

## Фебрильные судороги и рациональное применение жаропонижающих лекарственных средств у детей

Н.А.Коровина, А.А.Заплатников, И.Н.Захарова, Е.М.Овсянникова, Л.Л.Науменко

*Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Москва*

Проведен анализ состояния здоровья 25 детей в возрасте 6 мес – 5 лет с дебютом фебрильных судорог. У 23 детей лихорадка была связана с острой респираторной инфекцией. Только у 2 детей имела место семейная отягощенность по фебрильным судорогам. Ни в одном случае не отмечали очаговой неврологической симптоматики до и после припадка, эпилепсии в семейном анамнезе, а также изменений концентрации глюкозы, кальция, фосфора, калия в сыворотке крови. В открытом рандомизированном сравнительном исследовании установлена высокая антипиретическая эффективность и хорошая переносимость Ибупрофена при использовании его у 30 детей в возрасте 13–36 мес с лихорадкой, развившейся на фоне острой респираторной инфекции. Показано, что Ибупрофен может рассматриваться в качестве препарата выбора для профилактики фебрильных судорог.

**Ключевые слова:** антипиретики, дети, ибупрофен, лихорадка, парацетамол, фебрильные судороги

## Febrile convulsions and rational administration of antifebriles in children

N.A.Korovina, A.L.Zaplatnikov, I.N.Zakharova, E.M.Ovsannikova, L.L.Naumenko

*Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Public Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow*

The analysis of state of health of 25 children aged from 6 month to 5 years with debut of febrile convulsions was conducted. The fever was associated with acute respiratory infection in 23 children. There were no any cases of focal neurological symptomatic before or after of convulsive attack, any episodes of epilepsy in anamnesis, as well as any changes of concentrations of glucose, calcium, phosphorus and potassium in blood serum. The open randomized comparative study showed high antipyretic effectiveness and good tolerance of Ibuprofen in the treatment of 30 children aged from 13 to 36 month with a fever against a background of acute respiratory infection. It has been shown that Ibuprofen can be considered as the drug of choice for the prophylaxis of febrile convulsions.

**Key words:** antipyretics, children, Ibuprofen, fever, paracetamol, febrile convulsions

**П**овышение температуры тела у детей является одной из основных причин обращения за медицинской помощью [1–3]. При этом в настоящее время для купирования лихорадки у детей используются эффективные и безопасные жаропонижающие средства. Однако неконтролируемое применение антипиретиков, неадекватный их выбор и режим дозирования могут приводить к развитию серьезных побочных и нежелательных реакций [2–4, 5–7]. Рациональное применение жаропонижающих средств у детей особенно важно при наличии фебрильных судорог.

**Лихорадка** – защитно-приспособительная реакция организма, при которой перестройка процессов терморегуляции

приводит к повышению температуры тела. При этом в результате гипертермии активируются процессы врожденного и адаптивного иммунитета. Поскольку лихорадка является неспецифической защитной реакцией организма, то причины, ее вызывающие, весьма разнообразны. Для практических целей предлагается выделять лихорадку, возникающую в результате воспаления (при инфекционных и неинфекционных воспалительных заболеваниях), и так называемые «невоспалительные гипертермии» (центрального, психогенного, эндокринного генеза, метаболические, медикаментозные и др.) [4, 8–11].

**Патогенез лихорадки.** Установлено, что воспаление сопровождается активацией процессов фагоцитоза. При этом в фагоцитах возрастает синтез и продукция эндогенного пирогена (синоним – лейкоцитарный пироген) – биологически активной субстанции, приводящей к повышению температуры тела. Эндогенный пироген неоднороден и представляет собой группу белков, среди которых были выделены 2 активных полипептида с относительной молекулярной массой 13 000–20 000. Последние, по предложению Дж.Оппенгейма,

### Для корреспонденции:

Коровина Нина Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Адрес: 123480, Москва, Героев Панфиловцев, 28

