

Primjena ibuprofena u pedijatrijskoj populaciji

Blaženka Kljaić Bukvić^{1,2,3}, Radenka Kuzmanić Šamija^{4,5}, Silvije Šegulja^{4,5}

Vrućica je čest klinički simptom, uzrok zabrinutosti roditelja i najčešći razlog posjeta pedijatru i hitnoj pedijatrijskoj službi. Upravo zabrinutost zbog vrućice često je uzrokom neopravdane primjene medikamentozne terapije. Bol prati djecu u različitim patološkim stanjima tijekom odrastanja. Iako se naglašava važnost percepcije boli i primjene analgetika, i dalje je bol u pedijatrijskoj populaciji nedovoljno prepoznata.

Ibuprofen je jedan od najčešće primjenjivanih lijekova u pedijatrijskoj populaciji, u indikacijama kao što je snižavanje vrućice te ublažavanje boli i upale u različitim bolestima.

Farmakološka svojstva ibuprofena upućuju na dobar sigurnosni profil uz dobru učinkovitost što pridonosi njegovoj raširenoj primjeni. Najčešće očekivane neželjene reakcije, s obzirom na mehanizam djelovanja, poput gastrointestinalnog krvarenja, u dječjoj dobi su rijetke. U zdravog djeteta nema neželjenog djelovanja na bubrege, međutim, u stanjima dehidracije ili bubrežne bolesti, potrebno je prvo nadoknaditi volumen tekućine, a potom primijeniti ibuprofen. S obzirom na široku primjenu tijekom vrućice uzrokovane infekcijom, u nekim stanjima navodi se povezanost s težim kliničkim infekcijama kože i dišnog sustava. Također, povezuje se s pogoršanjima astme te većim rizikom za astmu ukoliko je primijenjen tijekom trudnoće i prvih godina života. Međutim, ovakve povezanosti treba potkrijepiti metodološki primjereno oblikovanim istraživanjima.

Stoga, u ovom radu kroz pregled literature prikazujemo učinkovitost i sigurnost primjene ibuprofena u pedijatrijskoj populaciji u različitim patološkim stanjima.

Ključne riječi: IBUPROFEN; ANALGEZIJA; ANTIPIREZA; ANTIINFLAMATORNI UČINAK

UVOD

Ibuprofen je jedan od najčešće primjenjivanih lijekova u pedijatrijskoj populaciji zbog širokog djelokruga djelovanja poput antipireze, analgezije i antiinflamacije. Mehanizam djelovanja koji ostvaruje inhibicijom ciklooksigenaze odgovoran je za dobar učinak, ali je povezan i s neželjenim reakcijama, poput gastrointestinalnog krvarenja ili renovaskularnih promjena. U ovom radu bit će prikazana farmakološka svojstva kroz učinkovitost i sigurnost te indikacije za primjenu u kliničkoj praksi.

FARMAKODINAMIKA IBUPROFENA

Ibuprofen je prvi derivat propinske kiseline (izo-butil-propan-fenolska kiselina), u skupini nesteroidnih protuupalnih lijekova (eng. *non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs*).

Sintetiziran je 1969. godine kao sigurnija alternativa do tada primjenjivanom aspirinu (1). U sljedećim godinama, unatoč sintezi novih molekula, postaje najprimjenjiviji analgetik/antipiretik u pedijatrijskoj i adultnoj populaciji (2). Ibuprofen je mješavina stereoizomera, S(+), koji je snažni inhibitor prostaglandina i R(-) enantiomera, koji postaje aktivan u crijevu

¹ Odjel za pedijatriju, Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“, Ulica Andrije Štampara 42, Slavonski Brod

² Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Crkvena 21, Osijek

³ Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Crkvena 21, Osijek

⁴ Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci, Sveučilište u Rijeci, Ulica Viktora Cara Emina 5, Rijeka

⁵ Pediatrics Plus Poliklinika za djecu i mlade, Meštrovićeva 2, Rijeka

Adresa za dopisivanje:

Odjel za pedijatriju OB Dr. Josip Benčević; Andrije Štampara 42; 35000 Slavonski Brod; e-mail: blazenka.bukvic@gmail.com

i jetri te pridonosi sigurnosti lijeka (3). Učinkovitost ibuprofena ostvaruje se putem inhibicije enzima ciklooksigenaze-1 i ciklooksigenaze-2 (eng. *cyclo-oxygenase-1*, COX-1 i *cyclo-oxygenase-2*, COX-2) koji kataliziraju konverziju arahidonske kiseline u prostaglandin H. Brojni enzimi ga dalje modificiraju za proizvodnju bioaktivnih prostanoida, kao što su prostaciklin, tromboksan A2 te prostaglandini D2 (PGD2), E2 (PGE2) i F2 (PGF2). Ovi prostanoidi utječu na imunološki, kardiovaskularni, gastrointestinalni, renovaskularni i središnji živčani sustav. Najvažniji učinak je inhibicija daljnje sinteze prostaglandina koji su odgovorni za bol, vrućicu i upalu. Inhibicija COX-1 i COX-2 je kompetitivna i reverzibilna.

