропонижающих препаратов. Стоит также отметить, что применение антипиретиков может быть вредным: в 2006 году случайная передозировка парацетамола привела к 100 смертям только в США [15]. Поэтому целью данного обзора является анализ существующих клинических исследований, сравнивающих парацетамол и ибупрофен, для последующей разработки рекомендаций практикующим врачам по ведению пациентов детского возраста с лихорадкой.

ПАРАЦЕТАМОЛ: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ, РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Парацетамол используется с 1950-х годов, когда он заменил ацетилсалициловую кислоту в качестве жаропонижающего средства у детей из-за связи с синдромом Рея [13]. Данные проспективной когорты из 6476 детей,

за которыми наблюдали с рождения [16], свидетельствуют о том, что до 95% детей подвергаются воздействию парацетамола к возрасту 9 мес.

Парацетамол — это производное из группы анилидов, которое, вероятно, действует как селективный ингибитор циклооксигеназы 1-го и 2-го типов (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) в центральной нервной системе [17]. В отличие от типичных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), парацетамол не предотвращает синтез простагландинов путём конкурентного связывания с периферической ЦОГ-1, поэтому не оказывает выраженного противовоспалительного действия и не вызывает характерных для НПВП побочных эффектов [18, 19].

Преимуществом парацетамола является возможность назначать с рождения, тогда как ибупрофен — лишь с трёхмесячного возраста [20]. Рекомендуемая разовая доза парацетамола для детей составляет 10–15 мг/кг массы тела ребёнка каждые четыре-шесть часов (табл. 1) [18].

Продолжительность лечения парацетамолом без консультации врача — не более 3 дней. При необходимости продления курса следует обратиться к врачу [11].

Побочные эффекты парацетамола включают аллергическую реакцию в виде зудящей сыпи и гепатотоксичность [21], ассоциированную с передозировкой, которая

в свою очередь может привести к летальному исходу. Хотя парацетамол применяется для снижения температуры тела у миллионов детей каждый день с минимальным количеством или без побочных эффектов, риск передозировки остаётся. В исследовании [22] были изучены 47 сообщений о случаях передозировки с уровнем смертности 55%, причем половина смертей приходилась на детей в возрасте до двух лет.

Приём парацетамола является основной причиной развития острой печёночной недостаточности. Гепатотоксическое действие препарата развивается либо после преднамеренной передозировки, либо непреднамеренно, при неправильном подборе дозы или при приёме с другими лекарственными препаратами, которые способствуют образованию токсичных метаболитов. Исход клинической ситуации зависит от скорости введения антидота — N-ацетилцистеина, доступного как в пероральной, так и во внутривенной формах. При быстром и адекватном лечении любым из этих способов может быть достигнуто полное выздоровление с восстановлением функции печени [23].

Стоит отметить, что существует множество исследований, свидетельствующих о связи применения парацетамола у детей с повышенным риском развития астмы и связанных с ней атопических заболеваний [13].

Таблица 1. Дозировки парацетамола у детей и взрослых [11]

Table 1. Dosages of paracetamol in children and adults [11]

Возраст	Масса тела, кг	Максимальная суточная доза	Разовая доза
<i>Пероральные формы — суспензия и таблетки по 500 мг</i>			
3–6 мес	6–8	Не должна превышать 60 мг/кг массы тела ребёнка при приёме отдельными дозами по 10–15 мг/кг массы тела в течение 24 ч	4,0 мл (96 мг) суспензии
6–12 мес	8–10		5,0 мл (120 мг) суспензии
1–2 года	10–13		7,0 мл (168 мг) суспензии
2–3 года	13–15		9,0 мл (216 мг) суспензии
3–6 лет	15–21		10,0 мл (240 мг) суспензии
6–8 лет	21–29		½ таблетки (250 мг) или 14,0 мл (336 мг) суспензии каждые 4–6 ч, по мере необходимости, не более 4 раз в сутки
9–12 лет	29–42		1 таблетка (500 мг) или 20,0 мл (480 мг) суспензии каждые 4–6 ч, по мере необходимости, не более 4 раз в сутки
Взрослые и дети старше 12 лет		4000 мг (8 таблеток)	1–2 таблетки (500–1000 мг) каждые 4–6 ч, по мере необходимости
<i>Ректальные формы — суппозитории по 50 или 100 мг</i>			
1–3 мес	4–6	Не должна превышать 60 мг/кг массы тела ребёнка в течение 24 ч	1 суппозиторий по 50 мг однократно — только по назначению врача!
3–12 мес	7–10		1 суппозиторий по 100 мг
1–3 года	11–16		1–2 суппозитория по 100 мг
3–10 лет	17–30		250 мг
10–12 лет	31–35		500 мг

ИБУПРОФЕН: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ, РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Ибупрофен — наиболее широко используемый антипиретик и анальгетик у детей, а также единственный НПВП, разрешённый к применению у детей в возрасте старше 3 мес [24].

