

Ключевые аспекты выбора жаропонижающей терапии в педиатрической практике

А.М. Закирова^{1,2✉}, azakirova@gmail.com, Т.Б. Мороз², Р.А. Файзуллина¹, Е.А. Самороднова¹, Д.Т. Шаяпова³, Д.Р. Салманидина^{1,4}, А.Г. Кадриев¹, Э.Л. Рашитова⁵, Л.А. Хайруллина⁶, Д.А. Кадриев¹

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Центральная городская клиническая больница №18; 420079, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2а

³ Детская республиканская клиническая больница; 420011, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 140

⁴ Зеленодольская центральная районная больница; 422540, Россия, Республика Татарстан, Зеленодольск, ул. Гоголя, д. 1

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117198, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. В настоящее время в клинической практике широко применяются нестероидные противовоспалительные средства, обладающие противовоспалительным, анальгетическим, жаропонижающим действием.

Цель. Получить дополнительные данные по эффективности и безопасности применения парацетамола и ибупрофена у детей с острыми респираторными заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое (наблюдательное) исследование с включением 32 детей (5,2 ± 1,8 года) с лихорадкой на фоне острого респираторного заболевания. При температуре выше 38,5 °С назначался антипиретик в форме форте в возрастной дозировке согласно инструкции курсом 3 сут. Пациентам первой группы (n = 16) на фоне стандартной терапии основного заболевания назначался парацетамол, детям второй группы (n = 16) – Ибупрофен Форте в сиропе без отдушек, красителей и вкусовых добавок. Учитывались среднесуточные температурные показатели, кратность и длительность приема изучаемых препаратов, развитие нежелательных реакций, балльная оценка удовлетворенности родителями/законными представителями применения антипиретиков и качества жизни.

Результаты. Результатом терапии явилось клиническое улучшение: нормализация температуры (ниже 37,2 °С) в динамике с анализом среднесуточных значений через 1, 4 ч, 1, 2, 3 сут. Не понадобился прием антипиретиков пациентам обеих групп через 10 ч в 47,1% случаев, через 18 ч – в 53,8%. Отмечено отсутствие развития нежелательных лекарственных и аллергических реакций и непереносимости препаратов детьми, что подтверждает их безопасность. Средняя оценка степени удовлетворенности родителей/законных представителей составила 4,87 ± 0,23 (96,2% оценили эффекты исследуемых препаратов как «удовлетворен» и «полностью удовлетворен»). Качество жизни значительно улучшилось с нормализацией температуры к концу 3 сут. (1,92 ± 0,07).

Обсуждение. Препараты ибупрофен и парацетамол безопасны для применения в педиатрической практике при соблюдении правил дозирования и одобрены для приема Всемирной организацией здравоохранения, FDA и другими экспертными организациями. Кроме этого, появление новых форм выпуска данных лекарственных средств наиболее важно в педиатрии.

Выводы. Проведенное исследование позволяет констатировать эффективность при правильно выбранной дозировке парацетамола и Ибупрофена Форте в форме сиропа без отдушек, красителей и вкусовых добавок, что выражалось в купировании лихорадки на фоне ОРЗ и улучшении качества жизни.

Ключевые слова: дети, лихорадка, жаропонижающие средства, эффективность, безопасность, ибупрофен, парацетамол

Для цитирования: Закирова АМ, Мороз ТБ, Файзуллина РА, Самороднова ЕА, Шаяпова ДТ, Салманидина ДР, Кадриев АГ, Рашитова ЭЛ, Хайруллина ЛА, Кадриев ДА. Ключевые аспекты выбора жаропонижающей терапии в педиатрической практике. *Медицинский совет.* 2024;18(19):104–114. <https://doi.org/10.21518/ms2024-423>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Key aspects of choosing antipyretic therapy in pediatric practice

Alfiya M. Zakirova^{1,2✉}, azakirova@gmail.com, Tatyana B. Moroz², Rezeda A. Faizullina¹, Elena A. Samorodnova¹, Dilyara T. Shayapova³, Diana R. Salmanidina^{1,4}, Albert G. Kadriev¹, Elina L. Rashitova⁵, Leila A. Khairullina⁶, Danil A. Kadriev¹

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Central City Clinical Hospital No. 18; 2a, Sorge St., Kazan, 420079, Russia

³ Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgsky Tract, Kazan, 420011, Russia

⁴ Zelenodolsk Central District Hospital; 1, Gogol St., Zelenodolsk, Republic of Tatarstan, 422540, Russia

⁵ National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia

⁶ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Currently, nonsteroidal anti-inflammatory drugs with anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic effects are widely used in clinical practice.

Aim. To obtain additional data on the efficacy and safety of paracetamol and ibuprofen in children with acute respiratory infections accompanied by fever.

Materials and methods. A single-center (observational) study was conducted involving 32 children (5.2 ± 1.8 years) with fever due to acute respiratory disease. At temperatures above 38.5°C , an antipyretic in the form of forte was prescribed in an age-specific dosage according to the instructions for a course of 3 days. Patients of the first group ($n = 16$) were prescribed paracetamol against the background of standard therapy for the underlying disease according to the nosology, children of the second group – ibuprofen forte in syrup without fragrances, dyes and flavor additives. The average daily temperature, frequency and duration of taking the study drugs, the development of adverse reactions, a score of satisfaction with parents/legal representatives of the use of antipyretics and quality of life were taken into account.

Results. The result of therapy was clinical improvement: normalization of temperature (below 37.2°C) over time with analysis of average daily values after 1, 4 hours, 1, 2, 3 days. The patients of both groups did not need to take antipyretics after 10 hours in 47.1% of cases, after 18 hours – in 53.8%. Noted the absence of adverse drug and allergic reactions and drug rejection by children, which confirms their safety. The average satisfaction rating of parents/legal representatives was 4.87 ± 0.23 (96.2% rated the effects of the studied drugs as “satisfied” and “completely satisfied”). The quality of life improved significantly with normalization of temperature by the end of the 3 days (1.92 ± 0.07).

Discussion. The drugs ibuprofen and paracetamol are safe for use in pediatric practice if the dosage rules are followed and are approved for use by the World Health Organization, the FDA and other expert organizations. In addition, the emergence of new forms of release of these drugs is most important in pediatrics.

Conclusions. The study conducted allows us to state the effectiveness of paracetamol and ibuprofen in the form of tablets and forte without fragrances, dyes and flavors, when taken in the correct dosage, which resulted in the relief of fever against the background of acute respiratory infections and an improvement in the quality of life.

Keywords: children, fever, antipyretics, efficacy, safety, ibuprofen, paracetamol

For citation: Zakirova AM, Moroz TB, Faizullina RA, Samorodnova EA, Shayapova DT, Salmanidina DR, Kadriev AG, Rashitova EL, Khairullina LA, Kadriev DA. Key aspects of choosing antipyretic therapy in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):104–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-423>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Повышение температуры у детей всех возрастов является причиной 30% всех обращений за медицинской помощью, а в раннем возрасте доля посещений с таким симптомом возрастает до 2/3 [1–3]. Гипертермия, лихорадка и субфебрилитет представляют собой различные термопатологические синдромы и являются серьезной проблемой в педиатрии [4–6]. Лихорадка – защитная реакция детского организма в ответ на действие патогенных раздражителей: как инфекционных агентов (бактерии, вирусы, грибы и паразиты), так и неинфекционных факторов. К последним относятся нарушение терморегуляции вследствие повреждения центральной нервной системы (ЦНС) при кровоизлиянии, травме головы, новообразованиях; ревматические заболевания; аллергические реакции; асептическое иммунное воспаление; психогенные расстройства (тяжелые психоэмоциональные переживания); эндокринные нарушения (избыточная продукция гормонов щитовидной железы, адреналина); рефлексорные, резорбтивные, ятрогенные и другие факторы, а у малышей лихорадка часто сопровождается прорезыванием зубов [7].

Клинические проявления лихорадки

Лихорадкой считается подъем температуры тела выше $37,4^\circ\text{C}$, измеренной в аксиллярной области. При этом состоянии центр терморегуляции в гипоталамусе перестраивает «установочную точку» – равенство между

теплопродукцией в организме и теплоотдачей – на более высокий уровень, что и приводит к повышению температуры тела. Доброкачественным течением лихорадки считается, если температура повысилась до цифры $38,5^\circ\text{C}$ и при этом самочувствие ребенка не страдает. Подобное состояние не требует медикаментозного лечения, достаточно поддерживать внешнюю температуру в пределах $20\text{--}23^\circ\text{C}$, наладить адекватный питьевой режим (вода, чай, морсы, минеральная вода без газа и др.), обеспечить ношение свободной одежды из тонкого воздухопроницаемого материала (или находиться без одежды, покрывшись простыней). Однако может сформироваться и патологический, или злокачественный, характер лихорадки. Такая реакция организма встречается при перегревании, столбнячной и других инфекциях. При этом отмечаются похолодание конечностей, тахипноэ и тахикардия, появление бледной кожи с мраморным рисунком в сочетании с синюшным оттенком губ, нередко судороги [8]. Фебрильные судороги наблюдаются у 2–4% детей, чаще в возрасте 12–18 мес. [9]. В данном случае теплоотдачу затрудняют спазм кожных сосудов и нарушение микроциркуляции, поэтому до приема антипиретиков обязательно растирание кожи, спазмолитические средства. Опасен патологический вариант лихорадки, при котором температура тела повышается более 40°C . При этом происходит повышение уровня метаболизма и потребления кислорода, появляется дополнительная нагрузка на сердце и легкие, усиливается потеря жидкости, что может привести

к обезвоживанию, отеку мозга, судорожному синдрому, обострению хронического заболевания и нарушению функций жизненно важных органов [3, 9, 10].

