УДК 616-053.2-08:615.276:615.035

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.6.2021.241719>

Борисова Т.П.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Клінічна безпека ібупрофену в педіатричній практиці

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2021;16(6):418-424. doi: 10.22141/2224-0551.16.6.2021.241719

Резюме. У статті поданий огляд літератури щодо побічних ефектів і небажаних реакцій при застосуванні ібупрофену в дітей. Ібупрофен, згідно з міжнародними рекомендаціями, є рекомендованим жарознижуючим і знеболюючим засобом для використання в педіатрії. Препарат характеризується високим профілем ефективності та безпеки при лікуванні дітей з лихоманкою, болем легкої і помірної інтенсивності. Застосування ібупрофену в безрецептурних дозах має низьку ймовірність серйозних побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту і нирок. Побічні ефекти при застосуванні ібупрофену є тимчасовими і ліквідуються після відміни лікування. В статті зазначені обставини, при яких ризик розвитку побічних ефектів ібупрофену є більш високим. Використання ібупрофену протипоказано дітям із зневодненням, що пов'язано з ризиком гострого пошкодження нирок. Необхідна обережність у разі застосування засобу в дітей із позалікарняною пневмонією через ризик гнійних ускладнень. Ібупрофен не слід призначати хворим на вітряну віспу, щоб уникнути бактеріальних суперінфекцій. Препарат слід з обережністю призначати дітям із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, печінки, нирковою недостатністю, геморагічним синдромом, тим, хто отримує антикоагулянтну терапію. Дозволено використання ібупрофену дітям з бронхіальною астмою за винятком випадків, коли в особистому або сімейному анамнезі є аспірин-індукована астма. Під час лікування недоношених дітей або дітей з низькою масою тіла при народженні необхідно дотримуватися обережності при прийомі ібупрофену через зменшення маси нефронів і, отже, підвищений ризик пошкодження нирок. Ібупрофен не слід призначати пацієнтам, чутливим до даного препарату або до інших нестероїдних протизапальних засобів. Ібупрофен необхідно приймати в найменшій ефективній дозі та в найкоротші терміни — не більше 3 днів при лихоманці і 5 днів при болю.

Ключові слова: жарознижуючий препарат; знеболюючий ефект; протизапальна дія; ібупрофен; діти; педіатрична практика; огляд

Вступ

Ібупрофен — це нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП), що відпускається без рецепта з 1983 р. та доступний більш ніж у 80 країнах [1, 2]. Ібупрофен є найбільш поширеним НПЗП для лікування запалення, легкого і помірного болю, лихоманки в дитячому віці. Це єдиний НПЗП, схвалений для застосування в дітей віком ≥ 3 місяців. Кілька оглядів і метааналізів підтвердили високий рівень ефективності і профіль безпеки ібупрофену [3–6], особливо порівняно з іншими НПЗП [7, 8]. Завдяки високій ефективності й добрій переносимості ібупрофен все частіше використовується в педіатрії. Так, в США ібупрофен щорічно прийма-

ють 51 000 дітей і підлітків, що становить найбільшу категорію безрецептурних знеболюючих засобів у педіатричній віковій групі [9].

Одночасно з підвищеним споживанням ібупрофену, часто без медичного контролю, відзначається збільшення числа передбачуваних побічних реакцій [10].

Метою даної статті є аналіз літератури щодо побічних ефектів і небажаних реакцій препарату при його застосуванні як жарознижуючого і аналгетичного засобу в дітей, визначення обставин, пов'язаних з більш високим ризиком розвитку побічних явищ, для безпечного і правильного використання ібупрофену.

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Борисова Тамара Петрівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії 2, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: toma.inform@gmail.com; контактний телефон +38 (050) 4225709.

For correspondence: Tamara Borysova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: toma.inform@gmail.com; phone +38 (050) 4225709.

Full list of authors information is available at the end of the article.

