

**Лечение**

**Местное лечение** состоит из двух этапов.

**Первый этап:**

- Противовирусная терапия.
- Санация полости рта.
- Гигиена полости рта.
- Устранение вредных привычек.
- Лечение основного заболевания и устранение причины.
- Аппликации ферментами (трипсин, химотрипсин, лизоцим, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза) 1 раз в день на 15 мин.
- Нанесение кератопластических средств.

**Второй этап:**

- Электрокоагуляция гипертрофированных слюнных желез и их иссечение хирургическим методом.

**Общее лечение**

- Седативные средства и транквилизаторы.
- Пантотенат кальция (витамин В<sub>3</sub>) по 0,1 г 3 раза в день в течение 1 мес.
- Десенсибилизирующие препараты (Диазолин, Фенкарол и др.).
- Поливитамины с микроэлементами в течение 1–2 мес.
- Сосудистые препараты (Танакан, Кавинтон) 1–2 мес.

## Лихорадка. Многообразие причин и сложность решения

В.М.Делягин

ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии

Минздравсоцразвития РФ;

Кафедра поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

В практике врача нередко встречаются больные, у которых наиболее ярким, первым и основным проявлением болезни является повышенная температура. У одних она не превышает 38°C, и тогда говорят о субфебрилитете, у других – выше 38°C, что обозначается как лихорадочное состояние. Лихорадка – это прежде всего инфекция (бактерии, вирусы, грибки, простейшие и гельминты). Реже причиной лихорадки являются иммунодефицитные состояния (но и они в итоге приводят к инфекции), собственно иммунные заболевания (но и на них легко наслаивается инфекция). Все остальные причины – достаточно редки.

**Нормальная температура тела** колеблется в течение суток в пределах 0,5–1,0°C (в аксиллярной ямке – 36,5–37,5°C). Утром температура тела минимальная, к вечеру повышается. У 45–50% детей максимальная суточная ректальная температура достигает 37,8°C. Аксиллярная температура ниже ректальной на 0,5–0,6°C, но фебрильная аксиллярная температура обычно соответствует фебрильной ректальной [1, 2]. Колебания температуры зависят от возраста (у младенцев температура неустойчива; у стариков – ниже, чем у крепких молодых людей), от времени суток (ранним утром ниже, днем выше), физической активности, окружающей температуры, влажности среды, от физиологического состояния (овуляция). Очень теплая одежда, высокая температура окружающей среды, горячая ванна, физические упражнения повышают температуру на 1–1,5°C. Горячая еда или напитки повышают температуру в полости рта, поэтому оральную температуру измеряют через 30 мин после еды.

**Принципы термометрии**

Максимально точное измерение температуры тела возможно только при определении «температуры ядра», т.е. температуры глубоких тканей. Ртутные термометры и измерение температуры в подмышечной впадине позволяют фиксировать температуру поверхностных тканей. Для регистрации температуры тела с их помощью необходимо время, требуется стерилизация после каждого использования, у беспокойных детей они травмоопасны. Ртутные термометры могут использоваться для контроля показаний электронных термометров.

Измерение температуры тела с помощью жидкокристаллических полосок, прикладываемых ко лбу, позволяет получить показатели только с поверхностных структур. Точность измерения невысока: в ряде случаев не удается зафиксировать умеренное повышение тем-

пературы. Температура в полости рта значительно ближе к истинной температуре глубоких отделов тела. Но измерение оральной температуры требует спокойствия ребенка. Температура в прямой кишке практически полностью соответствует «температуре ядра». Однако дети реагируют на эту процедуру негативно, наличие каловых масс в прямой кишке сказывается на точности измерений.

«Золотой стандарт» – измерение температуры тимпаническим термометром, фиксирующим инфракрасное излучение барабанной перепонки. Точность измерений соответствует ректальным, однако процедура длится не более 2 с и не требует кооперации ребенка [3, 4].

**Биологические механизмы лихорадки**

Лихорадка – это защитно-приспособительная реакция организма, возникающая в ответ на воздействие патогенных раздражителей и характеризующаяся перестройкой процессов терморегуляции, приводящих к повышению температуры тела и стимулирующих естественную реактивность организма. Лихорадка представляет собой неспецифическую реакцию на пирогены бактериальной и небактериальной природы.

