

اثر بخشی ضد تب استامینوفن و ایبوپروفن در کودکان شش ماهه تا ده ساله

دکتر نورمحمد نوری^۱، دکتر شاهرخ رجایی^۲، طاهره بریری^۳

^۱ استاد گروه اطفال، ^۲ مربی گروه مامایی، مرکز تحقیقات سلامت کودکان و نوجوانان دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ^۳ دانشیار گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

مجله پزشکی هرمزگان، سال دوازدهم، شماره اول، بهار ۸۷، صفحات ۶-۱

چکیده

مقدمه: تب و بدنبال آن احتمال تشنج یکی از نگرانی‌های عمده والدین کودکان تب‌دار می‌باشد. که برای کاهش تب داروهای ضد تب زیادی به طور بی‌رویه مورد استفاده قرار می‌گیرد. هدف این مطالعه، بررسی اثر ضد تب و پایداری در پایین نگه داشتن آن توسط دو داروی استامینوفن و ایبوپروفن در کودکان شش ماهه تا ده ساله تب‌دار می‌باشد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی یک سویه کور بر روی ۳۶۰ کودک تب‌دار شش ماهه تا ده ساله مراجعه‌کننده به اورژانس اطفال انجام شد. در این پژوهش کودکان مورد مطالعه به صورت تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم گردیدند. به یک گروه شربت استامینوفن با دوز ۱۰ mg/kg و به گروه دیگر شربت ایبوپروفن با دوز ۱۰ mg/kg داده شد. بیماران وارد مطالعه شدند که درجه حرارت دهانی ۴۰-۳۸ یا رکتال ۴۰/۵-۳۸/۵ درجه سانتی‌گراد داشتند. درجه حرارت در کودکان مورد پژوهش در بدو ورود به اورژانس، ۲، ۴، و ۶ ساعت پس از دریافت داروی ضد تب اندازه‌گیری و در فرم‌های از پیش تهیه شده ثبت گردید و اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و آزمونهای t و کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: یافته‌های حاصل از این مطالعه نشان داد که میانگین درجه حرارت در بدو ورود در گروه استامینوفن ۳۹/۰۱±۰/۷ و در گروه استامینوفن ۳۹/۰۳±۰/۶۹ و در گروه ایبوپروفن ۳۸/۷۸±۰/۹۲ سانتی‌گراد و بدون اختلاف آماری معنی‌دار بود. میانگین درجه تب در دو ساعت پس از شروع درمان در گروه استامینوفن ۳۷/۲۵±۰/۷۸ و در گروه ایبوپروفن ۳۶/۹۹±۰/۰۵ درجه سانتی‌گراد بود (P < ۰/۰۰۱). میانگین درجه تب در شش ساعت پس از شروع درمان در گروه استامینوفن ۳۷/۳۶±۰/۹۲ و در گروه ایبوپروفن ۳۶/۹۹±۰/۰۵ درجه سانتی‌گراد بود (P < ۰/۰۰۲). در کل پایداری اثر ضد تب ایبوپروفن بیشتر از استامینوفن بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این پژوهش نشان داد که ایبوپروفن در مقایسه با استامینوفن در پایین آوردن درجه تب مؤثرتر است و در مدت زمان پایین نگه داشتن تب نیز از پایداری خوبی نسبت به استامینوفن برخوردار است. توصیه می‌گردد در مواردی که استامینوفن نتواند درجه تب را پایین آورد و یا اثر ضد تب پایدارتری مورد نظر است، از ایبوپروفن به عنوان داروی ضد تب در کودکان بالای شش ماه استفاده شود.

کلیدواژه‌ها: تب - کودکان - استامینوفن - ایبوپروفن

نویسنده مسئول:
دکتر شاهرخ رجایی
بیمارستان کودکان دانشگاه
علوم پزشکی هرمزگان
بندرعباس - ایران
تلفن: ۰۷۱۱ ۳۳۳۷۹۱۱ +۹۸
پست الکترونیکی:
srajaei@hums.ac.ir

دریافت مقاله: ۸۵/۶/۲۱ اصلاح نهایی: ۸۶/۴/۱۲ پذیرش مقاله: ۸۶/۸/۱۸

مقدمه:

آسیب بافتی مثل سوختگی، بدخیمی، داروها مثل آمفوتریسین B، اختلالات ایمنولوژیک مثل آرتريت روماتوئید، بیماریهای التهابی مثل بیماری التهابی روده، اختلالات متابولیک مثل نقرس و سایر موارد باشد(۱).

