



Status Praesens

Для библиографических ссылок

• Рюмин Г.А. Итоги экспертного совета 6 марта 2024 года (по материалам выступлений Захаровой И.Н., Ших Е.В., Анисимовой С.Н., Бережной И.В., Суян Н.Г.). — Текст : электронный // StatusPraesens. Неонатология. — 2024. — №7 (112). — С. 6–8. — URL: <https://praesens.ru/zurnal/elektronnyy-zhurnal/sp-neo/>.



© Xload / Фотобанк Фотоженика

страсти по анальгину

Итоги экспертного совета 6 марта 2024 года

По материалам выступлений: Ирины Николаевны **Захаровой**, засл. врач РФ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского РМАНПО; Евгении Валерьевны **Ших**, докт. мед. наук, проф., директора Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского того же университета; Светланы Николаевны **Анисимовой**, главного внештатного специалиста по педиатрии Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова; Ирины Владимировны **Бережной**, канд. мед. наук, доц. кафедры педиатрии им. Г.Н. Сперанского РМАНПО; Нарине Григорьевны **Сугян**, канд. мед. наук, доц. кафедры педиатрии им. Г.Н. Сперанского РМАНПО (Москва)

Автор-обозреватель: Глеб Анатольевич Рюмин, канд. мед. наук, StatusPraesens (Москва)

В рамках Московской школы педиатра «Клинические рекомендации для врача-практика» 6 марта 2024 года был проведён **экспертный совет** с участием заслуженных учёных-педиатров, клинических фармакологов, специалистов службы скорой помощи и участковых врачей. Поводом для серьёзного разговора послужил тот факт, что с 1 сентября 2023 года из упаковок для оказания неотложной помощи детям исчез **метамизол натрия** («Анальгин») в инъекционной форме.

Причин этому несколько. Во-первых, препарат **отсутствует в проекте клинических рекомендаций** по лечению лихорадки у детей, что обусловлено опубликованными данными о риске агранулоцитоза и нейтропении при его использовании¹⁻³. Во-вторых, **Росздравнадзор** разослал письмо, в котором ведомство предложило держателям регистрационных удостоверений и производителям препаратов, содержащих метамизол натрия, внести в инструкции по применению информацию о потенциальных рисках нарушений со стороны желчевыводящих путей и печени, включая её лекарственное поражение⁴.

В действующих клинических рекомендациях «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)» **не рекомендуют** использование метамизола натрия у детей в связи с высоким риском

агранулоцитоза⁵. В них также указано, что во многих странах мира он **запрещён** к применению уже более 50 лет. В том же источнике упомянута альтернатива — **только два препарата**: парацета-

[Из-за риска агранулоцитоза и нейтропении метамизол натрия не вошёл в проект клинических рекомендаций по лечению лихорадки у детей.]

Снижаем риски

Терапию лихорадки считают эффективной при снижении аксиальной температуры тела на **0,5 °C за 30 мин** или, если это касается «бледной» лихорадки, перевод её в «розовую».

Педиатрам приходится довольно часто сталкиваться с ситуациями, когда родители хотят **быстро снизить температуру** тела ребёнка или довести её до «заветных 36,6». При этом они либо более часто используют само средство, либо меняют различные «неэффективные» препараты. В результате возникает риск превышения дозы жаропонижающих веществ и возрастает **угроза неблагоприятных явлений**.

Одним из возможных решений для профилактики таких ситуаций может служить применение комбинированных препаратов с фиксированными дозировками, например состоящего из парацетамола и ибупрофена «Ибуклина»¹⁵. В связи с тем, что в него включены вещества, влияющие на **разные патогенетические звенья** лихорадки, это позволяет усилить жаропонижающий эффект в результате **аддитивного воздействия**.

По той же причине в комбинированном лекарственном средстве применяют более низкие дозы каждого из составляющих, что **уменьшает вероятность нежелательных эффектов**, включая гепатотоксичность и окислительный стресс, в том числе в тканях головного мозга. Особенно это актуально для НПВС, неблагоприятные явления которых **дозозависимы**.