Ибупрофен впервые одобрен в качестве жаропонижающего средства у детей в 1989 году. В 1995 году он был одобрен для использования в качестве безрецептурного лекарственного средства.

Ибупрофен является разновидностью НПВП из группы производных пропионовой кислоты. Он активен как в отношении ЦОГ-1, так и в отношении ЦОГ-2, хотя проявляет несколько бóльшую селективность в отношении ЦОГ-1. С молекулярной точки зрения ингибирующее действие ибупрофена в отношении обеих изоформ ЦОГ является конкурентным и обратимым [19]. Это имеет отношение не только к терапевтическим свойствам препарата, но и к его побочным эффектам [25].

Механизм жаропонижающего действия ибупрофена заключается в ингибировании синтеза простагландина E2 в передней части гипоталамуса, что приводит к снижению установочной точки центра терморегуляции и проявляется

в снижении температуры тела [24]. Кроме того, ибупрофен может ингибировать выработку фактора некроза опухоли, стимулируя организм синтезировать эндогенный криоген для достижения противовоспалительного и жаропонижающего эффекта. Лекарственное средство не подавляет выработку тепла организмом в процессе снижения температуры и поэтому не влияет на среднюю температуру тела [26].

Ибупрофен можно вводить перорально — в виде таблеток и суспензии, а также ректально — в виде суппозиторий, однако пероральное введение предпочтительнее ректального из-за риска неравномерного всасывания (табл. 2).

Продолжительность лечения ибупрофеном без консультации врача — не более 3 дней. При сохранении и усилении симптомов в течение 24 ч (для детей в возрасте 3–5 мес) или 3 дней (для детей 6 мес и старше) необходимо прекратить лечение и обратиться к врачу [11].

В 2010 году Рабочая группа по педиатрии Итальянского агентства по лекарственным средствам (AIFA) [25] отметила увеличение предполагаемых побочных реакций на ибупрофен. Зарегистрированные побочные реакции включали желудочно-кишечные кровотечения и почечное повреждение. Особая связь наблюдалась при применении НПВП поочерёдно или в сочетании с парацетамолом, а также при наличии обезвоживания из-за лихорадки и/или других сопутствующих состояний, таких как рвота и диарея, часто встречающихся в сезон гриппа.

Новые исследования подтвердили, что основные побочные эффекты ибупрофена затрагивают желудочно-

Таблица 2. Дозировки ибупрофена у детей и взрослых [11]

Table 2. Dosages of ibuprofen in children and adults [11]

Возраст	Масса тела, кг	Максимальная суточная доза	Разовая доза
<i>Пероральные формы — суспензия и таблетки по 200 мг</i>			
3–6 мес	5,0–7,6	150 мг (7,5 мл суспензии)	50 мг (2,5 мл суспензии) до 3 раз в течение 24 ч
6–12 мес	7,7–9,0	200 мг (10 мл суспензии)	50 мг (2,5 мл суспензии) до 3–4 раз в течение 24 ч
1–3 года	10–16	300 мг (15 мл суспензии)	100 мг (5,0 мл суспензии) до 3 раз в течение 24 ч
4–6 лет	17–20	450 мг (22,5 мл суспензии)	150 мг (7,5 мл суспензии) до 3 раз в течение 24 ч
7–9 лет	21–30	600 мг (3 таблетки по 200 мг или 30 мл суспензии)	200 мг (10 мл суспензии) до 3 раз в течение 24 ч При приёме таблетированных форм — интервал между приёмом таблеток не менее 6 ч
10–12 лет	31–40	800 мг (4 таблетки) или 900 мг (45 мл суспензии)	300 мг (15 мл суспензии) до 3 раз в течение 24 ч При приёме таблетированных форм — интервал между приёмом таблеток не менее 4 ч
13–18 лет		1000 мг (5 таблеток)	Интервал между приёмом таблеток не менее 4 ч
Взрослые		1200 мг (6 таблеток)	
<i>Ректальные формы — суппозитории по 60 мг</i>			
3–9 мес	6–8	180 мг	60 мг (1 суппозиторий) до 3 раз в течение 24 ч
9 мес – 2 года	8–12	240 мг	60 мг (1 суппозиторий) до 4 раз в течение 24 ч