تب شایع‌ترین شکایت موجود در کودکان می‌باشد و افزایش درجه حرارت بدن به میزان بالاتر از مقادیر نرمال برای هر فردی می‌باشد. تب می‌تواند ناشی از عفونت‌ها، واکنش‌ها، عوامل بیولوژیک مثل انترفرون‌ها،

تولید گرما همراه با تب باعث افزایش مصرف اکسیژن، افزایش تولید دی‌اکسیدکربن و افزایش برون‌ده قلب می‌شود. بنابراین تب باعث تشدید نارسایی قلبی در بیماران با آنمی مزمن مثل بیماری داسی شکل، نارسایی تنفسی در بیماران مزمن ریوی و عدم ثبات متابولیک در کودکان با دیابت و اختلالات متابولیسم ارثی می‌شود. بعلاوه کودکان بین سن ۶ ماهگی تا ۵ سالگی در معرض افزایش خطر تشنجات خوش‌خیم ناشی از تب هستند (۱،۲).

برای کاهش تب، داروهای ضد تب مختلفی وجود دارد که اغلب آنها مهار سیکلواکسیژناز هیپوتالاموس می‌باشند که پروستاگلاندین E₂ را مهار می‌کنند. ایبوپروفن و استامینوفن دو دارویی هستند که بطور شایع‌تر مورد استفاده قرار می‌گیرند. استامینوفن متابولیت فناستین و استاینلید می‌باشد. استامینوفن به راحتی از دستگاه گوارش جذب شده و ۶۰-۱۰ دقیقه بعد از مصرف خوراکی به بیشترین غلظت پلاسمایی می‌رسد. در افراد گیاه‌خوار جذب آن آهسته و کامل نیست. همچنین جذب آن در مصرف همزمان با متوکلوپرامید افزایش و با کلستیرامین کاهش می‌یابد. استامینوفن عمدتاً در کبد متابولیزه شده و از طریق کلیه دفع می‌شود. در کسانی که به طور همزمان داروهای هپاتوتوکسیک یا داروهای محرک آنزیم‌های کبدی مصرف می‌کنند، ریسک مسمومیت افزایش می‌یابد. دوز آن در کودکان تب دار ۱۰-۱۵ mg/kg بوده و هر ۶-۴ ساعت یکبار دوز قابل تکرار است (۳). اشکال مختلف دارویی آن در بازار ایران شامل شربت، قطره و شیاف می‌باشد.

ایبوپروفن از خانواده داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی می‌باشد. این دارو به راحتی از دستگاه گوارش جذب شده و ۲-۱ ساعت بعد از مصرف خوراکی به بیشترین غلظت پلاسمایی می‌رسد. ایبوپروفن دفع کلیوی دارد و شایع‌ترین عارضه جانبی آن صدمات گوارشی مثل تهوع، استفراغ، اسهال و خونریزی است. سایر عوارض شامل اثرات کلیوی، هماتولوژیک، کبدی و عصبی می‌باشد، هر چند نسبت به سایر NSAIDs از ریسک کمتری برخوردار است. این دارو در بیماران با زخم پپتیک نباید تجویز شود، همچنین در بیماران با

عفونت، آسم یا اختلالات آلرژیک باید با احتیاط تجویز شود. تداخل‌های دارویی عمده ایبوپروفن شامل تشدید اثرات ضد انعقادها و افزایش غلظت سرمی لیتیموم و گلیکوزیدهای قلبی است. همچنین اگر همراه با مهارکننده‌های ACE یا دیورتیک تجویز شود ریسک صدمه کلیوی ایبوپروفن افزایش می‌یابد. دوز آن در کودکان تب دار ۱۰-۵ mg/kg بوده و هر ۸-۶ ساعت دوز آن قابل تکرار است (۳). اشکال مختلف دارویی آن در بازار ایران شامل شربت و قرص است.

