

בנושא :

הורדת חום בילדים

המלצות הועדה המקצועית מטעם :

איגוד רופאי הילדים

איגוד רופאי המשפחה

החברה הישראלית לרפואת ילדים בקהילה (חיפ"א)

החברה הישראלית לפדיאטריה קלינית (חיפ"ק)

החוג למחלות זיהומיות בילדים

החוג לרפואת ילדים דחופה

האיגוד הישראלי לפרמקולוגיה קלינית

2007



ההסתדרות הרפואית בישראל
האגף למדיניות רפואית

- פרופ' מתי ברקוביץ מומחה ברפואת ילדים מומחה בפרמקולוגיה קלינית
- ד"ר שמואל גור מומחה ברפואת ילדים
- ד"ר יצחק גרוסמן מומחה ברפואת ילדים
- רולנדה וילנצ'יק-אהרון רוקחת
- ד"ר ששון נקר מומחה ברפואת המשפחה
- ד"ר ערן קוצר מומחה ברפואה דחופה
- הדס קרפל טורנר רוקחת

7	כללי
9	דף הנחיות לטיפול אנטיפירטי בילדים – תקציר המלצות הוועדה
		סקירת ספרות:
11	• תרופות להורדת חום
16	• אמצעים פיזיקליים (לא פרמקולוגיים) להורדת חום
19	• יעילות ובטיחות של פראצטמול
20	• השוואת יעילות ובטיחות של פראצטמול במתן פומי לעומת רקטלי
22	• יעילות ובטיחות איבופרופן
23	• השוואת יעילות ובטיחות של איבופרופן לעומת פראצטמול
26	• יעילות ובטיחות של מתן איבופרופן ופראצטמול לסירוגין (alternating)
28	• בטיחות ויעילות של דיפירון
29	• אספירין
30	ביביליוגרפיה

”חום”

המינוח ”חום” מציין עלייה בלתי נורמלית של טמפרטורת הגוף. בסקירה זו חום יוגדר כטמפרטורה רקטלית של 38 מעלות צלזיוס ומעלה. קיימות סיבות רבות לעליית חום הגוף, ביניהן זיהום, טראומה, תהליך דלקתי או ממאירות.

הסיבה השכיחה ביותר לעליית חום הגוף בילדים הינה מחלה זיהומית. טמפרטורת גוף מעל 41 מעלות צלזיוס היא מצב נדיר, שבו מתחילות להתרחש תופעות פיזיולוגיות בלתי רצויות.

האם עלינו לטפל בכל הילדים עם חום?

הורים רבים מאמינים כי חום הינו מחלה בפני עצמה שיכולה לגרום לנזק קבוע, כולל נזק מוחי, אך רוב העובדות מצביעות על כך שחום הינו תגובת הסתגלות של הגוף. עלית חום הגוף מלווה במקרים רבים בתסמינים כגון כאבי ראש, צמרמורות, כאבי שרירים, חוסר מנוחה ועצבנות. במקרים אלה רצוי לטפל בילד כדי להפחית את מידת אי הנחות.

מתי עלינו לטפל?

טיפול אנטיפירטי יעיל לחולים בסיכון גבוה כגון אלו הסובלים ממחלות לב-ריאה כרוניות, הפרעות מטבוליות או מחלות נוירולוגיות ובאלו הנמצאים בסיכון לפתח פרכוסים.

היפרפירקסיה, (טמפרטורה הגבוהה מ-41 מעלות צלזיוס) צריכה להיות מטופלת תמיד בתרופות אנטיפירטיות בכדי להימנע מהגעה לטמפרטורות הגורמות לנזק לרקמה.

ילדים בגילאים 6 חודשים עד 5 שנים נמצאים בסיכון גבוה לפתח פרכוסי חום שפירים, וילדים עם אפילפסיה יכולים לסבול מעלייה בתדירות ההתקפים שקשורים למחלת החום.

לאור העדר אחידות, הקיימת בארץ, בטיפול בחום בילדים, הוקמה ועדה מטעם ההסתדרות הרפואית, אשר כללה נציגים מתחומים שונים: רפואת ילדים, רפואת משפחה, חיפ”ק, חיפ”א, מחלות זיהומיות ורוקחים.

מטרת הוועדה ניסוח הנחיות כלליות בנושא טיפול להורדת חום בילדים.

כבסיס לעבודת הוועדה בוצעה סקירת ספרות נרחבת בנושא.

הועדה דנה וגיבשה עקרונות בנושאים הבאים:

- הגדרת "חוס" בילדים ומתי יש צורך לטפל.
- אמצעים פיזיקליים להורדת חוס.
- יעילות ובטיחות של 4 התרופות העיקריות לטיפול בהורדת חוס:
 - פראצטמול,
 - איבופרופן,
 - דיפירון,
 - אספירין.
- השוואת יעילות ובטיחות של פראצטמול לעומת איבופרופן.
- מתן לסירוגין של פראצטמול ואיבופרופן.
- מתן פומי לעומת מתן רקטלי של פראצטמול.

דף הנחיות לטיפול אנטיפירטי בילדים

המלצות הועדה:

1. ילד במצב כללי טוב עם חום עד 38.5 מעלות צלזיוס אינו דורש טיפול אנטיפירטי. יש לשקול טיפול אנטיפירטי גם בטמפרטורות נמוכות כאשר הילד אינו חש בטוב.
2. אמצעים פיזיקליים (אמבטיות במים פושרים או רטיות מים לחות) הינם בעלי יעילות מסוימת בהורדת חום אך עלולים להגביר את אי הנוחות של הילד. השימוש באמצעים אלה יעשה על פי רצון ההורה. **בכל מקרה – אין להשתמש באלכוהול.**
3. פראצטמול ואיבופרופן נמצאו יעילים להורדת חום. אין כיום נתונים המעידים על עדיפות של אחת התרופות על פני השנייה.
4. **אספירין** – בשלב זה קיימת **התווית נגד** למתן לילדים **מתחת לגיל 16** לצורך הורדת חום עקב החשש **לתסמונת ריי***.
5. **דיפירון** – אין מספיק עבודות על מתן דיפירון לילדים ולכן אין להמליץ בשלב זה על טיפול שגרתי בתרופה זו**. יש לאפשר שימוש בתרופה על פי שיקול הרופא וההורים אולם יש מקום לביצוע עבודות נוספות לקביעת יעילות ובטיחות דיפירון בהורדת חום בילדים.
6. **מתן לסירוגין של פראצטמול ואיבופרופן** – נכון להיום, אין מספיק עבודות התומכות ביעילות ובטיחות של מתן פראצטמול ואיבופרופן לסירוגין***.
7. **מתן פומי לעומת מתן רקטלי של פראצטמול** – שתי צורות המתן אפשריות במינון המומלץ.

אין לחצות נרות פראצטמול.

* **אספירין**: תסמונת ריי – מחלה נדירה הכוללת פגיעה בכבד ובמוח ומופיעה בעיקר בילדים (בגילאים 14–6). המחלה מופיעה לרוב במהלך מחלה גיפית לא ספציפית של דרכי הנשימה העליונות או של דרכי העיכול. נמצא קשר בין הופעת המחלה לבין מחלת אבעבועות רוח או שפעת, ובמיוחד במקרים שטופלו על-ידי אספירין. הסימנים הקליניים כוללים בחילות והקאות, היפראקטיביות שהופכת במהרה לישנוניות, פירכוסים ואיבוד הכרה.