Механізм дії ібупрофену і клінічна ефективність у педіатрії

Ібупрофен справляє знеболюючу, жарознижуючу, протизапальну дію, що значною мірою опосередковані зниженням синтезу простагландинів через пригнічення активності циклооксигенази (ЦОГ), хоча передбачаються й інші механізми дії [1]. Цікаво відзначити, що поряд із пригніченням ЦОГ додатковим механізмом, за допомогою якого ібупрофен забезпечує знеболювання, є покращений синтез ендоканабіноїдів [1]. Ібупрофен присутній у складі фармацевтичних та галенових препаратів у вигляді суміші енантіомера S(+), що фармакологічно активний як інгібітор ЦОГ, і енантіомера R(–), що є більш слабким інгібітором ЦОГ, але має додаткові протизапальні властивості [1]. R-енантіомер ібупрофену впливає на лейкоцити, що забезпечує його антилейкоцитарну дію [2]. Слід зазначити, що інгібує дія ібупрофену щодо обох ізоформ ЦОГ є конкурентною і оборотною. Це стосується не тільки терапевтичних властивостей ібупрофену, але і його побічних ефектів. Оборотноість інгібування дозволяє повністю відновити ферментативну активність при метаболізмі і виведенні ібупрофену. Це призводить до швидкого відновлення синтезу простагландинів, їх функцій в таких органах, як шлунок і нирки, що знижує потенційні побічні ефекти препарату [1]. Побічні ефекти, що викликаються ібупрофеном, зазвичай тимчасові [10].

На сьогодні ібупрофен, згідно з останніми міжнародними настановами, є рекомендованим жарознижуючим і знеболюючим засобом для використання в педіатрії разом із парацетамолом [11–13]. За даними огляду літератури, опублікованого в 2021 році, показано, що немає ніяких підстав для того, щоб парацетамол був єдиним жарознижуючим засобом або навіть жарознижуючим засобом першого вибору, оскільки жоден систематичний огляд або рандомізоване контрольоване дослідження, які порівнюють його з ібупрофеном, не показали кращого ефекту або профілю безпеки [13]. 15 із 30 рандомізованих контрольованих досліджень, що порівнюють парацетамол та ібупрофен, дійшли висновку, що ібупрофен перевершує за ефективністю парацетамол, в той час як інші дослідження не виявили суттєвої різниці ні в ефективності, ні в профілях безпеки препаратів [10]. Це ставить питання про те, чи слід віднести парацетамол до препаратів другої лінії в терапії лихоманки [5, 14], оскільки, хоча профілі безпеки обох препаратів еквівалентні в терапевтичних дозах, токсичний рівень парацетамолу досягається набагато швидше, ніж при застосуванні навіть супратерапевтичних доз ібупрофену [15, 16].

Слід зазначити, що, незважаючи на високий рівень доказів того, що комбінування або чергування парацетамолу й ібупрофену не дає додаткових переваг у контролі температури і пов'язано з більш високим ризиком застосування супратерапевтичних доз [17–19], частота чергування жарознижуючих засобів у медичній практиці становить 67 % [20]. Крім того, відомо, що батьки неправильно застосовують жарознижуючі засоби майже в 50 % випадків, а 15 % із них використовують надтерапевтичні дози [21, 22].

Ібупрофен є препаратом першого вибору для полегшення легкого та помірного болю в дітей. Ібупрофен забезпечує краще знеболювання з меншою частотою побічних ефектів у дітей з травмами опорно-рухового апарату порівняно з іншими анальгетиками [3, 23–25], а також при гострому зубному болі [26].

Побічні ефекти ібупрофену в дитячому віці

Відносна безпека ібупрофену підтверджена великомасштабними контрольованими дослідженнями [2]. Більшість побічних ефектів ібупрофену, як і всіх НПЗП, викликані пригніченням синтезу простагландинів у таких органах, як шлунок і нирки. Існують два основних механізми пошкодження шлунково-кишкового тракту через НПЗП: місцевий ефект, пов'язаний зі зміною слизового бар'єра, і системний ефект, пов'язаний із пригніченням ЦОГ і подальшим зниженням синтезу простагландинів. Як відомо, простагландини відіграють важливу роль у захисті слизової оболонки шлунка від пошкоджень, пов'язаних з соляною кислотою, шляхом пригнічення її продукції в парієтальних клітинах шлунка і збільшення продукції захисного слизу епітеліальними клітинами, що вистилають шлунок. Нестероїдні протизапальні препарати можуть викликати пошкодження як епітелію, так і мікросудин травного тракту. Вважається, що пошкодження ендотеліальних клітин кровоносних судин є наслідком вивільнення вільних радикалів, окиснення білків і пригнічення вироблення оксиду азоту та простагландинів. Дані явища клінічно проявляються шлунково-кишковою кровотечею, виразковою хворобою й ерозивним гастритом [27].

Ібупрофен має відносно низьку токсичність для шлунково-кишкового тракту, що пов'язано з його обмеженою здатністю пригнічувати ЦОГ-1 і, отже, синтез простагландинів, а також із його фізико-хімічними властивостями і коротким періодом напіввиведення R-енантіомера з плазми [2].

Епідеміологічні і контрольовані клінічні дослідження показали, що ібупрофен відноситься до числа НПЗП з найменшим ризиком тяжких небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту [1]. Добре відомо, що пацієнти будь-якого віку відмічають такі неспецифічні прояви, як диспепсія, печія і нудота [28].

