

Э.Э. Локшина¹, С.В. Зайцева¹, О.В. Зайцева¹, Г.А. Клендар², И.Г. Степанова², О.Н. Мисуренко²,
И.Н. Селиванова², Н.В. Шамонина², М.С. Касаткина², Л.С. Равшанова³

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Российская Федерация

² Центральная детская клиническая больница ФМБА России, Москва, Российская Федерация

³ Детская городская клиническая больница Святого Владимира, Москва, Российская Федерация

Применение новой формы ибупрофена у детей с лихорадкой при острых респираторных инфекциях

Contacts:

Zaitseva Olga Vital'evna, Phd, professor, Head of the Department of Pediatrics of A.I. Evdokimov Moscow State Medical Dentist University

Address: Delegatskaya Street, 20/1, Moscow, RF, 127473, Tel.: (499) 268-72-95, e-mail: olga6505963@yandex.ru

Article received: 20.06.2013, Accepted for publication: 26.08.2013

Цель исследования: изучить клиническую эффективность, переносимость и безопасность новой формы ибупрофена для детей в таблетках при лечении лихорадки у детей с острыми респираторными инфекциями. **Пациенты и методы:** в исследование включали детей в возрасте от 6 до 12 лет с клиническими проявлениями острых респираторных инфекций, нуждающихся в жаропонижающей терапии. Дети ($n = 50$) получали ибупрофен в разовой дозе 5–10 мг/кг массы тела ребенка, но не более 3–4 раз/сут. Оценка эффективности препарата включала определение времени снижения температуры (оценка через 15 и 30 мин, 1 ч) и длительности жаропонижающего действия (оценка через 6, 8 и 12 ч). Быстрота наступления обезболивающего эффекта у детей с болями в ушах, головной болью, миалгиями оценивалась через 15, 30, 60 мин и 6, 8, 12 ч от начала приема препарата. **Результаты:** ибупрофен в таблетках для детей начинает оказывать жаропонижающее действие через 15 мин после приема. Стойкое снижение температуры тела в течение первых 6 ч отмечалось у 58% детей (средняя температура составила $37,1 \pm 0,3$) и сохранялась до 12 ч. Уменьшение интенсивности болевого синдрома выявлено у 62,1% пациентов в течение первых 3 ч, а у 37,9% он был купирован полностью. **Выводы:** установлена высокая клиническая эффективность и безопасность применения новой формы ибупрофена в таблетках при лечении лихорадки у детей с острыми респираторными инфекциями.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, лихорадка, боль, ибупрофен.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (4): 166–171)

ВВЕДЕНИЕ

Повышение температуры тела у ребенка может быть связано с различными причинами. Наиболее часто лихорадка встречается при инфекционных болез-

нях, среди которых доминируют острые респираторные инфекции (ОРИ) верхних и нижних дыхательных путей. Повышение температуры тела неинфекционного характера может иметь различный генез: центральный

E.E. Lokshina¹, S.V. Zaitseva¹, O.V. Zaitseva¹, G.A. Klendar², I.G. Stepanova², O.N. Misurenko²,
I.N. Selivanova², N.V. Shamonina², M.S. Kasatkina², L.S. Ravshanova³

¹ A.I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University, Russian Federation

² Central Pediatric Clinical Hospital of FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

³ St. Vladimir Pediatric Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Use of a New Form of Ibuprofen in Children with Fever and Acute Respiratory Tract Infections

Aim: to study clinical efficacy, tolerance and safety of a new pelleted ibuprofen form for children in treatment of fever in patients with acute respiratory tract infection. **Patients and methods:** children aged from 6 to 12 years old with clinical manifestation of respiratory tract infections and requiring antipyretic treatment were included into the study. Children ($n = 50$) were administered ibuprofen at a single dose of 5–10 mg/kg of body weight, not more than 3–4 times per day. The efficacy assessment included time needed for temperature decrease (assessment was performed in 15, 30 and 60 minutes) and duration of the antipyretic effect (assessment in 6, 8 and 12 hours). Rapidity of analgesic effect in children with ear ache, headache and myalgias was performed in 15, 30, 60 minutes and 6, 8 and 12 hours after the drug intake. **Results:** antipyretic effect of pelleted ibuprofen for children begins in 15 minutes after its intake. Stable temperature decrease during the first 6 hours was observed in 58% of children (the mean temperature was $37,1 \pm 0,3$) and maintained up for 12 hours. Relief of pain intensity was established in 62,1% of patients during the first 3 hours, and in 37,9% the pain syndrome was arrested completely. **Conclusions:** the new pelleted form of ibuprofen for children was proved to have high clinical efficacy and safety in treatment of fever in children with acute respiratory tract infections.