Телефон: (095) 948-5364

Статья поступила 23.04.2004 г., принята к печати: 01.10.2004 г

К.Мельтцера и О.Мицела, с 1979 г. принято обозначать как интерлейкин-1 (ИЛ-1), который считается основным инициирующим медиатором в механизме развития лихорадки и других процессов острой фазы воспаления. ИЛ-1 стимулирует секрецию простагландинов, амилоидов А и Р, С-реактивного белка, гаптоглобина,  $\alpha_1$ -антитрипсина и церулоплазмина. Под действием ИЛ-1 повышается эффективность фагоцитоза, возрастает цитотоксическая активность натуральных киллеров, усиливается пролиферация Т-лимфоцитов-хелперов и инициируется продукция Т-лимфоцитами интерлейкина-2 (ИЛ-2) и других цитокинов ( $\gamma$ -интерферона и др.). Одновременно повышается экспрессия рецепторов адгезии и рецепторов к ИЛ-2. Кроме этого происходит усиление пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, стимуляция образования антител и экспрессия мембранного Ig-рецептора. В нормальных условиях ИЛ-1 не проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако при воспалении ИЛ-1 достигает преоптической области передней части гипоталамуса и взаимодействует с рецепторами нейронов центра терморегуляции. При этом активизируется циклооксигеназа (ЦОГ), что приводит к повышению внутриклеточного уровня циклического аденозин-3',5'-монофосфата (цАМФ). Увеличение концентрации цАМФ способствует внутриклеточному накоплению ионов  $Ca^{2+}$ , изменению Na/Ca-соотношений и перестройке активности центров теплопродукции и теплоотдачи. Это приводит к повышенному образованию тепловой энергии и снижению теплоотдачи. Повышение теплопродукции достигается за счет усиления метаболических процессов, а также сократительного термогенеза. Одновременно происходит сужение сосудов кожи и подкожной клетчатки, уменьшается скорость периферического сосудистого кровотока, что также приводит к снижению теплоотдачи. Устанавливается новый уровень температурного гомеостаза – на более высокой точке, что сопровождается повышением температуры тела [12–17].

Лихорадка, как и всякая неспецифическая защитно-приспособительная реакция, при истощении компенсаторных механизмов или при гиперэргическом варианте может быть причиной развития патологических состояний (например, гипертермический синдром). Особо следует отметить, что на развитие неблагоприятных последствий лихорадки могут оказать существенное влияние индивидуальные факторы и отягощенный преморбидный фон. Установлено, что у детей с серьезными заболеваниями органов дыхания и кровообращения лихорадка может привести к развитию декомпенсации этих систем. У детей с патологией центральной нервной системы лихорадка может спровоцировать развитие приступа судорог. Не менее важное значение для развития патологических состояний при лихорадке играет возраст ребенка. Так, установлено, что чем младше ребенок, тем опаснее для него быстрый и существенный подъем температуры в связи с высоким риском развития нарушений витальных функций, среди которых особого внимания заслуживает **судорожный синдром** [1, 18]. При этом судороги, развившиеся в первые 24 часа от начала лихорадки при отсутствии нейроинфекции и метаболических нарушений, рассматриваются как фебрильные [19, 20].

Фебрильные судороги являются возраст-зависимым состоянием и чаще регистрируются у детей первых 2-х лет

жизни. Раннему дебюту фебрильных судорог способствуют анатомо-физиологические особенности ЦНС, которые характеризуются повышенной гидрофильностью нервной ткани, преобладанием процессов ирритации над процессами торможения, интенсивностью обменных процессов и несовершенством их регуляции [19]. Распространенность фебрильных судорог в большинстве стран мира составляет от 2,2% до 4%. В качестве возможных причин их возникновения рассматриваются: непосредственно гипертермия, вирусная инфекция и генетическая предрасположенность. Отмечено, что фебрильные судороги чаще регистрируются зимой и весной и совпадают по времени появления с пиком заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями. Однако роль вирусов в их возникновении не доказана. Установлено, что у детей с наследственной предрасположенностью фебрильные судороги наблюдаются в 5,2 раза чаще, чем у лиц с неотягощенным семейным анамнезом. Показано также, что фебрильные судороги в дальнейшем могут трансформироваться в эпилептические синдромы и влиять на нервно-психическое развитие ребенка [19, 20].

Неосложненные фебрильные судороги – это кратковременные (менее 15 минут) генерализованные тонико-клонические, тонические, атонические или клонические судороги, возникающие у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. Судороги обычно появляются в фазе подъема температуры или на ее пике. При неосложненных фебрильных судорогах противосудорожные препараты назначаются только в тех случаях, когда припадки представляют угрозу жизни (эпилептический статус) или возникают часто, в то время как антипиретическая терапия должна проводиться незамедлительно. Следует также отметить, что повышение температуры тела у детей с фебрильными судорогами в анамнезе является показанием для превентивного назначения жаропонижающих средств.

