

УДК 615.212.4+615.211/-053.2:615.015.26

**М.Є. Маменко**

## Ібупрофен як жарознижувальний та знеболювальний препарат у педіатричній практиці (літературний огляд)

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 5(117): 91-103. doi 10.15574/SP.2021.117.91

**For citation:** For citation: Mamenko ME. (2021). Ibuprofen as an antipyretic and analgesic drug in pediatric practice (a literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 5(117): 91-103. doi 10.15574/SP.2021.117.91

Ібупрофен, поряд з парацетамолом, є препаратом вибору для зниження температури та знеболювання в дітей і відноситься до ліків, які в більшості країн світу, зокрема в Україні, продаються без рецепта та можуть застосовуватися пацієнтами вдома без огляду лікаря. Зрозуміло, що таке застосування передбачає наявність значних переваг над потенційними ризиками. Зокрема, важливою умовою «домашнього» використання медичних препаратів є швидкість дії, відсутність тяжких побічних ефектів, низька токсичність, добра сумісність з іншими ліками та широкий терапевтичний коридор. Ібупрофен відповідає цим основним вимогам, тому і належить до найчастіше застосовуваних молекул у педіатричній практиці.

Дискутабельним залишається питання самостійного застосування препаратів на основі даної молекули батьками для зниження температури в дітей при гострих респіраторних захворюваннях, адже існує думка щодо негативного впливу зниження температури на імунний захист хворого. На початку пандемії COVID-19 взагалі піднімалося питання про негативний вплив зниження температури ібупрофеном на прогноз захворювання, що викликає вірус Sars-Cov-2.

Саме питанням оцінки співвідношення «користь — ризик» для молекули ібупрофену присвячений цей літературний огляд.

Тривалий досвід широкого застосування, чисельні дослідження, систематичні огляди та метааналізи доводять безпечність, ефективність і добру переносимість ібупрофену порівняно з іншими, у тому числі безрецептурними анальгетиками. Поточні дослідження показують, що його застосування може виходити далеко за межі звичного купірування болю та лихоманки при поширених клінічних ситуаціях у дітей. Ібупрофен не тільки безпечний для дітей у стандартних дозуваннях, але також є набагато безпечнішим під час випадкового або навмисного передозування порівняно з іншими анальгетиками, які можуть виявитися смертельними в разі неправильного застосування. Таким чином, загальне співвідношення «користь — ризик» у разі застосування ібупрофену для контролю болю та лихоманки в дітей залишається позитивним.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, жарознижувальні препарати, знеболювальні препарати, ефективність, безпечність, ібупрофен.

### Ibuprofen as an antipyretic and analgesic drug in pediatric practice (a literature review)

**M.E. Mamenko**

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Ibuprofen, along with paracetamol, is the drug of choice for lowering fever and pain relief in children; it is a drug sold without a prescription in most countries of the world, in particular in Ukraine, and can be taken by patients at home without prior doctor's examination. It is clear that such an application implies significant advantages over potential risks. In particular, an important condition for «home» use of drugs is the speed of action, the absence of severe side effects, low toxicity, good compatibility with other drugs and a wide therapeutic applicability. Ibuprofen meets these basic requirements, and therefore belongs to the most commonly used molecules in pediatric practice.

The question of home use of drugs based on this molecule by parents to lower the temperature in children with acute respiratory diseases remains controversial, because there is an opinion regarding the negative effect of lowering the temperature on the patient's immune response. At the beginning of the COVID-19 pandemic, the question was generally raised about the negative effect of lowering the temperature with ibuprofen on the prognosis of the disease, caused by the Sars-Cov-2 virus.

It is the issues of assessing the benefit-risk ratio for the ibuprofen molecule that this literature review is devoted to.

Long-term widespread use experience, numerous studies, systematic reviews and meta-analyses prove the safety, efficacy and good tolerability of Ibuprofen compared to other medications, including OTC analgesics. Current research suggests that its use may go beyond the usual management of pain and fever in common clinical situations in children. Ibuprofen is not only safe for children at standard dosages, but it is also much safer during accidental or deliberate overdose compared to other analgesics that can lead to fatal consequences if misused. Thus, the overall benefit-risk ratio for the use of Ibuprofen to control pain and fever in children remains positive.

The author declares no conflicts of interest.

**Key words:** children, antipyretic drugs, analgesics, efficacy, safety, Ibuprofen.

### Ібупрофен как жаропонижающий и обезболивающий препарат в педиатрической практике (обзор литературы)

**М.Е. Маменко**

Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев

Ібупрофен, наряду с парацетамолом, является препаратом выбора для снижения температуры и обезболивания у детей и относится к лекарствам, которые в большинстве стран мира, в частности в Украине, продаются без рецепта и могут применяться пациентами дома без осмотра врача. Понятно, что

такое применение предполагает наличие значительных преимуществ перед потенциальными рисками. В частности, важным условием «домашнего» использования медицинских препаратов является скорость действия, отсутствие тяжелых побочных эффектов, низкая токсичность, хорошая совместимость с другими лекарствами и широкий терапевтический коридор. Ибупрофен отвечает этим основным требованиям, поэтому и относится к наиболее часто применяемым молекулам в педиатрической практике.

Дискутабельным остается вопрос самостоятельного применения препаратов на основе данной молекулы родителями для снижения температуры у детей при острых респираторных заболеваниях, ведь бытует мнение относительно негативного влияния снижения температуры на иммунную защиту больного. В начале пандемии COVID-19 вообще поднимался вопрос о негативном влиянии снижения температуры ибупрофеном на прогноз заболевания, вызванного вирусом Sars-Cov-2.

Именно вопросам оценки соотношения «польза — риск» для молекулы ибупрофена посвящен этот литературный обзор.

Длительный опыт широкого использования, численные исследования, систематические обзоры и метаанализы доказывают безопасность, эффективность и хорошую переносимость ибупрофена в сравнении с другими, в том числе безрецептурными анальгетиками. Текущие исследования демонстрируют, что его прием может выходить далеко за пределы привычного купирования боли и лихорадки при распространенных клинических ситуациях у детей. Ибупрофен не только безопасен для детей в стандартных дозировках, но также является намного более безопасным во время случайной или умышленной передозировки по сравнению с другими анальгетиками, которые могут оказаться смертельными при неправильном использовании. Таким образом, общее соотношение «польза — риск» при применении ибупрофена для контроля боли и лихорадки у детей остается позитивным.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** дети, жаропонижающие препараты, обезболивающие препараты, эффективность, безопасность, ибупрофен.

Ібупрофен, поряд з парацетамолом, є препаратом вибору для зниження температури та знеболювання в дітей і відноситься до ліків, які в більшості країн світу, зокрема в Україні, продаються без рецепта та можуть застосовуватися пацієнтами вдома без огляду лікаря. Зрозуміло, що таке застосування передбачає наявність значних переваг над потенційними ризиками. Зокрема, важливою умовою «домашнього» використання медичних препаратів є швидкість дії, відсутність тяжких побічних ефектів, низька токсичність, добра сумісність з іншими ліками та широкий терапевтичний коридор. Ібупрофен відповідає цим основним вимогам, тому і належить до найчастіше застосовуваних молекул у педіатричній практиці. Але дискусії довкола раціональності та безпечності безрецептурного застосування препаратів ібупрофену в дітей тривають.

Дискутабельним залишається питання самостійного застосування препаратів на основі даної молекули батьками для зниження температури в дітей при гострих респираторних захворюваннях, адже існує думка щодо негативного впливу зниження температури на імунний захист хворого. На початку пандемії COVID-19 взагалі піднімалося питання про негативний вплив зниження температури ібупрофеном на прогноз захворювання, що викликає вірус Sars-Cov-2.

Саме питанням оцінки співвідношення «користь — ризик» для молекули ібупрофену присвячений цей літературний огляд.

Ібупрофен був представлений у Великій Британії у 1966 р. і став першим препаратом серед нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), дозволеним для застосування без призначення лікаря в цій країні у 1983 р.,

а роком пізніше — у США [98]. До листа препаратів для безрецептурного продажу він потрапив у 1996 р., а в цей час є «золотим стандартом» для порівняння в проведенні клінічних випробувань нових НПЗЗ [12,98].

Крім аналізу досвіду тривалого застосування ібупрофену в терапевтичній практиці, його низька токсичність навіть у разі випадкового передозування підтверджена низкою досліджень [45,93].

На сьогодні ібупрофен є найчастіше використовуваним знеболювальним і жарознижувальним засобом у дітей у всьому світі [30,34,74,92,121,128].