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

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (4): 166–171)

(кровоизлияние, опухоль, травма, отек мозга), психогенный (невроз, психические расстройства, эмоциональное напряжение), рефлекторный (болевого синдром при мочекаменной болезни), эндокринный (гипертиреоз, феохромоцитомы), резорбтивный (ушиб, некроз, асептическое воспаление, гемолиз). Оно может также возникать в ответ на введение некоторых лекарственных препаратов (эфедрина, ксантиновых производных, антибиотиков и др.) [1, 2].

Однако в ежедневной практике педиатр чаще всего сталкивается с лихорадкой инфекционного генеза, преимущественно при ОРВИ, поскольку именно ОРВИ являются ведущей патологией в структуре детской инфекционной заболеваемости. Лихорадка инфекционного генеза развивается в ответ на воздействие вирусов, бактерий и на продукты их распада. Лихорадочный процесс при ОРВИ обычно протекает в 3 стадии. На первой стадии температура повышается за счет значительного преобладания теплопродукции над теплоотдачей. На второй — увеличивается теплоотдача, дальнейшего изменения температуры в течение некоторого времени (дни, часы) не происходит. На третьей, после прекращения действия пирогенов — «установочная точка» центра терморегуляции опускается до нормального уровня. Теплоотдача увеличивается за счет расширения кожных сосудов, обильного потоотделения, частого дыхания. Снижение температуры может быть постепенным или быстрым. Если резкое снижение температуры, сопровождающееся резким расширением сосудов, сочетается с интоксикацией, то может возникнуть опасный для жизни ребенка коллапс [3].

В связи с этим возникает весьма актуальная проблема адекватного выбора эффективной и безопасной жаропонижающей терапии. Ориентируясь на данные многочисленных рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров, рекомендации экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и отечественных педиатров, безопасными и эффективными анальгетиками-антипиретиками в детской практике являются ибупрофен и парацетамол [4–9].

Лихорадочные состояния — наиболее частый повод обращений к педиатру, хотя нередко родители пытаются снизить температуру тела у детей самостоятельно, применяя жаропонижающие лекарственные средства, отпускаемые без рецепта врача. Однако более половины родителей дают детям неадекватную дозу антипиретика. Согласно данным В. Lacher и соавт., около 15% родителей используют жаропонижающие препараты в дозах, превышающих терапевтические [10].

Эксперты ВОЗ рекомендуют прием ибупрофена в дозе 5–10 мг/кг перорально каждые 6–8 ч, но не более 500 мг/сут; доза парацетамола составляет 10–15 мг/кг каждые 4 ч [8]. Сравнительные исследования эффективности ибупрофена и парацетамола дали во многом сопоставимые результаты. Все исследовате-

ли сходятся во мнении, что использование ибупрофена (10 мг/кг) для купирования лихорадки так же эффективно или, возможно, более эффективно, чем применение парацетамола (15 мг/кг), и значительно выше в сравнении с плацебо [11, 12]. В другом исследовании показано, что ибупрофен обладает более длительным периодом действия по сравнению с парацетамолом. Вместе с тем необходимо рассмотреть относительные преимущества и риски одновременного приема парацетамола в сочетании с ибупрофеном в течение 24 ч [13]. В исследованиях не установлено значительной разницы в профиле безопасности препаратов ибупрофена и парацетамола при применении стандартных доз у здоровых детей с лихорадкой в возрасте от 6 мес до 12 лет [14].

