

Status Praesens

Для библиографических ссылок
• Яцышина Д.В., Лёкий С.В. «Детские»
антипиретики в неонатологии: точки
приложения и правила назначения. —
Текст : электронный // StatusPraesens.
Неонатология. — 2025. — №1 (124). —
С. 13–16. — URL: <https://praesens.ru/zhurnal/elektronnyy-zhurnal/sp-neo/>.

**via
scien
tia
rum**



© Karthoglund / Контекст/Stock

ОТ ЛИХОРАДКИ И НЕ ТОЛЬКО

«Детские» антипиретики в неонатологии: точки приложения и правила назначения



Авторы: Дарья Владимировна Яцышина, StatusPraesens (Москва), Сергей Витальевич Лёгкий, StatusPraesens (Екатеринбург)

В 1976 году впервые закрытие открытого артериального протока (ОАП) у новорождённого было осуществлено не с помощью операции, а благодаря **медикаментозной терапии**¹. Чудо-средством оказался индометацин. То, что раньше мог сделать только кардиохирург с большой операционной бригадой, стало решаться **простым расчерком** в листе назначения. Тем не менее даже у такого элегантного решения нашлись подводные камни, о которых следует помнить не только при коррекции ОАП, но и при купировании лихорадки.

С применением жаропонижающих средств у детей связано большое количество **ошибок**. Частое нарушение — **несоблюдение режима дозирования**, а нередко эти препараты назначают и вовсе при **отсутствии показаний**. В неонатологии антипиретики занимают **особое место**: здесь их используют не только для снижения температуры, но и для иных целей, попадая под критерии **off-label**.

«Препятствия»
к назначению

В педиатрической практике одна из проблем, связанных с повышением температуры, — **чрезмерное назначение антипиретиков**. В неонатологии ситуация с точностью до наоборот: на фоне 500 тыс. случаев лихорадки у младенцев

[В отделениях интенсивной терапии новорождённых парацетамол с 2005 по 2018 год занимал 15-е место из всех назначаемых лекарственных препаратов, а к 2018 году в некоторых странах оказался уже третьим.]

только в США² уровень использования этих препаратов **для снижения температуры** у новорождённых **крайне низок**.

Первая причина — консенсус врачей о том, что жаропонижающие препараты назначают не для снижения «цифра на термометре» как таковых, а для **облегчения страданий** пациента³. Учитывая крайнюю **субъективность** этого критерия, чёткие показания к применению антипиретиков у новорождённых определить сложно.

Вторая причина — **характер течения лихорадки**. В первые 3 мес жизни из-за особенностей иммунной системы фебрильная температура **крайне редка**, течение инфекционного процесса может сопровождаться даже её снижением, и в целом организм младенцев **склонен к гипотермии**⁴.

[Парацетамол и ибупрофен неоднократно сравнивали в большом количестве работ, и до сих пор сложно с уверенностью говорить о превосходстве того или иного средства при эквивалентной безопасности.]

Ещё одно очевидное препятствие для назначения антипиретиков — **отсутствие официально разрешённых** препаратов для пациентов первого месяца жизни. В соответствии с рекомендациями ВОЗ снижение температуры тела до 3 мес жизни рассматривают при значениях выше 38 °С, причём лишь при наличии **осложнений или дискомфорта**⁵. Однако парадокс в том, что у детей раннего возраста допустимо применять всего два средства — парацетамол и ибупрофен, и, согласно инструкциям, это возможно только с **первого и третьего месяца жизни** соответственно⁶.

Наконец, в рекомендациях ВОЗ по лечению лихорадки у детей до 2-месячного возраста указано, что в основном назначение антипиретиков **не показано**, так как они могут маскировать симптомы или давать **ложное чувство улучшения**⁷. Исходя из перечисленных причин, в большинстве современных руководств снижение температуры тела у новорождённых вообще **не рассматривают**⁸.

