

# Выбор оптимального жаропонижающего средства: в центре внимания ибупрофен

**Антипиретики используются в медицине более двух столетий и до настоящего времени остаются одними из наиболее применяемых лекарственных средств. При выборе жаропонижающих средств важно ориентироваться на высокоэффективные препараты с низким риском возникновения побочных эффектов. К таким препаратам относится ибупрофен.**

Важным критерием эффективности жаропонижающего препарата является быстрота устранения симптомов, обусловленных лихорадкой. Благодаря особому составу и структуре лекарственной формы Имет® (Berlin-Chemie/Menarini Group) является одним из зарегистрированных в Украине таблетированных препаратов ибупрофена, который обеспечивает максимально быстрое высвобождение активной субстанции.

Фармакологические и клинические свойства ибупрофена подтвердили преимущества этого препарата для лечения лихорадки и болевого синдрома. В настоящее время накоплена достаточная доказательная база эффективности ибупрофена, быстрого начала и длительности действия, а также его хорошей переносимости.

В настоящее время ибупрофен и парацетамол рассматриваются как препараты выбора в лечении гипертермии у детей и взрослых.

## Фармакологические свойства и преимущества ибупрофена

Ибупрофен относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и является одним из наиболее изученных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ). Препарат является неселективным, так как блокирует обе формы фермента ЦОГ. В специальных исследованиях с моделированием взаимодействия стереоизомеров ибупрофена с соответствующими изоформами ЦОГ показано их высокое сродство к активному центру ЦОГ-2, чем объясняется низкая язвобогенная активность этого лекарственного средства и высокая безопасность в терапевтическом диапазоне доз.

Ибупрофен отвечает всем требованиям, предъявляемым к безрецептурному анальгетику: он доступен в различных лекарственных формах, которые легко абсорбируются в желудке и кишечнике, быстро создает пиковые концентрации в плазме крови, имеет относительно короткий период полувыведения и вместе с тем обеспечивает продолжительное действие.

Ибупрофен имеет такие преимущества:

- в отличие от парацетамола не образует токсические метаболиты, и его токсичность после случайной или преднамеренной передозировки ниже;
- имеет относительно большой терапевтический индекс (примерно в 4 раза выше, чем у парацетамола);
- хорошо переносится детьми и взрослыми;
- не приводит к развитию синдрома Рея;
- может применяться у младенцев.

Многочисленными клиническими исследованиями доказана высокая эффективность ибупрофена при применении его в качестве антипиретика. Показано, что антипиретическое действие ибупрофена наступает в течение 15 мин после приема препарата

(J. Sidler et al., 1990) и длится до 8 ч (M.T. Kelley et al., 1992).

## Сравнение эффективности и безопасности ибупрофена с другими представителями класса НПВП и парацетамолом

### Ибупрофен, парацетамол и АСК

Сравнение трех наиболее широко распространенных анальгетиков первой линии — ацетилсалициловой кислоты (АСК), ибупрофена и парацетамола — проводилось в широкомасштабном исследовании PAIN (Paracetamol, Aspirin and Ibuprofen New tolerability, 1999), в котором приняли участие 8677 пациентов в возрасте 18-75 лет. Участники исследования были рандомизированы на три группы терапии: АСК, парацетамолом (оба в дозе до 3 г/сут) и ибупрофеном в дозе до 1,2 г/сут. Это исследование было спланировано как многоцентровое и проводилось с использованием двойного слепого метода. Его результаты показали, что количество побочных эффектов при приеме парацетамола и ибупрофена было сравнимо и статистически значимо ниже, чем при применении АСК. В частности, внимание исследователей привлекло то, что при приеме ибупрофена отмечалось гораздо меньше побочных желудочно-кишечных расстройств, чем ожидалось. При этом доля желудочно-кишечной симптоматики в случае приема ибупрофена была меньше, чем в группах парацетамола и АСК.

Об успешном результате лечения ибупрофеном свидетельствует также удовлетворенность пациентов: 74,2% из них оценили лечение ибупрофеном как «очень хорошее» или «хорошее». Такие оценки при приеме парацетамола и АСК зафиксированы в 69,2 и 68,6% случаев соответственно. Результаты этого исследования стали одним из аргументов в пользу рекомендации врачам общей практики использовать ибупрофен в качестве анальгетика первой линии.