кишечный тракт [27] и почки [28], особенно у детей с лихорадкой и обезвоживанием. Обезвоживание играет важную роль в возникновении повреждения почек, поэтому ибупрофен не следует назначать пациентам с диареей и рвотой вне зависимости от наличия лихорадки [25].

СРАВНЕНИЕ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО ЭФФЕКТА ПАРАЦЕТАМОЛА И ИБУПРОФЕНА

Существующие исследования показывают, что оба препарата превосходят по эффективности плацебо, а также что ибупрофен превосходит парацетамол в качестве антипиретика. При сравнении разовых доз препаратов — ибупрофена 5–10 мг/кг и парацетамола 10–15 мг/кг — ибупрофен проявлял более выраженный жаропонижающий эффект. Через 4 и 6 часов после приема ибупрофена снижение температуры тела у детей наблюдалось на 15% чаще по сравнению с парацетамолом. При сравнении ибупрофена 10 мг/кг и парацетамола 10–15 мг/кг жаропонижающий эффект ибупрофена был ещё выше: снижение температуры тела через 4 ч после приёма наблюдалось на 38% чаще по сравнению с парацетамолом [13].

В систематическом обзоре, который включал 30 исследований эффективности антипиретиков у детей, в 15 из них не обнаружено статистически значимых различий между парацетамолом и ибупрофеном, а в остальных работах ибупрофен превосходил парацетамол, и только в 1 исследовании парацетамол был признан более эффективным, чем ибупрофен [29].

СРАВНЕНИЕ ПРОФИЛЕЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПАРАЦЕТАМОЛА И ИБУПРОФЕНА

В исследовании S.M. Lesko и A.A. Mitchell [30] установлено, что среди 84 192 детей с лихорадкой, принимавших парацетамол 12 мг/кг в сравнении с ибупрофеном 5–10 мг/кг в разовой дозе или повторных дозах на протяжении нескольких дней, безопасность не отличалась в зависимости от применяемого препарата.

Часто приводимой причиной отказа от приёма ибупрофена у детей младшего возраста является предполагаемый более высокий риск токсического воздействия на почки, особенно в контексте обезвоживания [28].

В два исследования [31, 32] с участием 27 374 пациентов была включена группа детей с сопутствующим обезвоживанием, и ни в одном из них не обнаружено доказательств, указывающих на более высокую вероятность нарушения функции почек у детей, принимавших ибупрофен, по сравнению с парацетамолом.

В работах [32, 33] также показано, что среди детей, получавших парацетамол или ибупрофен, не было различий в вероятности немедленного обострения астмы и/или хрипов.

Другие исследователи обнаружили, что ибупрофен, в отличие от парацетамола, может оказывать защитный эффект с точки зрения заболеваемости астмой в течение 28 дней после применения [31], а использование парацетамола на первом году жизни было признано фактором риска развития одышки и астмы в возрасте от 6 до 7 лет в эпидемиологическом исследовании, включавшем 205 487 человек [33].

В метаанализе Е. Тап с соавт. [13], который включал 19 исследований среди детей младше 2 лет (241 138 участников), проанализировали безопасность парацетамола и ибупрофена. Авторы пришли к выводу, что оба препарата были безопасны при использовании в клинических испытаниях и что нет статистически значимых различий между парацетамолом и ибупрофеном в сообщениях о нежелательных реакциях. В ряде клинических исследований, в которых основной интерес представляло лечение ибупрофеном или парацетамолом, общее число пациентов с незначительными побочными эффектами составило около 10% при приёме препаратов до 30 дней [9]. Однако при повсеместном использовании обоих препаратов вероятным является увеличение числа сообщений о редких или идиосинкразических побочных эффектах и последствиях непреднамеренной передозировки.

