

© Коллектив авторов, 2010

Э.Э. Локшина<sup>1</sup>, О.В. Зайцева<sup>1</sup>, Е.С. Кешишян<sup>1</sup>, С.В. Зайцева<sup>1</sup>, Г.Ю. Семина<sup>2</sup>

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЖАРОПОНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Росздрава,

<sup>2</sup>Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий, Москва

**Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются актуальной проблемой педиатрии из-за их широкой распространенности. Одним из симптомов ОРИ является повышение температуры тела. В открытом сравнительном контролируемом исследовании обоснована и доказана лечебная эффективность и безопасность применения «Нурофен у детей» суппозитории ректальные у детей с ОРИ.**

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, лихорадка, ибупрофен, парацетамол, дети.

**Acute respiratory infections (ARI) are actual problem of pediatrics because of their high incidence. Fever is one of the signs of ARI. Open comparative controlled clinical trial proved clinical efficacy and safety of rectal suppositoria «Nurofen for children» in children with ARI.**

**Key words:** acute respiratory infections, fever, Ibuprofen, Paracetamol, children.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются наиболее частыми болезнями детского возраста, на их долю приходится до 90% в структуре всей заболеваемости [1]. Проблема терапии ОРИ у детей в современном российском здравоохранении остается актуальной, несмотря на огромный выбор лекарственных препаратов и новые медицинские технологии. Среди причин ОРИ выделяют вирусы, бактерии, внутриклеточные микроорганизмы, микст-инфекции. Однако, несмотря на разнообразные этиологические факторы, ОРИ – группа заболеваний, имеющих сходные эпидемиологические и клинические особенности.

Характер клинической картины ОРИ во многом обусловлен патогенными свойствами возбудителя. Однако известно, что чем моложе ребенок, тем меньше специфических признаков имеет заболевание. Так, при респираторной инфекции практически всегда развивается симптомокомплекс, обусловленный поражением слизистой оболочки дыхательных путей на различных ее уровнях (ринит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит). Очень частым симптомом ОРИ является повышение температуры тела, что вызывает серьезное бес-

покойство и становится наиболее частой причиной обращения родителей к педиатрам.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ «Лечение лихорадки при острых респираторных инфекциях у детей» [2], а также отечественными рекомендациями, жаропонижающие средства (ЖПС) следует назначать, когда аксиллярная температура у ребенка превышает 38,5 °С. Исключение составляют дети с риском развития фебрильных судорог, с тяжелыми заболеваниями легочной или сердечно-сосудистой системы и дети первых 2 месяцев жизни.

Согласно национальным рекомендациям, ЖПС рекомендуется назначать в следующих случаях:

- ранее здоровым детям в возрасте старше 3 месяцев – при температуре тела выше 38,5 °С и/или при мышечной ломоте и головной боли;
- детям с фебрильными судорогами в анамнезе – при температуре тела выше 38,0 °С;
- детям с тяжелыми заболеваниями сердца и легких — при температуре тела выше 38,0 °С;
- детям первых 3 месяцев жизни — при температуре тела выше 38,0 °С.

У ребенка с неотягощенным преморбидным фоном температурная реакция, как правило, носит

### **Контактная информация:**

Локшина Эвелина Эдуардовна – к.м.н., асс. каф. педиатрии ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава

Адрес: 127473 г. Москва, ул. Делегатская, 20/1

Тел.: (449) 269-14-66, E-mail: elokshina@yandex.ru

Статья поступила 11.01.10, принята к печати 20.01.10.

благоприятный характер («розовая лихорадка»), если температура не превышает 39,0 °С. В таких случаях от назначения лекарственных ЖПС следует воздержаться. Показано обильное питье, могут быть использованы физические методы охлаждения (ребенка следует раскрыть и обернуть водой комнатной температуры, одежда должна быть свободной, легкой, температура в комнате – не более 20 °С, возможно применение лечебной ванны с температурой на 2° ниже температуры тела) [3].

В то же время в большинстве случаев детям с ОРИ приходится назначать антипиретики. Однако лекарственные препараты с жаропонижающей целью не должны назначаться для регулярного курсового приема несколько раз в день вне зависимости от уровня температуры, поскольку это, с одной стороны, не оправдано патогенетически, а, кроме того, может затруднить диагностику основного заболевания. Очередную дозу ЖПС следует назначать только после того, как температура тела ребенка вновь возрастает до критически высоких уровней, описанных выше.