Farmakokinetika obilježja ibuprofena značajno se ne mijenjaju odrastanjem djeteta. Primijenjen oralno na prazan želudac, više od 80% primijenjene doze se apsorbira iz gornjeg dijela probavnog sustava te unutar sat vremena doseže vršne serumske koncentracije. Uzimanje ibuprofena s hranom smanjuje vršnu serumsku koncentraciju za 30% dok je ukupna apsorpcija ibuprofena nepromijenjena. Hrana ublažava nuspojave poput iritacije želuca i erozija (4). Primjena rektalnim putem, zbog lošije apsorpcije, ima manju bioraspoloživost nego primjena oralnim putem. Terapijske koncentracije se postižu tek 45 minuta nakon primjene i ostaju u tim granicama 4 sata (5). Stoga se prednost daje oralnoj primjeni. Ibuprofen je snažno vezan uz proteine plazme (>99%). Ima kratko vrijeme poluživota ($t_{1/2}$ je oko 2 sata), čime se objašnjava najmanja učestalost probavnih nuspojava u odnosu na druge NSAIDs. Metabolizam ibuprofena odvija se putem enzimatskog P450 citokrom enzimatskog sustava. Oko 45-79% peroralne doze lijeka izlučuje se u obliku metabolita unutar 24 sata. Ibuprofen ima mogućnost prolaska u središnji živčani sustav i u cerebrospinalni likvor te dobru distribuciju u tkiva i sinoviju.

Ibuprofen je jedini NSAID koji se može primijeniti od rane dojenačke dobi (u djece starije od 3 mjeseca i/ili u djece s tjelesnom masom većom od 5 kilograma).

Preporučena dnevna doza ibuprofena u djece od 3 mjeseca do 12 godina ibuprofena iznosi 20-30 mg/kg podijeljeno u 3-4 pojedinačne doze. Može se ponoviti svakih 6-8 sati. Maksimalna preporučena dnevna doza u djece iznosi 40 mg/kg tjelesne mase.

U djece iznad 12 godina preporučena dnevna doza ibuprofena iznosi 1200 - 1800 mg, podijeljeno u 3-4 pojedinačne doze. Može se ponoviti svakih 6-8 sati. Maksimalna preporučena dnevna doza za odrasle iznosi 2400 mg.

SIGURNOST IBUPROFENA

Učinak na probavni sustav i loša gastrointestinalna podnošljivost očekuje se s obzirom na COX-1 inhibiciju i blokadu sinteze citoprotektivnih prostaglandina E. Međutim, istraži-

vanja pokazuju da je ibuprofen od svih NSAIDs povezan s najmanje neželjenih učinaka na probavni sustav. Tome pridonosi kratko vrijeme poluživota s kompetitivno-reverzibilnom COX inhibicijom. Istraživanja pokazuju kako ibuprofen ima jednaku učestalost hospitalizacija od 1% zbog neželjenih događaja kao i paracetamol. Krvarenje iz probavnog sustava uočeno je u četvero djece liječeno ibuprofenom, što čini rizik od 7,2 na 100 000 djece, međutim, nije bilo razlike u odnosu na grupu liječenu paracetamolom. Studija nije zabilježila rizik od hospitalizacija zbog zatajenja bubrega ili anafilaksije (6). Izvješće o predoziranju ibuprofenom nisu zabilježila hepatotoksičnost (7).

Ibuprofen ima mali učinak na funkciju bubrega i krvni tlak u zdrave djece. Međutim, inhibicija sinteze prostaglandina E2 (PGE2) i prostaglandina I (PGI) u uvjetima kao što je dehidracija, hipovolemija i kronična bubrežna bolest može biti važna u održavanju protektivnog učinka na bubrežnu funkciju. U populacijskim istraživanjima velikog broja djece liječene ibuprofenom nije zabilježeno akutno zatajenje bubrega (6). Pojedinačna rijetka izvješća opisuju djecu s reverzibilnom renalnom insuficijencijom, zabilježenom za vrijeme akutne febrilne bolesti praćene dehidracijom tijekom koje je primijenjen ibuprofen (8). Stoga se preporuča oprez kod primjene ibuprofena u liječenju akutne febrilne bolesti praćene dehidracijom (znojenje, proljev, povraćanje). Ibuprofen i drugi NSAIDs mogu uzrokovati egzacerbaciju astme u djece s aspirin potaknutom respiratornom bolesti (eng. aspirin exacerbated respiratory disease, AERD). Aspirin, ibuprofen i drugi NSAID pokazuju križnu reaktivnost. Ukoliko se provodi oralna provokacija ibuprofenom, prevalencija AERD u djece i adolescenata s blagom i umjerenom astmom iznosi 2% (9). Pretpostavljeni mehanizam za pogoršanje astme je inhibicija COX-1 i COX-2, kojom se pojačava aktivnost lipooksigenaze i proizvodnja leukotriena koji potiču bronhokonstrikciju (10). S obzirom na ovaj fenotip astme, postavljena je premissa kako primjena ibuprofena u djeteta s astmom u akutnom febrilnom stanju može potaknuti pogoršanje astme. Više je istraživanja koja odbacuju ovu hipotezu, te dokazuju sigurnost primjene ibuprofena u djece s astmom, koja nemaju senzitivizaciju na ibuprofen (11, 12). Međutim, potrebno je u anamnezi provjeravati jesu li pogoršanjima astme prethodila uzimanja NSAIDs te sumnjiva opažanja objektivizirati provokacijom (11). Epidemiološka istraživanja povezuju prenatalnu i ranu postneonatalnu izloženost ibuprofenu i paracetamolu s rizikom za kasniju pojavu astme. Neka od istraživanja nalaze pozitivnu povezanost pa treba naglasiti da se zbog pristranosti rizik umanjuje ukoliko se uzme u obzir da je svaki antipiretik uzet zbog infekcije (13).

