

مقایسه اثر استامینوفن خوراکی با دوز ۱۵ و ۱۰ mg/kg و استامینوفن رکتال با دوز ۱۵ mg/kg در کاهش تب کودکان

دکتر مطهره گلستان^{۱*}، دکتر ارسلان امیری^۲، دکتر صدیقه اخوان کرباسی^۳، دکتر مهدخت صدراقتی^۴، دکتر منیره مدرس مصدق^۵

چکیده

مقدمه: تب از علایم شایع در کودکان و شایعترین علت مراجعه آنها به مراکز درمانی می باشد. استامینوفن بیشترین داروی مصرفی جهت کاهش تب در کودکان بوده و دوز آن ۱۵-۱۰ mg/kg هر ۶-۴ ساعت بصورت خوراکی یا رکتالی می باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثر استامینوفن خوراکی با دوز ۱۵ mg/kg و ۱۰ mg/kg و استامینوفن رکتالی ۱۵ mg/kg در کاهش تب کودکان بوده است.

روش بررسی: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی (Clinical trial) می باشد که بر روی ۹۰ کودک ۶ ماهه تا ۶ ساله با تب بیش از ۳۹ درجه رکتال انجام شد بیماران به صورت تصادفی در سه گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه اول استامینوفن رکتال به میزان ۱۵ mg/kg، گروه دوم استامینوفن خوراکی به میزان ۱۵ mg/kg و گروه سوم استامینوفن خوراکی به میزان ۱۰ mg/kg دریافت کردند، یک و سه ساعت بعد از مصرف استامینوفن میزان کاهش درجه حرارت مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: میانگین کاهش درجه حرارت ۶۰ و ۱۸۰ دقیقه بعد از مصرف استامینوفن به ترتیب: در گروه اول (استامینوفن رکتال ۱۵ mg/kg) ۱/۰۷ ± ۰/۱۶ و ۱/۷۴ ± ۰/۲۵ و در گروه دوم (استامینوفن خوراکی ۱۵ mg/kg) ۰/۹۸ ± ۰/۱۹ و ۱/۷ ± ۰/۱۴ و گروه سوم (استامینوفن خوراکی ۱۰ mg/kg) ۰/۶۳ ± ۰/۱۸ و ۱/۲۵ ± ۰/۲۲ شد. کاهش درجه حرارت در گروه اول و دوم تقریباً برابر و در گروه سوم به مراتب کمتر بود.

نتیجه گیری: اثر استامینوفن خوراکی و رکتالی ۱۵ mg/kg در کاهش تب کودکان تقریباً برابر است اما استامینوفن خوراکی ۱۰ mg/kg اثر کمتری دارد.

واژه های کلیدی: استامینوفن خوراکی - استامینوفن رکتال - تب

مقدمه

تب از علایم شایع در کودکان^(۱،۲،۳،۴) و شایعترین علت مراجعه آنها به مراکز درمانی می باشد^(۱،۲). تب عبارت است از افزایش کنترل شده درجه حرارت بدن بیش از حدود طبیعی^(۲،۵)، عموماً درجه حرارت رکتال ۳۶/۱ تا ۳۷/۸ درجه سانتیگراد طبیعی فرض می شود، درجه حرارت بدن در بچه ها

