

Postępowanie z gorączkującym dzieckiem

*Nie ma wzorców doskonałych,
niektóre są użyteczne*

G.E. Box

*Podstawy dawkowania leków,
to dopasowanie dawki do indywidualnego pacjenta*

W.T. Dawson

Gorączkę powoduje zaburzenie ośrodka termoregulacji znajdującego się w przedwzrokowej części przedniego podwzgórza, który jak termostat przestawia się na wyższą temperaturę, co prowadzi do zmiany procesów fizjologicznych, powodujących wzrost temperatury ciała. W potocznym języku gorączka i hipertermia są używane zamiennie, jednak znaczenie tych dwóch słów należy rozróżnić.

Hipertermia nie jest zależna od ośrodka termoregulacji i może być spowodowana wzrostem produkcji endogennego ciepła (nadczynność tarczycy, wysiłek fizyczny), zmniejszoną utratą ciepła (zbyt ciepła odzież, zatrucie atropiną) lub zbyt długą ekspozycją na wysokie temperatury otoczenia (udar cieplny) [1].

Kliniczna definicja gorączki to ciepłota ciała:

- ▀ powyżej 38°C mierzona w odbycie,
- ▀ powyżej 37,8°C mierzona w jamie ustnej,
- ▀ powyżej 37,2°C pod pachą.

Wzrost temperatury ciała do 39°C najczęściej nie zaburza czyn-

ności organizmu. Przy ciepłocie 40,5–41°C występują zaburzenia świadomości i upośledzenia centralnego mechanizmu kontroli temperatury. Wzrost ciepłoty do 41,5°C określa się **stanem gorączkowym**, a wyżej **hiperpirekacją**. Gorączka od 41–42°C powoduje uszkodzenie tkanek, a 42–43°C utratę mechanizmów regulacyjnych ośrodka termoregulacji. Przy ciepłocie ciała 42°C i powyżej następuje nieodwracalne uszkodzenie mózgu, a przy 43,5–45°C może nastąpić zgon [2].

Według niektórych autorów gorączka spełnia korzystną rolę adaptacyjną. Badania kliniczne potwierdziły korzystne działanie umiarkowanej gorączki na przebieg zakażeń wirusowych i bakteryjnych u ludzi. Ma ona skracać czas trwania choroby, łagodzić objawy oraz zmniejszać śmiertelność [3]. Większość pediatrów podkreśla **negatywne skutki wysokiej lub długotrwałej gorączki**, ponieważ wraz ze wzrostem produkcji ciepła zwiększa się zużycie tlenu, narasta produkcja dwutlenku węgla i zwiększa się praca serca.

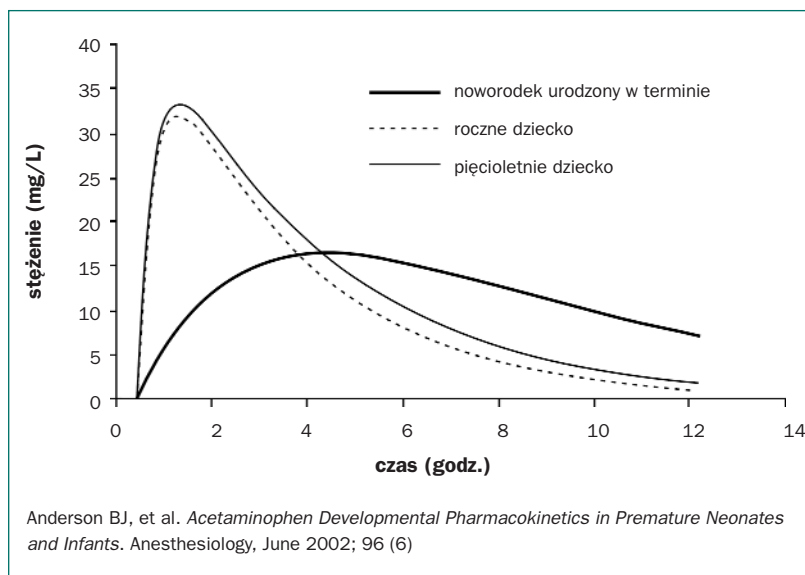
Gorączka, najczęściej infekcyjnego pochodzenia, jest główną przyczyną porad w ambulatorium dziecięcym (65 proc. wszystkich wizyt) [1]. Zlecane w takich okolicznościach leki przeciwgorączkowe muszą być dobrze tolerowane, bezpieczne i powinny charakteryzować się szybkim efektem przeciwgorączkowym. Przy wyborze

leków przeciwgorączkowych należy brać pod uwagę stan pacjenta i choroby współistniejące, właściwości toksyczne terapeutycznego, możliwości uzyskania oczekiwanego efektu oraz cenę wskazanej postaci leku. Ponieważ gorączka jest powszechnym objawem chorób okresu dziecięcego, istotne jest, aby leki przeciwgorączkowe lekarz mógł stosować z przeświadczeniem, że są i bezpieczne i skuteczne.

