

# הנחיות קליניות · Clinical Guidelines

בנושא:

## הורדת חום בילדים

המלצות הועדה המקצועית מטעם:

האיגוד הישראלי לרפואת ילדים

החברה הישראלית לרפואת ילדים בקהילה (חיפ"א)

החברה הישראלית לפדיאטריה קלינית (חיפ"ק)

החוג למחלות זיהומיות בילדים

החוג לרפואה דחופה בילדים

האיגוד הישראלי לפרמקולוגיה קלינית

מאי 2014

ההסתדרות הרפואית בישראל  
האגף למדיניות רפואית



# הנחיות קליניות בנושא הורדת חום בילדים

מאי 2014

## חברי הוועדה לכתיבת ההנחיות

- פרופ' ברקוביץ מתי**
- מומחה ברפואת ילדים
- מומחה בפרמקולוגיה קלינית
- היחידה לפרמקולוגיה קלינית וטוקסיקולוגיה, מרכז רפואי "אסף הרופא", צריפין.
- ד"ר גרוסמן צחי**
- מומחה ברפואת ילדים
- מזכ"ל האיגוד לרפואת ילדים, רופא עצמאי, "מכבי" שרותי בריאות.
- ד"ר דגן צחי**
- מומחה ברפואת ילדים
- מומחה בפרמקולוגיה קלינית
- היחידה לפרמקולוגיה קלינית וטוקסיקולוגיה, מרכז רפואי "אסף הרופא", צריפין.
- לאזריאן מורן**
- רוקחת, שרותי רוקחות, מרכז רפואי "אסף הרופא", צריפין.
- פרופ' מירון דני**
- מומחה ברפואת ילדים
- מומחה במחלות זיהומיות
- מנהל השירות למחלות זיהומיות בילדים, מרכז רפואי ה"עמק", עפולה.
- פרופ' קוצר ערן**
- מומחה ברפואת ילדים
- מומחה ברפואה דחופה
- מנהל המחלקה לרפואה דחופה בילדים, מרכז רפואי "אסף הרופא", צריפין.

## תוכן העניינים:

4	.....	1	תקציר
5	.....	2	המלצות הועדה
7	.....	3	אופן מדידת חום בילדים
9	.....	4	סקירת ספרות
9	.....		תרופות להורדת חום בילדים
12	.....		דיפירון
13	.....		אספירין
14	.....		אמצעים פיזיקליים (לא פרמקולוגיים) להורדת חום
18	.....		היעילות והבטיחות של פראצטמול
20	.....		פראצטמול ואסטמה
21	.....		השוואת היעילות והבטיחות של פראצטמול במתן פומי לעומת רקטלי
23	.....		היעילות והבטיחות של איבופרופן
25	.....		היעילות והבטיחות של איבופרופן במתן רקטלי לעומת מתן פומי
25	.....		השוואת היעילות והבטיחות של איבופרופן לעומת פראצטמול
30	.....		היעילות והבטיחות של מתן איבופרופן ופראצטמול לסירוגין (alternating) או בשילוב (combined)
34	.....		הבטיחות והיעילות של דיפירון
35	.....		אספירין
36	.....	5	ביבליוגרפיה

חום מוגדר כעליית טמפרטורת הגוף מעל הטמפרטורה היומית הנורמלית של האדם. בילדים מקובלת ההגדרה שחום הוא טמפ' רקטלית של 38 מעלות צלזיוס ומעלה. חום גוף מעל 41 מעלות צלזיוס (היפרתרמיה) הוא מצב נדיר, שבו עלולות להתרחש תופעות פיזיולוגיות בלתי רצויות כולל נזק לרקמות. הורים רבים מאמינים כי חום הינו מחלה בפני עצמה שיכולה לגרום לנזק קבוע, כולל נזק מוחי. אולם, רוב העובדות מצביעות על כך שחום, ככלל, הינו תגובה הסתגלותית של הגוף ועל כן אין הכרח לטפל בו בכל מצב. במצבים הבאים מקובל להמליץ על טיפול בחום: קיום תסמינים וסימנים כגון כאבי ראש, צמרמורות, כאבי שרירים, חוסר מנוחה, עצבנות, היפרתרמיה (חום גוף מעל 41 מעלות צלזיוס בו יש סיכון לנזק ברקמות, נטייה לפרוכוסי חום, אפילפסיה בה חום עלול להשרות פרכוסים. יחד עם זאת עדין קיימות מחלוקות רבות ביחס לגישה לחום בילדים.

לאור חוסר האחידות הקיימת בארץ בגישה לטיפול בחום בילדים, הוקמה ועדה מטעם ההסתדרות הרפואית, אשר כללה נציגים מתחומים שונים של רפואת הילדים: חיפ"ק, חיפ"א, החוג מחלות זיהומיות בילדים ורוקחים.

מטרת הוועדה הייתה לנסח הנחיות כלליות בנושא האבחנה והטיפול בחום בילדים.

כבסיס לעבודת הוועדה בוצעה סקירת ספרות נרחבת בנושא.

## הועדה דנה וגיבשה עקרונות בנושאים הבאים:

- הגדרת "חום" בילדים ומתי יש צורך לטפל.
- אופן מדידת חום בילדים.
- אמצעים פיזיקליים להורדת חום.
- היעילות והבטיחות של 4 התרופות העיקריות להורדת חום: פראצטמול, איבופרופן, אספירין ודיפירון.
- היעילות והבטיחות של מתן פומי לעומת מתן רקטלי של פראצטמול.
- השוואת היעילות והבטיחות של פראצטמול לעומת איבופרופן.
- היעילות והבטיחות של מתן לסירוגין ומתן משולב של פראצטמול ואיבופרופן.
- השימוש בדיפירון ואספירין בילדים.

1. בילד ללא מחלות רקע, במצב כללי טוב שחום גופו עד 38.5 מעלות צלסיוס, טיפול אנטיפירטי אינו נדרש. יש לשקול טיפול אנטיפירטי כשהחום גבוה מ-38.5 מעלות צלסיוס, כאשר הילד אינו חש בטוב בעת קיום תסמינים וסימנים כגון כאבי ראש, צמרמורת, כאבי שרירים, חוסר מנוחה, עצבנות, היפרתרמיה (חום גוף מעל 41 מעלות צלסיוס בו יש סיכון לנזק ברקמות, נטייה לפרוכסי חום, אפילפסיה בה חום עלול להשרות פרכוסים. **אין הוכחות לכך שטיפול להורדת חום מונע פרכוסי חום או מוריד את היארעות תופעות לוואי לאחר מתן חיסונים.**
  2. **אופן מדידת החום. אסור להשתמש כיום במדי חום המכילים כספית.** השיטה המומלצת למדידת חום היא בעזרת **מד חום דיגיטלי.** מומלץ כי המדידה תהיה רקטלית, אקסילרית או פומית בהתאם לגיל הילד, מחלתו ומידת שיתוף הפעולה. במדידת החום בבית השחי, יש להוסיף כ-0.5°C לקריאת חום הגוף. ביילודים, לעומת זאת, מדידה אקסילרית היא מדויקת כמו מדידה רקטלית. מד חום אינפרא אדום למצח הוא אפשרי כחלופה למד חום דיגיטלי.
  3. **אמצעים פיזיקליים להורדת חום** (אמבטיות במים פושרים או רטיות מים לחות) הינם בעלי יעילות מסוימת בהורדת חום אך הם עלולים להגביר את תחושת אי הנוחות של הילד. ככלל, **אין המלצה לשימוש באמצעים אלה להורדת חום.** השימוש בהם יעשה על פי רצון ההורה או כשהחום הוא מעל 41 מעלות. **בכל מקרה - אין להשתמש בהרטבות עם אלכוהול.** בנוסף, אין להפשיט את הילד מבגדיו על מנת לנסות להוריד את החום.
  4. **פראצטמול ואיבופרופן** יעילים ובטוחים באותה המידה להורדת חום. במידה ואחת משתי התרופות הנ"ל לא הועילה, יש לשקול טיפול בתרופה האחרת.
- מתן פומי לעומת מתן רקטלי של פראצטמול - שתי צורות המתן אפשריות במינון המומלץ.
- אין לחצות את נרות הפראצטמול.