** **דיפירון**: התרופה מאושרת לשימוש בארץ מגיל 3 חודשים. התרופה אינה רשומה בארה"ב וקנדה עקב דיווחים על אגרונולציטוזיס.

*** **מתן לסירוגין של פראצטמול ואיבופרופן**: במקרים מסוימים, לפי שיקול דעתו של הרופא ניתן לשלב פראצטמול ואיבופרופן לסירוגין.

פראצטמול

התוויות בארץ:

הורדת חום, שיכוך כאבים.

מינונים:

ילודים – 15–10 מ"ג לק"ג למנה במתן פומי או רקטלי כל 8–6 שעות.
ילדים – 15–10 מ"ג לק"ג למנה במתן פומי או רקטלי כל 6–4 שעות.
מינון מקסימלי יומי – עד 5 מנות ל-24 שעות (75 מ"ג לק"ג ליממה).

איבופרופן

התוויות בארץ:

להורדת חום ולהקלה בכאב קל עד בינוני, לתינוקות וילדים מעל גיל 3 חודשים. השימוש בתינוקות בגילאים 6–3 חודשים הינו על פי מרשם רופא בלבד.

מינונים:

לילדים בגילאים 3 חודשים עד 12 שנים המינון המומלץ הינו 10–5 מ"ג לק"ג כל 8–6 שעות.
מינון מקסימלי יומי: 40 מ"ג לק"ג ליממה.

אספירין

התוויות בארץ:

הקלה על כאב, הורדת חום, טיפול אנטי ראומטי ועיכוב צימות טסיות דם.

מינונים:

יש להימנע משימוש באספירין בילדים או מתבגרים מתחת לגיל 16 כטיפול אנטיפירטי עקב הסיכון להתפתחות Reye's Syndrome.
מינון אנטיפירטי מומלץ הינו 15–10 מ"ג לק"ג כל 6–4 שעות במתן רקטלי או פומי.
מינון מקסימלי יומי: 4 גרם ליום.

דיפירון

התוויות בארץ:

הורדת חום, שיכוך כאבים.

מינונים:

20 מ"ג לק"ג עד 4 פעמים ביום. לא מומלץ לילדים מתחת לגיל 3 חודשים או מתחת ל-5 קילו.

פראצטמול:

התוויות בארץ:

הורדת חום, שיכוך כאבים.

מנגנון פעולה:

עיכוב מרכזי של פרוסטגלנדין סינטטאז. מעכב פוטנטי של האנזים ציקלואוקסיגנאז במערכת העצבים המרכזית.

פורמולציות קיימות בארץ:

- פתילות במינון 80 מ"ג, 150 מ"ג ו-250 מ"ג.
- סירופ בטעם פטל, מסטיק, פירות במינון 125 מ"ג ל-5 מ"ל.
- טבליות במינון 250 מ"ג ו-500 מ"ג, טבליות לעיסה בטעמים – 250 מ"ג.
- קפילות במינון 500 מ"ג.
- תרחיף (סוספנסיה) בטעם מסטיק, ענבים ודובדבן במינון 160 מ"ג ל-5 מ"ל.
- גיל במינון 160 מ"ג ל-5 מ"ל.
- טיפות לבליעה במינון 100 מ"ג למ"ל = 20 טיפות.

מינונים:

- **ילודים** – 10–15 מ"ג לק"ג למנה במתן פומי או רקטלי כל 8–6 שעות.
- **ילדים** – 10–15 מ"ג לק"ג למנה במתן פומי או רקטלי כל 6–4 שעות.
- **מינון מקסימלי יומי** – עד 5 מנות ל-24 שעות (75 מ"ג לק"ג ליום)

מינונים לפי משקל:

- 5.4–2 ק"ג – 40 מ"ג למנה
- 7.9–5.5 ק"ג – 80 מ"ג למנה.
- 10.9–8 ק"ג – 120 מ"ג למנה.
- 15.9–11 ק"ג – 160 מ"ג למנה.
- 21.9–16 ק"ג – 240 מ"ג למנה.

- 26.9 – 22 ק"ג – 320 מ"ג למנה.
- 31.9 – 27 ק"ג – 400 מ"ג למנה.
- 43.9 – 32 ק"ג – 480 מ"ג למנה.

מינון מקסימלי יומי – עד 5 מנות ל-24 שעות (75 מ"ג לק"ג ליום), במתן פומי או רקטלי.

מינון בכשל כלייתי:

מומלץ לשמור על מרווחים של 4 שעות בין המנות בחולים עם כשל כלייתי קל (GFR – מעל 50 מ"ל לדקה), כל 6 שעות בחולים עם כשל כלייתי בינוני (GFR – 10 – 50 מ"ל לדקה), כל 8 שעות בכשל כלייתי חמור (GFR – מתחת ל-10 מ"ל לדקה).

מינון בכשל כבד:

לא נמצאו עדויות לכך שיש להוריד מינון במחלות כבד כרוניות.

התוויות נגד:

רגישות לפראצטמול

אזהרות: ילדים במצב של חוסר שתייה ואוכל.

איבופרופן

התוויות בארץ:

להורדת חום ולהקלה בכאב קל עד בינוני, לתינוקות וילדים מעל גיל 3 חודשים. השימוש בתינוקות בגילאים 6 – 3 חודשים הינו על פי מרשם רופא בלבד.

מנגנון פעולה:

שייך למשפחת נוגדי הדלקת הלא סטרואידליים בעל תכונות אנלגטיות ואנטיפירטיות ע"י עיכוב סינטזה של פרוסטגלנדינים.

מינונים:

איבופרופן לילדים קיים בארץ בצורת תרחיף בריכוז 100 מ"ג/5 מ"ל. לילדים בגילאים 3 חודשים עד 12 שנים המינון המומלץ הינו 10 – 5 מ"ג לק"ג כל 8 – 6 שעות. **מינון מקסימלי:** 40 מ"ג לק"ג ליממה.

מינון בכשל כלייתי:

במקרים של מחלה כלייתית מתקדמת, אין ליזום התחלת טיפול באיבופרופן. במקרה ונעשה שימוש, יש לבצע ניטור צמוד של תפקודי כליה.

יש לנקוט משנה זהירות בחולים עם מחלת כליה קיימת.

חולים עם כשל כלייתי חמור חייבים להימנע תחת ניטור צמוד ויש לשאוף להורדת מינון התרופה על מנת למנוע את הצטברותה בדם.

ייתכן כי יהיה קיים צורך בניטור תפקודי כליה בחולים אשר ידועים או חשודים כבעלי סיכון לפתח נזק כלייתי, חולים הנוטלים משתנים או חולים בהם מתגלים סימנים של רעילות כלייתית אפשרית כגון עלייה בליד, אגירת נוזלים, או עלייה מהירה במשקל.

