

А.С. Полякова<sup>1</sup>, М.Д. Бакрадзе<sup>1, 2</sup>, В.К. Таточенко<sup>1</sup>, Д.Д. Гадлия<sup>1</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

# Значение лихорадки у детей

## Контактная информация:

Полякова Анастасия Сергеевна, кандидат медицинских наук, врач отделения диагностики и восстановительного лечения НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: +7 (495) 967-14-21, e-mail: darmanyar@nczd.ru

Статья поступила: 10.11.2014 г., принята к печати: 27.04.2015 г.

Лихорадка у детей младшего возраста является физиологическим ответом на инфекцию. Как правило, она обусловлена «самоограничивающимися» вирусными инфекциями и в большинстве случаев купируется самостоятельно без какого-либо лечения. Лихорадка — это не диагноз, а симптом заболевания, который требует выяснения причины для выбора правильной тактики ведения пациента. В большинстве случаев лихорадка не только не опасна, но и имеет важное значение в ускорении выздоровления и формировании иммуногенной памяти. В отдельных случаях, оставляя без внимания причину заболевания, родители, а также многие педиатры считают необходимым бороться с этим симптомом, нередко — в ущерб здоровью ребенка, используя различные препараты с жаропонижающим эффектом, не разрешенные в педиатрии или назначенные в неадекватных дозировках. Антипиретики должны применяться для улучшения самочувствия ребенка и используются рутинно только для снижения температуры. В статье представлены данные международных согласительных документов и рекомендации о правилах измерения температуры тела, способах снижения температуры тела, целесообразности применения жаропонижающих препаратов у детей, эффективности и безопасности парацетамола и ибупрофена, выборе лекарственной формы.

**Ключевые слова:** лихорадка у детей, жаропонижающие препараты.

**(Для цитирования:** Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Гадлия Д.Д. Значение лихорадки у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (2): 271–275. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1297)

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания, сопровождающиеся лихорадкой, типичны для детей младшего возраста, они являются одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Так, например, в Великобритании около 40% родителей грудных детей до 6 мес жизни и более 60%, дети которых достигли возраста 6 мес — 5 лет, ежегодно обращаются к врачу именно по поводу повышенной температуры тела. Наиболее часто врачи осматривают детей первых 6–18 мес жизни [1]. Многие родители и, к сожалению, медицинские работники имеют предубеждение об опасности лихорадки и прилагают всяческие усилия для ее купирования, не только забывая о поиске причины повышения тем-

пературы тела, но иногда даже нанося ущерб здоровью ребенка.

Необходимо помнить и постоянно обучать родителей, что температура 36,6°C — это значение средней нормальной температуры тела взрослого человека, тогда как у детей температура тела на 0,3–0,4°C выше и может отличаться значительной лабильностью: средние колебания ее значений у новорожденных могут составлять до 0,4°C, а у более старших детей — до 1°C. Такие факторы, как прием пищи, движения, беспокойство, сон, могут приводить к повышению температуры тела. Более того, существуют ее суточные колебания: в вечернее время температура, как правило, несколько выше [2].

A.S. Polyakova<sup>1</sup>, M.D. Bakradze<sup>1, 2</sup>, V.K. Tatchenko<sup>1</sup>, D.D. Gadliya<sup>1</sup><sup>1</sup> Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## The Meaning of Fever in Children

Fever in young children is a normal physiological response to illness. It is often associated with a self-limiting viral infection and in most cases is arrested independently without any treatment. Fever is not a diagnosis, but a symptom of illness, which requires the assignment of cause to institute appropriate treatment. Although, in most cases the fever is a normal response that facilitates and accelerates recovery and immunogenic memory formation, some parents as well as many doctors believe that fever should be treated, oftentimes to the detriment of child's health. Therewith, sometimes the underlying illness causing the fever is neglected, and different medications, which are unauthorized in paediatrics or prescribed in inadequate doses, can be used to reduce temperature. The antipyretics should be used to make the child feel more comfortable and used routinely with the sole aim of reducing the temperature. This article represents the data of international consensus papers and recommendations with the rules of the measurement of body temperature, ways to decrease body temperature, the appropriate use of antipyretic medications in children, efficacy and safety of paracetamol and ibuprofen, choice between oral and rectal forms.