Молекула ібупрофену є похідною від пропіонової кислоти та належить до неселективних НПЗЗ з добре відомими протизапальними, знеболювальними та жарознижувальними властивостями [27]. На додаток препарат має антитромбоцитарні властивості [1,49,55]. У рекомендованих дозах ібупрофен забезпечує швидшу, ефективнішу і тривалішу дію анальгезії, ніж аспірин або парацетамол [12]. Є окремі дослідження, які дають змогу стверджувати, що при гострих больових симптомах ібупрофен забезпечує знеболювання, зіставне зі звичайними початковими дозами наркотиків [104], але при цьому не створює ризику відносного пригнічення дихання, розвитку залежності, а також мінімально впливає на активність центральної нервової системи [122].

Найпоширенішими показаннями до застосування ібупрофену в педіатрії є застуда або грип, біль у горлі, головний біль [77], а також більш рідкісні стани, як то хвороба Кавасаки, ювенільний ідіопатичний артрит тощо [26].

Гострий біль і лихоманка в дітей виникають переважно під час інфекційних захворювань або

після операції [138], що стає приводом для короткочасного застосування ібупрофену як в умовах лікарні, так і вдома. Крім того, препарат часто застосовують для лікування головного та зубного болю, міалгії або розтягнення в дітей старшого віку [4,28]. Антибіотикотерапія незначно впливає на інтенсивність болю протягом перших 24 год [138]. Якщо дитина отримує антибіотики для лікування бактеріальної інфекції, вона може одночасно отримувати ібупрофен за вираженого больового синдрому або запалення до настання клінічного ефекту від антибактеріальної терапії на період від 1 до 7 діб [138]. Препарат також часто застосовують для контролю менструального болю в дівчаток-підлітків і молодих жінок [99].

Для полегшення більшості з наведених станів медичні препарати застосовуються в домашніх умовах і не завжди потребують огляду та призначень лікаря, що зумовлює доцільність безрецептурного продажу ібупрофену. Можливість останнього базується на відомостях, що ібупрофен є найменш токсичним серед НПЗЗ, рідко пов'язаний зі смертю від випадкового або навмисного застосування всередину або з серйозними побічними реакціями [18,99].

Клінічні випробування ібупрофену показали, що ібупрофен ефективний як жарознижувальний засіб у дітей та немовлят у дозі 7,5 мг/кг [7]. Зазвичай для протизапальних ефектів застосовують вищі дози НПЗЗ [104]. Зокрема, клінічно існує чітка диференціація між дозами ібупрофену, необхідними для знеболювання, і протизапальною дією [98]. У разі більш високих доз основні ефекти є наслідком інгібування активності ЦОГ-2 і, певною мірою, ЦОГ-1 [98].

Дослідження у Великій Британії, в якому вивчали режими та дози НПЗЗ, що призначають дітям віком від 2 до 11 років, показало, що порівняно з дорослими педіатричні пацієнти отримують менше і/або неправильно дозують анальгетики [112]. Це підкреслює необхідність ретельного вибору дозування в разі призначення ліків дітям, адже, якщо нехтувати адекватною профілактикою болю під час одного болючого втручання, це призводить до підвищення вимог до знеболювання, збільшення стресу, а також збільшує шанси на невдале знеболювання та седацію в наступних втручаннях [138].

**Жарознижувальна дія ібупрофену.** Огляд окремих досліджень, проведених ще наприкін-

ці ХХ ст., показав, що ібупрофен є ефективним жарознижувальним засобом у дітей, ефективність якого значно вища за таку в парацетамолу за вираженістю, швидкістю настання і тривалістю. Застосування суспензії ібупрофену в дозі 10 мг/кг у дітей з високою температурою (близько 39°C) приводить до максимального зниження температури в середньому на 2°C. Таке дозування дає виражену жарознижувальну ефективність порівняно з дозуванням 5 мг/кг. Ступінь зниження температури значно зменшується в разі дозування ібупрофену нижче 5 мг/кг.

Так, відкрите багатоцентрове дослідження [91] проводили в умовах стаціонару за участю 351 дитини віком від 6 місяців до 15 років з температурою від 38,5°C до 40,5°C для оцінювання безпечності, ефективності та швидкості дії дитячої суспензії ібупрофену у лікуванні гарячки. Дві дози ібупрофену 10 мг/кг вводили з 6-годинним інтервалом. Жарознижувальна ефективність була ранньою і вираженою, за 15 хв після початкової дози, а зниження температури було регулярним і зберігалось після кожної дози до 12 год. Обмежена кількість небажаних побічних ефектів, які спостерігалися, добре корелювала з уже встановленою хорошою переносимістю ібупрофену. Результати дослідження підтвердили задовільну прийнятність, а також якість співвідношення «ефективність – переносимість» педіатричної суспензії ібупрофену як монотерапії першого ряду для лікування лихоманки в дітей.

Рандомізоване, подвійне сліпе, паралельне дослідження порівняльної жарознижувальної ефективності суспензії ібупрофену (5–10 мг/кг) та ацетамінофену (10–15 мг/кг) проводили на 118 дітях віком від 6 місяців до 8 років з фебрильною температурою [21]. Лихоманка знижалася швидше у групі ібупрофену порівняно з парацетамолом ( $p < 0,001$ ). Середнє максимальне зниження температури було також більшим для ібупрофену, ніж для парацетамолу ( $p = 0,01$ ), причому ця тенденція була більш вираженою при надмірному збільшенні температури ( $p < 0,001$ ). Зниження гарячки тривало значно довше в групі ібупрофену: 87,9% пацієнтів цієї групи утримували досягнуті показники температури протягом 4 год проти 23,3% дітей у групі парацетамолу ( $p < 0,001$ ). За 6 год потому утримували зниження температури 69% пацієнтів у групі ібупрофену проти 6,7% пацієнтів у групі парацетамолу ( $p < 0,001$ ).

У рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо контрольованому, паралельному дослідженні J.T. Wilson та співавт. у 1991 р. порівнювали ефективність пероральної суспензії ібупрофену в дозах 5 мг/кг і 10 мг/кг з пероральною суспензією парацетамолу 12,5 мг/кг у 178 дітей віком від 3 місяців до 12 років з фебрильною температурою. Серед них 54 дитини отримували парацетамол, 49 — ібупрофен у дозі 5 мг/кг, 50 — ібупрофен у дозі 10 мг/кг, 25 — плацебо [135]. Усі методи лікування були ефективнішими за плацебо ( $p < 0,05$ ). Ібупрофен у дозі 10 мг/кг був ефективнішим за дозу 5 мг/кг і парацетамол 12,5 мг/кг, до того ж мав найдовшу жарознижувальну дію. Діти віком до 6 років та діти з початковою температурою вище  $38,8^{\circ}\text{C}$  мали найкращу відповідь на лікування.

Подібні результати отримані в результаті рандомізованого, подвійного сліпого, паралельного групового дослідження J. Sidler та співавт. у 1990 р. на 89 дітях віком від 5 місяців до 13 років з гарячкою [109]. Це дослідження показало, що ібупрофен у дозах 7 мг/кг і 10 мг/кг є ефективнішим за парацетамол у дозі 10 мг/кг як жарознижувальний засіб у маленьких дітей; крім того, ібупрофен у дозі 10 мг/кг дає змогу досягти найшвидшого зниження температури та поліпшити загальний клінічний стан. У цілому переносимість усіх видів лікування оцінена як хороша.

Наприкінці ХХ ст. в США W. Thoden та J. Vornhofen (2000) проводили рандомізоване відкрите паралельне дослідження для порівняння жарознижувальної ефективності одноразової дози суспензії ібупрофену 7,5 мг/кг або парацетамолу (ацетамінофену) 12,5 мг/кг [117]. Досліджували 160 дітей віком від 6 місяців до 11 років; з них 78 дітей отримували лікування ібупрофеном, а 82 — парацетамолом. Температуру контролювали протягом 8 год після застосування препарату. Результати дослідження показали, що без рецепта доза суспензії ібупрофену 7,5 мг/кг забезпечує більш виражений жарознижувальний ефект, зі швидшим початком і тривалістю зниження температури, ніж доза суспензії парацетамолу 12,5 мг/кг. Обидва способи лікування добре переносилися, не повідомлялося про небажані реакції.

Жарознижувальну ефективність різних доз суспензії ібупрофену порівняно з парацетамолом у дітей дошкільного та шкільного віку вивчали також P.D. Walson та співавт. (1989, 1992); M.C. Nahata та співавт. (1992); R.E. Kauf-

man та співавт. (1992); E. Autret—Leca та співавт. (1994); F. Vauzelle—Kervroedan та співавт. (1997); R. Eccles (2006) [4,31,61,82,127,132,133].

У всіх дослідженнях ібупрофен викликав значне зниження температури раніше, забезпечував більш виражений і тривалий жарознижувальний ефект, ніж парацетамол. Ефективність ібупрофену носила дозозалежний характер. У більшості досліджень не виявлено жодних побічних реакцій або їх частота була зіставною з плацебо.