Пирогены подразделяют на эндогенные (воздействующие на центр терморегуляции) и экзогенные. Эндогенные пирогены (ЭнП) содержатся в основном в цитоплазме продуцирующих их клеток (макрофаги, нейтрофилы, моноциты, в небольшой степени – эозинофилы). Способностью к выработке ЭнП обладают некоторые опухоли.

Экзогенные пирогены (ЭкП) – вещества, сами по себе не раздражающие центр терморегуляции, но стимулирующие выработку ЭнП. К ЭкП относят бактерии, вирусы, патогенные грибки, антигены, сенсibilизированные Т-лимфоциты, запускающие выработку растворимых медиаторов-лимфокинов, а также иммунные комплексы антиген–антитело, некоторые полисахариды и лекарственные вещества, кристаллы, эндотоксины (липополисахариды), стероидные гормоны (этиохоланолон–андроген), желчные кислоты, латекс. Латентный период от попадания в организм ЭкП до развития температурной реакции вариabелен: от нескольких минут для эндотоксинов до длительного при бактериальной инфекции.

**Температура тела повышается** при следующих условиях:

1. Раздражение центра терморегуляции в передней доле гипоталамуса ЭнП и ЭкП (инфекция, новообразование, васкулиты, лекарственные препараты и т.д.).

2. Нарушение соотношения между теплоотдачей и выработкой тепла (злокачественная гипертермия) или поступлением тепла из внешней среды.
3. Нарушение способности к теплоотдаче (эктодермальная дисплазия).

**Неинфекционная лихорадка** может быть центрального генеза (кровоизлияния в мозг; его травма, опухоль, отек), психогенного (невроз, хроническое эмоциональное напряжение), рефлекторного (боль), эндокринного (феохромацитома, гипертиреоз), резорбтивного (некроз, ушиб), лекарственного (ксантины, антибиотики).

Наиболее частые лихорадочные состояния – **инфекционные**.

Общими признаками *вирусных заболеваний* являются:

- Отсутствие гнойного воспаления. Это проявляется нередкой лейкопенией, нормальным или нечасто повышенным числом лейкоцитов без левого сдвига и токсической зернистости нейтрофилов.
- Многим вирусным заболеваниям присуща лимфоцитарная реакция, наиболее отчетливая при инфекционном мононуклеозе. Выявленный лимфоцитоз обнаруживается также при вирусных гепатитах, эпидемическом паротите, краснухе, кори, цитомегалии.
- В клинической картине преобладают неспецифические изменения в виде разбитости, вялости, тошноты, артралгий. Эти изменения могут появляться задолго до манифестации основных симптомов.
- Преимущественное поражение определенных органов при некоторых вирусных инфекциях. Так, лихорадочная реакция типична для вируса гриппа А–С, кори и т.д. Экзантема – характерное проявление вируса кори, простого герпеса типов 1, 2, опоясывающего лишая, герпеса типа 6, ветряной оспы и вакцинии, парвовируса В19. Диареей проявляется, например, ротавирусная инфекция. Лимфаденопатия – типичный симптом Эпштейна–Барр-вирусной инфекции.

Среди вирусных заболеваний основное место по распространенности принадлежит, безусловно, *инфекциям верхних дыхательных путей*. Это острая, обычно афебрильная вирусная инфекция респираторного тракта с воспалением какого-то участка или всех воздухоносных путей, включая полость носа, придаточных пазух, глотки, гортани, иногда трахеи и бронхов.

*Бактериальное поражение* верхних дыхательных путей, легких, других органов следует за вирусным. Такая вероятность высока у детей младшего возраста и пациентов с недостаточностью иммунитета.

В пользу бактериальной инфекции свидетельствуют:

- признаки инфекционного заболевания (лихорадка, цикличность, характерные лабораторные сдвиги);
- наличие местного очага гнойной инфекции (пневмония, менингит, отит и др.);
- лейкоцитоз с нейтрофилезом и омоложением нейтрофилов («сдвиг влево»);
- повышение скорости оседания эритроцитов;
- положительная проба на С-реактивный протеин;
- высев флоры, которая, с точки зрения клинициста, может быть причиной наблюдаемой клинической картины;
- соответствующие клинические находки.

В современных условиях все большее значение приобретает *условно-патогенная флора*. Разработаны критерии диагностической значимости выделенной условно-патогенной флоры из стерильных сред организма. Согласно этим критериям необходимо обнаружение хотя бы одного из признаков (апноэ, брадикардия, нарушение терморегуляции – температура тела >38°C или <36°C) для подтверждения того, что выделенный условно-патогенный микроорганизм является этиологическим фактором, а не контаминирующим, в сочетании с одним из перечисленных ниже:

- повторный положительный посев крови в течение 24 ч после первой положительной гемокультуры;
- наличие внутрисосудистого катетера;

- проведение антибактериальной терапии в течение 96 ч до первого положительного посева крови.