**Key words:** fever in children, antipyretic medications.

**(For citation:** Polyakova A.S., Bakradze M.D., Tatchenko V.K., Gadliya D.D. The Meaning of Fever in Children. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2015; 14 (2): 271–275. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1297)

Лихорадкой называют повышение температуры тела выше нормы, как правило,  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , которое является симптомом многих инфекционных, а также неинфекционных болезней. Лихорадка представляет собой нормальный физиологический ответ организма на заболевание и в большинстве случаев быстро купируется. Обычно у детей лихорадка связана с течением ограниченной вирусной инфекции и заканчивается без какого бы то ни было лечения. Однако в целях исключения бактериальной инфекции и поиска причины лихорадки нельзя отказываться от наблюдения ребенка. На основании этого без этиологической диагностики лихорадку не следует купировать с намерением только нормализовать температуру [3]. Более того, у детей в возрасте до 3 мес чаще, чем в других возрастных группах, лихорадка может оказаться признаком серьезных бактериальных инфекций, поэтому их необходимо тщательно обследовать для определения локализации очага инфекции [4, 5].

Термометрию у детей рекомендовано проводить в подмышечной области или инфракрасным ушным термометром через 15 мин после эпизода возбуждения или сна, раскрыв ребенка. Высота лихорадки и степень выраженности ответа на жаропонижающие лекарственные средства не коррелируют с тяжестью заболевания и сами по себе не являются предикторами бактериемии [3].

### ПАТОГЕНЕЗ ЛИХОРАДКИ

Центром терморегуляции в организме является гипоталамус, механизм функционирования которого основан на достижении равновесия между теплопродукцией и теплоотдачей. Теплопродукция усиливается при окислении углеводов и жиров в тканях, при мышечной работе, теплоотдача — при охлаждении кожи, испарении пота, а также при расширении кожных сосудов.

Лихорадка развивается вследствие действия на терморегуляторный центр эндогенных пирогенов, «переводя» значение «установочной точки» температуры тела на более высокий уровень. Эндогенные пирогены — это цитокины, представляющие собой низкомолекулярные белки, участвующие в иммунологических реакциях. Как правило, в роли пирогенов выступают интерлейкины (ИЛ) 1 и 6, фактор некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , цилиарный нейротропный фактор и интерферон (ИФН)  $\alpha$ . Под действием продуктов, выделяемых микроорганизмами, а также клетками организма при их инфицировании вирусами, при воспалении и распаде тканей, усиливается синтез цитокинов, стимулирующих, в свою очередь, продукцию простагландина  $E_2$  ( $\text{PGE}_2$ ), который, попадая в передний гипоталамус, обуславливает повышение температуры тела. При этом температура тела будет определяться им как пониженная. В результате увеличивается теплопродукция (в основном за счет повышения мышечной активности, дрожи) и снижается теплоотдача (за счет сужения сосудов кожи). По достижении нового уровня температуры между теплопродукцией и теплоотдачей устанавливается равновесие [4].

Лихорадка, связанная с ответом организма на инфекцию, как правило, не превышает  $40^{\circ}\text{C}$  и во многом носит защитный характер. Эта особенность была продемон-

стрирована на животных моделях, когда было выявлено увеличение их летальности от инфекции при подавлении лихорадки [6].

Под влиянием умеренной лихорадки в организме усиливается синтез ИФН  $\alpha$ , ФНО  $\alpha$ , повышается бактерицидность нейтрофилов. Пирогенные цитокины стимулируют синтез белков острой фазы воспаления и лейкоцитоз. Лихорадка стимулирует иммунный ответ  $T_{H1}$ -типа, необходимого для адекватной продукции антител класса G (IgG) и иммунных клеток памяти. При повышении температуры у многих вирусов и микроорганизмов снижается способность к размножению, поэтому, снижая невысокую лихорадку, мы нарушаем вышеописанные механизмы, тем самым удлиняя период заболевания и ухудшая иммунологическую память организма [7].

Нежелательным является повышение температуры тела до  $40^{\circ}\text{C}$  в связи с изменением интенсивности метаболизма, ускорением потребления  $O_2$  и выделения  $CO_2$ . В таких условиях усиливается потеря жидкости и, соответственно, создается дополнительная нагрузка на сердечно-сосудистую и дыхательную систему. Изначально здоровому ребенку такая лихорадка ничем серьезным не грозит, однако дети в подобном состоянии часто испытывают дискомфорт, отказываются от еды и приема жидкости. Значительное повышение температуры тела более опасно для детей в возрасте до 3 мес, а также при наличии у ребенка хронического заболевания [3, 7].