У науковій літературі є дослідження ефективності ібупрофену та аспірину. Так, ефективність зниження температури та вплив на самопочуття ібупрофену (7,5 мг/кг на одне застосування) порівняно з аспірином (10 мг/кг на одне застосування) та парацетамолом (10 мг/кг на дозу) вивчали на великій когорті дітей з гарячкою (351 дитина віком від 6 до 24 місяців) у відкритому рандомізованому дослідженні з трьома паралельними групами E. Autret—Leca та співавт. (1997 р.) [5]. Ефективність ібупрофену була кращою за ефективність аспірину або парацетамолу. Незважаючи на порівняно більшу кількість небажаних реакцій, показники комфорту були суттєво вищими на користь ібупрофену за 6 год після першої дози лікування.

Також порівнювали ефективність ібупрофену в дозі 6 мг/кг з аспірином 10 мг/кг у популяції 96 дітей віком від 2 місяців до 12 років з фебрильною температурою в рандомізованому, подвійному сліпому, паралельному груповому дослідженні G. Heremans та співавт. [52]. Обидва препарати були ефективними в зниженні температури порівняно з базовою оцінкою ( $p < 0,001$ ) і не було різниці між вибірками за ступенем, швидкістю або тривалістю зниження температури. 10 дітей, які отримували аспірин, та 14 осіб, які отримували ібупрофен, потребували другої дози для зниження температури. Під час дослідження не зареєстровано жодних побічних реакцій.

До 15 досліджень ібупрофену залучали дітей віком до 6 місяців. У 6 дослідженнях вивчали насамперед ефективність (Y.M. Joshi та співавт. (1990); J.T. Wilson та співавт. (1991); S.A. Thomson та M.A. Goulder (1995); Дж. Макінтайр та Д. Халл (1996); G. Heremans та співавт. (1988) та G. Wilson та співавт. (1984)) [52,58,75,119,134,135]. У 2 дослідженнях вивчали фармакокінетичні властивості та деякі дані про ефективність [17,61], ще у 2 великих популяційних дослідженнях — без-

печіність [57,61,71]. Крім того, у 4 дослідженнях патентної артеріальної протоки вивчали безпечність у недоношених дітей (А. Varvarigou та співавт., 1996; В. Van Overmeire та співавт., 1997; Н.В. Раджу та співавт., 2000 та С. Dani та співавт., 2000) [23,100,124,126]. J. Diez—Domingo та співавт. (1998) досліджували переносимість у дітей віком 3, 5 і 7 місяців [26]. У дослідженні ефективності чітко показали переваги ібупрофену, однак зазвичай окремий аналіз даних дітей віком до 6 місяців не проводили.

Метаболічна ферментна система цитохрому Р450 дозріває до рівня дорослих у віці від 2 до 3 місяців. М.С. Nahata та співавт. (1991), R.E. Kauffman та співавт. (1992) у дослідженнях дійшли висновку, що вік незначно впливає на фармакокінетику ібупрофену [61,81]. Тому ефективність і безпечність ібупрофену в дітей віком від 3 до 6 місяців подібні до безпечності та ефективності в дітей віком від 6 місяців.

Уже на початку ХХІ ст. у рандомізованому, подвійному сліпому дослідженні вивчали ефект ібупрофену та парацетамолу як допоміжних жарознижувальних засобів при тривалій лихоманці, пов'язаній з неускладненим черевним тифом, у популяції 80 дітей В'єтнаму віком від 2 до 14 років [129]. Усіх суб'єктів лікували офлоксацином протягом 7 діб, але також і сиропом парацетамолу 12 мг/кг або ібупрофену 10 мг/кг кожні 6 год. Зниження температури відбувалося швидше, тривалість і тяжкість лихоманки була значно меншою після лікування ібупрофеном порівняно з парацетамолом. У групі ібупрофену повідомляли про 13 суб'єктів з можливими побічними ефектами порівняно з 7 особами в групі лікування парацетамолом; однак різниця порівняно з лікуванням парацетамолом не була суттєвою.

У відкритому, багатоцентровому, рандомізованому дослідженні [26] вивчали ефективність пероральної суспензії ібупрофену як профілактичного засобу для зменшення побічних ефектів вакцини проти поліомієліту, дифтерії, правця і кашлюка (АКДП) у популяції 256 дітей. Кожна дитина, якій призначали вакцинацію АКДП у 3, 5, 7 місяців, була рандомізована для отримання або ібупрофену для профілактики (20 мг/кг на добу у 3 застосування протягом 24 год, перша доза одночасно з кожною вакциною), або ібупрофену для лікування в дозі 7,5 мг/кг у разі побічних реакцій після вакцинації (контрольна група). У тих дітей, які отримували ібупрофен як профілактичну терапію, температура в прямій кишці була такою ж, як

і в тих, хто отримував ібупрофен для лікування побічних реакцій після щеплень. Але профілактичне застосування ібупрофену ефективніше зменшувало запальні реакції та місцевий біль порівняно із застосуванням цього препарату для лікування після їх розвитку. До того ж профілактичне застосування ібупрофену значно зменшувало частоту незвичайного плачу ( $p < 0,05$ ) та сонливості ( $p < 0,05$ ) після першої вакцинації порівняно з контрольною групою.

Ефективність ібупрофену в лікуванні післявакцинальної лихоманки також вивчали у відкритому, багатоцентровому дослідженні S.A. Thomson та M.A. Goulder (1995) [119]. Застосовували пероральну суспензію ібупрофену в дозі 20 мг/кг/добу протягом 3 діб. До дослідження залучали 110 дітей віком від 2 місяців до 2 років; з них більшість були віком менше 6 місяців (91/110, 82,7%). За 6 год після першої дози ібупрофену у 43% пацієнтів ректальна температура була нижчою за 38°C, після застосування остаточної дози цей показник зріс до 77%.

R.E. Kauffman та співавт. у 1992 р. проводили дослідження для визначення впливу віку на фармакокінетику ібупрофену в дозі 8 мг/кг та оцінювання його жарознижувальної ефективності в 49 дітей віком від 3 місяців до 10 років [61]. Максимальне зниження температури становило 2,3°C з тривалістю 310 хв. Порівняно з дітьми старшого віку (від 6 років) молодші діти (12 місяців) раніше досягали жарознижувального порогу ( $p = 0,0007$ ), мали швидше зниження температури ( $p = 0,0001$ ). Автори висунули версію, що ця різниця пояснюється більшою відносною поверхнею тіла в дітей молодшого віку, що дає змогу ефективніше розсіювати тепло, а також швидшою реакцією на жарознижувальну дію гіпоталамусу.

Отже, відкриті і контрольовані педіатричні дослідження довели, що ібупрофен є ефективним жарознижувальним засобом у дітей віком від 2 міс. У порівняльних дослідженнях пероральні дози ібупрофену 5–10 мг/кг були принаймні такими ж ефективними для зниження температури, як аспірин у дозі 10 мг/кг або парацетамол у дозі 8–12,5 мг/кг, а частина досліджень показала, що жарознижувальна ефективність ібупрофену значно вища за таку в парацетамолу за величиною ефекту, швидкістю настання та тривалістю.

### **Ібупрофен як знеболювальний засіб**

Чисельні дослідження присвячені застосуванню ібупрофену для знеболювання. Хоча

в цілому парацетамол та ібупрофен у дослідженнях показали подібну терапевтичну ефективність [97], завдяки периферійній протизапальній дії ібупрофен є ефективнішим за парацетамол (ацетамінофен), якщо біль пов'язаний із запаленням, таким як біль від прорізування зубів [28,97]. Зазвичай побічні реакції є незначними та поправними після припинення медикаментозної терапії. Про смертельні випадки від застосування ібупрофену зі знеболювальною метою не повідомлялося, не потрібна була госпіталізація або екстрена медична допомога [97].

У 2010 р. С.А. Pierce та В. Voss проводили метааналіз та якісний огляд 85 досліджень, в яких безпосередньо порівнювали ібупрофен з ацетамінофеном. Здебільшого ібупрофен був ефективнішим за ацетамінофен у лікуванні болю та лихоманки як дітей, так і дорослих. Підтверджені дані про зникнення болю в дорослих та дітей за 2 год після застосування дози препарату, при цьому ібупрофен суттєво не відрізнявся від парацетамолу за частотою побічних ефектів [95].

Результати іншого систематичного огляду, в якому оцінювали ефективність і безпечність ацетамінофену та ібупрофену у 186 дітей віком до 18 років, показали, що одноразові дози ібупрофену (4–10 мг/кг) та ацетамінофену (7–15 мг/кг) мають подібні результати. Ібупрофен у дозі 5–10 мг/кг був ефективнішим жарознижувальним засобом, ніж ацетамінофен у дозі 10–15 мг/кг за 2, 4 і 6 год після застосування [94].

