

Comparison between antipyretic effects of Acetaminophen and Ibuprofen monotherapy with alternative regimen of both drugs in children aged 6 months to 12 years

Yousefichaijan P¹, Gafari M S², Taher Ahmad H¹, Farajzadeh L^{2*}, Zamamiyan A²

1-Department of pediatric, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2- Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Received: 20 May 2014, Accepted: 7 May 2014

Abstract

Background: Pediatricians frequently confront with elevated body temperature in children and subsequent anxious parents. They practice several approaches in management of fever. A recently addressed issue is administration of alternating doses of acetaminophen and Ibuprofen. This method is relatively common, despite lack of sufficient evidence in this field.

Materials and Methods: This study is a randomized clinical trial. A total of 240 children, aged 6 months to 12 years suffering from gastroenteritis was recruited in this research. Children were classified in 3 groups. First group received Acetaminophen, second group received Ibuprofen and third group were treated with acetaminophen – Ibuprofen every other day alternately.

Results: 240 child were taken apart in this research. 112 ones were female (46.66%) and 128 were male (53.33%). The mean time of lowering fever in the first group was 2.07 days. This figure in the second and third groups were 1.82 and 1.87 respectively. Average doses in the first, second and third groups were (in order) 9, 8.17 and 7.13 doses. Medication in the first group minimum effectiveness rather than two other groups.

Conclusion: The alternating regimen of Acetaminophen – Ibuprofen is more effective than monotherapy in reduction of fever in infants and children between 6 months to 12 years.

Keywords: Fever, Monotherapy, Alternative regimen therapy, Acetaminophen, Ibuprofen

*Corresponding author:

Address: Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Email: parsayousefichaijan@yahoo.com

مقایسه اثرات درمانی ضد تب استامینوفن و ایبوپروفن با رژیم آلترناتیو (هر دو دارو) در کودکان 6 ماهه تا 12 ساله

پارسا یوسفی چایجان¹، مهدیه السادات غفاری^{2*}، حسن طاهر احمدی³، لیلا فرج زاده⁴، اعظم زمانیان⁴

1-دانشیار، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

2-کارشناسی ارشد، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

3-استادیار، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

4- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: 92/2/30 تاریخ پذیرش: 93/2/17

چکیده

زمینه و هدف: متخصصین اطفال با تب و افزایش دمای بدن و اضطراب ناشی از آن در والدین مواجه هستند و راهکارهای متعددی را در مواجهه با تب به کار می‌گیرند. موضوعی که در سال‌های اخیر در درمان تب مورد توجه قرار گرفته است استفاده از دوزهای آلترناتیو استامینوفن - ایبوپروفن می‌باشد. علیرغم این که این روش به طور شایع استفاده می‌شود ولی مطالعات کافی در زمینه کارایی آن وجود ندارد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور تصادفی بود. تعداد 240 کودک در رده سنی 6 ماه تا 12 سال مبتلا به گاستروانتریت در این پژوهش شرکت کردند. کودکان در سه گروه تقسیم شدند. گروه اول استامینوفن دریافت نموده، گروه دوم ایبوپروفن و گروه سوم استامینوفن و ایبوپروفن را به صورت یکی در میان (آلترناتیو) دریافت نمود. **یافته‌ها:** 112 از تعداد 240 کودک، نفر (46/66 درصد) دختر و 128 نفر (53/33 درصد) پسر بودند. میانگین زمان کاهش تب در گروه اول 2/07، گروه دوم 1/82 و در گروه سوم 1/87 روز بود. میانگین دوز مورد استفاده داروها در گروه اول 9 دوز، گروه دوم 8/17 دوز و در گروه سوم 7/13 دوز بود. گروه اول کمترین تأثیر را نسبت به دو گروه دیگر داشت. **نتیجه‌گیری:** رژیم درمانی آلترناتیو استامینوفن - ایبوپروفن در کاهش تب در کودکان رده سنی 6 ماه تا 12 سال مؤثرتر از تک درمانی هر دو آنها می‌باشد.