### КУПИРОВАНИЕ ЛИХОРАДКИ

Вопреки существующему мнению, назначение жаропонижающих средств не снижает риска развития фебрильных судорог [4]. Такие судороги генетически детерминированы, развиваются у 2–4% детей в возрасте старше 1 мес, обычно не сопровождаются эпилептической активностью головного мозга, не влияют на дальнейшее развитие ребенка и не повторяются после 6 лет. В 50–70% фебрильные судороги бывают однократными, однако в случае их наличия в анамнезе ребенку могут быть рекомендованы жаропонижающие средства при более низких цифрах лихорадки [8, 9].

Применение жаропонижающих препаратов после вакцинации сопряжено со снижением иммунного ответа на введение вакцины, поэтому их использование нецелесообразно для купирования или предотвращения как лихорадки, так и местного воспаления, являющихся нормальной реакцией на вакцинацию, а не ее осложнением [3].

Учитывая вышеизложенное, были сформулированы следующие показания для купирования лихорадки у детей [10, 11]:

- в возрасте до 3 мес — при повышении температуры тела выше  $38^{\circ}\text{C}$ ;
- у изначально здоровых детей старше 3 мес — при температуре тела выше  $39-39,5^{\circ}\text{C}$ ;
- детям, входящим в группы риска (с врожденными пороками сердца, заболеваниями центральной нервной системы и др.), а также с наличием фебрильных судорог в анамнезе пороговое для назначения жаропонижающих средств значение температуры тела может быть снижено до уровня  $37,5-38^{\circ}\text{C}$ .

Повышенная выработка ИЛ 1 при лихорадке обуславливает сонливость, а высокий уровень ПГЕ<sub>2</sub>, кроме того, может вызывать боль в мышцах и суставах, часто сопровождающую лихорадку при острой инфекции. В связи с этим при выраженном нарушении самочувствия во время лихорадки, отказе ребенка от еды и жидкости назначение жаропонижающих средств может быть рекомендовано при достижении температуры тела 39°C [3, 7].

Само по себе снижение температуры тела не является лечением болезни, это лишь средство, несколько облегчающее общее самочувствие ребенка. Ввиду этого применение жаропонижающих препаратов чревато недооценкой степени тяжести состояния ребенка с вероятностью пропустить такие серьезные заболевания, как бактериемия, тяжелая бактериальная инфекция при мнимом улучшении самочувствия на фоне снижения температуры тела. Также жаропонижающие не рекомендованы при назначении антибактериальной терапии, поскольку искусственная нормализация температуры тела лишает врача самого первого маркера эффективности антибиотика — самостоятельного купирования лихорадки [7].

К средствам для снижения температуры относят физические методы охлаждения и жаропонижающие лекарственные препараты.

Физические методы охлаждения включают проветривание помещения, обдувание ребенка прохладным воздухом, обтирание прохладной водой. Если у ребенка нет озноба, мраморности кожи, в комнате должно быть хорошо проветрено, а ребенок раскрыт. Уксус и водка при втирании в кожу могут оказывать как местное раздражающее действие, так и токсический эффект при всасывании, поэтому наиболее простым и безопасным способом является обтирание ребенка обычной водой комнатной температуры (25–30°C). Обтирание начинают с шеи, затылка, паховых и подмышечных складок, лба, затем обтирают остальные поверхности. Однако такие методы могут раздражать ребенка, провоцировать плач, дрожь. В этих случаях применение только физических методов охлаждения непрактично. Обтирание дает достаточно быстрый, но недолгий эффект, и снижает только поверхностную температуру тела [4].

### ЖАРОПНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Более эффективным жаропонижающим действием обладают лекарственные препараты, выпускаемые в различных лекарственных формах, удобных для применения у детей. Механизм действия антипиретиков заключается в переключении центра терморегуляции на более низкий уровень температуры, поэтому их эффект более выраженный и продолжительный, чем

у физических методов охлаждения. Ожидать снижения температуры обычно можно через 30–60 мин после приема препарата внутрь. Продолжительность действия составляет от 3–6 до 8 ч. После приема лекарственного средства не следует добиваться падения температуры до нормальных цифр. Ее снижение на 0,5–1°C в сравнении с исходным значением можно считать вполне достаточным. Дозирование жаропонижающих лекарственных средств, как и любых других, должно осуществляться в зависимости не от возраста, а от массы тела ребенка. В случае применения жидкой формы необходимо использование шприца-дозатора. Недопустимо даже в домашних условиях измерять объем препарата чайными и столовыми ложками [12, 13].