*- نویسنده مسئول: استادیار گروه بیماریهای کودکان

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

Mail: golestan@ssu.ac.ir

تلفن: ۰۳۱ ۸۲۲۴۰۰۱

۲- دستیار گروه بیماریهای کودکان

۳ و ۴- استادیار گروه بیماریهای کودکان

۵- عضو هیات علمی گروه فارماکولوژی

۵ و ۴- ۲۳، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

تاریخ پذیرش: ۸۴/۴/۲۳

تاریخ دریافت: ۸۴/۳/۲۵

است^(۹). استامینوفن به صورت خوراکی و رکتالی برای کنترل تب استفاده می شود^(۱،۲،۳،۴،۹). استامینوفن به طور کامل از دستگاه گوارش جذب می شود شروع اثر در هر دو نوع خوراکی و رکتالی ۰/۵ تا یک ساعت بعد از استفاده و حداکثر اثر آن یک تا ۳ ساعت و مدت اثر ۶-۳ ساعت می باشد^(۱۲). اثر ضد تب استامینوفن وابسته به دوز بوده، مقدار استامینوفن ۱۰-۱۵ mg/kg در هر دوز، به صورت خوراکی و رکتالی می باشد^(۱،۲،۳،۴،۱۰،۱۱،۱۲) و حداکثر ۵ دوز در ۲۴ ساعت توصیه می شود^(۹،۱۰،۱۱) در بعضی مطالعات استامینوفن با دوز بیش از ۱۰ mg/kg در کاهش تب اثر بیشتری داشته است^(۱۳). با توجه به اینکه دوزهای کمتر از معمول نتیجه مطلوب نداشته و دوز بیش از حد می تواند بیمار را در معرض عوارض جانبی قرار دهد^(۱۴)، در ضمن در بعضی مطالعات اثر استامینوفن خوراکی بیش از رکتالی^(۱۵) و در بررسی دیگری اثر مشابه داشته است^(۱۶) اما آکادمی اطفال امریکا توصیه می نماید که از استامینوفن رکتالی (به علت احتمال توکسیسیته بیشتر نسبت به نوع خوراکی) در صورت امکان استفاده نشود^(۱۷). لذا در این بررسی ما استامینوفن خوراکی ۱۵ mg/kg و ۱۰ و استامینوفن رکتال ۱۵ mg/kg را در کاهش تب کودکان مورد مطالعه قرار دادیم.

روش بررسی

این مطالعه از نوع تحلیلی و به روش کارآزمایی بالینی (Clinical trial) با طرح موازی، A&B می باشد. جامعه مورد بررسی کودکان تب دار ۶ ماه تا ۶ سال با تب بیش از ۳۹ درجه رکتال بوده اند که از اول اردیبهشت تا اول بهمن ماه ۱۳۸۳ به اورژانس و درمانگاه اطفال بیمارستان شهید صدوقی یزد مراجعه کرده بودند. در این مطالعه انتخاب نمونه ها به روش آسان و حجم نمونه ۹۰ نفر بود که به صورت تصادفی و در سه گروه ۳۰ نفره قرار گرفتند:

گروه اول: ۳۰ نفر کودک تب دار که استامینوفن رکتال به میزان ۱۵ mg/kg دریافت کردند.

گروه دوم: ۳۰ نفر که استامینوفن خوراکی به میزان ۱۵ mg/kg دریافت کردند.

نسبت به بالغین بالاتر می باشد لذا درجه حرارت رکتال بالاتر از ۳۸^(۳،۶،۷) تا ۳۸/۵^(۱) و درجه دهانی بیش از ۳۷/۸ و زیر بغل بیش از ۳۷/۵ درجه سانتی گراد تب محسوب می شود^(۸). بهترین روش تعیین درجه حرارت، استفاده از ترمومتر رکتال می باشد اما به طور معمول در بچه های زیر ۵ سال از ترمومتر زیر بغل و در سنین بالاتر از ترمومتر دهانی یا زیر بغلی استفاده می شود، به کار بردن ترمومترهای الکترونیکی در مراکز درمانی معقول می باشد. ترمومترهای جیوه ای در طی ۴-۲ دقیقه و ترمومترهای الکترونیکی کمتر از ۳۰ ثانیه عمل می کنند. نوارهایی که حرارت پوست را (از طریق کریستال های مایع حساس به حرارت) اندازه گیری می کند دقت کافی ندارند. درجه حرارتی که از طریق ترمومترهای پرده تمپان اندازه گیری می شود نسبت به درجه حرارت رکتال و دهان به حرارت مرکزی بدن نزدیکتر است. استفاده از این ترمومترها در مراکز درمانی رایج شده است، اما پرسنل استفاده کننده از این ترمومترها باید طریقه استفاده از آنها به خوبی بدانند^(۱).