Важно также отметить, что основу терапии у детей всегда составляет лечение основного заболевания, которое привело к повышению температуры тела, а жаропонижающая терапия носит лишь симптоматический характер.

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

В настоящее время создано несколько фармакологических групп неопиоидных анальгетиков, которые подразделяют на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и «простые анальгетики» (ацетаминофен). Ацетаминофен (парацетамол) не входит в группу НПВП, поскольку практически не обладает противовоспалительным действием [6].

В настоящее время только ибупрофен и парацетамол полностью отвечают критериям высокой эффективности и безопасности и официально рекомендуются ВОЗ и национальными программами в педиатрической практике в качестве ЖПС [2, 7].

При выборе ЖПС для ребенка необходимо прежде всего учитывать не только эффективность и безопасность лекарственного средства, но также обращать внимание на удобство его применения, наличие различных детских лекарственных форм для всех возрастных групп.

Хорошо известно, что методы доставки, органолептические свойства и даже внешний вид лекарства в педиатрии не менее важны, чем само

лекарство. Именно от метода доставки во многом зависит эффективность препарата. Чаще всего в педиатрии используют лекарственные формы в виде сиропов и суспензий. Так, с жаропонижающей и болеутоляющей целью уже много лет используется и отлично себя зарекомендовала суспензия «Нурофен для детей». Однако маленькие дети на фоне лихорадки часто отказываются не только от еды, но и от приема лекарств, даже вкусных. В этих случаях целесообразно применять ректальные свечи – удобный и безболезненный метод доставки лекарственного препарата. Свечи используют и в тех случаях, когда больной не может принимать лекарство внутрь из-за тошноты, неспособности глотать или если ему нельзя есть, например, после операции. Кроме того, у детей с синдромом срыгиваний и рвот (что нередко бывает при интоксикации) использование ректальных форм исключает возможность передозировки препарата. Очень часто суппозитории применяются в комбинированной терапии: в течение дня больной получает таблетки или суспензию, а на ночь – свечи, что создает лучший терапевтический эффект благодаря более равномерному и длительному поддержанию концентрации препарата в крови. Немаловажное значение в этом случае, особенно для детей, имеет и сокращение числа приемов препарата в день.

Поэтому появление новой безрецептурной формы ибупрофена – Нурофен для детей суппозитории ректальные с 3-месячного возраста расширило возможность использования ибупрофена у детей в комплексной терапии ОРИ.

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

Работа осуществлялась с февраля по октябрь 2009 г. на трех клинических базах г. Москвы: в Детской городской клинической больнице Св. Владимира, ФГУЗ Детской клинической больницы № 38 – ЦЭП ФМБА России под руководством сотрудников кафедры педиатрии ГОУ ВПО Московского государственного медико-стоматологического университета Росздрава и в отделении раннего возраста МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий.

Исследование проводили в строгом соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (WMA, 1964) и «Декларации о политике в области обеспечения прав пациентов в Европе» (WHO/EURO, 1994).

В исследование были включены дети в возрасте от 3 месяцев до 2 лет, госпитализированные в стационар с диагнозом ОРИ и нуждающиеся в жаропонижающей терапии.

Критериями исключения из исследования были следующие:

1) наличие повышенной чувствительности к ибупрофену, ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП, а также к другим компонентам препарата;

2) бронхиальная астма, крапивница, ринит, спровоцированные приемом ацетилсалициловой кислоты (салицилатами) или другими НПВП;

3) наличие язвенного поражения желудочно-кишечного тракта;

4) активное желудочно-кишечное кровотечение;

5) острые воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта;

6) подтвержденная гипокалиемия;

7) заболевания крови – гипокоагуляция, лейкопения, гемофилия;

8) почечная и/или печеночная недостаточность;

9) снижение слуха;

10) наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, туберкулез, хронические заболевания печени и почек, онкологические заболевания в любой стадии, ВИЧ);

11) несоблюдение родителями пациента назначений врача;

12) применение других антипиретиков и противовоспалительных средств;

13) отказ родителей или законного опекуна от участия в программе.