Если температура тела очень высокая, и страдает самочувствие ребенка, после приема жаропонижающего препарата до начала его действия можно использовать физические методы охлаждения.

Арсенал жаропонижающих фармакологических средств, разрешенных к применению в педиатрии, не очень большой. В качестве препаратов выбора, как наиболее безопасных и в то же время эффективных, международными руководствами по лихорадочным состояниям у детей [3, 4, 8] рекомендованы парацетамол и ибупрофен [14]. Применение именно этих препаратов наиболее распространено во всем мире. Разовая доза для парацетамола составляет 10–15 мг/кг, для ибупрофена — 5–10 мг/кг массы тела ребенка (табл.) [15, 16].

Эти лекарственные средства хорошо изучены, обладают высокой эффективностью и безопасностью [17]. Однако, как и при приеме любого другого лекарственного средства, возможны индивидуальная непереносимость, а также развитие серьезных нежелательных явлений, поэтому их назначают только по показаниям, с учетом сопутствующих заболеваний пациента и разрешенной суточной дозы [3, 18].

В ряде исследований продемонстрирована большая эффективность ибупрофена при снижении температуры через 2, 4 и 6 ч после приема [17, 20–22].

Альтернативой нестероидному противовоспалительному препарату ибупрофену может послужить мефеновая кислота, назначаемая детям в возрасте старше 6 мес в дозе 6,5 мг/кг массы тела не чаще 3 раз/сут, т. к. известно о случаях развития серьезных нежелательных явлений при ее передозировке [3]. Применение нестероидных противовоспалительных средств ассоциировано с некоторым риском развития тяжелой инфекции кожи и мягких тканей [3, 9, 20].

Такие препараты, как ацетилсалициловая кислота, нимесулид, метамизол, несмотря на их выраженное антипиретическое действие, не следует использовать в

**Таблица.** Дозы антипиретиков для детей в возрасте старше 3 мес

Препарат	Оральная разовая доза, мг/кг	Частота приема	Максимальная суточная доза, мг/кг
Парацетамол	15	Каждые 4–6 ч (если необходимо)	90
Ибупрофен	10	Каждые 6 ч (если необходимо)	40

педиатрии в качестве жаропонижающих средств из-за высокого риска развития существенных нежелательных явлений [23]. Не рекомендовано назначение комбинированных препаратов парацетамола и ибупрофена или их чередования ввиду отсутствия значимого преимущества такого применения перед монотерапией [24], а также риска развития острой почечной недостаточности [25]. Кроме того, к применению у детей не рекомендованы комбинированные средства, содержащие жаропонижающие и антигистаминные препараты и/или кодеин [3, 4, 26].

Ибупрофен и парацетамол с успехом используют в клинической практике в качестве анальгетиков при головной и зубной боли, отитах, невралгии, артралгии, абдоминальной боли, они могут быть препаратами выбора при этих состояниях, особенно если эти состояния сопровождаются лихорадкой [27]. Однако хорошее анальгезирующее действие не должно являться поводом для прекращения лечения основного заболевания пациента.

Обобщение результатов 85 исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность ибупрофена и парацетамола, показало, что ибупрофен оказался более эффективным в лечении болевого синдрома (54 исследования) и лихорадки (35 исследований) как у взрослых, так и у детей [18]. Безопасность препаратов была сопоставимой (по данным 66 исследований). Вместе с тем в некоторых исследованиях установлена низкая вероятность развития гастроинтестинальных, ренальных, а также нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы при приеме ибупрофена. Кроме того, лечение ибупрофеном не было сопряжено с риском повреждения печени, описанным для других жаропонижающих (включая парацетамол) и нестероидных противовоспалительных средств [28, 29].

Ибупрофен имеет низкий потенциал токсичности и широкий диапазон терапевтического действия, что обуславливает значительно меньший риск развития серьезных нежелательных реакций при его передозировке [30].

Как указано выше, ввиду особенностей детского возраста жаропонижающие препараты для детей выпускают в различных удобных для применения лекарственных формах: суспензия, таблетки, растворимые таблетки для приема внутрь, суппозитории для ректального применения, а также раствор для парентерального введения.