واژگان کلیدی: تب، تک درمانی، رژیم درمانی آلترناتیو، استامینوفن، ایبوپروفن، گاستروانتریت

*نویسنده مسئول، اراک، میدان بسیج، دانشگاه علوم پزشکی اراک

Email: ghafari@arak mu.ac.ir

مقدمه

تب افزایش درجه حرارت بدن در هر فرد می‌باشد. در انسان افزایش دما باعث کاهش تولید مثل میکروبی و افزایش پاسخ التهابی بدن می‌شود. بنابراین اکثریت مطالعات پیشنهاد می‌کنند که تب یک پاسخ تطابقی بدن می‌باشد و تنها در موارد و درجات خاصی بایستی درمان شود. تب ممکن است که در بیماران با آنمی مزمن یا بیماری قلبی، وضعیت عمومی بیمار را بدتر نماید. هم‌چنین می‌تواند باعث نارسایی ریوی در بیماران با مشکلات ریوی مزمن و ناپایداری متابولیک در بیماران دیابتی شود. از جمله عوارض دیگر تب، تشنج ناشی از تب (Febrile Convulsion) می‌باشد.

در شیر خواران کمتر از 3 ماه سن و کودکان ایمنوساپرس به علت خطر بالای باکتری می به همراه تب، باید توجه بیشتری به تشخیص علت تب معطوف شود (1، 2). والدین کودکان در زمان تب دچار اضطراب می‌گردند که این نگرانی به ترس از تشنج ناشی از تب، عوارض نورولوژیک، بیماری‌های باکتریال بالقوه برمی‌گردد. برای همین به والدین توصیه می‌شود که در مرحله تب مراقبت لازم را انجام داده و توسط داروهای تب بر مثل ایبوپروفن و استامینوفن از درجه حرارت بدن کاسته شود. مطالعات زیادی در مورد اثرات درمانی ایبوپروفن و استامینوفن و دوزاژ مناسب آنها به عمل آمده است (3-8).

استامینوفن و ایبوپروفن در تعدادی از مطالعات با هم مقایسه شده‌اند. در برخی مطالعات اثرات درمانی مشابه و در برخی مطالعات دیگر اثرات برتر ایبوپروفن گزارش شده است. در کل هر دو توسط مهار تولید پروستاگلاندین‌ها باعث کاهش تب می‌شوند (9-13، 3).

هم‌اکنون استفاده از دوزهای آلترناتیو استامینوفن و ایبوپروفن برای درمان تب توسط پزشکان توصیه شده است. علیرغم توضیحات فوق هنوز مدارک کافی از مؤثر بودن این روش پشتیبانی نمی‌کند. این عقاید از سال 1970 با تناوب دارویی استامینوفن و آسپرین شروع شد. این تناوب

دارویی اثربخشی بهتری در کاهش تب نسبت به استفاده منفرد هر کدام از این داروها (استامینوفن یا آسپرین) داشت. در سال‌های بعدی ارتباط بین آسپرین و سندرم Reye's شناخته شد و ASA کنار گذاشته شد. هم‌اکنون متخصصین تناوب دارویی استامینوفن و ایبوپروفن را پیشنهاد می‌کنند. در سال 2000 میلادی، مایورال با پرسش‌نامه‌ای که از پزشکان به عمل آورد این گونه برآورد کرد که حدود 50 درصد پزشکان دوزهای متناوب استامینوفن + ایبوپروفن را برای کاهش تب کودکان تجویز می‌کنند. به علت کم بودن مطالعات در این زمینه و عدم پشتیبانی کافی از این طرح بر آن شدیم که طرحی تحت عنوان اثرات درمانی دوزهای آلترناتیو استامینوفن - ایبوپروفن را انجام دهیم (14).

با توجه به تحمل مطلوب‌تر خوراکی شربت ایبوپروفن نسبت به استامینوفن در کودکان و عوارض بیشتر ایبوپروفن بهتر است به طور متناوب استفاده شود و در صورت مؤثر بودن این تناوب دارویی نسبت به تک درمانی هر کدام از این داروها، تب کودکان سریع‌تر و با کیفیت بهتر کنترل خواهد شد و از عوارض و معضلات تب نیز کاسته خواهد شد و در صورت نتیجه نگرفتن از این طرح نیز تک درمانی این داروها توصیه خواهد شد و از هزینه‌های اضافی و عوارض احتمالی این داروها نیز کاسته خواهد شد (15-19).

مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور بر روی کودکان مراجعه کننده که به درمانگاه بیمارستان امیرکبیر اراک انجام شد. روش نمونه‌گیری از نوع در دسترس بود بدین ترتیب که ابتدا تمام کودکان 6 ماه تا 12 ساله مبتلا به گاستروانتریت تب دار با معیارهای ورود به مطالعه بررسی شدند و سپس افراد به روش بلوکی به صورت تصادفی توسط یکی از پزشکان متخصص به یکی از 3 گروه دارویی (1) استامینوفن (2) ایبوپروفن (3) استامینوفن - ایبوپروفن (آلترناتیو) تقسیم‌بندی و بستری شدند.

به هر بیمار یک دوز اولیه دارو از گروه مربوطه داده شد. پرستاز دارو را به صورت PRN (در صورت لزوم) در اختیار بیمار قرار می داد. برای کاهش اثرات تجمعی دارو قانون حداکثر دوز هر دارو که به صورت ذیل می باشد رعایت گردید:

استامینوفن: 75 میلی گرم بر کیلوگرم در عرض 24 ساعت

ایبوپروفن: 40 میلی گرم بر کیلوگرم در عرض 24 ساعت

اگر بیمار بلافاصله بعد از دریافت دارو دچار استفراغ می شد یک مرتبه دیگر دارو تکرار گردید. پرستاز درجه حرارت بدن کودک را 4 مرتبه در شبانه روز در ساعات 6 صبح، 12 ظهر، 6 عصر و 12 شب چک کرده و در چارت مربوطه یادداشت می نمود. در ویزیت های بعدی بیمار تعداد دوزهای دریافتی و تاریخ و ساعت دریافت آن در فرم مربوط به هر بیمار ثبت می گردید. در صورت دریافت آنتی بیوتیک توسط بیمار و یا مشاهده نشانه های دیسانتری، بیمار مربوطه از مطالعه کنار گذاشته می شود.

در صورت عدم وجود تب به مدت 12 ساعت و عدم دریافت دارو در این مدت بیمار ترخیص شده و ادامه پیگیری ها به صورت تلفنی صورت می گرفت. 5 روز بعد از تاریخ پذیرش با مادر بیمار تماس گرفته و در مورد ادامه تب در منزل و بستری مجدد در طی این مدت سؤال می شد و پاسخ سئوالات به صورت بله یا خیر در فرم مربوط به هر بیمار ثبت می شد. سپس کلیه اطلاعات جمع آوری شده و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته ها

در این مطالعه 251 کودک تب دار مبتلا به گاستروانتریت بستری در بیمارستان امیرکبیر اراک شرکت کردند که از این تعداد 83 نفر استامینوفن، 84 نفر ایبوپروفن و 84 نفر استامینوفن - ایبوپروفن (آلترناتیو) دریافت کردند. در سیر مطالعه 11 نفر از مطالعه حذف گردیدند. 4 نفر به دلیل رضایت شخصی و عدم تمایل به مشارکت در این طرح (2 نفر گروه استامینوفن، 1 نفر گروه ایبوپروفن، 1 نفر گروه آلترناتیو) و 7 نفر به دلیل دریافت آنتی بیوتیک (1 نفر گروه

در زمان بستری، درجه حرارت بدن کودک با قرار دادن دماسنج در ناحیه اگزیلاری به مدت 4-5 دقیقه و با احتساب 0/5 درجه سانتی گراد بالاتر اندازه گیری و یادداشت گردید. تمام بیمارانی که واجد معیارهای ورود به مطالعه و فاقد معیارهای حذف (عدم تحمل خوراکی دارو توسط کودک و نیز عدم همکاری والدین) از مطالعه بودند، پس از آگاهی دادن به والدین و تکمیل فرم رضایت نامه وارد مطالعه گردیدند.

سپس اطلاعات مربوط به هر بیمار شامل نام و نام خانوادگی، تاریخ و ساعت پذیرش، شماره پرونده، شماره تلفن منزل، سن به ماه، جنس، وزن فعلی کودک، درجه حرارت بدن در بدو بستری، مدت زمان تب دار بودن قبل از مراجعه و سابقه بیماری های خاص در فرم مربوط به هر بیمار ثبت گردید. گروه 1 فقط استامینوفن را در هر 4 تا 6 ساعت دریافت کردند. گروه 2 فقط ایبوپروفن را در هر 8 ساعت دریافت کردند و اگر تب مشاهده شد دارو تجویز و در غیر این صورت دارو تجویز نگردید و گروه 3 استامینوفن و ایبوپروفن را به صورت یک در میان دریافت کردند. لازم به ذکر است که بیماران گروه 3 پژوهش ما به صورت تصادفی به 2 دسته تقسیم شدند که نیمی از آنها ابتدا استامینوفن و نیمی دیگر ابتدا ایبوپروفن دریافت کردند.