Особенно подчеркивается необходимость забора крови для повторного исследования гемокультуры не позднее 24 ч после первого исследования и только из периферической вены путем венопункции, так как при взятии крови из катетера существует риск контаминации условно-патогенными микроорганизмами, колонизирующими катетер.

**Лихорадка неясного генеза** в педиатрии – 4 и более эпизодов повышения температуры тела в течение 2 нед, которые не могут быть объяснены анамнезом и физикальным обследованием. Другое определение основано на повышении температуры на 8 и более дней при тех же условиях (анамнез и физикальное обследование). Эти критерии позволяют отсеять ряд лихорадочных вирусных состояний [5, 6].

Среди всех причин лихорадки неясного генеза у детей 55–75% приходится на инфекцию. Из них половина случаев – вирусные заболевания [7]. Среди больных детей из этой группы до 70% младше 6 лет. Инфекции верхних дыхательных путей и вирусные инфекции чаще встречаются у детей до 3 лет, мононуклеоз – у детей старше 6 лет. Заболевания соединительной ткани и воспалительные заболевания составляют около 20–25% случаев лихорадки неясного генеза. Опухоли (прежде всего лейкозы и лимфомы) занимают около 10% всех случаев, что в 2 раза реже, чем у взрослых. Остальные причины составляют менее 10%. В 10–20% случаев у детей словосочетание «лихорадка неясного генеза» так и остается нерасшифрованным ни при жизни, ни при секционных исследованиях [6].

Повышение температуры может быть симулировано больными. Несоответствие между частотой пульса и показаниями термометра, отсутствие органных и системных изменений служат основанием для одновременной термометрии в подмышечной впадине и в прямой кишке при неотрывном присутствии врача.

### Принципы трактовки результатов измерений и обследования, группы риска

При инфекционных заболеваниях центральный «термостат мозга» не позволяет даже нежелательной температуре тела подняться выше 41,1°C. Гипертермическое поражение мозга не развивается при температуре ниже 41,7°C. Нет достоверной связи между серьезными бактериальными инфекциями и уровнем повышения температуры, пока она не превысила 40°C. Прорезывание зубов никогда не приводит к гипертермии выше 38,4°C.

*Фебрильные судороги* появляются у 4% высоколихорадящих детей и у 3% ранее здоровых детей в возрасте от 6 мес до 6 лет. Чем быстрее поднимается температура, тем выше вероятность фебрильных судорог. Повторные фебрильные судороги при этом же эпизоде заболевания регистрируются у 10–15% детей. У 40% детей позже при аналогичных условиях развиваются рецидивы фебрильных судорог. Чем раньше был судорожный эпизод, тем больше вероятность его повторения. При первом эпизоде фебрильных судорог в возрасте до 1 года они повторяются в 50% случаев, при первом эпизоде в возрасте 2 лет – в 30% случаев. К фебрильным судорогам предрасположены часто болеющие дети с высокой гипертермией в каждый эпизод болезни, дети с сопутствующими или хроническими заболеваниями. Если фебрильные судороги были в детстве у одного из родителей, риск судорог у ребенка возрастает на 10–20%. Если фебрильные судороги были в детстве у обоих родителей и одного из их детей, вероятность судорог у другого ребенка возрастает на 30–40% [1–4].

Вероятность афебрильных судорог (эпилепсии) в будущем высока при наличии эпилепсии в семейном анамнезе, нарушениях нервно-психического развития, черепно-лицевых аномалиях, атипичных фебрильных судорогах (длительные, фокальные), эпизоде фебрильных судорог при температуре ниже 39°C.

**Эффективность основных жаропонижающих препаратов**

Характеристики	Ацетаминофен	Ибупрофен
Снижение температуры, °С	1–2	2
Время до начала действия, ч	<1	<1
Время до максимального эффекта, ч	3–4	3–4
Длительность эффекта, ч	4–5	6–8
Доза, мг/кг	10–15 каждые 4 ч	10 каждые 6 ч
Максимальная суточная доза, мг/кг	90*	40
Максимальная доза для пациента в возрасте старше 14 лет, г/сут	4	2,4

\*Производитель рекомендует 75 мг/кг [13]. 90 мг/кг/сут можно давать не более 3 сут подряд. В хирургии иногда используются высокие дозы (40 мг/кг на прием) ректально, но они неприменимы в рутинной практике.