По мнению авторов исследования, у ибупрофена есть еще одно преимущество по сравнению с парацетамолом — более низкий риск тяжелых последствий передозировки (N. Moore et al., 1999). В случае передозировки токсичность ибупрофена дозозависима. При дозе <200 мг/кг могут наблюдаться незначительные побочные реакции; при дозе >400 мг/кг наблюдаются тошнота, рвота, боли в животе, звон в ушах, спутанность сознания, вялость, головные боли и зрительные расстройства. Более серьезные токсические проявления не свойственны данному препарату. Не было зарегистрировано ни одного летального случая вследствие передозировки. В отличие от ибупрофена прием парацетамола в дозе 150 мг/кг в течение 24 ч может привести к поражению печени. Передозировка парацетамола особенно опасна, потому что его токсическое

влияние на печень может проявиться только через 4-6 дней.

В другом рандомизированном клиническом исследовании, в котором приняли участие 224 ребенка в возрасте от 6 мес до 5 лет с показателем ректальной температуры >39 °С, сравнивалась эффективность и безопасность физических методов терапии и медикаментозного лечения безрецептурными антипиретиками (S. Aksoylar et al., 1997). Пациентов рандомизировали на группу физических методов борьбы с гипертермией (обтирание) без назначения жаропонижающих препаратов, группы перорального приема АСК 15 мг/кг, парацетамола 15 мг/кг или ибупрофена 8 мг/кг. Ректальная температура определялась каждые 30 мин на протяжении 3 ч. Было показано, что в первые 30 мин обтирание было более эффективным в снижении температуры по сравнению с медикаментозной терапией. Однако после 60 мин действие лекарственных препаратов превысило эффект, наблюдаемый в результате обтирания тела ребенка прохладной водой.

При сравнении эффективности трех медикаментозных режимов терапии гипертермии было отмечено, что через 3 ч после приема ибупрофен и АСК оказались более эффективными по сравнению с парацетамолом (p<0,05). Однако, учитывая риск серьезных побочных эффектов при терапии АСК, ученые сделали вывод, что у пациентов с температурой >38 °С наиболее целесообразным является назначение ибупрофена.

В рандомизированном открытом параллельном многоцентровом исследовании (E. Autret et al., 1997) детям в возрасте от 6 до 24 мес с ректальной температурой >39 °С назначали ибупрофен в дозе 7,5 мг/кг (n=116), парацетамол 10 мг/кг (n=116) или АСК в дозе 10 мг/кг (n=116). Через 6 ч при необходимости лечение продолжалось. Ректальную температуру измеряли перед приемом первой дозы и спустя 1; 4 и 6 ч. Было показано, что ибупрофен более эффективен, чем парацетамол и АСК. Это подтверждалось большей площадью под кривой, большим снижением температуры через 4 ч и большим количеством детей с ректальной температурой <38 °С уже через 4 ч после приема препарата.

## Оптимальный антипиретик: ибупрофен против парацетамола

Целый ряд исследований был посвящен сравнению эффективности и безопасности парацетамола и ибупрофена у детей. Некоторые из них показали сопоставимую жаропонижающую эффективность обоих препаратов, другие — более выраженный, быстрый и длительный антипиретический эффект ибупрофена. Клинические эффекты препарата являются дозозависимыми (D.J. Kanabar, 2007).

В исследовании Бостонского университета, посвященном лихорадке (Boston University Fever Study, BUFS), было проведено наиболее крупное сравнение переносимости ибупрофена и парацетамола (S.M. Lesko, A.A. Mitchell, 1995). В исследовании принимали участие 84 192 ребенка

в возрасте от 6 мес до 12 лет, которые были рандомизированы на группы по принципу двойного слепого исследования, при этом пациенты одной группы принимали ибупрофен (5 или 10 мг/кг), а другой — парацетамол (12 мг/кг) с целью лечения остро развившейся лихорадки. Результаты исследования продемонстрировали, что ибупрофен не увеличивает риск госпитализации детей в возрасте до 2 лет по сравнению с парацетамолом. Побочные эффекты были одинаково слабо выраженными при приеме обоих препаратов.

В исследованиях, где ибупрофен и парацетамол пациенты принимали многократно, подтверждено, что ибупрофен является более эффективным в снижении температуры тела, а также имеет большую продолжительность действия (J. McIntyre, D. Hull, 1996; J.T. Wilson, et al., 1991).