اثرات متابولیکی ناشی از تب در کودکان سالم قابل تحمل می باشد اما در بعضی از موارد مانند بیماری های قلبی ریوی، متابولیک و بیماری های سیستم عصبی مرکزی عوارض ناشی از تب ممکن است باعث وخامت حال بیمار شود، به علاوه تب در ۴-۲٪ کودکان ۶ ماهه تا ۵ ساله باعث تشنج می گردد^(۱،۲،۳). تب همیشه نیاز به درمان ندارد عموماً تب متوسط (تا ۳۹ درجه سانتی گراد) مفید می باشد^(۲،۶)، و احتمالاً باعث افزایش پاسخ های ایمنولوژیک می شود^(۱،۵،۶،۹). توصیه این است که تب کمتر از ۳۹ نیاز به درمان ندارد^(۱،۲،۹،۱۰)، سازمان بهداشت جهانی نیز توصیه می نماید که درجه حرارت ۳۹ یا بیشتر که باعث ناراحتی بیمار می گردد درمان شود^(۱۱). با وجود این اکثر پزشکان برای درجه حرارت بیش از ۳۸/۵ داروی ضد تب تجویز می نمایند^(۸). ایده آل این است که داروی ضد تب باعث راحتی بیمار شده و از افزایش شدید درجه حرارت جلوگیری کند ولی لازم نیست درجه حرارت را به حد طبیعی برساند^(۱۰). استامینوفن داروی انتخابی و خط اول درمان برای تب بوده^(۱،۲،۹،۱۰) در دوزهای معمول بی ضرر می باشد و حساسیت نسبت به آن نیز خیلی نادر

مربوط به خود شیاف قرار داده شد که تا ۳۰ روز در صورت نگهداری در یخچال قابل استفاده بود. از آنجا که در برخی موارد فراهم کردن شیاف با دوز ذکر شده آسان و ممکن نبود و نیاز به خرد کردن بیشتر شیاف بود. لذا مقدار دارو را در محدوده ۱۶-۱۴ mg/kg به کار بردیم. پس از استفاده از ژل در ناحیه آنوس شیاف کاملاً در پشت اسفنکتر داخلی مقعد قرار گرفت. فرم خوراکی استامینوفن از شربت انتخاب گردید که فقط به صورت ۱۲۰ mg در ۵ میلی لیتر موجود بود و همه شربت ها مربوط به شرکت داروسازی عبیدی بود، جهت تجویز شربت استامینوفن برای هر کودک ابتدا مقدار مورد نظر بر حسب میلیگرم محاسبه شد و سپس تبدیل به میلی لیتر گردید و با سرنگ های ۱۰ یا ۵ سی سی به کودک تب دار تجویز گردید.

نتایج

مشخصات دموگرافیک گروههای مورد بررسی در جدول (۱) مشخص شده است، اختلاف قابل توجهی در سن، وزن، جنس و درجه حرارت اولیه در گروههای مورد بررسی وجود ندارد. در گروه استامینوفن رکتالی ۱۵ mg/kg بعد از یک ساعت میانگین درجه حرارت از ۳۹/۵۳ به ۳۸/۴۶ و بعد از سه ساعت به ۳۸/۷ رسید که این کاهش به وسیله آزمون T-test بررسی و با $p\text{-value} < 0.001$ معنی دار است.

