

# Использование ибупрофена и парацетамола в педиатрии: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

ЗАЙЧЕНКО А.В., МИЩЕНКО О.Я.

Институт повышения квалификации специалистов фармации, кафедра клинической фармакологии  
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

**П**овышение температуры тела (лихорадка) — наиболее частый симптом заболевания в детском возрасте. В связи с этим эффективное лечение детей с лихорадкой является одной из важных задач педиатрии. По данным Американской академии педиатров (American Academy of Pediatrics, AAP), около трети обращений к педиатрам происходит по поводу лихорадки у детей (25). Лихорадка у детей зачастую приводит к внеплановым посещениям врача, телефонным звонкам пациентов педиатрам с целью консультирования для самостоятельного лечения препаратами, отпускаемыми без рецепта (25). Около 20 % обращений за неотложной помощью связаны с лихорадкой (11) и обусловливаемыми ее первичными бактериальными и вирусными заболеваниями различной степени тяжести (11, 25).

Лихорадочные реакции обусловлены действием экзогенных пирогенов (токсины, белковые субстанции, продукты распада тканей, составляющие вакцин и т.д.), стимулирующих посредством медиаторов воспаления (интерлейкинов) продукцию в гипоталамическом центре терморегуляции эндогенного пирогена — простагландина E<sub>2</sub>, который меняет «установку терморегулятора», повышая теплопродукцию (усиление обмена, мышечная дрожь) и снижая теплоотдачу (спазм кожных сосудов).

При физиологическом ответе организма на инфекцию лихорадка редко превышает 38–39 °С. Такая лихорадка хорошо переносится, безопасна и рассматривается как защитно-приспособительная реакция организма, повышающая иммунологическую защиту. Повышение температуры тела приводит к стимуляции фагоцитоза, усилению синтеза интерферонов, активации и дифференцировке лимфоцитов и стимуляции антителообразования. Также повышенная температура препятствует размножению патогенных микроорганизмов. При таком течении заболевания применение антипиретиков оправданно при дискомфортном состоянии ребенка и при повышении температуры тела выше 38,5 °С [31].

Однако в случае нарушения теплоотдачи на фоне периферического спазма сосудов, который сопровождается головной, мышечной и суставной болью, выраженным ознобом, похолоданием конечностей на фоне высокой температуры тела, возникает риск расстройства функции нервной (судорожная реакция), сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Температура при этом повышается, значительно превышая безопасные значения. В этом случае медикаментозное вмешательство может понадобиться даже при более низкой температуре тела [31].

Согласно рекомендациям Американской академии педиатров при лихорадке докторам необходимо сфокусировать свое внимание на повышении уровня комфорта, переносимости лихорадки ребенком, а также на оценке тяжести состояния ребенка и выявлении серьезного заболевания, что способствует минимизации возможности развития осложнений от высокой температуры. Педиатр должен научить родителей адекватно оценивать тяжесть состояния ребенка с лихорадкой, основываясь прежде всего на оценке его общего самочувствия и уровня активности, объяснить важность достаточного потребления ребенком жидкости. Улучшение уровня комфортного самочувствия ребенка должно быть первичной целью при приеме жаропонижающих средств, считают специалисты AAP [25].

Таблица 1. Сравнительная характеристика ибупрофена и парацетамола

Эффект/характеристика	Парацетамол	Ибупрофен
Жаропонижающий	+	+
Анальгетический	+	+
Противовоспалительный	–	+
Снижение агрегации тромбоцитов	+	+
Снижение температуры, °С	1–2	1–2
Время начала действия, ч	< 1	< 1
Время достижения максимального эффекта, ч	3–4	3–4
Продолжительность эффекта, ч	4–6	6–8
Доза, мг/кг	10–15 каждые 4–6 часов	5–10 каждые 6–8 часов
Нижняя возрастная граница	С 2 мес.	С 3 мес.

Для симптоматического лечения гипертермии у детей, страдающих различными инфекционными и воспалительными заболеваниями уха, горла, носа, бронхолегочной системы, применяются ненаркотические анальгетики (парацетамол) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (ибупрофен).

Педиатр при назначении антипиретиков должен руководствоваться прежде всего клиническими показаниями — температурой тела ребенка более 38,5 °С, для детей группы риска — более 38,0 °С [10], а также учитывать возраст ребенка, поскольку не все применяемые у взрослых препараты используются в педиатрической практике [25, 29, 30].

Основными критериями выбора жаропонижающих средств, используемых у детей, являются безопасность и эффективность. Только парацетамол и ибупрофен официально рекомендуются ВОЗ для использования в педиатрической практике в качестве жаропонижающих средств, так как отвечают критериям безопасности и эффективности [25, 29, 30].