В двойном слепом исследовании J. McIntyre и D. Hull (1996) сравнивались жаропонижающее свойство и переносимость ибупрофена и парацетамола в терапии детей с гипертермией. Детям назначали ибупрофен в дозе 20 мг/кг/сут или парацетамол в дозе 50 мг/кг/сут каждые 6 ч. В исследование включали детей от рождения до 12 лет, у которых температура, измеренная в подмышечной впадине, превышала 37,5 °С. Было показано, что ибупрофен не уступает парацетамолу ни по силе антипиретического действия, ни по профилю безопасности.

Результаты этого исследования были подтверждены данными еще нескольких исследований (D.A. Perrott, T. Piira, 2004; Goldman, 2005).

В исследовании с однократным применением ибупрофена (5 или 10 мг/кг) и парацетамола (10-15 мг/кг) у 118 детей с лихорадкой в возрасте от 6 мес до 8 лет среднее снижение температуры было достоверно больше при приеме ибупрофена. Кроме того, его действие было достоверно более продолжительным (D. Czaykowski et al., 1994).

В другом исследовании было продемонстрировано достоверно большее снижение температуры тела при применении ибупрофена по сравнению с парацетамолом при наблюдении пациентов через 4, 5, 6, 7, 8 ч после однократного приема препарата (M.T. Kelley et al., 1992). Кроме того, ибупрофен оказался более эффективным в случаях необходимости снижения высокой температуры тела (>39,2 °С), чем парацетамол (P.D. Watson et al., 1994).

## Эффективность и безопасность ибупрофена в симптоматической терапии острых респираторных заболеваний

В 2006 г. профессор R. Eccles из Великобритании представил результаты анализа данных литературы, в которых проводилась оценка эффективности и безопасности наиболее часто применяемых безрецептурных анальгетиков (АСК, ибупрофена и парацетамола) в симптоматическом лечении гриппа и других ОРВИ. Хороший обезболивающий и жаропонижающий эффекты

Продолжение на стр. 42.

# Выбор оптимального жаропонижающего средства: в центре внимания ибупрофен

Продолжение. Начало на стр. 41.

Ибупрофена были доказаны в ряде клинических исследований, на основании которых доктор Eccles сделал вывод, что ибупрофен является препаратом выбора для лечения гипертермии у детей, сопровождающей течение ОРВИ, в том числе гриппа.

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании было показано, что ибупрофен в дозе 10 мг/кг вызывает снижение болевого и гипертермического синдрома у больных в возрасте от 2 до 12 лет с инфекциями верхних дыхательных путей (B.P. Schachtel, 1993).

В субанализе результатов масштабного исследования, в котором принимали участие пациенты с повышенной температурой и симптомами гриппа, было показано, что переносимость ибупрофена сопоставима с таковой у парацетамола и гораздо выше по сравнению с АСК (N. Moore et al., 2002).

Кроме жаропонижающего действия, ибупрофен достоверно снижает выраженность болевого синдрома, который сопровождает практически все воспалительные заболевания, в том числе и ОРВИ. Немаловажно, что боль часто является симптомом, который беспокоит пациентов больше всего.

Эффективность ибупрофена как анальгетика показана во многих исследованиях, в частности у пациентов после стоматологических операций (E. Hersh, 2000; S. Schou, 1998). Ибупрофен, принимаемый в разовой дозе 400 мг, в течение 6 ч эффективно снижал болевой синдром при инфекциях верхних дыхательных путей (B.P. Schachtel, 1988). В другом клиническом исследовании ибупрофен в дозе 400 мг 3 р/сут не только снижал температуру, но и уменьшал выраженность таких симптомов, как головная, суставная и глазная боль (P. Winther et al., 2001).

В метаанализе эффективности и безопасности разовых доз ибупрофена и парацетамола у детей с лихорадкой и болевым синдромом, который включал 17 рандомизированных контролируемых исследований, было показано, что ибупрофен (4-10 мг/кг) и парацетамол (7-15 мг/кг) сопоставимы по влиянию на умеренно выраженный и тяжелый болевой синдром. По жаропонижающему эффекту ибупрофен в дозе 5-10 мг/кг превосходил парацетамол в дозе 10-15 мг/кг, при этом оба препарата показали сопоставимый профиль безопасности (D.A. Perrott et al., 2004).

