



Main criteria for the choice of antipyretics in longevity of hyperthermal syndrome in children

Dilafruz NISHONOVA¹

Andizhan State Medical Institute

ARTICLE INFO

Article history:

Received February 2021

Received in revised form

20 February 2021

Accepted 15 March 2021

Available online

15 April 2021

ABSTRACT

An increase in the body temperature is accompanied with phagocytosis activation, increased interferon synthesis, antibody genesis stimulation, lymphocytes activation and differentiation. Nevertheless, significant hyperthermia may result in my unfavourable consequences. It may particularly cause an exacerbation of chronic diseases. Modern therapy for hyperthermia is, therefore, an important aspect of treating children. The article outlines the modern approach to treating fever in children, identifies key criteria for selecting a medication. The article features the fever pathogenesis and action of antipyretics, the data on efficiency and side effects of this group of medications, as well as indications to reduce heightened body temperature of children.

2181-1415/© 2021 in Science LLC.

This is an open access article under the Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>)

Болаларда гипертермик синдромни даволашда антипириетиклар танлашнинг асосий мезонлари

АННОТАЦИЯ

Тана хароратининг кўтарилиши фагоцитознинг фаоллашуви, интерферонлар синтези ва антителогенезнинг ортиши, лимфоцитларнинг фаоллашуви ва фарқланиши билан намоён бўлади. Шу билан бирга, сезиларли гипертермия кўпгина салбий оқибатларга, хусусан сурункали касалликларнинг авж олишига олиб келиши мумкин. Шунинг учун болаларда гипертермияни ўз вақтида даволаш муҳим ўрин тутади. Мақола болаларда иситманинг замонавий даволаш тамойилларига бағишлиланган бўлиб, дори воситаларни танлашнинг асосий

Калит сўзлар:
иситма,
иситма туширувчи
воситалар,
танлов препаратлари,
кўллашга кўрсатмалар,
болалар.

¹ Assistant, Andizhan State Medical Institute Andizhan, Uzbekistan.
E-mail: dnishonova81@gmail.com.

мезонлари келтирилган. Шу билан бирга иситманинг патогенезига ва иситма туширувчи воситаларнинг таъсири, уларнинг самараси ва ножӯя таъсирларига, шунингдек уларни қўллашга кўрсатмаларни белгилашга оид маълумотлар акс этган.

Основные критерии выбора антипиретиков в лечении гипертермического синдрома у детей

АННОТАЦИЯ

Ключевые слова:

жар,
жаропонижающие
средства,
препараты для выбора,
показания к применению,
дети.

Повышение температуры тела сопровождается активацией фагоцитоза, увеличением синтеза интерферонов, стимуляцией антителогенеза, активацией и дифференцировкой лимфоцитов. Тем не менее, значительная гипертермия может привести ко многим неблагоприятным последствиям, в частности вызвать обострение хронических заболеваний. В связи с этим своевременная терапия гипертермии представляется важным аспектом лечения детей. В статье рассматривается современный подход к лечению жара у детей, обозначены основные критерии выбора препарата. Представлены патогенез лихорадки и действие жаропонижающих средств, данные об эффективности и побочных действиях этой группы препаратов, а также показания к снижению повышенной температуры тела у детей.

Хозирги пайтгача анальгетиклар (анальгетик-антипиретиклар) интенсив педиатрия амалиётида энг кўп қўлланиладиган дори воситаларидан (ДВ) бўлиб хисобланади. Ушбу гурух препараталари кўпгина касалликларнинг асосий симптомларини назорат қилиш имконини берувчи хароратни тушириш, яллиғланишга қарши, анальгетик, шунингдек антитромботик таъсир механизмларини ўзида мужассам этган. Бу спектрдаги ижобий самараларнинг бир вақтда бўлиши бошқа гуруҳ дори воситаларининг хеч бирида учрамайди [5, 12].