Вопросам сравнительного анализа фармакологических свойств, доказательств эффективности и безопасности ибупрофена и парацетамола (ацетаминофена) посвящен ряд публикаций [25, 29–30, 32]. Значительно меньшее количество исследований посвящено сравнению фармакоэкономических характеристик этих двух препаратов, что приобретает особое значение как для организаторов системы здравоохранения и лечащих врачей, так и для потребителей (больных детей и их родителей) в условиях низкой платежеспособности населения.

**Цель данного исследования** — сравнительный клинико-экономический

анализ (эффективности, безопасности и экономической эффективности) использования ибупрофена и парацетамола для лечения лихорадки у детей.

## Задачи исследования:

- на основании источников информации (результатов клинических исследований, метаанализов и систематических обзоров) сравнить эффективность и переносимость ибупрофена и парацетамола (ацетаминофена) в терапии боли и лихорадки у детей;

- оценить эффективность затрат фармакотерапии лихорадки у детей с использованием оригинальных препаратов: Нурофен® для детей (Nurofen® for children), Нурофен® для детей Форте (Nurofen® for children forte) производства Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited и Панадол беби (Panadol Baby) производства GlaxoSmithKline Consumer Healthcare в условиях украинского фармацевтического рынка.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе был использован метод аналитического поиска и оценки информации об эффективности и безопасности ибупрофена и парацетамола при лечении боли и лихорадки у детей. Для фармакоэкономической оценки препаратов был использован анализ минимизации затрат, суть которого состоит в сравнении схем лечения, обладающих одинаковой клинической эффективностью и безопасностью, что позволяет определить оптимальную схему лечения с минимальной стоимостью курса на одного пациента [33].

## Фармакологическая характеристика препаратов

Оба препарата обладают жаропонижающим и обезболивающим действием (табл. 1), ибупрофен оказывает еще и выраженное противовоспалительное действие, что обуславливает преимущества его использования для лечения лихорадки, вызванной заболеваниями с выраженным воспалительным компонентом, например отитом, ринитом, бронхитом.

После появления доказательств развития синдрома Рейе на фоне применения ацетилсалициловой кислоты у больных вирусной инфекцией парацетамол (ацетаминофен) заменил аспирин (ацетилсалициловая кислота, АСК) в качестве основного средства лечения лихорадки. Ацетаминофен в дозах от 10 до 15 мг/кг перорально каждые 4–6 часов, как правило, считается безопасным и эффективным для детей. Начало жаропонижающего эффекта наступает в течение 30–60 минут; приблизительно у 80 % детей наблюдается снижение температуры в это время. Использование парацетамола в более высоких дозах приводит к повышению потенциальных рисков передозировки препарата и проявлению гепатотоксического действия. Гепатотоксичность ацетаминофена в рекомендуемых дозах проявляется редко, серьезные опасения по этому поводу связаны с непредумышленной передозировкой ацетаминофена (> 15 мг/кг на прием) или с его хроническим применением [22].

Ибупрофен впервые был синтезирован Адамсом и Николсоном в 1962 году после пятилетней работы по изучению фенилпропионовых кислот и зарегистрирован в 1969 году Британским патентным бюро как рецептурный препарат для лечения ревматоидного артрита под названием бруфен. Позже, с 1974 года, в США ибупрофен стал применяться в качестве болеутоляющего и жаропонижающего препарата, а в 1983 году в Великобритании ибупрофен (торговая марка Нурофен®) впервые получил статус безрецептурного препарата. В 1995 году Нурофен® получил одобрение FDA (Food & Drugs Agency, разрешительная организация США) для его использования в качестве безрецептурного жаропонижающего и болеутоляющего средства у детей. Препарат Нурофен® («Реккит Бенкисер Украина», Великобритания) с 1997 года был разрешен к медицинскому применению на территории Украины.

Ибупрофен оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, подавляет агрегацию тромбоцитов и при длительном применении оказывает десенсибилизирующее действие. Механизм действия ибупрофена обусловлен замедлением биосинтеза простагландинов из арахидоновой кислоты за счет блокирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Было показано также, что ибупрофен восстанавливает сниженную активность сегментоядерных лейкоцитов (прежде всего фагоцитоз), что является полезным эффектом при острых респираторных заболеваниях у детей, сопровождающихся лихорадкой [24]. После приема внутрь препарат быстро абсорбируется в пищеварительном тракте, максимальная концентрация активного вещества в плазме крови достигается через 1–2 ч. Период полувыведения составляет около 2 часов [13, 22, 23]. Антипиретический эффект ибупрофена (6–8 часов) более длительный, чем у парацетамола (4–6 часов). Следовательно, ибупрофен

достаточно принимать 3 раза в сутки, а парацетамол — более часто, 3–4 раза, что является причиной его неумышленной передозировки, приводящей к проявлению побочных эффектов [13, 22, 23]. Трехкратный режим применения ибупрофена является более комплаентным для больных детей и их родителей.

