

Применение ибупрофена в мягкожелатиновых капсулах (Гофен) при лихорадке у детей

Термин «лихорадка» является многогранным, в разные времена обозначавшим разные понятия: собственно заболевание, благоприятный/неблагоприятный симптом, отдельный диагностический признак. Даже в наше время подходы и мнения ученых, врачей разных специальностей, родителей и авторов официальных рекомендаций по поводу лечения лихорадки (E. Purssell, 2014) различаются.

Определение и история исследований лихорадки

Лихорадка — это природный адаптивный механизм, являющийся частью воспалительного ответа иммунной системы. Зачастую причиной лихорадки у детей являются «самоограничивающиеся» вирусные заболевания, однако это состояние вызывает значительное беспокойство родителей, что ведет к высокой частоте обращений к педиатру. Лихорадка характеризуется температурой тела $>37,2^{\circ}\text{C}$ в подмышечной ямке, $>37,5^{\circ}\text{C}$ при пероральном и $>38^{\circ}\text{C}$ при ректальном измерении (D. Stanway, 2015).

Фобия родителей, связанная с лихорадкой у детей, выделена в отдельный психопатологический синдром еще в 1980 г. (B.D. Schmitt, 1980). Наличие такой фобии дополнительно обуславливает важность контроля температуры тела, иначе возникает своеобразный порочный круг стресса с участием и родителей, и детей (J. Clinch, S. Dale, 2007). Однако важным аспектом работы педиатра является разъяснительная работа с родителями, поскольку не каждая лихорадка требует немедленного вмешательства. Хотя повышение температуры тела ведет к ухудшению самочувствия ребенка, оно является природным защитным механизмом (D. Stanway, 2015).

Подсознательная ассоциация лихорадки со смертью основывается на исторических событиях, когда инфекционные заболевания уничтожали целые города. Известный канадский врач Уильям Ослер в связи с этим сказал, что «у человечества есть три великих врага: лихорадка, голод и война, наиболее ужасным из которых является лихорадка» (W. Osler, 1896; E. Purssell, 2014).

Патофизиология лихорадки

Воспалительный ответ иммунной системы на инфекционный процесс предусматривает влияние на терморегуляторный центр с повышением температуры тела выше нормальных циркадных показателей. Лихорадка является следствием баланса между пирогенными цитокинами, обеспечивающими защиту от инфекционных агентов, и криогенными цитокинами и гормонами, предупреждающими чрезмерное повышение температуры тела. Гипертермический нейроэндокринный ответ вызывают цитокины и белки острой фазы, способные привести к возникновению лихорадки, анорексии и даже летаргии. Эти симптомы являются следствием активации симпатической нервной системы, которая повышает частоту сердечных сокращений, обуславливает периферическую вазоконстрикцию с целью сохранения тепла и снижает активность пищеварительной системы. При преодолении инфекции активируются механизмы потери тепла путем воздействия эндогенных криогенов, высвобождаемых в ответ на влияние парасимпатической нервной системы. Таким образом снижается частота сердечных сокращений, активируется пищеварительная система, расширяются сосуды. Возникшая вазодилатация, в свою очередь, усиливает потерю тепла путем излучения и испарения до нормализации температуры тела (D. Stanway, 2015).

Ибупрофен — основной препарат для купирования лихорадки

Наиболее широко используемым нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) для купирования воспаления, боли и лихорадки, а также, благодаря отличному профилю переносимости, единственным НПВП, одобренным для применения у детей в возрасте 3 мес и старше, является ибупрофен. Для сравнения: кетопрофен назначают детям старше 6 лет, нимесулид — старше 12 лет, кеторолак и ацетилсалициловую кислоту — старше 16 лет (P. Baiardi et al., 2010; M. de Martino et al., 2017).