INTERAKCIJE IBUPROFENA S DRUGIM LIJEKOVIMA

U cilju smanjenja mogućnosti nuspojava ne preporuča se uzeti ibuprofen s drugim lijekovima iz skupine NSAID (npr.

acetilsalicilatnom kiselinom). Također, ibuprofen može utjecati na druge lijekove ili na njega mogu utjecati drugi lijekovi. Primjerice, lijekovi koji su antikoagulansi (aspirin/acetilsalicilatna kiselina, varfarin, tiklopidin) kao i lijekovi koji snižavaju visoki krvni tlak (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima poput kaptoprila, beta-blokatori poput atenolola, antagonisti receptora angiotenzina-II kao što je losartan). Primjena s varfarinom povećava rizik od krvarenja, dok primjena s acetilsalicilatnom kiselinom (niskim dozama) može dovesti do smanjenog učinka razrjeđivanja krvi. Primjena s antihipertenzivima može smanjiti njihov učinak. Istodobna primjena ibuprofena i lijeka poput digoksina može pojačati njegov učinak. Primjena ibuprofena i glukokortikoida, odnosno selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, može povećati rizik od krvarenja u probavnom sustavu. Primjena ibuprofena s metotreksatom pojačava njegov učinak, a istodobna primjena s takrolimusom i/ili ciklosporinom može dovesti do oštećenja bubrega. U interakciji s kinolonskim antibioticima dovodi do povećanog rizika od konvulzija, a interakcija s zidovudinom pojačava rizikom od krvarenja u zglobove kod osoba s hemofilijom i HIV infekcijom (14).

SIGURNOST IBUPROFENA U NEONATALNOJ DOBI

Novorođenčad se razlikuje od starije djece u apsorpciji, distribuciji i metabolizmu lijekova. Oralna primjena u novorođenčadi rezultira nepredvidivom ili smanjenom apsorpcijom kao posljedica nepravilnog pražnjenja želuca, alkalnog želučanog pH i smanjene funkcije crijeva i žuči. Želučani pH ne počinje padati do osmog ili desetog dana života. Rektalna apsorpcija relativno je brza u novorođenčadi. Smanjenje mišićnog krvotoka i mala mišićna masa čini intramuskularnu primjenu nepredvidivom, a povećana propusnost kože ubrzava apsorpciju lijeka transdermalnim putem. Smanjeni serumski albumin i ukupni protein, prisutnost fetalnog hemoglobina, povećani bilirubin i smanjeno masno tkivo u novorođenčadi u odnosu na odrasle rezultiraju povećanom slobodnom frakcijom lijeka, smanjenim volumenom distribucije hidrofobnih lijekova i povećanim volumenom distribucije hidrofilnih lijekova. Svi trenutno klinički dostupni NSAID su više hidrofilni iako u plazmi teže ka albuminu (15). Stoga se ibuprofen ne preporučuje za antipirezu ili bolove u novorođenčadi i djece do 3 mjeseca starosti, odnosno tjelesnom masom manjom od 5 kilograma. Nadalje, ibuprofen je kontraindiciran u nedonoščadi zbog moguće prirodne srčane bolesti kod koje je prohodnost duktusa arteriozusa neophodna za zadovoljavajući plućni ili sustavni protok krvi te zbog mogućeg aktivnog krvarenja, osobito intrakranijalnog krvarenja (16).

Ibuprofen ima dobar sigurnosti profil tijekom dojenja, jer se izlučuje u vrlo malim količinama u majčinom mlijeku, koje predstavljaju manje od 1% ukupne dnevne doze za dojeno dijete (17).

PRIMJENA IBUPROFENA KAO ANALGETIKA

Akutne bolesti u dječjoj dobi često su praćene osjećajem boli različitog intenziteta. Ublažavanje boli u djece najčešće nije optimalno zbog samog neprepoznavanja i straha od primjene analgetika što rezultira njihovim subdoziranjem ili neprimjenjivanjem. Neliječena bol može utjecati na usporeno cijeljenje rane, dovesti do anksioznosti, preosjetljivosti i straha od medicinskih intervencija.

Analgetski učinak ibuprofena temelji se na protuupalnom učinku te na djelovanju na nociceptore. PGE2 i PGI2 oslobođeni tijekom upalnih zbivanja smanjuju prag osjetljivosti nociceptora i potiču perifernu senzitivaciju. Ibuprofen inhibicijom sinteze upalnih medijatora smanjuje osjetljivost nociceptora (18). U umjerenoj do teškoj boli primjenjuju se opiodi, dok se blaga do umjerena bol može liječiti ibuprofenom i paracetamolom. Izbor analgetika ovisi o trajanju boli, vrsti boli i podležećim bolestima. Prednost se daje oralnoj primjeni analgetika zbog jednostavnosti i bezbolnosti. Pri provođenju analgezije treba predvidjeti očekivanu pojavu boli te primijeniti analgetike u vremenski određenim intervalima. Najčešći oblici akutne boli u pedijatriji su grlobolja, uholbolja, glavobolja, zubobolja, postraumatska mišićno-koštana bol i postoperacijska bol. Reumatske bolesti mogu biti podloga akutnoj i kroničnoj boli. Ibuprofen je najčešće istražen NSAID u ublažavanju akutne boli u djece (19).