Фармакокинетика ибупрофена у детей при пероральном приеме обусловлена хорошей пероральной абсорбцией с достижением максимальной концентрации в плазме крови через 45 минут при приеме натощак [23]. После перорального приема ибупрофен абсорбируется почти полностью (биодоступность до 95 %). Прием пищи не влияет на биодоступность ибупрофена,  $T_{1/2}$  при этом составляет 1–2 часа. Ибупрофен на 90–99 % связывается с белками плазмы крови и проникает в синовиальную жидкость. Ибупрофен метаболизируется в печени до двух неактивных метаболитов с помощью цитохромов P450 и 2C9, 2C8, быстро и почти полностью выводится почками. Некоторое количество (10 %) выводится в неизменном виде. Именно быстрым метаболизмом и отсутствием образования активных метаболитов объясняется низкая токсичность ибупрофена и широкое терапевтическое окно в сравнении с ацетаминофеном [22].

Оригинальными детскими жаропонижающими препаратами ибупрофена и парацетамола на фармацевтическом рынке Украины являются: препарат Нурофен® для детей — суспензия для приема внутрь (100 мг ибупрофена в 5 мл и 200 мг ибупрофена в 5 мл) производства Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited (Великобритания) и Панадол® беби (сусп. оральн. 120 мг/5 мл фл. 100 мл) производства GlaxoSmithKline Consumer Healthcare (Великобритания). Препараты представлены в удобной для дозирования детям лекарственной форме, приятной консистенции и вкуса. Препарат Нурофен® для детей существует в суспензии с апельсиновым и клубничным вкусом, что дает пациентам возможность выбирать лекарственную форму с учетом индивидуальных предпочтений.

#### Анализ доказательств эффективности и безопасности ибупрофена и парацетамола (ацетаминофена) в педиатрии

На сегодняшний день существуют результаты трех систематических обзоров, посвященных сравнению эффективности и безопасности ибупрофена и парацетамола при лечении боли и лихорадки как у детей, так и у взрослых: D.A. Perrott, T. Piira et al., 2004 [8]; E.R. Southey, K. Soares-Weiser et al. [26], 2009; C.A. Pierce, B. Voss, 2010 [9]. Выводы всех трех обзоров практически совпадают.

Результаты метаанализа, проведенного D.A. Perrott и соавт. (2004), в котором авторами были проанализированы 17 слепых рандомизированных исследований, найденных в электронных базах данных с момента их основания до 2002 года включительно (всего 1820 пациентов), подтвердили данные о безопасности и большей эффективности ибупрофена у детей с лихорадкой. Была установлена общая тенденция, что антипиретическая активность ибупрофена, используемого в разовой дозе 5–10 мг/кг, была выше таковой ацетаминофена через 2, 4 и 6 ч после приема. Прием разовых доз ибупрофена и ацетаминофена (5–10 мг/кг ибупрофена и 7–15 мг/кг ацетаминофена) имел сравнимый противоболевой эффект и высокий профиль безопасности у детей [8]. При этом лекарственная нагрузка ибупрофена несколько меньше (мг/кг) в перерасчете на массу тела ребенка, чем ацетаминофена.

Последний обзор, сделанный C.A. Pierce и B. Voss в 2010 году, был основан на результатах поиска литературы

в базе PubMed/MEDLINE (по август 2009 года) и EMBASE (по январь 2008 года). Были использованы только публикации на английском языке, в которых отражены результаты прямого сравнения ибупрофена и ацетаминофена. Общий вывод данного обзора, который базировался на результатах 85 клинических исследований: ибупрофен является более эффективным, чем ацетаминофен, и одинаково безопасным для лечения боли и лихорадки у взрослых и детей [9].