В то же время лихорадка — важный симптом, позволяющий **заподозрить тяжёлое заболевание**. Новорождённым с температурой **выше 38 °С** необходимо

провести физикальное обследование, оценить результаты клинко-инструментальных методов, по показаниям назначить бактериологические исследования крови, мочи, аспирата из дыхательных путей, а также выполнить люмбальную пункцию^{9,10}.

Средств много — выбор невелик

Жаропонижающим действием обладают парацетамол, метамизол натрия (в нашей стране чаще всего употребляемо название «Анальгин») и лекарственные средства группы НПВП (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен и др.). В педиатрической практике могут быть

применены только парацетамол и ибупрофен. Однако даже несмотря на то, что в инструкции к лекарственным препаратам есть ограничения по возрасту, именно эти два средства наиболее широко применяют в неонатологии.

Ибупрофен ингибирует активность циклооксигеназы (ЦОГ), а механизм действия парацетамола остаётся **не до конца ясным**. Он также подавляет синтез ЦОГ, но обладает **слабым** противовоспалительным эффектом. Кроме того, препарат участвует в работе медиаторных путей и ионных каналов, воздействует на образование оксида азота^{11–13}.

Парацетамол и ибупрофен неоднократно сравнивали в большом количестве работ, но до сих пор сложно с уверенностью говорить о превосходстве того или иного при **эквивалентной безопасности**¹⁴. Оба рекомендованы для купирования лихорадки у детей, однако в разных странах **очень вариативны** подходы в отношении доз и допустимого минимального возраста назначения^{15,16}.

У новорождённых, помимо парацетамола и ибупрофена, описано применение индометацина¹⁷, метамизола натрия¹⁸

и ацетилсалициловой кислоты¹⁹, и основные показания к назначению не были связаны со снижением температуры. Так, ацетилсалициловую кислоту применяли при болезни Кавасаки и мультисистемном воспалительном синдроме. Важно предостеречь от использования у детей любого возраста ацетилсалициловой кислоты **в качестве жаропонижающего средства** — из-за вероятности синдрома Рейе*, ацидоза, а также крапивницы и бронхоспазма. Назначение же метамизола натрия до сих пор остаётся полем контroversий**.

Помимо лихорадки

Итак, повышение температуры у детей **первого месяца жизни** не всегда становится поводом для назначения жаропонижающих. Тем не менее использование парацетамола в отделениях интенсивной терапии новорождённых стало **повсеместным**: с 2005 по 2010 год препарат занимал 15-е место в числе лекарств для младенцев²⁰, а к 2018 году в некоторых странах он оказался третьим после витаминов К и D^{21,22}.

Одна из причин — воздействие на ОАП²³. Функционирование ОАП и его гемодинамическая значимость у недоношенных новорождённых ассоциированы с осложнениями: бронхолёгочной дисплазией, внутрижелудочковыми кровоизлияниями, ретинопатией и некротизирующим энтероколитом.

До 2011 года для фармакологического закрытия ОАП использовали индометацин и ибупрофен с эффективностью 70–85%²⁴. У второго препарата количество побочных эффектов меньше²⁵, но оба они могут вызывать вазоконстрикцию, дисфункцию почек и перфорацию желудочно-кишечного тракта. После обнаружения у парацетамола схожего эффекта на ОАП последовала серия исследований, продемонстрировавшая **результативность** при, возможно, меньшем риске осложнений²⁶.

* Синдром Рейе — острая энцефалопатия с жировой инфильтрацией печени, возникающая у детей с вирусными инфекциями из-за поражения митохондрий на фоне приёма салицилатов.

** Рюмин Г.А. Итоги экспертного совета 6 марта 2024 года // StatusPraesens. Неонатология. 2024. №7 (112). [Читать статью.](#)

Впоследствии парацетамол утвердился в качестве одного из средств для медикаментозного закрытия ОАП, но у младенцев, рождённых **до 26 нед** гестации, его эффективность до конца не ясна, и предпочтение отдадут ибупрофену. В целом фармакологический подход к лечению ОАП по-прежнему **крайне дискутабелен** во всём мире из-за отсутствия принятых чётких рекомендаций по схемам назначения препаратов²⁷. Однако из-за сложности и травматичности хирургической коррекции ОАП медикаментозное лечение применяют повсеместно²⁸.

