

Новые возможности применения антипиретиков у детей с острыми респираторными заболеваниями

Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева, Е.С. Кешишян, С.В. Зайцева, Г.Ю. Семина

New possibilities of using antipyretics in infants with acute respiratory diseases

E.E. Lokshina, O.V. Zaitseva, E.S. Keshishyan, S.V. Zaitseva, G.Yu. Semina

Московский государственный медико-стоматологический университет; Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Острые респираторные заболевания представляют актуальную проблему для педиатрии вследствие широкой распространенности. Одним из наиболее частых симптомов острых заболеваний респираторного тракта является лихорадка. В открытом сравнительном контролируемом исследовании обоснована и доказана лечебная эффективность и безопасность применения у детей с острыми респираторными инфекциями препарата нурофен для детей суппозитории ректальные.

Ключевые слова: дети, острые респираторные заболевания, лихорадка, ибупрофен, парацетамол.

Acute respiratory infections are an urgent pediatric problem due to their wide spread. Fever is one of the most common symptoms of acute respiratory tract diseases. An open-label comparative controlled study has justified and proven the therapeutic effectiveness and safety of Nurofen for children as rectal suppositories applied to infants with acute respiratory infections.

Key words: infants, acute respiratory diseases, fever, ibuprofen, paracetamol.

Острые респираторные заболевания сохраняют первое место в структуре общей заболеваемости как у детей, так и у взрослых, несмотря на наличие новых знаний об их этиологии, патогенезе и значительный выбор лекарственных средств в арсенале врача. При этом следует отметить, что острые заболевания респираторного тракта у детей представляют не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему [1].

Высокая частота инфекций дыхательной системы у детей обусловлена особенностями созревания иммунной системы ребенка, высокой контагиозностью вирусных инфекций, нестойким иммунитетом к ряду возбудителей (респираторно-синцитиальные вирусы, вирусы парагриппа), многообразием возбудителей (вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, микоплазмы,

хламидии, пневмококк, гемофилус инфлюэнца и др.). Однако, несмотря на разные этиологические факторы, острые респираторные заболевания имеют сходные эпидемиологические и клинические особенности.

Клиническая картина острых респираторных заболеваний во многом обусловлена патогенными свойствами возбудителя. Однако известно, что чем моложе ребенок, тем меньше специфических признаков имеет заболевание. Острые респираторные заболевания характеризуются прежде всего симптомами, обусловленными поражением слизистой оболочки дыхательных путей на различных ее уровнях (ринит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит). Наиболее частым симптомом является повышение температуры, что вызывает серьезное беспокойство и является наиболее частой причиной обращения родителей к педиатрам.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и отечественных специалистов, антипиретики следует назначать, когда аксилярная температура у ребенка превышает 38,5°C. Исключения составляют лишь дети с риском развития фебрильных судорог, тяжелой патологией легочной или сердечно-сосудистой системы, а также дети первых 2 мес жизни [2]. Национальные рекомендации предлагают назначать жаропонижающие средства в следующих случаях:

— ранее здоровым детям в возрасте старше 3 мес — при температуре тела выше 38,5°C и/или при мышечной ломоте и головной боли;

© Коллектив авторов, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 6:109–115

Адрес для корреспонденции: Зайцева Ольга Витальевна — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета

Локшина Эвелина Эдуардовна — к.м.н., асс. той же кафедры

Зайцева Светлана Владимировна — к.м.н., асс. той же кафедры

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. Центра коррекции развития детей раннего возраста МНИИ педиатрии и детской хирургии 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Семина Галина Юрьевна — к.м.н., врач-педиатр отделения коррекции развития детей раннего возраста МНИИ педиатрии и детской хирургии Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

- детям с фебрильными судорогами в анамнезе — при температуре тела выше 38°C;
- детям с тяжелыми заболеваниями сердца и легких — при температуре тела выше 38°C;
- детям первых 3 мес жизни — при температуре тела выше 38°C.

У ребенка с неотягощенным преморбидным фоном температурная реакция, как правило, носит благоприятный характер («розовая лихорадка»), если температура не превышает 39°C. В таких случаях от назначения жаропонижающих лекарственных средств следует воздержаться. Показано обильное питье, могут быть использованы физические методы охлаждения: ребенка следует раскрыть и обтереть водой комнатной температуры, одежда должна быть свободной, легкой, температура в комнате — не более 20°C, возможно применение лечебной ванны с температурой на 2° ниже температуры тела [3].

