

Р.В. Денисова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Место ибупрофена в терапии боли у детей

Контактная информация:

Денисова Рина Валериановна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник ревматологического отделения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: (499) 134-14-94, e-mail: denisonarv@yandex.ru

Статья поступила: 14.12.2011 г., принята к печати: 25.01.2012 г.

В статье представлены результаты терапевтической эффективности ибупрофена при лечении болевого синдрома у детей. Обоснованность применения препарата для купирования боли у детей не вызывает сомнений. Его анальгетический эффект подтвержден в клинических исследованиях у больных с мигренью и ЛОР-болезнями. В статье также обобщаются данные международного опыта применения ибупрофена при ювенильных артритах.

Ключевые слова: дети, боль, ибупрофен, лечение.

Боль является одним из наиболее частых симптомов, сопровождающих течение инфекционных и неинфекционных болезней у детей. Данные о распространенности боли в детской популяции в разных исследованиях сильно варьируют. Так, по данным канадского когортного исследования (495 школьников в возрасте 9–13 лет), хотя бы один эпизод боли в течение месяца, предшествовавшего исследованию, отмечали 96% детей (из них 78% — головную боль), в момент проведения исследования отмечали наличие боли 57%, хронической боли — 6% детей [1]. По данным голландского исследования (более 5 тыс. детей в возрасте от 0 до 18 лет), в течение 3 мес хотя бы однократный эпизод боли испытывали 54% респондентов (в т.ч. родители детей в возрасте до 4 лет) [2]. На боль продолжительностью не менее 3 мес пожаловался каждый четвертый участник исследования. При этом число детей с болью значительно увеличивалось с возрастом: чаще всего дети (или их родители) отмечали боль в конечностях, головную боль и боль в животе. Важно, что по данным разных авторов, наличие боли чаще отмечают девочки, у которых доминируют головные и абдоминальные боли, тогда как у мальчиков — боли в спине и конечностях [2, 3]. В структуре острой боли доминирует зубная, частота которой, по разным данным, варьирует от 5 до 33% и положительно коррелирует с распространенностью кариеса

зубов, особенно в популяции детей из семей с низким достатком [4]. Встречаемость боли другой этиологии (например, связанной с ревматическим заболеванием или серповидно-клеточной анемией) существенно ниже [5]. Однако очевидно, что медико-социальное значение «функциональной» (не связанной с органическим поражением ткани или органа) или кратковременной боли (травма, зубная боль) несопоставимо с таковым при боли у детей с хроническим заболеванием. В течение последних десятилетий проблеме понимания и восприятия боли детьми уделялось немало внимания. Отмечено, например, что в ответ на болевые события у детей развиваются значительные краткосрочные неблагоприятные реакции — снижается физическая и социальная активность, возникают проблемы в обучении [6, 7]. Имеются отдельные наблюдения и о долговременных отрицательных эффектах, возникающих при острых или хронических болезнях (инфекции, мигрень, артриты), травмах или ожогах, проведении лечебных или профилактических процедур [8, 9]. Особое внимание при анализе проблем, связанных с продолжительной болью, привлекают ревматические и онкологические болезни у детей [9].

Негативное влияние боли на качество жизни детей безусловно. При этом речь идет не только об отрицательном влиянии боли как физического ощущения

R.V. Denisova

Scientific Centre of Children's Health RAMS, Moscow

Ibuprofen in pain treatment in children

The article contains results of therapeutic efficacy of ibuprofen in pain syndrome management in children. Validity of its use is doubtless. Analgesic effect of Ibuprofen has been confirmed in clinical trials in patients with migraine and ENT-disorders. In this article we also review international experience of ibuprofen use in juvenile arthritis.

Key words: children, pain, ibuprofen, treatment.

(сенсорный компонент боли), но и связанной с ней социальной дезадаптацией.