Шлунково-кишкові небажані явища при використанні ібупрофену в дитячому віці рідкісні і включають ураження як верхніх, так і нижніх відділів травного тракту [10]. Хоча досліджень впливу НПЗП на шлунково-кишковий тракт у дітей менше, ніж у дорослих, існують докази щодо цього питання в дітей. Bianciotto et al. [29] оцінили ризики ускладнень з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням різних препаратів (НПЗП, пероральні стероїди й антибіотики) в дитячому віці. Встановлений ризик (ВР) шлунково-кишкової кровотечі, пов'язаний з ібупрофеном, становив 3,7; 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,5–5,9. Grimaldi-Bensouda et al. показали, що кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту є рідкісним явищем у дитячому віці; проте в од-

ній третині випадків це може бути пов'язано із впливом НПЗП, що використовуються в анальгетичних або жарознижуючих дозах [30]. S. Cardile et al. в дослідженні також виявили ідентичні дані, що стосуються причини шлунково-кишкової кровотечі в дітей. Показано, що за даними ендоскопії в дітей, які отримували НПЗП, виявлено ураження шлунка (62 %), дванадцятипалої кишки (33 %) і стравоходу (15 %), гастрит, асоційований з *H. pylori* (19,6 %) [31].

Слід зазначити, що ібупрофен є безпечним для більшості дітей [3]. Зв'язок між шлунково-кишковою кровотечею і застосуванням ібупрофену в дітей встановлений при збільшенні тривалості, дози препарату та його комбінації з саліцилатами [32]. Також доведено, що ризик шлунково-кишкової кровотечі, викликаной ібупрофеном, є більш високим у пацієнтів, які одночасно приймають кілька типів НПЗП (через синергетичний ефект) і антиагреганти/антикоагулянти. Іншими сприятливими факторами є наявність в анамнезі виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі, інфекції *Helicobacter pylori*, хронічних запальних захворювань кишечника [33].

Ускладнення з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту є добре відомими проблемами, в той час як менш поширені, але потенційно більш серйозні ускладнення нижніх відділів шлунково-кишкового тракту часто не беруться до уваги лікарями. Як відомо, в пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника активність процесу корелює з експресією ЦОГ, рівнем простагландинів, оскільки останні відіграють захисну роль і беруть участь у відновленні тканин. Отже, НПЗП протипоказані при хронічних запальних захворюваннях кишечника, оскільки вони можуть бути супутніми причинами загострень захворювання і таких ускладнень, як підвищена кишкова проникність, перфорація, виразки і стриктури шлунково-кишкового тракту [34].

Протягом багатьох років існувала стурбованість щодо ризиків серйозних побічних ефектів з боку нирок, пов'язаних із застосуванням НПЗП у дітей, через здатність цих препаратів знижувати синтез простагландинів у даному органі [1]. При еуволемічних станах простагландини справляють незначний вплив на ниркову гемодинаміку, але у випадках гіповолемії підвищена регуляція ренінангіотензинової і катехоламінергічної систем викликає системну і ниркову вазоконстрикцію, що призводить до вироблення ниркових простагландинів для підтримки ниркової перфузії і клубочкової фільтрації. У випадках зневоднення застосування НПЗП, у тому числі ібупрофену, пригнічує захисну дію простагландинів щодо ниркової перфузії і клубочкової фільтрації. Діти з лихоманкою, діареєю, блюванням схильні до підвищеного ризику зневоднення і розвитку гострого пошкодження нирок при застосуванні ібупрофену [10, 35–37].

Необхідно дотримуватися обережності при застосуванні ібупрофену у дітей із захворюваннями нирок і тим, хто приймає потенційно нефротоксичні препарати. Обережне застосування НПЗП є особливо важливим для дітей, які народились недоношеними або з низькою масою тіла при народженні, оскільки в них

менше нефронів, отже, вони мають більш високий ризик гострого пошкодження нирок [38].

Слід зазначити, що в літературі описані випадки розвитку тимчасового гострого пошкодження нирок у дітей після терапевтичних доз ібупрофену [35, 39], особливо у віці до 6 місяців [40]. Інший побічний ефект ібупрофену — розвиток інтерстиціального нефриту, описаний у поодиноких випадках у хворих, які приймали більше одного виду НПЗП [10]. Хронічне вживання НПЗП є сильним фактором ризику розвитку хронічної хвороби нирок [41].