Тиббиётда хароратни туширувчи дори восита сифатида анальгетик-антипиретиклар 200 йилдан ортиқ вақт мобайнида қўлланилади. 1763 йилда тол пўстлоғидан олинган препаратнинг хароратни туширувчи таъсирга эга эканлиги тўғрисида илк илмий маълумотлар келтирилган (Stone R.E.). Кейинчалик эса ушбу препаратнинг асосини салицин ташкил қилиши маълум бўлган. Аста-секин терапевтик амалиётда табиий бирикма шаклидаги салицин ўрнини унинг синтетик аналоглари (натрий салицилат ва ацетилсалацицил кислота) тўлиқ эгаллаб олди. Хозирги пайтга келиб ноопиоид анальгетикларнинг ностероид яллиғланишга қарши препаратлар (НЯҚП) ва “оддий анальгетиклар” га (ацетаминофен) бўлинувчи бир нечта фармакологик гуруҳлари яратилган. Ацетаминофен (парацетамол) нинг яллиғланишга қарши таъсири деярли мавжуд эмаслиги туфайли НЯҚПлар гуруҳига киритилмаган [2, 3].

Анальгетик-антипиретиклар самарадорлигини белгиловчи асосий таъсир механизми бўлиб арахидон кислотасини простагландинлар, простациклин ва

тромбоксанга айланишини назорат қилиб турувчи циклооксигеназа (ЦОГ) ферменти фаоллигини түхтатиш хисобланади. Маълумки, ЦОГ нинг 2 та изоферменти мавжуд. ЦОГ-1 арахидон кислотасининг метаболизми жараёнларини простагландинлар хосил қилиш каби физиологик функцияларни амалга оширишга йўналтиради. Хосил бўлган простагландинлар эса меъда шиллик қаватига цитопротектив, тромбоцитлар функцияси, шунингдек ва микроциркулятор қон айланиши ва б. лар бошқарилишига таъсир кўрсатади. ЦОГ-2 эса фақатгина яллиғланиш жараёнларида цитокинлар таъсирида хосил бўлади. Яллиғланишда арахидон кислота метаболизми бирмунча фаоллашади, простагландинлар, лейкотриенлар синтези ортади, шунингдек биоген аминлар, эркин радикаллар, NO ва б. ажралиши кучаяди, бу эса ўз навбатида яллиғланишнинг эрта босқичи ривожланишига имкон яратади. Анальгетик-антипиретиклар ёрдамида ЦОГ нинг блокланиши харорат туширувчи ва анальгетик самара беради (ДВ нинг марказий таъсири), яллиғланиш ўчоғида протагландинлар миқдорининг камайиши эса яллиғланишга қарши таъсир кўрсатади, шунингдек оғриқ рецепциясининг камайиши эвазига эса оғриқсизлантирувчи таъсир кўрсатади (ДВ нинг периферик таъсири) [5, 12].

Маълумки, ЦОГ-2 фаоллигининг бартараф қилиниши анальгетикларнинг муҳим клиник самарасини, ЦОГ-1 эса уларнинг токсиклигини (аввало хазм трактига нисбатан) белгилайди. Шунинг учун, ЦОГ нинг хар иккала изомер шакллари фаоллигини түхтатувчи “стандарт” (носелектив) НЯҚП лар бирга, ЦОГ-2 нинг селектив ингибиторлари ҳам ишлаб чиқилган. Бироқ, мазкур препаратларнинг ҳам ножӯя таъсиrlардан ҳоли эмаслиги аниқланган.

Кўп сонли назоратли тадқиқотлар натижасида “даллиларга асосланган тиббиёт” стандартларига мос равища ноопиoid анальгетикларнинг яллиғланишга қарши, анальгетик ва харорат туширувчи таъсири исботланган (А даражада) [12]. Бутун дунёда НЯҚПларни 300 млн. дан ортиқ инсонлар қабул қиласидилар. Ушбу препаратлар иситмада, ўткир ва сурнкали оғриқларда, ревматик касалликларда ва бошқа холларда кўп кўлланилади [10].