В то же время в большинстве случаев детям с острым респираторным заболеванием приходится назначать антипиретики. Однако лекарственные препараты с жаропонижающей целью не должны назначаться для регулярного курсового приема несколько раз в день вне зависимости от уровня температуры, так как это не оправдано патогенетически и может затруднить диагностику основного заболевания. Очередную дозу жаропонижающего препарата следует назначать только после того, как температура тела ребенка вновь возрастает до критически высоких уровней, описанных ранее. Необходимо подчеркнуть, что основу терапии у детей всегда составляет лечение основного заболевания, которое привело к повышению температуры, а жаропонижающая терапия носит лишь симптоматический характер.

К наиболее широко используемым жаропонижающим препаратам относят неопиоидные анальгетики (анальгетики-антипиретики). Эта группа препаратов обладает уникальным сочетанием жаропонижающего, противовоспалительного, анальгезирующего, а также антитромботического механизмов действия, которые потенциально позволяют контролировать основные симптомы многих заболеваний. Такого спектра положительных эффектов не наблюдается ни у одной другой группы лекарственных средств [4, 5].

В настоящее время созданы неопиоидные анальгетики нескольких фармакологических групп, которые разделяются на нестероидные противовоспалительные препараты и простые анальгетики (ацетаминофен). Ацетаминофен (парацетамол) не входит в группу нестероидных противовоспалительных препаратов, поскольку практически не обладает противовоспалительной активностью [6]. В настоящее время только ибупрофен и парацетамол полностью отвечают критериям высокой эффективности и безопасности и официально рекомендуются ВОЗ и национальными программами для использо-

вания в педиатрической практике в качестве жаропонижающих средств [2, 7].

При выборе жаропонижающего препарата для ребенка необходимо прежде всего учитывать не только эффективность и безопасность лекарственного средства, но и удобство его применения, наличие различных детских лекарственных форм для всех возрастных групп. Хорошо известно, что методы доставки, органолептические свойства и даже внешний вид лекарства в педиатрии не менее важны, чем само лекарство. Именно от метода доставки во многом зависит эффективность препарата. Чаще всего в педиатрии используют лекарственные формы в виде сиропов и суспензий. Так, с жаропонижающей и болеутоляющей целью уже много лет используется, и отлично себя зарекомендовала суспензия нурофен для детей (ибупрофен). Однако маленькие дети на фоне лихорадки часто отказываются не только от еды, но и от приема лекарств, даже вкусных. В этих случаях целесообразно применять ректальные свечи, удобный и безболезненный метод доставки лекарственного препарата. Свечи используют и в тех случаях, когда больной не может принимать лекарство внутрь из-за тошноты, неспособности глотать или если ему нельзя есть, например, после операции. Кроме того, у детей с синдромом срыгиваний и рвот (что нередко бывает при интоксикации) использование ректальных форм минимизирует возможность передозировки препарата. Очень часто суппозитории применяются в комбинированной терапии: в течение дня больной получает таблетки или суспензию, а на ночь — свечи, что создает лучший терапевтический эффект благодаря более равномерному и длительному поддержанию концентрации препарата в крови. Немаловажное значение в этом случае, особенно для детей, имеет сокращение числа приемов препарата в день. Поэтому появление новой безрецептурной формы ибупрофена — нурофен для детей в ректальных суппозиториях расширило возможность использования ибупрофена у детей с 3-месячного возраста в комплексной терапии острых респираторных заболеваний.