В случае необходимости назначения жаропонижающих лекарственных средств педиатры обычно начинают с оральных лекарственных форм. Однако существует ряд состояний, когда такие назначения не выполнимы. Например, дети грудного возраста часто просто сплевывают жидкость с непривычным вкусом. Опытные медицинские сестры и родители в случае необходимости могут попытаться «вливать» ребенку суспензию, однако такие действия потенциально опасны и могут привести к аспирации, либо же ребенок через какое-то время может срыгнуть то, что не он хотел глотать. В такой ситуации предпочтительна форма суппозитория. Ректально жаропонижающие средства назначают детям с трехме-

сячного возраста при наличии в анамнезе аллергической реакции на сиропы с фруктовым вкусом, в случае неукротимой рвоты или при легко вызываемом рвотном рефлексе, детям с бульбарными нарушениями при установленном питательном зонде, при боли в горле или после хирургического вмешательства в полости рта или на ЛОР-органах, а также в случае, если высокая температура зафиксирована во время сна. По статистике, родители в домашних условиях чаще используют именно ректальные свечи, считая это наиболее удобным способом применения жаропонижающего лекарственного средства [29, 31].

Ректальное введение суппозитория эффективно, безопасно и не вызывает привыкания. В Израиле проводилось исследование по оценке эффективности и безопасности ибупрофена в форме свечей. В исследовании были включены 490 детей. Степень удовлетворенности родителей оценивали по пятибалльной шкале на 3-й и 7-е сутки после назначения. В среднем она составила  $4,5 \pm 0,5$  балла. Большинство родителей (92%) заявили о том, что и дальше предпочтут ректальную форму ибупрофена. Лишь 8 родителей сообщили о каких-либо нежелательных явлениях, в большинстве случаев это было разжижение стула [32].

Сравнительный анализ применения ибупрофена и парацетамола для снижения температуры тела в форме ректальных суппозитория, опубликованный российскими авторами, свидетельствует о более быстром, в сравнении с парацетамолсодержащими препаратами, действии (через 30 мин после применения удельный вес больных с температурой тела  $38,6-39^\circ\text{C}$  был в 1,8 раза меньше) и большей длительности эффекта (5–6 ч по сравнению с 3,5–4 ч при использовании парацетамола) [33].

Ибупрофен является действующим веществом монокомпонентного оригинального препарата Нурофен для детей (Рекитт Бенкизер Хэлскэр Лтд, Великобритания). Он может назначаться детям с трехмесячного возраста в виде суспензии для приема внутрь (содержит 100 мг ибупрофена в 5 мл) и суппозитория (60 мг), а детям в возрасте старше 6 лет — в виде таблеток по 200 мг.

Быстрое всасывание ибупрофена с достижением пиковой концентрации в сыворотке уже через 2 ч обуславливает высокую скорость наступления эффекта [34].

Ибупрофен в форме суппозитория наиболее целесообразно назначать детям раннего возраста, масса которых не превышает 15 кг, что связано с количеством действующего вещества в свече (60 мг) и оптимальной разовой дозой препарата (5–10 мг/кг массы тела).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание того, что нормальная температура ребенка не только выше, чем у взрослых, но и подвержена значительным суточным колебаниям, зависящим от условий внешней среды, позволит родителям и педиатрам спокойнее реагировать на наличие субфебрилитета у ребенка и не подвергать его ненужным обследованиям и лечению. Лихорадка у ребенка играет важную



роль в формировании иммунного ответа, выработке клеток памяти, и в большинстве случаев не опасна. Именно поэтому само по себе присутствие лихорадки у ребенка не должно являться поводом для ее полного купирования или назначения какого-либо лечения, а только должно быть стимулом к выяснению ее при-