Одной из наиболее распространенных групп препаратов для купирования болевого синдрома являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Одним из представителей группы НПВС является ибупрофен, обладающий жаропонижающим, анальгезирующим и противовоспалительным действием. В основе механизма действия ибупрофена лежит ингибирующее влияние препарата на биосинтез простагландинов E и F, а также неизбирательная блокада обеих форм фермента циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Оригинальный препарат ибупрофена «Нурофен для детей» разрешен к применению у детей в России с 1998 г. [Государственный реестр лекарственных средств. — М.: МЗиСР РФ. URL: <http://www.drugreg.ru>].

Выходу данного препарата в виде суспензии на международный рынок предшествовало масштабное (более 84 тыс. детей с лихорадкой) рандомизированное контролируемое (сравнение с ацетаминофеном) исследование, в котором изучались побочные эффекты двух доз препарата — 5 и 10 мг/кг массы тела [10]. Результаты исследования свидетельствовали о хорошем профиле безопасности препарата — риск госпитализации вследствие желудочно-кишечного кровотечения, развития почечной недостаточности или анафилактической реакции был не выше, чем в группе сравнения. Это позволило рекомендовать ибупрофен для широкого применения в педиатрической практике, в т.ч. препарат был одобрен к применению экспертами FDA (Food and Drug Administration, США) [<http://www.fda.gov>, 10]. Позднее безопасность ибупрофена по сравнению с ацетаминофеном нашла очередное подтверждение. E. R. Southey и соавт. (2009) на основании метаанализа результатов 24 исследований установили, что при использовании ибупрофена и ацетаминофена у детей с болью и/или лихорадкой побочные эффекты (главным образом незначительные и преходящие) возникали одинаково часто — в 13,8 и 13,1% случаях, соответственно [11]. Эффективность ибупрофена как антипиретика не вызывает сомнений, она подтверждена и в отдельных исследованиях, и в последовательных выполненных метаанализах их результатов [12, 13]. В частности, доказано, что ибупрофен более значительно, чем ацетаминофен, снижает температуру тела у детей с лихорадкой уже через 2 ч, а также через 4 и 6 ч после начала лечения [12, 13].

Терапевтическая эффективность ибупрофена при применении для купирования боли или снижения ее интенсивности изучалась в 13 исследованиях [14]. Во всех 8 исследованиях с плацебо была показана анальгетическая эффективность ибупрофена: в 2 исследованиях применения препарата в стоматологической практике [15, 16], в 3 — у детей с мигренью [17–19], в 3 — у детей с ЛОР-заболеванием (фарингиты, тонзиллиты, острый средний отит) [20–22]. В исследованиях с препаратом сравнения ($n = 13$) чаще всего в качестве активного контроля применялся ацетаминофен ($n = 8$) или комбинация ацетаминофена и кодеина ($n = 2$). В 4 исследованиях эффективность ибупрофена была сопоставима с таковой у ацетаминофена (в 3 — дети с ЛОР-заболеванием [20–22], в 1 — дети с травмой (перелом костей конечностей) [23]). Еще в 4 исследованиях эффективность ибупрофена была выше (в 2 после стоматологических манипуляций [15, 16], в 1 — у детей с мигренью [19], в 1 — у детей с травмой (перелом костей конечностей

[24]). Эффективность ибупрофена была сопоставима с таковой у детей с травмой, получавших комбинацию ацетаминофена и кодеина [25, 26]. Метаанализ количественных показателей, характеризующих изменение интенсивности боли (в большинстве исследований для оценки боли использовались количественные или полуквантитативные шкалы), показывает, что ибупрофен через 2 ч после применения у детей с болью более эффективен, чем ацетаминофен [13]. При этом частота возникновения нежелательных лекарственных реакций на фоне применения ибупрофена и ацетаминофена не различается [13]. Кроме ацетаминофена в качестве препаратов сравнения для купирования болевого синдрома при травмах были использованы полусинтетический опиоид — оксикодон [27], селективный агонист рецепторов серотонина типа 5-HT_{1D} золмитриптан (дети с мигренью) [17] и препарат из группы наркотических анальгетиков — кодеин (дети с мигренью) [24]. В первых двух случаях эффективность ибупрофена и препарата сравнения была сопоставима. По сравнению с кодеином ибупрофен показал более выраженный обезболивающий эффект (фиксировалась с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы); снижение оценки боли через 2 ч в группе кодеина составило 17 мм, в группе ибупрофена — 31 мм ($p = 0,004$).