У 2003 р. відоме дослідження PAIN (Paracetamol, Aspirin, Ibuprofen New tolerability), яке за дизайном було сліпим рандомізованим порівнянням переносимості безрецептурних анальгетиків у лікуванні поширених типів гострого болю, показало, що низькі дози ібупрофену так само ефективні, як аспірин і парацетамол за показаннями, що зазвичай лікують безрецептурними препаратами, і асоціюються з найменшим ризиком токсичності для шлунково-кишкового тракту будь-якого препарату з НПЗЗ [77]. Водночас навіть низькі дози аспірину асоціюються зі значним ризиком ураження шлунково-кишкового тракту.

Також вивчали застосування ібупрофену для зниження інтенсивності болю різного генезу. Так, у 2007 р. оприлюднили результати дослідження знеболювання при розміщенні та встановленні ортодонтичних апаратів, що

вказували на оптимізацію ортодонтичної допомоги за ефективного усунення болю [16].

Багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження G. Gazal та I.C. Mackie (2007), проведене на 159 пацієнтах віком від 12 до 16 років, які відвідували 3 ортодонтичні клініки для планового ортодонтичного лікування, показало, що застосування перорального ібупрофену окремо (5 мг/кг) або в комбінації з парацетамолом (15/5 мг/кг, або 20/5 мг/кг) для післяопераційної анальгезії в дітей (n=201), яким видаляли зуби, ефективніше за застосування лише перорального парацетамолу (15 мг/кг) [37].

Дані проспективного дослідження М.К. Bernhardt та співавт. (2001 р.) на ортодонтичних пацієнтах віком від 9 до 17 років показали, що ібупрофен, застосований за 60 хв до встановлення сепаратора, зменшує біль за 2 год і перед сном після лікування. Починаючи з 2-ї доби, спостерігали тенденцію, що пацієнти, які застосовують як профілактичні, так і післяопераційні дози ібупрофену, мають нижчі показники болю порівняно з тими, які отримують ібупрофен тільки післяопераційно [13].

Плацебо контрольоване, рандомізоване, багатоцентрове дослідження R.L. Bradley та співавт. у 2007 р. на 159 пацієнтах віком від 12 до 16 років, які відвідували рутинне ортодонтичне лікування, також виявило, що поєднання передопераційного та післяопераційного ібупрофену ефективніше за застосування парацетамолу для купірування ортодонтичного болю [16].

Стоматологічні проблеми в дітей взагалі часто потребують застосування знеболювальних засобів, адже спричиняються запаленням ротових і зубних тканин унаслідок таких факторів, як інфекція і травма після операції [48]. Доопераційне застосування пероральних анальгетиків зменшує біль під час і після різних стоматологічних процедур. Так, проспективне, плацебо контрольоване, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження О. Baugin та співавт. (2011) показало, що незалежно від віку, маси тіла, статі дитини та кількості видалених зубів превентивне застосування ібупрофену дає нижчі показники болю порівняно з плацебо (p<0,05) та парацетамолом за 15 хв (p<0,001) і протягом усього 4-годинного (p<0,009) періоду. Досліджувана популяція включала дітей віком від 6 до 12 років, яким видаляли моляр нижньощелепного зуба [12].

У порівняльних дослідженнях більш потужну знеболювальну дію показали тільки опіоїди,

але їх профіль безпечності страждав за рахунок значних побічних ефектів [48].

Ще одним приводом для застосування знеболювальних препаратів у дитячому віці є травми опорно-рухового апарату та ушкодження м'яких тканин. Недостатня увага зменшенню больових відчуттів, у тому числі під час надання медичної допомоги, особливо серед зовсім маленьких дітей, може мати негативні наслідки. Сучасні дані свідчать, що ібупрофен принаймні настільки ж ефективний, як ацетамінофен-кодеїн та чистий кодеїн. При цьому ібупрофен має кращий профіль безпечності, що важливо для педіатричної практики [2].

Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження еквівалентності порівнювало анальгетичну ефективність ацетамінофен-кодеїну ( $n=32$ ; 1 мг/кг у вигляді кодеїну, максимум 60 мг) з ібупрофеном ( $n=34$ ; 10 мг/кг, максимум 400 мг) у дітей віком від 5 до 17 років з гострим травматичним болем у кінцівках. Зміни показників болю за аналоговою шкалою кольору (CAS) на початковому рівні та за 40 хв після застосування ліків показали, що обидва засоби забезпечують вимірюване знеболювання. Пацієнти переносять їх добре, з невеликою кількістю невдач у лікуванні та мінімальною кількістю небажаних реакцій [35].

Так, проспективне, рандомізоване, подвійне сліпе клінічне випробування, яке порівнювало ефективність оксикодону, ібупрофену та їх комбінації в дітей віком від 6 до 18 років, показало, що всі препарати забезпечують ефективне знеболювання при ортопедичних травмах легкого і середнього ступеня тяжкості в дітей. Зроблено висновок, що можна вводити лише оксикодон або ібупрофен, що дає змогу уникнути збільшення небажаних реакцій при одночасному застосуванні [65].

Інший аналіз 300 дітей віком від 6 до 17 років, які випадково були розподілені на 3 групи та отримували ацетамінофен (15 мг/кг), ібупрофен (10 мг/кг) або кодеїн (1 мг/кг) перорально для знеболювання при травмі опорно-рухового апарату, що сталася протягом 48 год до госпіталізації у відділення невідкладної допомоги, показав, що в пацієнтів у групі ібупрофену значно краще поліпшуються показники болю, ніж у групах з кодеїном та ацетамінофеном, за 60 хв після застосування препаратів ( $p=0,001$  для всіх), а також більше пацієнтів у групі ібупрофену мають адекватне знеболювання [20].

Ібупрофен принаймні так само ефективний, як парацетамол з кодеїном для амбулаторного

знеболювання дітей з переломами рук, за даними рандомізованого, подвійного сліпого, клінічного випробування в дітей віком від 4 до 18 років протягом перших 3 діб після виписки з відділення невідкладної допомоги. При цьому діти, які застосовують ібупрофен, мають кращі функціональні результати та значно меншу кількість побічних ефектів [29].

Проведені дослідження дають підстави вважати ібупрофен препаратом першої лінії для купірування легкого і помірного ортопедичного болю, а також для знеболювання в стоматології в пацієнтів дитячого віку.

#### **Симптоматичне лікування грипу та застуди.**

Симптоми застуди та грипу зазвичай проходять без лікування, їх вважають несерйозними й такими, що самі зникають. Але багато пацієнтів із симптомами гострого респіраторного захворювання застосовують безрецептурні препарати для полегшення болю або покращення самопочуття. Найчастіше з цією метою використовують парацетамол та ібупрофен, а в дорослих — аспірин [76]. Запальна природа симптомів респіраторної інфекції в поєднанні з іноді сильним болем у тілі, з точки зору ефективності та безпечності, дають змогу відносити ібупрофен до препаратів вибору [39,80,89,114]. Порівняльні дослідження показали, що ібупрофен переноситься так само добре, як і парацетамол, і набагато краще за аспірин при ангіні та симптомах застуди / грипу [12,76]. Крім того, біль при гострому респіраторному захворюванні зазвичай поєднується з підвищенням температури, а застосування таких препаратів, як ібупрофен і парацетамол, забезпечує водночас знеболювання та зниження температури [95]. Використання знеболювальних засобів під час епізоду гострого респіраторного захворювання також знижує ризики невиправданого призначення антибіотиків з огляду на переважно вірусну етіологію захворювань [89].

Так, 3 рандомізовані, контрольовані дослідження за участю дорослих ( $n=346$ ) та 2 — за участю дитячого населення ( $n=347$ ), до яких залучали пацієнтів з фарингітом, показали, що застосування ібупрофену в дозі 400 мг 3 рази на добу (10 мг/кг у дітей) забезпечували вищу ефективність, ніж 1000 мг ацетамінофену 3 рази на добу (15 мг/кг у дітей) [95].

Подвійне сліпе, плацебо контрольоване, паралельне групове дослідження, в якому порівнювали застосування 10 мг/кг ібупрофену та 15 мг/кг ацетамінофену із плацебо в дітей віком від 2 до 12 років з гострим тонзиліфарин-

гітом, показало, що ібупрофен є ефективним безпечним засобом у дітей. Ібупрофен та ацетамінофен значно ефективніші порівняно з плацебо, за оцінками дітей, батьків і педіатрів ( $p < 0,05$ ). Не виявлено жодних неприємних явищ, пов'язаних з лікуванням [105].