Stosowane od niedawna, znane dobrze i powszechnie używane oraz zapomniane już leki przeciwgorączkowe:

- ▀ **Nimesulid** – przeciwzapalny, przeciwbólowy i przeciwgorączkowy lek blokujący funkcje cyklooksygenaz (głównie COX-2). Stosowany u dorosłych. U dzieci w trakcie badań klinicznych.
- ▀ **aspiryna – kwas acetylosalicylowy** – zsyntetyzowana w 1899 r., ze wszystkich salicylanów działa najsilniej obwodowo jako inhibitor prostaglandyn. Zalecana jest w ostrej gorączce reumatycznej i reumatoidalnym zapaleniu stawów. Podana doustnie, dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Zalecane stężenie terapeutyczne wynosi 100–150 µg/ml, a już przy stężeniu 200 µg/ml mogą wystąpić pierwsze objawy przedawkowania, a powyżej 400 µg/ml – ostre zatrucie kwasem salicylowym. Ze względu na małą rozpiętość między

Ryc. 1.
Symulacja średnich przewidywanych profili dotyczących czasu i stężenia dla noworodka urodzonego w terminie (1-dniowego), rocznego i pięcioletniego dziecka, którym podano lekarstwo



dawką toksyczną a terapeutyczną, należy ściśle przestrzegać dawkowania leku. Aspiryna jako lek przeciwgorączkowy jest zalecana w dawce 50–65 mg/kg m.c./dobę w 4–6 dawkach podzielonych.

W 1986 r. FDA wydał zalecenie, aby z powodu prawdopodobnego związku pomiędzy stosowaniem tego leku a zespołem Reya, nie przepisywać rutynowo aspiryny dzieciom, które nie ukończyły 12. roku życia.

▀ **Aminofenazon** znany powszechnie jako **piramidon** – pochodna pirazolonu – odkryta w XIX w. przy poszukiwaniu leku przeciwgorączkowego, mogącego zastąpić chininę. Piramidon działa przeciwgorączkowo i przeciwbólowo, podobnie jak aspiryna, ale jest bardziej toksyczny i odpowiedzialny za wiele reakcji alergicznych; z tego też powodu FDA i AMA wydała zarządzenie, aby stosować go w ostateczności, a leczenie powinno trwać krótko. W niektórych krajach zaniechano stosowania aminofenazonu. W Polsce jest składową złożonych leków przeciwbólowych, przeciwzapalnych i przeciwgorączkowych [4].

▀ **Metamizol** powszechnie znany jako **pyralgina** – pochodna pi-

razolonu – został odkryty kilka lat po piramidonie. Chociaż jest skutecznym lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym, w większości krajów nie jest już stosowany ze względu na objawy uboczne, jak zawroty głowy, drżenia, poty, zapaść krążeniowa (po podaniu parenteralnym), reakcje alergiczne, uszkodzenie wątroby i nerek, zaostrzenie choroby wrzodowej i agranulocytoza, będące nawet przyczyną zgonu [5].

▀ **Ibuprofen** – pochodna kwasu propionowego, podobnie jak pochodne kwasu acetylosalicylowego ma działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne. Jest zalecany w leczeniu młodzieńczego zapalenia stawów. Przeciwgorączkowe działanie ibuprofenu polega na hamowaniu produkcji prostaglandyn na obwodzie. Po wchłonięciu się z przewodu pokarmowego, maksymalne stężenie w surowicy krwi osiąga po ok. 60 min; zalecana dawka ibuprofenu dla dzieci 20–30 mg/kg m.c./godz. W piśmiennictwie brak jest doniesień o skuteczności leku i tolerancji przez niemowlęta, które nie ukończyły 6. mies. życia. Z tego też powodu niemowlęta w pierwszym półroczu otrzymujące ibuprofen dłużej niż 24

godz. muszą pozostawać pod ścisłym nadzorem medycznym. W piśmiennictwie napotyka się na opisy poważnych powikłań po przedawkowaniu tego leku. Ibuprofen, jak inne niesteroidowe przeciwzapalne leki, obniża przepływ nerkowy, może powodować krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforację. Opisano przypadki ostrego zatrucia przebiegają z kwasicą metaboliczną, niewydolnością nerek, i mogą zakończyć się zgonem. Ibuprofen, tak jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, nie jest zalecany u dzieci z astmą [5].