Ранее эффективность терапии детей с мигренью была суммирована в метаанализе S. Silver и соавт. [28]. Было показано, что только ибупрофен и суматриптан (агонист серотониновых 5-HT₁-рецепторов), но не ацетаминофен (селективный ингибитор ЦОГ-2), дигидроэрготамин (препарат с альфа-адреноблокирующей активностью), золмитриптан и ризатриптан (агонисты серотониновых 5-HT₁-рецепторов), снижали интенсивность боли через 2 ч или купировали ее в указанные сроки эффективнее, чем плацебо [28]. Рассчитано, что назначение, например, ибупрофена 5 пациентам позволяет полностью купировать боль через 2 ч у 1 ребенка в дополнение к эффекту плацебо (NNT — Number Needed to Treat). Для достижения аналогичного эффекта суматриптан должен быть назначен 7 пациентам. В этом метаанализе не учитывался результат исследования S. Evers и соавт., в котором также было отмечено преимущество ибупрофена: снижение интенсивности боли через 2 ч у 69% детей по сравнению с 28% в группе плацебо (58 и 38% в 2 предыдущих исследованиях, соответственно) [17]. Более значительное снижение частоты приступов мигрени в исследовании S. Evers и соавт., вероятно, связано с включением в него относительно «тяжелых» детей (высокая частота приступов, длительный анамнез заболевания). В пользу этого предположения свидетельствуют результаты и ряда других исследований: чем меньше эффект плацебо (ниже вероятность самостоятельного купирования боли), тем выше анальгетическая эффективность ибупрофена. Важно подчеркнуть, что ибупрофен купирует не только головную боль, но и ряд других симптомов мигрени (тошноту, рвоту, фотофобию) [18]. Аналогичный результат получен и при суммировании результатов исследований, изучавших эффективность ибупрофена при мигрени у взрослых [29]. Однако при всех положительных свойствах ибупрофена нельзя забывать, что терапия детей с мигренью — сложная многокомпонентная задача. Ее решение должно базироваться не только на фармакологическом купировании боли, но и на мероприятиях, связанных с изменением образа жизни (коррекции питания, оптимизации физической активности ребенка, нормализации его сна) [30].

В детской ревматологической практике ибупрофен используют при реактивных артропатиях, ювенильном ревматоидном артрите, спондилоартритах, острой ревматической лихорадке и др. [31]. Особенностью применения ибупрофена при лечении воспалительных заболеваний суставов у детей является длительный (в течение недель и месяцев) прием в высоких дозах [32]. Необходимость использования ибупрофена возникает в дебюте болезни, при проведении дифференциальной диагностики, на этапе подбора базисной противоревматической терапии, при обострениях заболевания [33].

Анальгезирующий эффект препарата при артрите в большей степени проявляется при болях малой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях. Жаропонижающий эффект реализуется только при лихорадке, на нормальную температуру тела ибупрофен не влияет [34, 35].

Одно из первых длительных многоцентровых открытых исследований эффективности монотерапии ибупрофеном при ювенильном идиопатическом артрите было проведено в Австралии [36]. В него были включены 46 больных с олиго- и полиартикулярными вариантами заболевания в возрасте от 18 мес до 13 лет. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил 6,8 лет. Суставной синдром у большинства больных носил полиартикулярный характер с преимущественным поражением нижних конечностей. Ибупрофен назначался в начальной суточной дозе 10 мг/кг массы тела. В зависимости от особенностей течения заболевания доза препарата повышалась некоторым больным до 40 мг/кг массы тела в сут. Точность дозирования у пациентов младшего возраста обеспечивалась за счет назначения жидкой формы препарата. В ходе исследования ежемесячно оценивались лабораторные показатели активности болезни, активность суставного синдрома, а также нежелательные эффекты терапии. Максимальная длительность наблюдения за больными составила 9 мес.

