

Систематический обзор исследований безопасности и эффективности терапии лихорадки у детей и взрослых метамизолом натрия

А.Г. Малявин¹, С.Л. Бабак², А.А. Заплатников³, В.А. Булгакова^{4,5}, М.Ю. Гарусова^{✉6}, М.Д. Илюхина⁷

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²Научно-образовательный институт клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

⁶ООО «Опелла Хелскеа», Москва, Россия;

⁷ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Систематический анализ существующих публикаций из доступных научных баз данных (PubMed, Cochrane, eLibrary) за период с 2018 по 2023 г. терапии лихорадки у детей и взрослых метамизолом натрия (МН).

Материалы и методы. Проведен систематический анализ научных публикаций по изучению эффективности и безопасности терапии лихорадки у взрослых и детей МН по сравнению с нестероидными противовоспалительными препаратами. В анализ включено 6 рандомизированных клинических исследований с участием 884 пациентов (101 взрослого и 783 детей).

Результаты. Во всех исследованиях продемонстрировано, что МН является эффективным средством купирования лихорадки у детей и взрослых при его кратковременном использовании. Эффективность МН по снижению температуры тела в диапазоне 1,5–6,0 ч после приема внутрь превосходит таковую от парацетамола, ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты и не уступает по эффективности нимесулиду и пропифеназолу. Показано, что терапия лихорадки МН является более безопасной стратегией по сравнению с другими нестероидными противовоспалительными препаратами, поскольку не обладает клинически значимыми рисками раздражения слизистой оболочки желудка, развития желудочно-кишечных кровотечений и эрозий. Установлено, что терапевтические дозы МН не приводят к повышению артериального давления, а в ряде случаев способствуют гипотензивному эффекту, особенно при лихорадке у взрослых коморбидных пациентов с артериальной гипертензией.

Заключение. МН является эффективным средством для купирования лихорадки у детей и взрослых.

Ключевые слова: метамизол натрия, лихорадка, безопасность, жаропонижающие средства, антипиретический эффект, нестероидные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Малявин А.Г., Бабак С.Л., Заплатников А.А., Булгакова В.А., Гарусова М.Ю., Илюхина М.Д. Систематический обзор исследований безопасности и эффективности терапии лихорадки у детей и взрослых метамизолом натрия. Терапевтический архив. 2025;97(1):71–79. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203101

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Лихорадка – это симптом, который сопровождается большинством инфекционных и некоторые неинфекционные болезни и развивается под влиянием пирогенов, изменяющих процесс терморегуляции в гипоталамусе [1]. Основной причиной лихорадки являются вирусные и бактериальные инфекции [2]. Вирусные лихорадки чаще всего кратковременны: сохраняются 2–3 дня; при гриппе, аденовирусной инфекции могут продолжаться до 7 дней [3]. Бактериальные лихорадки обычно длятся более 3 дней и не прекращаются без лечения [4]. Лихорадка может быть единственным симптомом в течение первых 24 ч до клинических проявлений инфекции (насморк, кашель, жидкий стул и т.д.) [5].

Несмотря на то что лихорадка считается защитным механизмом организма против инфекции, так как многие микроорганизмы хуже размножаются в условиях высокой температуры тела (T) [6], повышение T до 40°C может привести к повреждению и нарушению функции органов [7]. При значительном повышении T начинают преобладать отрицательные эффекты лихорадки: ускоряется метаболизм, потребление кислорода и выделение углекислого газа, усиливаются потери жидкости, возникает дополнительная нагрузка на сердце и легкие [8].

Клинически лихорадка определяется как устойчивое повышение T свыше 38°C и часто сопровождается головной болью, слабостью и/или потерей аппетита [9]. Повышение T более опасно для детей в возрасте до 3 мес, лихо-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Гарусова Марина Юрьевна – менеджер по взаимодействию с научным сообществом и медицинским проектам ООО «Опелла Хелскеа». E-mail: marina.garusova@sanofi.com

Малявин Андрей Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Бабак Сергей Львович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины

✉Marina Yu. Garusova. E-mail: marina.garusova@sanofi.com; ORCID: 0009-0005-7386-8788

Andrey G. Malyavin. ORCID: 0000-0002-6128-5914

Sergei L. Babak. ORCID: 0000-0002-6571-1220

A systematic review on the safety and efficacy of metamizole sodium as a therapy for the treatment of fever in children and adults

Andrey G. Malyavin¹, Sergei L. Babak², Andrey L. Zaplatnikov³, Vilya A. Bulgakova^{4,5}, Marina Yu. Garusova⁶, Mariya D. Ilyukhina⁷

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Semashko Research Institute of Clinical Medicine of the Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

⁶Opella Healthcare LLC, Moscow, Russia;

⁷Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To systematically analyze existing publications from available scientific databases (PubMed, Cochrane, eLibrary) for the period from 2018 to 2023 on the treatment of fever in children and adults with metamizole sodium (MS).

Materials and methods. A systematic review of scientific publications on the efficacy and safety of MS therapy for fever in adults and children compared to non-steroidal anti-inflammatory drugs was conducted. Six randomized clinical trials involving 884 patients (101 adults and 783 children) were included in the analysis.

Results. In all studies, MS has been demonstrated to be effective in reducing fever in both children and adults when used for short-term therapy. MS is superior to paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylic acid and not inferior to nimesulide and propacetamol in terms of effectiveness in reducing body temperature between 1.5 and 6.0 hours after oral intake. It has been shown that treatment of fever with MS is a safer strategy compared to other non-steroidal anti-inflammatory drugs, as it has no clinically significant risks of gastric mucosal irritation, development of gastrointestinal bleeding and erosions. It has been established that therapeutic doses of MS do not lead to an increase in blood pressure, and in some cases contribute to hypotensive effect, especially in fever in adult comorbid patients with arterial hypertension.

Conclusion. MS is an effective treatment for fever in children and adults.

Keywords: metamizole sodium, fever, safety, antipyretic agents, antipyretic effect, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Malyavin AG, Babak SL, Zaplatnikov AL, Bulgakova VA, Garusova MYu, Ilyukhina MD. A systematic review on the safety and efficacy of metamizole sodium as a therapy for the treatment of fever in children and adults. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(1):71–79. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203101

радка может значительно ухудшать состояние взрослых и детей с хроническими заболеваниями [8].