Ибупрофен создан профессором Стюартом Адамсом (Stewart Adams) в 1961 г. Целью научного коллектива под руководством профессора Адамса было открытие «супераспирина», не обладающего негативными побочными явлениями и характеризующегося хорошей переносимостью со стороны пищеварительной системы. Со времени регистрации

в Великобритании как антиревматического средства в 1969 г. до нашего времени этот препарат отлично зарекомендовал себя в лечении воспалительных состояний, болевого синдрома и гипертермии различного генеза. Еще в 2000-х гг. ибупрофен был представлен в 80 странах мира. Несмотря на конкуренцию со стороны более новых НПВП, ибупрофен остается лидером в лечении болевого синдрома и патологических состояний, сопровождающихся повышением температуры тела (R. Jones, 2001; K.D. Rainsford, 2009).

Ибупрофен относится к НПВП с коротким периодом полувыведения (около 2 ч), что снижает возможность накопления препарата и обуславливает особенности дозировки (P.G. Conaghan, 2012). Рекомендуемая дозировка ибупрофена для детей составляет 20–30 мг/кг массы тела в сутки, разделенных на 3–4 приема, то есть 5–10 мг/кг на один прием (V.C. Zeisenitz et al., 2017).

Согласно обзору K.D. Rainsford (2009), ибупрофен в дозах безрецептурных препаратов характеризуется низкой вероятностью серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, почек, сердечно-сосудистой системы. Применение этого препарата также не является значимым фактором риска медикаментозных поражений печени, подобных тем, которые возникают на фоне приема ацетаминофена. Ибупрофен характеризуется благоприятной фармакокинетикой (быстрое выведение, отсутствие токсических метаболитов в отличие от ацетаминофена или ацетилсалициловой кислоты), что способствует контролю боли и воспаления на фоне низкого риска побочных явлений. Пероральным препаратам ибупрофена свойственна высокая биодоступность (S. Leroy et al., 2007; S.M. Halpern et al., 1993).

Отличная эффективность и безопасность ибупрофена в педиатрии, особенно по сравнению с другими НПВП, подтверждены во многих исследованиях и метаанализах (E.R. Southey et al., 2009; C.A. Pierce, B. Voss, 2010; D.A. Perrott et al., 2004; C. Litalien, E. Jacqz-Aigrain, 2001; E. Autret-Leca, 2003).

Доказано, что применение ибупрофена у детей снижает выраженность лихорадки, уменьшает мышечно-скелетную, головную, зубную боль, снижает выраженность воспалительных явлений при среднем отите, фарингите и тонзиллите (A.D. Hay et al., 2008; E. Clark et al., 2007; M.L. Härmäläinen et al., 1997; P.A. Moore et al., 1985; L. Bertin et al., 1996; 1991). M. de Martino и соавт. (2017) заключают, что ибупрофен подтвердил свой статус препарата первого выбора в купировании воспалительной боли у детей.

Согласно данным систематического обзора 30 исследований, в котором оценивали антипиретическую активность различных препаратов, в половине из них лечение ибупрофеном характеризовалось преимуществами по сравнению с таковым ацетаминофеном. Ни одна из проанализированных работ не показала преимуществ ацетаминофена (C.A. Pierce, B. Voss, 2010). В новейшем исследовании S. Iajwardena и D. Kellstein (2017) подтверждено, что применение препаратов ибупрофена у детей с лихорадкой в возрасте 6 мес — 11 лет на фоне сопоставимых профилей безопасности является более эффективным, чем ацетаминофена. Кроме того, существуют данные, что прием ацетаминофена способен вызвать астмоподобные симптомы (так называемый визинг), в то время как для ибупрофена такие закономерности не отмечаются (D. Kanabar et al., 2007). Учитывая отсутствие влияния ибупрофена на иммунгенность пневмококковой вакцины (в отличие от ацетаминофена), он выступает антипиретиком выбора в перивакцинационный период (O. Falup-Pecurariu et al., 2017).

Гофен — инновационный жидкий ибупрофен в мягкожелатиновой капсуле

Таким образом, применение ибупрофена у детей при лихорадке разного генеза является золотым стандартом лечения этого патологического состояния. Однако не все представленные на фармацевтическом рынке Украины препараты ибупрофена удобны для использования в педиатрии. Кроме того, различные формы выпуска ибупрофена характеризуются разной фармакокинетикой, что не может не влиять на скорость и длительность действия, а также на выраженность эффекта лекарственного средства. Например, установлено, что жидкий ибупрофен в капсулах обеспечивает более быстрое всасывание и более высокую концентрацию в сыворотке крови, чем стандартные таблетированные аналоги (T. Schetter et al., 2001).

