

Т.Е. Таранушенко, В.Н. Панфилова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Российская Федерация

Лихорадка у детей с респираторными вирусными инфекциями: эффективная и безопасная помощь

Contacts:

Taranushenko Tatyana Evgenyevna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics at the Institute of Postgraduate Education under the KrasMSU SBEI HPE named after Professor V.F.Voino-Yasenetskiy, MH RF

Address: 1 Partizan Zheleznayak Str., Krasnoyarsk 660022, **Tel.:** (391) 243-39-52, **e-mail:** tetar@rambler.ru

Article received: 14.09.2013, **Accepted for publication:** 28.10.2013

Обсуждается актуальная проблема лечения лихорадки у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. Именно повышение температуры как один из первых симптомов заболевания нередко пугает родителей и приводит к необоснованному и избыточному применению жаропонижающих средств, что может повлечь неблагоприятные последствия для здоровья ребенка. Приведены собственные данные по частоте использования антипиретических препаратов у детей с респираторными вирусными инфекциями, а также результаты анкетирования педиатров о выборе способов снижения температуры. С учетом современных российских, а также европейских и американских клинических рекомендаций по лечению лихорадки у детей подробно изложена тактика отбора пациентов для проведения антипиретической терапии, указаны показания и противопоказания к назначению жаропонижающих препаратов, рассмотрены наиболее эффективные и безопасные способы снижения температуры у ребенка с острой респираторной инфекцией. Полезной является информация о пересмотренных в 2011 г. Британским агентством по контролю за лекарствами дозах парацетамола у детей. Указаны современные сведения о преимуществах ибупрофена в сравнении с парацетамолом для снижения температуры у детей с респираторными вирусными инфекциями. Важным является понимание врачами-педиатрами современных рекомендаций о дифференцированном и обоснованном подходе к назначению жаропонижающих препаратов на фоне респираторных вирусных инфекций детям.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, лихорадка, жаропонижающие препараты, ибупрофен.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (5): 54–59)

С наступлением сезона низких температур резко возрастает число эпизодов острых респираторных инфекций (ОРИ), среди которых 80–90% составляют инфекции вирусной этиологии, объединяющие грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальную инфекцию, риновирусную и аденовирусную инфекцию, а также другие катараль-

ные воспаления верхних дыхательных путей. Одним из первых симптомов ОРИ вирусной этиологии является лихорадка, которая пугает родителей и является наиболее частой причиной вызова педиатрической бригады «скорой помощи» и, что более тревожно, причиной самолечения, а порой и необоснованных врачебных

Т.Е. Taranushenko, V.N. Panfilova

Krasnoyarsk State Medical University n.a. Prof. Voino-Yasenetskiy, Russian Federation

Fever in Children with Respiratory Viral Infections: Effective and Safe Methods of Treatment

One of the most important — the problem of treatment of fever in children with respiratory viral infections — is discussed in this article. It is fever as one of the first symptoms of disease which often frightens parents and leads to inappropriate and excess usage of antipyretic agents, which in its turn can cause unfavorable consequences. The authors represent their own data on frequency of antipyretic drugs usage in children with respiratory viral infections, as well as the answers of pediatricians to the questionnaires on methods of choice in temperature normalization. According to the modern Russian as well as European and American clinical guidelines on treatment of fever in children the management of selection of patients demanding antipyretic treatment is detailed, indications and contraindications to such therapy are described, the most effective methods of temperature normalization in children with acute respiratory infection are discussed. The authors suggested the data on recommended dosages of paracetamol, which were revised in 2011 by the UK Medicines Control Agency, to be very useful. The current information on advantages of ibuprofen in comparison to paracetamol in treatment of fever in children with respiratory viral infections is shown. The main target of this article is understanding and acceptance by pediatricians of the modern recommendation on differential and reasonable approach to administration of antipyretic drugs in children with respiratory viral infections.

Key words: children, acute respiratory tract infections, fever, antipyretic agents, ibuprofen.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (5): 54–59)

назначений. Вместе с тем известно, что повышение температуры относится к защитным реакциям организма, направленным на перевод иммунной системы в состояние «боевой готовности», непосредственное воздействие на возбудителя и потенцирование этиотропной терапии.

Принимая во внимание хорошо известные клинические симптомы указанной формы патологии, мы считаем целесообразным проведение периодического анализа особенностей течения острых вирусных инфекций, особенно, в младших возрастных группах.

