

Жаропонижающие препараты: польза и нежелательные последствия

И.Н. Захарова^{1✉}, zakharova-rmapo@yandex.ru, И.В. Бережная¹, Н.Г. Сугян^{1,2}, В.И. Свинцицкая¹, Д.В. Новиков², П.В. Федоров², А.Д. Гостюхина¹, Т.С. Сабинаина²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Химкинская областная больница; 141407, Россия, Московская область, Химки, Куркинское шоссе, д. 11

Резюме

Лихорадка – защитно-приспособительная реакция организма, возникающая в ответ на действие патогенных раздражителей. Она часто сопровождается различными инфекционными, аутоиммунными, онкогематологическими и другими заболеваниями. Возникновение лихорадки у ребенка вызывает тревогу не только у родителей, но и у педиатров в связи с частым выраженным ухудшением общего состояния ребенка. В соответствии со степенью повышения температуры лихорадку разделяют на субфебрильную – 37,1–37,9 °С, умеренную – 38–39 °С, фебрильную – 39,1–41 °С и гипертермическую – выше 41 °С. По клиническим проявлениям различают доброкачественную, или розовую, лихорадку и злокачественную, или бледную. Необходимость использования жаропонижающих препаратов зависит не только от высоты подъема температуры тела, но и самочувствия пациента. В клинических рекомендациях отмечено, что у детей с целью снижения температуры тела не рекомендуется применять ацетилсалициловую кислоту, нимесулид и метамизол в связи с высоким риском развития нежелательных реакций. Препаратами выбора для снижения температуры тела у детей как в России, так и за рубежом являются ибупрофен и парацетамол. Более 120 сравнительных исследований этих двух лекарственных формул показали их близкую эффективность, но в терапии лихорадки и боли наиболее предпочтительно использовать ибупрофен. С целью снижения температуры тела родители могут бесконтрольно использовать жаропонижающие препараты в различных комбинациях и неправильных дозировках, что приводит к тяжелым токсическим эффектам. В статье представлен клинический случай синдрома Рея у девочки 10 лет, наиболее вероятно связанного с применением аспирина в качестве жаропонижающего средства.

Ключевые слова: лихорадка, ибупрофен, парацетамол, синдром Рея, токсический гепатит

Для цитирования: Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г., Свинцицкая В.И., Новиков Д.В., Федоров П.В., Гостюхина А.Д., Сабинаина Т.С. Жаропонижающие препараты: польза и нежелательные последствия. *Медицинский совет.* 2022;16(12):136–144. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-136-144>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antipyretic drugs: benefits and undesirable consequences

Irina N. Zakharova^{1✉}, zakharova-rmapo@yandex.ru, Irina V. Berezhnaya¹, Narine G. Sugyan^{1,2}, Victoria I. Svintsitskaya¹, Dmitry V. Novikov², Pavel V. Fedorov², Anastasia D. Gostyukhina¹, Tatyana S. Sabinina²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Khimki Regional Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia

Abstract

Fever is a defensive and adaptive reaction of the body that develops in response to the action of pathogenic stimuli. It often accompanies various infectious, autoimmune, oncohematological and other diseases. Due to the frequent significant deterioration of children's general health, the occurrence of fever in children gives rise to concern not only in parents, but also in pediatricians. According to temperature level, fever can be classified into different categories: subfebrile – 37.1 to 37.9 °C, moderate – 38 to 39 °C, febrile – 39.1 to 41 °C and hyperthermic – above 41 °C. By clinical manifestation distinguish benign, or rose, and malignant, or white, fever. The need to use antipyretic drugs depends not only on the height of the body temperature elevation, but also on the patient's general health. The clinical guidelines state that the use of acetylsalicylic acid, nimesulide and metamazole to lower the body temperature in children is not recommended, due to high risk of adverse reactions. Ibuprofen and paracetamol are the drugs of choice to lower body temperature in children both in Russia and abroad. Over 120 comparative studies of these two drug formulations have shown their close efficacy, but ibuprofen is most preferred for the treatment of fever and pain. In order to lower body temperature, parents can uncontrollably use antipyretic drugs in various combinations and incorrect dosages, which leads to severe toxic effects. The article presents a clinical case of Reye's syndrome in a 10-year-old girl, which is most likely associated with the use of aspirin as an antipyretic.

Keywords: fever, ibuprofen, paracetamol, Reye's syndrome, toxic hepatitis

ВВЕДЕНИЕ

Лихорадка – один из древнейших защитно-приспособительных механизмов организма человека, который возникает в ответ на воздействие любого патогена (вирусы, бактерии, грибы, паразиты, гельминты, аллергены, токсины и т. д.). Повышение температуры тела часто сопровождается различными вирусными, бактериальными, грибковыми заболеваниями, гельминтозами и паразитозами. Оно может возникать на фоне аутоиммунных, аутовоспалительных, онкологических заболеваний, посттравматических состояний и др. В педиатрической практике повышение температуры тела на фоне течения острых респираторных инфекций является одной из самых частых причин обращения к врачу [1].

При осмотре ребенка педиатр должен поставить диагноз и назначить этиотропное и патогенетическое лечение. Правильный диагноз позволяет выбрать рациональную схему терапии, основываясь на клинических рекомендациях Минздрава РФ. Вопрос о симптоматическом лечении решается в каждом конкретном случае.

Организм человека сохраняет гомеостаз в ограниченном температурном режиме – в пределах 36–37 °С с умеренными колебаниями в течение суток с учетом периодов активности и сна. Сохранение таких узких благоприятных рамок зависит от терморегуляции с учетом баланса теплопродукции и теплоотдачи. Равенство теплопродукции и теплоотдачи (37 °С) называют установочной точкой [2]. Повышение температуры тела – это симптом тревоги, который является важным клиническим проявлением заболевания или неблагополучия в организме и нередко первым и даже единственным его симптомом. Ощущение опасности, тревоги появляется у родителей при подъеме у ребенка температуры тела. При этом в семье всегда обсуждается вопрос о необходимости использования жаропонижающего препарата. Родители используют безрецептурные жаропонижающие препараты чаще как монотерапию. Однако нередко **дают разные препараты последовательно, вплоть до запрещенных у детей** (аспирин, анальгин, нимесулид и др.) с единственной целью – **любой ценой снизить температуру тела у ребенка**.