חולים אשר נמצאים בסיכון גבוה לפתח נזק כלייתי ואשר נוטלים איבופרופן באופן כרוני חייבים בניטור תפקודי כליה אם מתגלים סימנים או סימפטומים שיכולים להצביע על אזוטמיה קלה כגון תשישות, חוסר תיאבון וכו'.

מינון בכשל כבדי:

אין המלצה על התאמת מינון בכשל כבדי.

התוויות נגד:

- רגישות לאיבופרופן או לכל אחד ממרכיבי ההכנה
- דימום פעיל מהקיבה ומחלת כיב
- היסטוריה של, או כיב קיבה פעיל
- כשל לבבי/כלייתי חמור
- טיפול בכאב קדם ניתוחי על רקע ניתוח לב פתוח
- בחולים אשר סבלו מאסתמה, אורטיקריה או תגובה דמוית אלרגיה לאחר נטילת אספירין או NSAID אחרים, דווחו תגובות דמויות תגובה אנפילקטית שעלולה להיות חמורה ואף קטלנית.

אזהרות שימוש:

- סיכון גבוה בחולים הסובלים מהתייבשות.
- סיכון גבוה להיווצרות קרישים קרדיווסקולאריים, אוטם שריר הלב, ושבץ.
- סיכון גבוה לתופעות לוואי גסטרואינטסטינאליות חמורות כגון דימומים, כיבים, ניקוב של הקיבה או המעי שיכול להתרחש בכל זמן וללא אזהרה.
- סיכון גבוה בקשישים
- אסתמה
- יש להימנע משימוש בשלבי הריון מתקדמים, מחשש לסגירה מוקדמת של הדוקטוס ארטריוזוס.
- היסטוריה או רקע של בעיות קרישה
- היסטוריה או רקע של תפקוד כבדי לקוי

- היסטוריה או רקע של תפקוד כלייתי לקוי, יתר ל"ד, בעיות אגירת נוזלים או אי ספיקה לבבית.
- אנמיה.

אספירין

התוויות בארץ:

הקלה על כאב, הורדת חום, טיפול אנטי ריאומטי ועיכוב צימות טסיות דם.

מנגנון פעולה:

אספירין שייך למשפחת נוגדי הדלקת הלא סטרואידליים והינו מעכב פוטנטי יותר של סינתזת פרוסטגלנדינים ושל אגרגציית טסיות מאשר שאר הנגזרות הסליציליות, זאת כיוון שמכיל קבוצת אצטיל אשר גורמת לאינאקטיבציה של הציקלוגנאז דרך אצטילציה.

מינונים:

יש להימנע משימוש באספירין בילדים או מתבגרים מתחת לגיל 16 כטיפול אנטיפירטי עקב הסיכון להתפתחות Reye's Syndrome.

מינון אנטיפירטי מומלץ הינו 15–10 מ"ג לק"ג כל 6–4 שעות במתן רקטלי או פומי. מינון מקסימלי: 4 גרם ליום.

אספירין C

חומצה סליצילית 400 מ"ג + 240 מ"ג חומצה אסקורבית.

גיל 6–3 שנים: חצי טבלייה עד שלוש פעמים ביום.

גיל 12–7 שנים: טבלייה אחת עד שלוש פעמים ביום.

מינון בכשל כלייתי:

חולים עם כשל כלייתי חמור (GFR נמוך מ-10 מ"ל לדקה) צריכים להימנע מנטילת אספירין.

מינון בכשל כבדי:

לחולים עם אי ספיקה כבדית אסורה נטילת אספירין.

התוויות נגד:

- רגישות ל-NSAID's
- אין להשתמש בילדים ומתבגרים מתחת לגיל 20 עם מחלות המלוות בחום כגון אבעבועות רוח או תסמיני שפעת בגלל הסיכון ל-Reye's syndrome.

- תיסמונת (syndrome) של אסתמה, דלקת האף ופוליפיס באף.
- תסמינים (סימפטומים) גסטרואינטסטינלים, מחלת כיב קיבה.
- הפרעות דימומים.

אזהרות השימוש:

- שתיית אלכוהול (3 משקאות או יותר ביום).
- כשל כלייתי.
- אי ספיקת כבד חמורה.
- יש להפסיק שימוש אם מתרחש איבוד שמיעה או צלצולים/זימזומים באוזניים.

דיפירון

שייך למשפחת נוגדי דלקת לא סטרואידליים, בעל פעולה של שיכוך כאבים, הורדת חום ונוגדת דלקות.

מנגנון פעולה:

עיכוב של פרוסטגלנדין סינטטאז, עיכוב של האנזים ציקלואוקסיגנאז.

פורמולציות קיימות:

- סירופ במינון 1.25 גרם ל-5 מ"ל.
- טבליות במינון 500 מ"ג.
- טיפות במינון 500 מ"ג למ"ל, 1 מ"ל = 20 טיפות.
- תמיסה להזרקה במינון 1 גרם ל-2 מ"ל.
- קפלויות במינון 500 מ"ג.

מינונים:

20 מ"ג לק"ג עד 4 פעמים ביום. לא מומלץ לילדים מתחת לגיל 3 חודשים או מתחת ל-5 קילו.

התוויות נגד:

- דיכוי מח עצם.
- רגישות לדיפירון.
- רגישות לאספירין או לנוגדי דלקת לא סטרואידליים אחרים.

אזהרות בשימוש:

- בעיות לבביות כולל יתר לחץ דם כתוצאה מאגירת נוזלים ובצקות.
- היסטוריה של בעיות במעי העיכול כולל כיבים, דימומים ופרפורציות.
- כשל כבדי.
- כשל כלייתי.

אמצעים פיזיקליים (לא פרמקולוגיים) להורדת חום

במהלך שנות ה-70 ועד לתחילת שנות האלפיים התפרסמו מספר עבודות בנושא: אמצעים פיזיקליים להורדת חום. רוב המחקרים השוו רחצה בעזרת ספוג עם מים, תרופות אנטיפירטיות (בעיקר פראצטמול במינון 15–10 מ"ג לק"ג) והשילוב בין השניים. להלן המחקרים בנושא:

1. מחקר שערכו Steele וחבריו (14) על 130 ילדים בגילאים 6 חודשים עד 5 שנים עם חום רקטלי של 39.4 מעלות צלזיוס או יותר, השווה את היעילות היחסית של 3 תמיסות רחצה להורדת חום – מי ברז (29.4–32.2 מעלות צלזיוס), מי קרח (10–4.4 מעלות צלזיוס), ותמיסה עם חלק שווה של מי ברז וחלק שווה של תמיסת אלכוהול בריכוז של 70%. בנוסף, העריך את האפקט המשותף של כל אחד מהטיפולים עם תרופה להורדת חום (פראצטמול במינון מותאם לפי גיל).

נמצא שרחצה עם מי קרח או עם אלכוהול ומי ברז 1:1 יחד עם פראצטמול הינם בעלי אותה יעילות להורדת חום ובעלי עליונות סטטיסטית בהורדת חום מרחצה במי ברז יחד עם פראצטמול. יחד עם זאת נצפו בהם גם השיעורים הגדולים ביותר של רעד, אי נוחות וזוקונסטריקציה.

מסקנת החוקרים היא כי על הרופא להחליט מהו הטיפול המועדף להורדת חום עבור כל מקרה בנפרד.