В крупном двойном слепом исследовании, проведенном с участием 219 детей в возрасте 1-6 лет с острым средним отитом, было показано, что при применении ибупрофена болевой синдром сохранялся на протяжении 48 ч у 7% детей, в то время как в группе парацетамола — у 9,6%, а в группе плацебо — у 25,3% пациентов (L. Bertin et al., 1996). Различия между группами ибупрофена и плацебо было статистически достоверным.

Сравнение эффекта 400 мг ибупрофена и 1000 мг парацетамола при терапии 113 больных с болью в горле, обусловленной тонзиллофарингитом, показало, что ибупрофен значительно

эффективнее, особенно в течение первых 6 ч (F. Vougean, F. Pelen, 1999). При кратковременном приеме этих препаратов переносимость была равной.

В двойном слепом исследовании 213 детей с ангиной уменьшение выраженности боли при глотании наблюдалось в 76% случаев в группе ибупрофена по сравнению с 64% в группе парацетамола и 43% в группе плацебо (L. Bertin et al., 1991).

## Безопасность и переносимость ибупрофена

### Применение препарата

#### в педиатрической практике

Переносимость и безопасность лекарственного средства являются одними из важнейших критериев при решении вопроса о целесообразности назначения его детям.

В современной педиатрии ибупрофен применяется для лечения болевого синдрома и лихорадки, включая поствакцинальную гипертермию. Вопросы эффективности и безопасности ибупрофена в детской практике освещены в обзоре профессора Н.А. Геппе, представленном на I Международной конференции по применению ибупрофена в педиатрии, которая состоялась 2 марта 2002 г. в г. Праге (Чехия). Педиатры многих стран пришли к выводу, что ибупрофен — лучший по переносимости НПВП у детей.

В многочисленных исследованиях продемонстрированы преимущества этого препарата при применении его в педиатрии. В настоящее время имеется достаточная доказательная база эффективности ибупрофена у детей, быстрого начала и длительности его действия, а также его хорошей переносимости по сравнению с парацетамолом.

Традиционно считается, что парацетамол имеет лучшую переносимость и безопасность по сравнению с ибупрофеном, поэтому сложилась тенденция использования парацетамола как препарата выбора среди анальгетиков/антипиретиков. Однако клинически доказано, что ибупрофен имеет сопоставимый с парацетамолом профиль переносимости и безопасности (R.D. Goldman et al., 2004). Кроме того, в литературе не зарегистрировано ни одного случая возникновения синдрома Рея при терапии ибупрофеном.

### Переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта

Согласно данным, полученным в ряде исследований, при приеме ибупрофена в низких дозах и на протяжении ограниченного периода времени риск развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта является минимальным среди неселективных НПВП (J.F. Fries, V. Bruce, 2003; Kellstein D.E., 1999; G. Doyle, 1999; Hersh E., 2000).

### Ибупрофен и бронхиальная астма

Согласно данным исследования BUFS, при приеме ибупрофена риск развития бронхиальной астмы невелик: 80 на 100 тыс. детского населения (95% ДИ 57-110), а при приеме парацетамола — 85 на 100 тыс. детского населения (95% ДИ 55-130). Интересно

отметить, что при приеме низкой дозы ибупрофена (5 мг/кг) наблюдается парадоксальный протективный эффект в отношении развития бронхиальной астмы по сравнению с парацетамолом или более высокой дозой ибупрофена.

S. Lesco и соавт. изучали исходы фебрильных заболеваний у 1879 детей с бронхиальной астмой. Детей рандомизировали на две группы — ибупрофена и парацетамола. Так как ни у кого из детей в анамнезе не было непереносимости АСК, авторы предположили, что чувствительность к НПВП может быть нераспознаваема у маленьких детей с бронхиальной астмой. Среди детей, получавших ибупрофен, снижалась частота визитов к врачу и была меньше вероятность госпитализации по поводу бронхиальной астмы, чем в группе парацетамола. По мнению авторов, полученные результаты не согласуются с гипотезой о том, что ибупрофен в большей степени, чем парацетамол, увеличивает риск бронхоспазма у детей с бронхиальной астмой, не имеющих указания на непереносимость АСК, и свидетельствуют об относительной безопасности лечения ибупрофеном детей с бронхиальной астмой.