В одном из исследований с участием 490 детей с острой респираторной инфекцией, получавших в качестве жаропонижающего препарата ибупрофен в суппозиториях, было показано, что удовлетворенность и комплаенс родителей были высокими: $4,5 \pm 0,47$ по 5-балльной шкале. Кроме того, 92,2% родителей заявили, что будут использовать этот препарат у детей в дальнейшем [3]. В клиническом исследовании, где проводилось сравнение между ибупрофеном и парацетамолом и опрос родителей, оказалось, что удовлетворенность и комплаенс родителей при использовании парацетамола составили только 74%, ибу-

профена – 70%, а сочетание двух молекул родители нередко считали более эффективным [4]. В связи со свободной продажей большого спектра нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе обладающих жаропонижающими свойствами, нужно помнить, что использовать их нужно очень аккуратно без превышения суточных доз, иначе это может привести к тяжелым токсическим эффектам и даже смерти ребенка.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Первые записи об использовании лекарственных растений, в том числе коры ивы, для лечения лихорадки обнаружены на папирусе Эберса, который датируется 1550-ми гг. до н. э. (временем правления фараона Яхмоса I). Великий ученый-целитель Гиппократ (460-е гг. до н. э.) также использовал для терапии лихорадки ветви и кору ивы [5]. **Salix** – латинское название этого дерева – впоследствии дало название салицилатам.

На Востоке часто использовали сок опиоидного мака, в Сибири и центральной части Европы и России применяли малину, таволгу, морошку, которые тоже содержат салицилподобные вещества. Интерес к экстракту коры ивы объясняется тем, что первые положительные эффекты были получены у больных артритом. Прошло около двух тысячелетий, и был получен ее синтетический аналог – ацетилсалициловая кислота, изучено действие препарата на центр терморегуляции.

В 1763 г. Эдвард Стоун опубликовал результаты использования экстракта коры ивы в качестве замены хинны у 50 больных лихорадкой, возможно, связанной с малярией. Доза была высокой – 1 драхма (1,8 г) в сутки и принималась в виде напитка с водой, пивом или чаем [6]. В 1838 г. итальянский ученый-химик Рафаэль Пириа выделил из ивовой коры горький гликозид – салицин и разделил его на две части. Именно его кислая часть, обладающая жаропонижающими свойствами, и получила название салициловой кислоты [7]. Ценность этого открытия была не только в том, что химическое вещество было разделено, а в том, что кислотная фракция была выделена в стабильной форме. Только через 15 лет французский химик Шарль Фредерик Жерар смог воспроизвести синтетический аналог салициловой кислоты. Исторические факты противоречивы: по некоторым данным схема синтеза ацетилсалициловой кислоты принадлежит Артуру Эйхенгину, по другим – Феликсу Хоффману [8]. Точно известно, что в 1897 г. Феликс Хоффман получил патент на лекарственный препарат под торговым названием «Аспирин». В исторических справках есть версия, что первым пациентом, принимавшим аспирин для лечения артрита, был французский художник, график и скульптор Пьер Огюст Ренуар. Страдая серьезным артритом, Ренуар

был вынужден привязывать кисть к руке для возможности удержать ее во время работы. Используя инновационный для того времени препарат, художник получил способ избавиться от болей и отечности суставов.

В 1878 г. на рынке появился предшественник парацетамола фенацетин, синтезированный американским биохимиком H.N. Morse. Данная молекула использовалась как в чистом виде, так и в сочетании с аспирином и пиридоном. При длительном приеме описано нефротоксическое действие наряду с предыдущими патологическими эффектами [9]. В 1883 г., до выхода на рынок аспирина, немецкий химик Людвиг Кнорр (Ludwig Knorr) создал вариант синтетического НПВП феназон (антипирин), который уже через год оказался на фармацевтическом рынке. Препарат используется по настоящее время. Через 10 лет Фридрих Штольц синтезировал амидопирин, который значительно превосходил по анальгетической и противовоспалительной эффективности феназон. При этом производные пиразолона оказались очень токсичными (агранулоцитоз, внезапная летальность), что значительно ограничило возможности их использования [10–13].

В 1949 г. появился новый НПВП – фенилбутазон, имеющий высокий обезболивающий и противовоспалительный эффект, но обладающий теми же побочными токсическими и гематологическими свойствами. Кроме этого, для фенилбутазаона впервые был описан эффект ulcerogenного действия, характерный для всех НПВП.

Ацетаминофен был открыт случайно в 1893 г. По ошибке фармацевта больному с хроническим болевым синдромом в состав лекарства попало постороннее химическое соединение – ацетанилид. После приема препарата с этой добавкой у пациента было отмечено выраженное уменьшение боли. Дальнейшие исследования ацетанилида показали, что это вещество является достаточно мощным анальгетиком, однако было выявлено и его гепатотоксичное действие.

В дальнейшем были предприняты попытки синтезировать новый анальгетик с аналогичной химической структурой, но обладающий меньшей гепатотоксичностью. Таким образом, в Англии появился парацетамол (от параацетиламинофенола), а в США – ацетаминофен [14]. И только в 1949 г. в Великобритании была разработана технология промышленного производства высокоочищенного препарата.

В середине XX в. появились две новые молекулы с высоким обезболивающим и противовоспалительным эффектом – индометацин и ибупрофен [15]. Ибупрофен до настоящего момента, наряду с парацетамолом, является наиболее эффективным и безопасным противовоспалительным, жаропонижающим и обезболивающим средством [16]. Рекомендуемые безопасные дозы парацетамола и ибупрофена представлены в *табл. 1*.

Однако несмотря на достаточно широкий терапевтический интервал и высокий уровень безопасности, все НПВП имеют похожий спектр побочных эффектов: кроме хорошо изученных ulcerogenного и гематологического, еще и токсический, особенно при передозировке. Максимальная суточная доза парацетамола составляет

● **Таблица 1.** Рекомендуемые разовые дозы нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения лихорадки у детей

● **Table 1.** Recommended single doses of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of fever in children

Препарат	Разовая доза, мг/кг	Частота приема
Парацетамол	10–15	Не более 4 раз в сутки с интервалом не менее 4 ч
Ибупрофен (Нурофен для детей, Нурофен)	5–10	3–4 раза в сутки

до 60 мг/кг/сут, ибупрофена – до 30 мг/кг/сут в соответствии с доказанной безопасностью.