داروهای مصرفی به شکل شربت استامینوفن 125 میلی گرم بر 5 میلی لیتر و شربت ایبوپروفن 100 میلی گرم بر 5 میلی لیتر ساخت شرکت داروسازی حکیم بود. دوز دارو بر حسب وزن کودک و طبق فرمول زیر محاسبه گردید:

ایبوپروفن: 10-5 میلی گرم بر کیلوگرم با حداقل فاصله 4 ساعت

استامینوفن: 15-10 میلی گرم بر کیلوگرم با حداقل فاصله 4 ساعت

سپس دوز دارو به صورت میلی لیتر برآورد شد و برای راحتی کار عدد مورد نظر به صورت انواع مختلف قاشق (غذاقوری، مرباخوری، چایخوری) معادل سازی شد:

یک قاشق غذا خوری 10 میلی لیتر

یک قاشق مرباخوری 10 میلی لیتر

استامینوفن، 3 نفر گروه ایبوپروفن، 3 نفر گروه آلترناتیو (جدول 1).

جدول 1. توزیع فراوانی جنسی کودکان تب‌دار مبتلا به گاستروانتریت بستری در در گروه‌های مختلف

گروه	جنس	فراوانی	درصد
استامینوفن	دختر	43	53/8
	پسر	37	46/2
ایبوپروفن	دختر	38	47/5
	پسر	42	52/5
آلترناتیو	دختر	34	42/5
	پسر	46	57/5
جمع	دختر	115	48
	پسر	125	52

از نظر شاخص‌های مرکزی و پراکندگی مربوط به بیماران تحت درمان با استامینوفن حداقل سنی 6 ماه، حداکثر سنی 96 ماه (میانگین $13/91 \pm 19/56$) و در خصوص بیماران تحت درمان با ایبوپروفن، حداقل سنی 6 ماه، حداکثر سنی 88 ماه (میانگین $14/09 \pm 19/27$) و نیز از نظر شاخص‌های مرکزی و پراکندگی بیماران تحت درمان دوزهای آلترناتیو استامینوفن - ایبوپروفن، حداقل سنی 6 ماه و حداکثر سنی 84 ماه (میانگین $15/74 \pm 21/64$) را داشتند که اختلاف آماری معنی‌داری بین میانگین سن در 3 گروه وجود نداشت ($p=0/59$).

طبق آزمون ناپارامتری کروسکال - والیس اختلاف آماری معنی‌داری در میانگین درجه حرارت بدن بین گروه استامینوفن با دو گروه دیگر وجود داشت ($p<0/001$). اما طبق آزمون ناپارامتری من - ویتنی اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه ایبوپروفن و آلترناتیو ($p=0/985$) وجود نداشت (جدول 2).

جدول 2. مقایسه میانگین و انحراف معیار درجه حرارت بدن در زمان بستری در گروه‌های مختلف

گروه	حداقل درجه		میانگین \pm انحراف معیار
	حرارت بدن	حرارت بدن	
استامینوفن	37/8	39/ 2	38/20 \pm 0/ 371
ایبوپروفن	37/8	39/5	38/48 \pm 0/427
آلترناتیو	37/8	39/5	38/48 \pm 0/402

p در سه گروه: $p < 0/001$

p بین گروه ایبوپروفن و آلترناتیو: $p = 0/985$

شاخص‌های آماری مربوط به تعداد دوز به کار رفته در مورد بیماران تحت درمان با استامینوفن شامل: حداقل تعداد دوز دارو 3، حداکثر تعداد دوز دارو 16 (میانگین $1/0125 \pm 9$) و در مورد بیماران تحت درمان با ایبوپروفن شامل حداقل 2، حداکثر 16 (میانگین $2/898 \pm 8/175$) و در بیماران تحت درمان با دوزهای آلترناتیو استامینوفن - ایبوپروفن شامل حداقل 2، حداکثر 14 (میانگین $2/911 \pm 7/137$) بود که براساس آزمون ناپارامتری کروسکال - والیس اختلاف آماری معنی‌داری بین میانگین تعداد دوز در 3 گروه وجود داشت ($p<0/001$) و هم‌چنین طبق آزمون ناپارامتری من - ویتنی اختلاف آماری معنی‌دار هم در گروه استامینوفن و گروه ایبوپروفن، هم بین گروه استامینوفن و گروه آلترناتیو و هم بین گروه ایبوپروفن و آلترناتیو وجود داشت ($p=0/030$).