Слід приділити увагу ризику (хоча й невеликому) гепатотоксичності ібупрофену в дітей. Клінічні дослідження не виявили значних побічних ефектів з боку печінки в дітей [10]. Поодинокі описи в літературі пов'язані з розвитком холестатичного гепатиту, що завершився без клінічних наслідків [10]. Пошкодження печінки, викликане ібупрофеном, пояснюють передозуванням препарату [42].

У дітей, які приймають ібупрофен, слід враховувати можливість IgE-опосередкованих або клітинно-опосередкованих алергічних реакцій, включаючи синдром Стивенса — Джонсона [10].

Фармакокінетичні властивості (короткий період напіввиведення з плазми) та особливо метаболічні ефекти ібупрофену сприяють його низькому токсичному потенціалу [1]. Слід взяти до уваги, що підвищений ризик таких серйозних ускладнень, як метаболічний ацидоз, тяжке порушення функції печінки або нирок, апное, судоми, кома і, в окремих випадках, смерть, пов'язані тільки з прийомом токсичної дози ібупрофену > 400 мг/кг через суїцидальні нахили [25, 43].

Побічні ефекти застосування ібупрофену в деяких клінічних ситуаціях

Вітряна віспа

Одним із ускладнень вітряної віспи є шкірні суперінфекції, в основному викликані гемолітичним стрептококом групи А (GAS), що також відповідають за некротичний фасцит із вторинним некрозом підшкірної клітковини. Ризик таких ускладнень був проаналізований в різних клінічних дослідженнях у дітей, які приймали НПЗП. Mikaeloff et al. провели епідеміологічне дослідження типу «випадок — контроль» на когорті з 140 111 дітей з вітряною віспою, щоб визначитися, чи можуть НПЗП підвищувати ризик серйозних шкірних ускладнень [44]. Встановлено, що серед цих 386 дітей з ускладненнями НПЗП отримували 3,11 % (ВР = 4,9; 95% ДІ 2,1–11,4), причому ібупрофен був найбільш часто використовуваним засобом (85 %).

Через підвищений ризик суперінфекцій шкіри і підшкірної клітковини у разі застосування ібупрофену дітям з вітряною віспою низка авторів вважають за доцільне дотримуватися обережності [44, 45], інші не рекомендують його призначення [10, 46–48].

Пневмонія

Незважаючи на відсутність добре проведених клінічних досліджень, є повідомлення, що визначили

зв'язок догоспітального використання ібупрофену зі збільшенням ризику ускладненої позалікарняної пневмонії в дітей. Так, François et al. досліджували 767 дітей, госпіталізованих з приводу пневмонії, серед яких у 90 пацієнтів були діагностовані такі ускладнення, як емпієма плеври та/або абсцеси легень [49]. Багатофакторний аналіз даних показав, що ібупрофен був єдиним препаратом перед госпіталізацією, який незалежно корелював з такими ускладненнями. Однак автори рекомендували з обережністю інтерпретувати дану інформацію, оскільки в усіх випадках не було впевненості, чи передувало введення НПЗП розвитку ускладнення [49]. Інші дослідники також підтвердили ризик розвитку плевральних ускладнень у 160 дітей з позалікарняною пневмонією і встановили, що застосування ібупрофену перед госпіталізацією було пов'язано з більш високим ризиком розвитку емпієми плеври [50].

Р. Meganathan et al. при багатовимірному регресійному логістичному аналізі визначили, що ібупрофен є незалежним чинником ризику розвитку плевральних ускладнень у дітей із позалікарняною пневмонією (ВР = 6,8; 95% ДІ 1,07–43,6) [51]. К. Krenke et al. продемонстрували, що більш висока кумулятивна доза ібупрофену до госпіталізації була пов'язана з підвищенням в 2,5 раза ризику ускладненої пневмонії [52]. Крім того, встановлена кумулятивна доза ібупрофену (вище від 78 мг/кг), що асоціюється з ризиком плевральних або легеневих ускладнень (ВР = 2,54; 95% ДІ 1,31–4,94; $p = 0,008$).

Вплив прийому НПЗП при бактеріальних інфекціях залишається спірним [53]. Більшість досліджень, проведених в педіатрії методом «випадок — контроль», мають різні методологічні недоліки, що полягають у тому, що неможливо визначити, передував вплив ібупрофену виникненню ускладнення чи ні. Так, НПЗП могли бути призначені через такі симптоми, як біль у грудній клітці, лихоманка, що були вже проявом гнійного ускладнення пневмонії.

Точний механізм того, як НПЗП можуть впливати на патогенез гнійних ускладнень інфекційних захворювань, досі незрозумілий. Було припущено, що НПЗП здатні маскувати ознаки та симптоми бактеріальної інфекції, затримуючи тим самим відповідне лікування [48]. Крім цього, НПЗП можуть також знижувати запальну відповідь, створюючи тим самим більш сприятливі умови для бактерій [48].