## 5. מתן משולב או לסירוגין של פראצטמול ואיבופרופן.

מספר עבודות הראו שמתן פראצטמול ואיבופרופן לסירוגין או בשילוב יעיל מעט יותר מאשר פראצטמול בלבד. מאידך, אין הסכמה על מרווח הזמן הנחוץ בין שתי התרופות וקיים חשש מכך שהשילוב יהיה מורכב יותר להורים, ויגרום לטעויות במינון. על כן, משיקולי בטיחות הועדה ממליצה לא לשלב פראצטמול ואיבופרופן כטיפול להורדת חום.

6. **דיפירון:** עדיין אין מספיק עבודות על מתן דיפירון לילדים ולכן אין להמליץ בשלב זה על טיפול שגרתי בתרופה זו להורדת חום ובכלל\*. ניתן להשתמש בתרופה על פי שיקול הרופא וההורים אולם יש מקום לביצוע עבודות נוספות לקביעת היעילות והבטיחות של התרופה לשם הורדת חום בילדים.

7. **אספירין:** בשלב זה יש התווית נגד למתן התרופה לילדים הצעירים מגיל 16 שנים, לצורך הורדת חום החשש להתפתחות תסמונת ריי (Reye's syndrome)\*\*.

---

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

\*\* אספירין: תסמונת ריי - מחלה נדירה הכוללת פגיעה בכבד ובמוח ומופיעה בעיקר בילדים (בגילאים 6-14). המחלה מופיעה לרוב במהלך מחלה נגיפית 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, פרכוסים ואיבוד הכרה.

ניתן למדוד חום במספר אזורים אנטומיים, ביניהם: פה, רקטום, אוזן, מצח ובית השחי. כמו כן, ישנם סוגים שונים של מדי-חום.

בהתאם לעבודות שפורסמו לאחרונה בספרות גובשו ההמלצות הבאות:

**1. מד חום מזכוכית המכיל כספית:** עד לאחרונה נחשב ל-Gold standard במדידת חום. עם זאת, ישנה סכנה בחשיפה כרונית לאדי כספית בשאיפה ועל כן בשנת 2007 ה-WHO המליץ לאסור שימוש בצידוד רפואי המכיל כספית. בחוזר של משרד הבריאות מיולי 2013 ישנה הנחיה להפסיק שימוש במכשור רפואי המכיל כספית (כולל מדי חום ומדי לחץ דם).

**2. מד חום דיגיטלי:** זול יחסית ונחשב מדויק. זמן מדידת והצגת הטמפרטורה נע בין 10-50 שניות (תלוי בדגם). מומלץ כי המדידה תהיה רקטלית, אקסילרית או פומית בהתאם לגיל הילד, מחלתו ומידת שיתוף הפעולה. במדידת החום בבית השחי, יש להוסיף כ-0.5°C לקריאת חום הגוף.

ביילודים, לעומת זאת, מדידה אקסילרית היא מדויקת כמו מדידה רקטלית.

**3. מד-חום מוצץ לתינוק:** סוג של מד חום דיגיטלי למדידה בפה תוך כדי מציצת המוצץ והוא נחשב זול יחסית. משך המדידה הוא בסביבות 30 שניות (במידה ויש שיתוף פעולה של התינוק). עם זאת, ישנה בעייתיות בחוסר שליטה על פעולת המציצה של התינוק ורמת הדיוק שלו נחשבת גרועה. אין מספיק ספרות בנושא. ולכן לעת עתה **מד חום מוצץ אינו מומלץ לשימוש בתינוקות ופעוטים.**

**4. מדבקות למדידת חום במצח:** יתרון הוא במחירן הזול. הן מכילות חומרים כימיים המשנים את צבעם בתגובה לשינוי בטמפרטורה. משך המדידה כ-60 שניות. רמת הדיוק של המדבקות נחשבת גרועה ולכן **הן אינן מומלצות לשימוש.**

**5. מד חום על בסיס קרינת אינפרא-אדומה:** מזהה קרינת חום מכלי דם, ובכך מעריך את חום הגוף המרכזי. ישנם 2 סוגים:

- **מד חום אינפרא אדום למצח** - קולט קרינת אינפרא אדומה מכלי דם בפיזור של ה-temporal artery ועל פי הקליטה קובע את טמפרטורת הגוף המרכזית. הצגת הטמפרטורה אורכת כשנייה בודדת. חסרונו הוא בכך שהוא יקר. ישנן מספר עבודות סותרות בספרות על מידת הדיוק של נד החום הזה. עבודה אחת טובה הראתה רגישות יחסית גבוהה (מעל 80%) לקביעת מצב של חום יחסית למדידה רקטלית. לכן, ניתן לומר כי מד חום מסוג זה אפשרי כחלופה למד חום דיגיטלי.

- **מד חום אינפרא אדום לאוזן** - קולט קרינה אינפרא אדומה מכלי דם בתופית ועל פי הקליטה קובע את טמפרטורת הגוף המרכזית. יש להניח את מד החום בדיוק בתעלת האוזן על מנת לקבל תוצאה אמינה. בתינוקות רכים, פעולה זו עלולה להיות קשה ולכן לא מומלץ למדוד באוזן בגיל זה. (יש האומרים אפילו עד גיל 3 חודשים). כמו כן, נמצא כי טווח הסטייה במדידה באוזן לעומת טמפרטורת הגוף עומד על  $0.7 \pm ^\circ\text{C}$ . הצגת החום אורכת 1-2 שניות. ישנן עבודות סותרות בספרות לגבי מידת הדיוק של מד-חום מסוג זה. לכן ניתן לומר שמד חום מסוג זה אפשרי כחלופה למד חום דיגיטלי, אך חשוב להדגיש שהאמינות מותנית בהחזקה נכונה של מד החום על ידי ההורים.

**6. מדידה בפה:** בילדים גדולים ובמבוגרים, מדידה בפה נחשבת מדויקת מאוד. כאשר מודדים בפה, יש להניח את מד החום תחת הלשון על מנת לקבל תוצאה מדויקת. בילדים קטנים (עד גיל 5 שנים) ישנו חשש לחוסר שיתוף פעולה באופן כזה של מדידה וכן חשש לשבירת מד החום בפיו של הילד תוך כדי המדידה. בנוסף, מדידה כזו מלווה בחוסר נוחות מצד הילד. על כן מקובל כי בילדים עד גיל 5 אין למדוד חום בפה.



## ◀ תרופות להורדת חום בילדים

### פראצטמול

#### התוויות בארץ:

הורדת חום, שיכוך כאבים.