В ходе данного исследования был продемонстрирован хороший обезболивающий и противовоспалительный эффект ибупрофена. У большинства больных (39) уже через 1 мес приема препарата отмечалось не только клиническое улучшение, но и снижение лабораторных показателей активности заболевания. У 10 больных после завершения исследования была отмечена лекарственная ремиссия болезни. Подавляющее большинство пациентов хорошо переносили длительный прием ибупрофена. Нежелательные эффекты лечения отмечались у 7 детей и в большинстве случаев носили транзиторный характер. Серьезные нежелательные явления (диспепсические расстройства) отмечались у 2 пациентов и потребовали отмены лечения.

Препарат был недостаточно эффективен лишь у 2 пациентов, и им потребовалась коррекция противоревматической терапии. Семь больных были исключены из исследования в связи с нерегулярным приемом препарата. Большинство пациентов продолжили лечение после 9 мес приема ибупрофена.

В другом исследовании проводилась оценка сравнительной эффективности и безопасности ибупрофена и ацетилсалициловой кислоты у 92 больных, страдающих различными вариантами ювенильного хронического артрита [37]. Возраст больных, включенных в данное исследование, составил 7,7 лет (1,8–15,1). Пациенты были рандомизированы в 2 группы. Вошедшие в 1-ю группу получали ибупрофен в суточной дозе 30–40 мг/кг мас-

сы тела, во вторую группу — ацетилсалициловую кислоту в дозе 60–80 мг/кг массы тела в сут. Продолжительность терапии составила 12 нед. В результате исследования было установлено, что препараты обладали сопоставимым влиянием на суставные индексы и лабораторные показатели активности болезни. Однако более половины больных, лечившихся ацетилсалициловой кислотой, были вынуждены прервать терапию в связи с поражением слизистой оболочки гастроуденальной зоны. Жалобы на диспепсические расстройства у больных первой группы не отмечались.

После завершения первой фазы исследования 84 пациента продолжили терапию ибупрофеном в суточной дозе 30, 40 и 50 мг/кг массы тела. Во всех группах клиническая эффективность препарата была сопоставима, и достоверной разницы в развитии нежелательных эффектов лечения выявлено не было.

В дальнейшем был опубликован ряд работ, также показавших высокую эффективность ибупрофена при ювенильных артритах [38, 39]. Последующие исследования во многом были посвящены оценке безопасности препарата у детей.

Побочные эффекты НПВС являются предметом масштабных дискуссий и объектом многочисленных экспериментальных и научных исследований. Одними из основных негативных свойств изучаемой группы лекарственных препаратов являются неблагоприятное влияние на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и гепатотоксичность. Сравнительная оценка безопасности различных НПВС показала, что частота случаев поражения слизистой оболочки пищеварительного тракта и повышения активности трансаминаз у детей, лечившихся ибупрофеном, минимальна [40–43].

При использовании ибупрофена необходимо помнить, что развитие противовоспалительного действия по времени отстает от анальгезирующего и жаропонижающего эффектов. Обезболивание происходит уже в первые часы после приема, в то время как противовоспалительный эффект развивается только на 7–10-й день постоянного регулярного приема препарата. Максимальная концентрация в крови достигается через 1–2 ч после приема внутрь. При этом препарат быстро метаболизируется и выводится из организма. Период его полувыведения составляет 1,8–2,5 ч, в силу чего анальгетический и жаропонижающий эффекты продолжают до 8 ч [44].

При длительном приеме ибупрофен принимают после еды. Для обеспечения быстрого анальгезирующего и жаропонижающего эффекта его принимают за 30 мин до еды или через 2 ч после еды, запивая 1/2 стакана воды.