در تحقیق Van Esch و همکاران و همچنین در مطالعه‌ای که توسط Wahba و همکارانش در مورد اثرات ضدتب استامینوفن و ایبوپروفن انجام شد، مشخص گردید که هر دو دارو در کاهش اولیه تب در کودکان مؤثر می‌باشند اما ۴ ساعت پس از تجویز دارو، ایبوپروفن مؤثرتر است و کاهش دمایی اولیه در گروه ایبوپروفن پایدارتر می‌ماند (۴،۵).

با توجه به اهمیت کنترل تب در کودکان به خاطر عوارض ناشی از آن از جمله تشنج و اهمیت کنترل آن در برخی از بیماریها از جمله بیماریهای قلبی و ریوی مزمن و نگرانی زیادی که تب کودکان برای والدین آنها ایجاد می‌کند و از طرفی مصرف روزافزون و بی‌رویه این داروها که بدون نسخه پزشک نیز تجویز می‌شوند ضرورت دارد تا مطالعات کافی روی داروهای تب‌بر موجود صورت گیرد تا داروهای ضدتب مؤثرتر و کم‌عارضه‌تر شناسایی شود. از این رو برآن شدیم تا تحقیقی در مورد مقایسه اثرات کاهش‌دهنده تب و پایداری آن در دو داروی استامینوفن و ایبوپروفن انجام دهیم.

روش کار:

این پژوهش بصورت کارآزمایی بالینی و یک سویه کور بر روی ۳۶۰ کودک تب‌دار شش ماهه تا ده ساله مراجعه‌کننده به اورژانس اطفال بیمارستان حضرت علی‌بن‌ابیطالب زاهدان از ۱۵ اردیبهشت لغایت ۱۵ شهریورماه ۱۳۸۶ انجام شد. در این مطالعه بیمارانی که معیارهای لازم برای مطالعه را داشتند، انتخاب گردیدند. بیماران از نظر سن،

نتایج:

از ۳۶۰ کودک مورد مطالعه، ۳۳۵ نفر مبتلا به گاستروآنتریت بودند که تعداد آنها در گروه استامینوفن ۱۶۶ نفر (۹۲/۲٪) و در گروه ایبوپروفن ۱۶۹ نفر (۹۳/۹٪) بود. ۲۰ نفر مبتلا به عفونت دستگاه تنفسی فوقانی بودند که تعداد آنها در گروه استامینوفن ۱۱ نفر (۶/۱٪) و در گروه ایبوپروفن ۹ نفر (۵٪) بود و ۵ نفر نیز پنومونی داشتند که تعداد آنها در گروه استامینوفن ۳ نفر (۱/۷٪) و در گروه ایبوپروفن ۲ نفر (۱/۱٪) بود. ۲۰ نفر از بیماران مبتلا به تشنج ناشی از تب بودند که تعداد آنها در گروه استامینوفن ۱۱ نفر (۶/۱٪) و در گروه ایبوپروفن ۹ نفر (۵٪) بود. آنالیز آماری تفاوت معنی داری از نظر نوع بیماری بین دو گروه نشان نداد. میانگین سن بیماران در گروه دریافت کننده استامینوفن $۲۴/۵۳ \pm ۲۵/۶$ ماه و در گروه دریافت کننده ایبوپروفن $۲۶/۶۶ \pm ۲۵/۶$ ماه بود که آزمون آماری بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری را نشان نداد. دو گروه از نظر جنس نیز همگن بودند.

میانگین درجه حرارت در بدو ورود در گروه استامینوفن $۳۹/۰۷ \pm ۰/۱$ و در گروه ایبوپروفن $۳۹/۰۲ \pm ۰/۶۹$ بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. از نظر نوع بیماری نیز اختلاف معنی داری در دو گروه دریافت کننده استامینوفن و ایبوپروفن وجود نداشت. در دو ساعت اول پس از دریافت داروی استامینوفن در ۷۵/۱۸۰ نفر (۴۱/۷٪) و داروی ایبوپروفن در ۱۱۸/۱۸۰ نفر (۶۵/۶٪) درجه حرارت کاهش یافت ($P < ۰/۰۰۰۱$). در چهار ساعت پس از دریافت دارو، در گروه استامینوفن در ۸۰/۱۸۰ نفر (۴۴/۴٪) و گروه ایبوپروفن در ۱۰۹/۱۸۰ نفر (۶۰/۶٪) کاهش درجه حرارت مشاهده شد ($P < ۰/۰۰۰۱$). شش ساعت پس از دریافت داروی استامینوفن در ۷۱/۱۸۰ نفر (۳۹/۴٪) و داروی ایبوپروفن در ۱۰۸/۱۸۰ نفر (۶۰٪) کاهش تب مشاهده شد ($P < ۰/۰۰۲$). میانگین درجه تب در ۲، ۴ و ۶ ساعت پس از شروع درمان در گروه استامینوفن و در گروه ایبوپروفن با در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