#### Анализ доказательств эффективности ибупрофена и парацетамола при лечении боли у детей

Среди 85 клинических исследований авторы выделили 18, в которых ибу-

профен сравнивался с парацетамолом в фармакотерапии боли у детей в стоматологии, в челюстно-лицевой хирургии, при травме опорно-двигательного аппарата, боли в горле, в послеоперационный период, в лечении головной боли и боли после вакцинации, а также дискомфорта у детей с лихорадкой. В 11 исследованиях не было установлено существенной разницы в эффективности между обезболивающим эффектом ибупрофена и парацетамола, но в 6 исследованиях было сообщено, что ибупрофен превосходил парацетамол. В одном исследовании ибупрофен превосходил парацетамол в день операции, но не в последующие дни. Все исследования были достаточно неоднородными, в некоторые из них были включены дети старше

12 лет. Статистически достоверные различия в величине эффективности препаратов были получены на основании 6 исследований хорошего методологического качества — рандомизированных контролируемых испытаний, выполненных с участием 694 детей. Был сделан вывод, что ибупрофен превосходит парацетамол по эффективности снижения боли только в течение первых двух часов после приема препаратов, в течение последующего времени превышающей эффективности не установлено.

В двойном слепом РКИ, которое не вошло в последний систематический обзор, было показано, что эффективность ибупрофена у детей с переломами рук была сопоставима с комбинацией парацетамола и кодеина. Было также отмечено

# НУРОФЕН®

## ДЛЯ ДІТЕЙ ФОРТЕ

### розумний вибір при грипі та ГРЗ

- **ПОДВІЙНА КОНЦЕНТРАЦІЯ** діючої речовини<sup>1</sup>
- **ЗРУЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ** для старших дітей<sup>2</sup>
- **ЕКОНОМІЯ** у розрахунку на 1 дозу<sup>3</sup>
- **ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ** при грипі та ГРЗ<sup>4,5</sup>
- **ВИСОКИЙ ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ**<sup>6</sup>



## Ефективність, економія та високий профіль безпеки

1. У порівнянні з НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ суспензією оральною, 100 мг/5 мл. 2. Терапевтичний ефект досягається з прийомом в 2 рази меншого об'єму препарату. 3. У розрахунку на 1 дозу для дитини вагою 20 кг (200 мг ібупрофену або 300 мг парацетамолу) в порівнянні з іншими лікарськими засобами для дітей від гарячки та болю. За даними «Моріон» (Proxima research) на 52-й тиждень 2015 року. 4. Pelen F, Verriere F et al. Treatment of fever: Monotherapy with ibuprofen. Ibuprofen paediatric suspension containing 100 mg per 5 ml. Multicentre acceptability study conducted in hospital // Annals de Pediatre 1998; 45 (10): 719-728. 5. Kelley M, Watson P. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children // Clinical Pharmacology and Therapeutics 1992; 52: 181-189. 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.

**НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ ФОРТЕ.** Суспензія оральна з поплинним смаком, 200 мг/5 мл, по 100 мл. **Діюча речовина:** ібупрофен; 5 мл суспензії містить 200 мг ібупрофену. **Показання.** Симптоматичне лікування гарячки та болю різного походження у дітей віком від 6 місяців до 12 років з масою тіла не менше 8 кг (включаючи гарячку після імунізації, гострі респіраторні вірусні інфекції, грип, біль при прорізанні зубів, біль після видалення зуба, зубний біль, головний біль, біль у горлі, біль при розтягненні зв'язок та інші види болю, у тому числі запального генезу). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ібупрофену або до будь-якого з компонентів препарату. Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості (таких як астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка) після застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) або інших НПЗЗ. Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки/кровоносна в активній формі або рецидивів в анамнезі (два або більше виражених епізоди підтвердженої виразкової хвороби чи кровотечі). Наявність в анамнезі шлунково-кишкової кровотечі або перфорації, пов'язаної із застосуванням НПЗЗ. Цереброваскулярні або інші кровотечі. Порушення кровообігу або згортання крові. Тяжка серцева недостатність, тяжке порушення функції печінки або тяжке порушення функції нирок. Спадкова непереносимість фруктози. Останній тримістр вагітності. **Побічні ефекти.** Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Дата останнього перегляду інструкції** 08.07.2015. РП UA/7914/01/02 від 08.07.2015. Матеріал призначений для спеціалістів в сфері охорони здоров'я. **Виробник:** Рекіт Бекізер Хелскер (ЮКей) Лімітед, Велика Британія. **Представник заявника в Україні:** ТОВ «Рекіт Бекізер Хаусхолд енд Хелс Кер Україна», м. Київ, просп. Московський, 28а, літера «Г», оф. 80. Тел.: +38 (044) 390 50 41. **У випадку виникнення небажаних реакцій звертайтеся за тел.: 0 800 505 150.** Дата друку 01.2016.