Кроме того, скорость всасывания фиксированной комбинации ибупрофена и парацетамола в лекарственном средстве «Ибуклин» выше, чем в монопрепаратах, что даёт потенциальные терапевтические преимущества в отношении более быстрого начала эффекта^{15,16}.

[Осложнения приёма НПВС включают язвы и перфорации желудка и кишечника, повреждение гепатоцитов, артериальную гипертензию, интерстициальный нефрит, цистит, тромбоцитопению, риск кровотечений.]

мол до 60 мг/кг/сут или ибупрофен до 30 мг/кг/сут вследствие «доказанной безопасности». В результате возникла ситуация, когда в арсенале врача скорой медицинской помощи для лечения лихорадки у детей остались только эти жаропонижающие средства.

Мнимая безопасность

В настоящее время врач скорой медицинской помощи по прибытии на вызов часто сталкивается с **передозировкой** у ребёнка парацетамолом и/или ибупрофеном из-за их **бесконтрольного** применения. Именно поэтому повторное введение этих препаратов становится

опасным. В итоге — конфликты с родителями или необходимость нарушения протокола с **нелегитимным использованием** метамизола натрия. Но самое главное следствие — невозможность оказать квалифицированную помощь.

Участники экспертного совета **внимательно проанализировали** как имеющиеся **научные данные**, так и **собственный опыт** многолетнего применения метамизола натрия. Поскольку одним из основных критериев для принятия решения о выборе препарата служит безопасность, именно этот параметр оставшихся альтернатив был подвергнут **всесторонней оценке**.

Ибупрофен относят к нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС). Нежелательные явления, характерные для этой группы, может,

и в меньшей степени, но присущи и этому препарату⁶. Они включают совсем не безобидные нарушения. Со стороны **желудочно-кишечного тракта** это язвы, перфорация, повреждение гепатоцитов; **сердечно-сосудистой системы** (артериальная гипертензия); **почек** (интерстициальный нефрит, цистит); **гемостаза** (тромбоцитопения и повышение риска кровотечений).

Другой рекомендованный анальгетик/антипиретик — парацетамол — также может оказывать **нефро- и гепатотоксическое действие**. Оба препарата **имеют сопоставимые риски** кровотечения желудочно-кишечного тракта, а при использовании у детей с аллергией к ацетилсалициловой кислоте есть риск **бронхообструкции** и нарастания **симптомов бронхиальной астмы**⁷. Кроме того, приём этих препаратов может быть ассоциирован с угрожающей жизни тяжелейшей печёночной энцефалопатией или **синдромом Рейе**. Это острое неврологическое заболевание, возникающее у детей с вирусными инфекциями, в патогенезе которого лежит генерализованное повреждение митохондрий вследствие ингибирования окислительного фосфорилирования и нарушения β-окисления жирных кислот⁸. В результате этих изменений происходит **отёк головного мозга** и массивный **стеатоз печени**⁹.

Даже в низких дозах парацетамол нарушает целостность плотных контактов и спаек клеточного матрикса с повреждением гепатоцитов¹⁰. Большое количество трансплантаций печени связано с **отравлением** именно этим препаратом^{11,12}. Частые эпизоды отравлений парацетамолом из собственной практики подтвердили и **участники обсуждения**.

Существует целый ряд возможных причин этого осложнения. Часть из них обусловлена особенностями **фармакокинетики** препарата. Так, **связывание с белками** у парацетамола составляет около 15% и лишь незначительно увеличивается при передозировке. Период полувыведения — **1–4 ч**, почечный клиренс — **всего 5%** при том, что выделяется препарат в основном с мочой.

Ещё одна опасность — парацетамол настолько доступен, что превратился во многих странах мира в одно из **ведущих** средств, используемых для совершения суицидальных попыток путём передозировки лекарственными препаратами^{13,14}.

Таким образом, **безопасность** парацетамола и ибупрофена **не абсолютна**. В этой ситуации нерационально отказываться от однократного применения метамизола натрия, особенно в детской практике.

Применяют во всём мире

Тезис **об отказе** от использования метамизола в других странах вызвал у аудитории **удивление**. Во всём мире этот препарат используют. **Германия** сначала ввела ограничения, но затем, рассмотрев все за и против, **вернула** метамизол в педиатрическую практику¹⁷.