В клинических рекомендациях отмечено, что у детей с целью снижения температуры тела не рекомендуется применять ацетилсалициловую кислоту и нимесулид в связи высоким риском развития нежелательных реакций. Ограничено использование метамизола в связи с определенным риском развития агранулоцитоза [17].

Наиболее глубоко изучена гепатотоксичность первого из НПВП – ацетилсалициловой кислоты (аспирина). На фоне приема салицилатов одним из самых грозных осложнений является синдром Рея (Reye), который был описан в 1963 г. австралийским патологоанатомом Ralph Douglas Kenneth Reye et al. [18]. В период с 1951 по 1962 г. они наблюдали 21 случай заболевания у детей с острой энцефалопатией в сочетании с жировой дегенерацией внутренних органов [19]. Даже сегодня, спустя более чем полвека, патогенез синдрома Рея до конца не ясен. Развитие заболевания связывают с генерализованным повреждением митохондрий вследствие ингибирования окислительного фосфорилирования и нарушения β-окисления жирных кислот, которое развивается у детей с лихорадкой вирусного происхождения. При этом в 80–90% случаев прослеживается достоверная связь с приемом лекарственных средств, содержащих ацетилсалициловую кислоту. Доказан высокий риск развития синдрома Рея при приеме ацетилсалициловой кислоты у пациентов с инфекцией верхних дыхательных путей или гриппом (73%), ветряной оспой (21%), острым гастроэнтеритом (14%). В 1990 г. было предложено определение синдрома Рея: это острая невоспалительная энцефалопатия, которая подтверждается клинически, лабораторно или гистологически [20].

Основные клинические критерии синдрома Рея:

- изменение сознания;
- наличие более 8 лейкоцитов/мкл в цереброспинальной жидкости;
- демонстрация в гистологическом образце церебрального отека без перивезикулярного или менингеального воспаления;
- как дополнительный критерий гепатопатия, подтвержденная биопсией печени или аутопсией с характерными для синдрома Рея жировой дистрофией;
- трехкратное или выше повышение уровней аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы или аммиака в сыворотке крови.

При отсутствии других объяснений для церебральных и печеночных изменений диагноз синдрома Рея не вызывает сомнений. В клинической практике используется эпидемиологическое определение заболевания: энцефалопатия без признаков воспаления у ребенка младше 16 лет в сочетании с одним или более признаков: повышение уровня печеночных ферментов аспартатами-нотрансферазы и аланинаминотрансферазы (в 3–20 раз) или аммиака в сыворотке; характерная жировая дистрофия печени. Надо отметить, что выраженная гипераммониемия указывает на развитие острой печеночной недостаточности вследствие массивного некроза печени.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Девочка, 10 лет, росла и развивалась в соответствии с возрастом. Вакцинирована по национальному календарю, по форме-30 у специалистов не состоялась. Острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) болела редко, 2–3 раза в год. Причиной вызова врача на дом послужили высокая лихорадка – до 39,5 °С, наличие катаральных явлений. Педиатром установлен диагноз ОРВИ, назначена симптоматическая терапия (парацетамол, Гексорал, Фервекс). Проведен экспресс-тест на COVID-19 – результат отрицательный. В течение следующих двух дней с жаропонижающей целью девочка принимала парацетамол 500 мг 2 р/сут, Фервекс 1 пак/сут, **аспирин 500 мг 2 р/сут**. На вторые сутки к лихорадке присоединились многократная рвота, однократно жидкий стул. На вторые сутки болезни появились и стали нарастать желтуха, боли в ногах, поясничной области, потемнение мочи, олигурия. Девочка госпитализирована в инфекционное отделение с диагнозом «Сепсис, септицемическая форма. Острая почечная, печеночная недостаточность. Гемолитико-уремический синдром?»

При поступлении: масса тела 37 кг, рост 155 см, температура 36,4 °С, частота сердечных сокращений (ЧСС) 136/мин, артериальное давление (АД) 65/30 мм рт. ст., SpO₂ 93%. Состояние крайне тяжелое со стремительно прогрессирующей отрицательной динамикой за счет угнетения сознания до комы I–II степени, нарастающего ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови), гемодинамических нарушений. Менингеальные и очаговые симптомы отрицательные. Кожа интенсивно желтая с мелкими петехиальными высыпаниями по всей поверхности. Нарастающие сливные экхимозы. Отеков нет. Зев розовый с мелкоточечными кровоизлияниями на верхнем небе. Склеры иктеричные. Тоны сердца приглушены, периферическая пульсация очень вялая (начата кардиотоническая терапия допамином с последующим присоединением норадреналина). Живот вздут, мягкий, болезненный по ходу толстой кишки, печень +13 см, селезенка +3 см из-под края реберной дуги. Анурия, по мочевому катетеру лизированная кровь. На момент поступления: гемоглобин 102 г/л, эритроциты $3,1 \times 10^{12}$ /л млн, лейкоцитоз до 27×10^9 /л, тромбоцитопения 30×10^9 /л.

Биохимический анализ крови: лактатдегидрогеназа 12 000 ед/л (норма 195–450), ферритин 700 мкг/л (10–120), мочевины 42 ммоль/л (2,5–8,32), креатинин 412 мкмоль/л

(53–115,0), С-реактивный белок 125 мг/л (0,0–5,0). Кислотно-щелочное состояние в динамике – декомпенсированный смешанный лактатацидоз. Прогрессирующая анемия, гиперлактатемия, гиперкалиемика.