В іншому рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо контрольованому, паралельному дослідженні [118] також порівнювали ефективність суспензії ібупрофену в дозі 10 мг/кг та парацетамолу в дозі 15 мг/кг проти плацебо в дітей віком від 2 до 12 років з помірним або сильним болем у горлі. Обидва препарати також показали значну ефективність порівняно з плацебо щодо зниження температури та полегшення болю в горлі дітей. Повідомлялося про 4 небажані реакції, усі легкого ступеня тяжкості.

L. Vertin та співавт. (1991) у багатоцентровому дослідженні показали, що ібупрофен у поєднанні з антибіотикотерапією є ефективним і добре переноситься за умови призначення короткими курсами для лікування болю, пов'язаного з гострим тонзилітом і фарингітом [14]. Ібупрофен вводили перорально в дозі 10 мг/кг 3 рази на добу протягом 48 год. Усі пацієнти отримували феноксиметилпеніцилін протягом 7 діб. Інтенсивність болю зменшувалася швидко та спонтанно протягом перших 48 год терапії у 80% дітей, які отримували ібупрофен, порівняно з 70,5% та 55% дітей, які отримували ацетамінофен та плацебо відповідно. Біль під час ковтання повністю усунувся у 76%, 64% і 43% дітей, які отримували ібупрофен, ацетамінофен і плацебо відповідно. Різниця між ібупрофеном та плацебо була статистично значущою для обох типів болю ( $p < 0,01$ ), але не була суттєвою для ібупрофену порівняно з ацетамінофеном. Водночас у дітей на тлі застосування ібупрофену та парацетамолу поліпшувалася якість сну. Різниця між групами лікування ібупрофеном та ацетамінофеном на 2-гу добу була статистично значущою для ректальної температури, яка була значно нижчою у групі ібупрофену, ніж у групі плацебо ( $p < 0,01$ ). У цьому дослідженні 12 дітей мали легкі побічні ефекти, які не слугували причиною для припинення лікування [14].

Ще одне подвійне сліпе, багатоцентрове, рандомізоване дослідження дітей із застудними захворюваннями та середнім отитом (L. Vertin та співавт., 1996) показало протизапальну дію ібупрофену (10 мг/кг, тричі на добу) на барабанну перетинку, починаючи

з 2-ї доби застосування, і значний позитивний вплив на оталгію в дітей, які отримували ібупрофен у поєднанні з антибіотиками, порівняно з дітьми, які отримували тільки антибіотики. До того ацетамінофен у поєднанні з антибіотиками не забезпечував значного полегшення від оталгії [15].

Аналогічні результати щодо ефективності застосування одноразової дози суспензії ібупрофену 10 мг/кг, ацетамінофену 15 мг/кг порівняно з плацебо в дітей віком від 3,8 до 12,5 року з болем у горлі, пов'язаним з інфекцією верхніх дихальних шляхів, отримав В.Р. Paul (1990) у подвійному сліпому, рандомізованому дослідженні з паралельною групою [90]. Ефективність ібупрофену та ацетамінофену була як статистично, так і клінічно значущою від 2 до 5 год після застосування дози порівняно з плацебо з точки зору знеболювання.

Отже, незважаючи на те, що застосування ібупрофену та ацетамінофену не є обов'язковим у лікуванні гострого респіраторного захворювання з помірним підвищенням температури, він може бути корисним для зменшення болю в горлі та вусі дітей. Попри побоювання щодо потенційного негативного впливу зниження температури на імунну відповідь, немає доказів погіршення перебігу основного захворювання та подовження термінів одужання в дітей на тлі застосування цих препаратів, проте дані досліджень свідчать на користь поліпшення самопочуття дітей та зниження емоційної напруги батьків під час епізоду гострого респіраторного захворювання.

### **Ібупрофен у лікуванні головного болю та мігрені**

Мігрень є невизнаною проблемою дитячого віку. Попри відому високу частоту скарг дітей шкільного віку на головний біль, його часто пов'язують з такими причинами, як синусити або емоційні розлади [74]. Поширеність мігренозного головного болю неухильно зростає з віком і серед підлітків частіше зустрічається у представників жіночої статі [74]. Вважається, що середній вік початку мігрені зазвичай становить 5–7 років, але небагато дітей отримують діагноз у цьому віці [54,74]. Інтенсивний головний біль у дітей та підлітків іноді навіть стає причиною звернення до відділень невідкладної допомоги [131]. Мігренозний головний біль часто призводить до пропуску шкільних занять, до втрати продуктивності роботи і навіть до відвідування роботи батьками [109]. Мігрень, головний біль напруги та неспецифіч-



ний періодичний головний біль знижують загальні показники якості життя дітей, подібно до пацієнтів з онкологічними та ревматоїдними захворюваннями, а показники щодо функціонування у школі та емоційного функціонування є навіть гіршими, ніж у дітей з онкологічною та ревматоїдною патологією [54].

Пошук ефективного лікування мігрені залишається вкрай складним завданням як у дітей, так і в дорослого населення. Однак більшість дослідників погоджується, що стартовою терапією в дітей має бути ібупрофен [54,86,131].

Проспективне, подвійне сліпе, плацебо контрольоване, рандомізоване дослідження в паралельних групах із залученням дітей віком від 6 до 12 років із мігренню, проведене D.W. Lewis та співавт. (2002), показало, що одноразова доза ібупрофену 7,5 мг/кг є ефективною для полегшення болю в гострому лікуванні дитячої мігрені [73]. В іншому подвійному сліпому, рандомізованому, плацебо контрольованому, перехресному дослідженні ібупрофен у дозі 10 мг/кг виявив удвічі вищу ймовірність, ніж парацетамол у дозі 15 мг/кг, припинити мігрень протягом 2 год у дітей віком від 4,0 до 15,8 року [46]. Про побічні ефекти повідомлялося у 8 з 81 пацієнтів, які отримували ібупрофен, у 4 з 84, які отримували парацетамол, і у 9 з 81, які отримували плацебо, без суттєвої статистичної різниці між методами лікування, але інтенсивність цих побічних ефектів не описана.

Систематичний огляд для опису та оцінки доказів контрольованого, рандомізованого дослідження (n=10) щодо ефективності та переносимості симптоматичного лікування мігрені в дітей (<18 років) показав, що ацетамінофен та ібупрофен значно зменшують головний біль порівняно з плацебо. Суттєвих відмінностей щодо ефективності між ацетамінофеном та ібупрофеном не встановлено [22].

D.W. Lewis та співавт. (2005) запропонували, що прості знеболювальні засоби, такі як ібупрофен (7,5–10 мг/кг) та ацетамінофен

(15 мг/кг), мають бути доступні в школі, а діти повинні бути навчені запитувати про ліки як тільки починається головний біль.

Зведені дані метааналізу всіх 11 кваліфікованих і включених контрольованих, рандомізованих досліджень щодо фармакологічного лікування дітей та підлітків з мігренозним головним болем показали, що лише ібупрофен і суматриптан значно ефективніші за плацебо в терапії головного болю [110].

Ретроспективний огляд у Канаді від L.P. Richer та співавт. (2010) показав, що анальгетики, які вводяться перорально (ацетамінофен та ібупрофен), найчастіше призначаються проти мігрені пацієнтам віком від 5 до 17 років [101]. Найчастіше в рекомендаціях з лікування мігрені зустрічаються ібупрофен (45,7%), ацетамінофен (17,2%) та інші НПЗЗ (10,8%).

І на сьогодні ібупрофен залишається препаратом вибору та першої лінії в більшості рекомендацій для лікування головного болю та мігрені в дітей.

Тривалий досвід широкого застосування, чисельні дослідження, систематичні огляди та метааналізи доводять безпечність, ефективність і добру переносимість ібупрофену порівняно з іншими, у тому числі безрецептурними анальгетиками. Поточні дослідження показують, що його застосування може виходити далеко за межі звичного купірування болю та лихоманки при поширених клінічних ситуаціях у дітей. Ібупрофен не тільки безпечний для дітей у стандартних дозуваннях, але також є набагато безпечнішим під час випадкового або навмисного передозування порівняно з іншими анальгетиками, які можуть виявитися смертельними в разі неправильного застосування. Таким чином, загальне співвідношення «користь — ризик» у разі застосування ібупрофену для контролю болю та лихоманки в дітей залишається позитивним.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Adams SS, McCullough MF and Nicholson JS. (1969). The pharmacological properties of ibuprofen, an anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agent. Arch Int Pharmacodyn Ther 178(1): 115–129.
2. Ali S, Drendel AL, Kircher J, Beno S. (2010, Jul). Pain management of musculoskeletal injuries in children: current state and future directions. Pediatr Emerg Care. 26(7):518–24; quiz 525–8.
3. Allan GM, Ivers N, Shevchuk Y. (2010, Aug). Treatment of pediatric fever: Are acetaminophen and ibuprofen equivalent? — Canadian Family Physician Journal. 56(8): 773. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shevchuk%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=20705883](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shevchuk%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20705883)
4. Autret-Leca E, Breart G, Jonville AP et al. (1994). Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. Eur J Clin Pharmacol; 46: 197–201.