Известно, что организм повышает температуру в качестве защитной реакции, поскольку это приводит к гибели бактерий, вирусов. Чем выше температура, тем более усиливается выработка гамма-интерферона – медиатора полноценного иммунного ответа, стимулирующего образование IgG-антител и клеток памяти. При этом необходимо помнить: жаропонижающие препараты не сокращают общей длительности лихорадочного периода при остром респираторном заболевании (ОРЗ), ветряной оспе и других инфекциях [11]. Однако большинство детей с ОРВИ родители лечат самостоятельно на дому с использованием безрецептурных анальгетиков [3, 12].

Когда применять медикаментозную терапию?

Если температура достигла цифр 39–39,5 °С и выше, отмечается нарушение самочувствия ребенка, то необходимо назначение жаропонижающих средств у здоровых детей старше 3 мес. [13]. Необходимо помнить о категории детей, в т. ч. в возрасте до 3 мес., имеющих отягощенный фон, которым снижать температуру тела следует уже на цифрах 38–38,5 °С, измеренных в подмышечной впадине. Если в анамнезе у ребенка встречались судорожный синдром (в т. ч. на фоне лихорадки), тяжелые патологии легких, сердца, сосудов, заболевания ЦНС, наследственные метаболические заболевания, повышается риск развития осложнений при лихорадочной реакции, поэтому снижению подлежит уже уровень в 38 °С [14, 15].

Следующим симптомом у детей, приносящим выраженный дискомфорт, является боль различной локализации. Однако ее наличие у детей раннего возраста не всегда сопровождается общим беспокойством, отказом от приема пищи или игр, изменением выражения лица, поведения или положения тела. Болевой синдром – от кишечных колик до головных, лицевых, мышечных, абдоминальных и суставных болей – нередко сопровождается гипертермическим синдромом на фоне общей интоксикации. В опубликованных источниках имеются сведения, свидетельствующие о способности новорожденных испытывать любые неприятные сенсорные и/или эмоциональные ощущения, ассоциированные с реальным или потенциальным тканевым повреждением [4–6]. Исходя из этого, важно подобрать препарат с учетом возраста ребенка, характера и интенсивности боли, особенностей метаболизма и усвоения лекарственных средств. Для детей старшего возраста, способных оценить силу боли, применима шкала балльной оценки боли от 0 до 10: 0–1 – нет боли; 2–4 – легкая боль; 5–7 – умеренная боль; 8–9 – тяжелая боль; 10 и более – непереносимая боль [16].

В этом случае целесообразно назначение лекарственных средств сочетанного действия с противовоспалительным, жаропонижающим и обезболивающим эффектом, имеющих безопасный профиль, наличие возможности титрации дозы для разных возрастных групп [17].

Основная цель при применении данных препаратов – улучшение самочувствия ребенка, а не нормализация

температуры до значений ниже 37 °С. С целью купирования лихорадочных состояний и болевого синдрома у детей наиболее часто врачи и родители применяют безрецептурные лекарственные средства. Однако даже при относительной редкости развития нежелательных лекарственных реакций, массовое использование некоторых из них может стать причиной осложнений. Следовательно, важно выбирать наиболее безопасные из них и рационально применять, учитывая показания, дозы, кратность и курс [18], тем более что зачастую широкое применение жаропонижающих препаратов в сиропе с отдушками и наполнителями у детей может привести к развитию аллергических реакций и заболеваний [16].

Парацетамол и ибупрофен

На фармацевтическом рынке жаропонижающие препараты представлены в виде моно- и комбинированных лекарственных средств. В детской практике разрешены к применению ибупрофен и парацетамол [16, 19–23].

Парацетамол был впервые синтезирован в 1878 г. американским химиком Хармоном Нортропом Морсом. Затем было проведено большое количество исследований, что позволило в 1948 г. Бернарду Броди и Юлиусу Аксельроду доказать, что парацетамол является основным активным метаболитом ацетанилида и фенацетина, не имеет токсичности, не вызывает метгемоглобинемию [24, 25]. В прошлом столетии перед учеными встал вопрос о создании нового препарата (ибупрофен), обладающего меньшей токсичностью, чем аспирин, кортикостероиды, опиоиды, фенилбутазон и инъекции золота и сохраняющего свои противовоспалительные и обезболивающие свойства [26]. После проведения ряда клинических исследований было признано, что ибупрофен не уступает по эффективности аспирину и имеет меньшее негативное влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [27]. Снижение выработки простагландинов в слизистой оболочке ЖКТ способствует уменьшению количества пристеночной защитной слизи и повышению риска повреждения стенки органа [28]. Учитывая короткий период полувыведения ибупрофена (2 ч), препарат оказывает незначительное токсическое действие на ЖКТ. Так, многими исследованиями доказано, что риск желудочно-кишечных кровотечений у ибупрофена ниже, чем у других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [29–31]. В настоящее время ибупрофен – один из наиболее часто используемых НПВС [26, 32–39].

Важно отметить, что парацетамол и ибупрофен можно использовать и в комбинации в терапии одной нозологии для эффективного контроля над температурой и болевыми ощущениями [40–47]. В случае комбинированного или попеременного использования парацетамола и ибупрофена с целью предотвращения передозировки целесообразно фиксировать время введения и правильно рассчитывать каждую дозу препаратов [32, 33, 45].

Возможность широкого использования парацетамола и ибупрофена у детей определяется особенностями фармакокинетики и относительно низкой токсичностью. Никакие другие НПВС не могут быть рекомендованы для

использования у детей ввиду отсутствия необходимой доказательной базы их эффективности и безопасности. Так, в метаанализе, включившем 85 сравнительных рандомизированных клинических исследований, показано, что частота нежелательных реакций при использовании парацетамола и ибупрофена сопоставима и, главное, минимальна – 10 и 8% соответственно [36, 37, 48–50].

Фармакокинетика ибупрофена хорошо изучена у пациентов всех возрастов [51, 52]. При пероральном приеме препарат быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. После приема препарата ибупрофен обнаруживается в плазме крови через 15 мин, максимальная концентрация достигается через 60 мин. Затем до 90% препарата связывается с белками плазмы крови [53, 54]. Ибупрофен метаболизируется в печени через систему цитохрома P450 и конъюгацию с глюкуроновой кислотой, а метаболиты полностью выводятся почками через 24 ч после приема последней дозы. Свободная (не связанная с белками) фракция ибупрофена способна проникать через гематоэнцефалический барьер и присутствовать в цереброспинальной жидкости [22].

Применение ибупрофена у детей в рекомендованных терапевтических дозах не приводит к развитию синдрома Рейе, в т. ч. у детей раннего возраста [55, 56]. Ибупрофен, подобно другим НПВС, обратимо блокирует активность ключевого фермента синтеза простагландинов циклооксигеназы (ЦОГ). Подавление активности ЦОГ в ЦНС приводит к жаропонижающему и центральному анальгезирующему эффекту [57]. Циклооксигеназа представлена двумя изоферментами: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 связана с физиологическими функциями организма и обеспечивает образование простагландинов, оказывающих цитопротективное действие на слизистую желудка посредством регуляции микроциркуляции в клетках его эпителия, повышения синтеза бикарбонатов, усиливая репарацию, что в целом создает защитные факторы слизистой оболочки желудка. ЦОГ-2 экспрессируется только при воспалительных процессах, активизирует метаболизм арахидоновой кислоты, повышает синтез простагландинов, лейкотриенов, усиливает высвобождение биогенных аминов, свободных радикалов, других активных провоспалительных веществ [58]. В отличие от умеренно-селективных НПВС (нимесулида и мелоксикама) ибупрофен не обладает избирательностью действия в отношении ЦОГ-2, однако частота развития НПВС-гастропатии при его применении достаточно низкая. Данный факт свидетельствует о том, что в механизмах развития данного нежелательного эффекта отводится роль не только прямой блокаде ЦОГ-1, но и дополнительным факторам.