2. מחקר שערכו Ghosh וחבריו (15) על 60 ילדים בגילאים 5 חודשים עד 7 שנים עם חום רקטלי של יותר מ-39.5 מעלות צלזיוס, השווה את היעילות של מספר שיטות להורדת חום. רחצה במים פושרים בעזרת ספוג, רחצה במים פושרים בעזרת ספוג יחד עם פראצטמול (15 מ"ג לק"ג), רחצה במי ברז זורמים, רחצה במי ברז זורמים יחד עם פראצטמול באותו מינון.

ממוצע הזמן הנמוך ביותר שנדרש להורדת הטמפרטורה אל מתחת ל-37.8 מעלות צלזיוס היה הקצר ביותר עם רחצה במי ברז זורמים והיה משמעותית קצר יותר מאשר רחצה בעזרת ספוג.

במהלך 10 הדקות הראשונות ממוצע הורדת הטמפרטורה היה דומה בקבוצת מי הברז הזורמים ובאלה של התרופות להורדת חום והמצב נשאר כך גם לאורך 60 דקות.

למרות היתרונות בשימוש ברחצה מי ברז, יש גם חסרונות כמו אי נוחות גדולה למטופל. במחקר זה נראה כי פראצטמול יחד עם רחצה בעזרת ספוג, גרם לירידה הטובה ביותר בטמפרטורה ויש לראות בטיפול זה את טיפול הבחירה.

3. מחקר שערך Newman (16) על 130 ילדים בגילאים 4 חודשים עד שנתיים עם חום רקטלי של 39 מעלות צלזיוס או יותר, העריך את היעילות של רחצה באמצעות ספוג עם מים כאמצעי להורדת חום.

קבוצה אחת קיבלה תרופה אנטיפירטית, אספירין או פראצטמול במינון 10–5 מ"ג לק"ג יחד עם הרחצה וקבוצה שניה קיבלה רחצה בלבד.

לא נמצא הבדל בין שתי הקבוצות מבחינת הורדת חום ולכן ההמלצה היא לוותר על רחצה בספוג כאמצעי להורדת חום.

4. מחקר שערך Friedman וחבריו במיסורי ארה"ב (17) על 73 ילדים בגילאים 4 חודשים עד 4 שנים עם חום רקטלי של 38 מעלות צלזיוס או יותר, השווה את היעילות של רחצה עם ספוג, רחצה עם ספוג יחד עם מתן פראצטמול ומתן פראצטמול לבד להורדת חום. פראצטמול ניתן במינונים של 15–10 מ"ג לק"ג.

נמצא שהטיפול המשותף הראה הורדה גדולה יותר של טמפרטורה משאר הטיפולים אך בהבדל של פחות ממעלה אחת, כאשר הורדת החום הקטנה ביותר נצפתה בטיפול של רחצה בלבד.

מסקנת החוקרים: לאור העובדות שרחצה גורמת לאי נוחות רבה וגוזלת זמן רב יש לשקול מחדש את השימוש השגרתי בה.

5. מחקר שערך Kinmonth וחבריו (18) על 52 ילדים בגילאים 3 חודשים עד 5 שנים עם חום שנמדד בבית השחי בין 37.8–39.9 מעלות צלזיוס, השווה את הסבילות וההשפעה של הורדת בגדים ומתן פראצטמול על חום גופם של הילדים לעומת רחצה עם מים פושרים בטיפול בילדים עם חום.

נמצא כי הורדת בגדים בלבד כמעט ולא עזרה בהורדת חום לעומת פראצטמול או רחצה כאשר רחצה גרמה לירידה המהירה ביותר בטמפרטורה, ופראצטמול הניב את משך הזמן הארוך ביותר, עם טמפרטורה מתחת ל-37.2 מעלות צלזיוס.

מסקנת החוקרים: פראצטמול יעיל יותר מרחצה או מהורדת בגדים, והוא גם בעל שיעור היענות גדול יותר, כאשר רחצה נתנה ערך מוסף לפראצטמול בהורדת חום ביתר מהירות.

6. מטא-אנליזה שערך Meremikwu וחבריו (19), בחנה את היתרונות והסכנות של שיטות פיזיקליות לקירור הגוף לטיפול בהורדת חום בילדים. סה"כ נכללו 7 מאמרים עם מספר כולל של 467 ילדים בגילאים חודש עד 15 שנה.

מצב של חום הוגדר כערך אקסילרי של 37.5 מעלות צלזיוס או יותר או כערך רקטלי של 38 מעלות צלזיוס או יותר.

יש מידע מוגבל משלושה מחקרים קטנים בלבד, על כך שלרחצה עם ספוג יש אפקט אנטיפירטי, אפקט זה נצפה בילדים שקיבלו קודם לכן פראצטמול להורדת חום. הרחצה בנוסף גרמה לאי נוחות.

ההיקף המצומצם של המחקרים הנייל גורם לכך שיש קושי לקבוע את היתרונות והסכנות של אותן שיטות פיזיקליות להורדת חום. יש צורך בעבודות נוספות על מנת לקבוע את היעילות והבטיחות של אותן שיטות.

עיסוי באלכוהול היתה בעבר שיטה נפוצה ביותר להורדת חום בילדים. גם כיום ישנם הורים המאמינים כי שיטה זו יעילה ובטוחה. מנתוני הארגון האמריקאי לבקרת הרעלות בארה"ב לשנת 2005 עולה כי יותר ממחצית מכלל הנחשפים לאלכוהול במתן מקומי היו ילדים מתחת לגיל 6 שנים. בחמישית מכלל הנחשפים נצפו השפעות לוואי קלות עד חמורות וסה"כ דווח על 4 מקרי תמותה. לאור זאת ניתן לראות כי הרעלת אלכוהול על רקע מקומי להורדת חום ממשיכה להוות בעיה משמעותית. מסקנתנו היא כי יש להדגיש בפני ההורים כי אין, בשום אופן, להשתמש באלכוהול לשם הורדת חום.

לסיכום:

רוב העבודות מראות כי אין הבדל משמעותי בין מתן תרופות אנטיפירטיות לבין רחצה בעזרת ספוג עם מים, וכי השילוב ביניהם לא נותן יתרון משמעותי. מעבר לכך, רחצה בעזרת ספוג עם מים גרמה לאי נוחות גדולה יותר באופן משמעותי מאשר תרופות אנטיפירטיות. לאור כל זאת, נראה כי יש להעדיף מתן תרופות להורדת חום בילדים על-פני טיפול באמצעים פיזיקליים.