В 70% случаев при лихорадке врачи назначают жаропонижающие средства [10], к которым относятся ацетилсалициловая кислота (АСК), парацетамол (ацетаминофен), ибупрофен и др. АСК – эффективный хорошо известный антипиретик, который оказывает действие посредством блокады циклооксигеназы. АСК разрешена к использованию у взрослых и подростков старше 15 лет, у детей применение ограничено из-за случаев возникновения синдрома Рея [11]. В педиатрической практике наиболее востребованы парацетамол и ибупрофен, которые разрешены к применению уже с 3-месячного возраста [12–14]. Считается, что парацетамол действует центрально и обладает более выраженным жаропонижающим эффектом за счет блокады синтеза простагландинов в головном мозге. Однако есть достоверные данные о нефро- и гепатотоксичности при использовании парацетамола в высоких дозах [11, 15]. Например, после приема парацетамола в стандартной дозе 4 г/сут в течение 2–3 нед часто наблюдается повышение

активности аланинаминотрансферазы примерно в 3 раза по сравнению с нормальным уровнем [16].

Еще одним широко используемым средством для купирования лихорадки является метамизол натрия – МН (или анальгин), известный с начала XX в. МН – производное пиразолона, является эффективным жаропонижающим средством [17]. МН в зарегистрированных на рынке лекарственных формах разрешен в соответствии с инструкцией по медицинскому применению к использованию у взрослых и детей (в возрасте от 3 мес в дозе 15 мг/кг) при болевом синдроме различного генеза и лихорадке на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний [18].

До настоящего времени существуют серьезные разногласия по поводу безопасности МН, однако в ряде исследований показано, что эти риски преувеличены [19]. Так, благодаря сравнительной оценке безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на основании эпидемиологических данных выявлено, что риск смерти от краткосрочной терапии МН ниже, чем от терапии парацетамолом (примерно в 7 раз), ниже, чем от

Информация об авторах / Information about the authors

Заплатников Андрей Леонидович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова, проф. каф. педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО

Булгакова Вилия Ахтямовна – д-р мед. наук, зав. отд. научно-информационного развития Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», проф. каф. факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Илюхина Мария Денисовна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Andrey L. Zaplatnikov. ORCID: 0000-0003-1303-8318

Vilya A. Bulgakova. ORCID: 0000-0003-4861-0919

Mariya D. Ilyukhina. ORCID: 0009-0001-2265-4107

терапии АСК, и в 23 раза ниже, чем от терапии диклофенаком [20]. Однако после сообщений об агранулоцитозе регистрация МН была отозвана во многих странах Европы [21]. Тем не менее в 2018 г. Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency), проведя анализ научных данных с учетом несоответствия информации о безопасности МН и его широком использовании во многих странах – членах Европейского Союза для терапии сильной боли и лихорадки, разрешило для кратковременного лечения сильной боли и лихорадки назначение МН как хорошо изученного средства, имеющего благоприятный профиль эффективности и безопасности. Случаи агранулоцитоза и анафилактического шока при применении МН считаются крайне редкими. Вот почему по состоянию на ноябрь 2024 г. МН зарегистрирован в большинстве стран – членов Евросоюза: Австрии, Чехии, Испании, Португалии, Латвии, Германии, Нидерландах, Венгрии, Италии, Польше и других – и разрешен для лечения сильной боли и лихорадки, которые невозможно контролировать с помощью других методов лечения [22, 23].

В трех исследованиях «случай-контроль» изучена связь между применением МН и развитием апластической анемии. Ассоциации не установлено – отношение шансов (ОШ) составило от 0,5 (95% доверительный интервал – ДИ [0,3–0,9]) до 1,6 (95% ДИ [0,6–4,4]) [24–26]. По данным метаанализа 79 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включавших почти 4 тыс. пациентов, не зарегистрировано ни одного случая агранулоцитоза на фоне краткосрочного применения МН (менее 2 нед) [21]. В исследовании, проведенном в странах Латинской Америки, общий показатель частоты развития агранулоцитоза, в том числе на фоне применения МН, составил 0,38 случая на 1 млн человеко-лет. МН не ассоциирован с достоверно повышенным риском развития агранулоцитоза (ОШ 2,4, 95% ДИ [0,8–6,7]) [27]. В пяти исследованиях «случай-контроль» оценивалась вероятность возникновения желудочно-кишечного кровотечения [28–32], по результатам четырех работ выявлен статистически значимо повышенный риск для МН в сравнении с плацебо. Этот риск по общим данным был ниже, чем для АСК и других НПВП, и несколько выше, чем для парацетамола. Так, ОШ для МН составило [1,4–2,7], парацетамола [0,6–1,5], АСК [1,8–8,0], ибупрофена [1,3–4,1], напроксена [2,1–10,0] и диклофенака [1,3–7,9] [17].

В систематическом обзоре S. Andrade и соавт. (2016 г.), в который включили 22 эпидемиологических исследования преимущественно с участием взрослых пациентов, не выявлено различий в зарегистрированных нежелательных явлениях (НЯ) между МН и плацебо, парацетамолом или другими НПВП. В анализ вошли данные 66 495 пациентов, 33 250 из которых принимали МН. Отдельно проанализировано влияние препарата на внутриутробное развитие (два популяционных исследования с участием 61 210 новорожденных, чьи матери принимали МН в период беременности) и риск онкозаболеваний у детей (популяция исследования – 402 ребенка до 12 лет) [17].

Таким образом, несмотря на применение МН у пациентов в течение почти 100 лет, соотношение рисков и пользы этой лекарственной формы недостаточно документировано, а информация о НЯ от его применения существенно лимитирована.

Цель исследования – систематический анализ данных по эффективности и безопасности терапии лихорадки у взрослых и детей с использованием МН.

Материалы и методы

Авторы провели систематический обзор научных публикаций за период с 2018 по 2023 г. На I этапе в доступных научных базах данных осуществили поиск работ по эффективности и безопасности применения МН у взрослых пациентов и детей при лихорадке в сравнении с другими НПВП. Использовали следующие источники данных.

1. Кокрановская библиотека – Кокрановский центральный реестр контролируемых испытаний (The Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL): www.thecochranelibrary.com.

2. Библиографическая база данных Национальной медицинской библиотеки США (PubMed): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.

3. Российская научная электронная библиотека (eLibrary): <https://www.elibrary.ru/>.