5. Autret-Leca E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, Languilat G, Launois R. (1997). Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol.* 51(5):367-71.
6. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Muraige C, Jonville-Bera AP. (2007). *Therapie Mars*: Avril; 62 (2): 173-176.
7. Autret-Leca E. (2003, Apr). A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics. *Int J Clin Pract Suppl.* (135):9-12.
8. Autret-Leca E. (2002). Expert report on the clinical documentation of Nureflex 20 mg/ml in children from the age of 3 months. Ref Type: Report. URL: [https://www.google.com/search?q=Autret+Leca+E.+Expert+report+on+the+clinical+documentation+of+Nureflex%EF%83%A2+20+mg%2Fml+in+children+from+the+age+of+3+months&ei=0oZVYfaCO6mFwPA P3pu\\_2AQ&oq=Autret-Leca+E.+Expert+report+on+the+clinical+documentation+of+Nureflex%EF%83%A2+20+mg%2Fml+in+children+from+the+age+of+3+months&gs\\_lcp=Cgdnnd3Mtd2l6EANKBAhBGABQ\\_RZY\\_RZg2TdoAHACeCAAQCI AQCSAQCYAQCGAQHAAQE&sclient=gws-wiz&ved=0ahUKEwj2s4LEtKbzAhWpAhAIHd7ND0sQ4dUDCA4&uact=5](https://www.google.com/search?q=Autret+Leca+E.+Expert+report+on+the+clinical+documentation+of+Nureflex%EF%83%A2+20+mg%2Fml+in+children+from+the+age+of+3+months&ei=0oZVYfaCO6mFwPA P3pu_2AQ&oq=Autret-Leca+E.+Expert+report+on+the+clinical+documentation+of+Nureflex%EF%83%A2+20+mg%2Fml+in+children+from+the+age+of+3+months&gs_lcp=Cgdnnd3Mtd2l6EANKBAhBGABQ_RZY_RZg2TdoAHACeCAAQCI AQCSAQCYAQCGAQHAAQE&sclient=gws-wiz&ved=0ahUKEwj2s4LEtKbzAhWpAhAIHd7ND0sQ4dUDCA4&uact=5)
9. Bailey B, McManus BC. (2008, May). Treatment of children with migraine in the emergency department: a qualitative systematic review. *Pediatr Emerg Care.* 24(5):321-30.
10. Balottin U, Termine C. (2007, Apr). Recommendations for the management of migraine in paediatric patients. *Expert Opin Pharmacother.* 8(6):731-44.
11. Baygin O, Tuzuner T, Isik B, Kusgoz A, Tanriver M. (2011, Jul). Comparison of pre-emptive ibuprofen, paracetamol, and placebo administration in reducing post-operative pain in primary tooth extraction. *Int J Paediatr Dent.* 21(4):306-13. doi: 10.1111/j.1365-263X.2011.01124.x. Epub 2011 Apr 6.
12. Beaver WT. (2003, Apr). Review of the analgesic efficacy of ibuprofen. *Int J Clin Pract Suppl.* (135):13-7.
13. Bernhardt MK, Southard KA, Batterson KD, Logan HL, Baker KA, Jakobsen JR. (2001, Jul). The effect of preemptive and/or postoperative ibuprofen therapy for orthodontic pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 120(1):20-7.
14. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, Olive G. (1991, Nov). Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr.* 119(5):811-4.
15. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, Olive G, Guillot M, Marsac A, Debregeas B. (1996). A randomized, double-blind, multicentre, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fudam Clin Pharmacol.* 10(4):387-92.
16. Bradley RL, Ellis PE, Thomas P, Bellis H, Ireland AJ, Sandy JR. (2007, Oct). A randomized clinical trial comparing the efficacy of ibuprofen and paracetamol in the control of orthodontic pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 132(4):511-7.
17. Brown RD, Wilson JT, Kearns GL et al. (1992). Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. *J Clin Pharmacol;* 32: 231-241.
18. Bushra R, Aslam N. (2010, Jul). An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman Med J.* 25(3):155-1661.
19. Castelo-Branco C, Casals G, Haya J, Cancelo MJ, Manasanch J. (2004). Efficacy and safety of Ibuprofen arginine in the treatment of primary dysmenorrhoea. *Clin Drug Investig.* 24(7):385-93.
20. Clark E, Plint AC, Correll R, Gaboury I, Passi B. (2007, Mar). A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics* Volume 119; 3.
21. Czaykowski D, et al. (1994, Apr). Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in febrile children. *Pediatric Research,* 35; 4; Part 2; Abstr. 829.
22. Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. (2005, Aug). Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics.* 116(2):e295-302.
23. Dani C, Bertini G, Reali MF, Murru P, Fabris C, Vangi V, Rubaltelli FF. (2000). Prophylaxis of patent ductus arteriosus with ibuprofen in preterm infants. *Acta Paediatr.* 89(11): 1369-74.
24. Dawood MY, Khan-Dawood FS. (2007, Jan). Clinical efficacy and differential inhibition of menstrual fluid prostaglandin F2alpha in a randomized, double-blind, crossover treatment with placebo, acetaminophen, and ibuprofen in primary dysmenorrhoea. *Am J Obstet Gynecol.* 196(1):35.e1-5.
25. Debley JS, Carter ER, Gibson RL, Rosenfeld M, Redding GJ. (2005, Aug). The prevalence of ibuprofen-sensitive asthma in children: a randomized controlled bronchoprovocation challenge study. *J Pediatr.* 147(2):233-8.
26. Diez-Domingo J et al. (1998). Ibuprofen prophylaxis for adverse reactions to diphtheria-tetanus pertussis vaccination: a randomised trial. *Current Therapeutic Research.* 59(8): 579-588.
27. Dills R, Anderson LA, Pierce CA. (2012, Jan). The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pediatric patients. *Pharmacol Res.* 65(1): 5-8. Epub 2011 Sep 8.
28. Dlugosz CK, Chater RW, Engle JP. (2006, Sep-Oct). Appropriate use of nonprescription analgesics in pediatric patients. *Source College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, IL 60612, USA. J Pediatr Health Care.* 20(5):316-25; quiz 326-8.
29. Drendel AL, Gorelick MH, Weisman SJ, Lyon R, Brousseau DC, Kim MK. (2009, Oct). A randomized clinical trial of ibuprofen versus acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain. *Ann Emerg Med.* 54(4):553-60. Epub 2009 Aug 19.
30. Du Y, Ellert U, Zhuang W, Knopf H. (2012, Jul). Analgesic use in a national community sample of German children and adolescents. *Eur J Pain.* 16(6):934-43. doi: 0.1002/j.1532-2149.2011.00093.x. Epub 2011 Dec 23.
31. Eccles R. (2006, Aug). Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *J Clin Pharm Ther.* 31(4):309-19.
32. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. (2021). Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 17(8):501-514. doi:10.1038/s41582-021-00509-5
33. Evers S, Rahmann A, Kraemer C, Kurlemann G, Debus O, Husstedt IW, Frese A. (2006, Aug 8). Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. *Neurology.* 67(3):497-9. Epub 2006 Jun 14.
34. Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, Abildstrom SZ, Hansen ML, Schramm TK, Folke F, Sorensen R, Rasmussen JN, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C. (2008, Aug). The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 17(8):822-33.
35. Friday JH, Kanegaye JT, McCaslin I, Zheng A, Harley JR. (2009, Aug). Ibuprofen provides analgesia equivalent to acetaminophen-codeine in the treatment of acute pain in children with extremity injuries: a randomized clinical trial. *Acad Emerg Med.* 16(8):711-6. Epub 2009 Jul 14.
36. Frye R, Bailey J, Blevins AE. (2011, May). Clinical inquiries. Which treatments provide the most relief for pharyngitis pain? *J Fam Pract.* 60(5):293-4.