Ребенок нуждался в респираторной поддержке, проводилась инфузионная терапия, кардиотоническая поддержка (допамин, норадреналин с титрованием дозировки по эффекту), коррекция гипоальбуминемии: альбумин 20% 50 мл внутривенно (в/в) капельно, гемостатическая терапия, гормональная и антибактериальная (меронем 1 г в/в капельно) терапия. Коррекция анемии. Через 4 ч после госпитализации температура 36,2 °С, ЧСС 87/мин, АД 72/36 мм рт. ст., SpO₂ 93%. Состояние с прогрессирующей отрицательной динамикой: угнетение сознания до комы III степени, присоединение острой сердечно-сосудистой недостаточности, сохранялись проявления коагулопатии, анемия на фоне трансфузии компонентов крови. Через 4 ч 25 мин зафиксирована асистолия, проведены реанимационные мероприятия в полном объеме 30 мин без эффекта и констатирована биологическая смерть.

Диагноз: Генерализованная вирусно-бактериальная инфекция. Сепсис. Гемофагоцитарный синдром. Полиорганная недостаточность: дыхательная недостаточность III степени, острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая печеночная недостаточность, острая почечная недостаточность, ДВС-синдром. Септический шок. Синдром Рея.

Патологоанатомический диагноз. Основной: генерализованная вирусная инфекция. Осложнения: двусторонняя очаговая сливная серозно-геморрагическая пневмония в нижних долях, больше слева, равномерная гиперемия слизистой оболочки трахеи и главных бронхов. Синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения с полиорганной недостаточностью: дистрофические изменения миокарда, печени, почек. ДВС-синдром: множественные мелкоточечные и мелкопятнистые кровоизлияния в эпикарде, эндокарде левого желудочка, под висцеральной плеврой. Множественные острые мелкие эрозии слизистой оболочки желудка. Отек головного мозга, отек легких.

При микроскопическом исследовании: головной мозг: отек мягкой мозговой оболочки с полнокровием ее сосудов, в веществе мозга периваскулярный и перичеллюлярный отек, полнокровие капилляров; печень: дольчатая структура строения сохранена, умеренно выраженный перинодулярный и перидуктальный отек с лимфоцелочной инфильтрацией по ходу протоков, полнокровие и расширение центральных вен долек, диффузная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов; поджелудочная железа: междольковый липоматоз.

Нельзя исключить, что причиной развития синдрома Рея явился аспирин, который ребенок принимал по 500 мг 2 р/день в течение двух дней.

ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ЛИХОРАДКИ

Для оценки температурной реакции ребенка часто используют два критерия: высота подъема температуры тела и особенности клинических проявлений заболевания. В соответствии со степенью повышения температуры

лихорадку разделяют на субфебрильную – 37,1–37,9 °С, умеренную – 38–39 °С, фебрильную – 39,1–41 °С и гипертермическую – выше 41 °С. По клиническим проявлениям различают доброкачественную, или розовую, лихорадку, и злокачественную, или бледную.

Говоря о высоте подъема температуры тела, необходимо учитывать метод, термометр и место измерения. В Российской Федерации и многих других странах принято измерение температуры тела в аксиллярной зоне с использованием или галистанового, или электронного медицинского термометра. В некоторых странах используется измерение в ректальной зоне или полости рта [16].

Необходимость использования жаропонижающих препаратов зависит не только от высоты подъема температуры тела, но и самочувствия ребенка [21]. По данным Всемирной организации здравоохранения (1993) и отечественных клинических рекомендаций, перед использованием жаропонижающего лекарственного препарата необходимо оценить общее самочувствие ребенка. При подъеме температуры тела аксиллярно выше 38,5 °С (39 °С ректально), которая сопровождается головной болью, болью в мышцах и суставах, нарушением общего самочувствия, рекомендовано использование жаропонижающих препаратов. При хорошем самочувствии ребенка и в случае отсутствия риска развития судорог можно использовать симптоматические средства и динамическое наблюдение, воздерживаясь от антипиретиков [21, 22], применение которых у ребенка с высокой температурой тела имеет целью улучшение самочувствия, а не только нормализацию температуры тела.

Лихорадка имеет и положительное влияние на организм человека, и отрицательное (табл. 2).

При длительной лихорадке, особенно при нарастании интоксикации, с развитием злокачественного варианта (бледной лихорадки) негативное влияние на организм усиливается. Сегодня, учитывая все изученные патофизиологические механизмы синдрома лихорадки, разработаны клинические рекомендации по управлению температурой тела. Также разработаны рекомендации для родителей с пошаговой инструкцией (табл. 3).

ЖАРОПОНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Показано использование неопиоидных анальгетиков-антипиретиков с высоким профилем безопасности и эффективности. В педиатрической практике для управления лихорадкой разрешен к использованию очень небольшой спектр лекарственных препаратов. В соответствии с доказательной медициной эффект должен быть комплексным: жаропонижающим, противовоспалительным, анальгезирующим, антитромботическим и иметь широкий терапевтический коридор с высоким уровнем безопасности. Не все анальгетики-антипиретики могут быть использованы в педиатрии (табл. 4) [16, 23, 24].

Сегодня в клинических рекомендациях по управлению лихорадкой как в России, так и за рубежом используются два наиболее безопасных и эффективных лекарственных препарата – ибупрофен и парацетамол. Более 120 сравнительных исследований этих двух лекарственных формул показали их близкую эффективность, но в терапии лихорадки и боли наиболее предпочтительно использовать ибупрофен [25].

Парацетамол (ацетаминофен) широко назначается педиатрами при лихорадке. Препарат входит в клиниче-

- **Таблица 2.** Биологическое значение лихорадки для организма
- **Table 2.** Biological implication of a fever for the body

Положительное (защитное) значение лихорадки	Отрицательное влияние лихорадки на организм
Положительный иммунный ответ на воздействие патогена: активация фагоцитоза, цитотоксических реакций (NK-клетки), Т- и В-лимфоцитов	Денатурация белка, в том числе и иммуноглобулинов, при критическом повышении температуры, вследствие чего увеличивается риск развития аутоиммунных реакций
Подавление размножения бактерий и снижение устойчивости микроорганизмов к лекарствам	Тахикардия с возможным развитием кардиопатии
Усиление продукции цитокинов, белков острой фазы воспаления, биологически активных агентов со стимуляцией иммунного ответа	Гипотензия с высоким риском развития коллапса
Лихорадка – сигнал тревоги	Отсутствие аппетита, высокий катаболизм