В основе жаропонижающего эффекта анальгетиков-антипиретиков лежат механизмы угнетения синтеза простагландинов за счет снижения активности циклооксигеназы (ЦОГ). Установлено, что существует 3 изофермента ЦОГ. ЦОГ-1 направляет процессы метаболизма арахидоновой кислоты на осуществление физиологических функций: образование простагландинов, оказывающих цитопротективное действие на слизистую оболочку желудка, регуляцию функции тромбоцитов, микроциркуляторного кровотока и др. ЦОГ-2 образуется только при воспалительных процессах под влиянием цитокинов. При воспалении метаболизм арахидоновой кислоты значительно активизируется, повышается интенсивность синтеза простагландинов, лейкотриенов, высвобождение биогенных аминов, свободных радикалов, NO и других веществ, что обуславливает развитие ранней стадии воспаления. Блокада анальгетиками-антипиретиками ЦОГ в центральной нервной системе приводит к жаропонижающему и анальгезирующему эффекту (центральное действие), а снижение содержания простагландинов в месте воспаления приводит к противовоспалительному и за счет уменьшения болевой рецепции к обезболивающему (периферическое) действию [1, 3, 15, 16].

Несмотря на высокую эффективность анальгетиков-антипиретиков, использование ряда ранее широко применяемых препаратов для купирования лихорадки у детей не является безопасным, и об этом необходимо помнить. Так, еще в 70-е гг. прошлого столетия появились убедительные данные о том, что применение ацетилсалициловой кислоты при вирусных инфекциях у детей может сопровождаться синдромом Рея, характеризующимся токсической энцефалопатией и жировой дегенерацией внутренних органов (преимущественно печени и головного мозга) [17]. Кроме того, ацетилсалициловая кислота повышает риск развития воспалительных изменений со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушает свертываемость крови, повышает ломкость сосудов, у новорожденных может вытеснять билирубин из его связи с альбуминами и тем самым способствовать развитию билирубиновой энцефалопатии. Эксперты ВОЗ не реко-

мендуют применение ацетилсалициловой кислоты как жаропонижающего средства у детей до 16 лет: приказом Фармкомитета РФ от 25.03.99 г. назначение ацетилсалициловой кислоты при острых вирусных инфекциях разрешено только с 15-летнего возраста.

Кроме того, у детей из-за высокой токсичности были исключены такие препараты, как антипирин, аминифеназон, феназон, бутадон, амидопирин, фенацетин; в качестве жаропонижающего препарата нецелесообразно использование нимесулида. Применение нимесулида для купирования лихорадочного и болевого синдрома в педиатрической практике недопустимо вследствие гепатотоксичности препарата (в России нимесулид разрешен для применения у детей только при лечении ревматических болезней, строго под контролем врача) [9, 18]. Метамизол натрия, который может вызвать анафилактический шок, агранулоцитоз, а также длительное коллаптоидное состояние, не рекомендуется в качестве жаропонижающего препарата первого выбора. Анальгин и метамизолсодержащие препараты могут быть использованы (только парентерально!) при urgentных ситуациях, таких как гипертермический синдром, острые боли в послеоперационном периоде и других, не поддающихся иной терапии [9].

Таким образом, при выборе жаропонижающего препарата для ребенка следует в первую очередь учитывать его эффективность и безопасность, а также удобство применения, т.е. наличие детских лекарственных форм (сироп, свечи) и дробных дозировок для разных возрастных групп. Недавно на отечественном лекарственном рынке появилась новая форма ибупрофена — Нурофен для детей в таблетках по 200 мг, который разрешен к применению с 6-летнего возраста. Преимущества новой лекарственной формы ибупрофена состоят в том, что одна таблетка для детей содержит оптимальную дозу действующего вещества, и при этом в ней нет красителей и прочих дополнительных компонентов, что снижает риск развития аллергических реакций. Кроме того, у таблетки очень удобная обтекаемая форма и гладкая глазурь, что позволяет избежать сложностей при проглатывании. Именно поэтому появление новой безрецептурной формы ибупрофена представляет несомненный интерес для педиатров.

Цель исследования: изучить клиническую эффективность, переносимость и безопасность препарата ибупрофена для детей в таблетках при лечении лихорадки у детей с ОРИ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Пострегистрационное открытое проспективное исследование было проведено на двух клинических базах г. Москвы: ГБУЗ «Детская городская клиническая больница Святого Владимира» КЗМ и ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница» ФМБА России под руко-

водством сотрудников кафедры педиатрии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ.