В исследовании по амбулаторному применению жидких педиатрических лекарственных форм только 32,1% родителей смогли на основании инструкции по медицинскому применению корректно отмерить необходимую дозу препарата [59]. Следовательно, необходимо уделять особое внимание соблюдению регламентированных доз препаратов. Рекомендованные разовые дозы на килограмм веса тела у ибупрофена 5–10 мг, у парацетамола – 10–15 мг. Парацетамол (ацетаминофен)

долгое время применяется для купирования лихорадки в детской практике, считается безопасным и эффективным широко используемым препаратом в мире [60, 61]. Так, в указанной дозе при приеме внутрь лечебный эффект парацетамола наступает через 30 мин и продолжается в течение 2–4 ч [16]. Данная разовая доза парацетамола, рекомендованная ВОЗ и фармкомитетом МЗ РФЗ [62], во много раз ниже токсической (токсичность проявляется на значениях 150 мкг/мл и выше). Риск развития нефротоксичности при приеме парацетамола ниже по сравнению с другими НПВП, однако следует избегать совместного использования его с другими нефротоксичными средствами (аминогликозиды, гликопептиды, фуросемид, рентгеноконтрастные средства) [63]. Применение до 4 разовых доз в день ибупрофена или парацетамола не сопровождается риском развития гепатотоксического эффекта [19, 64, 65]. Низкий потенциал токсичности ибупрофена, согласно данным литературы, обусловлен сочетанием благоприятных фармакодинамических (множественные механизмы противовоспалительного действия, умеренное угнетение циклооксигеназы-1 и -2) и фармакокинетических свойств (короткий период полувыведения, отсутствие токсичных метаболитов) [65, 66]. У детей тяжелые симптомы передозировки ибупрофена отмечаются в случае приема дозы выше 400 мг/кг/сут, т. е. при превышении максимальной суточной дозы в 10 раз [33, 35, 67–71]. В отношении парацетамола риск гепатотоксичности увеличивается при состояниях, способствующих истощению запасов глутатиона или нарушению его синтеза, в т. ч. при применении высоких доз препарата, полиморфизме генов, недостаточном питании, дефиците белка в диете, ожирении, неконтролируемом сахарном диабете, одновременном приеме с препаратами, способными влиять на выведение парацетамола из организма и/или активность ферментов цитохрома P450, когда не подвергшаяся детоксификации часть NAPQI (N-ацетил-p-бензохинонимин) может связываться с гепатоцитами и вызывать их некроз [72–78].

Важным аспектом любой фармакотерапии является эффективность и хороший профиль переносимости, особенно в детской практике [21]. Безопасность ибупрофена и парацетамола продемонстрирована в крупных клинических исследованиях, результаты которых свидетельствуют о низком риске развития анафилактических реакций, синдрома Рея, а также осложнений со стороны желудочно-кишечной, мочевыделительной систем [79, 80].

В борьбе с повышенной температурой тела необходимо помнить, что жаропонижающие не должны назначаться курсом регулярного приема. Необходимость использования жаропонижающих препаратов зависит не только от роста показателей температуры тела, но и самочувствия ребенка [19]. Создание ложного благополучия с резким изменением температурной кривой может привести к гиподиагностике определенных вирусных/бактериальных инфекций, основным признаком которых является упорная лихорадка [81]. Также не следует регулярно назначать жаропонижающие средства детям, получающим антибактериальные средства, т. к. они затрудняют оценку

эффективности антибиотиков, в частности, могут замаскировать отсутствие снижения температуры при неэффективности лечения [3, 7].

Проведен ряд метаанализов по сравнительной оценке продолжительности действия парацетамола и ибупрофена [32, 50, 82]. При необходимости снижения температуры тела Ибупрофен Форте рекомендуется применять детям старше 1 года жизни (массой тела более 10 кг) каждые 6–8 ч; дозировка определяется возрастом и весом ребенка. Болеутоляющее действие ибупрофена дозозависимо и проявляется уже при приеме 5 мг препарата на килограмм веса [83]. Примечательно, что продолжительность действия ибупрофена достигает 8 ч [3, 32], что позволяет эффективно использовать при слабой и умеренной боли, а главное, снизить потребность повторных введений на протяжении суток [71, 84–86]. Выраженному анальгезирующему действию ибупрофена при болях, связанных с воспалением, способствует его противовоспалительный эффект [87–92]. Большое значение для практики имеет скорость развития жаропонижающего эффекта ибупрофена – уже в течение 15 мин с момента приема [84, 85, 93, 94].

В раннем возрасте у некоторых детей на фоне прорезывания зубов возможно нарушение общего самочувствия, повышение температуры тела, снижение аппетита, диспепсические явления, гиперсаливация и раздражение на коже вокруг рта, насморк, нарушение сна, беспокойство и раздражительность. Важно своевременно просвещать родителей о необходимости профессионального оценивания врачом-педиатром каждого эпизода повышения температуры, кашля, насморка и расстройства стула во избежание неверного расценивания их как признаков прорезывания зубов. Если отсутствуют отечность, гиперемия, болезненность десны и гематома над прорезающимся зубом, то наличие перечисленных выше проявлений может быть признаком инфекционного процесса. Лихорадка выше 39 °С или длительный (более 48 ч) подъем температуры нехарактерны для прорезывания зубов и являются абсолютными показаниями для консультации педиатра.

Также детям раннего возраста ибупрофен и парацетамол назначаются однократно с целью снижения температуры тела после вакцинации [95].

Учитывая широкое применение препаратов ибупрофена и парацетамола в педиатрической практике, актуальным представляется получение дополнительных сведений об их эффективности и безопасности при назначении в форме суспензий у детей с ОРВИ.

Цель – получение дополнительных данных по эффективности и безопасности применения парацетамола и ибупрофена у детей с острыми респираторными заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое (наблюдательное) исследование в период с июня по сентябрь 2024 г. в пульмонологическом отделении детского стационара ГАУЗ «Центральная ГКБ №18 г. Казани» с включением 32 детей

с лихорадкой на фоне острого респираторного заболевания (риносинусит, тонзиллофарингит, ларингит, острый бронхит, острый обструктивный бронхит, внебольничная пневмония) в возрасте от 3 до 7 лет (средний возраст $5,2 \pm 1,8$ года) и массой тела от 11,7 до 29,7 кг (среднее значение $21,3 \pm 3,59$ кг). При температуре тела 38,5 °С и выше применялся жаропонижающий препарат в форме форте в разовой возрастной дозировке (парацетамол 10–15 мг/кг, ибупрофен 5–10 мг/кг) при необходимости кратностью каждые 5–6 ч не более 3 сут. Критерии включения: дети с заболеваниями риносинусит, тонзиллофарингит, ларингит, острый бронхит, острый обструктивный бронхит, внебольничная пневмония на фоне лихорадки; подписанное родителями/законными представителями информированное согласие; возраст детей с 3 до 7 лет. Критерии исключения: аллергия или непереносимость применяемых лекарственных средств или компонентов, входящих в состав препарата. Все дети были разделены на 2 группы: в первую вошли 16 человек, которым на фоне терапии основного заболевания в качестве жаропонижающего препарата назначался парацетамол ФортеКидс в суспензии, во вторую – 16 человек, которым назначался Ибупрофен Форте в суспензии без ароматизатора. Анализ эффективности препаратов в межгрупповом исследовании проводился ежедневно в течение 3 сут. и фиксировался в индивидуальной регистрационной карте пациента. Учитывались среднесуточные температурные показатели, кратность и длительность приема изучаемых препаратов, развитие нежелательных реакций во время исследования, оценка удовлетворенности родителями/законными представителями применения жаропонижающих средств: «полностью удовлетворен» (5 баллов), «удовлетворен» (4 балла), «нейтрально» (3 балла), «не удовлетворен» (2 балла), «очень не удовлетворен» (1 балл) по интегральной шкале Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale (IMPSS) на 1, 2, 3-и сут., а также качество жизни (сон, игровая активность и аппетит): 0 баллов – выраженное нарушение; 1 балл – незначительное нарушение; 2 балла – не нарушено. В ходе исследования использовалось стандартное лечение согласно нозологии острого респираторного заболевания. Сбор, систематизация исходной информации, последующая коррекция данных и визуализация результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Применены методы описательной статистики для количественных и качественных переменных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

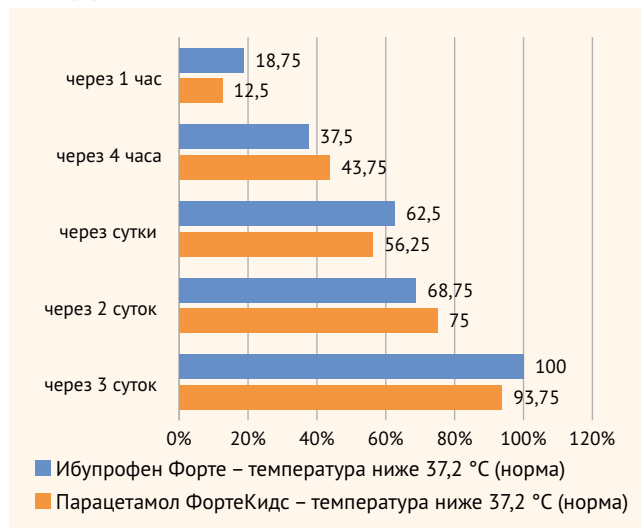
РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика нормализации значений температуры тела на фоне приема изучаемых жаропонижающих препаратов в обеих группах ($n = 32$) представлена на рис. 1, 2.