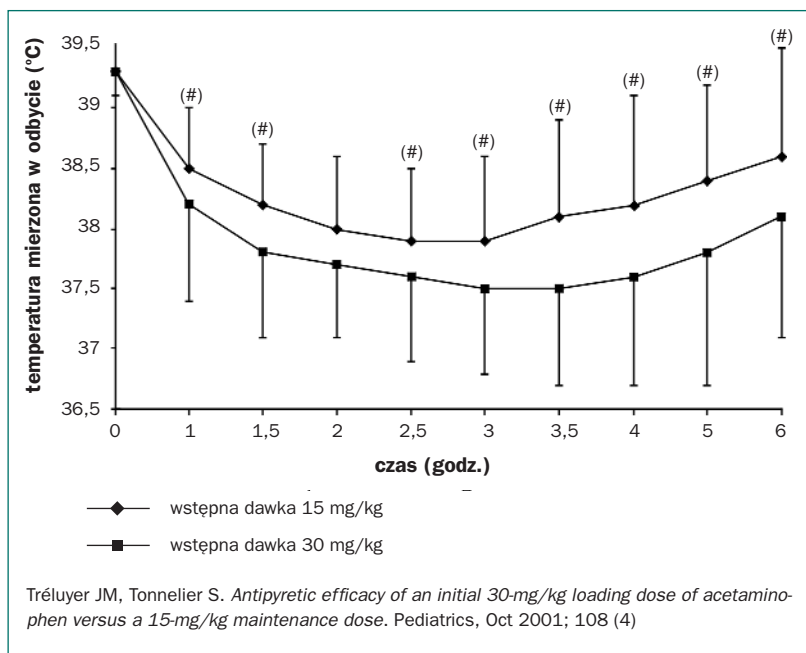
▀ **Naproxen** – dawkowanie naproxenu u dzieci powyżej 2. roku życia ustalone jest na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych wśród małych pacjentów z młodzieńczym zapaleniem stawów; pojedyncza dawka wynosi 2,5–5 mg/kg m.c., nieprzekraczając 15 mg/kg m.c./dzień. Nie ma badań potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo naproxenu u dzieci z innymi wskazaniami niż młodzieńcze zapalenie stawów [6].

▀ **Paracetamol (acetaminofen)** – pełni unikalną rolę u dzieci w każdym wieku (w tym u noworodków) ponieważ jest lekiem pierwszego wyboru do leczenia gorączki i bólu (ryc. 1.). Zastosowany w rekomendowanych dawkach jest lekiem niezwykle bezpiecznym, jedynie w pojedynczych przypadkach obserwowane są niepożądane objawy, zwykle łagodne. Gorączka zazwyczaj nie wymaga leczenia, jednak gdy towarzyszy jej ból lub dyskomfort, paracetamol jest lekiem dającym ulgę. Także w bólu o lekkim i miernym nasileniu paracetamol jest lekiem skutecznym. **Pediatryczne, zarejestrowane aktualnie dawki paracetamolu** w różnych krajach są różne i wynoszą od 10 do 15 mg/kg m.c. (maks. 60 mg/kg m.c./dobę) [7].