تب بدو ورود و نوع بیماری همگن انتخاب شدند. در این پژوهش کودکان مورد مطالعه به صورت تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم گردیدند که به یک گروه شربت استامینوفن با دوز ۱۰mg/kg ساخت شرکت دارویی حکیم ایران و به گروه دیگر شربت ایبوپروفن با دوز ۱۰mg/kg ساخت شرکت دارویی حکیم ایران داده شد. بیمارانی که درجه حرارت دهانی $۴۰ - ۳۸$ یا رکتال $۴۰/۵ - ۳۸/۵$ داشتند وارد مطالعه شدند. اندازه گیری درجه حرارت با ترمومتر جیوه ای و در کودکان کم سن بصورت رکتال و در کودکان بزرگتری که همکاری لازم داشتند، از روش دهانی استفاده شد. بیماران از نظر شدت تب و نوع بیماری در دو گروه همگن انتخاب شدند و روش نمونه گیری تصادفی ساده و روش جمع آوری اطلاعات معاینه و پرسشنامه بوده است. کودکانی که سابقه واکنش افزایش حساسیتی به هر یک از دو دارو داشته و یا کودکان بدحال که بیماری آنها پیش آگهی خوبی مانند مننژیت نداشته، کودکانی که معیارهای SIRS را داشته اند و یا کودکانی که ۱۲ ساعت قبل آنتی بیوتیک گرفته بودند، از مطالعه حذف شدند. تب در کودکان مورد پژوهش در بدو ورود به اورژانس، ۲، ۴ و ۶ ساعت پس از دریافت داروی ضدتب اندازه گیری شد و نتایج در فرمهای از پیش تعیین شده ثبت شد. در حین انجام مطالعه در ساعت ۴ و ۶ برخی از بیماران به علت عدم کفایت دارو (پایین نیامدن درجه حرارت از $۳۸/۳$ یا نارضایتی والدین از ادامه درمان) از مطالعه حذف شدند. نتایج بدست آمده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. بررسی آماری هم به صورت کیفی و هم کمی صورت گرفت و از آمار توصیفی جهت بیان شاخصهای توصیفی و از آزمون کای دو جهت مقایسه کیفی کاهش درجه حرارت بین دو گروه استفاده شد. در بررسی کیفی کاهش دمای بیشتر یا مساوی $۱/۵$ درجه سانتی گراد مثبت تلقی شد و بر این اساس پاسخ به درمان در دو گروه بررسی گردید. در روش کمی از آزمون t -test مستقل جهت مقایسه میانگین درجه حرارت در بدو ورود، ۲، ۴ و ۶ ساعت پس از تجویز دارو استفاده شد.

جدول شماره ۱- شاخص‌های آماری اندازه‌گیری شده بر حسب گروه درمانی در بیماران مورد مطالعه

شاخص	گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	P
سن (ماه)	استامینوفن	۱۸۰	۲۵/۶۰۵۶	۲۴/۵۳۶۲۶	۰/۸
	ایبوپروفن	۱۸۰	۲۶/۲۶۱۱	۲۵/۶۶۷۲۷	
تب (سانتی‌گراد) بدو ورود	استامینوفن	۱۸۰	۳۹/۰۱۸۹	۰/۷۰۲۰۲	۰/۸۳
	ایبوپروفن	۱۸۰	۳۹/۰۳۳۴	۰/۶۹۸۷۱	
تب (سانتی‌گراد) ۲ ساعت بعد از تجویز دارو	استامینوفن	۱۸۰	۳۷/۷۸۳۳	۰/۹۲۱۲۹	۰/۰۰۰۱
	ایبوپروفن	۱۸۰	۳۷/۲۵۰۶	۰/۷۸۱۱۰	
تب (سانتی‌گراد) ۴ ساعت پس از تجویز دارو	استامینوفن	۱۶۵	۳۷/۶۷۱۵	۱/۰۹۲۴۸	۰/۰۰۰۱
	ایبوپروفن	۱۸۰	۳۷/۰۷۸۳	۰/۷۶۵۷۷	
تب (سانتی‌گراد) ۶ ساعت پس از تجویز دارو	استامینوفن	۱۲۵	۳۷/۳۶۸۰	۰/۹۲۱۲۹	۰/۰۰۰۲
	ایبوپروفن	۱۷۰	۳۶/۹۹۵۳	۰/۰۵۲۵۲	