Под нашим наблюдением находились 90 детей (46 девочек и 44 мальчиков) в возрасте от 3 до 24 месяцев с клиническими проявлениями ОРИ, нуждающихся в жаропонижающей терапии. Методом случайной выборки пациенты были распределены в 2 группы:

• группа наблюдения – 50 детей с ОРИ, нуждающихся в жаропонижающей терапии, получа-

вшие Нурофен для детей (ибупрофен) суппозитории ректальные;

• контрольная группа – 40 детей с острыми респираторными заболеваниями, нуждающихся в жаропонижающей терапии, получавшие парацетамол суппозитории ректальные (табл. 1).

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

Мониторинг нежелательных явлений, связанных с использованием препарата, проводили в течение всего периода наблюдения. Во время наблюдения за пациентами оценивали серьезность, интенсивность и непосредственную связь нежелательных явлений с исследуемым препаратом.

Дети группы наблюдения получали с жаропонижающей целью препарат Нурофен для детей (ибупрофен) суппозитории ректальные по потребности в рекомендуемой возрастной дозировке – разовая доза 5–10 мг/кг массы тела ребенка, но не более 3–4 раза в сутки:

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

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

Таблица 1

#### Общая характеристика наблюдаемых детей

Признаки	Группа наблюдения (ибупрофен)	Контрольная группа (парацетамол)
Количество детей	50	40
Мальчики, n (%)	24 (48)	20 (50)
Девочки, n (%)	26 (52)	20 (50)
Средний возраст, мес	10,7±4,4	11,6±5,0
Средний вес, кг	9,2±1,8	10,0±2,2

Таблица 2

#### Распределение больных по нозологическим формам ОРИ

Нозологические формы ОРИ	Группа наблюдения (ибупрофен)		Контрольная группа (парацетамол)	
	n	%	n	%
ОРИ, всего	50	100	40	100
Острый ринофарингит	37	74	28	70
Острый ларингит	1	2	2	5
Острый ларинготрахеит	3	6	–	–
Острый стенозирующий ларинготрахеит I степени	2	4	4	10
Острый трахеобронхит	1	2	2	5
Острый бронхит	6	12	4	10

Таблица 3

## Сопутствующая патология у наблюдаемых детей

Сопутствующие заболевания	Группа наблюдения (ибупрофен)		Контрольная группа (парацетамол)	
	n	%	n	%
Атопический дерматит	3	6	4	10,3
Аллергические реакции	9	18	8	20
Острый тонзиллит	1	2	–	–
Острый отит	11	22	2	5
Острый пиелонефрит	1	2	–	–
Синдром прорезывания зубов	10	20	1	2,5

Дети контрольной группы получали с жаропонижающей целью препарат парацетамол суппозитории ректальные по потребности в рекомендуемой возрастной дозировке – разовая доза 15 мг/кг массы тела ребенка, но не более 2–4 раз в сутки:

- детям от 3 до 6 мес – по 80 мг не более 2 раз в сутки;
- детям от 6 мес до 1 года – по 80 мг не более 2–3 раз в сутки;
- детям от 1 до 2 лет – по 80 мг не более 3–4 раз в сутки.

Все пациенты имели схожую клиническую картину ОРИ, одинаковую степень тяжести заболевания. Таким образом, группа наблюдения и контрольная группа были сравнимы. У всех детей отмечались явления лихорадки и интоксикации разной степени выраженности, у части детей имел место болевой синдром, выразившийся у младенцев в резко негативном поведении, плаче. Под лихорадкой мы понимали повышение температуры тела от 38,5 °С и выше, при которой назначались вышеперечисленные препараты.

ОРИ у наблюдаемых нами детей были вирусной или вирусно-бактериальной этиологии и протекали с клиническими проявлениями острого ринофарингита, ларингита, ларинготрахеита, трахеобронхита и бронхита (табл. 2).

Отягощенность аллергологического анамнеза была выявлена у 18% детей группы наблюдения

и у 20% детей контрольной группы. Кроме того, у некоторых детей выявлены сопутствующие заболевания (табл. 3).

Дети, поступавшие в стационар, имели срок давности ОРИ от нескольких часов до 3 суток, преимущественно 1–3 сутки (рис. 1), в среднем в группе наблюдения он составил  $70,4 \pm 35,0$  ч, в контрольной группе –  $62,7 \pm 29,2$  ч.

Продолжительность и интенсивность гипертермии в обеих группах была сравнима и составляла от 1 до 72 ч, среднее значение гипертермии зафиксировано в пределах  $38,9 \pm 0,4$  °С в группе наблюдения и  $38,9 \pm 0,3$  °С в контрольной группе.