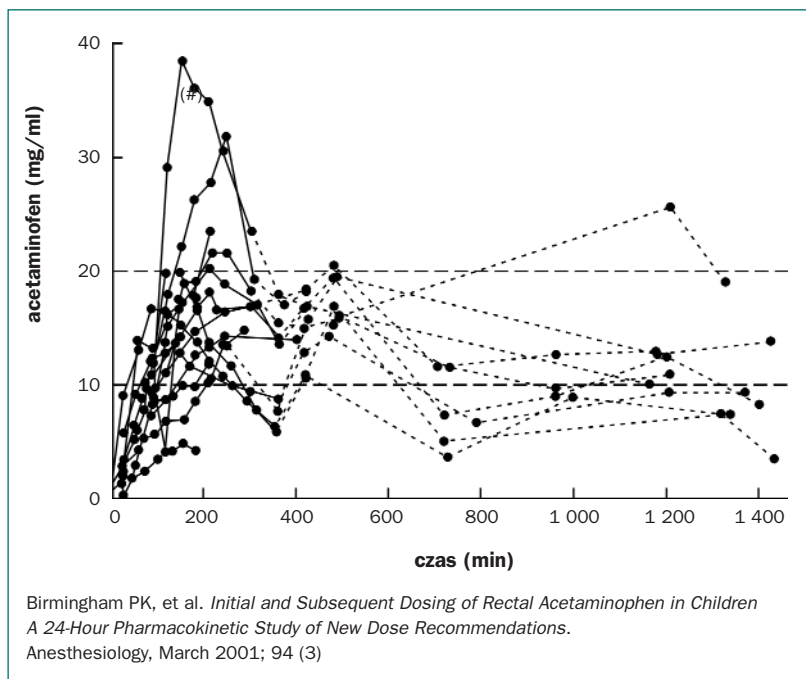
Acetaminofen jest skuteczny w gorączce, przez obniżenie poziomu prostaglandyn w podwzgórzu (blokowanie syntezy i uwalniania prostaglandyn), również przez hamowanie działania endogennych pirogenów na przednią część podwzgórza. Nie obniża prawidłowej temperatury ciała. Większe dawki powodują większe obniżenie temp. i wydłużenie efektu (np. po 20 mg/kg m.c. czas działania wynosi 7 godz.) [8].

C_{max} – maksymalne stężenie acetaminofenu, które zapewnia jego działanie przeciwgorączkowe wynosi 10–20 mg/L [9]. Dla uzyskania takiego właśnie maksymalnego stężenia leku w surowicy krwi zalecane **aktualnie dawki doustne dla dzieci (choć jeszcze niezarejestrowane) to 30 mg/kg m.c. – pierwsza, a kolejne – 15 mg/kg m.c.** (maks. 90 mg/kg m.c./dobę) [10] (ryc. 2.).

W 2001 r. opublikowano wyniki randomizowanego badania klinicznego, z podwójnie ślełą próbą, które obejmowało 121 gorączkujących (39–40°C) chłopców i dziewczynek w wieku od 4 mies. do 9 lat. Jedna grupa dzieci (62) otrzymała pierwszą dawkę acetaminofenu 30 mg/kg m.c., druga grupa (59) 15 mg/kg m.c. Czas konieczny do obniżenia temp. poniżej 38,5°C był znacząco krótszy w pierwszej grupie (110±94 min vs 139±113 min). Spadek temperatury miał wyższe wartości w pierwszej grupie w porównaniu z drugą (2,3±0,7°C vs 1,7±0,6°C) Temperatura poniżej 38,5°C utrzymywała się dłużej w grupie dzieci po dużej dawce niż po małej (250±92 min vs 185±121 min). Niepożądane objawy po postacią hipertermii, hipotermii wymiotów odnotowano u 6 dzieci w grupie 30 mg i u 5 w grupie 15 mg. W obydwu grupach lek był tolerowany tak samo dobrze. Dwoje dzieci wymagało kolejnej dawki acetaminofenu, która wynosiła 15



Ryc. 2. Wykres czasu i średniej temperatury (± standardowe odchylenie) dwóch grup gorączkujących dzieci, u których losowo zastosowano wstępną dawkę nasycającą paracetamolu 30 mg/kg lub w drugiej grupie dawkę paracetamolu 15 mg/kg; # oznacza znaczącą różnicę między dwoma grupami (P<0,05)



