



ВЫСШАЯ ШКОЛА ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Тема:

**Систематический обзор и метаанализ
клинической безопасности и переносимости
ибупрофена в сравнении с парацетамолом при
лечении болевого синдрома и лихорадки в
педиатрической практике.**

Подготовила: Докторант Жолдасбекова А.С.

Алматы, 2014

Актуальность



- Лихорадочные состояния у детей являются главной причиной вызова педиатра на дом и назначения жаропонижающих средств. Основной причиной лихорадки у детей являются инфекционные заболевания. По данным официальной статистики детская заболеваемость ОРВИ может превышать 14 миллионов, гриппом - 2 миллиона, краснухой – более 500 тысяч человек в год. В США до 30% всех обращений к врачу связано с кратковременными лихорадочными состояниями у детей. Эти факты подчеркивают актуальность рационального применения антипиретиков у детей и важность проблемы их безопасности (ВОЗ).

Актуальность



- Повышенная температура тела, будучи лишь признаком или симптомом другого патологического состояния или заболевания, ассоциирована с дискомфортом и повышенным риском возникновения обезвоживания и развития судорог. Лихорадка и болевой синдром легко поддаются лечению при использовании безрецептурных жаропонижающих/анальгетиков, таких как ибупрофен и парацетамол.



Актуальность



- Несмотря на то что постоянно публикуются результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных оценке эффективности использования ибупрофена и парацетамола у детей , и ранее проводились систематические обзоры в этой области , по-видимому, нет ни одного систематического обзора, специально и всесторонне изучившего безопасность применения указанных средств в терапии боли и лихорадки в педиатрической практике.

Цель исследования



- Сравнение переносимости и безопасности ибупрофена и парацетамола при использовании в качестве жаропонижающих и обезболивающих средств у детей возрасте от 0 до 18 лет.

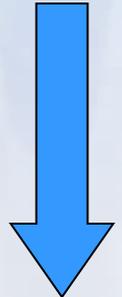


МАТРИЦА ДЛЯ ФОРМУЛИРОВКИ ВОПРОСА



Пациент (проблема, население)	Дети в возрасте от 0 до 18 лет с лихорадкой и болевым синдромом
Вмешательство	Применение Ибупрофена
Вмешательство сравнения	Применение Парацетамола
Исход	Отсутствие ПЭ угрожающих для жизни и переносимость.

Оценка безопасности



РКИ

ВОПРОС: Какова безопасность и переносимость ибупрофена по сравнению с парацетамолом при лечении болевого синдрома и лихорадки в педиатрической практике?