- **Таблица 3.** Рекомендации по управлению лихорадкой в амбулаторных условиях
- **Table 3.** Recommendations for the management of fever in outpatient settings

Рекомендация	Комментарий
Снижение температуры только при значениях выше 38,5 °С в аксиллярной зоне и 39 °С в ректальной	У здорового ребенка (пьет, ест, интересуется происходящим вокруг, играет) безотягощенного преморбидного фона (порока сердца, эпилепсии, анамнеза фебрильных судорог и др.)
Соблюдение питьевого режима	Контроль дегидратации (чаще предлагать ребенку пить воду, компот, возможно использование охлажденных растворов для регидратации с официальной прописью, особенно при остром гастроэнтерите)
Физические методы охлаждения	а) при доброкачественной лихорадке розового типа – обтирание водой 22–25 °С. Категорически запрещено использование спиртовых и уксусных растворов; б) озноб, развитие злокачественного бледного типа лихорадки – необходимо согревание конечностей, теплое питье
Жаропонижающий препарат – при отсутствии эффекта от проводимых мероприятий	Безопасные препараты для снижения температуры тела у детей – парацетамол и ибупрофен в дозировке, рассчитанной по массе тела ребенка

● **Таблица 4.** Антипиретики, запрещенные или имеющие ограничения в педиатрии
 ● **Table 4.** Antipyretics banned or restricted in pediatrics

Лекарственный препарат (действующее вещество)	Влияние на организм
Амидопирин (пирамидон)	Высокий риск агранулоцитоза, угнетение кроветворения в костном мозге. Данное действующее вещество было признано высокотоксичным и не применяется в терапии в Российской Федерации, США и многих странах Европы
Нимесулид	Высокий риск гепатотоксичности, развития фульминантных форм токсического гепатита, кровотечений, в том числе из желудочно-кишечного тракта. В европейских странах (Швейцарии, Италии, Франции, Португалии, Греции, Ирландии) нимесулид запрещен для использования у детей младше 12 лет. По показаниям используется в терапии боли с 12 лет. Однако в Бразилии и некоторых странах СНГ используется в качестве антипиретика
Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	Одно из самых грозных осложнений у детей – синдром Рея (токсическая энцефалопатия и жировая дегенерация внутренних органов, преимущественно печени и головного мозга). Ацетилсалициловая кислота повышает риск развития воспалительных процессов желудочно-кишечного тракта, кровотечений за счет влияния на свертываемость крови и сосуды, у новорожденных может вызвать билирубиновую энцефалопатию
Метамизол натрия (анальгин)	Имеет условные ограничения. В середине 1950-х гг. у аминофеназона описан феномен развития агранулоцитоза до летальных исходов. Препарат был отозван с международного фармацевтического рынка и попал в список запрещенных более чем в 40 странах мира. В Российской Федерации с 1992 г. имеет ограничения в педиатрии. Однако последние несколько лет исследований показали, что риски развития агранулоцитоза преувеличены, и в дальнейшем препарат был реабилитирован во многих странах. В рекомендациях есть ограничения по приему у детей раннего возраста, беременных и кормящих [23, 24]

ские рекомендации при лечении лихорадки любого генеза, в том числе новой коронавирусной инфекции, у детей. Большинство родителей и педиатров считают, что использование парацетамола у младенцев и детей безопасно, пропагандируя широкое использование препарата в этой популяции. После назначения парацетамола в терапевтической разовой дозе 10–15 мг/кг (не более 60 мг/кг в сутки) лечебный эффект наступает через 30 мин и продолжается в течение 2–4 ч. Элиминация препарата происходит путем биотрансформации в печени – до 90–95% от принятой дозы. Имеются качественные изменения метаболизма парацетамола в зависимости от возраста ребенка. У новорожденных преобладает образование парных эфиров с серной кислотой (сульфатов), у детей старше (после 12 лет) и взрослых – с глюкуроновой кислотой (глюкуронидов). Под влиянием цитохрома P-450 в печени может происходить повышенное образование метаболитов парацетамола – производных цистеина и меркаптуровой кислоты, увеличение которых коррелирует со степенью поражения печени. Известно, что парацетамол вызывает повреждение печени в условиях окислительного стресса или при применении в больших дозах вне инструкции.

На сегодняшний день проведено примерно 50 исследований, демонстрирующих эффективность и безопасность парацетамола при лихорадках у детей. Однако эти исследования проводились с целью оценки гепатотоксичности, и медиана времени наблюдения составляла всего 48 ч. В настоящее время большой интерес представляет влияние препарата на состояние центральной нервной системы (ЦНС) [26].

Известно, что парацетамол проникает через плаценту, может оставаться в кровотоке матери и ребенка в течение длительного времени, проникает через гематоэнцефалический барьер. Обсуждается несколько возможных механизмов негативного влияния парацетамола на развитие мозга плода, включая нейротоксичность, индуцированную окислительным стрессом, что угнетает продукцию

половых гормонов и гормонов щитовидной железы у беременной. Именно с аномальным гормональным статусом беременной за счет пренатального воздействия ацетаминофена связывают риск развития поведенческих проблем, подобных синдрому дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), или гиперкинетических расстройств у детей.

В 2014 г. в Дании было проведено самое многочисленное исследование по изучению связи использования ацетаминофена во время беременности и развития поведенческих нарушений у детей. Авторы опубликовали потенциально тревожное открытие: прием ацетаминофена во время беременности повышал риск развития симптомов СДВГ у детей в возрасте 7 лет. Выборка состояла из большой когорты матерей (64 322 чел., включенных в Датскую национальную когорту при рождении). По результатам опроса более половины женщин сообщили об использовании ацетаминофена во время беременности, и именно их дети в дальнейшем чаще наблюдались с диагнозом СДВГ в возрасте 7 лет (отношение рисков (ОР) 1,13; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,27) [27]. Эту же когорту пациентов использовали в дальнейшем для оценки наличия положительной корреляционной связи между употреблением ацетаминофена во время беременности и расстройствами аутистического спектра (РАС). В результате наблюдения у 1027 (1,6%) детей был диагностирован РАС, у 345 (0,5%) – детский аутизм. Авторы обнаружили, что у 31% детей с РАС и у 26% с аутизмом также были диагностированы гиперкинетические расстройства [28].