Таким чином, лікарі повинні знати про підвищений ризик гнійних ускладнень у разі пневмонії в дітей при застосуванні ібупрофену і, можливо, уникати призначення препарату дітям з лихоманкою та підозрою на інфекцію нижніх дихальних шляхів [48].

Бронхіальна астма

Прийом ібупрофену може викликати бронхоспазм і загострення захворювання в дітей з аспіриновою астмою [1, 54]. У рандомізованому контрольованому подвійному сліпому дослідженні за участю 100 дітей (середній вік — 11 років) тільки два пацієнти відповідали критеріям астми, чутливої до ібупрофену, що призвело до поширеності 2 % [55].

В кількох оглядах літератури встановлено, що використання ібупрофену є значною мірою безпечним у дітей з бронхіальною астмою [56–58]. Крім того, в одному дослідженні показано, що ібупрофен може справляти захисну й терапевтичну дію в дітей з бронхіальною астмою та фебрильною температурою [59]. Проте потрібна обережність при застосуванні засобу в дітей, які страждають від астми [10].

Встановлено, що основні побічні ефекти ібупрофену в більшості випадків є помірними, тимчасовими і часто пов'язані з помилками в дозуванні і тривалості лікування [60]. У 2019 році Французьке національне агентство з безпеки лікарських засобів і товарів медичного призначення випустило практичні рекомендації щодо застосування НПЗП, в яких пропонують обмежити їх споживання мінімальною ефективною дозою і найкоротшою тривалістю. Зокрема, лікування слід продовжувати не більше 3 днів при лихоманці і 5 днів при болях та припинити при зникненні симптомів. Крім цього, не рекомендовано приймати більше одного типу НПЗП [61].