чины. Если же повышение температуры тела значительное, или состояние ребенка требует назначения жаропонижающих средств, следует помнить о препаратах выбора среди антипиретиков, их правильном дозировании и безопасном сочетании с физическими методами охлаждения.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья подготовлена при поддержке компании Reckitt Benckiser Healthcare.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hay A.D. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): A prospective cohort study. *Family Practice*. 2005; 22 (4): 367–374.
2. Тур А. Ф. Пропедевтика детских болезней. 6-е изд. Медицина. Ленинградское отделение. 1971. 496 с.
3. Green R., Jeena P., Kotze S., Lewis H., Webb D., Wells M. Management of acute fever in children: Guideline for community healthcare providers and pharmacists. *South Africa Med. J.* 2013; 103 (12): 948–954.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Feverish Illness in Children — Assessment and Management in Children Younger than 5 Years. NICE Clinical Guideline, 47. London, UK: NICE. 2007.
5. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (UK). 2013. National Institute for Health and Clinical Excellence. Feverish Illness in Children: Assessment and Initial Management in Children Younger Than 5 Years. NICE Clinical Guideline. 310 p.
6. Bernheim H.A., Kluger M.J. Fever: Effect of drug-induced antipyresis on survival. *Science*. 1976; 193: 237.
7. Клинические рекомендации для педиатров. Под общ. ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. М.: Союз педиатров России. 2011. 212 с.
8. Mewasingh L.D. Febrile seizures. *Clin. Evid. (Online)*. 2014; 2014: 0324.
9. Offringa M., Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2012; 4: CD003031. DOI:10.1002/14651858.CD003031.pub2
10. Таточенко В.К. Педиатру на каждый день. Изд. 7-е, доп. Москва: Боргес. 2012. 274 с.
11. World Health Organization. Pocket book of hospital care for children. Guidelines for management of common childhood illnesses. 2nd edn. Geneva: WHO. 2013. 438 p.
12. Emmerton L., Chaw X.Y., Kelly F., Kairuz T., Marriott J., Wheeler A., Moles R. Management of children's fever by parents and caregivers: Practical measurement of functional health literacy. *J. Child Health Care*. 2014; 18 (4): 302–313.
13. Chiappini 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. Collaborators: de Maria A., Faldella G., Marseglia G.L., Minoli L., Pecco P., Squaglia S., Tambaro P., Tulimiero P., Zavarise G. Management of fever in children: summary of the Italian Pediatric Society guidelines. *Clin. Ther.* 2009; 31 (8): 1826–1843.
14. Wehling M. Paracetamol. Efficacious and safe for all ages. *Schmerz*. 2013; 27 (1): 20–25.
15. Sullivan J.E., Farrar H.C. The Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics and Committee on Drugs. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011; 127 (3): 580–584.
16. World Health Organization. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persistent Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva: WHO. 2012. 172 p.
17. 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 (6): 521–526.
18. 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; 4 (3): 489–506.
19. McBride J.T. The association of acetaminophen and asthma prevalence and severity. *Pediatrics*. 2011; 128 (6): 1181–1185.
20. Leroy S., Mosca A., Landre-Peigne C., Cosson M.A., Pons G. Ibuprofen in childhood: evidence-based review of efficacy and safety. *Arch. Pediatr.* 2007; 14 (5): 477–484.
21. Goldman R.D., Ko K., Linett L.J., Scolnik D. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38 (1): 146–150.
22. Lundstrom K.E. Ibuprofen is more effective than paracetamol in lowering the temperature in febrile children. *Ugeskr Laeger*. 2012; 174 (18): 1214–1217.
23. Cranswick N., Coghlan D. Paracetamol efficacy and safety in children: the first 40 years. *Am. J. Ther.* 2000; 7 (2): 135–141.
24. Little P., Moore M., Kelly J., Williamson I., Leydon G., McDermott L., Mullee M., Stuart B. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ*. 2013; 347: 6041.
25. Yue Z., Jiang P., Sun H., Wu J. Association between an excess risk of acute kidney injury and concomitant use of ibuprofen and acetaminophen in children, retrospective analysis of a spontaneous reporting system. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2014; 70 (4): 479–482.
26. Del Vecchio M.T., Sundel E.R. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics*. 2001; 108: 1236–1237.
27. Giovannini M., Mandelli M., Gualdi C., Palazzo S. Ibuprofen versus steroids: risk and benefit, efficacy and safety. *Pediatr. Med. Chir.* 2013; 35 (5): 205–211.
28. Rainsford K.D. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 2009; 17 (6): 275–342.
29. Rainsford K.D. Ibuprofen: from invention to an OTC therapeutic mainstay. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2013; 178: 9–20.
30. Autret-Leca E. A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2003; 135: 9–12, 31.
31. Owczarzak V., Haddad J., Jr. Comparison of oral versus rectal administration of acetaminophen with codeine in postoperative pediatric adenotonsillectomy patients. *Laryngoscope*. 2006; 116 (8): 1485–1488.
32. Hadas D., Youngster I., Cohen A., Leibovitch E., Shavit I., Erez I., Uziel Y., Berkovitch M. Premarketing surveillance of ibuprofen suppositories in febrile children. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2011; 50 (3): 196–199.
33. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б. Применение ибупрофена (суппозитории ректальные) в терапии различной инфекционной патологии у детей раннего возраста. *Лечащий врач*. 2011; 6: 103–107.
34. Argentieri J., Morrone K., Pollack Y. Acetaminophen and ibuprofen overdosage. *Pediatr. Rev.* 2012; 33 (4): 188–189.