Среди лихорадящих детей **к группе высокого риска** [4] с большой вероятностью развития жизнеугрожающих состояний относятся дети:

- младше 3 мес жизни;
- с лихорадкой более 40°C (более 38°C для детей первых 3 мес жизни);
- с признаками «белой» лихорадки;
- с тяжелым общим состоянием;
- с наличием в анамнезе тяжелой гипоксии в родах, недоношенности, травмы головы и/или судорог; эпизода судорог;
- с сердечно-сосудистой или дыхательной недостаточностью 2-й степени;
- с дегидратацией;
- с беспрестанным криком, криком при малейшем движении или дотрагивании;
- если ребенок спит, а разбудить его сложно;
- с пурпурными пятнами на коже;
- с ригидностью затылочных мышц;
- с напряжением большого родничка;
- если ребенок не способен глотать, изо рта выделяется слюна;
- если дыхание затруднено и не улучшается после очищения носовых ходов;
- с высокой температурой, сохраняющейся более 1 сут.

**К группе низкого риска** [8] относятся следующие дети, в том числе раннего возраста:

- общее хорошее состояние ребенка; аппетит сохранен, сон не нарушен;
- ребенок родился доношенным;
- антимикробная терапия в перинатальный период не проводилась;
- не было гипербилирубинемии;
- ребенок выписан из роддома одновременно с матерью;
- ребенка ранее не госпитализировали;
- антибиотикотерапию ранее не проводили;
- нет хронических или сопутствующих заболеваний; нет инфекций уха, кожи, мягких тканей, костей, суставов;
- в анализах крови число лейкоцитов 5000–20 000/мм<sup>3</sup>;
- в анализах мочи число лейкоцитов не более 10 в поле зрения;
- в анализах кала у детей с диареей число лейкоцитов не более 5 в поле зрения.

Однако даже при внешне благополучном состоянии ребенка педиатр всегда должен помнить о вероятности неблагоприятной динамики. Так, не менее чем у 10% детей первых 3 мес жизни с лихорадкой выше 38°C и первоначально благополучным состоянием позднее манифестируют тяжелые бактериальные инфекции вплоть до менингита [9, 10].

**Лечение лихорадки**

Лечение лихорадки обычно симптоматическое и подразумевает определение сроков начала лечения, его интенсивность, сочетания физических и химических методов. Реакция на антипиретики определяется возрастом, степенью гипертермии и основным заболеванием. Дети старше 6 лет, дети с высокой лихорадкой и дети с токсикозом и эксикозом слабо реагируют на жаропонижающие препараты.

Следует помнить, что лихорадка – не болезнь, а ее проявление, физиологическая реакция, направленная

на борьбу с инфекцией. Лихорадка тормозит рост и размножение бактерий и вирусов, ускоряет продукцию нейтрофилов и пролиферацию Т-лимфоцитов.

**Цель лечения лихорадки** – восстановление комфорта пациента (в первую очередь), так как при высокой температуре ребенок становится вялым или беспокойным, отказывается от еды и питья, что на фоне усиленной потери жидкости при гипертермии приводит к обезвоживанию. И только во вторую очередь – предупреждение гипертермического повреждения тканей (при температуре более 40–41°C). Риск снижения температуры заключается в маскировке симптомов болезни, удлинении времени диагностики болезни, запаздывании лечения.

При выборе тактики лечения надо выделять «розовую лихорадку», достаточно благоприятную, и «белую лихорадку», прогностически сложную. Жаропонижающие средства не влияют на причину лихорадки, не сокращают общей ее длительности, угнетая противомикробную защиту. Их выбор основывают не на силе их эффекта, а на их безопасности, тем более что «сильные» средства нередко вызывают стойкую гипотермию. Антипиретики не должны назначаться для регулярного, курсового приема вне зависимости от уровня температуры. При таком назначении резко искажается истинная температурная кривая, что затрудняет выявление причин лихорадки или оценку течения патологического процесса. Особенно осторожно надо подходить к назначению жаропонижающих детям, получающим антибиотики, поскольку затрудняется оценка эффективности последних.