طبق آزمون ناپارامتری کروسکال - والیس اختلاف معنی‌داری بین میانگین زمان طبیعی شدن درجه حرارت بدن در 3 گروه وجود داشت ($p=0/017$) ولی بر اساس آزمون ناپارامتری من - ویتنی اختلاف معنی‌دار بین گروه آلترناتیو و ایبوپروفن وجود نداشت ($p=0/0641$). بعد از تماس تلفنی با والدین 4 نفر ادامه تب در منزل (2 نفر در گروه استامینوفن، 1 نفر در گروه ایبوپروفن و 1 نفر در گروه آلترناتیو) گزارش کردند و 1 نفر بستری مجدد (گروه استامینوفن) در بیمارستان را گزارش نمودند.

بحث

مطالعات زیادی در مورد مقایسه اثرات درمانی تک دارویی استامینوفن و ایبوپروفن در کاهش تب منتشر شده است. در برخی مطالعات پیشین تفاوت واضحی در 2 گروه گزارش نشد ولی در مطالعات دیگری اثربخشی بهتر ایبوپروفن نسبت به استامینوفن مطرح شد (4، 20-22).

در مطالعه مولینس و همکاران بیماران به سه گروه تقسیم شدند. گروه 1 هر 6 ساعت استامینوفن و گروه 2 هر 6 ساعت ایبوپروفن و گروه 3 هر 6 ساعت ایبوپروفن و استامینوفن را به تناوب دریافت کردند. این مطالعه کارایی

بهرتر گروه آلترناتیو از نظر کاهش دمای بدن، کاهش سریع تب، دریافت میزان داروی کمتر را نسبت به 2 گروه دیگر اثبات کرد (2).

مایورال پرسشنامه‌ای در رابطه با راهکارهای مواجهه با تب تنظیم کرد و در اختیار تعداد کثیری از پزشکان معرب قرار داد. وی بر اساس این فرم که توسط پزشکان تکمیل شد، بیان کرد که حدود 50 درصد پزشکان دوزهای آلترناتیو استامینوفن و ایبوپروفن را در کاهش تب توصیه می‌کنند (14).

مایورال با توجه به شایع بودن استفاده از دوزهای آلترناتیو ایبوپروفن و استامینوفن در درمان تب و عدم وجود تحقیقات قبلی در این زمینه؛ انجام مطالعاتی در این خصوص را پیشنهاد نمود (14).

برای اولین بار در سال 2006 میلادی سارل و همکاران تحقیق در زمینه دوزهای آلترناتیو استامینوفن و ایبوپروفن را آغاز کرد و اثر بخشی بهتر دوزهای آلترناتیو نسبت به تک درمانی هر یک از داروها را گزارش نمودند. با توجه به اطلاعات ما تنها همین مطالعه در این موضوع منتشر شده است که به تنهایی نمی‌تواند کارایی بهتر دوزهای آلترناتیو را اثبات کند لذا ما بر آن شدیم تا مطالعه‌ی مشابهی انجام دهیم (17).

ما در این مطالعه سعی کردیم که تمام پارامترهایی که مطالعه را مخدوش می‌کنند را حذف نماییم. بنابراین شرکت کنندگان از نظر نوع بیماری یکسان سازی شدند و گاستروانتریت به علت شیوع بالا مورد هدف مطالعه ما قرار گرفت.

در این مطالعه با تجویز دارو به صورت PRN (در صورت نیاز) این مشکل را بر طرف نمودیم. در مجموع اختلاف معنی‌داری بین 3 گروه از نظر میانگین دوز مصرفی و میانگین زمان طبیعی شدن درجه حرارت بدن وجود دارد. گروه 1 از نظر 2 متغیر فوق نسبت به 2 گروه دیگر کارایی پایین‌تری داشت در گروه 2 و 3 از نظر میانگین زمان طبیعی شدن درجه حرارت بدن اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