Проведенные нами анализ причин и изучение характера течения фебрильных судорог у 25 детей в возрасте 6 мес – 5 лет показал, что у больных судороги появлялись только на фоне повышения температуры ( $t = 39,2 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ) и были кратковременными (до 5 минут). При этом дебют судорог наиболее часто отмечался у детей в возрасте от 6 мес до 2,8 лет. Установлено, что приступы фебрильных судорог значительно чаще (в 2,1 раза) развивались у мальчиков. Очаговая неврологическая симптоматика до и после припадка, эпилепсия в семейном анамнезе, а также изменения биохимических показателей крови (глюкоза, калий, кальций, фосфор) отсутствовали. У большинства детей определялись различные соматические заболевания: атопический дерматит – у 6 детей ( $q = 0,24$ ); признаки рахита – у 11 ( $q = 0,44$ ); паратрофия – у 2 ( $q = 0,12$ ). Наряду с этим выявлялись и особенности неврологического статуса: у 13 детей ( $q = 0,52$ ) отмечали изменения мышечного тонуса; у 11 детей ( $q = 0,44$ ) определяли нарушения речевого развития и несформированность игровых навыков; у 16 детей ( $q = 0,64$ ) имела место задержка моторного развития в анамнезе. Обращает на себя внимание, что только у 2 детей ( $q = 0,12$ ) определялся отягощенный семейный анамнез по фебрильным судорогам. У подавляющего большинства детей (23 ребенка ( $q = 0,92$ )) лихорадка была вызвана острой респираторной вирусной инфекцией и только у 2 детей гипертермия была обусловлена развитием пиелонефрита.