Участники экспертного совета также обратили внимание на тот факт, что **инструкции** для применения метамизола, действующие в России, **гармонизированы** с теми инструкциями, которые применяют в **других странах**. В случае запрета использования препарата по отдельным показаниям это нашло бы своё отражение в **утверждаемых Минздравом РФ** регламентах.

Тем не менее в действующей инструкции по применению метамизола натрия в качестве показания фигурирует **устойчивая к другим методам лечения лихорадка**. Он **противопоказан** детям **до 3 мес** или массой тела до 5 кг. Но не вследствие риска поражений печени или агранулоцитоза, а, специально отмечено, из-за **отсутствия информации** о применении. Противопоказан он также **грудным детям от 3 до 12 мес, но только для внутривенного введения!**

А был ли мальчик?

Что же касается агранулоцитоза и нейтропении, то опасность этих осложнений при однократном введении метамизола натрия была поставлена экспертами **под сомнение**. Во-первых, они **не строго специфичны**. Их также выявляют при применении других анальгетиков и НПВС, таких как ацетаминофен, аспирин, диклофенак, ибупрофен, индометацин, напроксен, сульфасалазин^{1,18}.

К факторам риска лекарственно-индуцированного агранулоцитоза относят пожилой возраст, женский пол, наличие

химио- или лучевой терапии в анамнезе, недостаточное питание, сопутствующие заболевания¹⁹. **Детский возраст в этот список не входит!** И именно потому, что в педиатрической популяции вероятность агранулоцитоза ниже.



© chuckcollier / Коллекция/fstock

[К факторам риска агранулоцитоза относят пожилой возраст, женский пол, химио- или лучевую терапию, недостаточное питание, сопутствующие заболевания. Детский возраст в этот список не входит!]

Ни одной публикации о развитии агранулоцитоза после **однократного** применения метамизола участники экспертного совета не нашли. Данные мировой литературы характеризуют распространённость этого осложнения как **редкую** и описывают только при **длительном приёме** у пациентов с ревматоидными заболеваниями, получающих иммуносупрессивную терапию²⁰. До 25% описанных случаев происходят при назначении метамизола натрия **off-label**, а 2/3 случаев — при **длительном** (в течение 6 нед) использовании препарата²¹.

Кроме того, систематический обзор и метаанализ 2015 года²² показал, что **кратковременное** применение метамизола натрия в условиях стационара — **более безопасный выбор**, чем назначение других широко используемых анальгетиков и антипиретиков. **Различий в неблагоприятных явлениях** по сравнению

с парацетамолом и НПВС обнаружено **не было**. При этом **ни одной статьи** о поражении печени метамизолом натрия не найдено.

При всей неоднозначности ситуации **метамизол натрия**, тем не менее, до сих пор **согласован** для упаковок **скорой и неотложной помощи** согласно приказу Минздрава РФ от 28 октября 2020 года №1165н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи» (действует до 1 января 2027 года)²³ и приказу Минздрава РФ от 30 января 2020 года №1183н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковки для оказания первичной медико-санитарной помощи взрослым в неотложной форме» (действует до 1 января 2027 года)²⁴.

На сегодняшний день метамизол натрия остаётся важным препаратом для облегчения боли и лихорадки у детей

в ситуациях, когда другие средства противопоказаны или неэффективны. Важно при этом подчеркнуть необходимость **индивидуального подхода**, тщательной оценки потенциальных **пользы и риска**, а также строгое **соблюдение рекомендаций доз**.



К сожалению, попытка оптимизировать работу с помощью клинических рекомендаций в отношении лечения лихорадки у детей получилась не совсем удачной. Впоследствии это может **затруднить** оказание квалифицированной медицинской помощи, а также нанести **ощутимый урон** практическому здравоохранению. **SP**