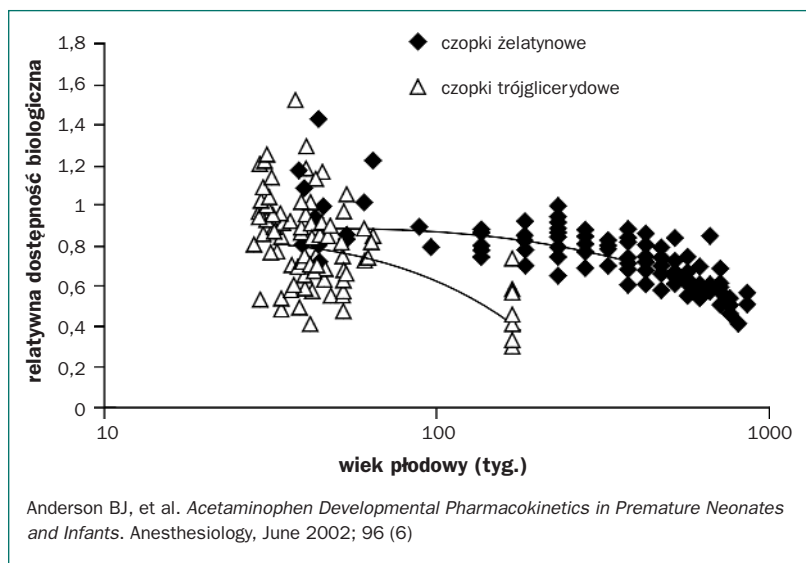
Ryc. 3. Wykres wartości stężenia acetaminofenu w surowicy krwi w stosunku do czasu dla każdego pacjenta. Linie ciągłe oznaczają stężenie w surowicy krwi przy wstępnej dawce 40 mg/kg. Wykropkowane linie oznaczają stężenie w surowicy krwi przy kolejnych dawkach 20 mg/kg podawanych w odstępach 6 godz. Sześciu pacjentów otrzymało tylko wstępną dawkę 40 mg/kg

mg/kg m.c. Powyższa praca jest dobrą podstawą do zmiany poglądu na dawkowanie paracetamolu, wówczas bezpieczny paracetamol będzie zawsze skuteczny, jednak należy pamiętać, iż po zwiększeniu jednorazowych dawek, dobową dawkę paracetamolu nie może przekraczać 90 mg/kg m.c. [10].

Również **konwencjonalna dawka doodbytnicza ≤25 mg/kg/dawkę dla dzieci aktualnie jest kwestionowana.** Birmingham i wsp. badając u dzieci farmakokinetykę acetaminofenu po podaniu

doodbytniczym 10, 20, 30 mg/kg m.c. stwierdzili, że tylko dawka 30 mg daje oczekiwane stężenie leku w surowicy = 10–20 mg/mL jednak dopiero po 2–3 godz. od podania. Badanie potwierdziło wcześniejsze spostrzeżenia o nieregularności i opóźnionym wchłanianiu acetaminofenu podanego *per rectum*. Bazując na tym badaniu, autorzy zalecają **wstępną dawkę doodbytniczą = 40 mg/kg m.c./dawkę przy zachowaniu dobowej dawki 90 mg/kg/24 godz.** [11] (ryc. 3.).

Ryc. 4.
Zmiany
w relatywnej
dostępności
biologicznej
dla czopków
trójglicerydowych
i żelatynowych



Powyższe obserwacje potwierdzili badacze z Manchesteru, porównując stężenie paracetamolu w surowicy krwi w dwóch grupach dzieci o wadze powyżej 25 kg, które otrzymały 1 dawkę paracetamolu w czopkach 1g lub 40 mg/kg m.c. Próbkę krwi pobrano w 2, 3, 4, 5 godz. od podania leku. U większości dzieci po 1 g paracetamolu nie odnotowano oczekiwanego stężenia leku (7,8 vs 15,9 mg/l) [12].

Przedstawione prace pokazują, że **skuteczność przeciwgorączkowa acetaminofenu jest zależna od dawki** [13, 14]. Po małych dawkach obniżenie gorączki następuje po kilku godzinach od pierwszej dawki, czyli wtedy gdy lek osiągnie stężenie terapeutyczne w surowicy krwi.

Karmienie piersią nie jest przeciwwskazaniem do stosowania acetaminofenu, leku zwalczającego ból i gorączkę. Jest on wydzielany z mlekiem matki w stężeniach odpowiadających stężeniom w surowicy. Jednorazowe dawki 1,0 g (maks. 4 g/dobę) dla matki wydają się bezpieczne dla dziecka [13].