В дальнейшем изучена связь между приемом ацетаминофена во время беременности и симптомами СДВГ у детей в возрасте 7 и 11 лет [29]. Известно, что СДВГ наблюдается примерно у 5–10% школьников. Это наиболее распространенное расстройство ЦНС, характеризующееся невнимательностью, гиперактивностью и импульсивностью [30]. На основании опросов и анкетирования матерей и детей авторы пришли к выводу, что ассоциация

прослеживается между использованием ацетаминофена во время беременности и СДВГ в возрасте 7 и 11 лет.

В 2017 г. было проведено проспективное когортное исследование по оценке предполагаемой ассоциации между уровнем метаболитов ацетаминофена в пуповинной крови (прямое доказательство воздействия на плод) и диагностированным врачом диагнозом СДВГ или РАС. Авторы сделали вывод, что повышен риск развития детского СДВГ и РАС у детей, в пуповинной крови которых выявлен ацетаминофен. Тем не менее Общество медицины матери и плода (SMFM) и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) воздержались от рекомендаций относительно использования, сославшись на ограниченные фактические данные и методологические проблемы [31]. Однако FDA призвало беременных женщин и медицинских работников тщательно оценить преимущества и риски применения ацетаминофена во время беременности¹. Аналогичным образом эксперты Американской академии педиатрии пришли к выводу, что не существует определенной причинно-следственной связи между воздействием ацетаминофена и СДВГ [32].

Нурофен – лекарственная форма **ибупрофена** – выпускается как для взрослых в капсулах, так и для детей с 3 мес. в виде суспензии и ректальных суппозиториях. В последнее время клиницисты отдают предпочтение ибупрофену.

Известно, что большинство НПВП реализуют терапевтическое действие за счет подавления синтеза простагландинов. Как оказалось, ключевую роль играет воздействие НПВП на фермент циклооксигеназу (ЦОГ, или простагландин H2-синтетаза) [33]. Существует по крайней мере две изоформы ЦОГ, названные соответственно ЦОГ1 и ЦОГ2. Большинство известных в настоящее время НПВП одновременно блокируют ЦОГ1 и ЦОГ2 [34].

В отличие от парацетамола, который оказывает только центральное жаропонижающее и анальгезирующее дей-

ствие, ибупрофен оказывает двойное антипиретическое действие – центральное и периферическое за счет ингибирования простагландина E (ПГЕ) в поврежденных тканях. В очаге поражения при воспалении активизируется избыточный синтез множества цитокинов и многочисленных хемокинов – эндогенных пирогенов, на которые организм реагирует лихорадкой и болевым синдромом. В развитии лихорадки существенную роль играет высвобождение макрофагами интерлейкина-1, -6, -8, фактора некроза опухоли- α . Ингибирование ПГЕ снижает активность воспаления в тканях и продукцию цитокинов его острой фазы, в ЦНС приводит к нормализации температуры тела.

По данным проводимых исследований показано, что стойкая нормализация температуры и улучшение самочувствия ребенка в группе детей с острой респираторной инфекцией, получавших в качестве жаропонижающего препарата Нурофен, на 30% эффективнее уже ко 2–3-м суткам в сравнении с группой, получавшей парацетамол. При этом препарат хорошо переносится, побочных и нежелательных эффектов, наподобие аллергической сыпи, зарегистрировано не было. Эти данные согласуются с литературными, свидетельствующими о том, что, в отличие от парацетамола, ибупрофен не образует токсических метаболитов. Он метаболизируется в печени и быстро выводится из плазмы. Менее 10% препарата выводится в неизменном виде с мочой [35].

Важно отметить, что в ранних исследованиях сравнения эффективности ибупрофена с парацетамолом и ацетилсалициловой кислотой ибупрофен превосходил по эффективности оба препарата. Оценка проводилась у детей в возрасте 6–24 мес. в трех параллельных группах, где доза ибупрофена составила 7,5 мг/кг, а парацетамола и ацетилсалициловой кислоты – 10 мг/кг. Авторы обратили внимание, что ибупрофен не только эффективно снижал температуру тела у детей с лихорадкой выше 39 °С, но и улучшал общее самочувствие. Также родители детей, принимавших препараты ибупрофена, отмечали более спокойный сон, чем родители, использовавшие

¹ Food and Drug Administration FDA has reviewed possible risks of pain medication during pregnancy. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm429117.htm>.

● **Таблица 5.** Формы выпуска и рекомендованные по возрастам дозы Нурофена® для детей

● **Table 5.** Forms of presentation and recommended doses of Nurofen® for Children by age

Форма выпуска	Состав	Доза по возрасту
Суппозитории ректальные для детей	<ul style="list-style-type: none"> ибупрофен 60 мг; вспомогательные вещества: твердый жир 1 (Витепсол H15) – 258 мг; твердый жир 2 (Витепсол W45) – 258 мг 	<ul style="list-style-type: none"> 3–9 мес. (6–8 кг): по 1 супп. (60 мг) до 3 раз в течение 24 ч, не более 180 мг/сут; 9 мес. – 2 года (8–12 кг): по 1 супп. (60 мг) до 4 раз в течение 24 ч, не более 240 мг/сут. <p>Продолжительность лечения – не более 3 дней. Не превышать указанную дозу</p>
Суспензия для приема внутрь 100 мг (апельсиновая, клубничная)	<ul style="list-style-type: none"> ибупрофен 100 мг в 5 мл; вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 0,5 мг; глицерол – 0,5 мл; сироп мальтитола – 1,625 мл; натрия сахаринат – 10 мг; кислота лимонная – 20 мг; натрия цитрат – 25,45 мг; камедь ксантановая – 37,5 мг; натрия хлорид – 5,5 мг; домифена бромид – 0,5 мг; апельсиновый ароматизатор 2M16014 или клубничный ароматизатор 500244E – 12,5 мг; вода очищенная – до 5 мл 	<ul style="list-style-type: none"> 6–12 мес. (7,7–9 кг): по 2,5 мл (50 мг) до 3–4 раз в течение 24 ч, не более 10 мл (200 мг) в сутки; 1–3 года (10–16 кг): по 5 мл (100 мг) до 3 раз в течение 24 ч, не более 15 мл (300 мг) в сутки; 4–6 лет (17–20 кг): по 7,5 мл (150 мг) до 3 раз в течение 24 ч, не более 22,5 мл (450 мг) в сутки; 7–9 лет (21–30 кг): по 10 мл (200 мг) до 3 раз в течение 24 ч, не более 30 мл (600 мг) в сутки. 10–12 лет (31–40 кг): по 15 мл (300 мг) до 3 раз в течение 24 ч, не более 45 мл (900 мг) в сутки. <p>Продолжительность лечения – не более 3 дней. Не превышать указанную дозу</p>