Akutne traumatske ozljede mišićno-koštanog sustava, uključujući prijelome, modrice i uganuća, su među najčešćim uzrocima posjete hitnoj službi. Ibuprofen se pokazao jednako učinkovit u ublažavanju boli, kao i opiodi oksikodon te kombinacija paracetamola i kodeina. Pokazao je i bolji učinak u analgeziji nekomplikiranih prijeloma, pretpostavlja se zbog protuupalnog učinka (20).

Vodeći simptom upale srednjeg uha je uholbolja. U djece starije od 2 godine u prvih 24 do 48 sati blagi klinički oblici upale srednjeg uha mogu se pratiti bez uvođenja antibiotika, međutim, primjena analgetika je neodgodiva (21). U težim oblicima, kada je primjena antibiotika neophodna, inicijalno uvođenje analgetika ublažava bol do početka djelovanja antibiotika. Ibuprofen je učinkovitiji u ublažavanju boli u odnosu na placebo. Istraživanja pokazuju i veću učinkovitost ibuprofena u odnosu na paracetamol, iako s niskom razinom dokaza (22, 23).

Primjerena analgezija i antipireza preporuča se za ublažavanje boli ili vrućice u djece s tonzilofaringitisom. Iako ibuprofen i paracetamol imaju jedan učinak, prednost se daje ibuprofenu kod eksudativnog tonzilofaringitisa i limfadenitisa zbog protuupalnog učinka (22).

Potrebno je razmotriti analgeziju kod zubobolje uzrokovane karijesom ili bol tijekom dentalnih intervencija (24). Kombinacija preintervencijske i postintervencijske doze ibuprofena je učinkovitija od paracetamola u kontroli boli kod ortodontskih

postupaka. Nicanje zuba u dojenačkoj i ranoj dječjoj dobi često je povezano s pojačanim slinjenjem, nezadovoljstvom, iritabilnošću, blagim porastom tjelesne temperature. Osim suportivnih mjera, kod izraženijeg ometanja svakodnevnih aktivnosti preporuča se primjena analgetika (25).

Poslijeoperacijska bol u pedijatrijskoj populaciji je najčešće podcijenjena, a primjena analgetika subdozirana, što može dovesti do prolongirane hospitalizacije, komplikacija i neželjenih psiholoških učinaka. Više je razloga za subdoziranje ili neprimjenu analgetika poput kvantifikacije bola u novorođenačkoj ili dojenačkoj dobi, nepoznavanje patofiziologije boli i manji broj registriranih analgetika u dječjoj dobi. Najveća kritika pedijatrijskih pacijenta na jednodnevnu kirurgiju je upravo poslijeoperacijska bol (26). Ibuprofen pokazuje učinkovitost uz dobar sigurnosni profil u manjim operacijskim zahvatima poput korekcije hernije, hipospadije, hidrocele te kod cirkumcizije i orhidopeksije. Naime još je i učinkovitiji u prevenciji boli. Stoga se kod očekivane poslijeoperacijske boli primjenjuje proaktivni pristup: rano uvođenje analgezije uz kontinuiranu primjenu dok se očekuje trajanje boli. Dobar je učinak na kontrolu boli nakon adenoidektomije, bez utjecaja na povećanje rizika od poslijeoperacijskog krvarenja.

PRIMJENA IBUPROFENA KAO ANTIREUMATIKA

Nesteroidni protuupalni lijekovi, u prvom redu ibuprofen i naproksen, su temelj inicijalnog liječenja i dio gotovo svake terapijske kombinacije u dječjoj reumatologiji. Ibuprofen je temelj inicijalnog liječenja oligo/poliartikularnog oblika juvenilnog idiopatskog artritisa niskog stupnja aktivnosti, a s progresijom težine bolesti dodatak je lijekovima koji modificiraju bolest i/ili kortikosteroidima (27). Primjenjuje se u dozi od 30-40 mg/kg/dan u 3-4 doze. Kod blažih oblika bolesti zadovoljavajući rezultati se mogu postići primjenom dnevne doze od 20 mg/kg podijeljeno u 3-4 pojedinačne doze. Ibuprofen je pokazao dobru učinkovitost i u tranzitornom sinovitisu kuka, koji se javlja u djece predškolske dobi (28). Najčešće osteohondroze, Legg-Calvé-Perthesova te Osgood-Schlatterova bolest javljaju se u djece školske dobi, a osnovna terapija je osteoartikularno rasterećenje i mirovanje. Međutim, ibuprofen s analgetskim i protupalnim djelovanjem, ubrzava ublažavanje boli (29).