#### מנגנון פעולה:

עיכוב מרכזי של פרוסטגלנדין סינטטאז. מעכב פוטנטי של האנזים ציקל-אוקסי-גנאז במערכת העצבים המרכזית.

#### פורמולציות קיימות בארץ:

- פתילות במינון 80 מ"ג, 150 מ"ג, 250 מ"ג ו-500 מ"ג.
- סירופ בטעם פטל, מסטיק, פירות במינון 125 מ"ג ל-5 מ"ל.
- סירופ במינון 250 מ"ג ל-5 מ"ל.
- טבליות במינון 250 מ"ג ו-500 מ"ג, טבליות לעיסה בטעמים - 250 מ"ג.
- קפלויות במינון 500 מ"ג.
- סוספנסיה בטעם מסטיק, ענבים ודובדבן במינון 160 מ"ג ל-5 מ"ל.
- ג'ל במינון 160 מ"ג ל-5 מ"ל.
- טיפות לבליעה במינון 100 מ"ג למ"ל = 20 טיפות.
- גרנולות לבליעה במינון 250 מ"ג ו-500 מ"ג.
- תמיסה להזרקה בריכוזים 500 מ"ג ל-50 מ"ל וכן 1000 מ"ג ל-100 מ"ל.

## **מינונים:**

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

## **מינונים לפי משקל:**

- 2-5.4 ק"ג - 40 מ"ג למנה.
- 5.5-7.9 ק"ג - 80 מ"ג למנה.
- 8-10.9 ק"ג - 120 מ"ג למנה.
- 11-15.9 ק"ג - 160 מ"ג למנה.
- 16-21.9 ק"ג - 240 מ"ג למנה.
- 22-26.9 ק"ג - 320 מ"ג למנה.
- 27-31.9 ק"ג - 400 מ"ג למנה.
- 32-43.9 ק"ג - 480 מ"ג למנה.

מינון מקסימלי יומי - עד 5 מנות ל-24 שעות (75 מ"ג/ק"ג ליום), במתן פומי או רקטלי. לא יותר מ-4 גרם ליום.

## **מינון בכשל כלייתי:**

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

## **מינון בכשל כבד:**

לא נמצאו עדויות לכך שצריך להוריד מינון במחלות כבד כרוניות.

## **קונטרא-אינדיקציות:**

רגישות לפראצטמול

## אינופרופן

### התוויות בארץ:

להורדת חום ולהקלה בכאב קל עד בינוני, לתינוקות וילדים מעל גיל 3 חודשים. השימוש בתינוקות בגילאים 3-6 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.

### פורמולציות הקיימות בארץ:

- קפלויות במינונים 200 מ"ג, 400 מ"ג ו-600 מ"ג.
- טבליות במינונים 200 מ"ג ו-400 מ"ג.
- קפסולות נוזליות במינונים 200 מ"ג ו-400 מ"ג.
- טבליות של נורופן בצורת מלח סודיום במינונים 256 מ"ג ו-512 מ"ג (להשפעה מהירה)
- תרחיף בריכוז 100 מ"ג/5 מ"ל.
- פתילות במינונים של 60 מ"ג ו-125 מ"ג.
- טיפות בריכוז 400 מ"ג ב-5 מ"ל.

### מינונים:

לילדים בגילאים 3 חודשים עד 12 שנים המינון המומלץ הינו 5-10 מ"ג/ק"ג כל 6-8 שעות. מינון מקסימלי: 40 מ"ג/ק"ג ליממה. לא יותר מ-1200 מ"ג ליום (עבור הוריה של חום).

### מינון בכשל של הכבד:

אין המלצה על התאמת מינון בכשל כבדי.

## התוויות נגד:

- רגישות לאיבופרופן או לכל אחד ממרכיבי ההכנה.
- דימום/כיב פעיל בקיבה.
- היסטוריה של כיב קיבה.
- כשל כבדי/לבבי/כלייתי חמור.
- טיפול בכאב קדם ניתוחי על רקע ניתוח לב פתוח.
- חולים אשר סבלו מאסטמה, אורטיקריה, או תגובה דמוית אלרגיה לאחר נטילת אספירין או NSAID אחרים: דווחו תגובות דמויות תגובה אנפילקטית שיכולות להיות חמורות ואף קטלניות.

## אזהרות:

ילדים במצב של דהידרציה.

## ◀ דיפירון

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

## מנגנון פעולה:

עיכוב של פרוסטגלנדין סינטטאז, עיכוב של האנזים ציקלו-אוקסי-גנאז.

## פורמולציות קיימות:

- סירופ במינון 1.25 גרם ל-5 מ"ל.
- טבליות במינון 500 מ"ג.
- טיפות במינון 500 מ"ג למ"ל (באחד התכשירים 1 מ"ל = 20 טיפות, ובאחר 1 מ"ל = 25 טיפות).
- תמיסה להזרקה במינון 1 גרם ל-2 מ"ל.
- קפלויות במינון 500 מ"ג.

## מינונים:

10-20 מ"ג/ק"ג עד 4 פעמים ביום. לא מומלץ לילדים מתחת לגיל 3 חודשים או מתחת ל-5 קילו.

## התוויות נגד:

- דיכוי מח עצם.
- רגישות לאופטלגין.
- רגישות לאספירין או לנוגדי דלקת לא סטרואידים אחרים.

## ◀ אספירין

## התוויות בארץ:

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

## מנגנון פעולה:

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

## פורמולציות קיימות:

- טבליות עם ציפוי אנטרי במינון 75 מ"ג, 100 מ"ג ו-325 מ"ג.
- טבליות במינון 100 מ"ג, 300 מ"ג ו-500 מ"ג.

## מינונים:

יש להימנע משימוש באספירין בילדים או מתבגרים מתחת לגיל 16 כטיפול אנטיפירטי עקב הסיכון להתפתחות REYE'S SYNDROME.

## ◀ אמצעים פיזיקליים (לא פרמקולוגיים) להורדת חום

בין שנות ה-70 ועד לתחילת שנות ה-2000, פורסמו מספר מחקרים עבודות בנושא אמצעים פיזיקליים להורדת חום רוב המחקרים השוו בין רחצה בעזרת ספוג עם מים, תרופות אנטיפירטיות (בעיקר פראצטמול במינון 10-15 מ"ג/ק"ג) והשילוב בין השניים.

### 1.

מחקר שערכו Steele וחבריו בשנת 1970 בו הישוו החוקרים את היעילות היחסית של 3 תמיסות רחצה להורדת חום - מי ברז (29.4-32.2 מעלות צלזיוס), מי קרח (4.4-10 מעלות צלזיוס), ותמיסה עם של מי ברז ותמיסת אלכוהול בריכוז של 70% ביחס של 1:1. בנוסף, הוערך האפקט המשותף של כל אחד מהטיפולים עם תרופה להורדת חום (פראצטמול במינון מותאם לפי גיל). נכללו במחקר 130 ילדים בגילאים 6 חודשים עד 5 שנים עם חום רקטלי של 39.4 מעלות צלזיוס או יותר.

**תוצאות:** נמצא שרחצה עם מי קרח או עם אלכוהול + מי ברז יחד עם פראצטמול הינם בעלי אותה יעילות להורדת חום ועדיפות משמעותית סטטיסטית על רחצה במי ברז יחד עם פראצטמול. מאידך נצפו בילדים שטופלו בהם השיעורים גדולים ביותר של רעד, אי נוחות וזקוקונסטריקציה.