в качестве жаропонижающих для детей парацетамол и ацетилсалициловую кислоту [36]. В табл. 5 представлены формы выпуска препарата Нурофен и рекомендованные дозы у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лихорадка у детей – одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Прием неподходящего жаропонижающего препарата или неправильный расчет его дозировки может привести к неблагоприятным последствиям. Необходимо помнить, что препаратами выбора для детей являются ибупрофен и парацетамол

в связи с хорошо изученной безопасностью и эффективностью. Использование ибупрофена в качестве жаропонижающего препарата более распространено по сравнению с парацетамолом, поскольку ибупрофен обладает не только жаропонижающим, но и противовоспалительным и обезболивающим эффектом. Врачам-клиницистам и родителям следует четко следовать рекомендациям по купированию лихорадки у детей и инструкциям по применению препаратов во избежание токсических эффектов.



Поступила / Received 30.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2022

Принята в печать / Accepted 16.06.2022

Список литературы / References

1. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадце М.Д. (ред.). *Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения*. М.: Союз педиатров России; 2017. 320 с. Baranov A.A., Tatochenko V.K., Bakradce M.D. (eds.). *Feverish child. Protocols for diagnosis and treatment*. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2017. 320 p. (In Russ.)
2. Покровский В.М., Коротко Г.Ф. *Физиология человека*. М.: Медицина; 1997. 448 с. Pokrovsky V.M., Korotko G.F. *Human physiology*. Moscow: Meditsina; 1997. 448 p. (In Russ.)
3. Hadas D., Youngster I., Cohen A., Leibovitch E., Shavit I., Erez I. et al. Premarketing surveillance of ibuprofen suppositories in febrile children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011;50(3):196–199. <https://doi.org/10.1177/0009922810384847>.
4. Закирова А.М., Пикуза О.И., Пикуза А.В., Рашитов Л.Ф. Уверенность родителей в эффективности и безопасности подходов к лечению лихорадки у детей с острыми респираторными заболеваниями. *Лечащий врач*. 2017;(1):16–20. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/01/15436638>. Zakirova A.M., Pikuza O.I., Pikuza A.V., Rashitov L.F. Confidence of parents in efficiency and safety of approaches to treatment of fever in children with acute respiratory diseases. *Lechaschi Vrach*. 2017;(1):16–20. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/01/15436638>.
5. Vane J.R. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol*. 2000;51(4-1):573–586. Available at: https://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/12_00/pdf/573_12_00_article.pdf.
6. Stone E. An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. *Phil Trans R Soc*. 1764;53:195–200. <https://doi.org/10.1098/rstl.1763.0033>.
7. Marson P., Pasero G. Il contributo italiano alla storia dei salicilati. *Reumatismo*. 2006;58(1):66–75. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2006.66>.
8. Sneider W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ*. 2000;321(7276):1591–1594. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7276.1591>.
9. Андросова С.О., Николаев А.Ю. Анальгетическая нефропатия. *Ревматология*. 1984;(2):54–57. Androsova S.O., Nikolaev A.Yu. Analgesic nephropathy. *Rheumatology*. 1984;(2):54–57. (In Russ.)
10. Leibowitz S. Fatal agranulocytosis following ingestion of aminopyrine. *N Y State J Med*. 1948;48(16):1838–1840. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18876031/>.
11. Brunner D., Schindel L.E. Observations sur le rapport entre les dérivés de l'amidopyrine et l'agranulocytose. *Sang*. 1954;25(9):983–989. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13225585/>.
12. Плоткин В. Острое отравление пирамидоном. *Терапевтический архив*. 1965;37(9):112–114. Plotkin V. Acute poisoning with pyramiden. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1965;37(9):112–11. (In Russ.)
13. Myślak Z., Musiałowicz E. Toksykologia piramidonu: analiza 36 obserwowanych przypadków ostrego zatrucia. *Pol Tyg Lek*. 1972;27(1):16–19. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5060025/>.
14. Prescott L.F. Paracetamol: past, present, and future. *Am J Ther*. 2000;7(2):143–147. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11319582/>.
15. Hart F.D., Boardman P.L. Indomethacin: a new non-steroid anti-inflammatory agent. *Br Med J*. 1963;2(5363):965–970. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5363.965>.
16. Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г., Творогова Т.М., Колушкин Д.С., Пулькина В.В., Родионов И.Е. Лечение лихорадки при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей у детей. *Медицинский совет*. 2022;(1):88–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-88-95>. Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Sugyan N.G., Tvorogova T.M., Kolushkin D.S., Pulykina V.V., Rodionov I.E. Treatment of fever in acute upper respiratory tract infections in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(1):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-88-95>.
17. Beutler A.I., Chesnut G.T., Mattingly J.C., Jamieson B. FPIN's Clinical Inquiries. Aspirin use in children for fever or viral syndromes. *Am Fam Physician*. 2009;80(12):1472. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2009/1215/p1472.html>.
18. Румак Б.Х. Лекарственное поражение печени. Синдром Рея. В: Берман Р.В., Воган В.К. (ред.). *Педиатрия. Кн. 8: Болезни глаз, болезни кожи, токсикология, проблемы подросткового возраста (сексология, наркология, психосоциальные вопросы), лабораторные тесты*. М.: Медицина; 1994. С. 238–241. Rumack B.H. Drug-induced damage to the liver. Reye's syndrome. In: Berman R.V., Vaughan V.K. (eds.). *Pediatrics. Book. 8: Eye diseases, skin diseases, toxicology, problems of adolescence (sexology, drug addiction, psychosocial issues), laboratory tests*. Moscow: Meditsina; 1994, pp. 238–241. (In Russ.)
19. Reye R.D., Morgan G., Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in childhood. *Lancet*. 1963;2(7311):749–752. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(63\)90554-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(63)90554-3).
20. Larsen S.U. Reye's syndrome. *Med Sci Law*. 1997;37(3):235–241. <https://doi.org/10.1177/002580249703700308>.
21. Гатторно М. Аутоиммунные заболевания у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(2):55–64. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.973>. Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. *Current Pediatrics*. 2014;13(2):55–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.973>.
22. Таточенко В.К., Бакрадце М.Д. Жаропонижающие средства. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(5):83–86. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1334>. Tatochenko V., Bakradce M. Antipyretics. *Pediatric Pharmacology*. 2011;8(5):83–86. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1334>.
23. Ушкалова Е.А., Астахова А.В. Проблемы безопасности анальгина. *Фарматека*. 2003;(1):74–79. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/5629>. Ushkalova E.A., Astakhova A.V. Problems of analgin safety. *Farmateka*. 2003;(1):74–79. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/5629>.
24. Jasińska A., Maślanka T., Jaroszewski J.J. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci*. 2014;17(1):207–214. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0030>.
25. Perrott D.A., Piira T., Goodenough B., Champion G.D. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(6):521–526. <https://doi.org/10.1001/archpedi.158.6.521>.
26. Cendejas-Hernandez J., Sarafian J.T., Lawton V.G., Palkar A., Anderson L.G., Larivière V., Parker W. Paracetamol (acetaminophen) use in infants and children was never shown to be safe for neurodevelopment: a systematic review with citation tracking. *Eur J Pediatr*. 2022;181(5):1835–1857. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04407-w>.
27. Liew Z., Ritz B., Rebordosa C., Lee P.C., Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr*. 2014;168(4):313–320. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4914>.
28. Liew Z., Ritz B., Virk J., Olsen J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: a Danish national birth cohort study. *Autism Res*. 2016;9(9):951–958. <https://doi.org/10.1002/aur.1591>.
29. Thompson J.M., Waldie K.E., Wall C.R., Murphy R., Mitchell E.A. Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e108210. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108210>.
30. Linnert K.M., Wisborg K., Agerbo E., Secher N.J., Thomsen P.H., Henriksen T.B. Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder. *Arch Dis Child*. 2006;91(8):655–660. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.088872>.
31. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Prenatal acetaminophen use and outcomes in children. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(3):B14–B15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.021>.