Ещё одно направление для классических «детских» антипиретиков в неонатологии — **обезболивание**. Боль у новорождённых ассоциирована с ростом смертности и заболеваемости, негативно сказывается на развитии нервной системы. Особого внимания требуют **глубоконеодоношенные** дети, получающие множество болевых импульсов при высокой уязвимости мозга²⁹.

Опиоиды, часто применяемые у этой категории пациентов, способны вызывать **апноэ**, понижение частоты сердечных сокращений и артериального давления, дисфункцию внутренних органов³⁰. На практике возможна их **частичная замена** на парацетамол, который уменьшает потребность в морфине (особенно после травматичных операций)^{31–33}.

Kогда лекарство,
когда яг

Как и любые препараты, антипиретики имеют **нежелательные эффекты**. В неонатологии ситуация осложняется тем, что данные о побочном действии накапливаются очень медленно. По этой причине **нет официального разрешения** для применения жаропонижающих средств у новорождённых — использовать медикаменты этой группы нужно крайне осторожно, взвешивая баланс **пользы и вреда**.

Необходимо помнить, что все НПВП входят в число лидеров по способности вызывать **аллергические реакции**^{34,35}. У ацетилсалициловой кислоты описана гепатотоксичность³⁶, не исключена она и у парацетамола. Благо для последнего риски поражения паренхимы печени существуют при дотации очень высоких доз

Назначить правильно

Доза ибупрофена **для закрытия ОАП** составляет 10 мг/кг в первый день, затем по 5 мг/кг (перорально или внутривенно) в течение следующих 2 сут⁴⁸. Существует также несколько схем назначения парацетамола, наиболее часто — 15 мг/кг (перорально или внутривенно) каждые 6 ч в течение 3–7 дней^{17,26}. Важно ещё раз подчеркнуть, что данных об эффективности последнего препарата для закрытия ОАП пока недостаточно, особенно у детей с гестационным возрастом менее 26 нед¹⁷.

Для снижения температуры тела ибупрофен назначают перорально из расчёта 30 мг/кг массы тела в сутки, парацетамол — 60 мг/кг массы тела в сутки, препараты не совмещают и не чередуют из-за **риска передозировки**^{49,50}. Для детей, которые не могут получать лекарственные препараты перорально, предусмотрены **ректальные формы**.

Суппозитории парацетамола допустимо использовать и в качестве анальгезии. Однако абсорбция препарата при таком пути введения крайне вариабельна, и конкретной схемы назначения на сегодня нет. Как отмечают исследователи, дозы 40–80 мг/кг массы тела в сутки может быть недостаточно для эффективного обезболивания, в связи с чем обсуждают безопасность и результативность увеличения суточной дозы вплоть до 120 мг/кг⁵¹.

[Боль у новорождённых ассоциирована с ростом смертности и заболеваемости, негативно сказывается на развитии нервной системы. Особенно уязвим головной мозг у глубоконеодоношенных детей.]

(более 600 мг/кг), которые в рутинной детской практике маловероятны^{37,38}.

Многочисленные работы по использованию парацетамола для **обезболивания у новорождённых** и лечения ОАП продемонстрировали благоприятный профиль безопасности в отношении гепатотоксичности^{39,40}, однако исследования включали **очень мало** детей, родившихся до 32 нед гестации. В других источниках описаны риски атопии^{41,42}, повреждений нервной системы⁴³ и **долгосрочных** неврологических осложнений⁴⁴, а при лечении ОАП некоторыми учёными отмечен **рост частоты** бронхолегочной дисплазии. Безусловно, последний упомянутый факт может быть связан непосредственно с незрелостью лёгких, а не с самим препаратом. Тем не менее в экспериментах на животных продемонстрировано, что лёгочная ткань подвержена токсическому влиянию парацетамола (речь идёт о повреждении митохондрий альвеоцитов)⁴⁵.