جدول ۱: مشخصات بیماران مورد مطالعه

Pvalue	گروه سوم	گروه دوم	گروه اول	طریق مصرف و مقدار استامینوفن
	۱۰ mg/kg خوراکی	۱۵ mg/kg خوراکی	۱۵mg/kg رکتال	
	۱۴ (۴۶/۷)	۱۲ (۴۰)	۱۲ (۴۰)	جنس (دختر)
۰/۸۳	۱۲/۵±۳/۲۴	۱۳±۳/۹	۱۲±۳/۱	وزن (کیلوگرم±انحراف معیار)
۰/۶۹	۲۳±۱۶/۹	۲۷±۱۹/۴	۲۴/۵±۱۸/۴	سن (ماه±انحراف معیار)
۰/۵۲	۳۹/۵±۰/۳۲	۳۹/۶±۰/۳۲	۳۹/۵±۰/۳۱	درجه حرارت اولیه (درجه سانتیگراد±انحراف معیار)

در گروه استامینوفن خوراکی ۱۵ mg/kg بعد از یک ساعت میانگین درجه حرارت از ۳۹/۵۹ به ۳۸/۵۷ و بعد از سه ساعت به ۳۷/۸۳ رسید که با $p\text{-value} < 0.001$ معنی دار است. در گروه

گروه سوم: ۳۰ نفر که استامینوفن خوراکی به میزان ۱۰ mg/kg دریافت کردند.

شرایط خروج از مطالعه موارد زیر بود:

کاهش سطح هوشیاری بیمار، آلرژی شناخته شده به استامینوفن، بدخیمی شناخته شده، بیماری که نباید از راه دهان چیزی مصرف کنند، استفراغ یا اسهال در طی ۲۴ ساعت گذشته، کسانی که در طی ۸ ساعت گذشته داروی ضد تب مصرف کرده بودند و کودکانی که در طی ۲۰ دقیقه استامینوفن را استفراغ می کردند یا شیاف استامینوفن آنها دفع می شد. از مجموع ۹۰ کودک تب دار که با موافقت کتبی والدین، مطالعه بر روی آنها انجام شد ۲۱ نفر در بخش اطفال بستری شدند که تجویز استامینوفن به عنوان بخشی از درمان آنها بود و تا ۳ ساعت آنتی بیوتیک دریافت نکردند. ۶۹ نفر هم در اورژانس مورد بررسی قرار گرفتند و پس از ۳ ساعت مرخص شدند. در هر گروه چند نفر به علت عدم همکاری تا ۳ ساعت، از مطالعه خارج شدند که فرد دیگری جایگزین گردید، لذا ۳۰ نفر از هر گروه که تا پایان ساعت سوم همکاری کامل داشتند مورد مقایسه قرار گرفتند.

در پرسشنامه شماره گذاری شده سن کودک بر حسب ماه، جنس و وزن ثبت گردید سپس درجه حرارت رکتال اولیه قبل از تجویز استامینوفن با ترمومتر رکتال به مدت ۳ دقیقه اندازه گیری شد و در صورت تب ۳۹ درجه یا بیشتر استامینوفن بر اساس وزن کودک محاسبه و به او داده شد و سپس درجه حرارت رکتال با همان ترمومتر در پایان ساعت اول و سوم به مدت ۳ دقیقه اندازه گیری و در پرسشنامه وارد شد. به علت اینکه حداکثر اثر استامینوفن ۱-۳ ساعت می باشد^(۱۰) درجه حرارت بیماران در پایان ۶۰ و ۱۸۰ دقیقه اندازه گیری شد. فرم شیاف استامینوفن به دو صورت بود: شیاف استامینوفن بزرگسال ۳۲۵ و شیاف اطفال ۱۲۵ میلیگرم که هر دو ساخت شرکت داروسازی ابوریحان بودند. در برخی موارد که نصف شیاف استامینوفن مورد نیاز بود شیاف استامینوفن به صورت طولی با تیغ استریل به دو نیمه شد تا دوز دارو در هر دو نیمه برابر باشد و شیاف های تقسیم شده را مجدداً در بسته بندی های آلومینیوم