С целью оценки клинической эффективности, переносимости и безопасности препарата нурофен для детей (ибупрофен) суппозитории ректальные при лечении гипертермических состояний у детей с острыми респираторными заболеваниями было проведено мультицентровое открытое сравнительное контролируемое исследование.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование осуществлялось с февраля по октябрь 2009 г. на трех клинических базах Москвы: в Детской городской клинической больнице Святого Владимира, Детской клинической больнице № 38

Таблица. Общая характеристика наблюдавшихся детей

Признаки	Группа наблюдения (ибупрофен)	Контрольная группа (парацетамол)
Число детей	50	40
В том числе:		
мальчики	24	20
девочки	26	20
Средний возраст, мес ($M \pm \delta$)	10,7 $\pm$ 4,4	11,6 $\pm$ 5,0
Средняя масса, кг ($M \pm \delta$)	9,2 $\pm$ 1,8	10,0 $\pm$ 2,2

под руководством сотрудников кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета и в отделении раннего возраста Московского НИИ педиатрии и детской хирургии. Исследование проводилось в строгом соответствии с требованиями Хельсинской декларации (WMA, 1964) и «Декларации о политике в области обеспечения прав пациентов в Европе» (WHO/EURO, 1994).

В исследование были включены дети в возрасте от 3 мес до 2 лет, госпитализированные в стационар с диагнозом острого респираторного заболевания и нуждающиеся в жаропонижающей терапии. Критериями исключения из исследования были: наличие повышенной чувствительности к ибупрофену, ацетилсалициловой кислоте или другим нестероидным противовоспалительным препаратам, а также к другим компонентам препарата; бронхиальная астма, крапивница, ринит, спровоцированные приемом ацетилсалициловой кислоты (салицилатами) или другими нестероидными противовоспалительными препаратами; наличие язвенного поражения желудочно-кишечного тракта; активное желудочно-кишечное кровотечение; острые воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта; подтвержденная гипокалиемия; заболевания крови (гипокоагуляция, лейкопения, гемофилия); почечная и/или печеночная недостаточность; снижение слуха; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, туберкулез, хронические заболевания печени и почек, онкологические заболевания в любой стадии, синдром приобретенного иммунодефицита); а также несоблюдение родителями пациента назначений врача; применение других антипиретиков и противовоспалительных средств и отказ родителей или законного опекуна от участия в программе.

Под наблюдением находились 90 детей (46 девочек и 44 мальчика) в возрасте от 3 до 24 мес с клиническими проявлениями острых респираторных заболеваний. Все дети нуждались в жаропонижающей терапии. Методом случайной выборки пациенты были разделены в две группы.

Группа наблюдения включала 50 детей с острыми респираторными заболеваниями, нуждающихся в жаропонижающей терапии и получавших нурофен для детей (ибупрофен) суппозитории ректальные (см. таблицу). Препарат назначался по потребности

в рекомендуемой возрастной дозировке — разовая доза 5–10 мг на 1 кг массы тела ребенка, но не более 3–4 раз в сутки:

— детям от 3 до 9 мес жизни (5,5–8 кг) по 1 свече (60 мг) не более 3 раз в течение 24 ч через 6–8 ч, не более 180 мг в сутки;

— детям от 9 мес жизни до 2 лет (8–12,5 кг) по 1 свече (60 мг) не более 4 раз в течение 24 ч через 6 ч, не более 240 мг в сутки.

Контрольная группа включала 40 детей с острыми респираторными заболеваниями, нуждающихся в жаропонижающей терапии и получавших парацетамол суппозитории ректальные. Препарат также назначался по потребности в рекомендуемой возрастной дозировке — разовая доза 15 мг на 1 кг массы тела ребенка, но не более 2–4 раз в сутки:

— детям от 3 до 6 мес жизни по 80 мг не более 2 раз в сутки;

— детям от 6 мес жизни до 1 года по 80 мг не более 2–3 раз в сутки;

— детям от 1 года до 2 лет по 80 мг не более 3–4 раз в сутки.

Все дети получали дифференцированное комплексное лечение, соответствующее тяжести заболевания: обильное питье, антигистаминные, муколитические препараты, при необходимости — антибактериальные и этиотропные средства в дозировках в соответствии с утвержденными инструкциями к препаратам, физиотерапевтическое лечение, щелочные ингаляции. Длительность использования препаратов с жаропонижающей целью не превышала 3 сут.

Мониторинг нежелательных явлений, связанных с использованием препаратов, проводился в течение всего периода наблюдения. Во время наблюдения за пациентами оценивалась серьезность и интенсивность нежелательных явлений, а также их непосредственная связь с исследуемым препаратом.