Висновки

1. Ібупрофен справляє знеболювальну, жарознижувальну і протизапальну дію, характеризується високим профілем ефективності та безпеки при лікуванні дітей з лихоманкою, боєм легкої та помірної інтенсивності.
2. Ібупрофен слід застосовувати в мінімальній ефективній дозі і в найкоротші терміни — не більше 3 днів при лихоманці і 5 днів при болях. Не рекомендується приймати більше одного препарату з групи нестероїдних протизапальних засобів.
3. Ібупрофен в безрецептурних дозах має низьку ймовірність серйозних побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту і нирок.
4. Побічні ефекти і небажані явища при застосуванні ібупрофену є тимчасовими і ліквідуються при відміні лікування.
5. Використання ібупрофену протипоказано дітям із зневодненням, що пов'язано з ризиком гострого пошкодження нирок.
6. Ібупрофен не слід призначати хворим на вітряну віспу, щоб уникнути ризику бактеріальних суперінфекцій.
7. Необхідна обережність при застосуванні ібупрофену дітям з позалікарняною пневмонією через ризик гнійних ускладнень.
8. Дозволено використання ібупрофену в дітей із бронхіальною астмою за винятком випадків, коли в особистому або сімейному анамнезі є аспірин-індукована астма.
9. При лікуванні недоношених дітей або дітей з низькою масою тіла при народженні необхідно дотримуватися обережності при прийомі ібупрофену через зменшення в них маси нефронів і, отже, підвищений ризик пошкодження нирок.
10. Ібупрофен слід з обережністю призначати дітям з високим ризиком побічних ефектів, в тому числі з захворюваннями шлунково-кишкового тракту, печінки, нирковою недостатністю, геморагічним синдромом, антикоагулянтною терапією.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 2009 Dec;17(6):275-342. doi: 10.1007/s10787-009-0016-x.
2. Rainsford KD. Ibuprofen: from invention to an OTC therapeutic mainstay. *Int J Clin Pract Suppl*. 2013 Jan;(178):9-20. doi: 10.1111/ijcp.12055.
3. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin*. 2009 Sep;25(9):2207-22. doi: 10.1185/03007990903116255.
4. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*. 2010 Mar;44(3):489-506. doi: 10.1345/aph.1M332.
5. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 Jun;158(6):521-6. doi: 10.1001/archpedi.158.6.521.
6. Ziesenheim VC, Zutter A, Erb TO, van den Anker JN. Efficacy and Safety of Ibuprofen in Infants Aged Between 3 and 6 Months. *Paediatr Drugs*. 2017 Aug;19(4):277-290. doi: 10.1007/s40272-017-0235-3.
7. Litalien C, Jacqz-Aigrain E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol. *Paediatr Drugs*. 2001;3(11):817-58. doi: 10.2165/00128072-200103110-00004.
8. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Maurage C, Jonville-Bera AP. Upper gastrointestinal complications associated with NSAIDs in children. *Therapie*. 2007 Mar-Apr;62(2):173-6. doi: 10.2515/therapie:2007032.
9. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, et al. 2019 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020 Dec;58(12):1360-1541. doi: 10.1080/15563650.2020.1834219.
10. de Martino M, Chiarugi A, Boner A, Montini G, De' Angelis GL. Working Towards an Appropriate Use of Ibuprofen in Children: An Evidence-Based Appraisal. *Drugs*. 2017 Aug;77(12):1295-1311. doi: 10.1007/s40265-017-0751-z.
11. NICE Guideline Updates Team (UK). Fever in under 5s: assessment and initial management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng143>.
12. Chiappini E, Venturini E, Remaschi G, et al; Italian Pediatric Society Panel for the Management of Fever in Children. 2016 Update of the Italian Pediatric Society Guidelines for Management of Fever in Children. *J Pediatr*. 2017 Jan;180:177-183.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.043.
13. Green C, Krafft H, Guyatt G, Martin D. Symptomatic fever management in children: A systematic review of national and international guidelines. *PLoS One*. 2021 Jun 17;16(6):e0245815. doi: 10.1371/journal.pone.0245815.
14. Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008 Sep 2;337:a1302. doi: 10.1136/bmj.a1302.
15. Nourjah P, Ahmad SR, Karwoski C, Willy M. Estimates of acetaminophen (Paracetamol)-associated overdoses in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 Jun;15(6):398-405. doi: 10.1002/pds.1191.
16. van den Anker JN. Optimising the management of fever and pain in children. *Int J Clin Pract Suppl*. 2013 Jan;(178):26-32. doi: 10.1111/ijcp.12056.
17. Purssell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arch Dis Child*. 2011 Dec;96(12):1175-9. doi: 10.1136/archdischild-2011-300424.
18. Pereira GL, Dagostini JM, Pizzol Tda S. Alternating antipyretics in the treatment of fever in children: a systematic review of randomized clinical trials. *J Pediatr (Rio J)*. 2012 Jul;88(4):289-96. doi: 10.2223/JPED.2204.
19. Trippella G, Ciarcià M, de Martino M, Chiappini E. Prescribing Controversies: An Updated Review and Meta-Analysis on Combined/Alternating Use of Ibuprofen and Paracetamol in Febrile Children. *Front Pediatr*. 2019 Jun 5;7:217. doi: 10.3389/fped.2019.00217.
20. Wright AD, Liebelt EL. Alternating antipyretics for fever reduction in children: an unfounded practice passed down to parents from pediatricians. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007 Mar;46(2):146-50. doi: 10.1177/0009922806293922.
21. Li SF, Lacher B, Crain EF. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatr Emerg Care*. 2000 Dec;16(6):394-7. doi: 10.1097/00006565-200012000-00003.
22. Mullan J, Burns P, Weston K, Crowther S, Dixon R, Moselen E. What do Australian & New Zealand caregivers know about children's ibuprofen? The results of an online survey? *BMC Pediatr*. 2018 Oct 15;18(1):327. doi: 10.1186/s12887-018-1297-2.
23. Jin J, Wang X, Wang J, Wan Z. Efficacy and safety of ibuprofen in children with musculoskeletal injuries: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jul 2;100(26):e26516. doi: 10.1097/MD.00000000000026516.
24. Parri N, Lazzeri S. Efficacy of ibuprofen in musculoskeletal post-traumatic pain in children: A systematic review. *PLoS One*. 2020 Dec 3;15(12):e0243314. doi: 10.1371/journal.pone.0243314.
25. Henretig FM, author; Jennifer A Sample JA, Wiley JF, editors. Ibuprofen poisoning in children and adolescents. Up To Date. 2021. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/ibuprofen-poisoning-in-children-and-adolescents>
26. Brain P, Leyva R, Doyle G, Kellstein D. Onset of analgesia and efficacy of ibuprofen sodium in postsurgical dental pain: a randomized, placebo-controlled study versus standard ibuprofen. *Clin J Pain*. 2015 May;31(5):444-50. doi: 10.1097/AJP.0000000000000142.
27. Adebayo D, Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgrad Med J*. 2006 Mar;82(965):186-91. doi: 10.1136/pgmj.2005.039586.
28. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-47. doi: 10.18433/j3vw2f.
29. Bianciotto M, Chiappini E, Raffaldi I, et al; Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Drug use and upper gastrointestinal complications in children: a case-control study. *Arch Dis Child*. 2013 Mar;98(3):218-21. doi: 10.1136/archdischild-2012-302100.
30. Grimaldi-Bensouda L, Abenhaim L, Michaud L, et al. Clinical features and risk factors for upper gastrointestinal bleeding in children: a case-crossover study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Aug;66(8):831-7. doi: 10.1007/s00228-010-0832-3.
31. Cardile S, Martinelli M, Barabino A, et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleed-