Синдром интоксикации был выявлен у 92% детей группы наблюдения и у всех детей контрольной группы. Причем длительность интоксикационного синдрома была сравнима. Так, в течение одних суток он наблюдался у 20% детей группы наблюдения и у 17,5% детей контрольной группы, в течение 2 дней – у 48% детей группы наблюдения и у 57,5% – контрольной группы, в течение 3 дней сохранялся у 22% детей группы наблюдения и 25% – контрольной группы.

Болевой синдром был отмечен у 60% детей группы наблюдения и у 40% – контрольной группы. 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 группе наблюдения средняя интенсивность болевого синдрома составила  $3,0 \pm 0,2$  балла, в контрольной группе –  $2,9 \pm 0,2$  балла (рис. 2).

Оценивая эффективность использования ЖПС в наблюдаемых группах, мы констатировали большую эффективность ибупрофена по сравнению с парацетамолом в течение первых 6 ч после использования, что соответствует данным, полученным ранее [8, 9]. Однако в течение первых 30 мин и 1 ч достоверного отличия в наблюдаемых группах получено не было: среднее понижение температуры в первые 30 мин в группе наблюдения составило  $0,48 \pm 0,08$  °С, в контрольной группе –  $0,49 \pm 0,07$  °С, в течение первого часа –  $1,09 \pm 0,08$  °С и  $1,01 \pm 0,09$  °С соответственно (рис. 3).

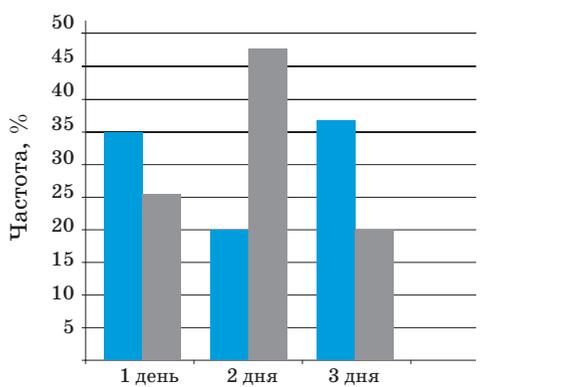


Рис. 1. Сроки заболевания на момент госпитализации. Здесь и на рис. 2, 4 и 5: ■ – группа наблюдения, ■ – контрольная группа.

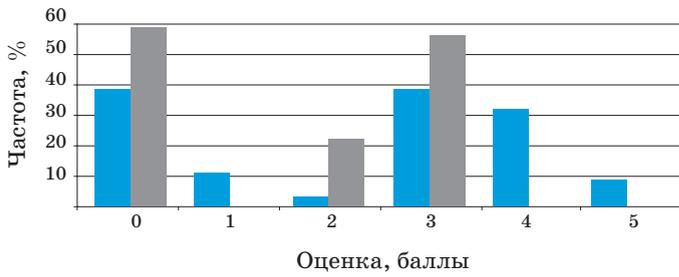


Рис. 2. Интенсивность болевого синдрома у наблюдаемых детей.

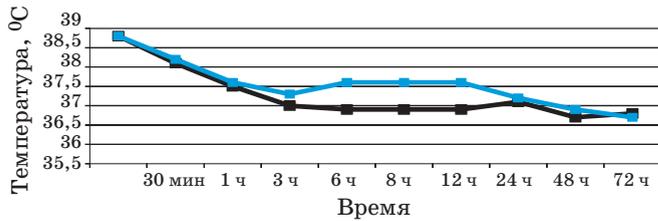


Рис. 3. Динамика снижения температуры тела.

В то же время в течение 1-го часа после использования ЖПС в группе наблюдения нормализация температуры произошла у 6% детей, а в контрольной группе у всех детей сохранялась гипертермия. В течение первых 3 ч нормализация температуры тела наблюдалась у 20% детей, получавших ибупрофен, что достоверно выше, чем в контрольной группе (2,5%). В течение первых 6 ч данная тенденция сохранялась, у 44% детей группы наблюдения произошла нормализация температуры тела, что достоверно выше, чем в контрольной группе (27,5%). Через 72 ч после использования ЖПС число детей, не имеющих гипертермии, достоверно не отличалось: в группе наблюдения – 72% и в контрольной группе – 67,5% (рис. 4).