Под наблюдением находились 50 детей (28 девочек и 22 мальчика) с клиническими проявлениями ОРИ, нуждающихся в жаропонижающей терапии. В качестве жаропонижающего препарата использовали указанный препарат в таблетированном виде; 1 таблетка содержит 200 мг ибупрофена. С учетом веса детей (от 20,1 до 41,3 кг) препарат назначали в рекомендуемой возрастной дозировке: разовая доза — 5–10 мг/кг массы тела ребенка, но не более 3–4 раз/сут.

В исследование в период с ноября по апрель 2013 г. были включены дети, нуждающиеся в жаропонижающей терапии, в возрасте от 6 до 12 лет в первые 48–72 ч пребывания в стационаре с диагнозом «Острое респираторное заболевание». Часть детей имели болевой синдром: головная боль, миалгии, боль в горле и ушах.

Критерии исключения:

- эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в фазе обострения, в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, язвенный колит, пептическая язва, болезнь Крона;
- любые заболевания (пищевода, неврологические и т.д.), способствующие нарушению функции глотания;
- сердечная недостаточность;
- тяжелое течение артериальной гипертензии;
- повышенная чувствительность к ибупрофену или к компонентам препарата;
- полный или неполный синдром непереносимости ацетилсалициловой кислоты (риносинусит, крапивница, полипы слизистой оболочки носа, бронхиальная астма);
- заболевания зрительного нерва;
- нарушение цветового зрения, амблиопия, скотома;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гемофилия и другие нарушения свертываемости крови, гемморрагические диатезы, состояния гипокоагуляции;
- существенные нарушения функции печени;
- выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- снижение слуха, патология вестибулярного аппарата;
- желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови, гемморрагические диатезы;
- возраст детей до 6 и старше 12 лет.

Методы исследования

Оценка эффективности препарата включала определение времени снижения температуры (оценка через 15 и 30 мин, 1 ч) и длительности жаропонижающего действия (оценка через 6, 8 и 12 ч). В исследовании было проведено определение анальгезирующего действия препарата: быстрота наступления обезболиваю-

Таблица 1. Распределение больных по нозологическим формам

Нозология	Группа наблюдения (ибупрофен)	
	n	%
ОРИ всего	50	100
Острый тонзиллофарингит	14	28
Острый ларингит	3	6
Острый ларинготрахеит	6	12
Острый стенозирующий ларинготрахеит 1-й степени	6	12
Острый бронхит	12	24
Острый ринит + отит	9	18

щего эффекта у детей с болями в ушах, головной болью, миалгиями оценивалась через 15, 30, 60 мин и 6, 8, 12 ч от начала приема препарата.

Интенсивность болевого синдрома оценивали по степени выраженности в баллах по шкале Wong-Baker`s (от 0 до 5 баллов):

- 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 ходе исследования также была проведена оценка профиля безопасности терапии и эмоционального восприятия детьми новой таблетированной формы ибупрофена. Мониторинг нежелательных явлений, связанных с лечением, осуществляли в течение всего периода наблюдения: оценивали серьезность, интенсивность и непосредственную связь нежелательных явлений с исследуемым препаратом.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов проводили при помощи компьютерных программ «Microsoft Office Excel 1997» (Microsoft, США) и «Statistica 7.0» (StatSoft Inc., США). Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического значения (M) ± стандартное отклонение (SD). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С учетом клинической картины заболевания всем детям проводилось дифференцированное комплексное лечение, соответствующее степени тяжести патологического процесса: обильное питье, антигистаминные, муколитические препараты, при необходимости — анти-

бактериальные и этиотропные средства в дозировках в соответствии с утвержденными инструкциями, а также физиотерапевтическое лечение и щелочные ингаляции.

ОРИ у детей имела вирусную или вирусно-бактериальную этиологию и протекала с клиническими проявлениями острого отита, ринофарингита, ларингита, ларинготрахеита, трахеобронхита или бронхита (табл. 1).

Госпитализация детей в стационар была обусловлена наличием клинической картины ОРИ и выраженным синдромом интоксикации, температурой тела более 38,5°C. На момент госпитализации срок давности ОРИ составлял от нескольких часов до 3 сут, в среднем $58,2 \pm 22,1$ ч, продолжительность гипертермии — от 1 до 72 ч, среднее значение гипертермии зафиксировано в пределах $39,1 \pm 0,3^\circ\text{C}$.

