

УДК: 615.065.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИПИРЕТИЧЕСКОЙ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ СОВРЕМЕННЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ УЗБЕКИСТАНА**Р.А. Азизова, Н.В. Агзамова, Б.А. Карабекова и М.И. Мухиддинова**
Ташкентский педиатрический медицинский институт*Резюме*

Нестероидные противовоспалительные препараты очень широко применяются во всём мире. Клиническое изучение антипиретической и анальгетической эффективности и переносимости современных препаратов отечественного производства в клинико-фармакологическом сравнении с зарубежными препаратами позволит внедрить их в клиническую практическую медицину в Республике Узбекистан. Проводился контроль эффективности и обеспечение безопасности при фармакотерапии нестероидным препаратом. Критериями оценки состояния больных являлись улучшение общего состояния и нормализация лабораторных данных.

Ключевые слова: Противовоспалительные препараты, антипиретики, анальгетики, контроль эффективности, фармакодинамика, фармакокинетика, доза, побочные действия.

**ЎЗБЕКИСТАННИНГ ЗАМОНАВИЙ НОСТЕРОИД АНТИПИРЕТИК ВА АНАЛЬГЕТИК
ПРЕПАРАТЛАРИНИНГ САМАРАДОРЛИГИ ВА КУТАРАОЛИШИНИ ЎРГАНИШ****Р.А. Азизова, Н.В. Агзамова, Б.А. Карабекова, М.И. Мухиддинова**
Ташкент педиатрия тиббиёт институти*Резюме*

Ностероид яллигланишга қарши препаратлар бутун дунёда кенг қўламда қўлланилади. Ўзбекистан Республикасида ишлаб чиқарилган замонавий препаратларни антипиретик ва анальгетик самарадорлиги ва кўтараолишигини, клинко-фармакологик томонидан чет давлат препаратлари билан таққослаб ўрганиш, уни клиник амалий тиббиётга киритишга ёрдам беради. Олиб боорилган фармакотерапияда ностероид препаратларнинг самарадорлигини назорати ва хавфсизлигини аниқланди. Беморларнинг аҳволини критерийлари бўлиб, уларнинг аҳволини яхши-ланиши ва лаборатор кўрсаткичларнинг нормаллашиши билан аниқланди.

Калит сўзлари: Яллигланишга қарши препаратлар, антипиретиклар, анальгетиклар, самарадорлик назорати, доза, ножўя таъсирлар.

**STUDY OF ANTIPIRETTIC AND ANALGETIC EFFICIENCY AND TOLERANCE OF MODERN
NESTEROID DRUGS PRODUCED IN UZBEKISTAN****R.A. Azizova, N.V. Agzamova, B.A. Karabekova, M.I. Mykhididnova**
Tashkent Pediatric Medical Institute*Resume*

Nonsteroid anti-inflammatory drugs are widely used throughout the world. A clinical study of the antipyretic and analgetic efficacy and tolerance of modern drugs of domestic production in clinical and pharmacological comparison with foreign drugs will allow them to be introduced into clinical practical medicine in the Republic of Uzbekistan. Monitoring of the effectiveness and safety in pharmacotherapy with a nonsteroid drug has been conducted. The criteria for assessing the condition of patients was the improvement of the general condition and the normalization of laboratory data.

Key words: Anti-inflammatory drugs, antipyretic, analgesics, effectiveness control, pharmacodynamics. Pharmacokinetics, dose, side effects.

Актуальность

Нестероидные противовоспалительные препараты очень широко применяются не только в нашей Республике но по всему миру. Они под названием анальгетики+ антипиретики в аптечной сети реализуются без рецептов и пациенты пользуются этими привилегиями. Разновидность этих препаратов различные, взаимодействие и побочные эффекты и дозирование в детском периоде имеет свои особенности. Изучение антипиретической и анальгетической эффективности и переносимости современных препаратов отечественного производства в клинико-фармакологическом сравнении с зарубежными препаратами является основополагающим направлением в клинической фармакологии детского возраста. По нашим аналитическим исследованиями в данной направлении недостаточно научных работ.

Цель исследования: В связи с актуальностью данного направления нами поставлено цель сравнительное

клинико-фармакологическое изучение антипиретической, анальгетической эффективности и переносимости нестероидных веществ отечественного производства в сравнении производными препаратами зарубежных стран.