PRIMJENA IBUPROFENA KAO ANTIPIRETIKA

Hipotalamus regulira održanje tjelesne temperature tijela. Razina regulacije je povišena u vrućici (infekcija, oštećenje tkiva, maligna bolest), a ova stanja povećavaju produkciju citokina (interleukina-1, interleukina-6, tumorskog čimbenika nekroze, interferona). Inicijalna faza termo regulacije odgovor je na endogene pirogene zbog otpuštanja ceramida u preoptičkoj regiji hipotalamusa. Druga faza nastaje zbog

indukcije COX-2 i formacije PGE2. PGE2 prolazi krvno moždanu barijeru i djeluje na receptore prostaglandin E1 (EP1) i prostaglandin E3 (EP3) na termosenzitivnim neuronima. Potom hipotalamus diže temperaturu i produkciju topline (trešavica) te sprječava gubitak topline. Ibuprofen sprječava sintezu PGE2. Dolazi do periferne vazodilatacije, povećava se protok krvi kroz kožu te znojenje što sve dovodi do snižavanja temperature, a ostvaruje brzi antipiretički učinak već nakon 15 minuta s djelovanjem do 8 sati (30).

SMJERNICE STRUČNIH DRUŠTAVA O ANTIPIRETSKIM MJERAMA

Vrućica je jedan od najčešćih simptoma u zdravstvenom zbrinjavanju pedijatrijske populacije. Unatoč dobro poznatoj činjenici kako je vrućica simptom, a ne bolest, i kako je ona fiziološki mehanizam organizma u obrani od infekcije, ona je i česti uzrok roditeljske zabrinutosti. Nema dokaza da vrućica pogoršava tijek bolesti i da uzrokuje trajne neurološke posljedice. Primarni cilj zbrinjavanja djeteta s vrućicom je poboljšati opće stanje i ublažiti nelagodu djeteta, a ne snižavanje tjelesne temperature na normalne vrijednosti.

Farmakoterapijske mjere zbrinjavanja vrućice uključuju primjenu antipiretika. U zdravog djeteta s vrućicom europske i američke smjernice preporučaju primjenu jednog lijeka, monoterapiju, kada se mogu primijeniti paracetamol u dozi od 10-15 mg/kg svakih 4-6 sati (dnevna doza 90 mg/kg/dan) ili ibuprofen 10 mg/kg/dan svakih 6-8 sati (maks. dnevna doza 40 mg/kg) (31, 32). Recentni izvori preporučaju inicijalnu primjenu paracetamola s obzirom na dobar sigurnosni profil očitovan kroz njegovu višegodišnju primjenu (33, 34). Naglašava se i kako odabir antipiretika najčešće ovisi o preferencijama roditelja koji započinju medikamentoznu antipirezu i bez savjetovanja s liječnikom. U djece s kroničnim bolestima, odabir antipiretika ovisi o patološkom mehanizmu. Stoga se u djece sa stanjima poput Kawasakijske bolesti, poremećaja koagulacije i dehidracije, prednost daje paracetamolu, dok se isti lijek izbjegava u kroničnoj bolesti jetre. U kliničkoj praksi moguća je kombinacija oba antipiretika te njihova alternirajuća (izmjenična) primjena. Ukoliko se uspoređuje učinkovitost, monoterapije ili kombinacije lijekova (paracetamola i ibuprofena), rezultati nisu jednoznačni, međutim, neka istraživanja upućuju kako ibuprofen ima brže djelovanje i dulje djeluje u prva 4 sata, dok je kombinacija lijekova superiornija u odnosu na monoterapiju u snižavanju temperature tijekom 24 sata (35). Dokazana je učinkovita antipireza, ali bez poboljšanja nelagode. Nema sigurnih dokaza da je veća učinkovitost kombinacijske ili izmjenične primjene antipiretika. Potrebna su daljnja istraživanja sigurnosti, učinkovitosti kombinacijske/izmjenične terapije, kao i učinka medikamentozne antipireze za poboljšanje općeg stanja i ublažavanje nelagode djeteta. Stoga stručna društva daju prednost oda-

biru jednog antipiretika ukoliko vrućica dovodi do nelagode djeteta, a ne podržavaju redovnu primjene kombinacije i/ili izmjenične primjene antipiretika. Ukoliko vrućica uzrokuje nelagodu koja traje uz monoterapiju, može se pokušati s izmjeničnom primjenom antipiretika. Fizikalne mjere snižavanja vrućice imaju minimalni učinak (oblozi, kupke), a mogu povećati osjećaj nelagode koji redovito prati vrućicu, stoga se ne preporučuju u rutinskoj primjeni, bez prethodnog davanja antipiretika (31, 32, 36, 37).

IBUPROFEN U OSTALIM STANJIMA

Upotreba ibuprofena u većoj kumulativnoj dozi tijekom snižavanja vrućice u kućnim uvjetima može biti povezana s težim kliničkim tijekom i komplikacijama pneumonije uključivo i empijem (38). Iako istraživanja ne potvrđuju uzročnu povezanost, upućuju kliničara da u respiracijskim infekcijama težeg kliničkog tijeka primijeni dodatnu dijagnostičku obradu.

Upotreba ibuprofena u cističnoj fibrozi i pratećim infekcijama omogućava kontrolu upalne reakcije imunološkog sustava i brže rješavanje infekcija što je potvrđeno nizom studija (39).

Ibuprofen treba izbjegavati tijekom primjene acetilsalicilne kiseline (ASA) u liječenju Kawasaki sindroma s obzirom na to da ibuprofen antagonizira antitrombotski učinak ASA (40).