Acetaminofen jest jedynym lekiem przeciwgorączkowym bez recepty zarejestrowanym do stosowania u niemowląt od

3 mies. życia i rekomendowanym dla noworodków (w tym dla wcześniaków) na zlecenie lekarza. Również w tej grupie wiekowej acetaminofen jest lekiem bezpiecznym, pozbawionym działań niepożądanych, bowiem nie wykazuje wpływu na agregację płytek krwi, na śluzówkę żołądka i na przewod tętniczy Botalla. Oczekiwane średnie stężenie terapeutyczne 10 mg/l można uzyskać po doustnej dawce 25 mg/kg m.c./dobę u wcześniaków urodzonych w 30. tyg. ciąży, 45 mg/kg m.c./dobę w 34 tyg., 60 mg/kg m.c./dobę u dzieci urodzonych o czasie i 90 mg/kg m.c./dobę w 6. mies. życia. Dostępność biologiczna leku po formach doodbytniczych zależy od podłoża i maleje z wiekiem (ryc. 4.). Oczekiwane C_{max} można uzyskać po 25 mg/kg m.c./dobę dla czopków żelatynowych lub 30 mg/kg m.c./dobę dla trójglicerydowych u wcześniaków urodzonych w 30. tyg. ciąży; dawki paracetamolu muszą być proporcjonalne do wieku ciążowego tak, że w 6. mies. życia dziecko powinno otrzymać 90 mg/kg m.c./dobę w czopkach żelatynowych lub 120 mg/kg m.c./dobę w czopkach triglicerydowych [14].

Skuteczność i bezpieczeństwo acetaminofenu u dzieci są dobrze poznane. *Ryzyko toksycznych re-*

akcji po acetaminofenie jest wielokrotnie niższe u dzieci niż u dorosłych. Jednak nawet pojedyncze przypadki zatrucia są analizowane bardzo dokładnie z uwagi na powszechne stosowanie tego leku u dzieci [15].

Dane z 66 ośrodków ostrych zatruc w USA z 1997 r. pokazały, iż acetylcysteina zastosowana była w 10 tys. przypadków zatrucia paracetamolem (w 422 przypadkach u dzieci <12. roku życia). 94 pacjentów zmarło (w tym 4 dzieci <18. roku życia); w większości przypadków miało miejsce przedawkowanie leku, w przeważającej części w celu samobójstwa. 25 proc. zgonów stanowiły przypadki niezamierzonego przedawkowania leku (No-10) i nieprawidłowego użycia leku (No-14) [16]. Znane powszechnie bezpieczeństwo acetaminofenu często jest przyczyną nieuważnego dawkowania, które prowadzi do przedawkowania, szczególnie u pacjentów obciążonych ryzykiem zatrucia (dzieci z ciężkim odwodnieniem w przebiegu biegunki lub wymiotów, zażywający leki hepatotoksyczne). Niezrozumienie instrukcji dotyczącej sposobu dawkowania, nieprawidłowe posługiwanie się miarką dołączoną do leku, brak znajomości ulotki, to wg Rivera-Penera podstawowe przyczyny zatrucia acetaminofenem [17]. Zastosowanie preparatów o opóźnionym uwalnianiu bez wydłużenia przerwy między dawkami, stosowanie preparatów złożonych bez znajomości składników, nadzorowanie dzieci i podawanie leków przez rówieśników, to następne przyczyny przedawkowania acetaminofenu.

Ostatnio są sugestie, iż nadwaga i nieprawidłowo prowadzona cukrzyca również mogą przyczyniać się do zatrucia acetaminofenem.

Acetaminofen w postaci doodbytniczej częściej niż w doustnej prowadzi do zatrucia, ponieważ ta postać leku w pojedynczych przypadkach sprzyja powstawaniu na-

wet 10 razy wyższego stężenia maksymalnego w surowicy, a w większości przypadków wartości stężeń leku nie osiągają poziomów zapewniających jego skuteczność [18]. Czas konieczny do uzyskania stężenia terapeutycznego leku po postaci doodbytniczej jest dłuższy niż po doustnej i przerwa między dawkami jest dłuższa (6–8 godz.) [19]. Lek w czopku jest rozmieszczony nierównomiernie, co przy częstych praktykach dzielenia tej postaci daje nierówne dawki leku w uzyskanych częściach. Również różne podłoża stosowane w otrzymywaniu czopków w różny sposób wpływają na wchłanianie czynnej substancji co owocuje różnicami w biodostępności leku [20].