В начале пандемии COVID-19, когда НПВП, включая ибупрофен, использовали для купирования лихорадки и других симптомов, появились опасения, что НПВП могут повысить восприимчивость организма к коронавирусной инфекции или усугубить её течение. Однако накопленный объём клинических исследований подтверждает, что НПВП не связаны ни с повышенной восприимчивостью к COVID-19, ни с ухудшением её исходов [34].

Эти два лекарственных препарата, по-видимому, имеют схожие профили безопасности в краткосрочной перспективе при низкой частоте побочных эффектов в целом. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на включение подгруппы младенцев младше 6 мес, а также изучение безопасности парацетамола и ибупрофена с долгосрочным наблюдением и мониторингом нежелательных реакций.

ОСОБЕННОСТИ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИБУПРОФЕНА И ПАРАЦЕТАМОЛА

Поскольку парацетамол и ибупрофен имеют разные механизмы действия, возможно, они более эффективны при совместном применении, нежели по отдельности. Одним из вариантов жаропонижающей терапии является одновременное назначение парацетамола и ибупрофена через равные промежутки времени по мере необходимости. Другим вариантом может быть чередующаяся терапия: начинают с приёма одного антипиретика, после чего другой антипиретик используется только в том случае, если температура не снижается в течение четырёх часов.

Исследования показали, что по меньшей мере 50% лиц, осуществляющих уход за детьми с лихорадкой, дают своим детям оба жаропонижающих средства, но метод их чередования различается. Кроме того, примерно в половине случаев происходит неточная дозировка препаратов [4].

В исследовании PITCH авторы привели убедительные данные о более быстром снижении температуры в течение первых четырёх часов при использовании комбинаций «парацетамол + ибупрофен» и «ибупрофен после парацетамола», но не нашли доказательств какой-либо разницы между комбинацией «парацетамол + ибупрофен» и только ибупрофеном. В первые 24 ч комбинация «парацетамол + ибупрофен» приводила к более длительному периоду без лихорадки. При этом никаких различий в купировании дополнительных симптомов, связанных с лихорадкой, не отмечено, а частота побочных эффектов не различалась между группами [35].

Хотя совместное применение парацетамола и ибупрофена может проявлять аддитивный эффект и в некоторых случаях позволяет снизить дозировку каждого из жаропонижающих препаратов, ни комбинированная, ни чередующаяся схемы не рекомендуются к применению при лихорадке [4]. В настоящее время монотерапия ибупрофеном, как и монотерапия парацетамолом, позволяет эффективно купировать симптомы при лихорадочных состояниях [25].

Сравнение мировых руководств по ведению пациентов детского возраста с лихорадкой выявило значимые расхождения друг с другом и с существующей научной литературой. Парацетамол является единственным лекарственным средством, рекомендованным всеми руководствами, и многие отдадут ему предпочтение перед ибупрофеном. При этом не существует оснований для того, чтобы парацетамол был единственным лекарственным средством или жаропонижающим средством первой линии, поскольку абсолютное большинство систематических обзоров и рандомизированных клинических исследований, сравнивающих его с ибупрофеном, не показали превосходящего жаропонижающего эффекта или профиля безопасности [25]. В связи с этим возникает вопрос о том, следует ли отнести парацетамол ко второй линии жаропонижающей терапии, поскольку, несмотря на эквивалентность профилей безопасности обоих препаратов в терапевтических дозах, токсический уровень парацетамола достигается гораздо раньше, чем при приёме супратерапевтических доз ибупрофена, и чаще приводит к летальным исходам [15, 18].

Комбинирование/чередование жаропонижающих средств приводит лишь к незначительному дополнительному эффекту в снижении температуры и не уменьшает дискомфорт, связанный с лихорадкой. Однако вероятность развития осложнений на фоне передозировки при совместной терапии ибупрофеном и парацетамолом достигает 67% [36]. Учитывая, что почти в половине случаев родители неправильно назначают жаропонижающие средства, а в 15% случаев используют супратерапевтические дозы [37], необходимо достижение консенсуса