Повторный прием антипиретиков при анализе пациентов обеих групп через 10 ч не понадобился в 47,1% случаев, через 18 ч – в 53,8%. В ходе исследования отмечено отсутствие развития нежелательных лекарственных и аллергических реакций и неприятия изучаемых

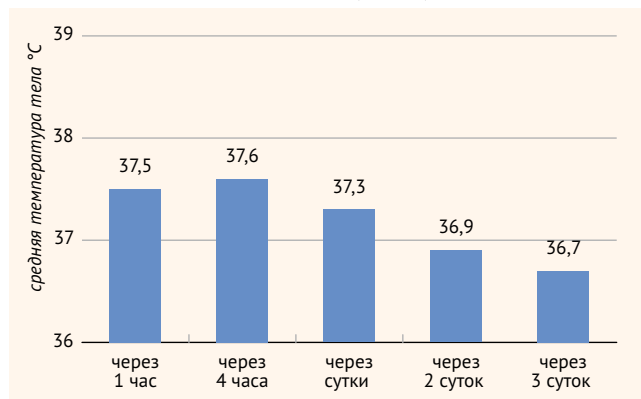
● **Рисунок 1.** Количество пациентов в группах изучаемых препаратов, имеющих нормальные значения температуры тела в динамике на фоне терапии

● **Figure 1.** Number of patients who had normal body temperature values over time during therapy in the investigational drug groups



● **Рисунок 2.** Количество пациентов с нормализацией температуры тела в общей выборке (n = 32)

● **Figure 2.** Number of patients whose body temperature was normalized in the ITT population (n = 32)



препаратов ребенку. По данным литературы, целью назначения жаропонижающих препаратов детям является не только профилактика развития осложнений на фоне лихорадочной реакции и обезвоживания, но и снижение дискомфорта, связанного с лихорадкой [35, 67, 96]. Примечательно, что прием детьми изучаемых препаратов в обеих группах приводил к положительному эффекту по купированию лихорадки и уменьшал тревожность родителей, выявляемую при беседе с врачом.

К концу вторых суток 85,7% родителей/законных представителей оценили эффекты исследуемых препаратов как «удовлетворен» (первая группа – 23,4%, вторая – 19,6%, $p = 0,0514$) и «полностью удовлетворен» (61,2 и 67,2% соответственно, $p = 0,0483$), а к концу третьих суток доля их увеличилась и составила 96,2% – «удовлетворен» (первая группа – 9,2%, вторая – 8,8%, $p = 0,0672$) и «полностью удовлетворен» (первая группа – 86,6%, вторая – 87,8%, $p = 0,0695$). Средняя

оценка степени удовлетворенности родителей составила $4,87 \pm 0,23$. Качество жизни значительно улучшилось с нормализацией температуры к концу третьих суток. Так, сон и игровая активность восстановились у 93,4% пациентов, а аппетит стал менее избирательным и восстановился у 81,6% детей. Средняя оценка улучшения качества жизни составила $1,92 \pm 0,07$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на очевидное сходство, между парацетамолом и ибупрофеном есть различия в механизме действия, а следовательно, в реализуемых эффектах. Так, парацетамолу в большей степени свойственны жаропонижающий и анальгезирующий эффекты, поскольку он действует на центральную нервную систему, блокируя синтез простагландинов [22, 97, 98], не оказывая влияния на активацию нейтрофилов и синтез простагландинов в периферических тканях [99]. При этом парацетамол практически не обладает противовоспалительным действием, в то время как у ибупрофена этот эффект выражен значительно [100, 101]. Это определяется тем, что парацетамол блокирует ЦОГ преимущественно в ЦНС и не обладает периферическим действием за счет разрушения клеточными пероксидазами [102]. У ибупрофена в равной степени выражены жаропонижающее и анальгезирующее действие, а противовоспалительное действие более значительно за счет блокады ЦОГ на центральном уровне (ЦНС) и на периферии (в очаге воспаления) [103]. Клинически данное комплексное воздействие приводит к нормализации терморегуляции, подавлению болевых ощущений и чувства жара [22, 28, 104–107].

Препараты ибупрофен и парацетамол безопасны для применения в педиатрической практике при соблюдении правил дозирования и одобрены для приема Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), FDA и другими экспертными организациями. Кроме этого, появление новых форм выпуска данных лекарственных средств наиболее важно в педиатрии [60]. Существенным фактором в педиатрии является наличие у препарата «удобных» лекарственных форм для применения у детей, органолептические свойства (вкус, запах или их отсутствие) и удобство дозирования, что повышает приверженность к лечению и позволит избежать ятрогении [3].

Чередование парацетамола и ибупрофена или применение комбинированных препаратов не имеет существенных преимуществ перед монотерапией одним из них. В случае когда с лихорадкой справиться не удается, рекомендован постепенный переход с одного антипиретика на другой и монотерапия для лучшего контроля над температурой [108]. В связи с этим следует иметь в домашней аптечке как ибупрофен, так и парацетамол для терапии заболеваний, сопровождающихся лихорадкой. Однако следует помнить, что применение их в одновременной комбинации (например, в составе одного лекарственного препарата) нецелесообразно, т. к. не дает дополнительных преимуществ, но повышает риски нежелательных реакций [108]. В проведенном нами исследовании показана сопоставимая эффективность препаратов

Парацетамол ФортеКидс и Ибупрофен Форте при оценке степени снижения повышенной температуры и общей удовлетворенности лечением.

Преимуществом обоих препаратов является форма выпуска «суспензия», которую удобно дозировать с учетом возраста ребенка. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены варианты форм форте с увеличенной дозой действующего вещества на единицу объема. Для детей с 6-летнего возраста можно применять детский экономичный вариант Парацетамол ФортеКидс в суспензии (АО «Фармстандарт») с концентрацией действующего вещества 250 мг в 5 мл, произведенный по стандартам GMP. Современный вариант антипиретиков-анальгетиков у детей – препарат Ибупрофен Форте («Фармстандарт»), который выпускается как со вкусом клубники и апельсина, так и в варианте без ароматизатора, – оказывает центральное и периферическое действие, связанное с блокированием синтеза простагландина E, который на биохимическом уровне влияет на повышение температуры тела, разрешен с 1 года жизни и содержит 40 мг в 1 мл. Особенностью формы форте является двойная дозировка действующего вещества в 1 мл суспензии. Это позволяет использовать меньший объем препарата за один прием [109], что особенно важно для детей, поскольку снижается количество поступающих вспомогательных веществ и консервантов [60]. Лекарственное средство метаболизируется в организме с образованием безопасных метаболитов, которые не повреждают клетки печени. Препарат хорошо переносится и быстро проявляет терапевтический эффект. Ибупрофен обладает благоприятным влиянием на температурную кривую [110]. Ибупрофен – одно из наиболее хорошо переносимых лекарственных средств, о чем свидетельствует длительное его применение, в частности у детей, страдающих муковисцидозом. Развитие нежелательных явлений при приеме ибупрофена достаточно редко в педиатрической практике [111].

ВЫВОДЫ

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ у детей с целью купирования лихорадки целесообразно применение наиболее безопасных препаратов – ибупрофена и парацетамола, поскольку при правильном дозировании все их хорошо изученные свойства достигнут оптимальных результатов. С учетом выше сказанного врачу-педиатру очень важно информировать пациентов и их родителей/законных представителей о рациональном приеме жаропонижающих только по показаниям. Необходимо строго придерживаться рекомендованных разовой и суточной доз жаропонижающих. Регулярный прием даже с учетом минимальной подавляющей концентрации жаропонижающего препарата с целью профилактики подъема температуры недопустим из-за опасности проследить развитие бактериальной инфекции или осложнений. Важно помнить, что основная цель использования жаропонижающих средств в большинстве случаев состоит в поддержании баланса между значением температуры тела и самочувствием ребенка [110]. Новые варианты выпуска суспензий в виде препаратов Ибупрофен Форте без ароматизатора и Парацетамол ФортеКидс могут быть рекомендованы при правильно выбранной дозировке для купирования лихорадки и боли у детей, особенно с аллергией в анамнезе.

Проведенное исследование позволяет констатировать о сопоставимой эффективности парацетамола и ибупрофена в форме форте без ароматизатора, что выражалось в купировании лихорадки на фоне ОРВИ и улучшении качества жизни. Отсутствие нежелательных лекарственных и аллергических реакций подтверждает безопасность изучаемых препаратов.