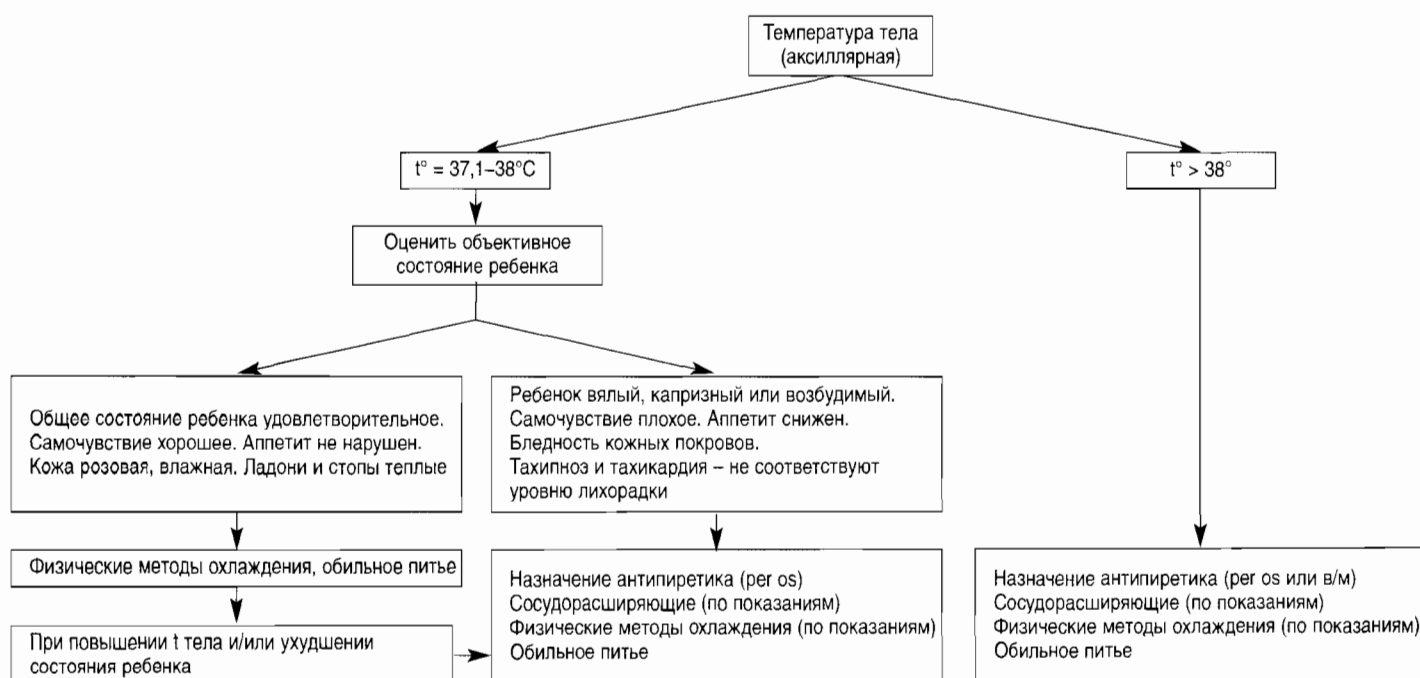


Рисунок. Терапевтическая тактика при развитии лихорадки у детей из «группы риска» [1, 5–7, 18].

Отдельно проведенный анализ объективного статуса детей в начальный период заболевания позволил выявить причины позднего обращения за медицинской помощью. Так, установлено, что продолжительность лихорадки до развития судорог составляла от 5 до 10 часов. Однако измерение температуры тела и прием антипиретиков до эпизода судорог проводились только у 3 детей. При этом использованные жаропонижающие средства оказались неэффективными – лихорадка сохранялась, а в дальнейшем на ее фоне развились судороги. У подавляющего числа детей (22 ребенка [ $q = 0,88$ ]) термометрия в дебюте заболевания не проводилась, так как со слов родителей, изменение поведения детей в начальный период болезни их не настораживало. В то же время родители указывали, что ребенок был вялым, капризным, отказывался от еды, не хотел оставаться один в комнате, при этом «ручки и ножки были холодными» и «потому не было необходимости в измерении температуры тела». Термометрию, как правило, проводили уже после приступа судорог, который обычно заканчивался раньше, чем родители успевали измерить температуру или доставить ребенка в клинику.

Полученные данные дают основание полагать, что неверная оценка родителями состояния здоровья ребенка в начале заболевания, длительность лихорадки на измененном преморбидном фоне играют первостепенную роль в возникновении фебрильных судорог. В этих случаях своевременно назначенные эффективные жаропонижающие средства в адекватных дозах, вероятно, могли бы предупредить их возникновение.

Учитывая вышеизложенное, считаем целесообразным обсудить вопросы рационального применения жаропонижающих средств у детей. Выбор тактики наблюдения и лечения ребенка при повышении температуры тела определяется целым комплексом клинических и анамнестических факторов. При этом необходимо оценить самочувствие ребенка, проанализировать, как он переносит лихорадку, изменяется ли

при этом его поведение, активность, аппетит и т.д. Так, если у «исходно здорового» ребенка, не имеющего семейной предрасположенности к фебрильным судорогам, высокая температура тела (до 39°C) не сопровождается нарушением самочувствия, плохим аппетитом, отказом от питья, а кожа его влажная, розовая, ладони и стопы теплые, то от назначения жаропонижающих препаратов следует воздержаться. При этом можно ограничиться физическими методами охлаждения. Таким образом у детей с неотягощенным преморбидным фоном повышение температуры тела в пределах 38–39°C при отсутствии токсикоза не требует медикаментозной терапии. Однако, если у ребенка на фоне лихорадки, независимо от уровня температуры тела (даже до 38,0°C), отмечается ухудшение состояния, имеются озноб, боли в мышцах, плохое самочувствие, бледные и сухие кожные покровы, холодные дистальные отделы конечностей и другие проявления токсикоза («бледный вариант лихорадки») жаропонижающая терапия должна быть назначена незамедлительно.

Особого внимания при лихорадке заслуживают дети из группы риска, у которых развитие различных осложнений возможно даже при менее значительном повышении температуры. В группу риска по развитию осложнений при лихорадке должны быть включены дети с фебрильными судорогами в анамнезе, а также с заболеваниями ЦНС, хронической патологией органов кровообращения, дыхания и наследственными метаболическими нарушениями [5–7]. Высокий риск развития осложнений у данных пациентов определяет необходимость назначения жаропонижающих средств при более низком уровне гипертермии (рисунок). Особо следует подчеркнуть, что повышение температуры тела у детей, имевших ранее эпизод фебрильных судорог, является абсолютным показанием для назначения антипиретиков.