Задачи исследования: изучение клинической антипиретической и анальгетической эффективности и переносимости препарата «Ибупрофен», в суспензии 200 мг/5мл производства НПП «RADIKS» Узбекистан, в сравнении с препаратом «Ибуфен» суспензия во фл 100 мг/5мл производства «Medana Ph Tegröl» Польша, в условиях клиники с наблюдением динамики изменения ряда клинических показателей по сравнительно ограниченной программе и для выявления возможности рекомендации препарата для клинического применения в Республике Узбекистан с решением Президиума Фармакологического комитета (№16 от 17.08.2016 г) и договора.

Вид и дизайн исследования: Открытое, контролируемое, с двумя параллельными группами.

Характеристика препарата:

Торговое название: «Ибупрофен»

Действующее вещество (МНН): Ибупрофен

Фармакотерапевтическая группа: Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) анальгезирующими, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами.

Форма выпуска: во флаконе 100 мл суспензии содержит 200 мг/5 мл.

Условия хранения: Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре +15- +25°C. Срок годности: 2 года.

Ибупрофен, так же как и парацетамол, считается препаратом первого ряда для снижения температуры у детей. Ибупрофен эффективно снижает температуру тела.

Фармакологическое действие

Ибупрофен оказывает жаропонижающее, болеутоляющее, противовоспалительное действие. Жаропонижающее действие заключается в блокировании циклооксигеназы 1 и 2 в каскаде арахидоновой кислоты ЦНС, которое приводит к уменьшению синтеза простагландинов, снижению их концентрации в цереброспинальной жидкости и к снижению возбуждения центра терморегуляции вследствие чего происходит нормализация температуры тела. НПВС, ингибируя ПГ в гипоталамусе, уменьшают их влияние на цАМФ и блокируют весь каскад реакций, описанных выше, что приводит к увеличению теплоотдачи и уменьшению теплообразования. Поскольку в поддержании нормальной температуры тела ПГ не участвуют, НПВС не влияют на величину нормальной температуры, чем отличаются от «гипотермических» средств (хлорпромазин и другие). Исключение составляют амидопирин и фенацетин, которые обладают гипотермогенным действием.

Тормозящее действие НПВС на терморегуляцию выражается также в снижении выделения клетками гипоталамуса серотонина, адреналина, ацетилхолина. Антипиретическое действие НПВС частично можно объяснить их ингибирующим влиянием на синтез в фагоцитах, моноцитах и ретикулоцитах эндогенных пирогенов и протеинов с молекулярной массой 10-20 тысяч. Эффект понижения температуры при лихорадке начинается через 30 мин. После приема, его максимальное действие проявляется через 3 часа.

Ведущим болеутоляющим механизмом является снижение продукции простагландинов (ПГ) классов E, F и I, биогенных аминов, что приводит к предупреждению развития гипералгезии на уровне изменения чувствительности ноцицепторов. Жаропонижающее и болеутоляющее действие проявляется раньше и в меньших дозах, чем противовоспалительное действие, которое наступает на 5-7 день лечения.

Фармакокинетика

После перорального применения более 80% ибупрофена всасывается из пищеварительного тракта, максимальная концентрация в плазме крови развивается через 1-2 часа. 90% препарата связывается с белками плазмы крови (в основном с альбуминами). Ибупрофен медленно проникает в суставные полости. Период достижения максимальной концентрации в плазме крови при приеме

натощак – 45 мин., при приеме после еды 1,5 – 2,5 часа; в синовиальной жидкости – 2 – 3 ч, где создаются большие концентрации, чем в плазме крови.

Препарат не кумулируется в организме.

Период полувыведения 1,8-2,5 часа, в силу этого, анальгетический и жаропонижающий эффекты поддерживаются до 8 часов. Быстро метаболизируется в печени и выводится почками в форме метаболитов.

Показания к применению

Ибупрофен – суспензия, применяется у детей с 1 года до 12 лет. Назначается для снижения температуры и облегчения боли. Применяется чаще как анальгетик, а также в качестве жаропонижающего средства при:

- простудных заболеваний
 - острых респираторных вирусных инфекциях, гриппе
 - ангине (фарингите)
 - детских инфекциях, сопровождающихся повышением температуры тела
 - поствакцинальных состояниях;
- В качестве обезболивающего при:
- зубной боли, болезненном прорезывании зубов
 - головной боли, мигрени, невралгии, боли в мышцах, суставах, при травмах и ожогах.