Стратегия поиска



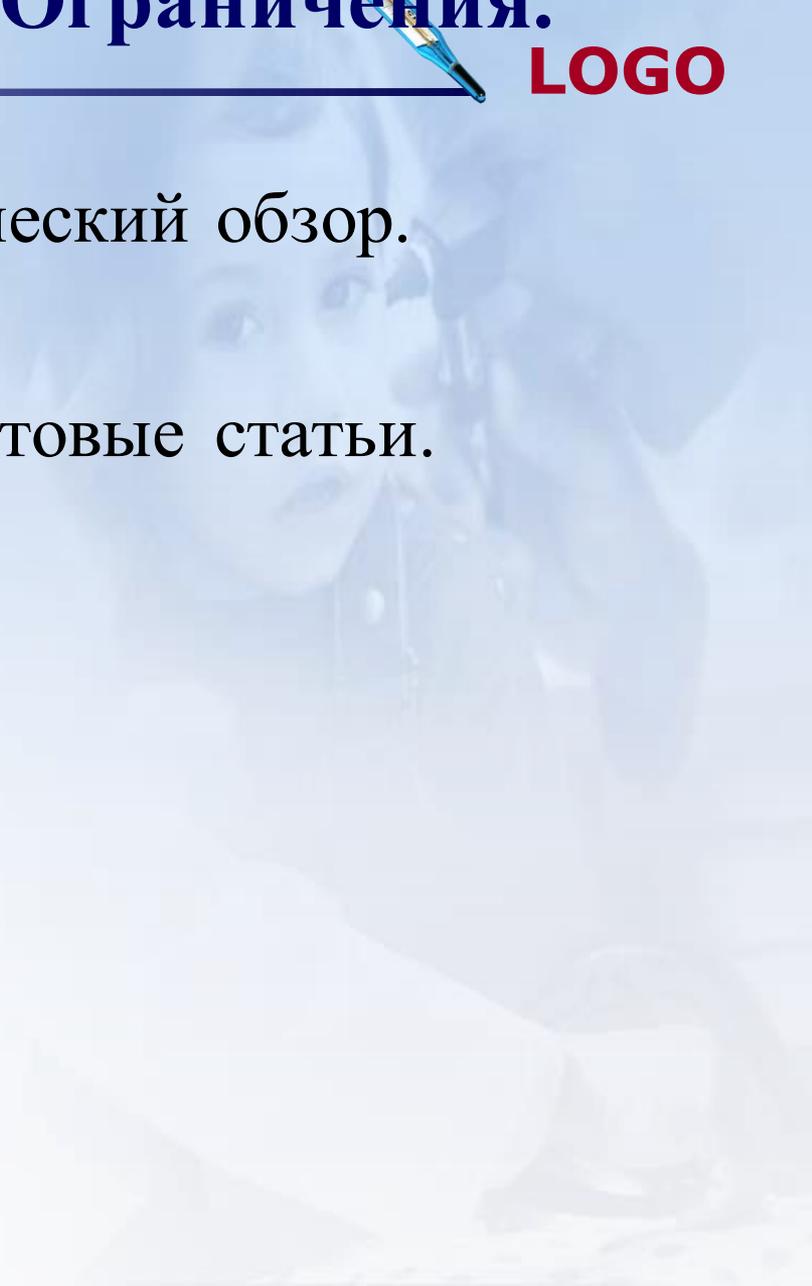
- Нами было осуществлен поиск в Medline, Pubmed, сайтах российских медицинских журналах. Ключевыми словами поиска были: терапия лихорадочного синдрома у детей, эффективность анальгетиков, безопасность применения жаропонижающих средств. Результаты поиска дали 361 источников, из них были отобраны 4 статьей.
- **Results: 4**
- [Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children.](#) Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie IK, Thomsen AM, Johnson DW. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 30;10:CD009572. doi: 10.1002/14651858.CD009572.pub2.
- [Optimising the management of fever and pain in children.](#) van den Anker JN. Int J Clin Pract Suppl. 2013 Jan;(178):26-32. doi: 10.1111/ijcp.12056. Review.
- [Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety.](#) Rainsford KD. Inflammopharmacology. 2009 Dec;17(6):275-342. doi: 10.1007/s10787-009-0016-x. Epub 2009 Nov 21. Review.
- [Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever.](#) Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Curr Med Res Opin. 2009 Sep;25(9):2207-22. doi: 10.1185/03007990903116255. Review.

Критерий отбора статьи. Ограничения.



LOGO

- Вид документа: Систематический обзор.
- Глубина поиска: 5 лет.
- Доступ к тексту: Полнотекстовые статьи.



Выбор статьи



- Ключевые слова

“Adolescent “

“Child AND Fever”

“Fever AND Pain”

Ibuprofen AND Paracetamol

Pain AND Paracetamol

- Основным источником для анализа был выбран систематический обзор с мета-анализом на тему: (Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever) «Клинической безопасности и переносимости ибупрофена в сравнении с парацетомолом при лечении болевого синдрома и лихорадки в педиатрической практике», проведенным группой авторов [Southey E.R.](#), [SoaresWeiser K.](#), [Kleijnen J.](#) В 2009 году.

Данный обзор основан на результатах 36 исследованиях, из которых 24 рандомизированные клинические исследования и 12 обсервационные.

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ИБУПРОФЕНА В СРАВНЕНИИ С ПАРАЦЕТАМОЛОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ЛИХОРАДКИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



- **Методы**

Данный систематический обзор последовал за публикацией руководства для проведения систематических обзоров Центра составления и распространения обзоров (Centre for Reviews and Dissemination, 2001) и руководства по работе в Кокрановском сотрудничестве.

- **Источники данных и поиск**

Стратегии поиска были разработаны специально для каждой базы данных.

Поиск осуществляли в следующих базах данных: MEDLINE (с 1950 по ноябрь 2008 г.); EMBASE (с 1980 по ноябрь 2008 г.); CDSR, CENTRAL и DARE, опубликованных в Кокрановской электронной библиотеке (2007, № 3); ACP Journal Club (с 1991 по ноябрь 2007 г.); Pascal (с 1987 по ноябрь 2007 г.).