Группы детей практически не различались по возрасту, массе тела. Наличие аллергических реакций в анамнезе было отмечено одинаково часто в обеих группах — у 1/5 части детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все наблюдавшиеся дети, госпитализированные в стационар, имели схожую клиническую картину

острого респираторного заболевания, одинаковую степень тяжести болезни. Таким образом, группа наблюдения и контрольная группа были сравнимы. У всех детей отмечались явления лихорадки и явления интоксикации разной степени выраженности. У части детей имел место болевой синдром, выражавшийся у младенцев в резко негативном поведении, плаче. Под лихорадкой мы понимали повышение температуры тела от $38,5^{\circ}\text{C}$ и выше, при которой назначались вышеперечисленные препараты.

Острая респираторная инфекция у наблюдавшихся нами детей была вирусной или вирусно-бактериальной этиологии, протекала преимущественно с клиническими проявлениями острого ринофарингита, ларингита, ларинготрахеита, трахеобронхита и бронхита. Дети, поступавшие в стационар, имели срок давности острого респираторного заболевания от нескольких часов до 3 сут (преимущественно 1–3 сут), в среднем в группе наблюдения он составил $70,4 \pm 35,0$ ч, в контрольной группе — $62,7 \pm 29,2$ ч.

Продолжительность и интенсивность гипертермии в обеих группах была сравнима — от 1 до 72 ч. Среднее значение гипертермии: $38,9 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ в группе наблюдения и $38,9 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ в контрольной группе.

Синдром интоксикации был выявлен у 46 (92%*) из 50 детей группы наблюдения и у всех детей контрольной группы. Причем длительность интоксикационного синдрома была сравнима. Так, в течение 1 сут он наблюдался у 20% детей группы наблюдения и 17,5% детей контрольной группы, в течение 2 дней — у 24 (48%) и 23 (57,5%) детей соответственно, в течение 3 дней — у 11 (22%) и 10 (25%) детей соответственно.

Болевой синдром был отмечен у 30 (60%) из 50 детей группы наблюдения и у 16 (40%) из 40 детей контрольной группы. Интенсивность болевого синдрома оценивалась по степени выраженности в баллах (от 0 до 5) по шкале Wong-Baker's:

- 0 баллов — совсем нет боли;
- 1 балл — немного больно;
- 2 балла — слабая боль;
- 3 балла — умеренная боль;
- 4 балла — очень больно;
- 5 баллов — сильная (невозможная) боль.

В группе наблюдения средняя интенсивность болевого синдрома составила $3,0 \pm 0,2$ балла, в контрольной группе — $2,9 \pm 0,2$ балла (рис. 1).

Оценивая эффективность использования антипиретиков в наблюдавшихся группах, мы констатировали большую эффективность ибупрофена по сравнению с парацетамолом в течение первых 6 ч после использования, что соответствует полученным ранее данным [8, 9]. Однако в течение первых 30 мин и 1 ч достоверного различия в наблюдавшихся группах за-



Рис. 1. Распределение детей группы наблюдения ($n=50$) и контрольной группы ($n=40$) по интенсивности болевого синдрома.

регистрировано не было: среднее понижение температуры в первые 30 мин в группе наблюдения составило $0,48 \pm 0,08^{\circ}\text{C}$, в контрольной группе — $0,49 \pm 0,07^{\circ}\text{C}$, в течение 1-го часа — $1,09 \pm 0,08^{\circ}\text{C}$ и $1,01 \pm 0,09^{\circ}\text{C}$ соответственно (рис. 2).

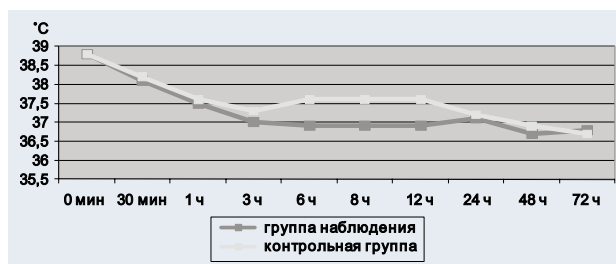


Рис. 2. Скорость снижения температуры у детей двух групп.