سانتیگراد می باشد) اما تفاوت آن با گروه استامینوفن خوراکی با مقدار ۱۰ mg/kg با $p\text{-value} < 0.001$ معنی دار می باشد (با اختلاف ۰/۴ درجه سانتیگراد). برای تعیین تفاوت های کاهش درجه حرارت در ساعت سوم نیز از آزمون ANOVA به روش LSD استفاده گردید تفاوت کاهش درجه حرارت بین رژیم ۱۵ mg/kg رکتال و ۱۵ mg/kg خوراکی معنی دار نیست ولی تفاوت رژیم های ۱۵ mg/kg با ۱۰ mg/kg خوراکی و همچنین ۱۵ mg/kg رکتال با ۱۰ mg/kg خوراکی در کاهش درجه حرارت در پایان ساعت سوم با $p\text{-value} < 0.001$ معنی دار می باشد

استامینوفن خوراکی با مقدار ۱۰ mg/kg میانگین درجه حرارت در پایان ساعت اول از ۳۹/۴۹ به ۳۸/۸۶ و در پایان ساعت سوم ۳۸/۲۵ رسید که با $p\text{-value} < 0.001$ معنی دار است (جدول ۲). نتیجه این که هر سه رژیم دارویی در کاهش درجه حرارت مؤثر بوده اند، تفاوت میانگین کاهش درجه حرارت در جدول (۳) نشان داده شده است. برای تعیین دقیق تفاوت ها از آزمون ANOVA به روش LSD استفاده گردید. نتیجه این که تفاوت کاهش درجه حرارت ساعت اول بین دو گروه استامینوفن رکتال ۱۵ mg/kg و خوراکی ۱۵ mg/kg با $p\text{-value} = 0.036$ معنی دار است اما این تفاوت از نظر عددی قابل چشم پوشی است (تفاوت میانگین کاهش درجه حرارت در دو گروه ۰/۰۹ درجه

جدول ۲: میانگین درجه حرارت در زمانهای مختلف و تغییرات آن در دو گروه مورد بررسی

گروه	تعداد	درجه حرارت اولیه	درجه حرارت ساعت اول	درجه حرارت ساعت سوم	p-value ساعت سوم
		درجه حرارت	درجه حرارت	درجه حرارت	
		انحراف معیار	انحراف معیار	انحراف معیار	
استامینوفن ۱۵ mg/kg رکتال	۳۰	۳۹/۵۳	۳۸/۴۶	۳۷/۸	<0.001
استامینوفن ۱۵ mg/kg خوراکی	۳۰	۳۹/۵۵	۳۸/۵۷	۳۷/۸۶	<0.001
استامینوفن ۱۰ mg/kg خوراکی	۳۰	۳۹/۴۹	۳۸/۸۶	۳۸/۲۵	<0.001

جدول ۳: میانگین کاهش درجه حرارت در پایان ساعت اول و سوم در دو گروه مورد بررسی

گروه	تعداد	میانگین کاهش درجه حرارت بعد از یک ساعت	میانگین کاهش درجه حرارت بعد از سه ساعت	انحراف معیار	انحراف معیار	حد اکثر	حد اقل
استامینوفن ۱۵ mg/kg رکتال	۳۰	۱/۰۷	۱/۷۴	۰/۱۶	۰/۲۵	۱/۴	۲/۸
استامینوفن ۱۵ mg/kg خوراکی	۳۰	۰/۹۸	۱/۷	۰/۱۹	۰/۱۴	۱/۴	۲
استامینوفن ۱۰ mg/kg خوراکی	۳۰	۰/۶۳	۱/۲۵	۰/۱۸	۰/۲۲	۱	۱/۸

ارزش آماری $p < 0.001$

بحث

در بررسی ما اثر استامینوفن ۱۵ mg/kg رکتالی با ۱۵ mg/kg خوراکی در کاهش درجه حرارت پس از ۶۰ دقیقه با $p = ۰/۰۳۶$ اختلاف معنی دار داشت اما تفاوت میانگین کاهش درجه حرارت در دو گروه حدود ۰/۰۹ درجه سانتیگراد بود (کمتر از ۰/۱ درجه) که این اختلاف از نظر عددی ناچیز بوده و می توان نتیجه گرفت که استامینوفن ۱۵ mg/kg خوراکی و رکتالی در کاهش درجه حرارت در کودکان تب دار اثر یکسان