По результатам нашего исследования интенсивность интоксикационного синдрома быстрее редуцировалась в группе наблюдения в течение первых 3–6 ч, по сравнению с контрольной группой. Так, в течение первых 3 ч симптомы интоксикации не были выявлены у 48% детей в группе наблюдения по сравнению с 32,5% в контрольной группе. Такая же тенденция сохранялась и в течение первых 6 ч после использования ЖПС (рис. 5).

Болевой синдром в течение первых 6 ч у детей группы наблюдения был купирован быстрее, чем в контрольной группе, что коррелирует с ранее полученными данными [10–12]. Так, у детей, получавших Нурофен, снижение интенсивности болевого синдрома было выявлено в среднем через  $1,4 \pm 0,3$  ч, купирование болевого синдрома – через  $6,4 \pm 3,1$  ч. У детей, получавших парацетамол, снижение болевого синдрома отмечено к  $2,1 \pm 0,4$  ч, купирование болевого синдрома –  $10,1 \pm 4,2$  ч.

На фоне терапии ибупрофеном у детей группы наблюдения отмечалось достоверное сокращение

сроков лихорадки по сравнению с детьми, получавшими парацетамол:  $45,2 \pm 3,9$  ч и  $54,9 \pm 2,8$  ч соответственно ( $p < 0,05$ ).

По данным нашего исследования, средняя продолжительность применения ибупрофена составила  $2,0 \pm 0,1$  дня, парацетамола –  $2,2 \pm 0,1$  дня ( $p > 0,05$ ).

Необходимость использования парентеральных антипиретиков в наблюдаемых группах достоверно отличалась: 6% детей, получавших ибупрофен, и 15% детей, получавших парацетамол, нуждались в дополнительной жаропонижающей терапии.

Во время проведения исследования были выявлены незначительные нежелательные явления (НЯ), не сопровождавшиеся отменой препаратов: у 3 детей из группы, получавших ибупрофен, и у одного ребенка, получавшего парацетамол. НЯ у одного ребенка отмечены на 1-й день терапии через 1 ч после введения ибупрофена ректально в виде однократной диареи, проводилось динамическое наблюдение, препарат не был отменен, повторных эпизодов не было. У 2 детей при приеме суппозиторий Нурофен в первый день применения отмечалась кожная сыпь слабой степени интенсивности по типу потницы, что не потребовало назначения антигистаминных препаратов и тем более отмены препарата Нурофен. НЯ у одного ребенка, получавшего парацетамол, отмечены в виде разжиженного стула, не требовавшие отмены препарата, симптомы купировались по окончании применения парацетамола.

Таким образом, наш опыт применения Нурофена (ибупрофен) и парацетамола в виде суппозиторий ректальных у детей раннего возраста с ОРВИ, сопровождающимися гипертермией, демонстрирует высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность использования этих ЖПС.

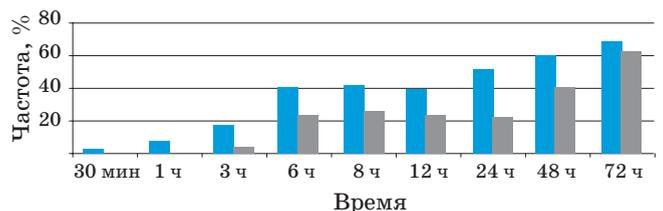


Рис. 4. Динамика нормализации температуры тела на фоне использования жаропонижающих препаратов.

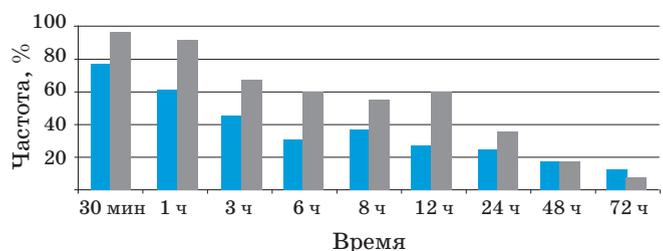


Рис. 5. Динамика интоксикационного синдрома на фоне использования жаропонижающих препаратов.

Следует обратить внимание, что в данном исследовании использовали ректальное введение ибупрофена и парацетамола. Известно, что многие препараты, принимаемые внутрь, целесообразно назначать также и в форме ректальной свечи. В ней лекарственное средство смешано с легкоплавким веществом, которое растворяется после введения в прямую кишку. Тонкая слизистая оболочка прямой кишки хорошо снабжается кровью, поэтому препарат всасывается быстро. Свечи широко используют в тех случаях, когда больной не может принимать лекарство внутрь. Маленькие дети на фоне лихорадки часто отказываются не только от еды, но и от приема лекарств. У детей с синдромом срыгиваний и рвот ректальные формы препаратов исключают возможность передозировки. Порою целесообразна комбинированная терапия: в течение дня больной получает таблетки или суспензию, а на ночь – свечи.