- ing in children. *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 7;22(5):1877-83. doi: 10.3748/wjg.v22.i5.1877.
32. Autret-Leca E. A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics. *Int J Clin Pract Suppl*. 2003 Apr;(135):9-12.
 33. Usta M, Urganci N. Upper Gastrointestinal Bleeding in Children: The Role of *Helicobacter pylori* Infection and Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Use. *West Indian Med J*. 2015 Mar;64(2):113-6. doi: 10.7727/wimj.2014.130.
 34. Lanas A, Ferrandez A. NSAIDs and the colon. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009 Jan;25(1):44-9. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283157c4d.
 35. Ulinski T, Guignon V, Dunan O, Bensman A. Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Pediatr*. 2004 Mar;163(3):148-50. doi: 10.1007/s00431-003-1392-7.
 36. Wong W, Coward RJ, Morris MC. Ibuprofen induced acute renal failure in an infant. *N Z Med J*. 2001 Sep 28;114(1140):431.
 37. Leroy S, Mosca A, Landre-Peigne C, Cosson MA, Pons G. Quel niveau de preuve de l'efficacité et de la sécurité de l'ibuprofène dans ses indications pédiatriques? [Ibuprofen in childhood: evidence-based review of efficacy and safety]. *Arch Pediatr*. 2007 May;14(5):477-84. French. doi: 10.1016/j.arcped.2007.01.012.
 38. Borysova TP, Obolonska OU. Influence of ibuprofen in closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus on the development of acute kidney injury in premature infants. *Medicini perspektivi*. 2021;26(1):156-162. doi: 10.26641/2307-0404.2021.1.227960.
 39. Misurac JM, Knoderer CA, Leiser JD, Nailescu C, Wilson AC, Andreoli SP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. *J Pediatr*. 2013 Jun;162(6):1153-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.069.
 40. Balestracci A, Ezquer M, Elmo ME, et al. Ibuprofen-associated acute kidney injury in dehydrated children with acute gastroenteritis. *Pediatr Nephrol*. 2015 Oct;30(10):1873-8. doi: 10.1007/s00467-015-3105-7.
 41. Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics*. 2013 Jun;131(6):1168-79. doi: 10.1542/peds.2013-0009.
 42. Gui MZ, Ni M, Yin XD, Zhang T, Li ZL. Ibuprofen induced Stevens-Johnson syndrome and liver injury in children: a case report. *Transl Pediatr*. 2021 Jun;10(6):1737-1742. doi: 10.21037/tp-21-8.
 43. Argentieri J, Morrone K, Pollack Y. Acetaminophen and Ibuprofen overdosage. *Pediatr Rev*. 2012 Apr;33(4):188-9. doi: 10.1542/pir.33-4-188.
 44. Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Feb;65(2):203-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02997.x.
 45. Durand L, Sachs P, Lemaitre C, et al. NSAIDs in paediatrics: caution with varicella! *Int J Clin Pharm*. 2015 Dec;37(6):975-7. doi: 10.1007/s11096-015-0184-2.
 46. Dubos F, Hue V, Grandbastien B, Catteau B, Martinot A. Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella: a possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Acta Derm Venereol*. 2008;88(1):26-30. doi: 10.2340/00015555-0333.
 47. Stone K, Tackley E, Weir S. BET 2: NSAIs and chickenpox. *Emerg Med J*. 2018 Jan;35(1):66-68. doi: 10.1136/emermed-2017-207366.2.
 48. Quaglietta L, Martinelli M, Staiano A. Serious infectious events and ibuprofen administration in pediatrics: a narrative review in the era of COVID-19 pandemic. *Ital J Pediatr*. 2021 Jan 29;47(1):20. doi: 10.1186/s13052-021-00974-0.
 49. François P, Desrumaux A, Cans C, Pin I, Pavese P, Labarre J. Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. *Acta Paediatr*. 2010 Jun;99(6):861-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01734.x.
 50. Elemraid MA, Thomas MF, Blain AP, et al; North East of England Pediatric Respiratory Infection Study Group Newcastle upon Tyne, UK. Risk factors for the development of pleural empyema in children. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Jul;50(7):721-6. doi: 10.1002/ppul.23041.
 51. Meganatham M, Awasthi S. Predicting Complicated Parapneumonic Effusion in Community Acquired Pneumonia: Hospital Based Case-Control Study. *Indian J Pediatr*. 2019 Feb;86(2):140-147. doi: 10.1007/s12098-018-2769-y.
 52. Krenke K, Krawiec M, Kraj G, Peradzynska J, Krauze A, Kulus M. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia. *Clin Respir J*. 2018 Jan;12(1):253-261. doi: 10.1111/crj.12524.
 53. Varrassi G, Pergolizzi JV, Dowling P, Paladini A. Ibuprofen Safety at the Golden Anniversary: Are all NSAIDs the Same? A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020 Jan;37(1):61-82. doi: 10.1007/s12325-019-01144-9.
 54. Su YM, Huang CS, Wan KS. Short-term ibuprofen treatment and pulmonary function in children with asthma. *Indian Pediatr*. 2015 Aug;52(8):691-3. doi: 10.1007/s13312-015-0698-7.
 55. Debley JS, Carter ER, Gibson RL, Rosenfeld M, Redding GJ. The prevalence of ibuprofen-sensitive asthma in children: a randomized controlled bronchoprovocation challenge study. *J Pediatr*. 2005 Aug;147(2):233-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.03.055.
 56. Kader A, Hildebrandt T, Powell C. How safe is ibuprofen in febrile asthmatic children? *Arch Dis Child*. 2004 Sep;89(9):885-6. doi: 10.1136/adc.2004.057877.
 57. Body R, Potier K. Best evidence topic report. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of asthma in children. *Emerg Med J*. 2004 Nov;21(6):713-4. doi: 10.1136/emj.2004.019687.
 58. Kauffman RE, Lieh-Lai M. Ibuprofen and increased morbidity in children with asthma: fact or fiction? *Paediatr Drugs*. 2004;6(5):267-72. doi: 10.2165/00148581-200406050-00001.
 59. Kanabar D, Dale S, Rawat M. A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. *Clin Ther*. 2007 Dec;29(12):2716-23. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.12.021.
 60. Martinelli M, Quaglietta L, Banderali G, Ferrara P, Romano C, Staiano A. Prescribing patterns, indications and adverse events of ibuprofen in children: results from a national survey among Italian pediatricians. *Ital J Pediatr*. 2021 Apr 21;47(1):98. doi: 10.1186/s13052-021-01047-y.
 61. Taylor N. France's ANSM warns about NSAIDs following safety review. *Regulatory Affairs Profession - als. EU Regulatory Roundup Web site*. 2019. Available from: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/4/eu-regulatoryroundup-frances-ansm-warns-about-n>. Accessed: 4 Jun 2019.