**מסקנת החוקרים:** על הרופא להחליט מהו הטיפול המועדף להורדת חום עבור כל מקרה בנפרד.

### 2.

מחקר שערך Hunter (1973) בו נבדקה היעילות היחסית של טיפולים שונים להורדת חום: פלצבו, אספירין במינון 5-12 מ"ג/ק"ג, פראצטמול 5-10 מ"ג/ק"ג, פראצטמול יחד עם רחצה במים פושרים בעזרת ספוג, רחצה במים פושרים בעזרת ספוג בלבד. במחקר נכללו 67 ילדים בגילאים 6 חודשים עד 5 שנים עם חום רקטלי גבוה מ-39.5 מעלות צלזיוס.

**תוצאות:** נמצא כי רחצה בלבד טובה פחות מתרופות להורדת חום. בשילוב יחד לא נמצא יתרון משמעותי על פני התרופות בלבד.

**מסקנת החוקרים:** פראצטמול עדיף על אספירין בגילאים של עד שנתיים בגלל פחות תופעות לוואי או טוקסיות, במיוחד במינון יתר.

### 3.

מחקר שערכו Ghosh וחב' (1984) ובו הושוותה היעילות של מספר שיטות להורדת חום. רחצה במים פושרים בעזרת ספוג, רחצה במים פושרים בעזרת ספוג יחד עם פראצטמול (15 מ"ג/ק"ג), רחצה במי ברז זורמים, רחצה במי ברז זורמים יחד עם פראצטמול באותו מינון. נכללו במחקר כל 60 ילדים בגילאים 5 חודשים עד 7 שנים עם חום רקטלי של יותר מ-39.5 מעלות צלזיוס.

**תוצאות:** ממוצע הזמן שנדרש להורדת הטמפרטורה אל מתחת ל-37.8 מעלות צלזיוס היה הקצר ביותר עם רחצה במי ברז זורמים, 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.

**מסקנת החוקרים:** למרות היתרונות בשימוש ברחצה מי ברז, יש לה גם חסרונות בהן אי נוחות גדולה למטופל ושימוש עצום במים. במחקר זה נראה כי פראצטמול יחד עם רחצה בעזרת ספוג, גרם לירידה הטובה ביותר בטמפרטורה ויש לראות בטיפול זה את טיפול הבחירה.

### 4.

מחקר שערך Newman (1985) ובו הוא העריך את היעילות של רחצה באמצעות ספוג עם מים כאמצעי להורדת חום. נכללו במחקר 130 ילדים בגילאים 4 חודשים עד שנתיים עם חום רקטלי של 39 מעלות צלזיוס או יותר. קבוצה אחת קיבלה תרופה אנטיפירטית אספירין או פראצטמול במינון 5-10 מ"ג/ק"ג יחד עם הרחצה וקבוצה שניה קיבלה רחצה בלבד.

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

### 5.

מחקר שערכו Friedman וחבריו במיסורי ארה"ב (1990) שבו הושוותה היעילות של רחצה עם ספוג, רחצה עם ספוג יחד עם מתן פראצטמול ומתן פראצטמול לבד להורדת חום. פראצטמול ניתן במינונים של 10-15 מ"ג/ק"ג. במחקר נכללו 73 ילדים בגילאים 4 חודשים עד 4 שנים עם חום רקטלי של 101 מעלות פרנהייט או יותר.

**תוצאות:** 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 ואורכת זמן רב יש לשקול מחדש את השימוש הרוטיני בה.

## 6.

מחקר שערכו Kinmonth וחבריו בסאופהאמפטון (1992) שהשווה את הסבילות והאפקט על הטמפרטורה של הורדת בגדים ומתן פראצטמול לעומת רחצה עם מים פושרים בטיפול בילדים עם חום.

נכללו במחקר 52 ילדים בגילאים 3 חודשים עד 5 שנים עם חום שנמדד בבית השחי בין 37.8-39.9 מעלות צלזיוס.

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

**מסקנת החוקרים:** פראצטמול יעיל יותר מרחצה או הורדת בגדים וגם בעל שיעור היענות גדול יותר, כאשר רחצה נתנה אפקט אדטיבי לפראצטמול להורדת חום ביתר מהירות.

## 7.

מחקר שערכו Mahar וחבריו בבנגקוק (1994) ובו נבדקה היעילות של רחצה בספוג עם מי ברז (29-30 מעלות צלזיוס) בנוסף למתן של תרופות להורדת חום (פראצטמול במינון של 10-15 מ"ג/ק"ג/ג"ג) כדרך להורדת חום בילדים הגרים באזורים טרופיים. נכללו במחקר 75 ילדים בגילאים 53-6 חודשים עם חום רקטלי של 38.5 מעלות צלזיוס או יותר

**מסקנת המחקר:** שהטיפול המשולב יעיל יותר בהורדת חום מאשר פראצטמול לבד בילדים הגרים באזורים טרופיים. 95% מהילדים בקבוצת הפראצטמול בלבד היו עם חום מעל 38.5 מעלות צלזיוס לאחר שעה לעומת 42.9% בקבוצה המשולבת.

## 8.

מחקר שערכה Sharber באריזונה ארה"ב (1997) שבו הושוותה הורדת חום ע"י פראצטמול לבד (15 מ"ג/ק"ג) לעומת פראצטמול באותו מינון יחד עם רחצה במים פושרים עם ספוג למשך 15 דקות. נכללו במחקר 20 ילדים בגילאים 5-68 חודשים עם חום טימפאני של 38.9 מעלות צלזיוס או יותר.

**מסקנת המחקר:** נמצא כי בטיפול המשולב נצפתה ירידה מהירה יותר של הטמפרטורה בשעה הראשונה אך בסך כל 2 שעות המחקר לא היה הבדל משמעותי בין שתי הקבוצות. בקבוצה המשולבת נצפו הרבה יותר ילדים עם אי נוחות.



מטא-אנליזה שערכו Meremikwu וחבריו (2003), בחנה את היתרונות והסכנות של שיטות פיזיקליות לקירור הגוף לטיפול בהורדת חום בילדים. בסה"כ נכללו 7 מאמרים עם מספר כולל של 467 ילדים בגילאים חודש עד 15 שנה. חום נחשב לטמפרטורה אקסילרית של 37.5 מעלות צלזיוס או יותר או חום רקטלי של 38 מעלות צלזיוס או יותר.

**מסקנת החוקרים:** קיים מידע מוגבל משלושה מחקרים קטנים בלבד לכך שלרחה עם ספוג יש אפקט אנטיפירטי, אפקט זה נצפה בילדים שקיבלו קודם לכן פראצטמול להורדת חום. הרחה בנוסף גרמה לאי נוחות.

ההיקף המצומצם של המחקרים הנ"ל גורם לכך שיש קושי לקבוע את היתרונות והסכנות של אותן שיטות פיזיקליות להורדת חום ויש לבצע מחקר נוסף על מנת לקבוע את היעילות והבטיחות של אותן שיטות.

## לסיכום:

מרבית העבודות מראות כי אין הבדל משמעותי בין מתן תרופות אנטיפירטיות לבין רחה בעזרת ספוג עם מים והשילוב ביניהם נותן יתרון לא משמעותי. מעבר לכך, רחה בעזרת ספוג עם מים גרמה לאי נוחות גדולה יותר ובצורה משמעותית מאשר תרופות אנטיפירטיות. לאור כל העבודות, נראה כי יש להעדיף מתן תרופות להורדת חום בילדים על פני טיפול באמצעים פיזיקליים.