37. Gazal G, Mackie IC. (2007, May). 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.* 17(3):169–77.
38. Geraud G, Lanteri-Minet M, Lucas C, Valade D. (2004, Aug). French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin Ther.* 26(8):1305–18.
39. Grebe W, Ionescu E, Gold MS, Liu JM, Frank WO. (2003, Feb). A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled, parallel-group comparison of diclofenac-K and ibuprofen for the treatment of adults with influenza-like symptoms. *Clin Ther.* 25(2):444–58.
40. Giannini EH, Brewer EJ, Miller ML, Gibbs D, Passo MH, Hoyeraal HM, Bernstein B, Person DA, Fink CW, Sawyer LA. (1990). Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. J Pediatr.* 117: 645–652.
41. Gineyts E, Mo JA, Ko A et al. (2004). Effects of ibuprofen on molecular markers of cartilage and synovium turnover in patients with knee OA. *Ann Rheum Dis.* 63:857–861.
42. Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze J-C. (2002). Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very pre-term infants. *Lancet.* 359:1486–8.
43. Gregoire N, Gualano V, Geneteau A et al. (2004). Population pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in very premature neonates. *J Clin Pharmacol.* 44: 1114–1124.
44. Grimaldi-Bensouda L, Abenhaim L, Michaud L, Mouterde O, Jonville-Bera AP, Giraudeau B, David B, Autret-Leca E. (2010, Aug). Clinical features and risk factors for upper gastrointestinal bleeding in children: a case-crossover study. *Eur J Clin Pharmacol.* 66(8):831–7. Epub 2010 May 16.
45. Halpern SM, Fitzpatrick R, Volans GN. (1993). Ibuprofen toxicity. A review of adverse reactions and overdose. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 12(2):107–28.
46. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. (1997, Jan). Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology.* 48(1):103–7.
47. Hamilton JI, Evans SG, Bakshi M. (2020, Jun 15). Management of Fever in Infants and Young Children. *Am Fam Physician.* 101(12): 721–729.
48. Hargreaves K, Abbott PV. (2005, Dec). Drugs for pain management in dentistry. *Aust Dent J.* 50(4; Suppl 2):S14–22.
49. Hasiba U, Scranton PE, Lewis JH and Spero JA. (1980). Efficacy and safety of ibuprofen for hemophilic arthropathy. *Arch Intern Med.* 140:1583–1585.
50. Hassani A, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, De Blic J, Scheinmann P. (2008, Sep-Oct). Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. *Eur J Dermatol.* 18(5):561–5. Epub 2008 Aug 8.
51. Henry D, McGettigan P. (2003, Apr). Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int J Clin Suppl.* (135):43–9.
52. Heremans G, Dehaen F, Rom N, Ramet J, Verboven M, Loeb H. (1988). A single blind parallel group study investigating the antipyretic properties of ibuprofen syrup versus acetylsalicylic acid syrup in febrile children. *Br J Clin Pract.* 42:245–7.
53. Heyman E, Morag I. (2003). Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. *Pediatrics.* 112(5): 354–8.
54. Hocevar S, Kennedy SA, Darden PM, Reigart JR. (2008, Aug). Headache in children. *J S C Med Assoc.* 104(6):191–3.
55. Inwood MJ, Killackey B and Startup SJ. (1983). The use and safety of Ibuprofen in the hemophiliac. *Blood.* 61:709–711.
56. Jeyakumar A, Brickman TM, Williamson ME, Hirose K, Krakovitz P, Whittemore K, Discolo C. (2008, Jan). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and postoperative bleeding following adenotonsillectomy in pediatric patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 134(1):24–7.
57. Jick H. (1999). Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Report on ibuprofen safety study in infants under one year of age. Data on file at Reckitt Benckiser Healthcare International.
58. Joshi YM, Sovani VB, Joshi VV et al. (1990). Comparative evaluation of the antipyretic efficacy of ibuprofen and paracetamol. *Indian Paediatr.* 27:803–806.
59. Kacperski J, Kabbouche M, O'Brien H, Weberding J (2015). The optimal management of headaches in children and adolescents. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 9(1): 53–68.
60. Kauffman RE, Lieh-Lai M. (2004). Ibuprofen and increased morbidity in children with asthma: fact or fiction? *Paediatr Drugs.* 6(5):267–72.
61. Kauffman RE, Sawyer LA and Scheinbaum ML. (1992). Antipyretic efficacy of ibuprofen vs. acetaminophen. *AJDC.* 146: 622–5.
62. Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, Hugo VB. (2007, Dec 15). Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in preschool children. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 3(4):114–22. Epub 2007 Dec 15.
63. Klein, J. and Koch, T. (2020). Headache in Children. *Pediatrics in Review.* 41(4): 159–171. <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0012>.
64. Kokki H. (2003). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain: a focus on children. *Paediatr Drugs.* 5(2):103–23.
65. Koller DM, Myers AB, Lorenz D, Godambe SA. (2007, Sep). Effectiveness of oxycodone, ibuprofen, or the combination in the initial management of orthopedic injury-related pain in children. *Pediatr Emerg Care.* 23(9):627–33.
66. Krause I, Cleper R, Eisenstein B, Davidovits M. (2005, Sep). Acute renal failure, associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in healthy children. *Pediatr Nephrol.* 20(9):1295–8. Epub 2005 Jun 23.
67. Kyllonen M, Olkkola KL, Seppala T, Ryhanen P. (2005). Perioperative pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers after rectal administration. *Pediatric Anesthesia.* 15: 566–573.
68. Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chiandetti L, Saia O. (2002). Safety and efficacy of ibuprofen vs. indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr.* 161(4): 202–7.
69. Lasky T, Ernst FR, Greenspan J. (2012, May 10). Use of Analgesic, Anesthetic, and Sedative Medications During Pediatric Hospitalizations in the United States 2008. *Anesth Analg.* (Epub ahead of print).
70. Le Parc JM, Van Ganse E, Moore N, Wall R, Schneid H, Verriere F. (2002, Feb). Comparative tolerability of paracetamol, aspirin and ibuprofen for short-term analgesia in patients with musculoskeletal conditions: results in 4291 patients. *Clin Rheumatol.* 21(1):28–31.
71. Lesko SM, Mitchell AA. (1999). The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Paediatrics.* 104: e39
72. Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA. (2002). Asthma morbidity after the short term use of ibuprofen in children. *Pediatrics.* 109 (2).
73. Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, Burke B, Frank LM, Toor S, Northam RS, White LW, Lawson L. (2002, Sep). Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. *Headache.* 42(8):780–6.
74. Lewis DW, Yonker M, Winner P, Sowell M. (2005, Jun). The treatment of pediatric migraine. *Pediatr Ann.* 34(6):448–60.
75. McIntyre J, Hull D. (1996). Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Archives of Disease in Childhood.* 74: 164–167.