יעילות ובטיחות של פראצטמול

להלן חלק מהמחקרים:

1. מחקר שערכו Kramer וחבריו (20), אשר כלל 225 ילדים בגילאים 6 חודשים עד 6 שנים עם חום רקטלי של 38 מעלות צלזיוס ומעלה, בחן האם מתן תרופות אנטיפירטיות בילדים קשור בסיכונים (התערבות בהגנה נגד מחולל המחלה ע"י העלאת החום) או ביתרונות (הגברת הנוחות).
נמצא שפראצטמול לא מקצר את תקופת החום או סימפטומים אחרים לעומת אינבו (פלצבו). לא נמצאו שינויים משמעותיים במצב הרוח, נוחות, תיאבון או צריכת נוזלים לעומת אינבו (פלצבו).
2. מטה-אנליזה שערכו Meremikwu וחבריו (21), בדק את האפקט של פראצטמול בטיפול בחום בילדים ביחס למשך הזמן הדרוש להורדת חום, פרכוסי חום והשפעות נוספות על סימפטומים הקשורים לחום.
12 מחקרים נכללו באנליזה עם סך של 1509 ילדים בגילאים חודש עד 15 שנים. חום הוגדר כערך אקסילרי של 37.5 מעלות צלזיוס או יותר או ערך רקטלי של 38 מעלות צלזיוס או יותר.
מטה-אנליזה זו הראתה ראיות חלשות ולא עקביות התומכות בפראצטמול להורדת חום בילדים.
אין זה אומר שפראצטמול לא יעיל, אלא שאין מספיק מחקרים אמינים המשווים בין פראצטמול לפלצבו או אמצעים פיזיקליים להורדת חום.
העבודות הקיימות כיום מראות את יעילות פראצטמול בהורדת חום בילדים. אולם, רק חלק מעבודות אלו היו עבודות מבוקרות כפולות סמויות.
לגבי הבטיחות של פראצטמול, לא נצפו תופעות לוואי משמעותיות ב-2 המאמרים הנ"ל.

השוואת יעילות ובטיחות של פרצטמול במתן פומי לעומת רקטלי

קיימת מחלוקת בנושא מתן פראצטמול רקטלי לעומת מתן פומי וכן מספר מועט של עבודות בנושא זה.

להלן חלק מהמחקרים:

1. מחקר שערכו Vernon וחבריו (22), ואשר כלל 40 ילדים עם חום רקטלי של 38.5 מעלות או יותר, השווה את האפקט האנטיפירטי ואת הפרקטיות של מתן פומי לעומת רקטלי של פראצטמול במינונים גבוהים (20 – 15 מ"ג לק"ג).
נמצא שלמתן רקטלי יש אותה יעילות כמו למתן הפומי. המתן הרקטלי מהווה אלטרנטיבה טובה למתן הפומי בילדים בהם דרך פומית אינה אפשרית.
2. מחקר שערכו Scolnik וחבריו בקנדה (23), אשר כלל 70 ילדים בגילאים 6 חודשים עד 6 שנים עם חום רקטלי של 39 מעלות צלזיוס ומעלה, השווה את האפקט של מינון גבוה של נרות פראצטמול (15,30 מ"ג לק"ג) עם מתן פומי של פראצטמול (15 מ"ג לק"ג).
לא היה הבדל משמעותי בשינוי בטמפרטורה בין 3 הקבוצות במהלך 3 שעות הניסוי או במקסימום הירידה בטמפרטורה.
לא היה הבדל בין קבוצת ה-15 מ"ג לק"ג לבין 30 מ"ג לק"ג במתן רקטלי ולכן אין הצדקה לתת מינון כפול במתן רקטלי. דרך המתן הרקטלית נמצאה יעילה באותה מידה כמו הדרך הפומית, ובסקר שביעות רצון בין ההורים לא נמצאו הבדלים בשביעות הרצון בין צורות המתן.
3. מחקר שערכו Nablusi וחבריו (24), אשר כלל 51 ילדים בגילאי 6 חודשים – 13 שנים עם טמפרטורה רקטלית של 38.5 מעלות או יותר, השווה את התועלת של 2 מינוני פראצטמול במתן רקטלי (15 ו-35 מ"ג לק"ג) לעומת מתן פומי של 10 מ"ג לק"ג.
נמצא כי לכל צורות המתן בכל המינונים תועלת דומה בהורדת חום. אין ראיות התומכות בטענה כי נרות במינון סטנדרטי או גבוה יעילים יותר מאשר מתן פומי. למרות שיש נטייה להעדיף את הדרך הפומית בגלל הספיגה המהירה הניתנת לצפייה מראש, מתן רקטלי מהווה חלופה טובה עם תועלת שווה במצבים מסוימים כגון הקאות שבהם לא ניתן לתת תרופה במתן פומי. יש להשתמש בזהירות במינון רקטלי גבוה של פראצטמול משום שהוא עלול לגרום להיפותרמיה.
האקדמיה האמריקאית לרפואת ילדים (American Academy of Pediatrics) פרסמה הצהרה (2001) בה צויין, כי עדיף להימנע משימוש רקטלי של פראצטמול אלא אם נעשה בהתייעצות עם רופא.

עם זאת כל המחקרים בנושא מצאו כי אין הבדל ביעילות ובהיענות של מתן פומי לעומת מתן רקטלי וכי מתן רקטלי מהווה חלופה טובה למתן הפומי.

יצוין, כי מספר מחקרים הזהירו מפני הספיגה שאינה ניתנת לצפייה במתן רקטלי היכולה להסתיים בספיגה נמוכה או מאוחרת מדי של התרופה.

עוד יצוין, כי מחקרים שהשוו מתן רקטלי במינון סטנדרטי לעומת מינון כפול מצאו כי שני המינונים בעלי יעילות זהה בהורדת חוס, וכי יש להיזהר ממתן מינון רקטלי גבוה משום שהוא עלול לגרום להיפותרמיה.

לסיכום:

לאור העובדות הנ"ל לדעתנו מתן רקטלי משמש חלופה טובה ויעילה למתן הפומי כאשר אין אפשרות להשתמש בדרך זו (הקאות, חוסר היענות) אך במינונים המומלצים בלבד.

יעילות ובטיחות איבופרופן

קיימות מספר עבודות בנושא יעילות ובטיחות של איבופרופן:

1. מחקר שנערך על-ידי Marriott וחבריו (25), אשר כלל 93 ילדים בגיל ממוצע של 26. שנים וחום אקסילרי של 37.5 מעלות או יותר, בא לענות על שתי שאלות: האם איבופרופן הינה תרופה אנטיפירטית יעילה ובטוחה ואם כן מהו המינון היעיל הנמוך ביותר? במחקר נבדקו 4 מינונים: 0.625, 1.25, 2.5 ו-5 מ"ג לק"ג. נמצא כי הייתה ירידה קבועה בחום במשך 3 שעות ממתן התרופה בכל הקבוצות, אך רק המינון של 5 מ"ג לק"ג ענה על הדרישה להורדת מעלה אחת במשך זמן זה במקדם ביטחון של 95%. התרופה נסבלה היטב בכל המינונים, ולא נמצאו תופעות לוואי משמעותיות.
2. מחקר שערכו Lesko וחבריו (26), אשר כלל 84,192 ילדים בגילאי 6 חודשים – 12 שנים, בדק את הטענה שאיבופרופן מעלה את הסיכון לאשפוזים בעקבות תופעות של דימומים גסטרואינטסטינלים, כשל כלייתי, או אנפילקסיס בילדים שטופלו בתרופה להורדת חום. החולים קיבלו מינון של 12 מ"ג לק"ג של פרצטמול או 5, 10 מ"ג לק"ג של איבופרופן. לא נמצא סיכון מוגבר לאשפוז כתוצאה מתופעות אלו בעקבות שימוש קצר טווח של איבופרופן בילדים הסובלים מחום. עם זאת המחקר מציין כי אינו מספק מידע לגבי תופעות לוואי חמורות פחות או תופעות היכולות להתרחש בשימוש ממושך.