Отримано/Received 30.08.2021

Рецензовано/Revised 10.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.09.2021 ■

Information about authors

Tamara Borysova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 2, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: toma.inform@gmail.com; 420@dsma.dp.ua; mob. phone: +38 (050) 4225709; <https://orcid.org/0000-0001-8347-4348>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

T.P. Borysova

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Clinical safety of ibuprofen in pediatric practice

Abstract. The article presents a review of the literature on the side effects of ibuprofen in children. The international guidelines recommend ibuprofen as an antipyretic and analgesic drug in pediatrics. The drug is characterized by a high profile of efficacy and safety in the treatment of children with fever, mild to moderate pain. Ibuprofen in over-the-counter doses has a low probability of serious side effects from the gastrointestinal tract and kidneys. Side effects of ibuprofen are transient and resolve after discontinuation of treatment. Circumstances associated with a higher risk of adverse events are highlighted. The use of ibuprofen is contraindicated in children with dehydration, which is associated with a risk of acute kidney damage. Caution should be exercised when prescribing ibuprofen to children with community-acquired pneumonia due to the risk of purulent complications. Ibuprofen should not be prescribed to

patients with chickenpox to avoid bacterial superinfections. Ibuprofen should be used with caution in children with diseases of the gastrointestinal tract, liver, renal failure, hemorrhagic syndrome, anticoagulant therapy. Ibuprofen is allowed in children with bronchial asthma unless a personal or family history of aspirin-induced asthma. Caution should be exercised when treating premature infants or low birth weight infants due to the reduction in nephron mass and, therefore, the increased risk of renal damage. Ibuprofen should not be used in patients who are sensitive to this drug or other non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ibuprofen should be taken in the minimum effective dose and discontinued as soon as possible — no more than 3 days for fever and 5 days for pain.

Keywords: antipyretic drug; analgesic effect; anti-inflammatory action; ibuprofen; children; pediatric practice; review