Таблица 2. Результаты фармакоэкономического анализа минимизации затрат фармакотерапии лихорадки у детей с использованием препаратов Нурофен® для детей, Нурофен® для детей Форте (производства Reckitt Benckiser Household and Healthcare Ukraine) и Панадол® беби (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare)

Препарат	Форма выпуска	Цена упаковки, грн	Стоимость 1 мл, грн	Разовая доза, мл (мг)	Стоимость разовой дозы, грн	Суточная доза, мл	Стоимость суточной дозы, грн	Стоимость курсовой дозы (5 дней), грн
<b>Возраст ребенка: 3–6 мес.</b>								
Нурофен® для детей	Сусп. оральн. 100 мг/5 мл фл. 100 мл, с апельсиновым вкусом	74,48	0,74	2,5 (50)	1,85	7,5 (2,5 × 3)	5,55	27,75
	с клубничным вкусом	75,46	0,75		1,88		5,64	28,20
Нурофен® для детей Форте	Сусп. оральн. 200 мг/5 мл фл. 100 мл, с клубничным вкусом	95,53	0,96	1,25 (50)	1,20	3,75 (1,25 × 3)	3,60	18,00
Панадол® беби	Сусп. д./пер. прим. 120 мг/5 мл фл. 100 мл	47,24	0,47	2,5 (60)	1,18	10 (2,5 × 4)	4,72	23,60
<b>Возраст ребенка: 6–12 мес.</b>								
Нурофен® для детей	Сусп. оральн. 100 мг/5 мл фл. 100 мл, с апельсиновым вкусом	74,48	0,74	2,5 (50)	1,85	7,5 (2,5 × 3)	5,55	27,75
	с клубничным вкусом	75,46	0,75		1,88		5,64	28,20
Нурофен® для детей Форте	Сусп. оральн. 200 мг/5 мл фл. 100 мл, с клубничным вкусом	95,53	0,96	1,25 (50)	1,20	3,75 (1,25 × 3)	3,60	18,00
Панадол® беби	Сусп. д./пер. прим. 120 мг/5 мл фл. 100 мл	47,24	0,47	5,0 (120)	2,35	20 (5 × 4)	9,40	47,00
<b>Возраст ребенка: 1–2 года</b>								
Нурофен® для детей	Сусп. оральн. 100 мг/5 мл фл. 100 мл, с апельсиновым вкусом	74,48	0,74	5,0 (100)	3,70	15 (5 × 3)	11,10	55,55
	с клубничным вкусом	75,46	0,75		3,75		11,25	56,25
Нурофен® для детей Форте	Сусп. оральн. 200 мг/5 мл фл. 100 мл, с клубничным вкусом	95,53	0,96	2,5 (100)	2,40	7,5 (5 × 3)	7,20	36,00
Панадол® беби	Сусп. д./пер. прим. 120 мг/5 мл фл. 100 мл	47,24	0,47	5,0 (120)	2,35	20 (5 × 4)	9,40	47,00
<b>Возраст ребенка: 2–3 года</b>								
Нурофен® для детей	Сусп. оральн. 100 мг/5 мл фл. 100 мл, с апельсиновым вкусом	74,48	0,74	5,0 (100)	3,70	15 (5 × 3)	11,10	55,55
	с клубничным вкусом	75,46	0,75		3,75		11,25	56,25
Нурофен® для детей Форте	Сусп. оральн. 200 мг/5 мл фл. 100 мл, с клубничным вкусом	95,53	0,96	2,5 (100)	2,40	7,5 (5 × 3)	7,20	36,00
Панадол® беби	Сусп. д./пер. прим. 120 мг/5 мл фл. 100 мл	47,24	0,47	7,5 (180)	3,53	30 (7,5 × 4)	14,12	70,60
<b>Возраст ребенка: 4 года — 6 лет</b>								
Нурофен® для детей	Сусп. оральн. 100 мг/5 мл фл. 100 мл, с апельсиновым вкусом	74,48	0,74	7,5 (150)	5,55	22,5 (7,5 × 3)	16,65	83,25
	с клубничным вкусом	75,46	0,75		5,63		16,89	84,45
Нурофен® для детей Форте	Сусп. оральн. 200 мг/5 мл фл. 100 мл, с клубничным вкусом	95,53	0,96	3,75 (150)	3,60	11,25 (3,75 × 3)	10,80	54,00
Панадол® беби	Сусп. д./пер. прим. 120 мг/5 мл фл. 100 мл	47,24	0,47	10 (240)	4,70	40 (10 × 4)	18,80	94,00
<b>Возраст ребенка: 7–9 лет</b>								
Нурофен® для детей	Сусп. оральн. 100 мг/5 мл фл. 100 мл, с апельсиновым вкусом	74,48	0,74	10,0 (200)	7,40	30 (10 × 3)	22,20	111,00
	с клубничным вкусом	75,46	0,75		7,50		22,50	112,50
Нурофен® для детей Форте	Сусп. оральн. 200 мг/5 мл фл. 100 мл, с клубничным вкусом	95,53	0,96	5,0 (200)	4,80	15 (5,0 × 3)	14,40	72,00
Панадол® беби	Сусп. д./пер. прим. 120 мг/5 мл фл. 100 мл	47,24	0,47	15,0 (360)	7,05	60 (15 × 4)	28,20	141,00
<b>Возраст ребенка: 10–12 лет</b>								
Нурофен® для детей	Сусп. оральн. 100 мг/5 мл фл. 100 мл, с апельсиновым вкусом	74,48	0,74	15,0 (300)	11,10	45 (15 × 3)	33,30	166,50
	с клубничным вкусом	75,46	0,75		11,25		33,75	168,75
Нурофен® для детей Форте	Сусп. оральн. 200 мг/5 мл фл. 100 мл, с клубничным вкусом	95,53	0,96	7,5 (300)	7,20	22,5 (7,5 × 3)	21,60	108,00
Панадол® беби	Сусп. д./пер. прим. 120 мг/5 мл фл. 100 мл	47,24	0,47	20,0 (480)	9,40	80 (20 × 4)	37,60	188,00