U virusnih infekcija praćenih tvrdokornijom vrućicom česta je upotreba ibuprofena. Najčešće komplikacije vodenih kozica su bronhitis, pneumonija te sekundarne infekcije kože. Istraživanja povezuju primjenu ibuprofena kao antipiretika u djece s varicelama s razvojem komplikacija poput nekrotizirajućeg fasciitisa ili empijama kod pneumonije (41, 42). Iako postoje metodološka ograničenja ovih istraživanja, uputno je pratiti kliničko stanje djeteta uz oprez kod primjene ibuprofena kod pacijenata s vodenim kozicama i pneumonijom.

Prikazi bolesnika sa Steven Johnson sindrom i deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze opisuju i dokazuju i ulogu ibuprofena u pokretanju bolesti (42, 43).

Uobičajena je praksa primijeniti paracetamol ili ibuprofen preventivno prije cijepljenja ili neposredno nakon da bi se izbjegli ili smanjili simptomi povišene tjelesne temperature, bolova na mjestu aplikacije, nemira djeteta i glavobolje. Ovakva praksa može dovesti do manje učinkovitosti cjepiva. Istraživanja ukazuju da se ovaj efekt može umanjiti ili anulirati ako se lijek ne uzima prije cijepljenja i unutar 8 sati od cijepljenja. Paracetamol i ibuprofen različito djeluju na različita cjepiva. Paracetamol smanjuje učinkovitost pneumokoknog cjepiva, dok ibuprofen nema takvo djelovanje, ali nešto smanjuje učinkovitost kod cjepiva za hripavac odnosno tetanus (44). Istraživanja potvrđuju smanjenu imunogenost u preventivnoj primjeni kod konjugiranog cjepiva za Hemofilus influenzae (45). Klinička istraživanja u cilju jasnih kliničkih implikacija ovih opažanja na pacijente još nisu provedena. Prije cijeplje-

nja nije uputno uzimati antipiretike i analgetike, kao ni nakon cijepljenja ako su simptomi izdržljivi, no ukoliko nisu, ibuprofen bi bilo dobro uzeti 8 sati nakon cijepljenja.

Iako ibuprofen ima dobru bubrežnu podnošljivost, studije upućuju na mogućnost akutne bubrežne ozljede posebice u djece koja imaju dehidraciju uslijed akutnog gastroenteritisa ili drugom stanju koje kompromitira glomerularnu filtraciju (46). Potreban je oprez kod primjene ibuprofena kod klinički potvrđene dehidracije. Uputno je prethodno nadoknaditi tekućinu i uspostaviti dobru diurezu.

Nedonoščad s perzistirajućim ductus arteriosusom (PDA) ima veći mortalitet, povećani rizik od plućnog edema, krvarenja i bronhopulmonalne displazije, kao i smanjenje perfuzije i dostave kisika do krajnjih organa (47). Kao rezultat toga, nedonoščad s klinički značajnim PDA trebalo bi tretirati u cilju zatvaranja duktusa. Liječenje PDA u nedonoščadi uključuje konzervativno liječenje samo suportivnom terapijom, farmakološko zatvaranje pomoću COX inhibitora (npr. indometacin, ibuprofen) te kirurško podvezivanje (48). U sustavnim pregledima randomiziranih kliničkih ispitivanja ibuprofen je bio jednako učinkovit kao indometacin u zatvaranju PDA, ali i povezan s nižim rizikom od NEC-a i prolaznom insuficijencijom bubrega te kraćim trajanjem mehaničke ventilacije (49). Doze ibuprofena za zatvaranje PDA je u početku 10 mg/kg, nakon koje slijede dvije dodatne doze od 5 mg/kg, koje se daju u intervalima od 24 sata. Ibuprofen se može primijeniti i oralno, kao jeftinija i jednostavnija varijanta u odnosu na intravenski pripravak (49). Ne preporučuje se profilaktička upotreba COX inhibitora za smanjenje učestalosti PDA.

Febrilne konvulzije (FK) su najčešći neurološki poremećaj dječadi i male djece, a javljaju se u 2 do 4 % djece mlađe od pet godina. FK su dobno ovisne s jakom genetskom predispozicijom. Iako su često zastrašujući za roditelje, FK uglavnom su benigna pojava i povezani su s niskim rizikom od buduće epilepsije. Otprilike jedna trećina djece će imati rekurentne FK tijekom ranog djetinjstva, a rizik je povećan u vezi s određenim kliničkim značajkama, uključujući mladu dob, nisku temperaturu pri pojavi prvog napadaja, obiteljsku povijest FK i abnormalni razvoj u vrijeme prvog napadaja. Iako je specifična patogeneza FK-a nejasna, obično se prihvaća da su uzrokovane okolišem (infekcija i vrućica) i genetskim predispozicijama (50). Liječenje antipireticima ne utječe na stopu ponavljanja febrilnih napadaja u sljedećim epizodama vrućice (51). Postoji nekoliko mogućih fizioloških razloga zašto antipiretici ne mogu spriječiti febrilne napadaje. Antipiretici olakšavaju gubitak topline, ali ne usporavaju povišenje temperature niti snižavaju temperaturni prag za konvulzije tijekom početne faze vrućice koja izaziva napadaj (51).