Лечение ибупрофеном необходимо начинать с наименьшей дозы, при хорошей переносимости дозу через 2–3 дня можно увеличить [45]. Однако необходимо помнить, что следует избегать длительного (несколько недель) применения препарата. Ухудшение состояния пациента при отмене НПВС диктует необходимость коррекции базисной иммуносупрессивной противоревматической терапии.

Таким образом, анализ результатов проведенных клинических исследований свидетельствует о высокой эффективности и безопасности ибупрофена, входящего в состав препарата «Нурофен для детей», при лечении острой и хронической боли у детей. В качестве неоспоримого достоинства препарата необходимо отметить хорошую переносимость и редкое развитие нежелательных эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Van Dijk A., McGrath P.A., Pickett W. et al. Pain prevalence in nine- to 13-year-old schoolchildren // *Pain Res Manag.* — 2006; 11: 234–240.
2. Perquin C.W., Hazebroek-Kampschreur A.A., Hunfeld J.A. et al. Pain in children and adolescents: a common experience // *Pain.* — 2000; 87: 51–58.
3. Merlijn V.P., Hunfeld J.A., van der Wouden J.C. et al. Psychosocial factors associated with chronic pain in adolescents // *Pain.* — 2003; 101: 33–43.
4. Slade G.D. Epidemiology of dental pain and dental caries among children and adolescents // *Community Dent Health.* — 2001; 18 (4): 219–227.
5. McGrath P. Chronic pain in children. In: Crombie I., Linton S., LeResche L., Von Korff M., editors. *Epidemiology of Pain.* — Seattle: IASP Press, 1999. — P. 81–102.
6. Goes P.S., Watt R.G., Hardy R., Sheiham A. Impacts of dental pain on daily activities of adolescents aged 14–15 years and their families // *Acta Odontol Scand.* — 2008; 66 (1): 7–12.
7. Walker S.M. Pain in children: recent advances and ongoing challenges // *BJA.* — 2008; 101 (1): 101–110.
8. Lee B.O., Chaboyer W., Wallis M. Predictors of health-related quality of life 3 months after traumatic injury // *J. Nurs. Scholarsh.* — 2008; 40 (1): 83–90.
9. Vetter T.R. A clinical profile of a cohort of patients referred to an anesthesiology-based pediatric chronic pain medicine program // *Anesth Analg.* — 2008; 106 (3): 786–794.
10. Lesko S.M., Mitchell A.A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial // *JAMA.* — 1995; 273 (12): 929–933.
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., Piira T., Goodenough B., Champion G.D. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2004; 158 (6): 521–526.
13. Pierce C.A., Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review // *Ann. Pharmacother.* — 2010; 44 (3): 489–506.
14. Сайгигов Р.Т. Эффективность ибупрофена в терапии боли у детей: систематический обзор результатов рандомизированных контролируемых исследований // *Вопросы современной педиатрии.* — 2010; 9 (6): 52–62.
15. Moore P.A., Acs G., Hargreaves J.A. Postextraction pain relief in children: a clinical trial of liquid analgesics // *Int. J. Clin. Pharmacol Ther Toxicol.* — 1985; 23 (11): 573–577.
16. McGaw T., Raborn W., Grace M. Analgesics in pediatric dental surgery: relative efficacy of aluminum ibuprofen suspension and acetaminophen elixir // *ASDC J. Dent. Child.* — 1987; 54 (2): 106–109.
17. Evers S., Rahmann A., Kraemer C. et al. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen // *Neurology.* — 2006; 67 (3): 497–499.
18. Lewis D.W., Kellstein D., Burke B. et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine headache // *Headache.* — 2002; 42: 780–786.
19. Hamalainen M.L., Hoppu K., Valkeila E. et al. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study // *Neurology.* — 1997; 48: 102–107.
20. Bertin L., Pons G., d'Athis P. et al. 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; 119 (5): 811–814.
21. Schachtel B.P., Thoden W.R. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children // *Clin. Pharmacol Ther.* — 1993; 53 (5): 593–601.