По амбулаторным картам развития ребенка нами оценена степень выраженности и динамика основных клинических симптомов ОРИ вирусной этиологии у 80 детей в возрасте 2–6 лет. Средний возраст пациентов составил $3,4 \pm 1,4$ года.

Критерии включения:

- диагностированная ОРИ вирусной этиологии;
- принадлежность ребенка к I или II группе здоровья.

Критерии исключения:

- признаки бактериальной инфекции (длительная лихорадка, гнойный характер воспалительного экссудата, изменения в анализах крови, характерные для бактериального процесса);
- выраженный инфекционно-токсический синдром;
- отказ родителей от участия в исследовании.

Наблюдение за пациентами осуществлялось в соответствии с протоколом, согласно которому каждый ребенок был осмотрен педиатром не менее 3 раз. Анализировали 3 основных визита. На первом проводился отбор детей в соответствии с критериями включения и исключения, рандомизация по группам и назначение лечения с выдачей препарата. При динамическом контроле отмечали наличие следующих симптомов заболевания: повышенная температура тела, ринорея, заложенность носа, кашель, катаральные изменения в зеве. Перечисленные симптомы имели балльную оценку (0–1–2–3) в зависимости от степени выраженности.

У всех наблюдаемых детей инфекция протекала в легкой или среднетяжелой форме, с повышением температуры тела не выше $38,5\text{--}39^\circ\text{C}$, умеренной интоксикацией, ринитом, фарингитом, катаральными симптомами с серозным характером воспалительного экссудата. Частота клинических симптомов во время визита врача к пациенту представлена в табл. 1.

Таким образом, к моменту обращения в поликлинику за первичной медицинской помощью ведущими жалобами являются затрудненное носовое дыхание и кашель. Повышение температуры тела имеется только у 71,2% пациентов, при этом в момент осмотра педиатром фебрильная лихорадка регистрируется не всегда.

Отсутствие указаний на подъемы температуры в острый период ОРИ у 28,9% больных может объясняться следующими обстоятельствами:

- легкое течение вирусной инфекции с нормальной температурой тела;
- использование жаропонижающих средств родителями самостоятельно (без назначения врача и в отсутствии прямых показаний) и купирование данного симптома на момент обращения к врачу;
- непроведение (игнорирование) термометрии.

На 5-е сут наблюдения у 12% детей была зарегистрирована субфебрильная температура ($37,1\text{--}38^\circ\text{C}$).

К 10-м сут от начала заболевания повышения температуры не выявлено.

Спектр медикаментов, назначаемых в острый период, был традиционным и включал:

- антипиретики;
- деконгестанты и солевые растворы для промывания носа;
- муколитики или отхаркивающие средства;
- препараты, отнесенные к противовирусным средствам (интерфероны и индукторы интерферона).

Распределение детей в зависимости от числа полученных медикаментов было следующим: 5 (6,3%) больных получали 1 препарат; 24 (30%) — 2, остальные (51 человек, 63,7%) — 3 и более препаратов, из которых наиболее часто использовали деконгестанты, интерфероны и индукторы интерферона.

Важно, что применение антипиретических средств было обоснованным у 53,8% пациентов, в то время как фактически жаропонижающие средства использовались в лечении детей в 1,5 раза чаще.

Обоснованность применения жаропонижающих препаратов, которые широко используются как родителями, так и медицинскими работниками, является одной из проблем симптоматического лечения ОРИ. К сожалению, по-прежнему во многих медицинских документах пациентов с лихорадкой встречаются указания на проведение инвазивных манипуляций с использованием анальгина, димедрола, различных вариантов литической смеси. Анкетирование педиатров первичного звена показало, что первым жаропонижающим препаратом 54% врачей назвали ибупрофен, а 29% выбрали парацетамол как препарат первой линии. Однако 36% анкетированных врачей указали, что периодически рекомендуют для снижения температуры анальгин, 7% — литическая смесь, 43% используют спазмолитики, 18% — укусы и полуспиртовые обтирания и 71% — обтирания водой. В нашей практике по-прежнему редко, но встречаются

Таблица 1. Частота различных клинических симптомов острой респираторной инфекции вирусной этиологии у наблюдаемых детей при осмотре врачом

Визит	Повышение температуры (Т) тела ($^\circ\text{C}$), % больных	Ринорея, % больных	Выраженная заложенность носа (3 балла), % больных	Кашель, % больных
1-й визит ($2,1 \pm 0,6$ сут болезни)	71,2 ($T > 39^\circ\text{C}$ — 1,2)	97 (умеренная — 68, выраженная — 70)	8,8	91,3%
2-й визит ($5,5 \pm 0,6$ сут болезни)	12 (субфебрильная)	80	-	78,9%
3-й визит ($10,6 \pm 0,6$ сут болезни)	-	11	-	10,8%

случаи острого поражения печени в виде синдрома Рейе или передозировки парацетамола. При этом, по результатам анкетирования, лишь 10% педиатров правильно назвали побочные эффекты парацетамола и других антипиретических средств.