Дозировка

Дети: 20-40 мг/кг/день в 2-3 приема.

Достоинством препарата является хорошая переносимость, редкое развитие нежелательных реакций. Он является одним из наименее гастротоксичных средств среди НПВС. С 1995 года в США ибупрофен разрешен для безрецептурного применения у детей старше 1 лет при лихорадке и болевом синдроме по 7,5 мг/кг до 4 раз в день, максимально – 30 мг/кг/день. Данная доза препарата показала клиническую эффективность и безопасность.

О высокой безопасности ибупрофена свидетельствует и тот факт, что он более 20 лет является препаратом, отпускаемым без рецепта в стране, где он был создан в 1962 г. S. Adams et al., работавшими в компании Boots (Великобритания).

Особенности действия Ибупрофена

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) обладают анальгезирующими, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами (основной представитель — ибупрофен [Примечание: по оценкам экспертов ВОЗ]). При однократном введении НПВС проявляют анальгезирующую активность, сравнимую с таковой парацетамола. При регулярном приеме полных доз НПВС обладают продолжительным анальгезирующим и противовоспалительным эффектом, что делает их применение полезным для облегчения продолжительной и хронической боли, связанной с воспалением. Различия в противовоспалительных свойствах разных НПВС не велики, но существенно различия в индивидуальных реакциях больных на различные препараты и в проявлениях побочных эффектов. Использование ибупрофена предпочтительно при наличии у ребенка наряду с лихорадкой болевого синдрома, например, лихорадка и боли в горле при ангине, лихорадка и боль в ушах при отите, лихорадка и боли в суставах при псевдотуберкулезе и др.

У ибупрофена меньше побочных эффектов по сравнению с другими НПВС, но его противовоспалительные свойства ниже. Ибупрофен используется для облегчения

слабой — умеренной боли и для снятия боли и воспаления при ревматоидном артрите и юношеском артрите. Он также может быть полезен для облегчения боли в спине неизвестного происхождения и при повреждении мягких тканей. Ибупрофен применяется для купирования боли у детей.

Ибупрофен является препаратом выбора в терапии острой боли умеренной интенсивности у детей, в том числе при ОРВИ. Многочисленные исследования показали, что кратковременное лечение ибупрофеном лихорадки и боли хорошо переносится детьми в возрасте от 3 мес до 12 лет.

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

По анальгезирующему действию ибупрофен у детей приравнивается к парацетамолу. Ибупрофен обладает таким же профилем безопасности, как и парацетамол. В отличие от парацетамола у ибупрофена нет токсических метаболитов, и при умышленной или случайной передозировке токсичность ибупрофена меньше, чем у парацетамола. Ибупрофен является незаменимым препаратом при болевом синдроме и лихорадке у детей, в том числе и у новорожденных.

Материал и методы

В исследовании были включены больные, находящиеся на стационарном лечении, обоего пола в возрасте от 6 года до 18 лет, с подтвержденным диагнозом с инфекционно - воспалительными заболеваниями органов дыхания таких как, острые бронхиты, острые и хронические заболевания легких и др., сопровождающиеся повышением температуры тела, головной болью, боли в суставах. Родители всех больных дали (законные представители) письменное информированное согласие на включение в исследование.

В первую, основную группу, получавших препарат «Ибупрофен» 100 мл суспензия 200 мг/5мл производства НПП «RADIKS» Узбекистан, включено 30 больных детей обоего пола (мальчики 10 и 20 девочек) в возрасте от 6 года до 17 лет.

Во вторую группу для сравнения, получавшую препарат «Ибуфен», суспензия 100 мл фл 100 мг/5мл производства «Medana Ph Terpol» Польша, включено 30 больных (мальчики 23 и 7 девочек) в возрасте от 6 года до 17 лет.

СХЕМА НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ

Больным первой основной группы (30 человек) был назначен «Ибупрофен», 100 мл суспензия 200 мг/5мл производства НПП «RADIKS», Узбекистан, назначались в дозировке 5-10 мг/кг массы тела ребенка 3 раза в сутки. Курс лечения – 3 – 5 дней.

Больные, второй группы, группа сравнения составе 30 человек, получали «Ибуфен», суспензия 100 мл фл 100 мг/5мл производства «Medana Ph Terpol» Польша также назначались в дозировке 5-10 мг/кг массы тела ребенка 3 раза в сутки. Курс лечения – 3 – 5 дней.