В то же время в течение 1-го часа после использования жаропонижающего препарата в группе наблюдения (ибупрофен) нормализация температуры произошла у 3 (6%) детей, а в контрольной группе у всех пациентов сохранялась гипертермия. В течение первых 3 ч нормализация температуры наблюдалась уже у 20% детей, получавших ибупрофен, что достоверно выше, чем в контрольной группе (2,5%). В течение первых 6 ч данная тенденция сохранялась, у 22 (44%) детей группы наблюдения произошла нормализация температуры, что достоверно выше, чем в контрольной группе, где лихорадка отсутствовала у 11 (27,5%)



Рис. 3. Распределение детей по динамике нормализации температуры на фоне использования антипиретиков.

* Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей <100.

детей. Через 72 ч после использования жаропонижающих препаратов число детей в двух группах, не имевших гипертермии, достоверно не различалось (рис. 3).

Интенсивность интоксикационного синдрома быстрее редуцировалась в группе наблюдения (ибупрофен) в течение первых 3–6 ч по сравнению с контрольной группой. Так, в течение первых 3 ч в группе наблюдения симптомы интоксикации не были выявлены у 24 (48%) детей, в контрольной группе — у 13 (32,5%) детей. Такая же тенденция сохранялась и в течение первых 6 ч после использования антипиретиков (рис. 4).



Рис. 4. Распределение детей по динамике интоксикационного синдрома на фоне использования антипиретиков.

Болевой синдром в течение первых 6 ч у детей группы наблюдения был купирован быстрее, чем в контрольной группе, что коррелирует с ранее полученными данными [10–12]. Так, у детей, получавших с жаропонижающей целью нурофен, снижение интенсивности болевого синдрома было выявлено в среднем через $1,4 \pm 0,3$ ч, купирование болевого синдрома — через $6,4 \pm 3,1$ ч. У детей, получавших парацетамол, снижение болевого синдрома отмечено через $2,1 \pm 0,4$ ч, а купирование болевого синдрома — через $10,1 \pm 4,2$ ч. На фоне терапии ибупрофеном у детей из группы наблюдения отмечалось достоверное снижение сроков лихорадки по сравнению с детьми, получавшими парацетамол, — $45,2 \pm 3,9$ и $54,9 \pm 2,8$ ч соответственно ($p < 0,05$).

По данным нашего исследования, средняя продолжительность применения ибупрофена составила $2,0 \pm 0,1$ дня, парацетамола — $2,2 \pm 0,1$ дня, что не имело статистически достоверных различий. Необходимость использования парентеральных антипиретиков в наблюдавшихся группах достоверно различалась: 6% детей, получавших ибупрофен, и 15% детей, получавших парацетамол, нуждались в дополнительной жаропонижающей терапии.

Во время проведения исследования незначительные нежелательные явления, не сопровождавшиеся отменой препаратов, были выявлены у 3 из 50 детей, получавших ибупрофен, и у 1 из 40 детей, по-

лучавших парацетамол. Нежелательные явления (однократная диарея) у 1 ребенка были зарегистрированы в 1-й день терапии через 1 ч после введения ибупрофена ректально, при динамическом наблюдении повторных эпизодов не было, препарат отменен не был. У 2 детей при приеме нурофена суппозитории в 1-й день применения отмечалась кожная сыпь слабой интенсивности (по типу потницы), что не потребовало назначения антигистаминных препаратов и отмены препарата нурофен. У 1 ребенка, получавшего парацетамол, наблюдавшиеся нежелательные явления в виде разжиженного стула не требовали отмены препарата; симптомы купировались по окончании применения парацетамола.

Таким образом, наш опыт применения нурофена (ибупрофен) и парацетамола в виде суппозиторий ректальных у детей раннего возраста с острыми респираторными заболеваниями, сопровождающимися гипертермией, демонстрирует высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность использования этих лекарственных препаратов. Обращает внимание, что в данном исследовании использовалось ректальное введение ибупрофена и парацетамола. Известно, что многие препараты, принимаемые внутрь, целесообразно назначать также в форме ректальной свечи. В ней лекарственное средство смешано с легкоплавким веществом, которое растворяется после введения в прямую кишку. Тонкая слизистая оболочка прямой кишки хорошо снабжается кровью, поэтому препарат всасывается быстро. Свечи широко используют в тех случаях, когда больной не может принимать лекарство внутрь. Маленькие дети на фоне лихорадки довольно часто отказываются не только от еды, но и от приема лекарств. Кроме того, у детей с синдромом срыгиваний и рвот ректальные формы жаропонижающих препаратов минимизируют возможность передозировки.