относительно выбора лекарства и дозы, а также способов доведения данной информации до педиатров и лиц, осуществляющих уход за детьми с лихорадкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы позволил сформулировать следующие выводы. У здорового ребенка с острой инфекцией применение антипиретиков должно быть направлено на уменьшение дискомфорта, а не на снижение температуры тела. Жаропонижающие средства не следует комбинировать или чередовать в рутинном порядке без консультации с педиатром. Не следует назначать их с целью предотвращения фебрильных судорог. Врачам, медсёстрам, фармацевтам и родителям, желающим использовать антипиретики у детей, сначала следует использовать ибупрофен и рассмотреть относительные преимущества и риски применения парацетамола в течение 24 ч.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. В.В. Абрамов — сбор и анализ литературных источников, написание текста, формулировка выводов, редактирование текста рукописи; М.Л. Максимов — идея, планирование, редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; Б.К. Романов — формулировка выводов, редактирование текста рукописи; А.А. Шикалева — написание отдельных разделов, редактирование текста рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. V.V. Abramov — collection and analysis of literary sources, writing of the manuscript, formulation of conclusions, editing of the manuscript; M.L. Maximov — idea, planning, editing of the manuscript, approval of the final version of the manuscript for publication; B.K. Romanov — formulation of conclusions, editing of the manuscript; A.A. Shikaleva — writing of individual sections, editing of the manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prado J., Daza R., Chumbes O., et al. Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyrone and intramuscular dipyrone in children: a randomized controlled trial // *Sao Paulo Med J*. 2006. Vol. 124, N 3. P. 135–140. doi: 10.1590/s1516-31802006000300005
2. Pitoli P.J., Duarte B.K., Fragoso A.A., et al. Fever in children: parents' search for urgent and emergency services // *Cien Saude Colet*. 2021. Vol. 26, N 2. P. 445–454. doi: 10.1590/1413-81232021262.40782020
3. Meremikwu M.M., Oyo-Ita A. Paracetamol versus placebo or physical methods for treating fever in children // *Cochrane Database Syst Rev*. 2002. Vol. 2002, N 2. P. CD003676. doi: 10.1002/14651858.CD003676
4. Wong T., Stang A.S., Ganshorn H., et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Vol. 2013, N 10. P. CD009572. doi: 10.1002/14651858.CD009572.pub2
5. Beaudoin F.L. Combination of ibuprofen and acetaminophen is no different than low-dose opioid analgesic preparations in relieving short-term acute extremity pain // *BMJ Evid Based Med*. 2018. Vol. 23, N 5. P. 197–198. doi: 10.1136/bmjebm-2018-110912
6. Offringa M., Newton R., Cozijnsen M.A., Nevitt S.J. Prophylactic drug management for febrile seizures in children // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. N 4. P. CD003031. doi: 10.1002/14651858.CD003031.pub2
7. <https://iris.who.int/> [Internet]. World Health Orgation. Integrated Management of Childhood Illness: distance learning course. World Health Organization, 2014. 15 p. Режим доступа: <https://iris.who.int/handle/10665/104772>
8. Alaje E.O., Udoh E.E., Akande P.A., et al. Ibuprofen versus paracetamol for treating fever in preschool children in Nigeria: a randomized clinical trial of effectiveness and safety // *Pan Afr Med J*. 2020. Vol. 36. P. 350. doi: 10.11604/pamj.2020.36.350.21393
9. Kanabar D.J. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children // *Inflammopharmacology*. 2017. Vol. 25, N 1. P. 1–9. doi: 10.1007/s10787-016-0302-3
10. Ziesenitz V.C., Welzel T., van Dyk M., et al. Efficacy and safety of NSAIDs in infants: a comprehensive review of the literature of the past 20 years // *Paediatr Drugs*. 2022. Vol. 24, N 6. P. 603–655. doi: 10.1007/s40272-022-00514-1
11. <https://grls.rosminzdrav.ru> [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>