ولی از نظر میانگین دوز داروی مصرفی گروه 3 اثرات بهتری داشته است.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه ما بهتر بودن گروه آلترناتیو نسبت به تک درمانی استامینوفن و ایبوپروفن را نشان می‌دهد. تشابه مطالعاتی مصرف متناوب دو دارو با توجه به مشابه بودن محدوده سنی گروه مطالعه و هم‌چنین تعداد موارد مورد بررسی تشابه فراوان با مطالعه ما داشتند و در مواردی که مصرف یک دارو استامینوفن یا ایبوپروفن را توصیه کرده‌اند بیشتر می‌توان اختلاف را در مشترک نبودن بیماران گروه هدف و شاهد و هم‌چنین آمارهای متفاوت دانست. بهتر است در چند مرکز و با تعداد بیشتر بیماران جهت مقایسه بهتر انجام شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت محترم آموزش و تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اراک و خانواده‌های شرکت کننده در این مطالعه اعلام می‌داریم.

منابع

1. Maesschalck PJ. [Efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol in fever among children]. *J Pharm Belg*. 2011;2:44-5.
2. Mullins ME, Empey M, Jaramillo D, Sosa S, Human T, Diringer MN. A prospective randomized study to evaluate the antipyretic effect of the combination of acetaminophen and ibuprofen in neurological ICU patients. *Neurocritical care*. 2011;15(3):375-8.
3. Paul IM, Sturgis SA, Yang C, Engle L, Watts H, Berlin Jr CM. Efficacy of standard doses of Ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children. *Clinical therapeutics*. 2010; 32(14):2433-40.
4. Crook J. Fever management: evaluating the use of ibuprofen and paracetamol: There is a lack of sufficient research to support either

- antipyretic as more effective in reducing temperature quickly, argues Jodie Crook. *Paediatric Care*. 2010;22(3):22-6.
5. Carson SM. Alternating acetaminophen and ibuprofen in the febrile child: examination of the evidence regarding efficacy and safety. *Pediatric nursing*. 2003;29(5):379-82.
 6. Purssell E. Combining paracetamol and ibuprofen for fever in children. *Bmj*. 2008;337-8.
 7. Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;337-8.
 8. Kramer LC, Richards PA, Thompson AM, Harper DP, Fairchok MP. Alternating antipyretics: antipyretic efficacy of acetaminophen versus acetaminophen alternated with ibuprofen in children. *Clinical pediatrics*. 2008; 47(9):907-11.
 9. Hu YJ, Sun GM. [Answers to the questions on application of ibuprofen and acetaminophen in children with fever]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2007; 45(9):649-50.
 10. Jow K. Question From the Clinician Alternating Acetaminophen and Ibuprofen in the Treatment of Fever. *Pediatrics in Review*. 2007; 28(10):395-6.
 11. Miller AA. Alternating acetaminophen with ibuprofen for fever: is this a problem? *Pediatric annals*. 2007;36(7):384-6.
 12. Autret-Leca E, Gibb IA, Goulder MA. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study. *Current Medical Research and Opinion*. 2007;23(9):2205-11.
 13. Goldman RD. Alternating ibuprofen and acetaminophen may be more effective in the treatment of fever in children. *The Journal of pediatrics*. 2006;149(1):140-1.
 14. Mayoral CE, Marino RV, Rosenfeld W, Greensher J. Alternating antipyretics: is this an alternative? *Pediatrics*. 2000;105(5):1009-12.
 15. Olive G. [Analgesic/Antipyretic treatment: ibuprofen or acetaminophen? An update]. *Therapie*. 2005;61(2):151-60.
 16. Schmitt BD. Concerns over alternating acetaminophen and ibuprofen for fever. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2006;160(7):757-8.
 17. Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2006; 160(2):197-202.
 18. Saphyakhajon P, Greene G. Alternating acetaminophen and ibuprofen in children may cause parental confusion and is dangerous. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2006;160(7):757-8.
 19. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2004; 158(6):521-6.
 20. Hay AD, Redmond N, Costelloe C, Montgomery A, Fletcher M, Hollinghurst S, et al. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial: Prepress Projects Limited; 2009.
 21. Lundstrøm K. [Ibuprofen is more effective than paracetamol in lowering the temperature in febrile children]. *Ugeskrift for laeger*. 2012; 174(18):1214-7.
 22. Kader A, Hildebrandt T, Powell C. How safe is ibuprofen in febrile asthmatic children? *Archives of disease in childhood*. 2004; 89(9): 885-6.