Результаты проведенного исследования показали, что применение нурофена для детей (ибупрофен) в виде суппозиторий ректальных у детей раннего возраста с острыми респираторными заболеваниями, сопровождающимися гипертермией, имеет ряд преимуществ перед применением парацетамола в той же лекарственной форме. Так, если жаропонижающий эффект обоих препаратов в течение 1-го часа был сопоставим, то в дальнейшем нурофен продемонстрировал более выраженный и продолжительный жаропонижающий эффект. Стойкое снижение температуры в течение первых 6 ч заболевания отмечалось у 44% детей, получавших нурофен, и только у 27,5% детей, получавших парацетамол.

Известно, что повышение температуры является основным симптомом интоксикации, и купирование данного синдрома улучшает самочувствие детей в период острого респираторного заболевания. Согласно нашим данным, симптомы интоксикации в течение

первых 6 ч были купированы у 62% детей, получавших ибупрофен, и у 37,5% детей, получавших парацетамол, что особенно важно у больных первых лет жизни.

Проведенное исследование показало, что применение нурофена уменьшает сроки лихорадки у детей с острыми респираторными заболеваниями в 1,2 раза быстрее, чем использование парацетамола ($45,2 \pm 3,9$ и $54,9 \pm 2,8$ ч соответственно). Это в свою очередь способствует уменьшению длительности приема антипиретиков и снижает необходимость приема парентеральных жаропонижающих препаратов.

Немаловажное значение имеет анальгетический (обезболивающий) эффект нурофена, отсутствие побочных эффектов терапии, высокая степень безопасности препарата. Данные положительные стороны терапевтического воздействия этого лекарственного средства могут быть использованы педиатрами и в период прорезывания зубов у детей на первом году жизни. Безусловно, нурофен свечи наиболее целе-

сообразно назначать детям раннего возраста, масса которых не превышает 15 кг, что обусловлено количеством ибупрофена в свече (60 мг) и оптимальной разовой дозой препарата (5–10 мг на 1 кг массы).

Таким образом, благодаря высокой эффективности и безопасности нурофен для детей (ибупрофен) в ректальных суппозиториях можно рекомендовать для терапии лихорадки и умеренного болевого синдрома у детей раннего возраста при острых респираторных заболеваниях как в условиях стационара, для оказания скорой помощи, так и амбулаторно, в домашних условиях. Однако следует помнить, что прежде всего надо проводить лечение основного заболевания, которое привело к повышению температуры, а применение антипиретиков носит лишь симптоматический характер. Лекарственные препараты с жаропонижающей целью (антипиретики) не должны назначаться при острых респираторных заболеваниях для регулярного курсового приема вне зависимости от характера и уровня температуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков В.Д., Семенов Г.А., Шрага М.К. Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. М.: Медицина, 2001. 262 с.
2. The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries. WHO/ARI/93.90. Geneva, 1993. 17 p.
3. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. 69 с.
4. Ветров В.П., Длин В.В., Османов И.М. и др. Рациональное применение антипиретиков у детей / Пособие для врачей. М., 2002. 23 с.
5. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 1. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. 975 с.
6. Государственный реестр лекарственных средств. М.: МЗ РФ, 2000. 1202 с.
7. Czaykowski D., Fratarcangelo P., Rosefsky J. Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in febrile children // *Pediatr. Res.* 1994. Vol. 35, № 4. Part 2. Abstr. 829.
8. Autret-Leca E, Gibb I.A., Goulder M.A. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2007. Vol. 23, № 9. P. 2205 — 2211.
9. Hay A.D., Costelloe C., Redmond N.M. et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial // *B.M.J.* 2008. Vol. 337. P. a1302.
10. Лебедева П.Н., Никода В.В. Фармакотерапия острой боли. М.: АИР-АПТ., 1998. 184 с.
11. Bertin L., Pons G. Randomized, double-blind, multicenter, controlled Trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children // *J. Pediatr.* 1991. Vol. 119, № 5. P. 811—814.
12. Van der Walt J.H., Robertson D.M. Anaesthesia and recently vaccinated children // *Paediatr. Anaesth.* 1996. Vol. 6, № 2. P. 135—141.