Glavobolja je jedan od najčešćih simptoma u neuropedijatriji. Od svih glavobolja oko 40% su tenzijske, oko 28% migrenske, a od sekundarnih osobito su opasne one koje su

posljedica tumora, krvarenja ili arterio-venskih malformacija. U akutnom napadaju migrene kod djece koriste se najčešće analgetici paracetamol 15 mg/kg (max 1g), ibuprofen 10 mg/kg (maksimalno 400-600 mg 3-4x dnevno), uz dobru hidraciju i odmor te u djece starije od 12 godina i nazalni sprej sumatriptan (52).

ZAKLJUČAK

Ibuprofen je u širokoj upotrebi u pedijatrijskoj populaciji. Koristi se najčešće kao antipiretik u vrućici s izvrsnim terapijskim odgovorom te kao analgetik i antireumatik. Osim učinkovitosti, ima i dobar sigurnosni profil. Primjena u antipirezi različitih infektivnih bolesti težeg kliničkog tijeka dovela je do saznanja o mogućoj uzročnoj vezi između lijeka i komplikacija. Iako metodološki neusklađene, primjena ibuprofena povezuje se s razvojem nekrotizirajuće upale mekog tkiva kože u tijeku varicela, kao i s razvojem empijem pluća (38, 41, 42). Za djecu od 3 mjeseca života do 8 godina najprikladnije su tekuće formulacije (oralne suspenzije). Iako se naglašava važnost provođenja većih randomiziranih istraživanja kako bi se utvrdila uzročna povezanost ibuprofena s razvojem komplikacija tijekom infektivnih bolesti, ibuprofen je, pravilno upotrijebljen, trenutno jedan od najsigurnijih lijekova za primjenu u pedijatrijskoj dobi.

LITERATURA

- Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 2009;17(6):275-342.
- Barbagallo M, Sacerdote P. Ibuprofen in the treatment of children's inflammatory pain: a clinical and pharmacological overview. *Minerva Pediatr*. 2019;71(1):82-99.
- Lee EJ, Williams K, Day R, Graham G, Champion D. Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;19(5):669-74.
- Rainsford KD, Bjarnason I. NSAIDs: take with food or after fasting? *J Pharm Pharmacol*. 2012;64(4):465-9.
- Vilenchik R, Berkovitch M, Jossifoff A, Ben-Zvi Z, Kozar E. Oral versus rectal ibuprofen in healthy volunteers. *J Popul Ther Clin Pharmacol J Ther Popul Pharmacol Clin*. 2012;19(2):e179-186.
- Lesko SM, Mitchell AA. Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics*. 1997;100(6):954-7.
- Argentieri J, Morrone K, Pollack Y. Acetaminophen and Ibuprofen overdose. *Pediatr Rev*. 2012;33(4):188-9.
- Krause I, Cleper R, Eisenstein B, Davidovits M. Acute renal failure, associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in healthy children. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2005;20(9):1295-8.
- 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;147(2):233-8.
- Ledford DK, Wenzel SE, Lockey RF. Aspirin or other nonsteroidal inflammatory agent exacerbated asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):653-7.
- 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;29(12):2716-23.
- Sherbash M, Furuya-Kanamori L, Nader JD, Thalib L. Risk of wheezing and asthma exacerbation in children treated with paracetamol versus ibuprofen: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):72.
- Sordillo JE, Scirica CV, Rifas-Shiman SL, et al. Prenatal and infant exposure to acetaminophen and ibuprofen and the risk for wheeze and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):441-8.
- HALMED. Nurofen, sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Nurofen-Forte-za-djecu-200-mg-5-ml-oralna-suspenzija-s-okusom-jagode/12933/>. Pristupljeno 16.06.2024.
- Hall RW, Anand KJS. Pain management in newborns. *Clin Perinatol*. 2014;41(4):895-924.
- Persad E, Pizarro AB, Bruschettini M. Non-opioid analgesics for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;4(4):CD015179.
- Drugs and Lactation Database, (LactMed®). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500986/>. Pristupljeno 16.06.2024.
- Yaksh TL, Dirig DM, Malmberg AB. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Invest*. 1998;16(7):509-27.
- Poddighe D, Brambilla I, Licari A, Marseglia GL. Ibuprofen for Pain Control in Children: New Value for an Old Molecule. *Pediatr Emerg Care*. 2019;35(6):448-53.
- Clark E, Plint AC, Correll R, Gaboury I, Passi B. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics*. 2007;119(3):460-7.
- Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131(3):e964-999.
- Bertin L, Pons G, d'Athis P, et al. A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fundam Clin Pharmacol*. 1996;10(4):387-92.
- de Sévaux JH, Damoiseaux RA, van de Pol AC, et al. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;8(8):CD011534.
- Ashley PF, Parekh S, Moles DR, Anand P, MacDonald LCI. Preoperative analgesics for additional pain relief in children and adolescents having dental treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(8):CD008392.
- McIntyre GT, McIntyre GM. Teething troubles? *Br Dent J*. 2002;192(5):251-5.
- Segerdahl M, Warrén-Stomberg M, Rawal N, Brattwall M, Jakobsson J. Children in day surgery: clinical practice and routines. The results from a nation-wide survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(6):821-8.
- Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2022;74(4):553-69.
- Kermond S, Fink M, Graham K, Carlin JB, Barnett P. A randomized clinical trial: should the child with transient synovitis of the hip be treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs? *Ann Emerg Med*. 2002;40(3):294-9.
- Weiser P. Approach to the patient with noninflammatory musculoskeletal pain. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(2):471-92.
- Morrison SF, Nakamura K. Central neural pathways for thermoregulation. *Front Biosci Landmark Ed*. 2011;16(1):74-104.
- Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011;127(3):580-7.
- Fever in under 5s: assessment and initial management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Nov 26. PMID: 31891472.
- Doria M, Careddu D, Iorio R, et al. Paracetamol and Ibuprofen in the Treatment of Fever and Acute Mild-Moderate Pain in Children: Italian Experts' Consensus Statements. *Child Basel Switz*. 2021;8(10).
- Ward MA. Up to Date. Fever in infants and children : pathophysiology and magement. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/>