در این بررسی اثر استامینوفن خوراکی با دو دوز ۱۰ mg/kg و ۱۵ mg/kg و استامینوفن رکتالی ۱۵ mg/kg در کاهش درجه حرارت کودکان تب دار مورد بررسی قرار گرفت. به علت ارتباط ضعیف سطح سرمی دارو با کاهش درجه حرارت^(۴،۱۶) به عنوان یک نتیجه کلینیکی قابل مشاهده، سطح سرمی دارو را اندازه گیری نکردیم.

۰/۶ درجه سانتیگراد) در کاهش درجه حرارت تأثیر بیشتری از ۱۰ mg/kg داشته است. در بعضی مطالعات استامینوفن با دوز ۲۰ mg/kg اثر بیشتری از ۱۰ mg/kg در کاهش تب داشته است و محققین این مطالعات دوز بیش از ۱۰ mg/kg برای کاهش تب را توصیه نموده اند که با نتیجه مطالعه ما همخوانی دارد^(۱۳).
Walson و همکاران استامینوفن با دوز ۱۵ mg/kg هر ۶ ساعت را پیشنهاد می نمایند^(۱۹). در مطالعه Treluyer و همکاران دوز اولیه ۳۰ mg/kg در مقایسه با ۱۵ mg/kg در کاهش تب اثر سریعتر و بیشتری داشته است^(۴) اما مقدار ۳۰ mg/kg را به طور مکرر نمی توان به کار برد. زیرا بعضی مطالعات نشان می دهد که استامینوفن کمی بالاتر از دوز تأیید شده ($\leq 100 \text{ mg/kg}$) باعث هپاتوتوکسیسیته شده است^(۲۰) و همچنین در بچه هایی که استفراغ مکرر، اسهال و یا سن کمتر از ۲ سال دارند احتمال هپاتوتوکسیسیته با دوزهای $\geq 90 \text{ mg/kg}$ به مدت بیشتر از یک روز افزایش می یابد^(۱۱).

نتیجه گیری: استامینوفن خوراکی و رکتالی با ۱۵ mg/kg در کاهش درجه حرارت اثر تقریباً مساوی دارند و استامینوفن رکتالی ارجحیت واضحی بر استامینوفن خوراکی ندارد اما استامینوفن ۱۰ mg/kg در کاهش درجه حرارت اثر کمتری دارد.

داشته است اما اثر استامینوفن ۱۵ mg/kg با خوراکی ۱۵ mg/kg نیز پس از ۱۸۰ دقیقه اختلاف معنی داری نشان نداد. بنابراین اثر استامینوفن خوراکی و رکتالی ۱۵ mg/kg یک و سه ساعت بعد از مصرف در کاهش درجه حرارت در کودکان تب دار یکسان می باشد که با مطالعه Scolnik و همکاران که اثر استامینوفن خوراکی و رکتالی با دوز ۱۵ mg/kg انجام داده اند نیز مشابه بوده^(۱۶) و نتایج همخوانی دارد.

در مطالعه Vernon و همکاران در کودکانی که به صورت تصادفی ۱۵-۲۰ mg/kg استامینوفن خوراکی و رکتالی دریافت کرده بودند تفاوت معنی داری در کاهش درجه حرارت وجود نداشت^(۱۸) اما در مطالعه keinanen و همکاران استامینوفن خوراکی در کاهش تب تأثیر بیشتری داشته است^(۱۵).
در بررسی انجام شده، استامینوفن خوراکی با دوز ۱۰ mg/kg باعث کاهش درجه حرارت بیماران شده و میانگین کاهش درجه حرارت بعد از یک ساعت ۰/۶۳ اما حداقل کاهش درجه حرارت ۰/۲ درجه سانتیگراد (کمتر از ۰/۵ درجه) بود که می توان گفت استامینوفن با این دوز پس از ۶۰ دقیقه باعث کاهش مطلوب درجه حرارت نشده است. اما استامینوفن با مقدار ۱۵ mg/kg (میانگین کاهش درجه حرارت ۰/۹۸ و حداقل