לסיכום:

כל המחקרים מוכיחים כי איבופרופן היא תרופה אנטיפירטית יעילה ונמצא כי המינון היעיל ביותר מבין המינונים שנבדקו היה 5 מ"ג לק"ג. התרופה בטוחה ואינה בעלת תופעות לוואי חמורות בשימוש בטווח קצר. בטיחות השימוש לטווח ארוך וקיומן של תופעות לוואי חמורות פחות דורשות מחקר נוסף.

השוואת יעילות ובטיחות של איבופרופן לעומת פראצטמול

קיים מספר רב של מחקרים בנושא השוואת יעילות של פראצטמול לעומת איבופרופן מתוכם בחרנו להציג מספר מחקרים רלוונטיים.

להלן המחקרים:

1. מחקר שערכו Walson וחבריו (27), אשר כלל 127 ילדים בגילאי 11–2 שנים עם חום של 38.3–40 מעלות צלזיוס, העריך את היעילות, בטיחות, סבילות ותגובה תלנית מנה של איבופרופן לעומת פראצטמול בטיפול בחום בילדים.
נמצא כי כל הטיפולים הורידו חום בצורה משמעותית יותר בהשוואה לפלצבו.
איבופרופן במינון של 10 מ"ג לק"ג (אך לא המינון הנמוך יותר של 5 מ"ג לק"ג) הוריד את הטמפרטורה בצורה משמעותית יותר מאשר 10 מ"ג לק"ג של פראצטמול.
לא נמצאו הבדלים משמעותיים בין קבוצות המחקר בנוגע לתופעות לוואי.
2. מחקר אחר שערכו Walson וחבריו (28), אשר כלל 61 ילדים בגילאי 6 חודשים עד 11.6 שנים עם חום של 39–40.5 מעלות צלזיוס, השווה את היעילות והטוקסיות של איבופרופן לעומת פראצטמול בילדים.
נמצא כי איבופרופן במינון 10 מ"ג לק"ג גרם לירידה מהירה יותר ומשמעותית יותר של הטמפרטורה לעומת 15 מ"ג לק"ג של פראצטמול במהלך 6 שעות לאחר מתן המנה הראשונה.
לא נמצאו הבדלים לאחר מתן המנה השניה.
3. מחקר שערכו Joshi וחבריו (29), אשר כלל 175 ילדים בגילאי 4 חודשים עד 12 שנים עם חום אקסילרי של 38.5 מעלות ומעלה, השווה את היעילות האנטיפירטית של איבופרופן מול פראצטמול.
נבדקו מינונים של 7 מ"ג לק"ג של איבופרופן לעומת 8 מ"ג לק"ג של פראצטמול, במתן מנה יחידה.
נמצא כי הירידה בטמפרטורה במהלך השעתיים של הניסוי הייתה דומה בשתי הקבוצות ללא הבדלים משמעותיים, ולא דווחו תופעות לוואי.
ניתן לומר כי לשתי התרופות יעילות אנטיפירטית דומה.

4. מחקר שערך Walson וחבריו (30), אשר כלל 64 ילדים בגילאי 6 חודשים – 11.7 שנים עם חום רקטלי/פומי של 40.5–39 מעלות צלזיוס, בא לקבוע האם ילדים עם חום המקבלים מינונים שונים של איבופרופן (2.5, 5, 10 מ"ג לק"ג) מראים ירידה שווה בחום לעומת אלו המקבלים פראצטמול במינון 15 מ"ג לק"ג, והאם הם סובלים מתופעות לוואי כלשהן.
- נמצא כי כל התרופות היו יעילות ונסבלו היטב. קצב הורדת החום ועוצמתו היו שווים בקבוצה שקבלה 10 מ"ג לק"ג של איבופרופן ובקבוצה שקבלה 15 מ"ג לק"ג של פראצטמול. שני המינונים הנ"ל היו יעילים יותר ממינונים נמוכים של איבופרופן.
- לאחר מתן מנה שנייה לא נמצאו הבדלים משמעותיים בין קבוצות המחקר. לא דווחו תופעות לוואי משמעותיות.
5. מחקר שערך Autret וחבריו (31), אשר כלל 154 ילדים בגילאי 6 חודשים – 5 שנים עם חום רקטלי של 38 מעלות צלזיוס או יותר, בא להעריך את הפעילות האנטי פירטית של איבופרופן בילדים הצעירים מ-5 שנים.
- נבדקו מינונים של 7.5 מ"ג לק"ג של איבופרופן ו-10 מ"ג לק"ג של פראצטמול.
- נמצא כי לאיבופרופן יש לפחות פעילות אנטי פירטית שווה לזו של פראצטמול במינונים הנ"ל.
6. מחקר שערך McIntyre וחבריו (32), אשר כלל 150 ילדים בגילאי חודשיים – 12 שנים עם חום אקסילרי של 37.5 מעלות צלזיוס או יותר, השווה את היעילות האנטיפירטית והסבילות של איבופרופן ופראצטמול בילדים עם חום.
- איבופרופן ניתן במינון של 20 מ"ג לק"ג ליום ופראצטמול ניתן במינון של 50 מ"ג לק"ג ליום, במנות מחולקות.
- איבופרופן נמצא בעל יעילות וסבילות שווה לפראצטמול ולא היה הבדל מבחינת דיווחים על תופעות לוואי.
7. מחקר שערך Vauzella וחבריו (33), אשר כלל 116 וילדים בגילאי 7 חודשים – 12 שנים עם טמפרטורה רקטלית של 39.5–38.5 מעלות צלזיוס, השווה את הפעילות האנטיפירטית של איבופרופן ופראצטמול.
- מינונים נקבעו על פי משקל גוף (אותו מינון לשתי התרופות). נמצא כי לא היו הבדלים משמעותיים בין 2 קבוצות המחקר.
8. מטה אנליזה שערך Perrott וחבריו (34) באה לסכם מחקרים הבוחנים את היעילות והבטיחות של מתן מנה יחידה של איבופרופן לעומת פראצטמול לטיפול בכאב או הורדת חום בילדים.
- החוקרים בדקו מאמרים שונים במאגרי מידע נרחבים כגון Cochrane, medline ועוד.
- נבדקו 10 מאמרים בנושא יעילות התרופות בהורדת חום ו-17 מאמרים בנושא בטיחות התרופות.
- נבדקו בעיקר מחקרים במינונים של 10 מ"ג לק"ג של כל תרופה, שפורסמו בין השנים 1985–2002, ואשר כללו כ-40 משתתפים בכל מחקר. נמצא כי איבופרופן היא תרופה

אנטיפירטית יעילה יותר, הן במינון 5 והן במינון 10 מ"ג לק"ג בהשוואה לפרצטמול במינון של 10–15 מ"ג לק"ג.

עדיפות זו באה יותר לידי ביטוי במהלך 6 השעות הראשונות ממתן המנה ראשונה. אין עדויות להבדלים בשכיחות תופעות לוואי רציניות, אך דרוש מחקר רב יותר על מנת להגיע לאותה מסקנה לגבי תופעות לוואי לא משמעותיות.