но, что у детей, получающих ибупрофен, функциональные исходы были лучше и значительно меньше побочных эффектов, и дети и родители были более удовлетворены ибупрофеном [1].

➔ **Анализ доказательств эффективности ибупрофена и парацетамола при лечении лихорадки у детей**

Среди 30 исследований, в которых сравнивали эффективность ибупрофена и парацетамола у детей при лихорадке, в 15 был сделан вывод, что ибупрофен эффективнее, в то время как в остальных 15 не было установлено значительной разницы. Статистически значимые различия в эффективности препаратов при лихорадке были рассчитаны по результатам только 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с 576 участниками, где были корректно представлены данные. Был сделан вывод, что ибупрофен превосходит парацетамол по эффективности контроля лихорадки у детей в течение первых 4 часов после приема.

➔ **Анализ доказательств безопасности ибупрофена и парацетамола при лечении боли и лихорадки у детей**

Несмотря на широкое назначение ибупрофена и парацетамола, побочные эффекты (ПЭ) при использовании этих препаратов в терапевтических дозах являются достаточно редкими. Ибупрофен переносится лучше, чем другие НПВП, хотя ранее его применение связывали с почечной токсичностью, аллергическими реакциями и неблагоприятным воздействием на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [6]. Описанные в литературе сведения о том, что использование ибупрофена может привести к обострению симптомов бронхоспазма у детей с бронхиальной астмой в анамнезе [20], не были подтверждены в ходе клинических исследований [11].

Гепатотоксичность является наиболее серьезным и четко документированным ПЭ, связанным с использованием парацетамола у детей. Описания случаев свидетельствуют, что печеночная недостаточность может развиваться при длительном лечении в дозе, которая несколько превышает рекомендованную максимальную дозу [32]. Применение парацетамола ассоциировано со значительной заболеваемостью и смертностью, обусловленной прежде всего гепатотоксичностью при передозировке [16]. В странах с широким применением парацетамола он относится к лидирующим причинам лекарственных поражений печени у взрослых и детей и обусловленной ими трансплантации печени [5, 18]. В США поражения печени, вызванные парацетамолом, ежегодно приводят к 30 тыс. госпитализаций; его применение является основной причиной развития острой печеночной недостаточности, опережая вирусный гепатит [7]. В США парацетамол занимает 1-е место (14 %) в структуре причин острой печеночной недостаточности у детей, хотя в целом риск развития токсических реакций при его применении у детей и подростков ниже, чем у взрослых [3]. В большинстве случаев такие реакции возникают на фоне ошибок терапии. Поражения печени у детей описаны как при однократном (в дозе 120–150 мг/кг массы тела), так и при многократном приеме препарата, в том числе в дозах, близких к рекомендуемым, что связывают с постепенным накоплением его токсичных метаболитов [12]. Случаи гепатотоксичности при применении парацетамола в суточной дозе  $\leq 75$  мг/кг крайне редки. По данным систематического обзора 62

исследований с участием 32 414 детей, при применении парацетамола в течение 1–3 дней побочные реакции со стороны печени зарегистрированы в 0,031 % случаев [17]. Однако при более длительном применении препарата риск поражения печени может значительно возрасти.

К наиболее частым врачебным ошибкам в педиатрии относят непреднамеренную передозировку парацетамола вследствие одновременного применения более двух препаратов, содержащих данное действующее вещество [15].