### Кардиоваскулярная безопасность

Ибупрофен считается безопасным препаратом для купирования гипертермического синдрома у пациентов с сопутствующими нетяжелыми нарушениями сердечно-сосудистой системы. Кроме того, данный препарат не вызывает серьезных сосудистых нарушений и практически не изменяет уровень артериального давления (АД).

Рандомизированное исследование с участием 8059 больных ревматоидным артритом и остеоартрозом, получающих целекоксиб 400 мг/сут, ибупрофен 800мг/сут или диклофенак 75 мг/сут, показало равную частоту осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич, 2002).

Изучение влияния НПВП на АД у 1213 пациентов с артериальной гипертензией показало, что АД снижается в среднем на 0,3 мм рт. ст. при приеме ибупрофена и повышается в среднем на 6,1 мм рт. ст. при приеме напроксена (J.E. Pope et al., 1993).

### Имет® — быстрое наступление эффекта

В купировании гипертермии один из главных критериев эффективности является скорость развития жаропонижающего эффекта. Быстрое и эффективное устранение симптомов, обусловленных лихорадкой, особенно важно в терапии гипертермии у детей. При сравнении с парацетамолом ибупрофен продемонстрировал быстрое начало и большую продолжительность действия, а также максимальное снижение температуры тела у пациентов в случаях, когда она превышала 39,2 °С (S. Aksoylar et al., 1997; E. Autret et al., 1997).

Скорость терапевтического действия препарата непосредственно зависит от распадаемости таблетки в желудке и скорости высвобождения действующего вещества. Согласно

требованиям аналитически-нормативной документации различных препаратов ибупрофена период распадаемости таблеток/капсул в желудке должен составлять менее 30 мин.

Только у одного ибупрофена, представленного на рынке Украины — препарата Имет® компании Berlin-Chemie/Menarini Group, — распадаемость составляет 1 мин. Такое быстрое высвобождение действующего вещества достигается благодаря особому составу и структуре лекарственной формы. Уже через 1 мин таблетка полностью распадается в желудке; через 5 мин высвобождается 100% действующего вещества, после чего оно становится доступным для всасывания. А уже через 10 мин достигается эффективная концентрация препарата в плазме крови, которая сохраняется в течение 5 ч.

Достижение быстрого анальгезирующего эффекта, бесспорно, является важным свойством препарата Имет®. Удобна и лекарственная форма, в которой выпускается Имет®, — таблетки с содержанием действующего вещества 400 мг. Дозирование препарата Имет® зависит от возраста и массы тела. Разовая доза у детей в возрасте 13-14 лет (масса тела около 44-52 кг) — 200-400 мг ибупрофена; суточная доза — 600-1000 мг ибупрофена. Разовая доза для детей старше 15 лет и взрослых — 200-400 мг ибупрофена; суточная доза — 800-1200 мг ибупрофена. Рекомендованная суточная доза для взрослых составляет 20-30 мг/кг массы тела. Имет® принимают не разжевывая во время или после еды. Между приемами таблеток должен выдерживаться интервал не менее 6 ч. Пациентам с заболеваниями желудка рекомендуется принимать Имет® во время еды. Нет необходимости в коррекции и специальном подборе доз для пожилых пациентов.

Таким образом, Имет® имеет значимые фармакотерапевтические преимущества перед другими препаратами, применяемыми для лечения гипертермии.

- При применении ибупрофена в случае лихорадки показано быстрое начало и пролонгированное действие этого препарата по сравнению с парацетамолом, а также большая эффективность в снижении температуры тела в случае, когда она была выше 39,2 °С.

- По анальгезирующему действию ибупрофен приравнивается к парацетамолу.

- Ибупрофен является эффективным препаратом при лихорадке и болевом синдроме у детей.

- В отличие от парацетамола у ибупрофена нет токсических метаболитов, и при умышленной или случайной передозировке токсичность ибупрофена меньше, чем у парацетамола.

- Имет® — единственный представленный на рынке Украины ибупрофен, распадаемость таблетки которого составляет 1 мин. Благодаря особому составу и структуре лекарственной формы Имет® характеризуется высокой скоростью терапевтического действия.

Подготовила **Ольга Татаренко**