Acetaminofen w dawce zapewniającej poziom terapeutyczny jest lekiem najbezpieczniejszym spośród dostępnych bez recepty leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych, jednak każdy pacjent musi mieć świadomość, że przedawkowany paracetamol jest hepatotoksyczny. Jednorazowe spożycie dawki 10 razy większej niż rekomendowana ma potencjalnie toksyczny wpływ na organizm; 150 mg/kg m.c./24 godz. (>10 g) może spowodować ostrą niewydolność wątroby [21, 22]. Graniczną dawkę toksyczną 150 mg/kg m.c. przyjęto na podstawie badań, które obejmowały dorosłych. Nie ma takich badań u dzieci. Jednak dane z piśmiennictwa, szczególnie praca opublikowana przez Anderson oraz 30 lat doświadczeń ze stosowaniem acetaminofenu wskazują, iż dzieci są mniej wrażliwe na przedawkowanie acetaminofenu niż dorośli. Jest kilka cech anatomicznych decydujących o mniejszej wrażliwości dzieci na duże dawki acetaminofenu: ich nerki i wątroba są większe. Maxwell, w oparciu o dane z wielu źródeł, stworzył siatki centylowe i określił procent jaki stanowi masa danego organu w stosunku do masy ciała. I tak u dziecka w 1. roku

życia wątroba stanowi 4 proc. całego ciała, w 2. – 3,6 proc., w 5. – 3 proc., w 18. – 2,4 proc. Nerki w 1. roku życia stanowią 0,7 proc. masy całego ciała, w 2. – 0,74 proc., w 5. – 0,66 proc., w 18. – 0,42 proc. Zatem masa wątroby rocznego dziecka jest 1,67 razy większa niż masa wątroby osoby dorosłej, kiedy mierzymy ją jako procent masy ciała. Graniczna dawka paracetamolu – 150 mg/kg m.c. określona w badaniach przeprowadzonych wśród dorosłych, dla dziecka w wieku roku wynosi 1,67 razy 150 = 250 mg/kg m.c. – obliczając dawkę paracetamolu w przeliczeniu na kg masy ciała. Te relatywnie większe nerki i większa wątroba u dzieci tłumaczą, dlaczego dawki leków w mg/kg m.c. muszą być większe u dzieci niż dorosłych, aby uzyskać terapeutyczne stężenie leku w surowicy krwi [23].

Nomogram Rumack-Matthew często wytycza drogę postępowania w zatruciu acetaminofenem. Linia prosta biegnie od stężenia acetaminofenu w surowicy krwi = 150 mg/l w 4 godz. do 5 mg/l w 24 godz. od spożycia. Stężenia leku w 4 godz. >15 mg/l, 250 mg/l, 300 mg/l związane są odpowiednio z 25-, 40- i 100-procentowym ryzykiem ostrego uszkodzenia wątroby. W jednym z oddziałów intensywnej terapii dziecięcej w Nowej Zelandii przeanalizowano dawki spożytego w nadmiarze acetaminofenu i odpowiadające im stężenia w surowicy krwi. Przy spożytych dawkach <230 mg/kg maksymalne stężenia w 4 godz. zawsze były mniejsze niż 200 mg/l [24].

Wspomagające leczenie gorączki

Okłady chłodzące są skuteczne, jeśli dziecko otrzymało wcześniej działający ośrodkowo lek przeciwgorączkowy; inaczej bowiem ośrodek termoregulacji będzie utrzymywał zmienione proce-

sy fizjologiczne dla zachowania już istniejącej wyższej temperatury ciała. Ze szczególną ostrożnością u dzieci wysoko gorączkujących, u których nastąpiło obkurczenie naczyń powinny być wykonywane **kąpiele chłodzące**. Okłady i kąpiele chłodzące mogą u nich prowadzić do nasilenia obkurczenia naczyń skórnych i w konsekwencji do wzrostu ilości zatrzymanego ciepła [3].

Roztwory alkoholu z wodą i lód obniżają temperaturę ciała zbyt gwałtownie, co może spowodować pogorszenie samopoczucia pacjenta i wzrost ryzyka poważnych powikłań. Ostre napady hipoglikemii z towarzyszącą śpiączką mogą być skutkiem nadmiernego ochłodzenia wodnym roztworem alkoholu [3].