References

1. Martin L. Lorin. Fever: Feigin, Cherry, Demmler, Kaplan. Text book of pediatrics infectious disease. Mc Grow Hill. 2004 15th ed: 100-105.
2. Keith R. Pawel. Fever: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2004 16th ed: 839-841.
3. Alis Prince. Infectious disease: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson Essential of pediatrics. Philadelphia, PA: WB Saunders. 2002 14th ed: 366,896.
4. Treluyer JM, Tonnelier S, Leclerc B, Jolivet-Landreau I, Pons G. *Antipyretic efficacy of an initial 30-mg/kg loading dose of acetaminophen versus a 15-mg/kg maintenance dose*. Pediatrics. 2001; 108(4): 73.
5. Charles A. *Fever and hyperthermia*: Kasper, Brown wald, fauci. Harrison, s principles of internal medicine, Mc Grow Hill. 2005 16th ed: 104.
6. Jeffrey A. Fever: *Selbest, Cronan. Pediatric emergency medicine secrets*. Philadelphia, Hanly & Belfus, INC. 2001: 60-65.
7. Pomeranz, Albert. Fever: Behrman RE, Kliegman RM. *Pediatric Decision making strategies*. Philadelphia, PA: WB Saunders. 2002 :288-290.
8. Sheri M. Carson, *Alternating Acetaminophen and Ibuprofen in the Febrile Child*: Examination

- of the Evidence Regarding Efficacy and Safety .*Pediatr Nurs* 2003 29(5):379-382.
9. Jennifer pierma D, Auria. Fever: Jane A. Fox . *primary Health care of Infants, Children & Adolescents* 2002, 2th ed:704-705.
10. Y.K.Amdekar, *Rational used of antipyreti*. *Indian pediaterics* 2003:40:541-544.
11. **POLICY AND PRACTICE, Evidence on the use of paracetamol in febrile children**, *Bull World Health Organ* 2003;81:367-372.
12. L. Jackson Roberts. Analgesic-Antipyretic. Goodman, Gilmans. *The Pharmacological Basis of therapeutics*. Mc Grow Hill .2002:703-704.
13. Pons G,Badoual J,Olive G. *Optimal dose of acetaminophen in children* , *Arch Fr Pediatric* 1990 Aug-sep;47(7):539-42.
14. Ajay Gaur , *Uniformity in paracetamol preparations* . *Indian pediaterics* 2003:40:1017.
15. Keinanen S, Hietula M, Simila S, Kouvalainen K. Antipyretic therapy. *Comparison of rectal and oral paracetamol*. *Eur J Clin Pharmacol*. 1977; 12 :77 –80.
16. Scolnik D, Kozer E, Jacobson S, Diamond S, Young NL. *Comparison of oral versus normal and high-dose rectal acetaminophen in the treatment of febrile children*. *Pediatrics* 2002; 110: 553-556.
17. American Academy of Pediatrics (AAP). Committee on Drugs, *Acetaminophen toxicity in children*. *Pediatrics* 2001; 108, 1020-1024.
18. Vernon S, Bacon C, Weightman D. *Rectal paracetamol in small children with fever*. *Arch Dis Child*.1979; 54: 469 – 470.
19. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA , Scheinbaum ML. *Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children*. *Am J Dis Child*. 1992; 146:626-632.
20. Kearns GL, Leeder JS, Wasserman GS. *Acetaminophen overdose with therapeutic intent*. *Journal of Pediatrics* 1998;132:5-8.