Препарат Гофен («Мега Лайфсайенсиз», Таиланд) содержит 200 или 400 мг ибупрофена в одной мягкожелатиновой капсуле. Гофен удобен и прост для использования в педиатрической практике: назначение капсул легко обеспечивает получение ребенком соответствующей дозы, в то время как суспензию ибупрофена, особенно у детей в возрасте 6–12 лет, необходимо применять в достаточно большом количестве. Кроме того, вспомогательные вещества (ароматизаторы, красители и консерванты), содержащиеся в суспензиях, способны вызывать

выраженные аллергические реакции. Гофен не содержит подобных веществ, что улучшает его переносимость и снижает риск развития аллергических реакций.

Применение мягкожелатиновых капсул Гофен имеет также фармакоэкономические преимущества. Как правило, препараты ибупрофена в форме суспензии выпускаются во флаконах по 100 мл. Согласно инструкциям по применению подобных суспензий, ребенку в возрасте 7–9 лет следует назначать по 10 мл суспензии, а в возрасте 10–12 лет — по 15 мл суспензии 3 р/сутки. Таким образом, для первой возрастной категории один флакон препарата обеспечивает только 3 дня лечения, а для второй — 2, что сопровождается возрастанием финансовых затрат на лечение.

Ибупрофен является относительно слабой кислотой — и в связи с этим таблетированные лекарственные формы этого вещества достаточно медленно растворяются в воде или кислой среде. Такой метаболизм приводит к длительному нахождению таблетки ибупрофена в желудке, отсрочке всасывания и медленному наступлению эффекта (A. Chiarini et al., 1984). Выявление этого феномена привело к поиску новых лекарственных форм для оптимальной доставки действующего вещества в кровообращение.

Гофен производится с использованием современной фармацевтической технологии — ClearCap Technology и содержит солиоблизированную форму ибупрофена, обеспечивающую значительное повышение биодоступности. Гофен характеризуется более быстрой абсорбцией по сравнению с таблетированным ибупрофеном, а также меньшим риском развития локальных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в связи с более коротким периодом от поступления до всасывания.

Как известно, таблетированная форма анальгетика вначале должна распадаться на меньшие частички, затем происходит растворение, всасывание и поступление в кровоток действующего вещества. Технология ClearCap, применяемая в процессе производства препарата Гофен, позволяет капсуле раствориться сразу же после контакта с желудочной средой. Поскольку ибупрофен находится в жидкой форме, он всасывается, распространяется по организму и оказывает необходимое действие гораздо быстрее.

Компания «Мега Лайфсайенсиз» провела открытое рандомизированное сравнительное исследование биодоступности препарата Гофен 400 мг и таблетированного препарата ибупрофена. Это исследование показало, что согласно площади под кривой (AUC), представляющей степень всасывания препарата, исследуемые лекарственные средства являются эквивалентными (рис.).

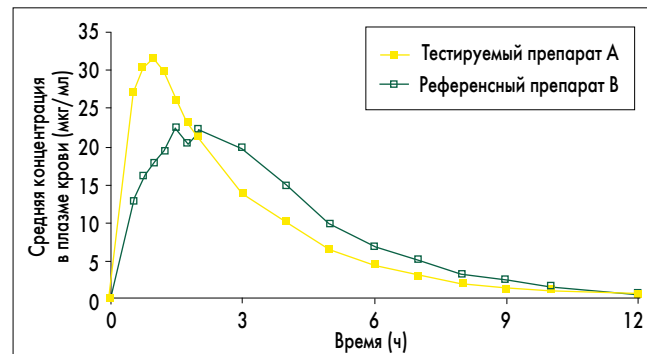


Рис. Средняя концентрация ибупрофена в плазме крови и график ее динамики после перорального применения препарата Гофен 400 Clear Cap (тестируемый препарат А) и оригинального препарата ибупрофена 400 мг в таблетированной форме (референсный препарат В)