- fever-in-infants-and-children-pathophysiology-and-management?source=autocomplete&index=0~1&search=fever#
35. Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1302.
 36. Doria M, Careddu D, Iorio R, et al. Paracetamol and Ibuprofen in the Treatment of Fever and Acute Mild-Moderate Pain in Children: Italian Experts' Consensus Statements. *Child Basel Switz*. 2021;8(10).
 37. McCullough HN. Acetaminophen and ibuprofen in the management of fever and mild to moderate pain in children. *Paediatr Child Health*. 1998;3(4):246–50.
 38. Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. *J Pediatr*. 2016;175:47-53.e3.
 39. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD001505.
 40. Gengo FM, Rubin L, Robson M, et al. Effects of ibuprofen on the magnitude and duration of aspirin's inhibition of platelet aggregation: clinical consequences in stroke prophylaxis. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(1):117–22.
 41. 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;77(12):1295–311.
 42. Ziesenitz VC, Welzel T, van Dyk M, Saur P, Gorenflo M, van den Anker JN. Efficacy and Safety of NSAIDs in Infants: A Comprehensive Review of the Literature of the Past 20 Years. *Paediatr Drugs*. 2022;24(6):603–55.
 43. Pankey AN, Chandar A, Isaacson G. Safety of Ibuprofen in Children With G6PD Deficiency: A Systematic Review. *The Laryngoscope*. 2022;132(6):1300–5.
 44. Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N, Lefebvre B, De Wals P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. *Vaccine*. 2015;33(23):2684–9.
 45. Falup-Pecurariu O, Man SC, Neamtu ML, et al. Effects of prophylactic ibuprofen and paracetamol administration on the immunogenicity and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugated vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPa-combined vaccines in children: An open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Hum Vaccines Immunother*. 2017;13(3):649–60.
 46. Shao QH, Yin XD, Liu HX, Zhao B, Huang JQ, Li ZL. Kidney Injury Following Ibuprofen and Acetaminophen: A Real-World Analysis of Post-Marketing Surveillance Data. *Front Pharmacol*. 2021;12:750108.
 47. Rudolph AM. The changes in the circulation after birth. Their importance in congenital heart disease. *Circulation*. 1970;41(2):343–59.
 48. Ngo S, Profit J, Gould JB, Lee HC. Trends in Patent Ductus Arteriosus Diagnosis and Management for Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2017;139(4).
 49. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2(2):CD003481.
 50. Tiwari A, Meshram RJ, Kumar Singh R. Febrile Seizures in Children: A Review. *Cureus*. 2022;14(11):e31509.
 51. Hashimoto R, Suto M, Tsuji M, et al. Use of antipyretics for preventing febrile seizure recurrence in children: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(4):987–97.
 52. Chiang CC, Fang X, Horvath Z, et al. Simultaneous Comparisons of 25 Acute Migraine Medications Based on 10 Million Users' Self-Reported Records From a Smartphone Application. *Neurology*. 2023;101(24):e2560–70.

SUMMARY

Use of ibuprofen in pediatric population

Blaženka Kljaić Bukvić, Radenka Kuzmanić Šamija, Silvije Šegulja

Fever is a common clinical issue, causing concern for parents and being the most frequent reason for visits to pediatricians and pediatric emergency services. Pain accompanies children in various pathological conditions during their growth. Although the importance of pain perception and the use of analgesics is emphasized, pain in the pediatric population is still insufficiently recognized, unlike fever. Ibuprofen is one of the most commonly used medications in the pediatric population, indicated for reducing fever, as well as relieving pain and inflammation in various diseases. The pharmacological properties of ibuprofen indicate a good safety profile with effective results, contributing to its widespread use. The most commonly expected adverse reactions, considering the mechanism of action, such as gastrointestinal bleeding, are rare in children. In a healthy child, there are no adverse effects on the kidneys; however, in conditions of dehydration or kidney disease, fluid volume should be replenished before administering ibuprofen. Given its broad application during fever caused by infection, some conditions are associated with more severe clinical skin and respiratory infections. It is also linked to exacerbations of asthma and a higher risk of asthma if used during pregnancy and the early years of life. This potential association requires additional research to be methodologically confirmed. Therefore, in this paper, through a literature review, we present the effectiveness and safety of ibuprofen use in the pediatric population in various pathological condition.

Key words: IBUPROFEN; ANALGESIA; ANTIPYRESIS; ANTI-INFLAMMATORY EFFECT