Поступила / Received 30.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2024
Принята в печать / Accepted 26.09.2024



Список литературы / References

- Boivin JM, Weber F, Fay R, Monin P. Management of paediatric fever: is parents' skill appropriate? *Arch Pediatr.* 2007;14:322–329. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2006.12.018>.
- Porth CM, Kunert MP. Alteracoes na regulacao da temperatura. In: Porth CM, Kunert MP. *Fisiopatologia*. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004, pp. 190–201.
- Ушкалова ЕА. Выбор оптимального жаропонижающего средства в педиатрической практике. *Лечащий врач.* 2012;(8):66–69. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/08/15435506>.
- Ushkalova EA. Selection of the optimal antipyretic agent in pediatric practice. *Lechaschi Vrach.* 2012;(8):66–69. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/08/15435506>.
- Студеникин ВМ, Акоев ЮС. Антипиретики/анальгетики в современной педиатрии: аллопатия и гомеопатия. *Лечащий врач.* 2016;(6):7–10. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/06/15436486>.
- Studenikin VM, Akoev YuS. Antipyretics/analgesics in modern pediatrics: allopathy and homeopathy. *Lechaschi Vrach.* 2016;(6):7–10 (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/06/15436486>.
- Студеникин ВМ, Акоев ЮС. Головная боль напряжения у детей, подростков и взрослых: роль НПВС. *Лечащий врач.* 2015;(11):55–58. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/11/15436340>.
- Studenikin VM, Akoev YuS. Tension headache in children, adolescents and adults: the role of NSAIDs. *Lechaschi Vrach.* 2015;(11):55–58. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/11/15436340>.
- Paracétamol ou ibuprofène chez les jeunes enfants. Continuer à préférer le paracétamol. *Rev Prescrire.* 2022;(42):211–212.
- Коровина НА, Захарова ИН, Заплатников АЛ. Острая лихорадка у детей. *РМЖ.* 2005;(17):1165–1170. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Ostraya_lihoradka_u_detey/?utm_source=google.com&utm_medium=organic&utm_campaign=google.com&utm_referrer=google.com.
- Korovina NA, Zakharova IN, Zaplatnikov AL. Acute fever in children. *RMJ.* 2005;(17):1165–1170. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Ostraya_lihoradka_u_detey/?utm_source=google.com&utm_medium=organic&utm_campaign=google.com&utm_referrer=google.com.
- Тимченко ВН, Павлова ЕБ. Современные подходы к терапии лихорадки у детей с инфекционной патологией. *РМЖ.* 2008;(3):113–117. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Sovremennyye_podhody_k_terapii_lihoradki_u_detey_s_infekcionnoy_patologiiy.
- Timchenko VN, Pavlova EB. Modern approaches to the treatment of fever in children with infectious pathology. *RMJ.* 2008;(3):113–117. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Sovremennyye_podhody_k_terapii_lihoradki_u_detey_s_infekcionnoy_patologiiy.
- Cremer OL, Kalkman CJ. Cerebral pathophysiology and clinical neurology of hyperthermia in humans. *Prog Brain Res.* 2007;162:153–169. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)62009-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)62009-8).
- Niven DJ, Leger C, Kubes P, Stelfox HT, Laupland KB. Assessment of the safety and feasibility of administering anti-pyretic therapy in critically ill adults: study protocol of a randomized trial. *BMC Res Notes.* 2012;5:147. Available at: <https://www.clinicalkey.jp/#!/content/journal/1-s2.0-S0883944112002997>.
- Колосова НГ, Дронов ИА, Сбоева СГ. Симптоматическая терапия острых респираторных инфекций у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2019;14(6):72–77. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-6-72-77>.

- Kolosova NG, Dronov IA, Sboeva SG. Symptomatic therapy for acute respiratory infections in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2019;14(6):72–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-6-72-77>.
12. Геппе НА. Место ибупрофена в жаропонижающей терапии детей с аллергическими состояниями. *Consilium Medicum*. 2003;(6). Geppe NA. The place of ibuprofen in antipyretic therapy of children with allergic conditions. *Consilium Medicum*. 2003;(6). (In Russ.)
 13. Лобзин ЮВ, Усков АН, Горелов АВ, Усенко ДВ, Плоскирева АА, Бабаченко ИВ и др. *Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у детей: клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: <https://ipoeasid.ru/wp-content/uploads/2022/05/ORVI-deti-EOIB-NASIB.pdf>.
 14. Заплатников АЛ. Рациональное применение жаропонижающих лекарственных средств при ОРВИ у детей. *PMJ*. 2009;(19):1223–1236. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Racionalnoye_primenenie_gharoponighayuschih_lekarstvennyh_sredstv_pri_ORVI_u_detey.
 15. Кетова ГГ. Особенности использования жаропонижающих препаратов у детей. *PMJ*. 2008;(18):1170–1172. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Osobennosti_ispolzovaniya_gharoponighayuschih_preparatov_u_detey.
 16. Захарова ИН, Бережная ИВ, Сугян НГ, Свиницкая ВИ, Новиков ДВ, Федоров ПВ и др. Жаропонижающие препараты: польза и нежелательные последствия. *Медицинский совет*. 2022;16(12):136–144. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-136-144>. Zakharova IN, Berezhnaya IV, Sugyan NG, Svintsitskaya VI, Novikov DV, Fedorov PV et al. Antipyretic drugs: benefits and adverse effects. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):136–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-136-144>.
 17. Локшина ЭЭ, Зайцева ОВ, Зайцева СВ. Лихорадка у детей: обзор национальных и международных исследований и клинических рекомендаций. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(3):153–159. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-153-159>. Lokshina EE, Zaitseva OV, Zaitseva SV. Fever in children: a review of national and international studies and clinical guidelines. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(3):153–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-153-159>.
 18. Таточенко ВК. Рациональное применение жаропонижающих средств у детей. *PMJ*. 2000;(1):40. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Racionalnoye_primenenie_gharoponighayuschih_sredstv_u_detey.
 19. Таточенко ВК. Рациональное применение жаропонижающих средств у детей. *PMJ*. 2000;(1):40. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Racionalnoye_primenenie_gharoponighayuschih_sredstv_u_detey.
 20. Таточенко ВК, Бакадзе МД. *Педиатрия на каждый день – 2022. Лихорадки*. М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 2022. С. 33–38. Режим доступа: <https://nczd.ru/2023-07-28>.
 21. Зайцева ОВ. Лихорадка и боль. Что стоит за симптомами? *Практика педиатра*. 2022;(4):72–73. Режим доступа: <https://medi.ru/pp/2022/05/27614/>.
 22. Zaitseva OV. Fever and pain. What is behind the symptoms? *Paediatrician Practice*. 2022;(4):72–73. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/pp/2022/05/27614/>.
 23. Геппе НА, Колосова НГ, Малахов АВ, Великоретская МД, Кожевникова ТН, Пивикина ТМ и др. Терапия лихорадки у детей при острых инфекциях дыхательных путей. *Доктор.Ру*. 2021;20(10):6–11. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-10-6-11>. Geppe NA, Kolosova NG, Malakhov AV, Velikoretskaya MD, Kozhevnikova TN, Pivikina TM et al. Treatment of fever in children with acute respiratory tract infections. *Doctor.Ru*. 2021;20(10):6–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-10-6-11>.
 24. Barbagallo M, Sacerdote P. Ibuprofen in the treatment of children's inflammatory pain: a clinical and pharmacological overview. *Minerva Pediatr*. 2019;71(1):82–99. <https://doi.org/10.23736/S00264946.18.05453-1>.
 25. Luo S, Ran M, Luo Q, Shu M, Guo Q, Zhu Y et al. Alternating acetaminophen and ibuprofen versus monotherapies in improvements of distress and reducing refractory fever in febrile children: a randomized controlled trial. *Paediatr Drugs*. 2017;19(5):479–486. <https://doi.org/10.1007/s40272-017-0237-1>.
 26. Brodie BB, Axelrod JJ. The fate of acetanilide in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1948;94(1):29–38. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18885611>.
 27. Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie IK, Thomsen AM, Johnson DW. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Evid Based Child Health*. 2014;9(3):675–729. <https://doi.org/10.1002/ebch.1978>.
 28. Bushra R, Aslam N. An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman Med J*. 2010;25(3):155–166. <https://doi.org/10.5001/omj.2010.49>.
 29. Chalmers TM. Clinical experience with Ibuprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1969;28(5):513–517. <https://doi.org/10.1136/ard.28.5.513>.
 30. Nie W, Xu P, Hao C, Chen Y, Yin Y, Wang L. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(19):e19881. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019881>.
 31. Le Parc JM, Van Ganse E, Moore N, Wall R, Schneid H, Verrière F. Comparative tolerability of paracetamol, aspirin and ibuprofen for short-term analgesia in patients with musculoskeletal conditions: results in 4291 patients. *Clin Rheumatol*. 2002;21(1):28–31. <https://doi.org/10.1007/s100670200007>.
 32. Varrasi G, Pergolizzi JV, Dowling P, Paladini A. Ibuprofen Safety at the Golden Anniversary: Are all NSAIDs the Same? *A Narrative Review. Adv Ther*. 2020;37(1):61–82. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01144-9>.
 33. Зацепина ЕЕ. Сравнительный анализ противовоспалительной активности некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022;(9):1–4. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.123.49>.
 34. Zatepina YY. Comparative analysis of the anti-inflammatory activity of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *International Research Journal*. 2022;(9):1–4. (In Russ.) <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.123.49>.
 35. Pursell E. Treating fever in children: paracetamol or ibuprofen? *Br J Community Nurs*. 2002;(7):316–320. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2002.7.6.10477>.
 36. Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, Peters TJ. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1302. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1302>.
 37. Морозова ТЕ, Андрущишина ТБ, Антипова ЕК. Ибупрофен: безопасность и эффективность применения в широкой клинической практике. *Терапевтический архив*. 2013;85(3):118–124. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31269>.
 38. Morozova TE, Andruschishina TB, Antipova EK. Ibuprofen: safety and efficiency of its use in wide clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;85(3):118–124. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31269>.
 39. Chiappini E, Principi N, Longhi R, Tovo PA, Becherucci P, Bonsignori F et al. Management of fever in children: summary of the Italian Pediatric Society guidelines. *Clin Ther*. 2009;31(8):1826–1843. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.08.006>.
 40. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*. 2010;44(3):489–506. <https://doi.org/10.1345/aph.1m332>.
 41. Allan GM, Ivers N, Shevchuk Y. Treatment of pediatric fever: Are acetaminophen and ibuprofen equivalent? *Can Fam Physician*. 2010;56(8):773. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20705883>.
 42. 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. <https://doi.org/10.1185/030079907X223323>.
 43. Mennick F. Ibuprofen or acetaminophen in children? As the debate continues, the evidence may favor ibuprofen. *Am J Nurs*. 2004;104(9):20. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15365323>.
 44. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011;377(9784):2215–2225. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60245-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60245-6).
 45. No authors listed. Paracetamol or ibuprofen for fever or pain in children under 2 years old. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(8):1342. <https://doi.org/10.1111/jpc.15486>.
 46. Дронов ИА, Геппе НА, Колосова НГ. Жаропонижающая терапия у детей с острыми инфекциями дыхательных путей: выбрать монопрепарат или комбинацию? *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(2):55–62. <https://doi.org/10.20953/18177646-2020-2-55-62>.
 47. Dronov IA, Geppe NA, Kolosova NG. Antipyretic therapy in children with acute respiratory infections: monotherapy or drug combination? *Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(2):55–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/18177646-2020-2-55-62>.
 48. Пикруза ОИ, Закирова АМ. Эффективность применения комбинированного жаропонижающего препарата в терапии острых респираторных заболеваний. *Практика педиатра*. 2016;(5):44–48. Режим доступа: <https://medi.ru/info/12909>.
 49. Pikuza OI, Zakirova AM. Efficacy of combined antipyretics in therapy of acute respiratory conditions. *Paediatrician Practice*. 2016;(5):44–48. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/12909>.
 50. Park YR, Kim H, Park JA, Ahn SH, Chang S, Shin JW et al. Comparative analysis of single and combined antipyretics using patient-generated health data: retrospective observational study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021;9(5):e21668. <https://doi.org/10.2196/21668>.
 51. Vyas FI, Rana DA, Patel PM, Patel VJ, Bhavsar RH. Randomized comparative trial of efficacy of paracetamol-ibuprofen combination for treatment of febrile children. *Perspect Clin Res*. 2014;5(1):25–31. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.124567>.