بحث و نتیجه‌گیری:

داشته‌اند که با پژوهش ما همخوانی ندارد (۹). در پژوهش دیگری توسط Goldman و همکارانش کارایی و ایمن بودن استامینوفن و ایبوپروفن در تب کودکان بررسی شد و به این نتایج رسیدند که کارایی و تأثیر استامینوفن و ایبوپروفن در دوزهای توصیه شده مشابه بوده است اما اثر سودمند ایبوپروفن کمی بیشتر است که با پژوهش ما همخوانی دارد (۱۰).

Kelly و همکارانش به بررسی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک استامینوفن و ایزومرهای ایبوپروفن پرداختند. در این مطالعه ماگزیم غلظت سرمی برای ایبوپروفن در ۵۴/۰۵ دقیقه و در مورد استامینوفن ۲۷ دقیقه پس از تجویز دارو بدست آمد. زمان بدست آمدن بیشترین کاهش دما در گروه ایبوپروفن ۱۸۳ دقیقه پس از تجویز دارو و در گروه استامینوفن ۱۳۳ دقیقه بود. با گذشت زمان تفاوت در میزان پایین آوردن دما بین دو دارو به نفع ایبوپروفن بود (۱۱).

Autret و همکارانش، کارایی و تحمل‌پذیری شربت استامینوفن و ایبوپروفن را در بچه‌هایی که بیماری عفونی داشته و درمان آنتی‌بیوتیک گرفته‌اند، مورد بررسی قرار دادند. این مطالعه بصورت تصادفی و دو سوکور انجام شد و کارایی و تحمل‌پذیری ایبوپروفن و استامینوفن در ۱۵۴ کودک تب‌دار شش ماهه تا پنج ساله که تب بیشتر یا مساوی ۳۸ درجه سانتی‌گراد داشته‌اند، با هم مقایسه شدند. نتایج این تحقیق نشان داد که کاهش تب در ۴ ساعت پس از تجویز دارو در گروه ایبوپروفن

این پژوهش با هدف کلی بررسی مقایسه‌ای اثر تب‌زدایی استامینوفن و ایبوپروفن در کودکان ۶ ماهه تا ۱۰ ساله انجام گرفت. در پژوهشی که Perrotte و همکاران تحت عنوان بررسی کارایی و ایمنی استامینوفن و ایبوپروفن برای درمان تب در کودکان انجام دادند، به این نتایج دست یافتند که ایبوپروفن (۱۰-۱۰ mg/kg) و استامینوفن (۱۰-۱۰ mg/kg) کارایی مشابه برای درمان درد خفیف یا شدید داشته‌اند ولی ایمنی آنالژزیک و تب‌زدایی ایبوپروفن (۱۰-۱۰ mg/kg) بیشتر از کارایی تب‌زدایی استامینوفن (۱۰-۱۰ mg/kg) در ۲، ۴، ۶ ساعت بعد از درمان بوده که با پژوهش ما همخوانی دارد (۶).

در پژوهشی که Wong و همکاران تحت عنوان مقایسه اثر تب‌زدایی دیپیرون با ایبوپروفن و استامینوفن در کودکان انجام دادند، به این نتیجه دست یافتند که میزان نرمال شدن دمای بدن با مصرف ایبوپروفن و دیپیرون از استامینوفن بیشتر است. نتایج این پژوهش با تحقیق ما همخوانی دارد (۷). در پژوهش دیگری که توسط Pursell تحت عنوان درمان تب در کودکان با پاراستامول و ایبوپروفن انجام شد، به این نتیجه رسید که هر دو دارو اثر تب‌زدایی دارند اما ایبوپروفن مدت اثر طولانی‌تر نسبت به پاراستامول دارد که با پژوهش ما همخوانی دارد (۸). در پژوهشی که Lal و همکاران تحت عنوان اثر تب‌زدایی Nimesulide، استامینوفن و ایبوپروفن انجام دادند، به این نتیجه دست یافتند که هر سه دارو اثرات تب‌زدایی مشابه