12. Ziesenitz V.C., Zutter A., Erb T.O., van den Anker J.N. Efficacy and safety of ibuprofen in infants aged between 3 and 6 months // *Paediatr Drugs*. 2017. Vol. 19, N 4. P. 277–290. doi: 10.1007/s40272-017-0235-3
13. Tan E., Braithwaite I., McKinlay C.J.D., Dalziel S.R. Comparison of acetaminophen (paracetamol) with ibuprofen for treatment of fever or pain in children younger than 2 years // *JAMA Netw Open*. 2020. Vol. 3, N 10. P. e2022398. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22398
14. Green C., Krafft H., Guyatt G., Martin D. Symptomatic fever management in children: a systematic review of national and international guidelines // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, N 6. P. e0245815. doi: 10.1371/journal.pone.0245815
15. Nourjah P., Ahmad S.R., Karwoski C., Willy M. Estimates of acetaminophen (paracetamol)-associated overdoses in the United States // *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006. Vol. 15, N 6. P. 398–405. doi: 10.1002/pds.1191
16. Morton S.M., Atatoa Carr P.E., Grant C.C., et al. Cohort profile: growing up in New Zealand // *Int J Epidemiol*. 2013. Vol. 42, N 1. P. 65–75. doi: 10.1093/ije/dyr206
17. Bruno A., Tacconelli S., Patrignani P. Variability in the response to non-steroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms and perspectives // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014. Vol. 114, N 1. P. 56–63. doi: 10.1111/bcpt.12117
18. van den Anker J.N. Optimising the management of fever and pain in children // *Int J Clin Pract Suppl*. 2013. N 178. P. 26–32. doi: 10.1111/ijcp.12056
19. Максимов М.Л., Бонцевич Р.А., Бурашникова И.С., и др. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия для практикующих врачей. Казань: МедДоК, 2021. EDN: GBDCWZ
20. Doria M., Careddu D., Iorio R., et al. Paracetamol and Ibuprofen in the treatment of fever and acute mild-moderate pain in children: Italian Experts' Consensus Statements // *Children (Basel)*. 2021. Vol. 8, N 10. P. 873. doi: 10.3390/children8100873
21. McCrae J.C., Morrison E.E., MacIntyre I.M., et al. Long-term adverse effects of paracetamol — a review // *Br J Clin Pharmacol*. 2018. Vol. 84, N 10. P. 2218–2230. doi: 10.1111/bcp.13656
22. Heubi J.E., Barbacci M.B., Zimmerman H.J. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children // *J Pediatr*. 1998. Vol. 132, N 1. P. 22–27. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70479-2
23. Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and acute liver failure // *Clin Liver Dis*. 2018. Vol. 22, N 2. P. 325–346. doi: 10.1016/j.cld.2018.01.007
24. Цебекова Э.А., Кучаева А.В., Максимов М.Л., Киселева Н.М. Боль, лихорадка, воспаление. Клинические аспекты фармакотерапии нестероидными противовоспалительными средствами: учебное пособие по клинической фармакологии. Казань: МедДоК, 2020.
25. de Martino M., Chiarugi A., Boner A., et al. Working towards an appropriate use of ibuprofen in children: an evidence-based appraisal // *Drugs*. 2017. Vol. 77, N 12. P. 1295–1311. doi: 10.1007/s40265-017-0751-z
26. Souyri C., Olivier P., Grolleau S., et al. Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Clin Exp Dermatol*. 2008. Vol. 33, N 3. P. 249–255. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02652.x
27. Cardile S., Martinelli M., Barabino A., et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children // *World J Gastroenterol*. 2016. Vol. 22, N 5. P. 1877–1883. doi: 10.3748/wjg.v22.i5.1877
28. Balestracci A., Ezquer M., Elmo M.E., et al. Ibuprofen-associated acute kidney injury in dehydrated children with acute gastroenteritis // *Pediatr Nephrol*. 2015. Vol. 30, N 10. P. 1873–1878. doi: 10.1007/s00467-015-3105-7
29. Pierce C.A., Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review // *Ann Pharmacother*. 2010. Vol. 44, N 3. P. 489–506. doi: 10.1345/aph.1M332
30. Lesko S.M., Mitchell A.A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial // *JAMA*. 1995. Vol. 273, N 12. P. 929–933. doi: 10.1001/jama.1995.03520360043037