Отбор исследований



- **Критериями включения были:**

РКИ сравнения эффективности, переносимости и безопасности ибупрофена или парацетамола с плацебо; контролируемые наблюдательные исследования по редким ПЭ; серии случаев более чем с 1 тыс. участников; возраст детей до 18 лет с болевым синдромом и/или лихорадкой.

Общие критерии включения были применены в целях сбора литературных данных и регулярного использования указанных препаратов в клинической практике; в то же время указанные критерии должны были выявить исследования, отличающиеся по качеству и дизайну.

Отбор исследований



- **К показателям исходов относили:**

Серьезные ПЭ, а именно летальный исход, угрожающие жизни или требующие госпитализации состояния; серьезные ПЭ, (например, бронхиальная астма, кардиоваскулярные ПЭ, абдоминальная боль, ЖКК, почечная недостаточность любой этиологии (в частности, интерстициальный нефрит), гепатотоксичность, кожные реакции гиперчувствительности или реакции со стороны системы крови); ПЭ, которые требуют отмены препарата; системные реакции, связанные с использованием ибупрофена или парацетамола (например, тошнота, потливость, кожная сыпь).

Извлечение данных и оценка качества



- Качественные формы оценки были разработаны на основе регламента Оксмана для систематических обзоров, а также регламентов для рандомизированных клинических испытаний и других релевантных регламентов для исследований различных дизайнов исследований согласно протоколу 4 CRD (CRD 2001) (www.york.ac.uk/inst/crd/CRD_Reports/crdreport4_app3.pdf). Оценка качества была осуществлена независимо двумя рецензентами. Любые разногласия регулировались консенсусом.
- Oxman AD. Checklists for review articles. BMJ 1994; 309:648-51

Статистический анализ



LOGO

- Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения RevMan (версия 5.0.10). Дихотомические данные были проанализированы путем расчета относительного риска (ОР) для каждого использованного исследования методом Мэнтела — Хансцеля в соответствии с 95% доверительными интервалами (ДИ).
Непрерывные данные были проанализированы путем расчета взвешенной разности средних между группами и в соответствии с 95% ДИ.

Ход исследования.