46. Paul IM, Walson PD. Acetaminophen and ibuprofen in the treatment of pediatric fever: a narrative review. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(8):1363–1375. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1928617>.
47. Su J, Leyva R, Kellstein D, Cruz-Rivera M, Meeves S. Safety and tolerability of fixed-dose combinations of ibuprofen and acetaminophen: pooled analysis of phase 1–3 clinical trials. *Postgrad Med.* 2021;133(5):565–571. <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1912466>.
48. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S. Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol.* 1997;49:345–376. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1997.tb06809.x>.
49. Preuss CV, Kalava A, King KC. Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30726003>.
50. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. 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. <https://doi.org/10.1001/archpedi.158.6.521>.
51. Carleton BC, Smith MA, Gelin MN, Heathcote SC. Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions. *Can J Clin Pharmacol.* 2007;14(1):45–57. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17297195>.
52. Yewale VN, Dharmapalan D. Promoting appropriate use of drugs in children. *Int J Pediatr.* 2012;2012:906570. <https://doi.org/10.1155/2012/906570>.
53. de Martino M, Chiarugi A, Boner A, Montini G, De' Angelis GL. Working Towards an Appropriate Use of Ibuprofen in Children: An Evidence-Based Appraisal. *Drugs.* 2017;77(12):1295–1311. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0751-z>.
54. Rainsford KD, Bjarnason I. NSAIDs: take with food or after fasting? *J Pharm Pharmacol.* 2012;64(4):465–469. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01406.x>.
55. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA.* 1995;273:929–933. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7884951>.
56. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics.* 1999;104:E39. <https://doi.org/10.1542/peds.104.4.e39>.
57. Морозова ТЕ, Рыкова СМ, Юдина ИЮ. Ибупрофен у детей: профиль эффективности и безопасности. *Практика педиатра.* 2014;(4):18–22. Режим доступа: <https://medi.ru/info/5696>.
58. Морозова ТЕ, Рыкова СМ, Юдина ИЮ. Ибупрофен в children: efficacy and safety profile. *Paediatrician Practice.* 2014;(4):18–22. Available at: <https://medi.ru/info/5696>.
59. Ерофеева СБ. Нестероидные противовоспалительные средства в педиатрической практике: обзор эффективности и безопасности. *Фарматека.* 2012;(Suppl. 2):48–52. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8555?ysclid=m1p4hehbgf139096934>.
60. Yerofeeva SB. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs In Pediatric Patients: Review Of The Efficacy And Safety. *Фарматека.* 2012;(Suppl. 2):48–52. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8555?ysclid=m1p4hehbgf139096934>.
61. Wallace LS, Keenum AJ, Devoe JE, Bolon SK, Hansen JS. Women's Understanding of Different Dosing Instructions for a Liquid Pediatric Medication. *J Pediatr Health Care.* 2012;26(6):443–450. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2011.06.006>.
62. Захарова ИН, Бережная ИВ, Пупыкина ВВ, Гостюхина АД, Дубовец НФ. Парацетамол и ибупрофен в терапии боли и лихорадки у детей: современные взгляды на выбор препарата. *Медицинский совет.* 2023;17(17):84–90. <https://doi.org/10.21518/ms2023-367>.
63. Zakharova IN, Berezhnaya IV, Pupykina VV, Gostyukhina AD, Dubovets NF. Paracetamol and ibuprofen in the treatment of pain and fever in children: modern views on the choice of a drug. *Meditinskiiy Sovet.* 2023;17(17):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-367>.
64. Gaul C, Eschaliel A. Dose can help to achieve effective pain relief for acute mild to moderate pain with over-the-counter paracetamol. *Open Pain J.* 2018;11(1):12–20. <https://doi.org/10.2174/1876386301811010012>.
65. Huijjer HA-S Afshan, G, Albertyn HJ, Bell RF, Bertolino MS, Collins JJ et al. Рекомендации ВОЗ по медикаментозному лечению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями. М.: Практическая медицина; 2014. 208 с. Режим доступа: <https://fnk.ru/ppp/rec-voz.pdf?ysclid=m1p4s0162i824283501>.
66. Kato H, Fujigaki Y, Inoue R, Asakawa S, Shin S, Shima T et al. Therapeutic Dose of Acetaminophen as a Possible Risk Factor for Acute Kidney Injury: Learning from Two Healthy Young Adult Cases. *Intern Med.* 2014;53:1531–1534. <https://doi.org/10.2169/INTERNALMEDICINE.53.1502>.
67. Карпов ОИ, Зайцев АА. Безопасное лечение боли в амбулаторных условиях: выбор препарата. *Лечащий врач.* 2003;(10). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2003/10/4530860>.
68. Karpov OI, Zaitsev AA. Safe pain treatment in outpatient settings: choice of drug. *Lechaschi Vrach.* 2003;(10). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2003/10/4530860>.
69. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology.* 2009;17(6):275–342. <https://doi.org/10.1007/s10787-009-0016-x>.
70. Ngo VTH, Bajaj T. Ibuprofen. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194439>.
71. Генпе НА. К 40-летию создания ибупрофена. Первая международная конференция по применению ибупрофена в педиатрии. *РМЖ.* 2002;(18):831–835. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/K_40-letiyu_sozdaniya_ibuprofenaPervaya_meghdunarodnaya_konferenciya_po_primeneniyu_ibuprofena_v_pediatrii.
72. Geppe NA. First International Conference on the Use of Ibuprofen in Pediatrics. *RMJ.* 2002;(18):831–835. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/K_40-letiyu_sozdaniya_ibuprofenaPervaya_meghdunarodnaya_konferenciya_po_primeneniyu_ibuprofena_v_pediatrii.
73. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics.* 2011;127(3):580–587. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3852>.
74. Meremikwu M, Oyo-lta A. Paracetamol for treating fever in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD003676. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003676>.
75. Mofenson HC, McFee R, Caraccio T, Greensher J. Combined antipyretic therapy: another potential source of chronic acetaminophen toxicity. *J Pediatr.* 1998;133(5):712–714. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70121-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70121-0).
76. Purcell E. Combining paracetamol and ibuprofen for fever in children. *BMJ.* 2008;337:593. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1590>.
77. Ушкалова ЕА. Профиль безопасности анальгетиков-антипиретиков в педиатрии. *РМЖ.* 2014;(21):1526. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Profil_bezопасnosti_analygetikov-antipiretikov_v_pediatrii.
78. Ushkalova EA. Safety profile of analgesics-antipyretics in pediatrics. *RMJ.* 2014;(21):1526. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Profil_bezопасnosti_analygetikov-antipiretikov_v_pediatrii.
79. Larrey D, Pageaux GP. Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity. *J Hepatol.* 1997;26(2):12–21. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(97\)80492-8](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(97)80492-8).
80. Sauerwein RW, Mulder JA, Mulder L, Lowe B, Peshu N, Demackner PN et al. Inflammatory mediators in children with protein-energy malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:1534–1539. <https://doi.org/10.1093/ajcn/65.5.1534>.
81. Zhang W, Parentau H, Greenly RL, Metz CA, Aggarwal S, Wainer IW, Tracy TS. Effect of protein-calorie malnutrition on cytochromes P450 and glutathione S-transferase. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1999;24(2):141–147. <https://doi.org/10.1007/BF03190359>.
82. O'Shea D, Davis SN, Kim RB, Wilkinson GR. Effect of fasting and obesity in humans on the 6-hydroxylation of chlorzoxazone: a putative probe of CYP2E1 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;56(4):359–367. <https://doi.org/10.1038/clpt.1994.150>.
83. Song BJ, Veech RL, Saenger P. Cytochrome P45011E1 is elevated in lymphocytes from poorly controlled insulin-dependent diabetics. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(4):1036–1040. <https://doi.org/10.1210/jcem-71-4-1036>.
84. Shaoul R, Novikov J, Maor I, Jaffe M. Silent acetaminophen-induced hepatotoxicity in febrile children: does this entity exist? *Acta Paediatr.* 2004;93(5):618–622. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2004.tb18256.x>.
85. Purcell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arch Dis Child.* 2011;96(12):1175–1179. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300424>.
86. Баранова ЛН, Купряшина НВ, Львова ЛВ, Мазуренко ДВ, Морозенко ОА, Муратхузина АР и др. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации ибупрофен парацетамол при лихорадочном и болевом синдроме в амбулаторной практике. *Фарматека.* 2012;(5):69–76. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8396>.
87. Baranova LN, Kupryashina NV, Lvova LV, Mazurenko DV, Morozenko OA, Muratkuzina AR et al. Efficacy and safety of the fixed combination of ibuprofen paracetamol in febrile and pain syndromes in outpatient practice. *Фарматека.* 2012;(5):69–76. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8396>.
88. Генпе НА (ред.). *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство.* М.: МедКом-Про; 2020. 254 с. Режим доступа: <http://ph.medcompro.ru/wp-content/uploads/2021/05/OIDP-verstka-05.11-15-1.pdf>.
89. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a and qualitative review. *Ann Pharmacother.* 2010;44(3):489–490. <https://doi.org/10.1345/aph.1M332>.
90. Eustace N, O'Hare B. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in infants. A survey of members of the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Paediatr Anaesth.* 2007;7(5):464–469. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2007.02135.x>.
91. Yilmaz HL, Alparslan N, Yildizdas D, Bayram I, Alhan E. Intramuscular Dipyrone versus Oral Ibuprofen or Nimesulide for Reduction of Fever in the Outpatient Setting. *Clin Drug Investig.* 2003;23(8):519–526. <https://doi.org/10.2165/00044011-200323080-00004>.
92. Pelen F. Treatment of Fever: monotherapy with ibuprofen. Ibuprofen pediatric suspension containing 100 mg/5 ml, Multicentre acceptability study conducted in hospital. *Ann Pediatr.* 1998;45(10):719–728.
93. Narayan K, Cooper S, Morphet J, Innes K. Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: A systematic literature review. *J Paediatr Child Health.* 2017;53(8):800–807. <https://doi.org/10.1111/jpc.13507>.