پایین بوده است. روی هم رفته خطر بستری در بیمارستان به هر دلیلی در طی ۴ هفته پیگیری ۱/۴٪ و خطر بستری بیمارستان به دلیل خونریزی حاد گوارشی ۱۱ مورد در صد هزار بود (۱۴). در پژوهش ما در طول مدت بستری در بیمارستان در هیچکدام از بیماران عارضه خاصی از جمله خونریزی گوارشی مشاهده نگردید.

با توجه به نتایج این پژوهش، بنظر می‌رسد ایبوپروفن در مقایسه با استامینوفن در پایین آوردن درجه تب مؤثرتر است و در مدت زمان پایین نگه داشتن تب نیز از پایداری خوبی نسبت به استامینوفن برخوردار است و توصیه می‌گردد که در مواردی که استامینوفن نتواند درجه تب را پایین آورد و یا اثر ضد تب پایداری مورد نظر است، از ایبوپروفن به عنوان داروی ضد تب در کودکان بالای شش ماه استفاده شود.

به طور چشمگیر بیشتر از گروه استامینوفن بوده است و هر دو دارو به خوبی تحمل شده‌اند. این مطالعه ایبوپروفن را بدلیل فعالیت ضدتب چشمگیر و تحمل‌پذیری خوب به عنوان دارو کنترل‌کننده تب مؤثر در کودکان معرفی کرده است که این نتایج نیز با پژوهش ما همخوانی دارد (۱۲).

در مطالعه‌ای که توسط Kauffman و همکارانش انجام شد، مشاهده گردید که هر دو دارو کاهش دمای چشمگیری در مقایسه با پلاسبو ایجاد کردند. ایبوپروفن کاهش دمای بیشتر و اثر ضدتب پایداری در مقایسه با استامینوفن داشته است که نتایج آن با پژوهش حاضر همخوانی دارد (۱۳).

در مطالعه Lesko و همکاران خطر عوارض جدی کلینیکی در کودکان زیر ۲ سال که بطور متوسط ۳ روز تحت درمان با استامینوفن یا ایبوپروفن بوده‌اند، بطور کلی

References

منابع

1. Powell KR. Fever. In: Behrman R.E, Kligeman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics, 17th ed. Philadelphia; Saunders; 2004.
2. Lorian MI. Fever: Pathogenesis and treatment. In: Feigien RD, Chery JD, Demnler GJ, Kaplan SL. Textbook of pediatric infectious diseases, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2004.
3. Sweetman SC. Martindale the complete drug reference, 33rd ed. London: Pharmaceutical Press; 2002.
4. Van Esch A, Van Steensel-Moll HA, Steyerberg EW, Offringa M, Habbema JD, Derksen-Lubjen G. Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149:632-637.
5. Wahba H. The antipyretic effect of ibuprofen and acetaminophen in children. *Pharmacotherapy.* 2004;24:280-284.
6. Perrotte DA, Piira T, Goodenough B. Efficacy and safety of acetaminophen versus ibuprofen for treating children's pain or fever. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:521-526.
7. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Champion GD. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children. *Clin Pediatr.* 2001;40:313-324.
8. Pursell E. Treating fever in children: Paracetamol or Ibuprofen? *Br J Community Nurs.* 2002;7:316-320.
9. Lal A, Gomber S, Talukdar B. Antipyretic effects of nimesulide, paracetamol and ibuprofen. *Indian J Pediatr.* 2000;67:865-870.
10. Goldman RD, Ko K, Linett LJ, Scolnik D, Courcier S, Lassale C, et al. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *Ann Pharmacother.* 2004;38:146-150.
11. Kelley MT, Walson PD, Edge JH, Cox S, Mortensen ME. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in children. *Clin Pharmacolther.* 1992;52:181-190.

12. Autret E, Breart G, Jonville AP. 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.* 1994;46:197-201.
13. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Antipyretic efficacy of ibuprofen vs acetaminophen. *Am J Dis Child.* 1992;146:622-625.
14. Lesko SM, Mitchell AA, Santolaya ME, Pluger M, Escobar AM. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics.* 1999;108:39.