**Всего в справочной базе
было статьей n=8921**

На первом этапе выявили ссылок
n = 5517

После двухуровневого
скрининга n=1684

**Сделан запрос
относительно
n=462 статей**

n= 426 ссылок
исключили

**Включены
РКИ=24**

**Критериям
включения
соответствовали
n=36
исследований**

**Включены
обсервационные
исследования n=12**

**Ибупрофен и
парацетамол
n=20**

**Ибупрофен и
плацебо
n=5**

**Парацетамол и
плацебо
n=5**

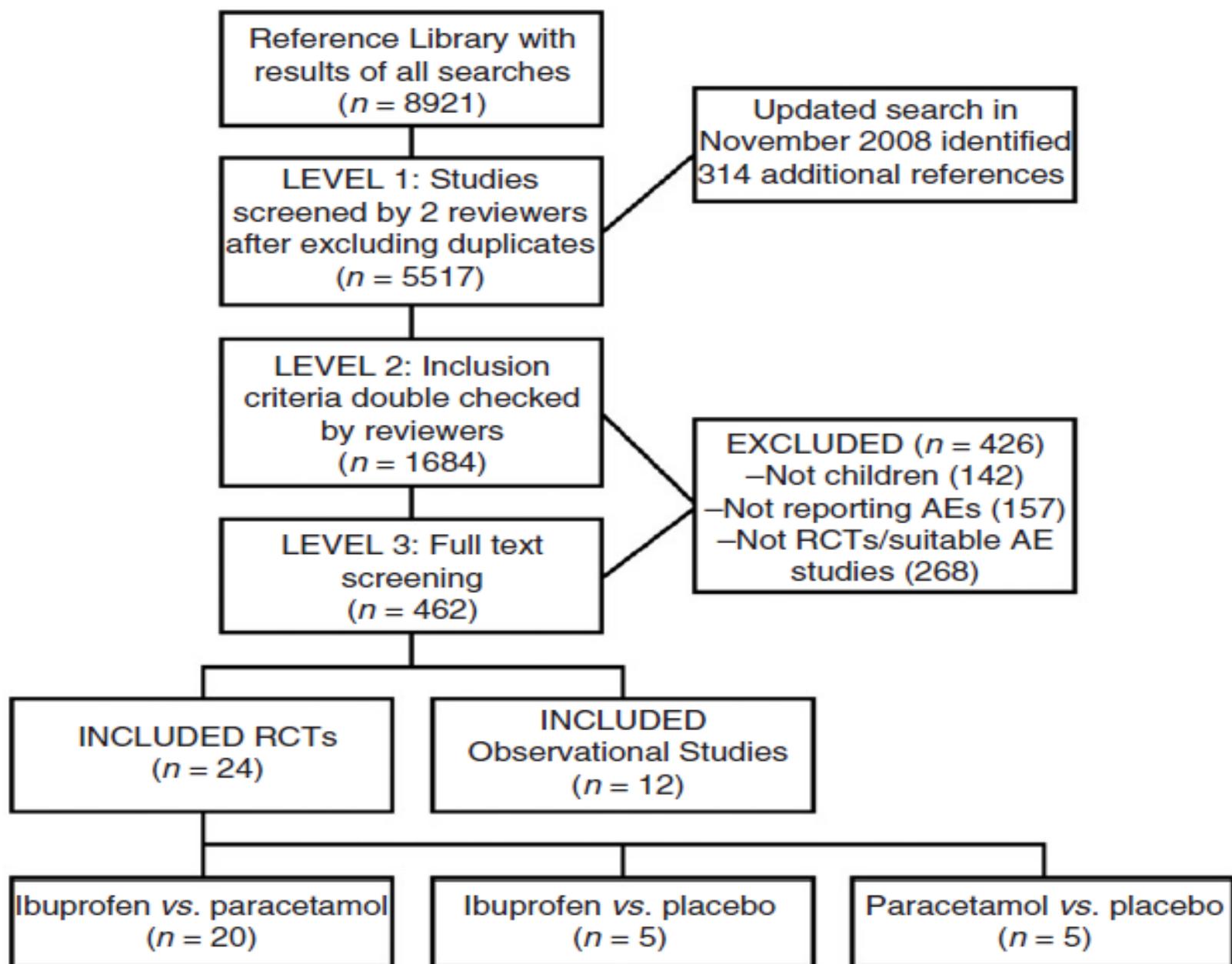


Figure 1. Study flow. AE, adverse event; RCTs, randomised controlled trials

Серьезные ПЭ, такие как летальный исход, угрожающие жизни или требующие госпитализации состояния



Острые ЖКК

Почечная недостаточность

Анафилаксия

Синдром Рейе

ПЭ

Передозировка

Повреждение печени

Инфекции, вызываемые
стрептококками группы А

ПЭ

Результаты



**Острые ЖКК,
почечная
недостаточность
и анафилаксия**

- Риск госпитализации количественно измерен в РКИ с участием 84 192 детей, получавших либо ибупрофен (5 или 10 мг/кг), либо парацетамол (12 мг/кг).
- В целом никаких различий в отношении серьезных ПЭ, таких как угрожающие жизни или требующие госпитализации состояния (ОР 1,31; 95% ДИ 0,87; 1,97), не было.

**Синдром
Рейе**

- В подтверждение упомянутых выше данных РКИ в 2 исследованиях «случай — контроль», в которых изучали использование (АСК) или парацетамола на догоспитальном этапе и число новых случаев развития синдрома Рейе, какой-либо эпидемиологической связи между использованием парацетамола и последующим развитием указанного синдрома не наблюдали.

Результаты



Инфекции, вызываемые стрептококками группы А

• Применение НПВП (длительность терапии и дозы не определены) по-прежнему связано с повышенным риском развития тяжелых бактериальных инфекций кожи (к которым относятся целлюлиты, заболевания, опосредованные эпидермолитическим токсином стафилококка, абсцессы, эктима, гангренозная форма ветряной оспы и скарлатинозная лихорадка) (ОШ 4,8; 95% ДИ 1,6; 14,4).

Передозировка

• В серии случаев с участием 2282 лиц отмечен значительный рост использования парацетамола при попытках суицида среди подростков (10–19 лет): в 1976–1977 гг. парацетамол был использован в 23,4 % случаев передозировок, в 1981–1983 гг. он был применен в 31,1 %, а в 1988–1989 гг. его использовали в 48,3 % случаев ($p < 0,001$ как у юношей, так и у девушек).

Результаты



Повреждение печени

• В исследованиях «случай — контроль» рассматривали истории 25 детей с лихорадочными состояниями и фульминантной печеночной недостаточностью и сравнивали с историями их 33 сверстников из госпитальной группы контроля [57]. Все 25 случаев (100 %) были связаны с употреблением супратерапевтических доз парацетамола (> 60 мг/кг в сутки) по сравнению только с 11 (33 %) случаями в группе контроля (ОР в публикации не представлен).