Термофобия и избыточное лечение лихорадки свойственны многим родителям [11]. При опросах 70–80% родителей заявили, что повышение температуры выше 40°C вызывает поражение мозга, 20–25% считают, что в случае отказа от жаропонижающих произойдет дальнейшее повышение температуры. Ни одно из этих заявлений не подтверждается практикой или научными наблюдениями. Однако в практических условиях родители часто начинают давать жаропонижающие препараты при небольшом повышении температуры. Поэтому врач, оставляя на дому лихорадящего ребенка, должен дать родителям четкие указания о принципах наблюдения и критических точках, за которыми должна последовать неотложная помощь.

**Обтирание** показано при повышении температуры до 41,1°C и выше, фебрильном делириуме, фебрильных судорогах. Обтирание следует проводить слегка теплой водой, ни в коем случае – алкоголем. Холодная вода вызывает дискомфорт, страх и плач ребенка могут усугубить простуду. За 30 мин до обтирания следует дать жаропонижающее (оптимально – ибупрофен в пероральной форме или в виде ректальных суппозиториях). Если проводить обтирание без предварительного назначения жаропонижающего, возможно появление озноба, дрожи, что само по себе приводит к повышению температуры тела. В противоположность этому при тепловом ударе обтирание холодной водой следует проводить немедленно, а жаропонижающие неэффективны и не показаны.

**Пить** лихорадящий ребенок должен больше, чем здоровый. Повышение температуры тела вызывает усиленное испарение жидкости со слизистых дыхательных путей и с кожи. На каждый градус повышения температуры тела сверх 37,5°C ребенок должен получать жидкости 5 мл/кг/сут [12].

**Ацетилсалициловая кислота (АСК)** не показана детям раннего возраста, при вирусных заболеваниях и особенно при гриппе, гриппоподобных заболеваниях и ветряной оспе. На фоне приема АСК возможно развитие синдрома Рейе.

В настоящее время только ибупрофен и парацетамол полностью отвечают критериям высокой эффективности и безопасности и официально рекомендуются Всемирной организацией здравоохранения и национальными программами в педиатрической практике в качестве жаропонижающих средств [13, 14]. При выборе жаропонижающего препарата 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 разных возрастных групп.

**Ацетаминофен** (парацетамол) является неизбирательным ингибитором циклооксигеназы типов 1 и 2. Ацетаминофен показан при повышении температуры выше 39°C или если при более низкой температуре состояние ребенка неудовлетворительное. Ацетаминофен можно давать каждые 4–6 ч, он снижает температуру на 1–2°C на 2 ч. Самая частая побочная реакция – гепатотоксичность, особенно при превышении дозы.

**Ибупрофен** рассматривается как препарат выбора при лечении лихорадки у детей. Он действует значительно дольше, чем ацетаминофен (6–8 ч против 4–5 ч). По данным метаанализа, непосредственный обезболивающий и жаропонижающий эффект приема ибупрофена (4–10 мг/кг) и ацетаминофена (7–15 мг/кг) оказывается практически одинаковым, но через 2, 4 и 6 ч после приема жаропонижающий эффект ибупрофена оказывается выражен больше. Эффективность ибупрофена по результатам многих исследований выше, чем парацетамола [11–13] (см. таблицу).

Ибупрофен снижает температуру эффективнее, чем другие жаропонижающие [18], дольше поддерживает сниженную температуру и назначается реже, что немаловажно в детской практике. Ибупрофен – ингибитор циклооксигеназы – назначается в дозе 6–10 мг/кг/сут (20–40 мг/кг/сут). Он особенно эффективен при инфекциях с выраженным воспалительным компонентом и в случаях с болевой реакцией. Препарат уменьшает проницаемость сосудов, улучшает микроциркуляцию, снижает выход из клеток медиаторов воспаления и подавляет его энергетическое обеспечение. Благодаря этому эффекту при лихорадке, вызванной кишечной инфекцией, прием ибупрофена не вызывает гипотензии.

Однако при монотерапии степень снижения лихорадки не всегда достаточно выражена, что объясняется сложным механизмом повышения температуры. M.Nabulsi и соавт. [16] показали, что однократный альтернирующий прием ибупрофена и ацетаминофена может оказаться более эффективным, чем прием только ибупрофена. Но сами же авторы оговариваются, что нельзя внедрять эту методику в клиническую практику до проведения больших клинических исследований по безопасности и эффективности указанного режима.