76. Moore N, Le Parc JM, van Ganse E, Wall R, Schneid H, Cairns R. (2002, Dec). Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain. *Int J Clin Pract.* 56(10):732–4.
77. Moore N. (2003, Apr). Forty years of ibuprofen use. *Int J Clin Pract. Suppl.* (135):28–31.
78. Moore PA, Acs G, Hargreaves JA. (1985). Postextraction pain relief in children: a clinical trial of liquid analgesics. *Int J Clin Pharmacology, Therapy and Toxicology.* 23(11): 573–577.
79. Morales-Carpi C, Estan L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. (2010, Mar). Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol.*; 66(3):315–20.
80. Mossad SB. (2003, Dec). Current and future therapeutic approaches to the common cold. *Expert Rev Anti-Infect. Ther.* 1(4): 619–626. Future Drugs Ltd.
81. Nahata MC, Durell DE, Powel DA, Gupta N. (1991). Pharmacokinetics of ibuprofen in febrile children. *Eur J Clin Pharmacol.* 40: 427–428.
82. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, et al. (1992). Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 30(3): 94–96.
83. Neubert A, Verhamme K, Murray ML, Picelli G, Hsia Y, Sen FE, Giaquinto C, Ceci A, Sturkenboom M, Wong IC, TEDDY Network of Excellence. (2010, Sep). The prescribing of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in paediatric primary care in the UK, Italy and the Netherlands. *Pharmacol Res.* 62(3):243–8. Epub 2010 May 6.
84. NICE guideline (2019, Nov 7). Fever in under 5s: assessment and initial management. (NG143). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng143>
85. Niehues T. (2013, Nov). The Febrile Child: Diagnosis and Treatment. *Deutsches Arzteblatt international.* 110(45):764–774. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3849992/>.
86. O'Brien HL, Kabbouche MA, Hershey AD. (2012, May). Treating pediatric migraine: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother.* 13(7):959–66. Epub 2012 Apr 14.
87. Oskoui M., Pringsheim T., Holler-Managan Y. et al. (2019). Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology.* 93(11): 487–499.
88. Ozkiris M, Kapusuz Z, Yildirim YS, Saydam L. (2012, Jul). The effect of paracetamol, metamizole sodium and ibuprofen on postoperative hemorrhage following pediatric tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 76(7):1027–9. Epub 2012 May 15.
89. Pappas DE and Hendley JO. (2011, Feb). The common cold and decongestant therapy. *Pediatrics in Review.* 32(2): 47–55. American Academy of Pediatrics.
90. Paul BR. (1999). A double blind comparison of the safety and efficacy of a single dose of Children's Advil ibuprofen suspension (10 mg/kg), acetaminophen (15 mg/kg) and a control vehicle in the relief of sore throat pain in children. 1990; WM-375A. Whitehall Laboratories. Pharmaceutical Press: 925–926.
91. Pelen F et al. (1998). Treatment of Fever: monotherapy with ibuprofen. Ibuprofen pediatric suspension containing 100mg/5ml, Multicentre acceptability study conducted in hospital. (in French) *Ann. Pediatr. (Paris).* 45, 10: 719–728.
92. Perrie Y. (2006, Sep 30). Influenza: Treatment and prevention. *Pharmaceutical Journal.* 277:399–402.
93. Perry SJ, Streete PJ, Volans GN. (1987, Mar). Ibuprofen overdose: the first two years of over-the-counter sales. *Hum Toxicol.* 6(2):173–8.
94. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. (2004, Jan). Efficacy and safety of acetaminophen vs. ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 158(6):521–6.
95. Pierce CA, Voss B. (2010, Mar). Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother.* 4(3):489–506. Epub 2010 Feb 11.
96. Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, Scarcelli C, Colaizzo D, Grandone E, Niro V, Andriulli A, Leandro G, Di Mario F, Dallapiccola B. (2007, Aug). Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology.* 133(2):465–71. Epub 2007 May 21.
97. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S. (1997, Apr). Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol.* 49(4):345–76.
98. Rainsford KD. (2003, Apr). Discovery, mechanisms of action and safety of ibuprofen. *Int J Clin Pract Suppl.* (135):3–8.
99. Rainsford KD. (2009, Dec). Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology.* 17(6):275–342. Epub 2009 Nov 21.
100. Raju NV, Bharadwaj RA, Thomas R, Konduri GG. (2000, Jan-Feb). Ibuprofen use to reduce the incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *J Perinatal.* 20 (1):13–6.
101. Richer LP, Laycock K, Millar K, Fitzpatrick E, Khangura S, Bhatt M, Guimont C, Neto G, Noseworthy S, Siemens R, Gouin S, Rowe BH. (2010, Jul). Treatment of children with migraine in emergency departments: national practice variation study. *Pediatrics.* 126(1):e150–5. Epub 2010 Jun 7.
102. Richey F, Bruyere O, Ethgen O et al. (2004). Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis.* 63; 759–766.
103. Rogovik AL, Goldman RD. (2007, May). Prehospital use of analgesics at home or en route to the hospital in children with extremity injuries. *Am J Emerg Med.* 25(4):400–5.
104. Sachs CJ. (2005, Mar 1). Oral analgesics for acuter non-specific pain. *American Family Physician.* 71(5):913–918.
105. Schachtel BP, Thoden WR. (1993, May). A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther.* 53(5):593–601.
106. Schaffer D, Florin T, Eagle C, Marschner I, Singh G, Grobler M, Fenn C, Schou M, Curnow KM. (2006, Nov 6). Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review. *Med J Aust.* 185(9):501–6.
107. Shah UH, Kalra V. (2009). Pediatric migraine. *Int J Pediatr.* 2009:424192. Epub 2009 May 27.
108. Sharma PK, Garg SK, Narang A. (2003). Pharmacokinetics of oral ibuprofen in premature infants. *J Clin Pharmacol.* 43: 968–973.
109. Sidler J, Frey B, Baerlocher K. (1990). A double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol in juvenile pyrexia. *Br J Clin Pract.*; 44; suppl 70: 22–25.
110. Silver S, Gano D, Gerretsen P. (2008, Jan). Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. *J Paediatr Child Health.* 44(1–2):3–9. Epub 2007 Sep 14.
111. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. (2009, Sep). Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin.* 25(9):2207–22.
112. Star K, Caster O, Bate A, Edwards IR. (2011, Apr 1). Dose variations associated with formulations of NSAID prescriptions for children: a descriptive analysis of electronic

- health records in the UK. *Drug Saf.* 34(4): 307–17. doi: 10.2165/11586610-000000000-00000.
113. Stewart DW, Ragg PG, Sheppard S, Chalkiadis GA. (2012, Feb). The severity and duration of postoperative pain and analgesia requirements in children after tonsillectomy, orchidopexy, or inguinal hernia repair. *Paediatr Anaesth.* 22(2):136–43. doi: 10.1111/j.1460–9592.2011.03713.x. Epub 2011 Oct 25.
114. Stillings M, Little S, Sykes J. (2003). Common cold and influenza symptom management: The use of pharmacokinetic considerations to predict the efficacy of a twice-daily treatment for colds and flu. *Current Medical Research and Opinion.* 19(8): 791–799. Librapharm.
115. Supapannachart S, Limrungsikul A, Khowsathit P. (2002, Nov). Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: a randomised trial at Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai.* 85; Suppl 4: S1252–8.
116. Terrie YC. (2012, Feb). Stopping the symptoms of cough, cold and flu. *Pharmacy Times.* 78(2). Intellisphere LLC.
117. Thoden W, Bornhofen J. (2000). Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with fever. *J Clin Pharmacol.* 40(9), 1053.
118. Thoden WR. (1990). Whitehall Laboratories Final Study Report: WM-3666, July 30th 1990. A double-blind comparison of the safety and efficacy of a single dose of children's Advil ibuprofen suspension (10 mg/Kg), acetaminophen (15 mg/Kg) and control vehicle in the relief of sore throat pain in children.
119. Thomson SA, Goulder MA. (1995). An open study to evaluate the use of ibuprofen suspension in the treatment of post-immunisation pyrexia in children (BR1148). Knoll Pharmaceuticals Internal Report No. CI95090: 1–39.
120. Titchen T, Cranswick N, Beggs S. (2005, Jun). Adverse drug reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 59(6):718–23.
121. Trajanovska M, Manias E, Cranswick N, Johnston L. (2010, Jan). Use of over-the-counter medicines for young children in Australia. *J Paediatr Child Health.* 46(1–2):5–9. Epub 2009 Nov 23.
122. Turturro MA, Paris PM, Seaberg DC. (1995, Aug). Intramuscular ketorolac versus oral ibuprofen in acute musculoskeletal pain. *Ann Emerg Med.* 26(2):117–20.
123. Ulinski T, Guignon V, Dunan O, Bensman A. (2004, Mar). Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Pediatr.* 163(3):148–50. Epub 2004 Jan 24.
124. Van Overmeire B, Foilens I, Hartmann S et al. (1997). Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child.* 76: F179-F184.
125. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, Langhendries JP. (2000). A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 343:674–681.
126. Varvarigou A, Bardin CL, Beharry K et al. (1996). Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *J Amer Med Assoc.* 275 (7): 539–44.
127. Vauzelle–Kervroedan F et al. (1997). Equivalent antipyretic activity of ibuprofen ad paracetamol in febrile children. *J Paediatr.* 131: 683–687.
128. Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. (2009, Aug). Medication use among children <12 years of age in the United States: results from the Slone Survey. *Pediatrics.* 124(2):446–54. Epub 2009 Jul 27.
129. Vinh H, Parry CM, Vo TNH et al. (2004). Double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol for adjunctive treatment of uncomplicated typhoid fever. *Paediatr Infect Dis J.* 23; 226–230.
130. Volans G, Monaghan J, Colbridge M. (2003, Apr). Ibuprofen overdose. *Int J Clin Pract Suppl.* (135):54–60.
131. Walker DM, Teach SJ. (2008, Jun). Emergency department treatment of primary headaches in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 20(3):248–54.
132. Walson PD, Galletta G, Chomilo F et al. (1992). Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *Am J Dis Child.* 146:626–632.
133. Walson PD, Mortensen ME. (1989). Pharmacokinetics of common analgesics, anti-inflammatories and antipyretics in children. *Clin Pharmacokinet.* 17; Suppl 1:116–37.
134. Wilson G, Guerra AJMJ, Santos NT. (1984). Comparative study of the antipyretic effect of ibuprofen (oral suspension) and paracetamol (suppositories) in paediatrics. *J Int Med Res.* 12:250–4.
135. Wilson JT, Brown RD, Kearns GL et al. (1991). Single dose, placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen antipyresis in children. *J Pediatr.* 119: 803–811.
136. Wolfe MM. (2003, Apr). Risk factors associated with the development of gastroduodenal ulcers due to the use of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl.* (135):32–7.
137. Yaman H, Belada A, Yilmaz S. (2011, Apr). The effect of ibuprofen on post-operative hemorrhage following tonsillectomy in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 268(4):615–7. Epub 2010 Oct 2.
138. Zernikow B, Hechler T. (2008, Jul). Pain therapy in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int.* 105(28–29):511–21; quiz 521–2. Epub 2008 Jul 14.

### Відомості про авторів:

Маменко Марина Євгенівна — д.мед.н., проф. каф. педиатрії №2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Адреса: г. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. (044)-412-16-70. <http://orcid.org/0000-0001-7487-2993>.

Стаття надійшла до редакції 20.07.2021 р., прийнята до друку 08.09.2021 р.