87. St. Charles CS, Matt BH, Hamilton MM, Katz BP. A comparison of ibuprofen versus acetaminophen with codeine in the young tonsillectomy patient. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117:76–82. <https://doi.org/10.1016/s0194-59989770211-0>.
88. Holloway AM, Logan DA. Comparison of oral ibuprofen with oral paracetamol for pain relief following tonsillectomy in children. *Anaesth Intens Care.* 1992;20:99–114.
89. Derkey CS, Wadsworth JT, Darrow DH, Strasnick B, Thompson GK, O'Master J. Tube placement: a prospective, randomized double-blind study. *Laryngoscope.* 1998;108(Pt. 1):97–101. <https://doi.org/10.1097/00005537-199801000-00018>.
90. Harley EH, Dattolo RA. Ibuprofen for tonsillectomy pain in children: efficacy and complications. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;119(5):492–496. [https://doi.org/10.1016/s0194-5998\(98\)70107-x](https://doi.org/10.1016/s0194-5998(98)70107-x).
91. Baygin O, Tuzuner T, Isik B, Kusgoz A, Tanriver M. Comparison of pre-emptive ibuprofen, paracetamol, and placebo administration in reducing post-operative pain in primary tooth extraction. *Int J Paediatr Dent.* 2011;21(4):306–313. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2011.01124.x>.
92. Gazzal G, Mackie IC. A comparison of paracetamol, ibuprofen or their combination for pain relief following extractions in children under general anaesthesia: a randomized controlled trial. *Int J Paediatr Dent.* 2007;17(3):169–177. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2006.00806.x>.
93. Агарков НМ, Фабрикантов ОЛ, Лев ИВ, Николашин СИ, Аксенов ВВ. Особенности системы комплемента при первичной открытоугольной глаукоме и синдроме сухого глаза у пожилых. *Медицинская иммунология.* 2022;24(2):301–308. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-fot-2394>.
- Агарков НМ, Фабрикантов ОЛ, Лев ИВ, Николашин СИ, Аксенов ВВ. Features of the complement system in primary open-angle glaucoma and dry eye syndrome in the elderly. *Medical Immunology.* 2022;24(2):301–308 (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-fot-2394>.
94. Агарков НМ, Макконен КФ, Аксенов ВВ, Ткаченко ПВ, Иванов ВА, Иванов АВ, Субботина ТИ. Дифференциальная диагностика хронического сальпингоофорита и рака яичников на основе иммунологического и дискриминантного методов. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017;62(10):611–615. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-10-611-615>.
- Агарков НМ, Макконен КФ, Аксенов ВВ, Ткаченко ПВ, Иванов ВА, Иванов А., Субботина ТИ. The differentiated diagnostic of chronic salpingoophoritis and ovary cancer on the basis of immunologic and discriminant technique. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2017;62(10):611–615. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-10-611-615>.
95. Diez-Domingo J, Planelles MV, Baldo JM, Ballester A, Núñez F, Jubert A, Domínguez-Granados R. Ibuprofen prophylaxis for adverse reactions to diphtheria-tetanus-pertussis vaccination: a randomized trial. *Curr Ther Res.* 1998;59(5):579–588. [https://doi.org/10.1016/S0011-393X\(98\)85098-4](https://doi.org/10.1016/S0011-393X(98)85098-4).
96. Lava SA, Simonetti GD, Ramelli GP, Tschumi S, Bianchetti MG. Symptomatic management of fever by Swiss board-certified pediatricians: results from a cross-sectional, Web-based survey. *Clin Ther.* 2012;34(1):250–256. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.12.002>.
97. Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature.* 1972;240(5381):410–411. <https://doi.org/10.1038/240410a0>.
98. Mallet C, Desmeules J, Pegahi R, Eschalier A. An Updated Review on the Metabolite (AM404)-Mediated Central Mechanism of Action of Paracetamol (Acetaminophen): Experimental Evidence and Potential Clinical Impact. *J Pain Res.* 2023;16:1081–1094. <https://doi.org/10.2147/jpr.s393809>.
99. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013;21(3):201–232. <https://doi.org/10.1007/s10787-013-0172-x>.
100. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev.* 2006;12(3-4):250–275. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x>.
101. Тимченко ВН, Павлова ЕБ. *Опыт применения препарата «Нурофен для детей» в лечении инфекционных заболеваний у детей.* СПб.; 2006.
102. Ключников СО, Барсукова МВ, Дубович ЕГ, Суяндукова АС. Рациональные подходы к применению жаропонижающих препаратов у детей. *РМЖ.* 2010;(5):243–247. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Racionalnyye_podhody_k_primeneniyu_gharoponighayuschih_preparatov_u_detey.
- Кlyuchnikov SO, Barsukova MV, Dubovich EG, Suyundukova AS. Rational approaches to the use of antipyretic drugs in children. *RMI.* 2010;(5):243–247. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Racionalnyye_podhody_k_primeneniyu_gharoponighayuschih_preparatov_u_detey.
103. Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;51(5):367–371. <https://doi.org/10.1007/s002280050215>.
104. Агарков НМ, Гурко ТС, Лев ИВ, Шекатуров АА, Шабалин АА. Изменение системы комплемента крови в развитии диабетической ретинопатии в пожилом возрасте. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2021;7(2):173–180. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-8>.
- Агарков НМ, Гурко ТС, Лев ИВ, Шекатуров АА, Шабалин АА. Changes in the blood complement system in the development of diabetic retinopathy in the elderly. *Research Results in Biomedicine.* 2021;7(2):173–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-8>.
105. ESCMID Sore Throat Guideline Group; Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl. 1):1–28. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x>.
106. Dwarica DS, Pickett SD, Zhao YD, Nihira MA, Quiroz LH. Comparing Ketorolac With Ibuprofen for Postoperative Pain: A Randomized Clinical Trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2020;26(4):233–238. <https://doi.org/10.1097/spv.0000000000000740>.
107. Timmerman A, Parashos P. Management of dental pain in primary care. *Aust Prescr.* 2020;43(2):39–44. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.010>.
108. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Лобзин ЮВ, Таточенко ВК, Усков АН, Куличенко ТВ и др. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): клинические рекомендации.* 2021. 41 с. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/clin-рек/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/ОРВИ%20дети%20СПР_1.06.2021.pdf.
109. Anderson B. Paracetamol. In: Jacqz-Aigrain E, Choonara I (eds.). *Paediatric Clinical Pharmacology.* New York: Taylor & Francis; 2006, pp. 621–627.
110. Magni AM, Scheffer DK, Bruniera P. Antipyretic effect of ibuprofen and dipyrone in febrile children. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87(1):36–42. <https://doi.org/10.2223/JPED.2060>.
111. Рождественский ДА. Клиническая фармакология анальгетиков-антипиретиков: особенности современных лекарственных форм ибупрофена. *Лечебное дело.* 2015;(5):17–20. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/vctrff>.
- Rozhdestvensky DA. Clinical pharmacology of analgesics-antipyretics: features of modern dosage forms of ibuprofen. *Lechebnoe Delo.* 2015;(5):17–20. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/vctrff>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.М. Закирова, Р.А. Файзуллина