Имеются данные о стимулирующем влиянии ибупрофена на синтез эндогенного интерферона. Ибупрофен способен оказывать иммуномодулирующее действие, улучшать показатели неспецифической резистентности организма. Ибупрофен не повышает частоту гастритов при остром применении в случаях лихорадочных заболеваний, хотя в отдельных случаях описаны и такие побочные действия, как и при всех нестероидных противовоспалительных средствах. Ибупрофен не утяжеляет течение астмы. Безопасность и эффективность ибупрофена послужили основанием для его применения с целью профилактики побочных реакций на вакцинацию [17, 19].

Чаще всего в педиатрии используют антипиретики в виде сиропов и суспензий. Так, с жаропонижающей и болеутоляющей целью уже много лет используется ибупрофен в виде суспензии «Нурофен для детей».

В ряде случаев, например при тошноте, рвоте, отказе ребенка от пероральных лекарств, приходится прибегать к альтернативным путям введения лекарств – парентеральному, ректальному. В отличие от инъекционных средств ректальные суппозитории – удобный и достаточно комфортный для ребенка метод доставки лекарственного препарата. Очень часто суппозитории применяются в комбинированной терапии: в течение дня больной получает таблетки или суспензию, а на ночь – свечи, что создает более равномерную и длительную концентрацию препарата в крови. Учитывая это, появление новой безрецептурной формы ибупрофена «Нурофен для детей» суппозитории ректальные с 3-месячного возраста расширило возможность использования ибупрофена у детей.

Таким образом, ибупрофен («Нурофен для детей») является препаратом выбора в симптоматическом лечении лихорадочных состояний у детей. Этот препарат достаточно эффективен, безопасен и удобен в применении.

#### Литература

1. Luszczak M. Evaluation and management of infants and young children with fever. *Am Fam Physician* 2001; 64: 1219–26.
2. Hay W, Hayward A, Lewin M (Eds). *Current pediatric diagnosis and treatment*. 16-th ed. McGraw Hill, New York, 2003; p. 237–9.
3. Temperature measurements in children: <http://www.cps.ca/english/statements/CP/cp00-01.htm>
4. Feverish illness in children. Assessment and initial management in children younger than 5 years. NICE clinical guideline 47 developed by the national collaborating centre for women and children health, 2007.
5. Siegenthaler W (Hrsg). *Differentialdiagnose innerer Krankheiten*. 17 (neu bearbeitete Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1993.
6. Beers M, Berkow R (Ed.). *The Merck Manual of diagnosis and therapy*. 17th ed. New York: published by Merck Research Laboratories, 1999.
7. Мельникова МА. Острые респираторные инфекции с синдромом бронхообструкции у детей первых 3 лет жизни и показатели его рецидивирования. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
8. Jaskiewicz J, McCarthy C, Richardson A et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection – an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. *Febrile Infant Collaborative Study Group. Pediatrics* 1994; 94: 390–6.
9. Baskin M. The prevalence of serious bacterial infections by age in febrile infants during the first 3 months of life. *Pediatr Ann* 1993; 22: 462–6.
10. Chiu C, Lin T, Bullard M. Identification of febrile neonates unlikely to have bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 59–63.
11. Walsb A, Edwards H, Fraser J. Over-the-counter medications use for childhood fever: a cross-sectional study of Australian parents. *J Pediatr Child Health* 2007; 43: 601–6.
12. Illing S, Classen M. *Klinik Leitfaden. PKdiatrie 5 (neu bearbeitete Auflage)*. Urban & Fiescher, Muenchen, 2000; s. 161.
13. *The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries*. WHO/ARI/93.90. Geneva, 1993.
14. Czajkowski D, Fratarcangelo P, Rosefsky J. Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in febrile children. *Pediatr Res* 1994; 35: 4 (Pt 2, Abstr. 829).
15. Vinh H, Parry C, Hangh V et al. Double blind comparison of ibuprofen and paracetamol for adjunctive treatment of uncomplicated typhoid fever. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 226–30.
16. Nabulsi M, Tamimi H, Mabfound Z et al. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study [JSRCTN30487061]. *BMC Medicine* 2006; 4. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/4/4>
17. Manley J, Taddio A. Acetaminophen and ibuprofen for prevention of adverse reaction associated with childhood immunization. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1227–32.
18. Noyola DE, Fernandez M, Kaplan SL. Reevaluation of antipyretics in children with enteric fever. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 (8): 691–5.
19. Sullivan J, Farrar H. Clinical report – fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011; 127: 581–7.