Для выполнения обзора литературы определены критерии в соответствии со схемой PICO(S) [33]:

- популяция (P): взрослые и дети (в возрасте от 3 мес), обоих полов, с лихорадкой различного генеза;
- интервенция (I): МН (дипирон, аналгин);
- компаратор (C): плацебо, НПВП (ибупрофен, парацетамол, АСК и комбинации НПВП);
- результаты (O): эффективность препаратов интереса: период до статистически/клинически значимого снижения T; число (%) пациентов, у которых наблюдалось статистически и/или клинически значимое снижение T; учитывали данные по безопасности и/или переносимости (количество НЯ и серьезных НЯ);
- вид исследований (S): РКИ эффективности, безопасности и/или переносимости, результаты которых были представлены на русском и английском языках.

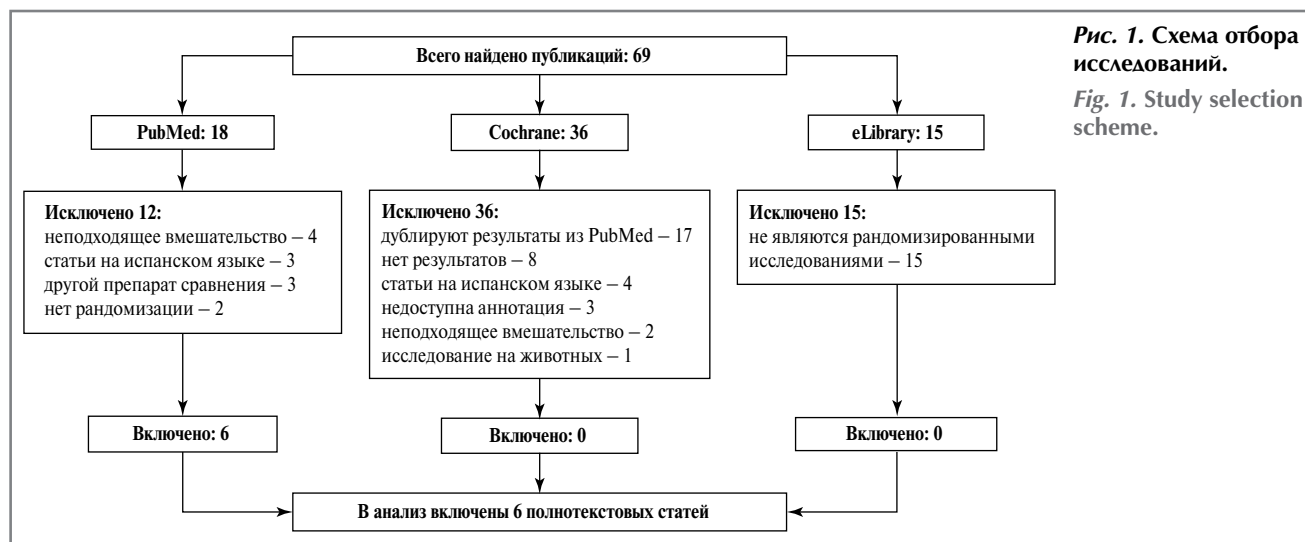
Авторы приняли следующие критерии невключения публикаций в анализ:

- 1) исследования на животных;
- 2) исследования с участием новорожденных;
- 3) РКИ комбинации вмешательств (например, комбинации МН+НПВП, метамизол + опиоидный анальгетик, МН/НПВП + немедикаментозные методы обезболивания);
- 4) статьи с неполной информацией (аннотации, письма в редакцию);
- 5) исследования экономической эффективности лечения, «случай-контроль», когортные и кросс-секционные исследования;
- 6) систематические обзоры и метаанализы;
- 7) тезисы научных съездов, симпозиумов, конгрессов, конференций.

Результаты

Методика отбора исследований отображена в соответствии с критериями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis – предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов) [34].

Таким образом, поисковый запрос в PubMed: (metamizole OR dipyrone) AND (fever) AND ("clinical trial"[Publication Type]) – дал 17 результатов. Запрос: (metamizole OR dipyrone) AND (hyperthermia) AND ("clinical trial"[Publication Type]) – 1 результат. Исключили 12 статей по результатам ознакомления с аннотациями. Поисковый запрос в Cochrane Library: metamizole in Title Abstract Keyword AND fever in Title Abstract Keyword in Trials – дал 12 результатов; запрос "dipyrone in Title Abstract Keyword AND fever in Title Abstract Keyword in Trials" – 24 результата. Среди полученных результатов 17 статей дублировали публикации



из PubMed, остальные исключены согласно критериям невключения. Поисковые запросы в eLibrary: «метамизол лихорадка» и «анальгин лихорадка» дали 7 и 8 результатов соответственно, из которых ни одна публикация не была включена. Общая последовательность отбора публикаций научных исследований для последующего анализа в виде графика отражена на **рис. 1**.

В дальнейший анализ вошло 6 РКИ с участием 884 пациентов (101 взрослого и 783 детей). Общая характеристика включенных в анализ исследований представлена в **табл. 1**. Из-за небольшого количества исследований и разнородности данных провести статистическую обработку результатов не представилось возможным.

МН и ибупрофен

В большинстве исследований антипиретическая активность МН сравнивается с ибупрофеном, при этом на фоне использования этих препаратов отмечена сопоставимая динамика снижения T . В исследовании А. Wong и соавт. (2001 г.) действие МН в лекарственной форме раствор для приема внутрь сравнивали с ибупрофеном или парацетамолом в лекарственной форме таблетки у детей. Авторы отметили, что все исследуемые препараты были эффективны и статистически значимо снижали T (тимпаническую) после приема. В группе МН наблюдали более быстрое снижение T по сравнению с группой ибупрофена: в среднем снижение T на $1,5^{\circ}\text{C}$ зарегистрировано к 103 ± 68 (15–360) мин и 120 ± 83 (15–360) мин соответственно ($p=0,004$). Время нормализации T ($\leq 37^{\circ}\text{C}$) составило 123 ± 71 (15–360) мин и 130 ± 87 (15–360) мин соответственно ($p=0,004$). МН дольше удерживал T в нормальном диапазоне в сравнении с ибупрофеном, через 6 ч после приема лекарственных препаратов значения T в группе МН были статистически значимо ниже ($p=0,004$). Отмечено, что МН приводил к статистически значимо большему снижению T в период от 1,5 до 6 ч: от $-1,52$ до $1,82^{\circ}\text{C}$ в сравнении с диапазоном от $-1,33$ до $1,58^{\circ}\text{C}$ – для ибупрофена ($p=0,004$) [37].