Концепция и дизайн исследования – А.М. Закирова, Т.Б. Мороз, Р.А. Файзуллина, Е.А. Самороднова

Написание текста – А.М. Закирова, Е.А. Самороднова, Д.Т. Шаяпова, Д.Р. Салманидина, А.Г. Кадриев

Сбор и обработка материала – Э.Л. Рашитова, Л.А. Хайруллина, Д.А. Кадриев

Обзор литературы – А.М. Закирова, Э.Л. Рашитова, Л.А. Хайруллина, Д.А. Кадриев

Анализ материала – А.М. Закирова, Е.А. Самороднова, Д.Т. Шаяпова, Д.Р. Салманидина, А.Г. Кадриев

Статистическая обработка – А.М. Закирова, Д.Р. Салманидина, Э.Л. Рашитова, Л.А. Хайруллина, Д.А. Кадриев

Редактирование – А.М. Закирова, Р.А. Файзуллина, Д.Т. Шаяпова

Утверждение окончательного варианта статьи – А.М. Закирова, Т.Б. Мороз, Р.А. Файзуллина, Е.А. Самороднова, Д.Т. Шаяпова, Д.Р. Салманидина, А.Г. Кадриев, Э.Л. Рашитова, Л.А. Хайруллина, Д.А. Кадриев

Contribution of authors:

Concept of the article – Alfiya M. Zakirova, Rezeda A. Fayzullina

Study concept and design – Alfiya M. Zakirova, Tatyana B. Moroz, Rezeda A. Faizullina, Elena A. Samorodnova

Text development – Alfiya M. Zakirova, Elena A. Samorodnova, Dilyara T. Shayapova, Diana R. Salmanidina, Albert G. Kadriev

Collection and processing of material – Elina L. Rashitova, L.A. Khairullina, Albert G. Kadriev, Danil A. Kadriev

Literature review – **Alfiya M. Zakirova, Elina L. Rashitova, Leila A. Khairullina, Danil A. Kadriev**

Material analysis – **Alfiya M. Zakirova, Elena A. Samorodnova, Dilyara T. Shayapova, Diana R. Salmanidina, Albert G. Kadriev**

Statistical processing – **Alfiya M. Zakirova, Diana R. Salmanidina, Elina L. Rashitova, Leila A. Khairullina, Danil A. Kadriev**

Editing – **Alfiya M. Zakirova, Rezeda A. Faizullina, Dilyara T. Shayapova**

Approval of the final version of the article – **Alfiya M. Zakirova, Tatyana B. Moroz, Rezeda A. Faizullina, Elena A. Samorodnova, Dilyara T. Shayapova, Diana R. Salmanidina, Albert G. Kadriev, Elina L. Rashitova, Leila A. Khairullina, Danil A. Kadriev**

Информация об авторах:

Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., доцент, врач-педиатр высшей квалификационной категории, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, заместитель декана педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; врач-педиатр по неотложной помощи детского стационара, Центральная городская клиническая больница №18; 420079, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2а; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; azakirova@gmail.com

Мороз Татьяна Борисовна, к.м.н., врач-педиатр высшей квалификационной категории, заведующая детским стационаром, Центральная городская клиническая больница №18; 420079, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2а; <https://orcid.org/0000-0002-0329-6383>; dsgb18@mail.ru

Файзуллина Резеда Абдулахатовна, д.м.н., профессор, врач-педиатр высшей квалификационной категории, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-7209-5737>; r868@mail.ru

Самороднова Елена Анатольевна, к.м.н., доцент, врач-педиатр, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, заместитель декана педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-2668-3746>; elenasamorodnova@yandex.ru

Шаяпова Дилара Тагировна, врач-педиатр, пульмонолог высшей квалификационной категории, пульмонологическое отделение, Детская республиканская клиническая больница; 420011, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 140; <https://orcid.org/0000-0002-8954-5095>; Dilyrash@mail.ru

Салманидина Диана Рустемовна, к.м.н., врач-педиатр, неонатолог высшей квалификационной категории, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; неонатолог, Зеленодольская центральная районная больница; 422540, Россия, Республика Татарстан, Зеленодольск, ул. Гоголя, д. 1; <https://orcid.org/0009-0001-8660-7182>; dianka.rustemovna@mail.ru

Кадриев Альберт Гамилиевич, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-6895-4036>; albertka@bk.ru

Рашитова Элина Ленаровна, врач-ординатор гематолог, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; elina.rashitova@gmail.com

Хайруллина Лейла Аделевна, врач-ординатор кафедры неонатологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117198, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0009-0008-7555-9059>; Leyla.khayrullina.2017@mail.ru

Кадриев Данил Альбертович, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-6567-7704>; levis7474@list.ru

Information about the authors:

Alfiya M. Zakirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Pediatrician of the Highest Qualification Category, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Deputy Dean of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Pediatrician for Emergency Care at the Children's Hospital, Central City Clinical Hospital No. 18; 2a, Sorge St., Kazan, 420079, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; azakirova@gmail.com

Tatyana B. Moroz, Cand. Sci. (Med.), Pediatrician of the Highest Qualification Category, Head, Children's Hospital of the Central City Clinical Hospital No. 18; 2a, Sorge St., Kazan, 420079, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0329-6383>; dsgb18@mail.ru

Rezeda A. Faizullina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pediatrician of the Highest Qualification Category, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7209-5737>; r868@mail.ru

Elena A. Samorodnova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Pediatrician, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Deputy Dean of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2668-3746>; elenasamorodnova@yandex.ru

Dilyara T. Shayapova, Pediatrician, Pulmonologist of the Highest Qualification Category, Pulmonology Department, Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgsky Tract, Kazan, 420011, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8954-5095>; Dilyrash@mail.ru

Diana R. Salmanidina, Cand. Sci. (Med.), Pediatrician, Neonatologist of the Highest Qualification Category, Assistant at the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Neonatologist, Zelenodolsk Central District Hospital; 1, Gogol St., Zelenodolsk, Republic of Tatarstan, 422540, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-8660-7182>; dianka.rustemovna@mail.ru

Albert G. Kadriev, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatric Surgery, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6895-4036>; albertka@bk.ru

Elina L. Rashitova, Resident Hematologist, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; elina.rashitova@gmail.com

Leila A. Khairullina, Resident of the Department of Neonatology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-7555-9059>; Leyla.khayrullina.2017@mail.ru

Danil A. Kadriev, Student of the Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6567-7704>; levis7474@list.ru