Таъкидлаб ўтиш лозимки, кўпчилик bemорлар ушбу дори воситаларининг рецепсиз берилувчи шаклларидан фойдаланадилар. Анальгетик-антипиретикларнинг юқори самарага эга эканлигига қарамасдан уларни болаларда қўллаш хар доим ҳам хавфсиз эмас. Ўтган асрнинг 70-йилларида ацетилсалицилкислотасининг (аспирин) вирусли касалликларга чалинган болаларда қўлланилиши токсик энцефалопатия ва ички аъзолар ёғли дегенерацияси (асосан жигар ва бош мия) билан кечувчи Reye синдромига олиб келиши мумкинлиги тўғрисида ишончли маълумотлар келтирилган. АҚШда ацетилсалицил кислотасининг болаларда қўлланилишининг чекланиши ушбу синдромнинг 555 нафардан (1980 й.) 36 тага (1987 й.) ва 1997 йилга келиб 2 нафаргача камайган [17]. Бундан ташқари, ацетилсалицил кислотаси хазм трактида яллиғланиш хавфини оширади, қон ивишининг бузилишига олиб келади, қон томирлар ёрилувчанлигини орттиради. Чақалоқларда эса альбумин билан билирбинни сиқиб чиқариши эвазига билирубинли энцефалопатия ривожланишига олиб келиши мумкин.

Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (БЖССТ) эксперtlари томонидан ацетилсалицилат кислотаси 12 ёшгача бўлган болаларга иситма туширувчи восита сифатида тавсия қилинмаган [22]. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш

вазирлигининг бир нечта меъёрий хужжатларида [2, 3, 4] ўткир вирусли инфекцияларда ацетилсалицил кислотасини ҳарорат туширувчи восита сифатида 15 ёшда катта болаларга тавсия қилиниши белгиланган. Шу билан бирга, мазкур дори воситаси ревматик касалликлар аниқланган 15 ёшдан кичик болаларга шифокор назорати остида буюрилиши мумкин.

Охирги йилларда бошқа турдаги антипиретикларнинг ножўя таъсирлари тўғрисидаги маълумотлар кўп келтирилмоқда. Масалан, амидопирин юқори токсик таъсири эга эканлиги туфайли дори препаратлари номенклатурасидан чиқариб юборилган. Анальгиннинг (метамизол, дипирон) эса қон хосил қилишига ножўя таъсири фатал агранулоцитозгача олиб келиши мумкинлиги туфайли дунёнинг кўп малакатларида ундан фойдаланиш кескин чекланган (International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study Group, 1986). Бироқ, гипертермик синдром, операциядан кейинги ўткир оғриқ каби шошилинч холатларда ва терапевтик усулларга рефрактер бўлган бошқа холатларда анальгин ва метамизол тутувчи препаратларни қўллаш мумкинлиги кўрсатилган [5, 11, 10].

Шундай қилиб, болалар учун анальгетик-антипиретик танлашда ножўя таъсирлари кам бўлган, шу билан бирга юқори самарали дори воситалари тавсия қилинади. Хозирги пайтда юқори самарали ва хавфсизлик мезонларига тўла жавоб берга оладиган ДВ бўлиб парацетамол ва ибупрофен хисобланади ва ушбу ДВ лар БЖССТ ва миллий дастурлар томонидан педиатрик амалиётда ҳарорат туширувчи воситалар сифатида расман тавсия қилинади [6, 18, 20]. Парацетамол ва ибупрофен болалар хаётининг биринчи ойларида (З ойликдан бошлаб) буюрилиши мумкин. Парацетамолнинг тавсия қилинган бир марталик дозаси 10-15 мг/кгни, ибупрофенининг эса 5-10 мг/кгни ташкил қиласди. Антипиретиклар 4-5 соатдан сўнг, бироқ суткасига 4 мартадан кўп бўлмаган холда қайта қўлланилишимумкин [2, 4].

Таъкидлаш жоизки, мазкур препаратларнинг таъсир механизми турличадир. Парацетамол периферик таъсир кўрсатмайди, марказий асаб тизимида (МАТ) ЦОГ ни блоклаш эвазига ҳарорат туширувчи, анальгетик ва суст яллигланишга қарши таъсир кўрсатади. Парацетамол метаболизми билан боланинг ёши, шунингдек, қисман цитохрома Р-450 тизими етуклиги ўртасида ўзаро боғликлек мавжуд. Бундан ташқари, буйрак ва жигар функциялари бузилиши билан кечувчи холатларда ушбу ДВ ва унинг метаболитларининг чиқиб кетиши секинлашиши мумкин. Болаларда унинг 60 мг/кг гача бўлган суткалик дозаси хавфсиз хисобланади, ушбу доза орттирилганда эса препаратнинг гепатотоксик таъсири намоён бўлиши мумкин. Болаларда глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа ва глютатион редуктаза етишмовчилигида парацетамолни қўллаш эритроцитлар гемолизига олиб келиши, дори воситасига боғлиқ бўлган гемолитик анемия келтириб чиқариши мумкин.