31. Kanabar D., Dale S., Rawat M. A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms // *Clin Ther.* 2007. Vol. 29, N 12. P. 2716–2723. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.12.021

32. Southey E.R., Soares-Weiser K., Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever // *Curr Med Res Opin.* 2009. Vol. 25, N 9. P. 2207–2222. doi: 10.1185/03007990903116255

33. Beasley R., Clayton T., Crane J., et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme // *Lancet.* 2008. Vol. 372, N 9643. P. 1039–1048. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61445-2

34. Laughey W., Lodhi I., Pennick G., et al. Ibuprofen, other NSAIDs and COVID-19: a narrative review // *Inflammopharmacology.* 2023. Vol. 31, N 5. P. 2147–2159. doi: 10.1007/s10787-023-01309-7

35. Hay A.D., Costelloe C., Redmond N.M., et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial // *BMJ.* 2008. Vol. 337. P. a1302. Corrected and republished from: *BMJ.* 2009. Vol. 339. P. b3295. doi: 10.1136/bmj.a1302

36. Wright A.D., Liebelt E.L. Alternating antipyretics for fever reduction in children: an unfounded practice passed down to parents from pediatricians // *Clin Pediatr (Phila).* 2007. Vol. 46, N 2. P. 146–150. doi: 10.1177/0009922806293922

37. Li S.F., Lacher B., Crain E.F. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents // *Pediatr Emerg Care.* 2000. Vol. 16, N 6. P. 394–397. doi: 10.1097/00006565-200012000-00003

REFERENCES

1. Prado J, Daza R, Chumbes O, et al. Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyron and intramuscular dipyron in children: a randomized controlled trial. *Sao Paulo Med J.* 2006;124(3):135–140. doi: 10.1590/s1516-31802006000300005

2. Pitoli PJ, Duarte BK, Fragoso AA, et al. Fever in children: parents' search for urgent and emergency services. *Cienc Saude Coletiva.* 2021;26(2):445–454. doi: 10.1590/1413-81232021262.40782020

3. Meremikwu MM, Oyo-Ita A. Paracetamol versus placebo or physical methods for treating fever in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;2002(2):CD003676. doi: 10.1002/14651858.CD003676

4. Wong T, Stang AS, Ganshorn H, et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(10):CD009572. doi: 10.1002/14651858.CD009572.pub2

5. Beaudoin FL. Combination of ibuprofen and acetaminophen is no different than low-dose opioid analgesic preparations in relieving short-term acute extremity pain. *BMJ Evid-Based Med.* 2018;23(5):197–198. doi: 10.1136/bmjebm-2018-110912

6. Offringa M, Newton R, Cozijnsen MA, Nevitt SJ. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(2):CD003031. doi: 10.1002/14651858.CD003031.pub3

7. <https://iris.who.int/> [Internet]. World Health Orgation. Integrated Management of Childhood Illness: distance learning course. World Health Organization; 2014. 15 p. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/104772>

8. Alaje EO, Udoh EE, Akande PA, et al. Ibuprofen versus paracetamol for treating fever in preschool children in Nigeria: a randomized clinical trial of effectiveness and safety. *Pan Afr Med J.* 2020;36:350. doi: 10.11604/pamj.2020.36.350.21393

9. Kanabar DJ. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology.* 2017;25(1):1–9. doi: 10.1007/s10787-016-0302-3

10. Ziesenitz VC, Welzel T, van Dyk M, et al. Efficacy and Safety of NSAIDs in infants: a comprehensive review of the literature of the past 20 years. *Paediatr Drugs.* 2022;24(6):603–655. doi: 10.1007/s40272-022-00514-1

11. <https://grls.rosminzdrav.ru/> [Internet]. State register of medicines (In Russ). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

12. Ziesenitz VC, Zutter A, Erb TO, van den Anker JN. Efficacy and safety of ibuprofen in infants aged between 3 and 6 months. *Pediatr Drugs.* 2017;19(4):277–290. doi: 10.1007/s40272-017-0235-3

13. Tan E, Braithwaite I, McKinlay CJD, Dalziel SR. Comparison of acetaminophen (paracetamol) with ibuprofen for treatment of fever or pain in children younger than 2 years. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2022398. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22398

14. Green C, Krafft H, Guyatt G, Martin D. Symptomatic fever management in children: a systematic review of national and international guidelines. *PLoS One.* 2021;16(6):e0245815. doi: 10.1371/journal.pone.0245815

15. Nourjah P, Ahmad SR, Karwoski C, Willy M. Estimates of acetaminophen (paracetamol)-associated overdoses in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(6):398–405. doi: 10.1002/pds.1191

16. Morton SMB, Atatoa Carr PE, Grant CC, et al. Cohort profile: growing up in New Zealand. *Int J Epidemiol.* 2013;42(1):65–75. doi: 10.1093/ije/dyr206

17. Bruno A, Tacconelli S, Patrignani P. Variability in the response to non-steroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms and perspectives. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;114(1):56–63. doi: 10.1111/bcpt.12117

18. van den Anker JN. Optimising the management of fever and pain in children. *Int J Clin Pract Suppl.* 2013;(178):26–32. doi: 10.1111/ijcp.12056