## ◀ היעילות והבטיחות של פראצטמול

אנו בחרנו להתמקד במאמר עדכני ובמטה-אנליזה בנושא, להלן המחקרים:

### 1.

מחקר שערכו Kramer וחבריו בקנדה (1991) ובו נבחנה השאלה האם מתן תרופות אנטיפירטיות בילדים קשור בסיכונים (התערבות בהגנה נגד מחולל המחלה ע"י העלאת החום) או ביתרונות (הגברת הנוחות). נכללו במחקר כלל 225 ילדים בגילאים 6 חודשים עד 6 שנים עם חום רקטלי של 38 מעלות צלזיוס.

**מסקנת החוקרים:** נמצא שפראצטמול לא מקצר את תקופת החום או סימפטומים אחרים לעומת פלצבו. לא נמצאו שינויים משמעותיים במצב הרוח, נוחות, תיאבון או צריכת נוזלים לעומת פלצבו.

### 2.

מטה-אנליזה שערכו Meremikwu וחבריו (2002), בדקה את האפקט של פראצטמול בטיפול בחום בילדים ביחס למשך הזמן הדרוש להורדת חום, פרוכסי חום והפחתה בסימפטומים הקשורים לחום.

12 מחקרים נכללו באנליזה עם סך של 1509 ילדים בגילאים חודש עד 15 שנים. חום נחשב לטמפרטורה אקסילרית של 37.5 מעלות צלזיוס או יותר או טמפרטורה רקטלי של 38 מעלות צלזיוס או יותר.

**מסקנת החוקרים:** מטה-אנליזה זו הראתה עובדות חלשות ולא עקביות לתמיכה בפראצטמול להורדת חום בילדים. אין זה אומר שפראצטמול לא יעיל, אלא שאין מספיק מחקרים אמינים המשווים בין פראצטמול לפלצבו או אמצעים פיזיקליים להורדת חום. לכן אי אפשר לקבוע בוודאות את האפקט של פראצטמול בהורדת חום בילדים.

## סיכום:

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.

במאמר סקירה שהתפרסם בנובמבר 2010 ב-PEDIATRICS, בוצעה סקירה רחבה של הספרות

העדכנית בנושא שיעור הפגיעה בכסדבעת טיפול בפראצטמול להורדת חום בילדים במינונים מקובלים (עד 75 מ"ג/ק"ג ליממה דרך הפה).

נסקרו העבודות בהן ניתן לאוכלוסיות ילדים פראצטמול למשך זמן של יותר מ-24 שעות וכן כל דיווחי המקרה על נזק לכבד שארע לאחר מתן מינון טיפולי של התרופה. בסה"כ נסקרו 62 מאמרים שכללו 32,414 תינוקות וילדים (פגים ועד מתבגרים). אף ילד לא דווח כסובל מסימנים/סימפטומים של מחלת כבד, לא קיבל אנטידוט או נזקק להשתלת כבד, ולא דווח על תמותה.

תופעות לוואי כבדיות (עליית טרנסאמינזות) דווחו ב-10 ילדים (0.031%), כשהרמות המקסימליות היו 600 IU/L. לאף אחד מהילדים לא הייתה עדות לפגיעה תפקודית בכבד. דווח על הפסקת מתן התרופה ל-2 ילדים שבהמשך התבררו כחולים בהפטיטיס וירלית.

**מסקנת החוקרים:** רעילות לכבד לאחר מתן פראצטמול במינון נכון ומקובל היא נדירה. יש דיווחי מקרה, אך מעטים מכילים מספיק מידע לתמוך בקשר נסיבתי לטיפול.

כידוע, מנת-יתר של פראצטמול עלולה לגרום לפגיעה בכבד ומתוארת בצורה נרחבת בספרות.

לאחרונה פורסמו מספר דיווחים על עלייה אסימפטומטית ברמות אנזימי כבד גם במינונים **תרפויטיים**, בעיקר בחשיפה ממושכת. בסקירה שערך HEARD בארה"ב (2011) כלולים 12 מחקרים המתארים עלייה אסימפטומטית ברמות ALT (אלאנין-אמינוטראנספראז) תוך צריכת פראצטמול במינונים תרפאוטיים (במבוגרים). בשנת 2011 פורסם דיווח-מקרה ב-PEDIATRICS על הפטיטיס חריפה בתינוק בן 11 חודשים לאחר 10 ימי טיפול בפראצטמול במינון תרפאוטי (72 מ"ג/ק"ג/יום). בשנת 2013 פורסם דיווח מקרה על אי-ספיקת כבד אקוטית בילד בן שמונה חודשים שטופל בפראצטמול במינון תרפויטי לשיכוך כאב לאחר ניתוח לתיקון חין-שסוע.

מספר מחקרים הצליחו לזהות **גורמי סיכון** להפטוטוקסיות של פראצטמול, ביניהם: צום או תת תזונה (ע"י דלדול מאגרי הגלוטטיון), שימוש בתרופות הגורמות לאינדוקציה של ציטוכרום CYP450 (כמו ריפמפיין, פנוברביטול) או מתחרות על גלוקורונידציה בכבד (כמו רספרים, זידובודין) וכן מחלה כבדית כרונית.

## סיכום:

מתוך הנאמר לעיל, הועדה ממליצה להיזהר ממתן של מספר ימים ברציפות של פראצטמול במצבי דהידרציה.

## ◀ פראצטמול ואסטמה

בעשור האחרון, פורסמו מספר מחקרים המרמזים על קשר בין נטילת פראצטמול לאסטמה או אלרגיה.

שנם מספר מנגנונים אפשריים העשויים להסביר את הקשר בין נטילת פראצטמול לאסטמה. (למשל, אחד המנגנונים מתאר הצטברות רדיקלים חופשיים בדרכי הנשימה כתוצאה מירידה בריכוז הגלוטטיון התוך-תאי, הנגזרת מהמטבוליזם של פראצטמול) המחקר הגדול ביותר שניסה להוכיח את הקשר בין פראצטמול ואסטמה היה ה-ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) ב-2008 שכלל מעל 200,000 ילדים בגילאי 6-7 ב-72 מדינות. שנתיים מאוחר יותר, נאסף מידע גם מ-320,000 מתבגרים בגילאי 13-14. בשתי הקבוצות הנ"ל, הייתה עליה תלויית-מינון-פראצטמול בשכיחות ובחומרת אסטמה. עם זאת, פירוש תוצאות המחקר עלול להיות מוגבל בשל הקושי לשלול ערפלנים הקשורים לזיהומים נשימתיים בגיל מוקדם. יש כאן למעשה חולשה מתודולוגית גדולה, כי פראצטמול משמש לטיפול בחום במהלך אפיזודות של זיהומים נשימתיים, וזיהומים מסוג זה בגיל צעיר כבר הוכחו כמגבירים את הסיכון לפתח אסטמה. בנוסף ישנה העדפה להשתמש בפראצטמול בחולים אסטמתיים מחשש שתרופות NSAIDs יחמירו את האסטמה. יש לציין שהמחקר היה **רטרוספקטיבי** ולכן תתכן הטיה של הנתונים.