Однако проведенное нами исследование показало, что применение Нурофена для детей (ибупрофен) в виде суппозитория ректальных у детей раннего возраста с ОРИ, сопровождающимся гипертермией, имеет ряд преимуществ перед применением парацетамола в той же лекарственной форме. Так, если жаропонижающий эффект обоих препаратов в течение первого часа был сопоставим, то в дальнейшем Нурофен показал более выраженный и продолжительный жаропонижающий эффект. Стойкое снижение температуры тела в течение первых 6 ч заболевания отмечалось у 44% детей, получавших Нурофен, и только у 27,5% детей, получавших парацетамол.

Известно, что повышение температуры является основным симптомом интоксикации, и купирование данного синдрома улучшает самочувствие детей в период ОРИ, что особенно важно у детей первых лет жизни. Согласно нашим данным, симптомы интоксикации в течение первых 6 ч были купированы у 62% детей, получавших Нурофен, и у 37,5% детей, получавших парацетамол.

Необходимо отметить, что применение Нурофена уменьшает сроки лихорадки у детей с ОРИ в 1,2 раза быстрее, чем использование парацетамола ( $45,2 \pm 3,9$  ч и  $54,9 \pm 2,8$  ч соответственно). А это, в свою очередь, способствует уменьшению длительности приема антипиретиков и снижает необходимость приема парентеральных ЖПС.

Немаловажное значение имеют анальгетический (обезболивающий) эффект Нурофена при ОРИ, отсутствие побочных эффектов терапии и высокая степень безопасности. Данные положительные стороны терапевтического воздействия препарата могут быть использованы педиатрами в период прорезывания зубов у детей на первом году жизни.

Безусловно, свечи Нурофен наиболее целесообразно назначать детям раннего возраста, масса которых не превышает 15 кг, что обусловлено количеством ибупрофена в свече (60 мг) и оптимальной разовой дозой препарата (5–10 мг/кг массы).

Таким образом, благодаря высокой эффективности и безопасности, Нурофен для детей (ибупрофен) суппозитории ректальные можно рекомендовать для купирования лихорадки и умеренного болевого синдрома у детей раннего возраста, как в условиях стационара и «скорой помощи», так и амбулаторно в домашних условиях. Следует обратить внимание педиатров на то, что прежде чем принять решение у постели ребенка о тактике по отношению к повышенной температуре тела, следует попытаться ответить на ряд вопросов, позволяющих определить целесообразность, безопасность, необходимость и метод терапевтических вмешательств. Каждому врачу следует учитывать, что основу терапии у детей всегда составляет лечение основного заболевания, которое привело к повышению температуры тела, а жаропонижающая терапия носит лишь симптоматический характер. Лекарственные препараты с жаропонижающей целью не должны назначаться при ОРИ для регулярного курсового приема вне зависимости от характера и уровня повышения температуры тела.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков В.Д., Семенов Г.А., Шрага М.К. Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. М.: Медицина, 2001.
2. The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries/WHO/ARI/93.90. Geneva, 1993.
3. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002.
4. Ветров В.П., Длин В.В., Османов И.М. и др. Рациональное применение антипиретиков у детей. Пособие для врачей. М.: МНИИ педиатрии и детской хирургии, 2002.
5. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 1. М.: ГЭОТАР Медицина, 2000.
6. Государственный реестр лекарственных средств. М.: МЗ РФ, 2000.
7. Czaykowski D, Fratarcangelo P, Rosefsky J. Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in febrile children. *Pediatric Research*. 1994; 35 (4) Part 2: 829.
8. Autret-Leca E, Gibb IA, Goulder MA. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23 (9): 2205–2211.
9. Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, Montgomery AA et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008; 337: A1302.
10. Лебедева Р.Н., Никода В.В. Фармакотерапия острой боли. М.: АИР-АРТ, 1998.
11. Bertin L, Pons G 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.
12. Van der Walt JH, Robertson DM. Anaesthesia and recently vaccinated children. *Paediatr. Anaesth.* 1996; 6 (2): 135–141.