Серьезные ПЭ, не требующие госпитализации



Гематология

Бронхиальная астма

Желудочно-кишечные
СИМПТОМЫ

ПЭ, требующие
отмены препарата

Системные реакции,
связанные
с использованием ибупрофена
или парацетамола

ПЭ

Результаты



Гематология

• В одном исследовании представили данные по 8 из 55 785 пациентов, получавших ибупрофен, у которых наблюдалось пониженное количество лейкоцитов в крови (ОР 8,57; 95% ДИ 0,49; 148,55). Ни у одного из 28 130 пациентов, получавших парацетамол, данное явление не отмечалось. Все эти случаи были транзиторными и легкой степени тяжести с минимальным количеством лейкоцитов $1,5 \times 10^9$, и различия между отдельными схемами лечения не были значимыми

Результаты



*Бронхиальная
астма*

• Детей, леченных ибупрофеном, реже госпитализируют, и они реже посещают врачей в амбулаторных условиях в связи с бронхиальной астмой по сравнению с детьми, лечеными парацетамолом: ОР 0,63 (95% ДИ 0,25; 1,6) и 0,56 (95% ДИ 0,34; 0,95) соответственно. ОР для амбулаторных больных было существенно ниже для ибупрофена в сравнении с парацетамолом. Кроме того, доза назначенного ибупрофена не оказывала влияния на этот показатель.

Результаты



*Желудочно-
кишечные
симптомы*

•Ludvigsson et al. (2006) в когортном исследовании изучили факторы риска. Мамы заполняли опросники, когда их детям был 1 и 2,5 года. Исследование показало, что после коррекции сопутствующих факторов использование парацетамола связано с пятикратным повышением риска развития анорексии (OR 5,07; 95% ДИ 1,88; 13,65). Об использовании ибупрофена не упомянуто.

Результаты



***ПЭ,
требующие
отмены
препарата***

•ОР развития ПЭ, которые требуют отмены препарата, относительно ибупрофена в сравнении с парацетамолом был оценен в двух РКИ и составил 0,54 (95% ДИ 0,17; 1,71; 483 пациента) ОР развития ПЭ, которые требуют отмены препарата, относительно ибупрофена в сравнении с плацебо был оценен в одном РКИ с участием 142 детей с кистозным фиброзом, получавшим высокие дозы ибупрофена (20–30 мг/кг 2 раза в сутки)

Результаты



СРСИ
ибупрофена
или
парацетамола

• В 18 исследованиях оценены системные реакции, связанные с использованием ибупрофена или парацетамола у 32 469 пациентов. Метаанализ этих исследований показал, что ОР развития ПЭ (системных реакций) при использовании ибупрофена в сравнении с парацетамолом составляет 1,03 (95% ДИ 0,98; 1,10) . ОР развития ПЭ (системных реакций) при использовании ибупрофена в сравнении с плацебо — 1,39 (95% ДИ 0,92; 2,10)