מתוך המחקרים הנ"ל, מחצית הראו כי אין הבדל מבחינת יעילות התרופות במינונים מקובלים ואילו המחצית השנייה הראו כי לאיבופרופן יעילות גבוהה יותר מפרצטמול (הן מבחינת משך, עוצמה וקצב הורדת החום). לגבי בטיחות, לא נמצאו הבדלים בשכיחות תופעות הלוואי בין שתי התרופות, ולא נמצאו תופעות לוואי משמעותיות באף אחת מהקבוצות.

לכן לדעתנו, **שתי התרופות** יעילות ובטוחות וצריכות לשמש כקו ראשון לטיפול בהורדת חום בילדים.

יעילות ובטיחות של מתן איבופרופן ופראצטמול לסירוגין (alternating)

האקדמיה האמריקנית לרפואת ילדים (American Academy of Pediatrics) התייחסה לנושא (35). הוצעה האפשרות של שימוש לסירוגין במרווחי זמן של 3 שעות, אך צוין כי יש להתייחס לשימוש זה בזהירות, אולם הארגון לא התייחס ולא הסביר מה מהות הכוונה ב"זהירות".

קיים מספר מועט ביותר של עבודות בנושא, להלן המחקרים:

1. סקירה שנערכה על-ידי Hay (36), ניסתה לענות על השאלה האם איבופרופן ופראצטמול צריכים להיות בשימוש יחד או לסירוגין, לאילו ילדים, באיזה מינון ובאיזו תדירות.

נעשה חיפוש במד-ליין בין השנים 1966 ועד 2006 ומאגר ה-cochrane. נמצאו רק 3 מאמרים ששילבו את פראצטמול ואיבופרופן במתן לסירוגין.

לפי סקירה זו, כשל כלייתי קשור בשימוש באיבופרופן בילדים במצב דהידרציה. השילוב יחד עם פראצטמול יכול לגרום, באופן תיאורטי, לנקרוזיס של הטובולי בכליה, מאחר ואיבופרופן מעכב יצירה של גלוטטיון בכליה, אשר מונע את ההצטברות של המטבוליט הטוקסי של פראצטמול.

2. מחקר שערכו Nabulsi וחבריו (37), אשר כלל 70 ילדים בגילאים 6 חודשים עד 14 שנים עם טמפרטורה רקטלית של 38.8 מעלות צלזיוס או יותר, השווה את היעילות והבטיחות של מתן מנה יחידה של איבופרופן ופראצטמול לסירוגין לעומת מתן איבופרופן לבד בטיפול בילדים עם חום.

נמצא כי אחוז (83%) גדול יותר בקבוצה המשולבת היה ללא חום לאחר 6 שעות לעומת איבופרופן לבד (57%). הבדל זה הודגש אף יותר בשעה השביעית והשמינית.

מתן מנה יחידה של איבופרופן (10 מ"ג לק"ג) ולאחר 4 שעות מנה יחידה של פראצטמול (15 מ"ג לק"ג) נמצא יעיל יותר מאשר מתן איבופרופן (10 מ"ג לק"ג) לבד.

3. מחקר שערכו Erlewyn-Lajeunesse וחבריו (38), אשר כלל 108 ילדים בגילאים 6 חודשים עד 10 שנים עם חום טימפאני של 38 מעלות צלזיוס או יותר, בדק את היעילות קצרת הטווח של שילוב פראצטמול (15 מ"ג לק"ג) ואיבופרופן (5 מ"ג לק"ג) לעומת כל אחת מהתרופות לבד בהורדת חום בילדים.

נמצא כי יש הבדל בין הקבוצה המשולבת לעומת פראצטמול לבד אך לא לעומת איבופרופן לבד.

ההבדל בין פראצטמול לבד לאיבופרופן לבד לא היה בעל משמעות סטטיסטית.

שילוב של פראצטמול ואיבופרופן היה טוב יותר בהורדת חום לאחר שעה מאשר פראצטמול לבד, אך האפקט היה קטן מחצי מעלה, ולא נראה בעל משמעות קלינית, ולכן לא מספיק כדי לקבוע שימוש רוטיני.

4. מחקר שערכו Sarell וחבריו (39), אשר כלל 464 ילדים בגילאים 36–6 חודשים, השווה את היתרון האנטי פירטי של איבופרופן (5 מ"ג לק"ג) לבד ופראצטמול (15 מ"ג לק"ג) לבד לעומת מתן שתי התרופות לסירוגין כל 4 שעות.

נמצא שמתן 2 התרופות לסירוגין כל 4 שעות למשך 3 ימים ללא קשר למנת ההעמסה ההתחלתית הוא יותר יעיל בהורדת חום מאשר כל תרופה בנפרד.

בהתבסס על המחקרים הנ"ל לא ניתן להסיק מסקנות חד משמעיות הן בנושא היעילות והן בנושא הבטיחות של מתן לסירוגין של איבופרופן ופראצטמול. דרושות עבודות מבוקרות נוספות על מנת להוכיח את יעילותה ובטיחותה של גישה זו, ולכן בשלב זה אין אנו ממליצים על מתן לסירוגין של שתי תרופות אלו.

בטיחות ויעילות של דיפירון

עקב השימוש הנמוך של דיפירון בקרב ילדים בשנים האחרונות היה קושי למצוא עבודות על היעילות והבטיחות של דיפירון בהורדת חום בילדים. נמצא מחקר אחד שנערך בברזיל בתחילת שנות ה-2000, להלן המחקר:

מחקר שערכו Wong וחבריו (40), אשר כלל 628 ילדים בגילאים 6 חודשים עד 6 שנים עם חום טימפאני של 40.5–38.5 מעלות צלזיוס, השווה את היעילות של פראצטמול (ממוצע של 12 מ"ג לק"ג), איבופרופן (5 מ"ג לק"ג לחום עד 39.2 ו-10 מ"ג לק"ג בחום מעל 39.2) ודיפירון (15 מ"ג לק"ג) בילדים צעירים עם חום.

כל 3 התרופות הורידו חום בילדים. אחוזי הגעה לטמפרטורה נורמלית בקבוצת האיבופרופן (78%) והדיפירון (82%) היו גבוהים יותר משמעותית מקבוצת הפראצטמול (68%).

לאחר 4–6 שעות, ממוצע הטמפרטורה בקבוצת הדיפירון היה נמוך משמעותית משאר הקבוצות.

בכל 3 הקבוצות לא נצפו תופעות לוואי משמעותיות.

דיפירון הראה הורדה משמעותית יותר של הטמפרטורה משאר הקבוצות ולמשך זמן ארוך יותר.

לסיכום:

למרות שתוצאות המחקר מראות כי לדיפירון יעילות גבוהה מפראצטמול ואיבופרופן וללא תופעות לוואי משמעותיות, קשה לקבוע מסקנות לגבי השימוש בדיפירון על סמך מאמר אחד, במיוחד לאור הדיווחים שהצטברו במרוצת השנים על תופעות הלוואי של תרופה זו. אין לשנות את השימוש בדיפירון. על מנת להוכיח את יעילותה ובטיחותה של התרופה בהורדת חום בילדים יש צורך במחקרים נוספים.