Именно поэтому мы считаем крайне актуальным вновь информировать педиатров о правилах безопасной и эффективной антипиретической терапии у детей с вирусной лихорадкой.

Известно, что повышение температуры тела — важная защитная реакция, необходимая для выработки в гипоталамусе простагландинов, и что ее неизменными составляющими являются боль и жар. Очевиден и тот факт, что жаропонижающие препараты лишь маскируют симптомы заболевания, но не излечивают болезнь, поэтому целесообразно снижение только температуры, приносящей страдания ребенку. Важно объяснить родителям, что главное — это состояние ребенка, а не показатели термометра, поскольку лихорадка может помочь организму бороться с основной причиной инфекции.

В соответствии со стратегией экспертов ВОЗ/ЮНИСЕФ по интегрированному ведению болезней детского возраста (2008), лихорадкой считают аксиллярную температуру тела 37,5°C и выше; при этом указывают, что ректальная температура приблизительно на 0,5°C выше аксиллярной.

Большое значение имеет и способ измерения температуры, поскольку не существует единственно правильно-

го способа термометрии, но некоторые методы являются более точными в сравнении с другими:

- ректальный — субъективно неприятен детям старшего возраста, но предпочтителен как наиболее точный для детей до 3 лет;
- оральный — неинформативен, если ребенок не способен или не желает держать термометр под языком, однако большинство детей старше 4 лет могут выполнить процедуру правильно, точность измерения оценивается как хорошая;
- аксиллярный — метод широко распространен и прост в применении, но точность его уступает двум первым способам измерения;
- аурикулярный — довольно труден для выполнения, особенно у детей в возрасте до 1 года, точность измерения зависит от техники выполнения процедуры (перед установкой термометра необходимо потянуть ухо ребенка слегка вверх и назад);
- тимпанический — наиболее дорогостоящий тип термометра (инфракрасный), но быстрый и удобный для использования; точность измерения также зависит от технических нюансов (прикладывать посередине между бровями и верхней линией роста волос).

Американская академия педиатрии рекомендует измерять температуру тела у детей:

- до 3 мес — ректально;
- от 3 мес до 3 лет — ректально или аксиллярно;
- от 4 до 5 лет — ректально, орально или аксиллярно;
- старше 5 лет — орально или аксиллярно.

Таблица 2. Система «светофора» (NICE, 2013) для оценки риска тяжелых состояний / осложнений у ребенка с лихорадкой

Симптомы/Признаки	«Зеленый» — низкий риск	«Желтый» — средний риск	«Красный» — высокий риск
Цвет (кожи, губ, языка)	Нормальный	Бледный (по мнению родителя/опекуна)	Бледный/пестрый/пепельный/синюшный
Активность	Нормально отвечает на обращение Выглядит довольным или улыбается Бодрствует или быстро пробуждается Сильный нормальный плач или не плачет	Не отвечает нормально на обращение Не улыбается Пробуждается только при длительной стимуляции Снижение активности	Не реагирует на обращение Выглядит больным (мнение медработника) Не пробуждается Крик слабый, высокий, непрерывный
Дыхание	Норма	Расширение ноздрей при носовом дыхании Тахипноз: > 50 в мин (дети в возрасте 6–12 мес), > 40 в мин (старше 12 мес) Сатурация ≤ 95% Хрипы в легких	Шумное дыхание Тахипноз > 60 в мин Умеренное/сильное втяжение межреберий
Кровообращение и гидратация	Нормальная кожа и глаза Влажные слизистые оболочки	Тахикардия: > 160 уд./мин (дети в возрасте до 1 года), > 150 уд./мин (1–2 года), > 140 уд./мин (2–5 лет) Капиллярный тест ≥ 3 с Сухость слизистых оболочек Плохой аппетит Снижение диуреза	Снижение тургора кожи
Другое	Ни одного симптома из «желтой» и «красной» зоны	Возраст 3–6 мес, температура тела ≥ 39°C Лихорадка дольше 5 сут Озноб Отек конечностей или суставов Не опирается на ноги	Возраст < 3 мес, температура тела ≥ 38°C Не бледнеющая сыпь Выбухающий родничок Ригидность затылочных мышц Эпилептический статус Очаговые неврологические симптомы Фокальные судороги

В мае 2013 г. опубликовано обновленное руководство NICE по тактике лечения лихорадки у ребенка в возрасте до 5 лет [1]. В основу прогнозирования риска серьезных состояний положена система «светофора», одним из базовых симптомов является частота сердечных сокращений.