У сопоставимого числа пациентов в группах МН и ибупрофена зарегистрировано снижение T на $1,5^{\circ}\text{C}$: 86 и 83% случаев соответственно. При этом в группе принимающих МН было меньше случаев неэффективности антипиретической терапии (8,6%), чем в группе принимающих ибупрофен (12,4%); неэффективность терапии расценивали как отсутствие снижения T или ее повышение в период наблюдения (**табл. 2, рис. 2**) [37].

В исследовании J. Prado и соавт. (2006 г.), в котором также принимали участие дети, сравнивали эффективность МН при приеме внутрь или внутримышечном введении с ибупрофеном (внутри). Установлено, что T (базальная) у пациентов во всех группах не отличалась статистически значимо на 45, 60, 90 и 120-й минуте после применения препаратов. В среднем снижение T происходило на $0,5^{\circ}\text{C}$ на 45-й минуте и на 1°C через 2 ч. Авторы заключили, что эффективность исследуемых препаратов была сопоставимой [39].

А. Magni и соавт. (2011 г.) провели исследование с участием детей, в ходе которого сравнили эффективность пероральных форм МН и ибупрофена. В исследовании выделено 2 подгруппы пациентов: с умеренной ($38,0$ – $39,0^{\circ}\text{C}$) и высокой лихорадкой ($39,1$ – $40,3^{\circ}\text{C}$). В ходе наблюдения T (аксиллярная) снижалась у больных в обеих группах ($p=0,001$). Жаропонижающий эффект развивался через 10 мин и был более выраженным у пациентов с высокой лихорадкой. У больных, получавших МН, антипиретический эффект сохранялся до 3 ч (**рис. 3**) [40].

МН и парацетамол

V. Ajaonkar и соавт. (1988 г.) сравнивали эффективность пероральных форм МН и парацетамола у взрослых пациентов с тифозной лихорадкой ($n=25$). Авторы установили, что оба препарата статистически значимо снижали T . МН имел преимущество перед парацетамолом по скорости развития антипиретического эффекта: после приема МН разница между исходными показателями T была статистически значимой уже через 30 мин ($p<0,05$), тогда как после приема парацетамола – через 1 ч ($p<0,05$). В группе МН зарегистрировано более выраженное снижение T в период 60–150 мин после приема препарата. Через 6 ч после приема препарата T у пациентов в группе МН в среднем снизилась с $39,55 \pm 0,14$ до $37,71 \pm 0,30^{\circ}\text{C}$ и продолжала снижаться, тогда как у пациентов в группе парацетамола через 5,5 ч T стала возрастать. Площадь под кривой «время – температура» (AUC) для МН составила $148^{\circ}\text{C} \times \text{ч}$, что было статистически значимо больше, чем для парацетамола – $128^{\circ}\text{C} \times \text{ч}$ ($p<0,05$); **рис. 4** [36].

В РКИ А. Wong и соавт. (2001 г.) также проводили сравнение эффективности МН и парацетамола. В группах пациентов, получавших ибупрофен или МН, нормализацию T (тимпанической) наблюдали в 78 и 82% случаев соответственно, что было выше, чем в группе пациентов, получавших парацетамол (68%; $p=0,004$). Через 4–6 ч сред-

Таблица 1. Общая характеристика исследований
Table 1. General characteristics of studies

Авторы, год	Дизайн	Популяция	Конечные точки	Вмешательство
M. Reiner и соавт. (1984 г.) [35]	Двойное слепое перекрестное РКИ	18 стационарных взрослых пациентов с <i>T</i> (аксиллярной) выше 38°C в возрасте 42–87 лет	Число пациентов, у которых наблюдали нормализацию <i>T</i> ($\leq 37^{\circ}\text{C}$) на 30, 60, 90, 180, 240 и 360-й минуте	Нимесулид 100 мг внутрь; АСК 500 мг внутрь; МН 500 мг внутрь
V. Ajaonkar и соавт. (1988 г.) [36]	Двойное слепое РКИ	53 взрослых пациента (мужчины) с брюшным тифом и лихорадкой выше 38,5°C (измерения проводились ректально, 2 раза с интервалом 30 мин)	Снижение <i>T</i> в период до 6 ч, измерения проводились каждые 30 мин	МН 500 мг внутрь; парацетамол 500 мг внутрь
A. Wong и соавт. (2001 г.) [37]	Межнациональное межрасовое многоцентровое проспективное двойное слепое РКИ в параллельных группах с использованием одной пероральной дозы	628 детей с лихорадкой в возрасте от 6 мес до 6 лет	Число пациентов, у которых наблюдали снижение тимпанической <i>T</i> как минимум на 1,5°C в период до 6 ч	МН 15 мг/кг внутрь; парацетамол 12 мг/кг внутрь; ибупрофен 5–10 мг/кг внутрь
V. Gozzoli и соавт. (2004 г.) [38]	Открытое РКИ	30 взрослых пациентов с <i>T</i> 38,5°C и выше, получавших анальгоседацию и искусственную вентиляцию легких	Снижение <i>T</i> (ректальной или температуры в легочной артерии, измеренной с помощью датчика) через 60, 120, 180, 240 мин	МН 16 мг/кг внутривенно; пропациетамол 30 мг/кг внутривенно; внешнее охлаждение
J. Prado и соавт. (2006 г.) [39]	Простое слепое РКИ	75 детей в возрасте от 6 мес до 6 лет с лихорадкой (ректальная температура: от 38,3 до 39,8°C)	Снижение <i>T</i> через 30, 45, 60, 90 и 120 мин	МН 15 мг/кг внутрь; МН 15 мг/кг внутримышечно; ибупрофен 10 мг/кг внутрь
A. Magni и соавт. (2011 г.) [40]	Открытое РКИ	80 детей с лихорадкой в возрасте от 6 мес до 8 лет с исходной аксиллярной температурой от 38,0 до 40,3°C	Снижение <i>T</i> через 120, 180, 240, 300, 360, 420 и 480 мин	МН 15 мг/кг внутрь; ибупрофен 10 мг/кг внутрь

няя *T* у пациентов в группе МН была существенно ниже, чем в других группах, что подтверждает более длительное действие препарата. Однако в случае ответа на терапию достижение нормотермии в группе парацетамола происходило относительно быстро, сопоставимо с группой получавших МН: через 109±77 (15–360) мин зарегистрировали снижение *T* на 1,5°C, а через 118±80 (15–360) мин – нормализацию *T* (см. табл. 2). Отмечено, что МН приводил к статистически значимо большему снижению *T* в период от 1,5 до 3 ч: от -1,52 до -1,82°C в сравнении с диапазоном, от -1,33 до -1,52°C – для парацетамола ($p=0,004$); рис. 5 [37].