Дополнительные виды лечения: Все больные этих двух групп принимали дополнительно препараты: «кальция хлорид», «кальций глюконат», «диазолин», растворы глюкозы и калия хлора в/в капельно, «аскорбиновая кислота», «димедрол», «но-шпа», «дексаметазон», циклофе-

рон, антибиотики, амброксол, монтелукаст для лечения основного заболевания по стандарту лечения.

Клиническое обследование:

Оценивали общее состояние больных на основе выраженности жалоб больных, таких как, на повышение температуры тела, характер и выраженность воспалительного процесса, уменьшение и исчезновение боли, объективные данные о состоянии пациента. Также клинический эффект- нормализация температуры тела, уменьшение проявлений заболевания, обратное развитие симптоматики.

Клинические лабораторные анализы: Общий анализ крови.

Биохимические методы обследования: АЛТ, билирубин.

Обследование проводили до начала и после завершения применения препарата.

Оценка результатов эффективности изучаемого препарата:

Объективно: Исследуемые нами больные с различными заболеваниями: таких как, поражение верхних дыхательных путей (фарингиты, тонзиллиты), бронхитом, отитом, острым и затяжным течением пневмонии, хроническими заболеваниями легких. У некоторых детей заболевание протекало на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний: врожденный порок сердца и др. Ибупрофен в основном назначали для снижения температуры тела, боли и воспаления. Анальгетический эффект ибупрофена отмечен у больных с выраженным болевым синдромом различной локализации, а также у детей страдающих болями в горле, ушах, головные и боли в суставах. В клинике заболевания отмечались беспокойства, плохой сон и аппетит, при пальпации наблюдали болезненную реакцию, высокая температура тела.

Отчетливый обезболивающий и жаропонижающий эффект наступал уже после однократного приема Ибупрофена.

При изучении клинической эффективности и переносимости препарата «Ибупрофен» производства НПП «RADIKS», Узбекистан в основной группе больных детей, принимавшей препарат, средний показатель количества лейкоцитов крови равнялся 7,42±0,671 до лечения, после лечения – 6,187±0,410 (p<0,1). При этом снижение уровня лейкоцитов составило 17 %.

В группе сравнения, получавшей препарат «Ибуфен», суспензия 100 мл фл 100 мг/5мл производства «Medana Ph Terpol» Польша, средний показатель количества лейкоцитов крови до лечения препаратом равнялся 7,46±0,585, после лечения – 5,3±0,311 (p<0,1). При этом снижение количества лейкоцитов составило 29 %.

В основной группе, принимавшей препарат «Ибупрофен», средний показатель СОЭ до лечения препаратом равнялся 8,2±1,065, после лечения – 5,8±0,399 (p<0,001). При этом снижение составило 29 %.

В группе сравнения, получавшей препарат «Ибуфен» «Medana Ph Terpol» Польша, средний показатель СОЭ до лечения препаратом равнялся 8,6±0,899, после лечения – 5,85±0,372 (p<0,001). При этом снижение составило 32 %.

Полученные данные указывают, что и по отношению показателям СОЭ сравниваемые препараты существенно не отличаются.

Основными информативными показателями воспалительного процесса был изучен показатель эффектив-

ности жаропонижающего, болеутоляющего действия препарата по изменению характера и интенсивности температуры и боли у обследуемых групп больных детей. В обеих группах отмечалась почти одинаковые положительные динамические изменения, отмечалось снижение температуры у больных с повышенной температурой тела, уменьшение и исчезновение боли, припухлости, утренней скованности, улучшения общего состояния больных.

Для контроля безопасности препаратов были исследованы у всех больных показатель печеночного фермента АЛТ и билирубина, а также время свертываемости крови, где не были никаких отклонений от нормы.

Субъективно: у больных детей, принимавших препарат, отмечалось исчезновения клинических проявлений заболевания: улучшение общего состояния, нормализация температуры тела, боль и воспалительные проявления заболевания уменьшились, отмечался уменьшение его интенсивности. Эффективность «Ибупрофен» производства НПП «RADIKS», по клиническим показателям составил 5 балла, а у «Ибуфен» «Medana Ph Terpol» Польша также 5 балла.