Ибупрофен в экспериментальных моделях **замедляет ангиогенез** в лёгких, но улучшает альвеоляризацию⁴⁶. В чис-

ле описанных негативных эффектов препарата — повышение вероятности **нефротоксичности** и поражения желудочно-кишечного тракта⁴⁷.



За неимением в **официальных инструкциях** парацетамола и ибупрофена указаний на применение у новорождённых можно заключить о необходимости проведения качественных исследований. Однако решить эту проблему не так просто — вероятно, перечисленные препараты ещё долго будут относиться к категории средств off-label, несмотря на их достаточно распространённое использование. До тех пор пока не прояснятся **показания к назначению** или не появится какая-либо альтернатива этим средствам, их применение в неонатальной практике требует решения врачебной комиссии. Что будет дальше — покажет время. **SP**

Литература и источники

- Friedman W.F., Hirschklau M.J., Printz M.P. et al. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant // *N. Engl. J. Med.* 1976. Vol. 295. №10. P. 526–529. [PMID: 820994]
- Woll C., Neuman M.I., Aronson P.L. Management of the febrile young infant: Update for the 21st century // *Pediatr. Emerg. Care.* 2017. Vol. 33. №11. P. 748–753. [PMID: 29095773]
- Chiappini E., Venturini E., Remaschi G. et al. 2016 update of the Italian pediatric society guidelines for management of fever in children // *J. Pediatr.* 2017. Vol. 180. P. 177–183.e1. [PMID: 27810155]
- Teran C.G., Torrez-Llanos J., Teran-Miranda T.E. et al. Clinical accuracy of a non-contact infrared skin thermometer in paediatric practice // *Child Care Health Dev.* 2012. Vol. 38. №4. P. 471–476. [PMID: 21651612]
- Pocket book of hospital care for children: Guidelines for the management of common childhood illnesses. 2nd ed. Geneva: WHO, 2013. [PMID: 24006557]
- Febrile child: Clinical practice guidelines. — URL: https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Febrile_Child/.
- The management of fever in young children with acute respiratory infection in developing countries. 1993. — URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/58266>.
- Hamilton J.L., Evans S.G., Bakshi M. Management of fever in infants and young children // *Am. Fam. Physician.* 2020. Vol. 101. №12. P. 721–729. [PMID: 32538597]
- Cioffredi L.A., Jhaveri R. Evaluation and management of febrile children: A review // *JAMA Pediatr.* 2016. Vol. 170. №8. P. 794–800. [PMID: 27322346]
- Kuppermann N., Dayan P.S., Levine D.A. et al. A clinical prediction rule to identify febrile infants 60 days and younger at low risk for serious bacterial infections // *JAMA Pediatr.* 2019. Vol. 173. №4. P. 342–351. [PMID: 30776077]
- Stampf J.L., Ciotu C.I., Heber S. et al. Analgesic action of acetaminophen via Kv7 channels // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 24. №1. P. 650. [PMID: 36614094]
- Przybyła G.W., Szychowski K.A., Gmiński J. Paracetamol — an old drug with new mechanisms of action // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2020. Vol. 48. №1. P. 3–19. [PMID: 32767405]
- Ayoub S.S. Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action // *Temperature (Austin).* 2021. Vol. 8. №4. P. 351–371. [PMID: 34901318]
- Tan E., Braithwaite I., McKinlay C.J.D., Dalziel S.R. Comparison of acetaminophen (paracetamol) with ibuprofen for treatment of fever or pain in children younger than 2 years: A systematic review and meta-analysis // *JAMA Netw. Open.* 2020. Vol. 3. №10. P. e2022398. [PMID: 33125495]
- Joint formulary committee British national formulary for children. 2020. — URL: <https://bnfc.nice.org.uk>.