Гофен характеризовался большей максимальной концентрацией в плазме крови ($C_{\max}$) и меньшим временем, требуемым для ее достижения ($T_{\max}$), что указывало на более быстрое всасывание. Более высокий показатель $C_{\max}$ и более низкий $T_{\max}$ свидетельствуют не только о фармакокинетических, но и о терапевтических преимуществах препарата Гофен над таблетированным ибупрофеном (T. Schetter et al., 2000). Важно также, что сывороточный уровень ибупрофена коррелирует с клиническим анальгетическим ответом (P. Bramlage, A. Goldis, 2008), то есть достижение большей концентрации (с помощью препарата Гофен) обеспечивает более высокую анальгетическую активность.

Таким образом, применение препарата Гофен (солиоблизированный ибупрофен в мягкожелатиновых капсулах) способствует быстрому снижению температуры тела, а также обеспечивает сопутствующую анальгезию и противовоспалительное действие. Согласно проведенному исследованию, мягкожелатиновые капсулы Гофен и референтный препарат ибупрофена являются биоэквивалентными. Преимуществами капсул Гофен над препаратами ибупрофена в формах суспензии и таблеток являются более высокая скорость достижения эффекта, сравнительно низкая стоимость курса лечения, удобство и простота применения, меньший риск возникновения аллергических реакций. Эти преимущества особенно важны при применении капсул Гофен в педиатрии.

Подготовила **Лариса Стрильчук**

3



ГОФЕН 200

IBUPROFEN
Clearcap
Technology



«ДРУГЕ ДИХАННЯ» ІБУПРОФЕНУ



✓ РІДКА ФОРМА ІБУПРОФЕНУ

Швидкий жарознижувальний
ефект (з 15-ї хвилини)¹

✓ СУЧАСНА ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА ClearCap Technology

✓ ДОСТУПНА ВАРТІСТЬ²

² Рекомендована вартість Гофен 200 №10 – 33 грн.,
Гофен 400 №10 – 35 грн.

¹ — Schachtel BP, Thoden WR. Headache. 1998; 28(7):471-4.;

— Olson NZ., et al. Onset of analgesia for Liguigel ibuprofen 400 mg,

acetaminophen 1000 mg, ketoprofen 25 mg, and placebo in the treatment of postoperative dental pain. J Clin Pharmacol. 2001 Nov; 41(11):1238-47.;

— Packman B., et al. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. Headache. 2000 Jul-Aug; 40(7):561-7.

1 капсула м'яка містить: ібупрофену 200 мг; Показання для застосування: Симптоматичне лікування головного, зубного та періодичного менструального болю. Гарячка та біль у м'язах при застуді.

Спосіб застосування та дози: Застосування препарату Гофен 200 мг можливе дітям з масою тіла не < 20 кг. Максимальна добова доза ібупрофену становить 20-30 мг на кілограм маси тіла, розділена на 3-4 прийоми з інтервалом прийому 6-8 годин. Не перевищувати максимально допустиму добову дозу. Діти з масою тіла 20-29 кг: рекомендована початкова доза — 200 мг ібупрофену. Максимальна добова доза становить 600 мг ібупрофену. Діти з масою тіла від 30 до 39 кг: рекомендована початкова доза — 200 мг ібупрофену. Максимальна добова доза становить 800 мг ібупрофену Гофен. Капсули м'які, як правило, приймають під час вживання їжі, не розжовуючи, запиваючи водою. Упаковка. По 10 капсул у блістері, по 1 блістеру у картонному конверті. По 6 картонних конвертів у картонній упаковці. Повна інформація про лікарські засоби — в інструкції для медичного застосування.

Реклама лікарського засобу. Інформація призначена для медичних установ та медичних або фармацевтичних працівників. ТОВ «Мега Лайфсайенсиз». Наказ МОЗ №424 від 12.04.2017 РП UA/13624/01/01 з 03.07.2014.

MEGA
We care