סקירה סיסטמטית שנערכה ב-2009 אשר כללה 19 מחקרים אישרה את הקשר בין שימוש בפראצטמול וסיכון מוגבר לאסטמה וצפופים בילדים ומבוגרים.

עם זאת, במחקר **פרוספקטיבי** שנערך באוסטרליה (2010) על 620 ילדים עם רקע משפחתי של מחלות אלרגיות, תועד שימוש בפראצטמול עד גיל שנתיים ונעשה מעקב עד גיל 7. נעשה תיקון של התוצאות לשימוש בפראצטמול בזמן ושלא בזמן זיהומים רספירטוריים. לא נמצא קשר בין שימוש בפראצטמול לאסטמה.

### סיכום:

לאור העבודות הנ"ל, ניתן לראות שיתכן שהקשר בין נטילת פראצטמול לאסטמה מקורו במשתנים מתערבים (confounders). לפיכך, **נכון להיום אין כל מקום לשינוי בהגדרות הבטיחות של פראצטמול ויש צורך בעבודות נוספות בנושא.**

## ◀ השוואת היעילות והבטיחות של פראצטמול במתן פומי לעומת רקטלי

קיימת מחלוקת בנושא מתן פראצטמול רקטלי לעומת פומי וקיימות מספר מועט של עבודות בנושא זה. להלן המחקרים:

### 1.

מחקר שערכו Vernon וחבריו, (1979) השווה את האפקט האנטיפירטי ואת הפרקטיות של מתן פומי לעומת רקטלי של פראצטמול במינונים גבוהים (20-15 מ"ג/ק"ג). נכללו במחקר 40 ילדים עם חום רקטלי של 38.5 מעלות או יותר.

**מסקנה:** נמצא שלמתן רקטלי יש אותה יעילות כמו למתן הפומי. המתן הרקטלי נותן אלטרנטיבה טובה למתן הפומי בילדים בהם דרך פומית אינה אפשרית.

### 2.

מחקר שערכו Leary וחבריו (1997) השווה את היעילות האנטיפירטית של טבלייה לעומת נרות פראצטמול. נכללו במחקר 38 ילדים בגילאי 2-54 חודשים, עם חום אקסילרי קבוע או משתנה של יותר מ-37 מעלות. ילדים מתחת לגיל שנה קבלו מינון של 60 מ"ג ואלו מעל גיל שנה קבלו מינון של 120 מ"ג.

**מסקנה:** נמצא כי התגובה לירידה בטמפרטורה הייתה טובה יותר במתן פומי מאשר במתן רקטלי ולכן יש לתת פראצטמול במתן פומי ולא רקטלי אם מתאפשר.

### 3.

מחקר שערכו Keinanen וחבריו (1997) השווה את היעילות האנטיפירטית של פראצטמול בילדים לאחר מתן פומי ורקטלי. נכללו במחקר 30 ילדים בגילאי 4 חודשים - 12 שנים עם חום רקטלי של יותר מ-38.5 מעלות. המינון של 2 צורות המתן היה זהה, 10 מ"ג/ק"ג.

**מסקנה:** נמצא כי הספיגה של התרופה מנרות הייתה נמוכה ומאוחרת יותר מאשר זו שבמתן פומי.

במתן מינון של 10 מ"ג/ק"ג לא יותר מ-3 פעמים ביום נראה כי התרופה הינה אפקטיבית ויעילה ב-2 צורות המתן, הן פומית ורקטלית.

מחקר שערכו Scolnik וחבריו בקנדה (2002) השווה את האפקט של מינון גבוה של נרות פראצטמול (15, 30 מ"ג/ק"ג) עם מתן פומי של פראצטמול (15 מ"ג/ק"ג). נכללו במחקר 70 ילדים בגילאים 6 חודשים עד 6 שנים עם חום רקטלי של 39 מעלות צלזיוס ומעלה.

**מסקנה:** לא היה הבדל בין קבוצת ה-15 מ"ג/ק"ג לבין 30 מ"ג/ק"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 המתנים.

מחקר שערכו Nablusi וחבריו (2005) השווה את התועלת של 2 מינוני פראצטמול במתן רקטלי (15 ו-35 מ"ג/ק"ג) לעומת מתן פומי של 10 מ"ג/ק"ג. נכללו במחקר 51 ילדים בגילאי 6 חודשים - 13 שנים עם טמפרטורה רקטלית של 38.5 מעלות או יותר

**מסקנה:** נמצא כי לכל צורות המתן בכל המינונים תועלת דומה בהורדת חום. אין עדויות 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 אלטרנטיבה טובה עם תועלת שווה במצבים מסוימים כגון הקאות שבהם לא ניתן לתת תרופה במתן פומי. יש להשתמש בזהירות במינון רקטלי גבוה של פראצטמול כיוון שעלול להסתיים בהיפותרמיה.

במטה אנליזה שבוצעה ע"י גולדשטין וחבריה (ישראל, 2008) נבדקה יעילות הפראצטמול בהורדת חום במתן פומי לעומת מתן רקטלי. נסקרו 4 עבודות (סמויות וסמויות-מבוקרות). לא נמצא כל הבדל בירידת החום שעה ושלוש שעות לאחר מתן התרופה בשתי הדרכים. ירידת חום מקסימלית והזמן הממוצע להורדת 1 מעלה צלזיוס היו דומים בשתי דרכי המתן.

## סיכום

המחקרים בנושא מצאו כי אין הבדל ביעילות ובהיענות של מתן פומי לעומת רקטלי וכי מתן רקטלי מהווה אלטרנטיבה 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 2 המינונים בעלי יעילות זהה בהורדת חום וכי יש להיזהר ממתן מינון רקטלי גבוה כיוון שעלול להסתיים בהיפותרמיה.

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

## ◀ היעילות והבטיחות של איבופרופן

קיימות מספר עבודות בנושא היעילות והבטיחות של איבופרופן. אנו בחרנו להתמקד ב-3 מחקרים.

### 1.

מחקר שנערך ע"י Marriott וחבריו, (1990) שמטרתו הייתה לענות על 2 שאלות: האם איבופרופן הינה תרופה אנטיפירטית אפקטיבית ובטוחה ואם כן מהו המינון האפקטיבי הנמוך ביותר? נכללו במחקר 93 ילדים בגיל ממוצע של 2.6 שנים שאצלם נמדד חום אקסילרי של 37.5 מעלות צלסיוס או יותר. במחקר נבדקו 4 מינונים: 0.625, 1.25, 2.5 ו-5 מ"ג/ק"ג.

**מסקנות:** נמצא כי הייתה ירידה קבועה בחום במשך 3 שעות ממתן התרופה בכל הקבוצות, אך רק המינון של 5 מ"ג/ק"ג ענה על הדרישה להורדת מעלה אחת במשך זמן זה במקדם ביטחון של 95%. לתרופה הייתה קבילות טובה בכל המינונים ולא נמצאו תופעות לוואי משמעותיות.

### 2.

מחקר שערכו Marriott וחבריו, (1991) שמטרתו הייתה לקבוע המנה הפומית המינימלית האפקטיבית להורדת חום בילדים, וכן להשוות את שכיחות וחומרת תופעות הלוואי ואת קבילות התרופה בטווח מינונים שונים של איבופרופן. נכללו במחקר 93 ילדים בגיל ממוצע של 2.6 שנים שאצלם נמדדה טמפ' אקסילרית ממוצעת של 38.8 מעלות צלסיוס ונבדקו 4 מינונים של איבופרופן: 0.625, 1.25, 2.5 ו 5 מ"ג/ק"ג.