С учетом клинической картины заболевания все пациенты получали Нурофен для детей в таблетках по потребности в рекомендуемой возрастной дозировке (см. выше). Длительность применения препарата с жаропонижающей целью не превышала 3 сут.

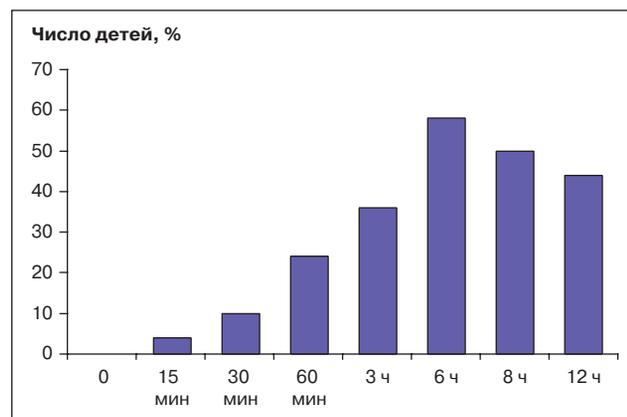
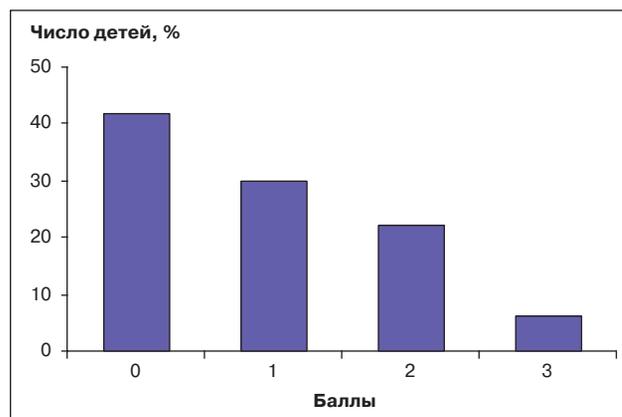
Аллергологический анамнез был установлен у 13 (26%) детей.

Оценивая эффективность использования жаропонижающих препаратов в наблюдаемой группе, мы констатировали эффективность ибупрофена в качестве анальгетика-антипиретика (табл. 2).

В ходе наблюдения отмечена тенденция к снижению температуры у 19 (38%) детей уже в течение первых 30 мин. В течение 1-го часа после приема препарата нормализация температуры выявлена у 12 (24%) детей. В течение первых 3 ч нормализация температуры наблюдалась уже у 18 детей (36%). Спустя 6 ч данная тенденция сохранялась у 29 (58%) детей. Таким образом, ибупро-

Таблица 2. Средние показатели температуры у детей с острыми респираторными инфекциями на фоне жаропонижающей терапии

Время	0	15 мин	30 мин	60 мин	3 ч	6 ч	8 ч	12 ч
Средняя температура тела, °С	39,2	38,9	38,2	37,4	37,2	37,1	37,6	37,7
Ошибка средней величины	0,4	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,4	0,5

Рис. 1. Динамика нормализации температуры тела на фоне использования жаропонижающего препарата**Рис. 2.** Интенсивность болевого синдрома у наблюдаемых детей

фен в таблетках для детей начинает оказывать жаропонижающее действие через 15 мин, которое сохраняется до 12 ч (рис. 1).

В клинической картине ОРИ у 29 (58%) наблюдаемых имел место болевой синдром: боль в горле — у 26%, боль в ушах — у 18%, головная боль — у 14% детей. Средняя интенсивность болевого синдрома, по данным опроса, составила 3 балла (рис. 2).

Назначение ибупрофена способствовало уменьшению интенсивности болевого синдрома у 18 (62,1%) детей в течение первых 3 ч. У 11 (37,9%) пациентов болевой синдром был купирован полностью. Уже через 30 мин после приема ибупрофена у 5 (55%) детей с жалобами на боли в ушах отмечалось улучшение самочувствия со значительным снижением интенсивности болевого синдрома.

Несмотря на использование жаропонижающего препарата, 5 (10%) пациентам потребовалось парентеральное введение жаропонижающих препаратов в связи с усилением гипертермии.

С учетом большой распространенности аллергических болезней у детей, нами оценивался аллергологический анамнез с учетом возможного развития аллергических реакций. Наличие аллергии в анамнезе установлено у 13 (26%) наблюдаемых. Во время проведения исследования не было зарегистрировано нежелательных явлений или побочного действия препарата.