Во многих исследованиях отмечалась взаимосвязь между частотой применения парацетамола и распространенностью бронхиальной астмы в разных регионах мира. Считают, что патогенез воспаления дыхательных путей и бронхообструкции под влиянием парацетамола связан с оксидативным стрессом, развивающимся на фоне дефицита глутатиона в легких, и усилением ответа Т-хелперов 2-го типа, приводящих к повышению продукции цитокинов и, как следствие, развитию аллергических реакций. Тем не менее причинно-следственная связь между приемом парацетамола и развитием бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний остается недоказанной, что вызывает беспокойство экспертов, считающих необходимым проведение соответствующих целенаправленных РКИ [2, 27].

Безопасность ибупрофена у взрослых и детей хорошо изучена в клинических и фармакоэпидемиологических исследованиях. Их результаты позволяют рассматривать ибупрофен в низких (безрецептурных) дозах как наиболее безопасный препарат группы НПВП. В крупном РКИ с участием 8677 взрослых пациентов с болью различного происхождения показано наличие значительных побочных эффектов дополнительно у 5 и 4 из каждых 100 пациентов, принимавших соответственно АСК и парацетамол в дозе по 3,0 г/сут соответственно, чего не наблюдалось при приеме ибупрофена в дозе 1,2 г/сут в течение 1–7 дней [19]. В ряде метаанализов и систематических обзоров продемонстрирована достаточно высокая желудочно-кишечная безопасность препарата у взрослых, превосходящая таковую других НПВП [21, 28].

Следует отметить, что опасные для жизни побочные эффекты, такие как гастроинтестинальные осложнения, синдром Рейе и острая почечная недостаточность, возникают крайне редко и риск их возникновения при приеме указанных препаратов достоверно не различается [4].

Систематический обзор E.R. Southey, K. Soares-Weiser et al. [26] был посвящен оценке переносимости и безопасности ибупрофена и парацетамола при их использовании в качестве жаропонижающего/анальгетического средства у детей в возрасте до 18 лет и базировался на результатах 24 РКИ и 12 обсервационных исследований. В целом результаты этого систематического обзора показали, что ибупрофен, парацетамол и плацебо обладают сходными переносимостью и профилем безопасности (в отношении желудочно-кишечных симптомов, бронхиальной астмы и ПЭ, связанных с поражением почек) с редким проявлением серьезных ПЭ.

В результате последнего качественного обзора и количественного анализа (метаанализа), проведенного С.А. Pierce и В. Voss (2010), не было установлено существенной разницы в количестве детей с побочными реакциями при лечении ибупрофеном и парацетамолом [9]. Это свидетельствует о том, что ибупрофен и ацетаминофен одинаково безопасны. Известные побочные реакции, характерные для НПВС, в частности для ибупрофена, такие как гастроинтестинальные крово-

течения и сердечно-сосудистые осложнения, как правило, связаны с долгосрочным использованием препарата. Гепатотоксичность ацетаминофена является основной проблемой только при его умышленных или неумышленных передозировках. Эти выводы совпали с выводами, сделанными в 2009 году Southey и соавторами, которые базировались на обобщении результатов 24 РКИ, сравнивающих эффективность и безопасность ибупрофена и парацетамола с плацебо, и 12 обсервационных исследований (контролируемых обсервационных исследований и исследований серии случаев с более чем 1000 участников). Авторы подвели итоги следующим образом: метаанализ системных реакций показал, что переносимость и безопасность ибупрофена и парацетамола были сходны с таковыми на фоне плацебо: относительный риск (ОР) развития побочных реакций при лечении ибупрофеном по сравнению с плацебо 1,39 (95% ДИ 0,92–2,10); при использовании парацетамола в сравнении с плацебо ОР составил 1,57 (95% ДИ 0,74–3,33). Среди 21 305 пациентов, принимающих ибупрофен, в общей сложности произошло 2937 системных побочных реакций, и у 1466 из 11 164 пациентов, принимающих парацетамол: ОР составил 1,03 (95% ДИ 0,98–1,10). Не было установлено никаких существенных различий между этими двумя группами. Таким образом, и после этого метаанализа был сделан вывод, что ибупрофен, парацетамол и плацебо имеют аналогичные профили переносимости и безопасности, особенно с точки зрения гастроинтестинальных симптомов, случаев астмы и побочных эффектов со стороны почек. Возникновение симптомов, связанных с астмой, было исследовано D. Kanagar и соавторами по данным из 3 источников [15]. Авторы пришли к выводу, что полученные доказательства предполагают низкий риск развития астмы, связанной с применением ибупрофена у детей, а также возможность его защитного и терапевтического эффекта. Результаты также показывают, что использование парацетамола у детей связано с повышенным риском возникновения хрипов.