- The Harriet Lane handbook: A manual for pediatric house officers // *Harriet Lane service (Johns Hopkins hospital)* / Eds. H.K. Hughes, L.K. Kahl. 23rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2023. 1312 p.
- Dani C., Lista G., Bianchi S. et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: A randomized controlled trial // *Eur. J. Pediatr.* 2021. Vol. 180. №3. P. 807–816. [PMID: 32888085]
- Zahn J., Eberl S., Rödte W. et al. Metamizole use in children: analysis of drug utilisation and adverse drug reactions at a German University hospital between 2015 and 2020 // *Paediatr. Drugs.* 2022. Vol. 24. №1. P. 45–56. [PMID: 34877625]
- Li C., Du Y., Wang H. et al. Neonatal Kawasaki disease: Case report and literature review // *Medicine (Baltimore).* 2021. Vol. 100. №7. P. e24624. [PMID: 33607798]
- Hsieh E.M., Hornik C.P., Clark R.H. et al. Medication use in the neonatal intensive care unit // *Am. J. Perinatol.* 2014. Vol. 31. №9. P. 811–821. [PMID: 24347262]
- Gouyon B., Martin-Mons S., Iacobelli S. et al. Characteristics of prescription in 29 level 3 neonatal wards over a 2-year period (2017–2018): An inventory for future research // *PLoS One.* 2019. Vol. 14. №9. P. e0222667. [PMID: 31536560]
- Benahmed-Canat A., Plaisant F., Riche B. et al. Post-surgery analgesic and sedative drug use in a French neonatal intensive care unit: A single-center retrospective cohort study // *Arch. Pediatr.* 2019. Vol. 26. №3. P. 145–150. [PMID: 30885601]
- Hammerman C., Bin-Nun A., Markovitch E. et al. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment // *Pediatrics.* 2011. Vol. 128. №6. P. 1618–1621. [PMID: 22065264]
- Mitra S., De Boode W.P., Weisz D.E. et al. Interventions for patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: An overview of Cochrane Systematic Reviews // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2023. Vol. 4. Art. №CD013588. [PMID: 37039501]
- Ohlsson A., Walia R., Shah S.S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 9. Art. №CD003481. [PMID: 30264852]
- Ohlsson A., Shah P.S. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. Vol. 1. Art. №CD010061. [PMID: 31985831]
- Gillam-Krakauer M., Hagadorn J.L., Reese J. Pharmacological closure of the patent ductus arteriosus: when treatment still makes sense // *J. Perinatol.* 2019. Vol. 39. №11. P. 1439–1441. [PMID: 31591487]
- Vidavalur R. Efficacy and costs of three pharmacotherapies for patent ductus arteriosus closure in premature infants // *Paediatr. Drugs.* 2022. №24. P. 93–102. [PMID: 35229248]
- Mencia S., Alonso C., Pallás-Alonso C. et al. Evaluation and treatment of pain in fetuses, neonates and children // *Children (Basel).* 2022. Vol. 9. №11. P. 1688. [PMID: 36360416]
- Hartley C., Moultrie F., Hoskin A. et al. Analgesic efficacy and safety of morphine in the Procedural Pain in Premature Infants (Poppi) study: Randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* 2018. Vol. 392. №10164. P. 2595–2605. [PMID: 30509743]
- Baarslag M.A., Ista E., De Leeuw T. et al. Clinically effective implementation of intravenous paracetamol as primary analgesia after major surgery in neonates and young infants // *Arch. Dis. Child.* 2018. Vol. 103. №12. P. 1168–1169. [PMID: 29991471]
- Scuillaro A., Mahdi E.M., Tran N. et al. Managing procedural pain in the neonate using an opioid-sparing approach // *Clin. Ther.* 2019. Vol. 41. №9. P. 1701–1713. [PMID: 31431300]
- Ohlsson A., Shah P.S. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. Vol. 1. Art. №CD011219. [PMID: 31985830]