Большинство детей не испытывали сложностей при проглатывании таблетированной формы ибупрофена для детей, только 3 (6%) предпочли прием средства в виде суспензии для детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение Нурофена в таблетках в качестве жаропонижающего препарата у детей старше 6 лет с ОРИ является эффективным и безопасным. Так, стойкое снижение температуры тела в течение первых 6 ч заболевания отмечалось у 58% пациентов, получавших ибупрофен, и сохранялось до 12 ч. Анальгезирующий эффект был достигнут уже через 15 мин после приема препарата и сохранялся на протяжении 6 ч у 62,1% детей. Снижение температуры тела, уменьшение степени выраженности интоксикации и купирование болевого синдрома при ОРИ способствует улучшению самочувствия и сокращает сроки госпитализации. Ибупрофен для детей в таблетках продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, за время проведения исследования нежелательных явлений зарегистрировано не было. Таблетированная форма препарата характеризовалась высокой комплаентностью и являлась предпочтительной у пациентов школьного возраста. Результаты исследования позволяют рекомендовать указанную лекарственную форму в качестве анальгетика-антипиретика детям с ОРИ старше 6 лет.

REFERENCES

1. Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Zakharova I.N. *Likhoradka u detei. Ratsional'nyi vybor zharoponizhayushchikh lekarstvennykh sredstv* [Fever in Children. Sensible Choice of Antifebrile Medicine]. Moscow, 2000. 67 p.
2. Zaitseva O.V. *Consilium Medicum — Consilium Medicum*. 2007; 1: 21–23.
3. Vetrov V.P., Dlin V.V., Osmanov I.M., Makar'yants M.L., Fisenko V.P. *Ratsional'noe primeneniye antipiretikov u detei. Pos. dlya vrachei* [Sensible Application of Antiseptic Medicine for Children]. Moscow, 2002. 23 p.
4. van den Anker J.N. Optimising the management of fever and pain in children. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2013; 178: 26–32.
5. Chiappini E., Venturini E., Principi N., Longhi R., Tovo P.A., Becherucci P., Bonsignori F., Esposito S., Festini F., Galli L., Lucchesi B., Mugelli A., de Martino M. Update of the 2009 Italian Pediatric Society Guidelines about management of fever in children. *Clin. Ther.* 2012; 34 (7): 1648–1653.
6. Pereira G.L., Dagostini J.M., Pizzol Tda S. Alternating antipyretics in the treatment of fever in children: a systematic review of randomized clinical trials. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2012; 88 (4): 289–296.
7. Pursell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arch. Dis. Child.* 2011; 96 (12): 1175–1179.
8. World Health Organization (WHO). WHO model list of essential medicines for children [updated 2011 Mar]. URL: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en>
9. Baranov A.A., Tatochenko V.K., Bakradze M.D. *Likhoradochnye sindromy u detei: rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu* [Feverish Syndromes in Children: Guideline on Diagnosis and treatment]. Moscow, Soyuz pediatrov Rossii, 2011. 228 p.
10. Li S.F., Lacher B., Grain E.F. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatr. Emerg. Care.* 2000; 16: 394–397.
11. Goldman R.D., Ko K., Linett L.J., Solkniek D. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38: 146–150.
12. Perrott D.A., Piira T., Goodenough B., Champion D. Efficacy and safety of acetaminophen vs. ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2004; 158: 521–526.
13. 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.
14. Lesko S.M., Mitchell A.A. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than 2 years old. *Pediatrics.* 1999; 104: 39.
15. Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos K.L., Evanson N.K., Tomsik J., Elton T.S., Simmons D.L. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (21): 13926–13931.
16. Zaitseva O.V. *Pediatriya — Pediatrics*. 2004; 2: 37–41.
17. Porter J.D., Robinson P.H., Glasgow J.F., Banks J.H., Hall S.M. Trends in the incidence of Reye's syndrome and the use of aspirin. *Arch. Dis. Child.* 1990; 65: 826–829.
18. Merlani G., Fox M., Oehen H.P., Cathomas G., Renner E.L., Fattinger K., Schneemann M., Kullak-Ublick G.A. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 57: 321–326.