22. Bertin L., Pons G., d'Athis P. et al. A randomized, double-blind, multicenter controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 1996; 10 (4): 387–392.
23. Shepherd M., Aickin R. Paracetamol versus ibuprofen: a randomized controlled trial of outpatient analgesia efficacy for paediatric acute limb fractures // *Emerg. Med. Australas.* — 2009; 21 (6): 484–490.
24. Clark E., Plint A.C., Correll R. et al. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma // *Pediatrics.* — 2007; 119 (3): 460–467.
25. Drendel A.L., Gorelick M.H., Weisman S.J. et al. A randomized clinical trial of ibuprofen versus acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain // *Ann. Emerg. Med.* — 2009; 54 (4): 553–560.
26. Friday J.H., Kanegaye J.T., McCaslin I. et al. Ibuprofen provides analgesia equivalent to acetaminophen-codeine in the treatment of acute pain in children with extremity injuries: a randomized clinical trial // *Acad. Emerg. Med.* — 2009; 16 (8): 711–716.
27. Koller D.M., Myers A.B., Lorenz D., Godambe S.A. Effectiveness of oxycodone, ibuprofen, or the combination in the initial management of orthopedic injury-related pain in children // *Pediatr Emerg. Care.* — 2007; 23 (9): 627–633.
28. Silver S., Gano D., Gerretsen P. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy // *J. Paediatr. Child. Health.* — 2008; 44 (1–2): 3–9.
29. Rabbie R., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010; 10: CD008039.
30. Gunner K.B., Smith H.D., Cromwell P.F., Yetman R.J. Practice guideline for diagnosis and management of migraine headaches in children and adolescents: Part One // *J. Pediatr. Health. Care.* — 2007; 21 (5): 327–332.
31. Fuhlbrigge R.C., Chaiban R. The immune system, the skin, and childhood rheumatic disease // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2011; 13 (2): 103–109.
32. Dannecker G.E., Quartier P. Juvenile idiopathic arthritis: classification, clinical presentation and current treatments // *Horm. Res.* — 2009; 72 (1): 4–12.
33. Martini A., Lovell D.J. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspective // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010; 69 (7): 1260–1263.
34. Rainsford K.D. Anti-inflammatory drugs in the 21st century // *Subcell. Biochem.* — 2007; 42: 3–27.
35. Jacqz-Aigrain E., Anderson B.J. Pain control: non-steroidal anti-inflammatory agents // *Semin. Fetal. Neonatal Med.* — 2006; 11 (4): 251–259.
36. Steans A., Manners P.J., Robinson I.G. A multicentre, long-term evaluation of the safety and efficacy of ibuprofen syrup in children with juvenile chronic arthritis // *Br. J. Clin. Pract.* — 1990; 44 (5): 172–175.
37. Giannini E.H., Brewer E.J., Miller M.L. et al. Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group // *J. Pediatr.* — 1990; 117 (4): 645–652.
38. Goldenstein-Schainberg C., Yoshinari N.H. Drug treatment in juvenile chronic arthritis // *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo.* — 1997; 52 (2): 90–95.
39. Hollingworth P. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in paediatric rheumatic diseases // *Br. J. Rheumatol.* — 1993; 32 (1): 73–77.
40. Autret-Leca E. A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics // *Int. J. Clin. Pract.* — 2003; 135: 9–12.
41. Van den Anker J.N. Use of ibuprofen in paediatric populations // *J.R. Soc. Med.* — 2007; 100: 18–22.
42. Rainsford K.D. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety // *Inflammopharmacology.* — 2009; 17 (6): 275–342.
43. Flato B., Vinje O., Forre O. Toxicity of antirheumatic and anti-inflammatory drugs in children // *Clin. Rheumatol.* — 1998; 17 (6): 505–510.
44. Leroy S., Mosca A., Landre-Peigne C. et al. Ibuprofen in childhood: evidence-based review of efficacy and safety // *Arch. Pediatr.* — 2007; 14 (5): 477–484.
45. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. — М.: ВЕДИ, 2007. — 368 с.