Система «светофора» (табл. 2):

- «зеленый» — дети с низким риском развития тяжелых состояний/осложнений;
- «желтый» — дети со средним уровнем риска (1 или более симптомов);
- «красный» — дети с высоким риском (1 или более симптомов).

Предложенная система помогает эффективно оценить состояние ребенка как при очном осмотре врачом, так и при дистанционном опросе родителей пациента или фельдшера в отдаленном районе. В зависимости от результатов тестирования больного предложены следующие мероприятия (NICE, 2013):

- если симптомы позволяют немедленно предположить опасную для жизни болезнь — требуется неотложная медицинская помощь;
- если зарегистрирован любой симптом из «красной» зоны, но нет опасности для жизни, необходимо доставить пациента к врачу в течение 2 ч;
- дети с любым симптомом из «желтой» зоны должны быть доставлены на осмотр к врачу, при этом сроки осмотра определяются по уточненным клиническим симптомам;
- дети, соответствующие «зеленой» зоне, могут быть оставлены для лечения дома, родителям должны быть даны рекомендации по уходу.

Особого внимания требуют дети первых месяцев жизни, у которых высок риск быстрого развития тяжелых заболеваний. Для больных с лихорадкой младше 3 мес жизни должны быть соблюдены следующие рекомендации:

- постоянный контроль температуры тела, частота сердечных сокращений и дыхания;

- обследование с учетом следующих показаний: клинический анализ крови, гемокультура, С-реактивный белок, анализ мочи, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, посев кала (при наличии диареи), анализ спинномозговой жидкости и другие тесты в зависимости от клинической ситуации.

Детям старше 3 мес при лихорадке обследование показано только при наличии хотя бы 1 (или более) симптома из «красной» зоны. В диагностический план включены гемограмма, гемокультура, С-реактивный белок, анализ мочи. По показаниям обследование может быть расширено.

Для пациентов хотя бы с одним из симптомов «желтой» зоны обследование не является обязательным, перечисленные выше тесты могут быть проведены на усмотрение педиатра. Дети, симптомы которых соответствуют «зеленой» зоне, чаще в обследовании не нуждаются.

Снижение температуры тела не относится к методам неотложной помощи.

Применение жаропонижающих препаратов показано не всем детям с повышенной температурой, и авторы клинических рекомендаций, как зарубежных, так и отечественных, едины в ответе на этот вопрос. Так, в опубликованных Министерством здравоохранения РФ в 2012 г. «Протоколах диагностики и лечения острых респираторных заболеваний (ОРЗ)» указывается, что антипиретические препараты показаны детям с ОРЗ и гриппом при выраженном дискомфорте или температуре тела выше 39°C [2]. Подробнее рассмотрена тактика помощи ребенку при повышении температуры в рекомендациях клиники Мейо (Миннесота, США) от 2013 г. (табл. 3) [3].

В упоминавшихся выше клинических рекомендациях NICE (2013), с позиции доказательной медицины изложены подходы к снижению температуры у детей в возрасте до 5 лет.

- Физические методы снижения температуры тела:
 - обтирания прохладной водой не рекомендованы для лечения лихорадки;
 - дети с лихорадкой должны быть одеты обычно, не прохладнее и не теплее окружающих.