В тех случаях, когда имеются показания для назначения жаропонижающих лекарственных средств, необходимо в ин-

# Ибуфен

Ibuprofenum



Ибуфен фл.100 г  
100 мг ибупрофена/ 5 мл суспензии

## Показания:



Лихорадка при:

- острых респираторных вирусных инфекциях, включая грипп
- острых бактериальных инфекциях (ангина, пневмония и др.)
- детских инфекциях (корь, скарлатина, ветряная оспа и др.)



Боль различной природы:

- головная
- ушная
- связанная с прорезыванием или удалением зубов

**Суспензия для детей  
от 6 мес. жизни**

**Эффективно снижает  
температуру, облегчает  
боль**

**Оказывает  
противовоспалительное  
действие**

дивидуальном порядке решить вопрос о выборе конкретного антипиретика и способе его введения. В настоящее время в педиатрической практике в качестве жаропонижающих средств наиболее часто применяются парацетамол и ибупрофен, реже – производные метамизола (Анальгин) и другие препараты [5–7]. Следует отметить особо, что в России, также как и во многих странах, в детском возрасте не рекомендуется использовать ацетилсалициловую кислоту в связи с высоким риском развития синдрома Рея [9, 11, 21].

Механизм действия жаропонижающих средств основан на ингибировании циклооксигеназы. При этом в результате необратимого торможения циклооксигеназного пути обмена арахидоновой кислоты уменьшается образование простагландинов. Снижение концентрации простагландинов в цереброспинальной жидкости приводит к адекватной синхронизации центров терморегуляции, что сопровождается нормализацией температуры тела [22, 23]. Установлено, что у некоторых антипиретиков (например, у ибупрофена) жаропонижающее действие сопровождается также анальгезирующим и противовоспалительным эффектами. Это связано с тем, что применение ибупрофена приводит к снижению концентрации простагландинов не только в ЦНС, но и в месте воспаления. В результате этого уменьшается образование брадикинина, эндогенных пирогенов, других биологически активных веществ, радикалов кислорода и NO в *locus morbid*, что приводит к снижению активности воспалительного процесса и сопровождается уменьшением болевой реакции [23, 24].

В тех случаях, когда клинические и анамнестические данные свидетельствуют о необходимости проведения жаропонижающей терапии и нет показаний для парентерального введения антипиретиков, в качестве препаратов выбора у детей используют парацетамол или ибупрофен [5, 6, 8, 21]. Считается, что ибупрофен может быть применен в качестве стартовой терапии в тех случаях, когда назначение парацетамола противопоказано или малоэффективно (FDA, 1992). Рекомендованные разовые дозы ибупрофена – 5–10 мг/кг. Повторное использование жаропонижающих препаратов возможно не ранее чем через 4–6 часов после первого приема. При этом недопустимо применение данных антипиретиков чаще, чем 3 раза в сутки. Нецелесообразно также курсовое назначение антипиретиков, так как при этом возрастает опасность диагностических ошибок («пропуск» симптомов серьезных инфекционно-воспалительных заболеваний, таких, как пневмония, синусит, менингит, пиелонефрит и др.). В тех случаях, когда ребенок получает антибиотик, регулярный прием жаропонижающих средств также недопустим, так как может «скрывать» неэффективность антибактериального препарата и затягивать решение вопроса о необходимости коррекции антимикробной терапии.

Если пероральное или ректальное введение жаропонижающих препаратов первого ряда (парацетамол, ибупрофен) невозможно (рвота, понос) или их применение неэффективно, показано парентеральное назначение метамизола (Анальгина). При этом разовые дозы метамизола (Анальгина) не должны превышать 5 мг/кг (0,02 мл 25% р-ра Анальгина на 1 кг массы тела) у младенцев и 50–75 мг/год (0,1–0,15 мл 50% р-ра Анальгина на год жизни) у детей старше 12 месяцев [1, 18]. Следует отметить,

что появление доказательств неблагоприятного воздействия метамизола на костный мозг (развитие агранулоцитоза) способствовали резкому ограничению его использования в ряде стран [10].

При выявлении «бледной лихорадки» целесообразно комбинировать жаропонижающие лекарственные средства с миотропными спазмолитиками (папаверин, папазол и др.) для увеличения теплоотдачи за счет их сосудорасширяющего эффекта. При стойкой лихорадке, сопровождающейся признаками токсикоза, а также при гипертермическом синдроме целесообразно парентеральное введение комбинации антипиретиков, спазмолитиков и антигистаминных средств (или нейролептиков) в возрастных дозировках. Дети с гипертермическим синдромом, а также с некупирующейся «бледной лихорадкой» после оказания неотложной помощи должны быть экстренно госпитализированы [1, 18].

Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев своевременное пероральное назначение адекватных доз антипиретиков (ибупрофен, парацетамол) оказывается эффективным. Купирование гипертермии пероральными жаропонижающими средствами позволяет избежать парентерального введения антипиретиков, что благоприятно сказывается на эмоциональном состоянии детей. Последнее особенно важно для пациентов с различными неврологическими нарушениями, а также для детей с фебрильными судорогами в анамнезе.

Учитывая появление на отечественном фармацевтическом рынке детской формы ибупрофена (Ибуфен, Терполь, Польша), нами было проведено изучение его терапевтической эффективности. Для этого в открытом сравнительном рандомизированном исследовании оценивали жаропонижающий эффект и переносимости Ибуфена и парацетамола. В исследование были включены 60 детей в возрасте 13–36 месяцев, у которых лихорадка развивалась на фоне острых респираторных инфекций. Методом случайного распределения все дети были рандомизированы на 2 группы – основную (30 детей) и сравнительную (30 детей). В основной группе детям с лихорадкой на фоне ОРВИ в качестве жаропонижающего препарата однократно назначалась суспензия Ибуфена из расчета 10 мг/кг массы тела. Дети из группы сравнения получали суспензию парацетамола в разовой дозе 10 мг/кг массы тела.

Для оценки эффективности жаропонижающих средств, в зависимости от степени выраженности лихорадки, в каждой группе были выделены по 2 подгруппы – пациенты с исходной температурой тела менее 38,5°C и пациенты с исходной температурой тела выше 38,5°C. Проведенные наблюдения показали, что у детей с исходной температурой тела менее 38,5°C жаропонижающий эффект исследуемых препаратов развивался уже через 30 минут после их приема. При этом отмечено, что темпы снижения лихорадки были более выражены при использовании Ибуфена. Через 60 минут после приема Ибуфена температура тела у детей снижалась, в среднем на 3,6% от исходной величины, тогда как после использования парацетамола – на 2,4%. Однократный прием Ибуфена сопровождался также и более быстрой, по сравнению с парацетамолом, нормализацией температуры тела. Отмечено, что использование Ибуфена приводило к снижению температуры тела до 37°C уже к концу 1 часа наблюде-

ния, тогда как у детей из группы сравнения температурная кривая достигала указанных значений только к концу 2-го часа наблюдения. После нормализации температуры тела антипиретический эффект от однократного приема Ибупрофена сохранялся на протяжении последующих 3,5 часов, тогда как при использовании парацетамола – 2,5 часа ( $p < 0,05$ ).

Отдельный анализ эффективности анализируемых препаратов был проведен у детей с лихорадкой выше  $38,5^{\circ}\text{C}$ , так как именно этой категории больных часто приходится вводить жаропонижающие препараты парентерально из-за отсутствия эффекта от первоначального перорального приема антипиретиков. Установлено, что через 60 минут после приема возрастной дозы Ибупрофена температура тела снижалась на 2,6% от исходной величины, а после приема парацетамола – на 1,7%. Нормализация температурной кривой у детей основной группы отмечалась через 2 часа после приема Ибупрофена, в то время, как в группе сравнения в этот период имел место субфебрилитет. Жаропонижающий эффект Ибупрофена после снижения температуры сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Отмечено, что у детей, получивших парацетамол, температура тела через 3 часа вновь нарастала, что требовало повторного приема антипиретиков. Особо следует подчеркнуть, что у детей, своевременно получивших антипиретики в указанных дозах, ни в одном случае не было отмечено развития фебрильных судорог.

Установленный нами более выраженный и длительный жаропонижающий эффект ибупрофена, по сравнению с сопоставимыми дозами парацетамола, согласуется с результатами исследований разных авторов [24–27]. Более продолжительное сохранение жаропонижающего эффекта у ибупрофена связывают с его противовоспалительным действием.

При анализе переносимости исследуемых лекарственных средств отмечено, что Ибупрофен переносился хорошо, побочных и нежелательных эффектов зарегистрировано не было. Полученные результаты полностью совпадают с данными литературы, свидетельствующими о хорошей переносимости и безопасности [24].