Литература и источники

1. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Павлеева Е.Е. и др. Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз // Безопасность и риск фармакотерапии. 2020. Т. 8. №3. С. 109–122.
2. Hoffmann F., Bantel C., Jobski K. Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985–2017 // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2020. Vol. 126. №2. P. 116–125. [PMID: 31449718]
3. Лихорадка без очага инфекции у детей: Проект клинических рекомендаций. — URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9B%D0%91%D0%9E%D0%98%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1.pdf>.
4. О внесении изменений в инструкции по применению лекарственных препаратов метамизола натрия: Информационное письмо №01И-635/22 от 7 июня 2022 года.
5. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): Клинические рекомендации / Минздрав РФ. М., 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/25_2.
6. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов: Клинические рекомендации // Научно-практическая ревматология. 2018. №56. Прил. 1. С. 1–29.
7. Sturtevant J. NSAID-induced bronchospasm — a common and serious problem: A report from MEDSAFE, the New Zealand medicines and medical devices safety authority // NZ. Dent. J. 1999. Vol. 95. №421. P. 84. [PMID: 10561993]
8. Chapman J., Arnold J.K. Reye syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls publishing, 2024. [PMID: 30252357]
9. Matsumoto K., Hasegawa S., Nakao S. et al. Assessment of Reye's syndrome profile with data from the US food and drug administration adverse event reporting system and the Japanese adverse drug event report databases using the disproportionality analysis // SAGE Open Med. 2020. Vol. 20. №8. P. 1–9. [PMID: 33282307]
10. Gamal W., Treskes P., Samuel K. et al. Low-dose acetaminophen induces early disruption of cell-cell tight junctions in human hepatic cells and mouse liver // Sci. Rep. 2017. Vol. 30. №7. P. 37541. [PMID: 28134251]
11. Chiew A.L., Reith D., Pomerleau A. et al. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand // Med. J. Aust. 2019. Vol. 212. №4. P. 175–183. [PMID: 31786822]
12. Woolum J.A., Hays W.B., Patel K.H. Use of fomepizole, n-acetylcysteine, and hemodialysis for massive acetaminophen overdose // Am. J. Emerg. Med. 2020. Vol. 38. №3. P. 5–7. [PMID: 31785980]
13. Зотов П.Б., Любов Е.Б., Абузарова Г.Р. и др. Парацетамол как средство суицидальных действий в России и зарубежом // Суицидология. 2019. Т. 10. №4 (37). С. 99–119.
14. Shoib S., Patel V., Khan S. et al. Over-the-counter drug use in suicidal/self-harm behavior: Scoping review // Health Sci. Rep. 2022. Vol. 5. №3. P. 662. [PMID: 35620537]
15. Tanner T., Aspley S., Munn A. et al. The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol // BMC Clin. Pharmacol. 2010. Vol. 10. P. 10. [PMID: 20602760]
16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Ибуклин». ГРЛС, 2023. — URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2524fd49-b5fc-4f91-819d-f34c35d6e395.
17. Vilcane S., Scharonow O., Weilbach C. et al. Application of analgesics in emergency services in Germany: a survey of the medical directors // BMC Emerg. Med. 2023. Vol. 23. №1. P. 104. [PMID: 37710177]
18. Полунина А.В., Власенко А.В., Мороз В.В. и др. Медикаментозный агранулоцитоз // Общая реаниматология. 2010. Т. 6. №6. С. 59–64.
19. Kasi P., Grothey A. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic and predictive marker of outcomes in solid-tumor patients // Drugs. 2018. Vol. 78. №7. P. 737–745. [PMID: 29754293]
20. Arencibia Z., Choonara I. Balancing the risks and benefits of the use of over-the-counter pain medications in children // Drug Saf. 2012. Vol. 35. №12. P. 1119–1125. [PMID: 23078168]
21. Stammschulte T., Ludwig W., Mühlbauer B. Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis: An analysis of German spontaneous reports 1990–2012 // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2015. Vol. 71. №9. P. 1129–1138. [PMID: 26169297]
22. Kötter T., Da Costa B., Fässler M. et al. Metamizole-associated adverse events: A systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2015. Vol. 10. №4. P. 1–18. [PMID: 25875821]
23. Об утверждении требований к комплектации лекарственных препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи: Приказ Минздрава РФ №1165н от 28 октября 2020 года.
24. Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковки для оказания первичной медико-санитарной помощи взрослым в неотложной форме: Приказ Минздрава РФ №1183н от 30 октября 2020 года.