В исследовании V. Gozzoli и соавт. (2004 г.) у взрослых пациентов с лихорадкой сравнивали эффективность внутривенного болюсного введения МН или пропациетамола с внешним охлаждением ($n=10$ в каждой группе) в отношении снижения *T*, снижения уровня провоспалительных факторов в крови и нормализации метаболических показателей. В качестве внешнего охлаждения использовали охлаждающее одеяло (Bair Hugger™, Augustine Medical,

Таблица 2. Эффективность МН в сравнении с парацетамолом и ибупрофеном у детей (адаптировано из: A. Wong и соавт. [37])
Table 2. Efficacy of metamizole sodium (MS) compared with paracetamol and ibuprofen in children (adapted from: A. Wong et al. [37])

Лекарственное средство внутри, мг/кг	Снижение <i>T</i> , абс. (%) на 1,5°C	Снижение <i>T</i> , абс. (%) <37,5°C	Не достигнут эффект, абс. (%)
МН – 15 ($n=209$)	179 (86,0)	171 (82,0)*	18 (8,6)
Парацетамол – 12 ($n=210$)	162 (77,0)	143 (68,0)	31 (15,0)
Ибупрофен – 5–10 ($n=209$)	173 (83,0)	163 (78,0)*	26 (12,4)

*Здесь и далее на рис. 2: $p=0,004$ в сравнении с парацетамолом.

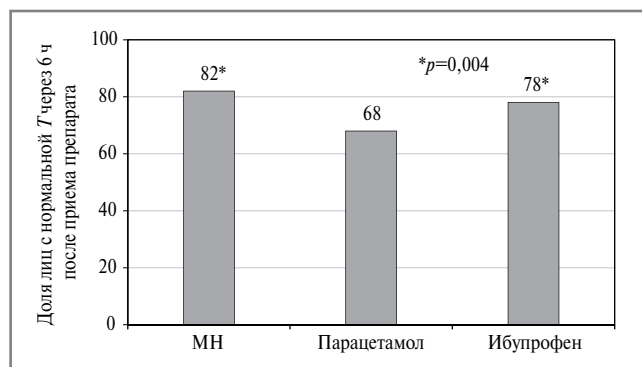


Рис. 2. Доля пациентов, достигших нормальной T после приема антипиретических средств, % (адаптировано из: A. Wong и соавт. [37])

Fig. 2. Proportion of patients achieving normal body temperature after antipyretic treatment, % (adapted from: A. Wong et al. [37])

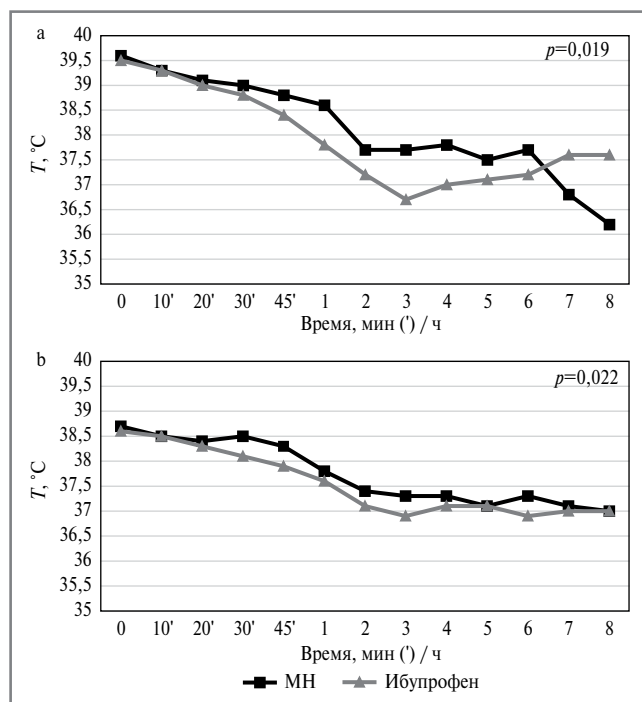


Рис. 3. Жаропонижающее действие однократной дозы МН в сравнении с ибупрофеном в динамике (адаптировано из: A. Magni и соавт. [40]): а – в группе с высокой лихорадкой; $p=0,019$; б – в группе с умеренным повышением T ; $p=0,022$. Значения p приведены для значений через 3 ч.

Fig. 3. Antipyretic effect of a single dose of MS compared with ibuprofen in dynamics (adapted from: A. Magni et al. [40]): а – in the group with high fever; $p=0,019$; б – in the group with moderate increase in body temperature; $p=0,022$. The p values are given for values after 3 h.

Иден-Прейри, Миннесота, США), компрессы с ледяной водой и пакеты со льдом, укрывающие большую часть поверхности тела. У пациентов из всех групп T существенно снизилась через 2 ч после вмешательства, а через 4 ч не было статистически межгрупповых значимых различий показателей. Зарегистрировано снижение T в группе МН на $0,9^{\circ}\text{C}$ (95% ДИ [0,5–1,2]), в группе принимавших пропа-

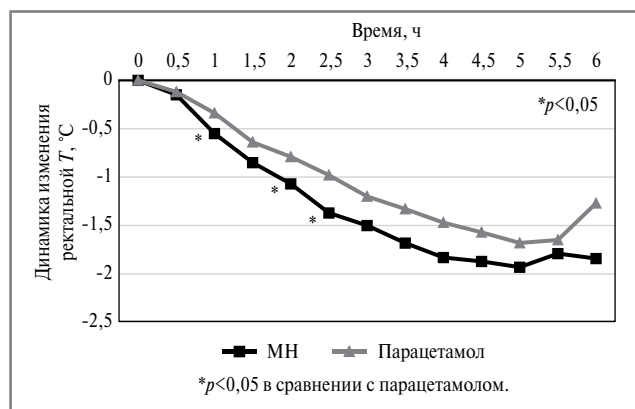


Рис. 4. Жаропонижающее действие МН в сравнении с парацетамолом в динамике (адаптировано из: V. Ajgaonkar и соавт. [36]).

Fig. 4. Antipyretic effect of MS compared with paracetamol in dynamics (adapted from: V. Ajgaonkar et al. [36]).