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что своевременное купирование лихорадки предупреждает возникновение фебрильных судорог. При этом Ибупрофен является эффективным жаропонижающим средством и хорошо переносится детьми. Быстрое действие препарата и хорошая его переносимость позволяют рекомендовать Ибупрофен как средство выбора для профилактики фебрильных судорог.

Адекватная тактика наблюдения и лечения лихорадящего ребенка могут быть выработаны только при уточнении в каждом конкретном случае причин гипертермии, анализа анамнестических данных, а также оценке особенностей клинического состояния пациента. При этом рациональное использование жаропонижающих лекарственных средств позволит свести до минимума риск развития их побочных и нежелательных эффектов.

## Литература

1. Таточенко В.К. Стратегия применения жаропонижающих препаратов у детей. *Medical Market*, 1998; 2(29): 10–2.
2. Таточенко В.К. Рациональное применение жаропонижающих средств у детей. *РМЖ*, 2000; 8(3–4): 40–2.
3. The management of fever in young children with acute respiratory infection in developing countries/ WHO/ ARI/ 93.90, WHO Geneva, 1993; 34.
4. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Лихорадка у детей. Рациональный выбор жаропонижающих лекарственных средств. М., 2000; 67.
5. Reye R.D.K., Morgan G., Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: A disease in childhood. *Lancet*. 1963; 2(7311): 749–52.
6. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study Group. *JAMA*. 1986; 256: 1749–57.
7. Committee on Infectious Diseases: Aspirin and Reye's syndrome. *Pediatrics*. 1982; 69: 810.
8. Андрушук А.А. Лихорадочные состояния, гипертермический синдром. В кн.: Патологические синдромы в педиатрии. К.: Здоров'я. 1977; 57–66.
9. Брызгунов И.П., Стерлигов Л.А. Лихорадка неясного происхождения у детей раннего и старшего возраста. *Педиатрия* 1981; 8: 54.
10. Лоурин М.И. Лихорадка у детей. М.: Медицина 1985; 76.
11. Чебуркин А.В. Клиническое значение температурной реакции у детей. М., 1992; 28.
12. Динарелло К.А. Интерлейкин. В кн.: Руководство по иммунофармакологии. Под ред. М.М.Дейла, Дж.К.Формена (пер. с англ.). М.: Медицина 1998; 161–66.
13. Atkins E. Pathogenesis of fever. *Physiol Rev* 1960; 40: 520–646.
14. Duff G.M., Durum S.K. The pyrogenic and mitogenic actions of interleukin-1 are related. *Nature* 1983; 304: 449–51.
15. Oppenheim J., Stadler B., Sitaganian P. et al. Properties of interleukin -1. *Fed Proc* 1982; 2: 257–62.
16. Saper C.B., Breder C.D. Endogenous pyrogens in the CNS: role in the febrile response. *Prog Brain Res* 1992; 93: 419–28.
17. Lewis G. Prostaglandins in inflammation. *J Reticuloendothel Soc* 1977; 4: 385–400.
18. Цыбулькин Э.Б. Лихорадка// Угрожающие состояния у детей. – С.-Пб.: Специальная литература 1994; 153–57.
19. Бондаренко Е.С., Фрейдков В.И. Значение преморбидного статуса у детей. В кн.: Острые нейроинфекции у детей. Л.: Медицина 1986; 9–21.
20. Темин П.А., Никонорова М.Ю., Семькина Л.И. Фебрильные судороги. *Вестник практической неврологии* 1996; 2: 116–31.
21. Государственный реестр лекарственных средств. Москва МЗ РФ, 2000, 735 с.
22. Руководство по иммунофармакологии. Под ред. М.М.Дейла, Дж.К.Формена (пер. с англ.). М.: Медицина 1998; 260–68.
23. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Нестероидные противовоспалительные препараты. *Клиническая фармакология и фармакотерапия*. М.: Универсум Паблишинг 1997; 218–33.
24. Radzikowski A. Ibuprofen w sawiesinie. *Sieradz: Terpol* 1997; 601.
25. Kauffmann R.E. Antipyretic efficacy of ibuprofen vs. acetaminophen. *Am J Dis Child* 1992; 146(5): 622–5.
26. Lesko S.M., Mitchell A.A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA* 1995; 273(12): 929–33.
27. Esch van A. Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149(6): 632–7.