19. Maximov ML, Boncevic RA, Burashnikova IS, et al. *Clinical pharmacology and rational pharmacotherapy for practicing physicians: a textbook.* Kazan: MeDDoC; 2021. (In Russ). EDN: GBDCWZ

20. Doria M, Careddu D, Iorio R, et al. Paracetamol and Ibuprofen in the treatment of fever and acute mild-moderate pain in children: Italian Experts' Consensus Statements. *Children (Basel).* 2021;8(10):873. doi: 10.3390/children8100873

21. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, et al. Long-term adverse effects of paracetamol — a review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(10):2218–2230. doi: 10.1111/bcp.13656

22. Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr.* 1998;132(1):22–27. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70479-2

23. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and acute liver failure. *Clin Liver Dis.* 2018;22(2):325–346. doi: 10.1016/j.cld.2018.01.007

24. Tsebekova EA, Kuchaeva AV, Maksimov ML, Kiseleva NM. Pain, fever, inflammation. *Clinical aspects of pharmacotherapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs: textbook of Clinical pharmacology*. Kazan: MeDDoC; 2020. (In Russ).
25. de Martino M, Chiarugi A, Boner A, et al. Working towards an appropriate use of ibuprofen in children: an evidence-based appraisal. *Drugs*. 2017;77(12):1295–1311. doi: 10.1007/s40265-017-0751-z
26. Souyri C, Olivier P, Grolleau S, et al. Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(3):249–255. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02652.x
27. Cardile S, Martinelli M, Barabino A, et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. *World J Gastroenterol*. 2016;22(5):1877–1883. doi: 10.3748/wjg.v22.i5.1877
28. Balestracci A, Ezquer M, Elmo ME, et al. Ibuprofen-associated acute kidney injury in dehydrated children with acute gastroenteritis. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2015;30(10):1873–1878. doi: 10.1007/s00467-015-3105-7
29. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*. 2010;44(3):489–506. doi: 10.1345/aph.1M332
30. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA*. 1995;273(12):929–933. doi: 10.1001/jama.1995.03520360043037
31. Kanabar D, Dale S, Rawat M. A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *Clin Ther*. 2007;29(12):2716–2723. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.12.021
32. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(9):2207–2222. doi: 10.1185/03007990903116255
33. Beasley R, Clayton T, Crane J, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet*. 2008;372(9643):1039–1048. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61445-2
34. Laughey W, Lodhi I, Pennick G, et al. Ibuprofen, other NSAIDs and COVID-19: a narrative review. *Inflammopharmacology*. 2023;31(5):2147–2159. doi: 10.1007/s10787-023-01309-7
35. Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1302. Corrected and republished from: *BMJ*. 2009;339:b3295. doi: 10.1136/bmj.a1302
36. Wright AD, Liebelt EL. Alternating Antipyretics for fever reduction in children: an unfounded practice passed down to parents from pediatricians. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007;46(2):146–150. doi: 10.1177/0009922806293922
37. Li SF, Lacher B, Crain EF. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatr Emerg Care*. 2000;16(6):394–397. doi: 10.1097/00006565-200012000-00003

ОБ АВТОРАХ

* Абрамов Вадим Владимирович;

адрес: Россия, 119048, Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2;
ORCID: 0009-0006-8151-8865;
e-mail: abramov_vd@bk.ru

Максимов Максим Леонидович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-8979-8084;
eLibrary SPIN: 6261-3982;
e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-5429-9528;
eLibrary SPIN: 8453-9166;
e-mail: bkr@ya.ru

Шикалева Анастасия Алексеевна;

ORCID: 0000-0003-1798-0490;
eLibrary SPIN: 4092-1591;
e-mail: shikaleva@gmail.com

AUTHORS' INFO

* Vadim V. Abramov;

address: 8-2 Trubetskaya street, 119048 Moscow, Russia;
ORCID: 0009-0006-8151-8865;
e-mail: abramov_vd@bk.ru

Maxim L. Maximov, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;

ORCID: 0000-0002-8979-8084;
eLibrary SPIN: 6261-3982;
e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Boris K. Romanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), associate professor;

ORCID: 0000-0001-5429-9528;
eLibrary SPIN: 8453-9166;
e-mail: bkr@ya.ru

Anastasia A. Shikaleva;

ORCID: 0000-0003-1798-0490;
eLibrary SPIN: 4092-1591;
e-mail: shikaleva@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author