Таблица 3. Лечение лихорадки у детей (рекомендации клиники Мейо, 2013)

Возраст	Температура тела	Тактика
Младенцы		
0–3 мес	38°C или выше (ректальное измерение)	Вызвать врача, даже если у ребенка нет никаких других признаков или симптомов
3–6 мес	38,9°C (ректальное измерение)	Обильное питье, жаропонижающие средства не требуются Вызвать врача следует только при нарушении самочувствия ребенка
6–24 мес	Выше 38,9°C (ректальное измерение)	Принять парацетамол или ибупрофен в возрастной дозировке. Не использовать ацетилсалициловую кислоту до 18 лет! Вызвать врача, если температура не снизилась после приема препаратов или длится дольше 1 сут
Дети старшего возраста		
2–17 лет	До 38,9°C (ректальное измерение для детей до 3 лет, оральное измерение для детей старше 3 лет)	Обильное питье, жаропонижающие средства не требуются Вызвать врача только при нарушении самочувствия ребенка
2–17 лет	Выше 38,9°C (ректальное измерение для детей до 3 лет, оральное измерение для детей старше 3 лет)	Принять парацетамол или ибупрофен в возрастной дозировке. Не принимать более одного препарата, содержащего парацетамол! Не использовать ацетилсалициловую кислоту до 18 лет! Вызвать врача, если температура не снизилась после приема препаратов или длится дольше 3 сут

- Лекарственные препараты для снижения температуры тела:
 - для детей с нарушенным самочувствием/состоянием следует рассмотреть возможность использования либо парацетамола, либо ибупрофена;
 - не рекомендовано применять жаропонижающие средства только с целью снижения температуры у детей с нормальным самочувствием;
 - жаропонижающие средства не предотвращают судороги и не должны использоваться для этой цели;
 - парацетамол или ибупрофен необходимо применять у детей с лихорадкой только до тех пор, пока их состояние нарушено; при неэффективности — решить вопрос о назначении других медикаментов; запрещается одновременное использование нескольких жаропонижающих средств.

Жаропонижающие препараты для лечения детей должны отвечать самым строгим критериям эффективности и безопасности, именно поэтому в современных рекомендациях препаратами выбора являются парацетамол и ибупрофен.

Из списка антипиретических средств исключены антипирин, амидопирин, фенацетин и анальгин ввиду их токсичности и многочисленных побочных эффектов (гастропатия, почечная недостаточность, желудочно-кишечные кровотечения, угнетение гемопоэза, аллергические реакции и др.). Ацетилсалициловая кислота запрещена для применения детьми до 15 (в некоторых странах — до 18) лет.

Очень важно соблюдение рекомендованной инструкции дозы жаропонижающего, это касается в т.ч. парацетамола, поскольку превышение его дозы может привести к тяжелому поражению печени, клинически и прогностически сходному с синдромом Рейе. Ситуация передозировки случается, когда родители начинают активно снижать температуру тела у ребенка разными лекарственными формами — таблетками/свечами/сиропами, не понимая, что в них содержится одинаковое активное вещество парацетамол.

В 2011 г. Британским агентством по контролю безопасности лекарственных средств опубликованы новые, уточненные дозировки парацетамола для детей (MHRA Press Release, 06.06.2011):

- в возрасте 3–6 мес — 2,5 мл детской суспензии парацетамола (120 мг парацетамола в 5 мл суспензии) до 4 раз/сут;
- в возрасте 6–24 мес — 5 мл детской суспензии до 4 раз/сут;
- 2–4 года — 7,5 мл детской суспензии до 4 раз/сут;
- 4–6 лет — 10 мл детской суспензии до 4 раз/сут;
- 6–8 лет — 5 мл суспензии парацетамола для детей старше 6 лет (240/250 мг парацетамола в 5 мл суспензии) до 4 раз/сут;
- 8–10 лет — 7,5 мл суспензии для детей старше 6 лет до 4 раз/сут;
- 10–12 лет — 10 мл суспензии для детей старше 6 лет до 4 раз/сут.

Вопрос о выборе одного, максимально эффективного жаропонижающего средства до сих пор не решен окончательно. В некоторых исследованиях парацетамол

и ибупрофен показали одинаковую эффективность и безопасность в лечении детей с вирусной лихорадкой [4]. Однако ряд исследований и метаанализов демонстрирует преимущества ибупрофена. Так, ибупрофен более значимо и более продолжительно снижал температуру уже после первой дозы [5], что позволяет рекомендовать этот препарат как компонент терапии первой линии [6–9].

Ибупрофен давно и хорошо известен в практике своей эффективностью и безопасностью [10]. Препарат синтезирован в 1962 г., и к настоящему времени накоплен огромный опыт его применения, что делает ибупрофен привлекательным для использования в т.ч. у детей — самого уязвимого контингента больных. Ибупрофен под торговым названием Нурофен применяют с 1983 г., и спустя 2 года фирма-производитель (Boots, Великобритания) была удостоена Королевской награды за разработку данного препарата.