שייך למשפחת נוגדי הדלקת הלא סטרואידים והינו מעכב חזק של סינתזת פרוסטגלנדינים ושל צימות טסיות. משמש להקלה על כאב, הורדת חום, טיפול אנטי ראומטי ועיכוב צימות טסיות דם.

הוריות נגד – רגישות ל-NSAIDs, אין להשתמש מתחת לגיל 16 שנה עם מחלות המלוות בחום כגון אבעבועות רוח או תסמיני שפעת בגלל הסיכון לתיסמונת ריי. תסמינים במערכת העיכול, מחלת כיב קיבה, הפרעות דימומים.

אספירין הינה תרופה הקיימת מעל 100 שנים להורדת חום. בתחילת שנות החמישים הופיעה תסמונת ריי שפגעה בעיקר בילדים מתחת לגיל 18. מספר מחקרים הצביעו על הקשר בין אספירין ותסמונת ריי ועקב כך הוצאה התרופה משימוש בילדים מתחת לגיל 18 שנים. החל משנות השמונים תסמונת ריי כמעט ונעלמה. ישנם הגורסים שהקשר בין אספירין ותסמונת ריי אינו הגורם לתסמונת ריי וכי כנראה מדובר במוטציה נגיפית (ויראלית) או בהפרעות מטבוליות שלא תוארו או זוהו. למרות זאת, המלצתנו היא לא להשתמש באספירין בילדים מתחת לגיל 16 שנים לצורך הורדת חום עד לביצוע עבודות נוספות.

1. Behrman R, Kliegman R, Jenson H, 17 edition. Fever. Nelson Textbook of Pediatrics; 161:839-846.
2. Behrman R, Kliegman R, Jenson H, 17 edition. Medications. Nelson Textbook of Pediatrics; 712:2432.
3. Rudolph C, Rudolph A, Hostetter M, Lister G, Siegal N, 21 edition. The acutlly infant and child. Rudolph's Pediatrics; 4:302-308
4. Rudolph C, Rudolph A, Hostetter M, Lister G, Siegal N, 21 edition. Infectious Diseases Rudolph's Pediatrics; 13: 888-895.
5. Rudolph C, Rudolph A, Hostetter M, Lister G, Siegal N, 21 edition. Medication Table Appendix E Rudolph's Pediatrics, p. 2170.
6. Robertson J, Shilkofski N, 17 edition. The Harriet Lane Handbook. p 838-840.
7. Robertson J, Shilkofski N, 17 edition. The Harriet Lane Handbook. p 721.
8. Robertson J, Shilkofski N, 17 edition. The Harriet Lane Handbook. p 698-699.
9. Taketomo C, Hodding J, Kraus D, 12 edition. Pediatric Dosage Handbook p. 663-666.
10. Taketomo C, Hodding J, Kraus D, 12 edition. Pediatric Dosage Handbook p. 39-41.
11. Martindale, 32 edition p. 35.
12. www.micromedex.com
13. www.health.gov.il/drug
14. Steele RW, Tanaka PT, Lara RP, Bass JW. Evaluation of sponging and of oral antipyretic therapy to reduce fever. J Pediatr. 1970 Nov; 77(5):824-9.
15. Ghosh JB, Chatterjee A, Mahalanabis D, Das S. Primary care of hyperpyrexia. Evaluation of a simple physical method. Indian Pediatr. 1984 Dec; 21(12):951-4.
16. Newman J. Evaluation of sponging to reduce body temperature in febrile children. Can Med Assoc J. 1985 Mar 15; 132(6):641-2.
17. Friedman AD, Barton LL. Efficacy of sponging vs acetaminophen for reduction of fever. Sponging Study Group. Pediatr Emerg Care. 1990 Mar; 6(1):6-7.
18. Kinmonth AL, Fulton Y, Campbell MJ. Management of feverish children at home. BMJ. 1992 Nov 7; 305(6862):1134-6.
19. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Physical methods for treating fever in children (review). The Cochrane database of systematic reviews 2003, issue 2.

20. Kramer MS, Naimark LE, Roberts-Brauer R, McDougall A, Leduc DG. Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. *Lancet*. 1991 Mar 9;337(8741):591-4.
21. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children (review). *The Cochrane database of systematic reviews* 2002, issue 2.
22. Vernon S, Bacon C, Weightman D. Rectal paracetamol in small children with fever. *Arch Dis Child*. 1979 Jun; 54(6):469-70
23. 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 Sep; 110(3):553-6.
24. Nabulsi M, Tamim H, Sabra R, Mahfoud Z, Malaeb S, Fakih H, Mikati M. Equal antipyretic effectiveness of oral and rectal acetaminophen: a randomized controlled trial. *BMD Pediatrics* 2005, 5:35
25. Marriott SC, Stephenson TJ. A double-blind dose-ranging trial with pediatric ibuprofen. *BJCP supplement* 70. pages 15-18.
26. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric Ibuprofen A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA*, March 1995 – Vol 273, No. 12.
27. Walson PD, Galletta G, Braden NJ, Alexander L. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther*. 1989 Jul; 46 (1): 9-17.
28. Walson PD. Ibuprofen versus paracetamol for the treatment of fever in children. *Br J Clin Pract Suppl*. 1990 Aug; 70:19-21.
29. Joshi YM, Sovani VB, Joshi VV, Navrange JR, Benakappa DG, Shivananda P, Sankaranarayanan VS. Comparative evaluation of the antipyretic efficacy of ibuprofen and paracetamol. *Indian Pediatrics*, Volume 27, 803-806, August 1990.
30. Walson PD, Galletta G, Chomilo F, Braden NJ, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *AJDC* – vol 146:626-632, May 1992.
31. Autret E, Breart G, Jonville AP, Courcier S, Lassale C, Goehrs JM. Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious disease and treated with antibiotics. *Eur. J. Pharmacology* (1994) 46:197-201.
32. McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Archives of Disease in Childhood*, 1996. 74:164-167.
33. Vauzelle-Kervroedan F, d'Athis P, Pariente-Khayat A, Debregeas S, Olive G, Pons G. Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Pediatr*. 1997 Nov; 131 (5): 683-7.

34. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of Acetaminophen vs. Ibuprofen for treating children's pain or fever. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158:521-526. Meta-analysis.
35. American Academy Of Pediatrics. Acetaminophen Toxicity in Children. *Pediatrics.* 2001; 108(4):1020-1024
36. Hay A , Redmond N, Fletcher M. Antipyretic drugs for children. *BMJ.* 2006 Jul 1; 333(7557):4-5.
37. Nabulsi MM, Tamim H, Mahfoud Z, Itani M, Sabra R, Chamseddine F, Mikati M. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study. *BMC Med* 2006 mar 4;4:4.
38. Erlewyn-Lajeunesse MD, Coppens K, Hunt LP, Chinnick PJ, Davies P, Higginson IM, Benger JR. Randomized control trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Child.* 2006; 91(5): 414-6.
39. Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006 Feb; 160(2):197-202.
40. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, Campos S, Barragan S, De Leon Gonzalez M, Kesselring GL. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr (Phila).* 2001 Jun; 40(6):313-24.