- Teles A., Ribeiro-Mourão F., Branco M. et al. Paracetamol allergy: A case of a 9-year-old female with a history of atopy // *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2021. Vol. 34. №2. P. 80–82. [PMID: 34143688]
- Cavkaytar O., Arga M. NSAID hypersensitivity in the pediatric population: Classification and diagnostic strategies // *J. Asthma Allergy.* 2022. Vol. 15. P. 1383–1399. [PMID: 36199560]
- Altay D., Pamukçu Ö., Baykan A. et al. Aspirin-induced hepatotoxicity and anemia in children with acute rheumatic fever // *Turk. J. Pediatr.* 2021. Vol. 63. №2. P. 193–199. [PMID: 33929108]
- Sivilotti M.L.A., Yarema M.C., Juurlink D.N. Treating acetaminophen overdose // *CMAJ.* 2022. Vol. 194. №15. P. E554. [PMID: 35440504]
- Ishtsuka Y., Kondo Y., Kadowaki D. Toxicological property of acetaminophen: The dark side of a safe antipyretic/analgesic drug? // *Biol. Pharm. Bull.* 2020. Vol. 43. №2. P. 195–206. [PMID: 32009106]
- Allegaert K. A critical review on the relevance of paracetamol for procedural pain management in neonates // *Front. Pediatr.* 2020. Vol. 8. P. 89. [PMID: 32257982]
- Jasani B., Weisz D.E., McNamara P.J. Evidence-based use of acetaminophen for hemodynamically significant ductus arteriosus in preterm infants // *Semin. Perinatol.* 2018. Vol. 42. №4. P. 243–252. [PMID: 29958702]
- Bardanzellu F., Neroni P., Dessi A. et al. Paracetamol in patent ductus arteriosus treatment: efficacious and safe? // *Biomed. Res. Int.* 2017. Vol. 2017. P. 1438038. [PMID: 28828381]
- Patel R., Sushko K., Van den Anker J. et al. Long-term safety of prenatal and neonatal exposure to paracetamol: A systematic review // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022. Vol. 19. №4. P. 2128. [PMID: 35206317]
- Patel E., Jones Iii J.P., Bono-Lunn D. et al. The safety of pediatric use of paracetamol (acetaminophen): A narrative review of direct and indirect evidence // *Minerva Pediatr. (Torino).* 2022. Vol. 74. №6. P. 774–788. [PMID: 35822581]
- Cendejas-Hernandez J., Sarafian J.T., Lawton V.G. et al. 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. Vol. 181. №5. P. 1835–1857. [PMID: 35175416]
- McCulley D.J., Jensen E.A., Sucre J.M.S. et al. Racing against time: leveraging preclinical models to understand pulmonary susceptibility to perinatal acetaminophen exposures // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2022. Vol. 323. №1. P. L1–L13. [PMID: 35503238]
- Chen X., Han D., Wang X. et al. Vascular and pulmonary effects of ibuprofen on neonatal lung development // *Respir. Res.* 2023. Vol. 24. №1. P. 39. [PMID: 36732726]
- Clavé S., Rousset-Rouvière C., Daniel L. et al. The invisible threat of non-steroidal anti-inflammatory drugs for kidneys // *Front. Pediatr.* 2019. Vol. 7. P. 520. [PMID: 31921731]
- Lu J., Li Q., Zhu L. et al. Oral ibuprofen is superior to oral paracetamol for patent ductus arteriosus in very low and extremely low birth weight infants // *Medicine (Baltimore).* 2019. Vol. 98. №31. P. e16689. [PMID: 31374055]
- Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): Клинические рекомендации / Минздрав РФ. М., 2022. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/25_2.
- Green C., Krafft H., Guyatt G. et al. Symptomatic fever management in children: A systematic review of national and international guidelines // *PLoS One.* 2021. Vol. 16. №6. P. e0245815. [PMID: 34138848]
- Chen L., Zhang M., Yung J. et al. Safety of rectal administration of acetaminophen in neonates // *Can. J. Hosp. Pharm.* 2018. Vol. 71. №6. P. 364–369. [PMID: 30626982]