Ибупрофен сезиларли даражада ҳарорат туширувчи, анальгетик ва яллигланишга қарши таъсирга эга. Ибупрофенининг иситма холатларида парацетамол каби самарага эга эканлиги қўпгина тадқиқотларда келтирилган [12, 18, 19]. Бошқа тадқиқотлар натижаларига кўра [13] парацетамол ва ацетилсалицилат кислотасининг 10 мг/кг дозада юборилгандаги самарасига қараганда ибупрофенни 7,5 мг/кг дозада юборилгандаги самараси юқорироқ эканлиги кўрсатилган. Бу эса тадқиқотга олинган болаларнинг кўп қисмида тана ҳароратининг 4 соат ичидаги тезроқ пасайиши билан намоён бўлган. Параллел гурухларда икки томонлама тадқиқот ўtkazilish натижасида 5 ойдан 13 ёшгача

бўлган болалар орасида ибупрофенни 7 ва 10 мг/кг миқдорда, парацетамолни эса 10 мг/кг дозада қайта буюрилганда ҳам шундай натижалар олинган [21].

Ибупрофен ЦОГ ни ҳам МАТ да, шунингдек яллиғланиш ўчогида ҳам блоклаши (периферик механизм) эвазига нафақат антипиретик, балки яллиғланишга қарши таъсир ҳам кўрсатади. Унинг натижасида ўткир фаза медиаторларининг фагоцитар махсулотлари, шунингдек ИЛ-1 (эндоген пироген) миқдорини камайишига олиб келади. ИЛ-1 концентрациясининг камайиши эса хароартнинг мўътадиллашувига мойиллик яратади. Ибупрофен периферик ва марказий оғриқ қолдирувчи таъсир кўрсатади. Унинг оғриқ қолдирувчи таъсири 5 мг/кг дозада юборилганидаёқ намоён бўлади ва парацетамолга нисбатан кучлироқ таъсир кўрсатади. Ибупрофенниң ушбу хусусиятлари туфайли суст ва щртча даражадаги томоқ оғриғида, тонзиллитдаги, ўткир ўрта қулоқ яллиғланишида, тиш оғриғида қўллаш, шунингдек эрта ёшли болаларда поствакцинал реакцияларни бартараф қилиш имкониятини беради [8, 14, 15].

Кўп сонли мета-таксилли тадқиқотларда кўрсатиб ўтилганки, ибупрофен ва парацетамол барча анальгетик-антипиретик воситалар орасида энг хавфсизи хисобланади, хатто улар узоқ муддатда қўлланилганда ҳам ножўя таъсирлари бир хиллиги аниқланган ва у 8-9% ни ташкил қилган [13, 14, 17, 18, 20].

Ноопиоид анальгетиклар қабул қилинганда қўпинча хазм трактига (абдоминал оғриқлар, дисспептик синдром, гастропатия), ножўя таъсир кўрсатади, кам холларда аллергик реакциялар, қон кетишига мойиллик ва жуда кам холларда буйрак функциясининг бузилишига олиб келиши мумкин. Маълумки, аспирин ва НЯҚПлар Е2 простагландинлар, простациклиналар ва тромбоксанлар синтезини камайтириши ва лейкотриенлар синтезини ортишига олиб келиши туфайли аспиринга сезувчан bemorларда бронхоспазм келтириб чиқариши мумкин. Парацетамол аллергик яллиғланиш медиаторлари синтезига таъсир этмайди, бироқ нафас йўлларида глютатион тизими функциясининг ва антиоксидант химоянинг кескин пасайганлиги туфайли уни қабул қилганда бронхоконстрикция холати юз бериши мумкин. Шу билан бирга йирик халқаро тадқиқот натижалари шуни кўрсатганки, 1879 нафар бронхиал астма аниқланган bemorларда ибупрофен ва парацетамол қўлланилганда улардан фақат 18 нафаригина шифохонага ётқизилган. Бу эса ушбу дори воситаларининг бронхиал астмада қўлланилиши нисбатан хавфсиз эканлигидан далолат беради [19]. 6 ойгача бўлган бронхиолит аниқланган болаларда ҳам ибупрофен ва парацетамол бронхоспастик таъсир кўрсатмаган. Аспиринни кўтара олмаслик холати болаларда жуда кам учрайди, бироқ ушбу холат аниқланганда НЯҚП қўллаш тавсия қилинмайди.