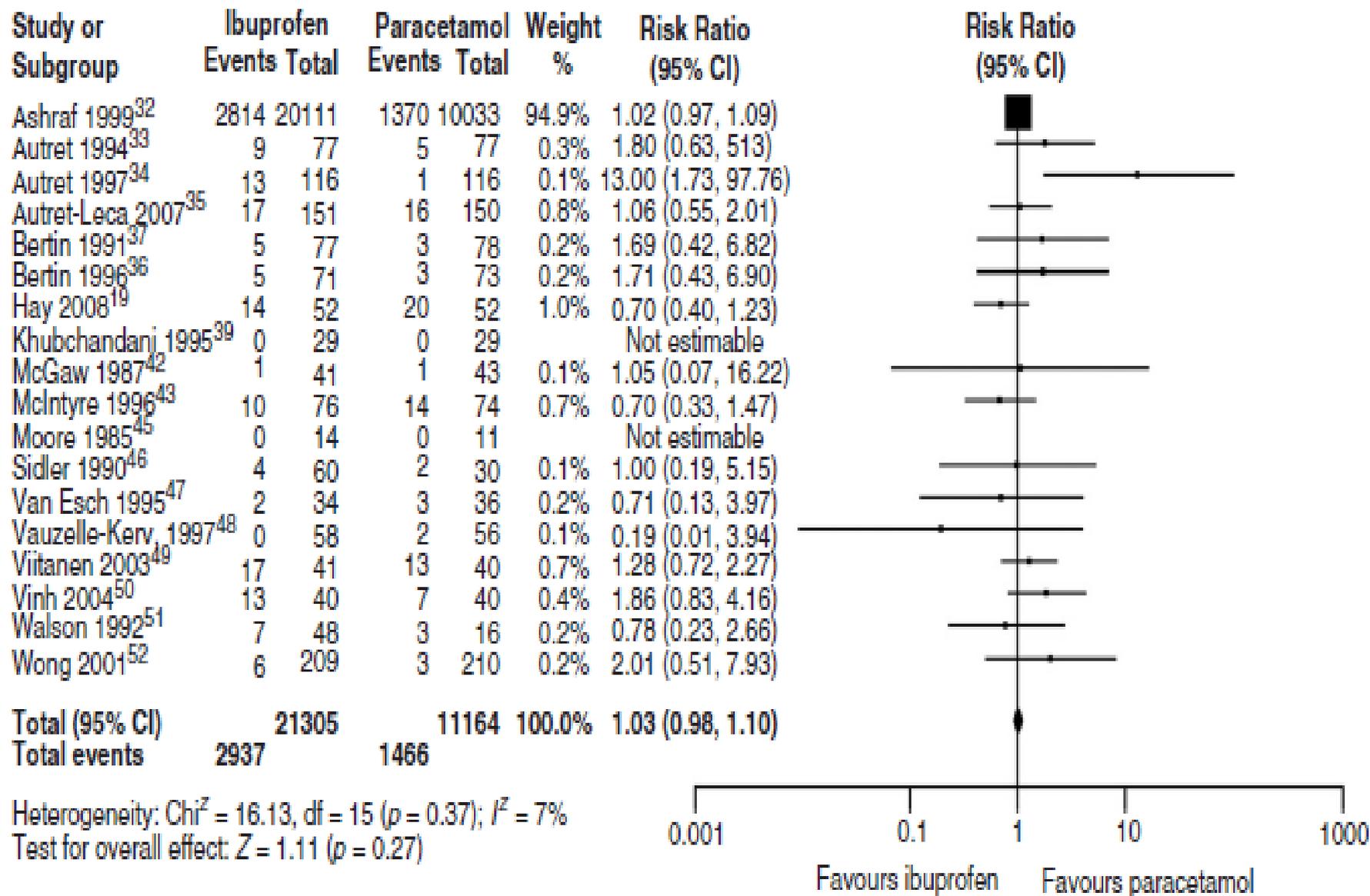


Figure 3. Systemic reactions with ibuprofen versus paracetamol

Обсуждение



- Как парацетамол, так и НПВП, такие как ибупрофен, могут также приводить к обострению бронхиальной астмы у детей, однако эта ассоциация не кажется столь же четко прослеживаемой, как у взрослых. Как недавний обзор литературы, наш систематический обзор не выявил при использовании ибупрофена повышенного риска, ассоциированного с заболеваемостью, связанной с бронхиальной астмой.

Обсуждение



- Систематический обзор продемонстрировал, что переносимость и безопасность ибупрофена ничем не отличаются от плацебо в плане системных реакций, что также свойственно и парацетамолу:
- ОР при ибупрофене в сравнении с плацебо — 1,39 (95% ДИ 0,92; 2,10); ОР для парацетамола в сравнении с плацебо — 1,57 (95% ДИ 0,74; 3,33). Дополнительный метаанализ продемонстрировал, что в общей сложности 2937 системных ПЭ развились у 21 305 пациентов, принимавших ибупрофен, по сравнению с 1466 системными ПЭ у 11 164 пациентов, принимавших парацетамол: ОР 1,03 (95% ДИ 0,98; 1,10).

Обсуждение



- Как ибупрофен, так и парацетамол признаны в качестве средств эффективного купирования лихорадки и болевого синдрома у детей: в опубликованном недавно систематическом обзоре и метаанализе пришли к выводу, что они эквивалентны по своим анальгетическим и жаропонижающим свойства

Выводы:



- ❖ Оба лекарственных препарата признаны в качестве средств эффективного купирования лихорадки и болевого синдрома у детей, что они эквивалентны по своим анальгетическим и жаропонижающим свойствам, и по своей безопасности.
- ❖ Применение парацетомола экономически целесообразней по сравнению с ибупрофеном.



Thank You!