Środki zaradcze, do których należą odkrycie dziecka w łóżeczku, zdjęcie ciepłego ubrania, obniżenie temperatury w pokoju, przewietrzenie, są zalecane zwłaszcza u niemowląt. Przywrócenie wewnątrznaczyniowej objętości u pacjentów odwodnionych i **utrzymanie stałego nawadniania tkanek** jest zatem zasadniczym elementem leczenia przeciwgorączkowego u dzieci [3].

Wybór postępowania z dzieckiem gorączkującym zależy od aktualnej ciepłoty ciała oraz obecności dodatkowych obciążeń, do których zalicza się choroby serca, płuc, choroby metaboliczne i neurologiczne oraz możliwość pojawienia się drgawek (u dziecka z obciążeniami genetycznymi).

Piśmiennictwo

1. Nelson WE. *Textbook of Pediatrics*. 15th edition 1996, edited by W.B. Saunders Company.
2. Hathaway WE, et al. *Current Pediatric Diagnosis and Treatment*. 1993, edited by Appleton & Lange.
3. Hoekelman RA. *Primary Pediatric Care*. Sec. edit. 1987, Edited by Mosby Year Book.
4. Danysz A. *Farmakologia*. PZWL 1968, Warszawa.
5. *Przewodnik farmakoterapii*. 1995 Nr 1 (red. zbiorowa); Instytut Leków, Warszawa. 1995.

6. Naproxen 2002, Mosby's drug Consult.
7. Cranswick N, Coghlan D. *Paracetamol efficacy and safety in children: the first 40 years*. Am J Ther 2000 Mar; 7 (2): 135-41.
8. Ziółkowski J, Ziółkowska H. *Ból i zastosowanie paracetamolu u dzieci*. Wydawnictwo Czelej 1997.
9. Rumack BH. *Aspirin versus acetaminophen; A comparative view*. Pediatrics. 62: 943-1978.
10. Treluyer JM, et al. *Antipyretic Efficacy of an Initial 30 mg/kg Loading Dose of Acetaminophen Versus a 15 mg/kg Maintenance Dose*. Pediatrics 108 (4), 2001, p. 73.
11. Birmingham PK, et al. *Twenty-four hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children*. Anesthesiology 87: 244, 1997.
12. Howell TK, Patel D. *Plasma Paracetamol concentrations after different doses of rectal paracetamol in older children A comparison of 1g vs. 40 mg/kg*. Anesthesia 2003 Jan; 58 (1), 69-73.
13. Wilson JT, et al. *Efficacy, disposition and pharmacodynamics of aspirin, acetaminophen, and choline salicylate in young febrile children*. Ther Drug Monit 1982; 4: 147-80.
14. Temple AR, et al. *Pediatric dosing of acetaminophen*. Pediatr Pharmacol (NY) 1983; 3: 321-7.
15. *American Academy of Pediatrics – Committee on Drugs: Acetaminophen Toxicity in Children*. Pediatrics Vol. 108, No 4, October 2001.
16. Litovitz TL, et al. *1997 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System*. Am J Emerg Med 1998; 16: 443-97.
17. Rivera-Penera T, et al. *Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity*. J Pediatric 1997; 130: 300-4.
18. Birmingham PK, et al. *Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children: an old drug with new recommendations*. Anesthesiology 1999; 87: 244-252.
19. van Lingen RA, et al. *Multiple-dose pharmacokinetics of rectally administered acetaminophen in term infants*. Clin Pharmacol Ther 1999; 66: 509-15.
20. Cullen S, et al. *Paracetamol suppositories: a comparative study*. Arch Dis Child. 1989; 64: 1504-5.
21. Cranswick N, Coghlan D. *Paracetamol efficacy and safety in children; the first 40 years*. Am. J. Ther 2000 Mar; 7 (2): 135-41.
22. Draganow P, et al. *Alkohol – acetaminophen syndrome*. Postgraduate Medicine. Vol. 107, No 1, Jan 2000.
23. Kleiber M. *Body size and metabolism*. Hilgardia 1932; p. 48-53. Tenenbein M: *Why young children are resistant to acetaminophen poisoning*. The Journal of Pediatrics 137 (6); 2000: p 891.
24. Anderson BJ, et al. *Predicting concentrations in children presenting with acetaminophen overdose*. Copyright 1999 by Mosby Inc.

dr med. Maria Mrozińska
konsultant Pionu Pediatrycznego
Szpitala Zachodniego
w Grodzisku Mazowieckim
dyrektor Szpitala
dr med. Marek Stopiński