Таким образом, анализ доказательств, представленных в систематических обзорах, свидетельствует о сравнимой эффективности и переносимости ибупрофена и парацетамола при лечении лихорадки у детей.

**Фармакоэкономический анализ использования ибупрофена и парацетамола при лечении лихорадки у детей**

Исследования эффективности и безопасности ибупрофена и парацетамола были проведены с использованием оригинальных препаратов, следовательно, данное условие позволило использовать при проведении фармакоэкономического анализа метод минимизации затрат трех торговых марок: Нурофен® для детей (Nurofen® for children), Нурофен® для детей Форте (Nurofen® for children forte) производства Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited и Панадол® беби (Panadol Baby) производства GlaxoSmithKline Consumer Healthcare (Великобритания).

При учете затрат принимались во внимание только прямые затраты — стоимость лекарственных препаратов на курс лечения (5 дней). Дозы препаратов для детей разных возрастов были рассчитаны согласно инструкциям на препараты. Кратность применения для препаратов Нурофен® для детей составляла 3 раза в день, для препарата Панадол® беби — 4 раза в день. Для фармакоэкономического анализа были использованы цены согласно данному сайту на январь 2016 г.: <http://compendium.com.ua/prices>. Результаты представлены в табл. 2.

Врачам, рекомендующим антипиретическую терапию детям с лихорадкой, следует принимать во внимание, что для получения максимального эффекта от назначения жаропонижающего препарата необходимо рассчитывать его дозу в зависимости от массы тела ребенка. Кроме того, как ибупрофен, так и парацетамол имеют коридор рекомендованных доз: 5–10 мг/кг массы тела для ибупрофена, 10–15 мг/кг массы тела для парацетамола. Доза препарата подбирается в зависимости от выраженности и вида лихорадки, общего состояния пациента, сопутствующих заболеваний [30, 31]. Например, при лихорадке с температурой тела выше 38,5 °C на фоне ОРЗ рекомендуется использовать максимально рекомендованную безрецептурную дозу препаратов — 10 мг/кг для ибупрофена и 15 мг/кг для парацетамола. Так, если вес ребенка составляет 10 кг, разовая доза ибупрофена рассчитывается по формуле: 10 мг/кг × 10 кг = 100 мг, разовая доза парацетамола — по формуле 15 мг/кг × 10 кг = 150 мг.

Результаты проведенного фармакоэкономического анализа свидетельствуют, что при данной ценовой политике на сравниваемые лекарственные препараты устойчивых преимуществ в стоимости курса лечения лихорадки у детей с применением препарата Нурофен® для детей производства Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited по сравнению с препаратом Панадол® беби (Panadol Baby) производства GlaxoSmithKline Consumer Healthcare не установлено.

Устойчивые преимущества в стоимости курса лечения лихорадки у детей характерны для препарата Нурофен® для детей Форте (Nurofen® for children forte) производства Reckitt Benckiser (UK) Healthcare Limited как по сравнению с препаратом Нурофен® для детей (Nurofen® for children), так и по сравнению с препаратом Панадол® беби (Panadol Baby) производства GlaxoSmithKline Consumer Healthcare.

На фоне сравнимой жаропонижающей и болеутоляющей эффективности препараты Нурофен® для детей и Нурофен® для детей Форте обеспечивают лучший комплайенс благодаря большей длительности терапевтического действия и, соответственно, меньшей кратности приема по сравнению с препаратом Панадол® беби, а препарат Нурофен® для детей Форте имеет фармакоэкономические преимущества — меньшую стоимость курса лечения.

**Выводы**

Таким образом, сравнительный клинико-экономический анализ трех жаропонижающих препаратов для лечения лихорадки у детей: Нурофен® для детей (сусп. оральн. 100 мг/5 мл фл. 100 мл, с апельсиновым или клубничным вкусом), Нурофен® для детей Форте (сусп. оральн. 200 мг/5 мл фл. 100 мл, с клубничным вкусом) производства Reckitt Benckiser (UK) Healthcare Limited и Панадол® беби (сусп. д/пер. прим. 120 мг/5 мл фл. 100 мл) производства GlaxoSmithKline Consumer Healthcare показал, что они обладают практически одинаковой эффективностью и переносимостью, а препарат Нурофен® для детей Форте имеет фармакоэкономические преимущества. При этом препараты Нурофен® характеризуются большей широтой и длительностью терапевтического действия, что обеспечивает меньшую кратность применения и лучший комплайенс по сравнению с препаратом Панадол®.

Список литературы находится в редакции ■