Оценка переносимости изучаемого препарата: в целом препарат «Ибупрофен» фл. 100 мл суспензия 200 мг\5мл, производства НПП «RADIKS», Узбекистан, переносился хорошо, в ходе лечения препаратом никаких серьезных субъективных ощущений не отмечался. Препарат обладает хорошими вкусовыми качествами и хорошо переносится детьми самого разного возраста.

Объективные данные также характеризуют хорошую переносимость относительно препарата сравнения (в среднем 6 баллов).

Побочные реакции: Препарат хорошо переносился больными. Во время исследования побочных реакций и неблагоприятных явлений в сравнении с контрольной группой не наблюдалось, исследование было проведено в условиях стационара в рекомендуемой дозе и не возникли опасные, неприятные для больного побочные реакции.

Оценка эффективности полученным результатами:

Препарат «Ибупрофен», производства НПП «RADIKS», Узбекистан является эффективным жаропонижающим, болеутоляющим препаратом для лечения как острых, так и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, сопровождающихся лихорадкой, воспалением и болью.

Вывод

Суспензия «Ибупрофен» 200 мг\5мл производства НПП «RADIKS», Узбекистан, является эффективным безопасным жаропонижающим, болеутоляющим и противовоспалительным препаратом. При сравнении с препаратом «Ибуфен», 100 мг\5 мл «Medana Ph Terpol» Польша клиническая эффективность и безопасность была практически одинаковой.

Таким образом, наш опыт применения препарата «Ибупрофен» в виде суспензии 200 мг\5мл производства НПП «RADIKS», показывает, что данный препарат обладает достаточной клинической активностью, хорошей переносимостью и может быть рекомендован для регистрации в Республике Узбекистан и клинического применения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Азизова Р.А., Карабекова Б.А. Юнусова Ш.Э. Побочные эффекты парацетамола «Пути совершенствования судебной экспертизы. //Зарубежный опыт» материалы научно- практической конференции 15-16 ноября 2017 г. 3 стр.
2. Р.А. Азизова, Туланова З.И. Применение препарата парацетамола у детей //Талабалар илмий жамиятининг 45- илмий назарий анжумани тезислар тўплами. Тошкент, 2016., 16 апрел., 288-289 бет.
3. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадце М.Д. Лихорадочные синдромы у детей: рекомендации по диагностике и лечению. Под лбщ.ред. А.А.Баранова, В.К.Таточенко, М.Д.Бакрадце. /М.: Союз педиатров России, 2011. 228с.
4. Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Творогова Т.М., Мачнева Е.Б. Педиатру – о лихорадочных состояниях у детей: что нужно знать и уметь. // Медицинский совет, 2016, 1: 140-146.
5. Жерносек в.ф. Эффективная и безопасная терапия лихорадочного синдрома у детей комбинированном препаратом «Ибуклин» Опыт клинического использования новых фармацевтических препаратов. //Журнал. Международный сборник клиническая практика и здоровья . 2.2018. стр. 70-77.
6. Каратаев А.Е., Каратаев Д.Е., Давыдов О.С. Боль и воспаление. //Научно практическая ревматология .2017 (55). Стр.58-67.
7. Карабекова Б.А., Мухитдинова М.И., Азизова Р.А., Касимова Ш.Ш., Хакбердиева Г.Э., Шерова З.Н., Хасаншина Т.Л.. Проблемы лекарственной ятрогении, журнал. // Научная дискуссия: Вопросы медицины, Москва 2015. стр. 125- 131.
8. Овсянников Е.М., Коровина Н.А. Вопросы оптимального выбора нестероидных противовоспалительных средств в педиатрической практике. // Медицинский совет, 2014, 6: 35-39.
9. Пикуза О.И., Файзулина Р.Ф., Закирова А.М., Вахитов Х.М. Эффективность применения комбинированного жаропонижающего препарата в терапии острых респираторных заболеваний. // Казанский медицинский журнал. 2017г. Том 98. №2. стр.175181.
10. Kanabar D.J. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. //Inflammopharmacology, 2017 Feb, 25(1): 1-9.
11. Sarrell, E.M. Antipyretic treatment in young children with fever / E.M. Sarrell, E. Wielunsky, H.A. Cohen //Arch. Pediatr. Adolesc. Med.- 2006.-Vol. 160.- P. 197-202.
12. Hay, A.D. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomized controlled trial / A.D. Hay [et al.] // BMJ.- 2008. – Vol. 337. - P. 1490-1497.

Поступила 20.05. 2019.