цетамол – на $0,5^{\circ}\text{C}$ (95% ДИ [0,2–0,8]), в группе внешнего охлаждения – на $0,6^{\circ}\text{C}$ (95% ДИ [0,4–0,8]). У пациентов из группы МН отмечены более низкие показатели T , однако ни в одной из временных точек различия не были статистически значимыми [38].

МН, АСК и нимесулид

М. Reiner и соавт. (1984 г.) провели одно из самых первых исследований МН с участием взрослых пациентов ($n=18$), в ходе которого сравнили антипиретическую эффективность нимесулида, АСК и МН в лекарственной форме капсулы для приема внутрь. Установлено, что после приема каждого из трех препаратов происходило быстрое и статистически значимое снижение показателей T (аксиллярной) – для всех групп пациентов в период от 30 до 360 мин в сравнении с исходными параметрами ($p<0,05$). Согласно результатам наблюдений МН не отличался по эффективности от нимесулида ($p>0,05$ между группами во всех временных точках) и превосходил АСК через 240 мин ($p=0,018$) и 360 мин ($p=0,44$); табл. 3 [35].

Обзор безопасности МН

Данные по безопасности МН у детей в лекарственной форме раствора для приема внутрь представлены в исследовании A. Wong и соавт. (2001 г.), в котором авторы оценили общую частоту возникновения НЯ, частоту артериальной гипертензии (АГ) и частоту НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как рвота, диарея, боль в животе. Авторы отметили, что назначение МН приводило к самой высокой общей частоте НЯ (14,3% в сравнении с 9,04% в группе парацетамола и 10,5% в группе ибупрофена). Несколько чаще регистрировали НЯ со стороны ЖКТ, не выявили повышения артериального давления (АД), не было статистически значимых различий в частоте НЯ (табл. 4). Исследователи подчеркивают, что МН приводил к достоверному снижению АД до 10 мм рт. ст. в среднем, в связи с чем препарат не рекомендуется использовать у гемодинамически нестабильных пациентов [37].

В исследованиях М. Reiner и соавт. ($n=18$), V. Ajgaonkar и соавт. ($n=53$), J. Prado и соавт. ($n=75$) отметили хорошую переносимость МН и других исследуемых лекарственных препаратов [35, 36, 39]. В исследовании A. Magni и соавт. (2011 г.) с участием 80 пациентов зарегистрировали пять НЯ (6,3%), три из них – в группе МН: два НЯ соответство-

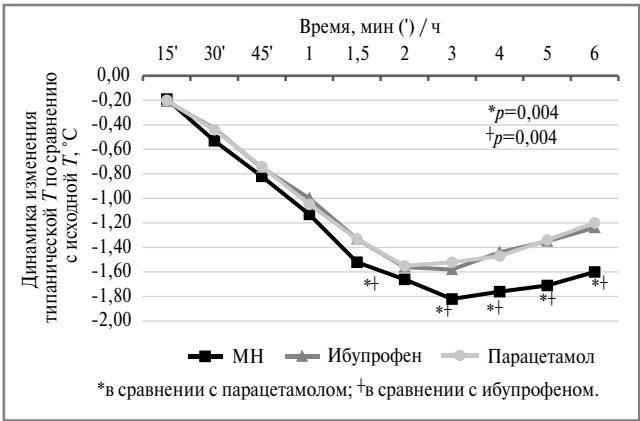


Рис. 5. Жаропонижающее действие МН в сравнении с ибупрофеном и парацетамолом в динамике (адаптировано из: A. Wong и соавт. [37]).

Fig. 5. Antipyretic effect of MS compared with ibuprofen and paracetamol in dynamics (adapted from: A. Wong et al. [37]).

вали критериям серьезного нежелательного явления и потребовали госпитализации, но были вызваны основным заболеванием на момент обращения, связь с исследуемым препаратом не установлена, для третьего НЯ (гипотермии) связь охарактеризована как «возможная» [40].

Обсуждение

В рамках данного исследования проведен систематический обзор РКИ эффективности и безопасности применения МН для терапии лихорадки у взрослых и детей. В результате систематического поиска отобрано 6 РКИ. В силу ограниченности и неоднородности данных был выбран нарративный подход в представлении результатов.

На основании проведенного обзора можно заключить, что МН является эффективным антипиретическим средством у детей и взрослых. Его действие начинается уже в 1-й час после приема, максимальная эффективность отмечается к 60–120 мин. Согласно различным данным, жаропонижающий эффект продолжается от 3 до 6 ч и более. Отдельные исследователи отмечают, что МН по максимальному жаропонижающему эффекту значительно превосходит парацетамол и ибупрофен. Зарегистрированное снижение T составляет в среднем от 0,9 до 1,5°C и более [35–40]. При этом МН при пероральном или парентеральном применении обладает сопоставимым антипиретическим эффектом, что представляется клинически привлекательным аспектом, с учетом возможности достижения снижения T без инвазивных процедур [39]. A. Magni и соавт. (2011 г.) установили, что МН был более эффективен в группе детей с высокой лихорадкой и по степени жаропонижающего действия статистически значимо превосходил ибупрофен через 7–8 ч после приема [40].

M. Reiner и соавт. (1984 г.) приводят данные о сопоставимой эффективности МН и нимесулида и превосходстве МН перед АСК [35]. Результаты исследований V. Ajgaonkar и соавт. (1988 г.) и A. Wong и соавт. (2001 г.) подтверждают превосходство МН перед парацетамолом [36, 37]. Так, у сопоставимого числа пациентов в группах МН и ибупрофена зарегистрировано снижение T на 1,5°C – 86 и 83% соответственно, при этом в группе принимающих парацетамол этот показатель составил только 77% [37]. V. Gozzoli и соавт. (2004 г.) отмечают более выраженное снижение T после

Таблица 3. Эффективность МН в сравнении с АСК и нимесулидом у взрослых
(адаптировано из: M. Reiner и соавт. [35])

Table 3. Efficacy of MS compared with acetylsalicylic acid and nimesulide in adults
(adapted from: M. Reiner et al. [35])

Лекарственное средство внутрь, мг	Доля пациентов, у которых T снизилась до 37,0°C и менее после приема препарата, абс. (%)	
	через 240 мин	через 360 мин
Нимесулид – 100 ($n=6$)	8 (44,4)	8 (44,4)
АСК – 500 ($n=6$)	2 (11,1)	2 (11,1)
МН – 500 ($n=6$)	8 (44,4)	7 (38,8)

Таблица 4. Частота НЯ при использовании МН в сравнении с парацетамолом и ибупрофеном у детей
(адаптировано из: A. Wong и соавт. [37])