Шундай қилиб, ибупрофен и парацетамол болаларда харорат туширувчи ва анальгетик восита сифатида танлов препарати бўлиб хисобланади, ибупрофен эса бундан ташқари яллиғланишга қарши восита сифатида ҳам кенг қўлланилади.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Ўзбекистон Республикаси Қонуни “Дори воситалари ва фармацевтика фаолияти тўғрисида” 2014 й. – 36-сон, 6-модда.
2. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 10.07.2013 йилдаги “Болаларга тиббий хизмат кўрсатишини янада такомиллаштириш тўғрисида”ги 225-сонли буйруғиинг 1-иловаси

3. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 28.03.2012 йилдаги “Асосий дори воситалар рўйхатини тасдиқлаш тўғрисида” ги 539-сонли буйруғи
4. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 28.03.2012 йилдаги “Шифокор рецептисиз бериладиган дори воситалари Рўйхатини тасдиқлаш тўғрисида”ги 82-сонли буйруғи
5. Абдуллажонов X. Абдуллажонов Влияние гипотермии и уровня гликемии на конечный результат лечения новорожденных с хирургической патологией // Архив исследований. – 2020. – С. 6-6.
6. Ветров В.П., Длин В.В. и соавт. Рациональное применение антипиретиков у детей. Пособие для врачей. – М.: 2016. – С. 23.
7. Клинические рекомендации. Педиатрия. 2015. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005. – С. 96–101.
8. Лебедева Р.Н., Никода В.В. «Фармакотерапия острой боли». – М.: АИР-АРТ, 2018. – С. 184.
9. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. – М.: 2013. – С. 506.
10. Тошбоев Шерзод Олимович, Мамадалиев Гофурали Имомали Угли, Абдуллаев Жахонгир Хусанбой Угли. Влияние карбоксiperитонеума на температурный статус и постнаркозное восстановление детей при лапароскопических операциях // Universum: медицина и фармакология. 2021. №2 (75). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-karboksiperitoneuma-na-temperaturnyy-status-i-postnarkznoe-vosstanovlenie-detey-pri-laparoskopicheskikh-operatsiyah> (дата обращения: 22.04.2021).
11. Тошбоев Ш.О. и др. Индексы интоксикации как показатель степени эндотоксикоза у детей с перитонитом // Вестник магистратуры. – 2018. – №. 3-2. – С. 15.
12. Aksoylar S. et al. Evaluation of sponging and antipyretic medication to reduce body temperature in febrile children // Acta Paediatrica Japonica. – 2017. – № 39. – P. 215–217.
13. Autret E. et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever // Eur. J. Clin. – 2017. – № 51. – P. 367–371.
14. Bertin L., Pons G. et al. Randomized, double-blind, multicenter, controlled Trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children // J. Pediatr. – 2011. – V. 119, № 5. – P. 811–814.
15. Bosek V., Migner R. Year book of pain. – 2015. – P. 144–147.
16. Center for Disease Control: National Reye syndrome Surveillance – United States // New England J. Med. 2009. – № 340. – P. 1377.
17. Czaykowski D. et al. Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in febrile children // Pediatric Research. – 2014. – V. 35, № 4. – Part 2. – P. 829.
18. Kelley M.T., Walson P.D., Edge H. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children // Clin. Pharmacol. Ther. 2012. – № 52. – P. 181–189.
19. Lesko S.M., Mitchell A.A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial // JAMA. – 2015. – № 273. – P. 929–933.

20. Lesko S.M., Mitchell A.A. Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children // Pediatrics. – 2017. – № 100. – P. 954–957.

21. Sidler J. et al. A double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol in juvenile pyrexia //Br. J. Clin. Pract. – 2010. №44. Suppl. 70. – P. 22–25.

22. The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries/ WHO/ARI/93.90. – Geneva, 1993.