32. Ystrom E., Gustavson K., Brandlistuen R.E., Knudsen G.P., Magnus P., Susser E. et al. Prenatal exposure to acetaminophen and risk of ADHD. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20163840. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3840>.
33. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231(25):232–235. <https://doi.org/10.1038/newbio231232a0>.
34. Simon L.S. COX-2 inhibitors. Are they nonsteroidal anti-inflammatory drugs with a better safety profile? *Gastroenterol Clin North Am*. 2001;30(4):1011–1125. [https://doi.org/10.1016/s0889-8553\(05\)70226-0](https://doi.org/10.1016/s0889-8553(05)70226-0).
35. Учайкин В.Ф., Харламова Ф.С., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И. Клиническая эффективность терапии Нурофеном при респираторных заболеваниях, сопровождающихся острым стенозирующим ларинготрахеитом, у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;(1):20–25. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/klinicheskaya_effektivnost_terapii_nurofenom_pri_respiratornykh_zabolevaniyakh_soprovozhdayushchikhs.html.
- Uchaikin V.F., Kharlamova F.S., Legkova T.P., Feldfiks L.I. Clinical efficacy of Nurofen therapy in respiratory diseases accompanied by acute stenosing laryngotracheitis in children. *Effective Pharmacotherapy*. 2012;(1):20–25. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/klinicheskaya_effektivnost_terapii_nurofenom_pri_respiratornykh_zabolevaniyakh_soprovozhdayushchikhs.html.
36. Autret E., Reboul-Marty J., Henry-Launois B., Laborde C., Courcier S., Goehrs J.M. et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;51(5):367–371. <https://doi.org/10.1007/s002280050215>.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Сугян Наринэ Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заместитель главного врача по педиатрии, Химкинская областная больница; 141407, Россия, Московская область, Химки, Куркинское шоссе, д. 11 <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>; narine6969@mail.ru

Свиницкая Виктория Иосифовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9272-2339>; vishul@rambler.ru

Новиков Дмитрий Валерьевич, заведующий отделением анестезиологии и реанимации для детей, врач – анестезиолог-реаниматолог, Химкинская областная больница; 141407, Россия, Московская область, Химки, Куркинское шоссе, д. 11; Schnell78@gmail.com

Федоров Павел Владимирович, врач – анестезиолог-реаниматолог, Химкинская областная больница; 141407, Россия, Московская область, Химки, Куркинское шоссе, д. 11; opendoors@bk.ru

Гостюхина Анастасия Дмитриевна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3774-2633>; gostuhinaa@gmail.com

Сабинина Татьяна Сергеевна, врач – анестезиолог-реаниматолог, Химкинская областная больница; 141407, Россия, Московская область, Химки, Куркинское шоссе, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-3870-3559>; Tanuwok@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Narine G. Sugian, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Deputy Chief Physician for Pediatrics, Khimki Regional Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>; narine6969@mail.ru

Victoria I. Svintsitskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9272-2339>; vishul@rambler.ru

Dmitry V. Novikov, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation for Children, Anesthesiologist-Resuscitator, Khimki Regional Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia; Schnell78@gmail.com

Pavel V. Fedorov, Anesthesiologist-Resuscitator, Khimki Regional Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia; opendoors@bk.ru

Anastasia D. Gostyukhina, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3774-2633>; gostuhinaa@gmail.com

Tatyana S. Sabinina, Anesthesiologist-Resuscitator, Khimki Regional Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3870-3559>; Tanuwok@mail.ru