Table 4. Frequency of adverse events for MS compared with paracetamol and ibuprofen in children
(adapted from: A. Wong et al. [37])

Тип НЯ	Лекарственное средство, абс. (%)		
	МН ($n=209$)	парацетамол ($n=210$)	ибупрофен ($n=209$)
Общая частота НЯ	30 (14,35)	19 (9,04)	22 (10,5)
Частота АГ	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,47)
Общая частота НЯ со стороны ЖКТ	17 (8,13)	11 (5,23)	10 (4,78)
Частота			
рвоты	9 (4,3)	8 (3,8)	6 (2,8)
диареи	5 (2,3)	3 (1,43)	3 (1,43)
боли в животе	1 (0,47)	0 (0,0)	0 (0,0)

внутривенного введения МН в сравнении с пропачетамолом и внешним охлаждением, однако различия статистически незначимы [38]. Данные в отношении ибупрофена остаются неоднозначными. В исследовании A. Magni и соавт. (2011 г.) среднее снижение T после приема ибупрофена и МН составило 2,3 и 1,9°C в группе пациентов с высокой лихорадкой и 1,5 и 1,3°C в группе пациентов с умеренной лихорадкой соответственно [40].

Исследователи отмечают, что прием МН вызывает более выраженную гипотензию при внутривенном введении по сравнению с парацетамолом [41], что указывает на риски использования МН при лихорадке у гемодинамически нестабильных пациентов (например, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии). Однако у лиц с АГ использование МН может быть предпочтительным и более безопасным вариантом терапии в сравнении с классическими препаратами группы НПВП, а также может обеспечить гипотензивный эффект в случае АГ на фоне лихорадки [21, 38, 41]. В ряде исследований установлено, что по сравнению с НПВП и опиоидными анальгетиками МН не вызывает повышения АД, реже вызывает НЯ со стороны нервной системы, такие как головная боль, головокружение, пошатывание, усталость, седативный эффект или угнетение сознания [42].

К преимуществам МН можно отнести его благоприятный профиль безопасности в отношении осложнений со стороны ЖКТ. В систематическом обзоре S. Andrade и соавт. (2016 г.), в который включили 22 эпидемиологические исследования преимущественно с участием взрослых пациентов, опубликованные с 1980 по 2015 г., отмечено, что риск изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и развития кровотечений для МН существенно ниже по сравнению с АСК и другими НПВП [17]. ОШ развития кровотечения из верхних отделов ЖКТ на фоне применения МН варьировало от 1,4 до 2,7 по сравнению с 0,6–1,5 – для парацетамола, 1,8–8,0 – АСК, 1,3–4,1 – ибупрофена, 2,1–10,0 – напроксена, 13–79 – диклофенака [17]. Применение МН курсом до 30 дней связано с меньшим риском развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ по сравнению с АСК и другими НПВП [17].

Согласно проведенному анализу МН также имеет благоприятный профиль безопасности как у детей, так и у взрослых, превосходя большинство НПВП в отношении НЯ со стороны ЖКТ и не приводя к повышению АД. Эксперты Европейского агентства лекарственных средств утверждают, что применение МН в максимальной разовой дозе 1000 мг перорально или до 4000 мг/сут безопасно для пациентов старше 15 лет. При инъекционном введении общая суточная доза не должна превышать 5000 мг [22]. Учитывая, что использование МН при лихорадке имеет ситуативный характер и не требует длительной терапии, можно говорить не только об эффективности, но и о безопасности и обоснованности применения данного лекарственного средства.

Заключение

МН является эффективным средством для купирования лихорадки у детей и взрослых. По эффективности снижения T МН превосходит парацетамол, ибупрофен и АСК в период от 1,5 до 6 ч после приема и не уступает нимесулиду и пропакетамолу. По сравнению с другими

широко используемыми НПВП, МН демонстрирует более благоприятный профиль безопасности в отношении верхних отделов ЖКТ, так как для него не характерны риски раздражения слизистой оболочки желудка, развития желудочно-кишечных кровотечений или эрозий. Кроме того, применение МН не приводит к повышению АД, а также может обеспечить гипотензивный эффект в случае АГ на фоне лихорадки.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Гарусова является сотрудником компании ООО «Опелла Хелскеа». Материал подготовлен при участии ООО «Статэндокс».

Disclosure of interest. The authors declare no conflict of interest. Marina Garusova is the employee of Opella Healthcare LLC. The manuscript was prepared with the participation of Statandocs LLC.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источники финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «Опелла Хелскеа». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding. This work was supported by Opella Healthcare LLC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АСК – ацетилсалициловая кислота
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
МН – метамизол натрия

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат
НЯ – нежелательное явление
ОШ – отношение шансов
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 T – температура тела

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Balli S, Shumway KR, Sharan S. Physiology, Fever. StatPearls Publishing, 2024. PMID:32966005
- Herlihy JM, D'Acremont V, Hay Burgess DC, Hamer DH. Diagnosis and treatment of the febrile child. In: Black RE, Laxminarayan R, Temmerman M, Walker N, eds. Reproductive, maternal, newborn, and child health: Disease control priorities. 3rd ed. (Vol. 2). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2016. Chapter 8. DOI:10.1596/978-1-4648-0348-2_ch8
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., и др. Современные подходы к ведению детей с острой респираторной вирусной инфекцией. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(2):162-74 [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Lobzin YuV, et al. Modern approaches to the management of children with acute respiratory viral infection. *Pediatric Pharmacology*. 2023;20(2):162-74 (in Russian)]. DOI:10.15690/pf.v20i2.2539
- Баранов А.А., Булгакова В.А., Вишнева Е.А., и др. Лихорадка у детей. Руководство для врачей. М.: ПедиатрЪ, 2021 [Baranov AA, Bulgakova VA, Vishneva EA, et al. Likhoradka u detei. Rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: Pediatr', 2021 (in Russian)].
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Mackowiak PA. Concepts of fever. *Arch Intern Med*. 1998;158(17):1870-81. DOI:10.1001/archinte.158.17.1870
- Doman M, Thy M, Dessajan J, et al. Temperature control in sepsis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1292468. DOI:10.3389/fmed.2023.1292468
- Таточенко В.К., Учайкин В.Ф. Лихорадка. *Педиатрическая фармакология*. 2006;3(3):43-4 [Tatochenko VK, Uchaikin VF. Fever. *Pediatric Pharmacology*. 2006;3(3):43-4 (in Russian)].
- Дидковский Н.А., Танасова А.Н. Лихорадка. *РМЖ*. 2003;(4):189 [Didkovskij NA, Tanasova AN. Fever. *Russian Medical Journal*. 2003;(4):189 (in Russian)].