**מסקנות:** נמצא כי פרט למינון הנמוך כל הביאו להורדת חום משמעותית. השפעת גודל המנה על עוצמת הורדת החום הייתה משמעותית כאשר למינון של 5 מ"ג/ק"ג הייתה ההשפעה הגבוהה ביותר על עוצמת הורדת החום. כל המינונים היו מאד קבילים מבחינת טעם ותופעות לוואי.

### 3.

מחקר שערכו Lesko וחבריו (1995) שמטרתו הייתה לבדוק את הטענה שאיבופרופן מעלה את הסיכון לאשפוזים בעקבות תופעות של דימומים גסטרואינטסטינלים, כשל כלייתי, או אנפילקסיס בילדים שטופלו בתרופה להורדת חום. נכללו במחקר 84,192 ילדים בגילאי 6 חודשים - 12 שקיבלו מינון של 12 מ"ג/ק"ג של פרצטמול בשהוואה ל-5 או 10 מ"ג/ק"ג של איבופרופן.

**מסקנות:** 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 בעת שימוש ממושך.

## לסיכום:

כל המחקרים מוכיחים כי איבופרופן היא תרופה אנטיפירטית יעילה ונמצא כי המינון היעיל ביותר מבין המינונים שנבדקו היה 5 מ"ג/ק"ג.

התרופה בטוחה ואינה בעלת תופעות לוואי חמורות בשימוש בטווח קצר. בטיחות השימוש לטווח ארוך וקיומן של תופעות לוואי חמורות פחות דורשות מחקר נוסף.

עומדת עדיין השאלה לגבי הרעילות לכליות של איבופרופן, כתרופה השייכת למשפחת ה-NSAIDs. ישנם מספר דיווחי מקרה על ילדים שפיתחו אי ספיקת כליות לאחר טיפול באיבופרופן;

במאמר של CHERI-MATHEWS (2009) מבריטניה ישנו תיאור של 4 ילדים שסבלו מדהידרציה שטופלו באיבופרופן או NSAIDs אחרים לחום/לכאב. ופיתחו אי ספיקת כליות חדה.

האקדמיה האמריקאית לרפואת ילדים פרסמה ב-2011 מאמר המתייחס לשימוש באנטיפירטיקה בילדים. שם מוזכר כי יש להיזהר כאשר משתמשים באיבופרופן בילדים הסובלים מדהידרציה או במצבי חולי מסובך, בשל החשש לפגיעה בכליות.

בילדים עם דהידרציה, סינטזת פרוסטגלנדינים הופכת למנגנון חשוב בשמירה על זרימת דם תקינה לכליה. בעת שימוש באיבופרופן או תרופות אחרות ממשפחת ה-NSAIDs, סינטזת הפרוסטגלנדינים פוחתת מה שמביא להפחתה בזרימת דם לכליה ועלול להחמיר או לגרום לאי ספיקת כליות. יחד עם זאת, לא ניתן לקבוע את השכיחות האמיתית של אי ספיקת כליות כתוצאה משימוש קצר-טווח באיבופרופן כיוון שלא נעשו מספיק מחקרים בנושא.

**סיכום: ילדים בסיכון גבוה** לפתח אי ספיקת כליות בעת טיפול איבופרופן הם אילו הסובלים מדהידרציה, מחלה קרדיווסקולרית, מחלת כליות קודמת או בעת שימוש בו-זמנית בתרופות נפרוטוקסיות אחרות. קבוצה נוספת בסיכון היא תינוקות מתחת לגיל חצי שנה, בשל האפשרות להבדלים בפרמקוקינטיקה ובהתפתחות התפקוד הכלייתי. עם זאת, בספרות אין מספיק מידע על שימוש באיבופרופן בגיל זה וגם לא המלצות על מינונים עבור הורדת חום.

## סיכום:

לאור זאת, הועדה ממליצה להיזהר במתן איבופרופן בילדים במצבי דהידרציה.



## ◀ היעילות והבטיחות של איבופרופן במתן רקטלי לעומת מתן פומי

פתילות איבופרופן קיימות במינונים של 60 מ"ג ו-125 מ"ג. בישראל נערך סקר טרום-שיווקי (2011) שמטרתו הייתה לבדוק את שביעות-רצון ההורים ותופעות הלוואי האפשריות של טיפול בפתילות איבופרופן להורדת חום במינון של 5-10 מ"ג/ק"ג למנה במשך 8-1 ימים. בסקר זה השתתפו 456 ילדים שאושפזו ב-6 מחלקות ילדים או טופלו ב-5 מרפאות ילדים ברחבי ישראל. נמצא כי שביעות רצון ההורים הייתה גבוהה ( $4.5 \pm 0.47$  בסקלה של 1-5) ו-92.2% דיווחו שהם ישתמשו בתרופה בעתיד. אחוז תופעות הלוואי היה נמוך (1.63%), כאשר תופעת הלוואי הנפוצה ביותר הייתה שלשול. מסקנת הסקר הייתה שמתן רקטלי של איבופרופן נסבל היטב ושתופעות הלוואי שנצפו היו נדירות, קלות וחולפות מאליהן.

## ◀ השוואת היעילות והבטיחות של איבופרופן לעומת פראצטמול

קיים מספר רב של מחקרים המשווים את היעילות של פראצטמול לעומת איבופרופן מתוכם בחרנו להציג 11 מחקרים רלוונטיים ומטה-אנליזה אחת.

.1

מחקר שערכו Amdekar וחבריו בבומבי (1985) בו הישוו החוקרים את היעילות בהורדת חום של איבופרופן לעומת פראצטמול. נבדקו מינונים של 7 מ"ג/ק"ג של איבופרופן לעומת 8 מ"ג/ק"ג של פראצטמול. נכללו במחקר 39 ילדים בגילאים 2-12 שנים שאצלם נמדד חום רקטלי של 38.5 מעלות צלזיוס או יותר.

**מסקנות:** 2 התרופות הביאו להורדת חום משמעותית ללא הבדלים סטטיסטיים בקצב הורדת החום ובמשך זמן הורדת החום. יחד עם זאת כיוון שלאיבופרופן תכונות אנטי-אינפלמטוריות יתכן כי תרופה זו מקנה יתרון תרפויטי בטיפול במחלות זיהומיות לעומת פראצטמול.

.2

מחקר שערכו Walson וחבריו באוהיו (1989) בו העריכו החוקרים את היעילות, הבטיחות, הסבילות והתגובה תלוית מנה של איבופרופן לעומת פראצטמול בטיפול בחום בילדים. נכללו במחקר 127 ילדים בגילאי 2-11 שנים שאצלם נמדד חום של 101-104 מעלות פרנהייט (38.3-40 מעלות צלזיוס).

**מסקנות:** נמצא כי כל הטיפולים הורידו חום בצורה משמעותית יותר בהשוואה לפלצבו.

איבופרופן במינון של 10 מ"ג/ק"ג (אך לא המינון הנמוך יותר של 5 מ"ג/ק"ג) הוריד את הטמפרטורה בצורה משמעותית יותר מאשר 10 מ"ג/ק"ג של פאראצטמול. לא נמצאו הבדלים משמעותיים בין קבוצות המחקר בנוגע לתופעות לוואי.