Форма препарата, разработанная специально для детей (Нурофен для детей производства Рекитт Бенкизер Хэлскэр, Великобритания), присутствует на российском рынке с 1998 г. Многогранность действия (болеутоляющее, жаропонижающее и противовоспалительное) делает ее привлекательной в лечении ОРВИ вирусной этиологии, протекающих с различными симптомами, которые достаточно эффективно контролируются этим препаратом [11].

Препарат ингибирует синтез преимущественно циклооксигеназы 2, тем самым предотвращая образование простагландинов — медиаторов боли, температурной реакции и воспаления. В отличие от парацетамола ингибирование указанного фермента происходит не только на уровне центральной нервной системы, но и локально, непосредственно в очаге воспаления [12]. Крайне важно, что при метаболизме в печени не образуются фармакологически активные вещества, поэтому у препарата нет гепатотоксического эффекта, и литературные данные о летальных случаях при передозировке ибупрофеном в настоящее время отсутствуют.

Тем не менее соблюдение точной дозировки препарата является обязательным даже для суспензии «Нурофен для детей», обладающей высоким профилем безопасности: рекомендуемая доза составляет 5–10 мг/кг массы тела каждые 6–8 ч. Эффект проявляется в течение 30 мин после приема, продолжительность действия препарата — 6–8 ч. Температура тела снижается постепенно, не вызывая обильного потоотделения. Высокий профиль эффективности и безопасности препарата был доказан во множестве исследований, соответствующих стандартам GCP.

Целесообразно обратить внимание педиатров на современные подходы к проведению антипиретической терапии у детей с ОРВИ вирусной этиологии и еще раз подчеркнуть следующие позиции:

- к повышению температуры у ребенка необходимо относиться ответственно и дифференцированно, понимая, что лихорадка — это адаптивно-терморегуляторная реакция в борьбе с инфекциями, и назначение препаратов, ее ликвидирующих, возможно только тогда, когда врач уверен, что польза лечения несомненна;

- для купирования лихорадки необходимо применять лекарственные средства только с высоким профилем эффективности и безопасности; в настоящее время препаратом выбора является ибупрофен, а в качестве терапии второй линии — парацетамол в строго соответствующей инструкциям дозе;
- назначение других препаратов для снижения температуры тела у ребенка в рутинной клинической практике не рекомендовано;
- комбинированная антипиретическая терапия повышает риск развития побочных эффектов у детей;
- физические методы охлаждения больного с лихорадкой не являются эффективными.

REFERENCES

1. Feverish illness in children: Assessment and initial management in children younger than 5 years (NICE clinical guideline 160). May, 2013. URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG160>
2. Protocolsof diagnosis and treatment of acute respiratory infections (ARI)/Protocol published on the website of Ministry of Health of Russia on 25.12.2012.
3. Fever treatment: Quick guide to treating a fever. By Mayo Clinic staff. Jan. 29, 2013. URL: <http://www.mayoclinic.com/health/fever/ID00052>
4. Walson P.D., Galletta G., Chomilo F., Braden N.J., Sawyer L.A., Scheinbaum M.L. Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *Am. J. Dis. Child.* 1992; 146 (5): 626–632.
5. Van Esch A., Van Steensel-Moll H.A., Steyerberg E.W., Offringa M., Habbema J.D., Derksen-Lubsen G. Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1995; 149 (6): 632–637.
6. Purssell E. Treating fever in children: paracetamol or ibuprofen? *Brit. J. Community Nurs.* 2002; 7 (6): 316–320.
7. Hay A.D., Costelloe C., Redmond N.M., Montgomery A.A., Fletcher M., Hollinghurst S., Peters T.J. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ.* 2008; 337: 1302. Doi: 10.1136/bmj.a1302.
8. Geppe N.A., Malakhov A.B. Likhoradka u Detey. *Zdorov'e rebenka [Child health]*. 200; 1 (16).
9. Allan G.M., Ivers N., Shevchuk Y. Treatment of pediatric fever. Are acetaminophen and ibuprofen equivalent? *Canad. Fam. Physician.* 2010; 56 (8): 773.
10. Prado J., Daza R., Chumbes O., Loayza I., Huicho L. Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyron and intramuscular dipyron in children: a randomized controlled trial. *Sao Paulo Med. J.* 2006; 124 (3): 135–140.
11. Southey E.R., Soares-Weiser K., Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25 (9): 2207–2222.
12. Perrott D.A. Efficacy and Safety of Acetaminophen vs Ibuprofen for Treating Children's Pain or Fever *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2004; 158: 521–526.