10. Plaisance KI, Mackowiak PA. Antipyretic therapy: Physiologic rationale, diagnostic implications, and clinical consequences. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(4):449-56. DOI:10.1001/archinte.160.4.449
11. Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In: StatPearls Publishing, 2024. PMID:31613522
12. Мубаракшина О.А. Актуальность применения нестероидных противовоспалительных средств для лечения лихорадки у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2010;9(2):156-60 [Mubarakshina OA. Topicality of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in treatment of fever in children. *Current Pediatrics*. 2010;9(2):156-60 (in Russian)].
13. Марушко Ю.В., Тодыка Ю.И., Марушко Е.Ю. Клиническая эффективность и подбор дозы ибупрофена в педиатрической практике. *Здоровье ребенка*. 2016;1(69):41-7 [Marushko YuV, Todyka YuI, Marushko YeYu. Clinical effectiveness and dose titration in pediatric practice. *Zdorov'e Rebenka*. 2016;1(69):41-7 (in Russian)]. DOI: 10.22141/2224-0551.1.69.2016.73704
14. Зайцева О.В., Локшина Э.Э. Сравнительные аспекты эффективности и безопасности анальгетиков-антипиретиков в педиатрии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009;54(5):86-92 [Zaitseva OV, Lokshina EE. The effectiveness and safety of analgesic antipyretics in pediatric care: Comparative aspects. *Rossiiskij Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2009;54(5):86-92 (in Russian)].
15. Асфандиярова Н.С., Филиппов Е.В. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов при полиморбидной патологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):82-8 [Asfandiyarova NS, Philipov EV. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in polymorbid pathology. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(1):82-8 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000480
16. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):87-93. DOI:10.1001/jama.296.1.87
17. Andrade S, Bartels DB, Lange R, et al. Safety of metamizole: A systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(5):459-77. DOI:10.1111/jcpt.12422
18. European Medicines Agency. Assessment report: Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC metamizole-containing medicinal products. EMA/143912/2019. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf. Accessed: 26.11.2024.
19. Stromer W, Palladini M. Metamizole: A comprehensive approach to its benefit-risk profile. *Evid Self Med*. 2022;2(220153):1-4. DOI:10.52778/efsm.22.0153
20. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(12):1357-65. DOI:10.1016/s0895-4356(98)00076-6
21. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, et al. Metamizole-associated adverse events: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122918. DOI:10.1371/journal.pone.0122918
22. European Medicines Agency. Metamizole-containing medicinal products article 107i referral – EMA recommends measures to minimise serious outcomes of known side effect with painkiller metamizole. EMA/407900/2024. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-containing-medicinal-products-article-107i-referral-ema-recommends-measures-minimise-serious-outcomes-known-side-effect-painkiller-metamizole_en.pdf-0. Accessed: 20.09.2024.
23. European Medicines Agency. Metamizole Article-31 referral – Start of referral. EMA/338589/2018. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-start-referral_en.pdf. Accessed: 20.09.2024.
24. Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelson JM, et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl*. 1996;60:23-30. DOI:10.1111/j.1600-0609.1996.tb01641.x
25. Maluf E, Hamerschlak N, Cavalcanti AB, et al. Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: The LATIN case-control study. *Haematologica*. 2009;94(9):1220-6. DOI:10.3324/haematol.2008.002642
26. Mary JY, Guiguet M, Baumelou E. Drug use and aplastic anaemia: the French experience. French Cooperative Group for the Epidemiological Study of Aplastic Anaemia. *Eur J Haematol Suppl*. 1996;60:35-41. DOI:10.1111/j.1600-0609.1996.tb01643.x
27. Hamerschlak N, Maluf E, Biasi Cavalcanti A, et al. Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries – the Latin Study: A multicenter study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(9):921-9.
28. De Abajo FJ, Gil MJ, Bryant V, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, other drugs and interactions: A nested case-control study in a new general practice database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):691-701. DOI:10.1007/s00228-012-1386-3
29. Laporte JR, Carné X, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. *Lancet*. 1991;337(8733):85-9. DOI:10.1016/0140-6736(91)90744-a
30. Lanás A, Serrano P, Bajador E, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(2):173-8. DOI:10.1097/00042737-200302000-00011
31. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: Newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411-20. DOI:10.2165/00002018-200427060-00005
32. Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-teroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55(12):1731-8. DOI:10.1136/gut.2005.080754
33. Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, et al. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Services Research*. 2014;14(1):579. DOI:10.1186/s12913-014-0579-0
34. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. DOI:10.1371/journal.pmed.1000100
35. Reiner M, Massera E, Magni E. Nimesulide in the treatment of fever: A double-blind, crossover clinical trial. *J Int Med Res*. 1984;12(2):102-7. DOI:10.1177/030006058401200207
36. Ajgaonkar VS, Marathe SN, Virani AR. Dipyrrone versus paracetamol: A double-blind study in typhoid fever. *J Int Med Res*. 1988;16(3):225-30. DOI:10.1177/030006058801600310
37. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, et al. Antipyretic effects of dipyrrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: Results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr (Phila)*. 2001;40(6):313-24. DOI:10.1177/000992280104000602
38. Gozzoli V, Treggiari MM, Kleger GR, et al. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2004;30(3):401-7. DOI:10.1007/s00134-003-2087-2
39. Prado J, Daza R, Chumbes O, et al. Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyrrone and intramuscular dipyrrone in children: A randomized controlled trial. *Sao Paulo Med J*. 2006;124(3):135-40. DOI:10.1590/s1516-31802006000300005
40. Magni AM, Scheffer DK, Bruniera P. Antipyretic effect of ibuprofen and dipyrrone in febrile children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(1):36-42. DOI:10.2223/JPED.2060
41. Hoigné R, Zoppi M, Sollberger J, et al. Fall in systolic blood pressure due to metamizol (dipyrrone, noramidopyrine, novaminsulfone). Results from the Comprehensive Hospital Drug Monitoring Berne (CHDMB). *Agents Actions Suppl*. 1986;19:189-95. PMID:3463177
42. Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Analgesics and Anti-Inflammatory Drugs*. 1st ed. The Netherlands: Elsevier Science, 2009.

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.12.2024