### 3.

מחקר שערך Walson וחבריו באוהיו (1990) בו בדקו החוקרים את היעילות היחסית והרעילות של איבופרופן לעומת פאראצטמול בילדים. נכללו במחקר 61 ילדים בגילאי 6 חודשים עד 11.6 שנים עם חום של 39-40.5 מעלות צלזיוס.

**מסקנות:** נמצא כי איבופרופן במינון 10 מ"ג/ק"ג הביא לירידה מהירה ומשמעותית יותר של הטמפרטורה לעומת 15 מ"ג/ק"ג של פאראצטמול במהלך 6 שעות לאחר מתן המנה הראשונה. לא נמצאו הבדלים לאחר מתן המנה השנייה. 2 המינונים הנ"ל היו טובים יותר בהורדת חום מאשר מינונים נמוכים יותר של איבופרופן.

### 4.

מחקר שערך Sidler וחבריו בשוויץ (1990) בו הישוו החוקרים את היעילות של איבופרופן בשני מינונים שונים לעומת פאראצטמול ואת שכיחות וחומרת תופעות הלוואי. נכללו במחקר 89 ילדים בגילאי 5 חודשים - 13 שנים עם טמפרטורה רקטאלית של 38.5 ומעלה.

**מסקנות:** נמצא כי הורדת טמפרטורה במהלך 3 השעות הראשונות הייתה משמעותית בכל קבוצות המחקר. קבוצות האיבופרופן (7 או 10 מ"ג/ק"ג) היו בעלות ממוצע טמפרטורות נמוך משמעותית משל קבוצת הפאראצטמול (10 מ"ג/ק"ג) במהלך שלוש השעות הראשונות וגם לאורך זמן. שתי התרופות נסבלו בצורה טובה ועם מעט מאוד תופעות לוואי לא משמעותיות.

### 5.

מחקר שערך Joshi וחבריו בהודו (1990) בו הישוו החוקרים את היעילות האנטיפירטית של איבופרופן מול פראצטמול. נכללו במחקר 175 ילדים בגילאי 4 חודשים עד 12 שנים עם חום אקסילרי של 38.5 מעלות ומעלה. נבדקו מינונים של 7 מ"ג/ק"ג של איבופרופן לעומת 8 מ"ג/ק"ג של פראצטמול, במתן מנה יחידה.

**מסקנות:** 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.

מחקר שערכו Wilson וחבריו בלואיזיאנה (1991) בו העריכו החוקרים את היעילות האנטיפירטית המוחלטת והיחסית של מתן מנה בודדת של איבופרופן בילדים עם חום בהשוואה לטיפול הפלצבו והאחת לשנייה. איבופרופן ניתן במינונים של 5 או 10 מ"ג/ק"ג ופרצטמול במינון של 12 מ"ג/ק"ג. נכללו במחקר 178 ילדים בגילאי 3 חודשים עד 12 שנים עם חום רקטלי של 38.3-40.5.

**מסקנות:** נמצא כי הטמפ' בקבוצות שקיבלו תרופה הייתה נמוכה יותר בהשוואה לקבוצה שקיבלה פלצבו. ואיבופרופן במינון 10 מ"ג/ק"ג הביא לירידה משמעותית יותר ולאורך זמן רב יותר בהשוואה לקבוצות האחרות ב-4 השעות הראשונות ממתן המנה הראשונה. איבופרופן במינון של 10 מ"ג/ק"ג נמצא בעל היעילות הגבוהה יותר בהורדת חום בילדים בייחוד אלו עם חום גבוה.

מחקר שערכו Walson וחבריו באוהיו (1992) בא לקבוע האם ילדים עם חום המקבלים מינונים שונים של איבופרופן (2.5, 5, 10 מ"ג/ק"ג) מראים ירידה שווה בחום לעומת אלו המקבלים פראצטמול במינון של 15 מ"ג/ק"ג והאם הם סובלים מתופעות לוואי כלשהן. נכללו במחקר 64 ילדים בגילאי 6 חודשים - 11.7 שנים עם חום רקטלי/פומי של 39-40.5 מעלות צלזיוס.

**מסקנות:** נמצא כי כל התרופות היו אפקטיביות ונסבלות. קצב הורדת החום ועוצמתו היו שווים בקבוצה שקבלה 10 מ"ג/ק"ג של איבופרופן ובקבוצה שקבלה 15 מ"ג/ק"ג של פרצטמול. שני המינונים הנ"ל היו אפקטיביים יותר ממינונים נמוכים של איבופרופן. לאחר מתן מנה שנייה לא נמצאו הבדלים משמעותיים בין קבוצות המחקר. לא דווחו תופעות לוואי משמעותיות.

מחקר שערכו Kauffman וחבריו במישיגן (1992) בו הם הישוו את היעילות האנטיפירטית של איבופרופן לעומת פרצטמול ופלצבו. נכללו במחקר 37 ילדים בגילאי 12-2 שנים עם טמפ' פומית של 38.3 מעלות צלזיוס או יותר. נעשתה השוואה בין המינונים של 10 מ"ג/ק"ג של פרצטמול, איבופרופן 7.5 ו-10 מ"ג/ק"ג או פלצבו.

**מסקנות:** נמצא כי כל הקבוצות גרמו להורדת חום משמעותית לעומת פלצבו. איבופרופן גרם לירידה המשמעותית ביותר ולאורך זמן הארוך ביותר באופן מובהק לעומת פראצטמול כאשר הן ניתנו באותו מינון. לא נצפו תופעות לוואי באף אחת מהקבוצות.

## 9.

מחקר שערכו Autret וחבריו בצרפת (1994) שבא להעריך את הפעילות האנטי פירטית של איבופרופן בילדים הצעירים מ-5 שנים. נכללו במחקר 154 ילדים בגילאי 6 חודשים - 5 שנים עם חום רקטלי של 38 מעלות צלזיוס או יותר. נבדקו מינונים של 7.5 מ"ג /ק"ג של איבופרופן ו-10 מ"ג /ק"ג של פרצטמול.

**מסקנה:** נמצא כי לאיבופרופן פעילות אנטי פירטית שהיא לפחות שווה לזו של פרצטמול במינונים הנ"ל.

## 10.

מחקר שערכו McIntyre וחבריו, נוטינגהם (1996) בו הישוו החוקרים את היעילות האנטיפירטית והסבילות של איבופרופן ופרצטמול בילדים עם חום. נכללו במחקר 150 ילדים בגילאי חודשיים - 12 שנים עם חום אקסילארי של 37.5 מעלות צלזיוס או יותר. איבופרופן ניתן במינון של 20 מ"ג /ק"ג ליום ופרצטמול ניתן במינון של 50 מ"ג /ק"ג ליום, במנות מחולקות.

**מסקנות:** איבופרופן נמצא בעל יעילות וסבילות שווה לפרצטמול ולא היה הבדל מבחינת דיווחים על תופעות לוואי.

## 11.

מחקר שערכו Vauzella וחבריו בצרפת (1997) בו הישוו החוקרים את הפעילות האנטיפירטית של איבופרופן ופרצטמול. נכללו במחקר 116 וילדים בגילאי 7 חודשים - 12 שנים עם טמפרטורה רקטלית של 38.5-39.5 מעלות צלזיוס. המינונים נקבעו על פי משקל גוף (אותו מינון לשתי התרופות).

**מסקנות:** נמצא כי לא היו הבדלים משמעותיים בין 2 קבוצות המחקר.

## 12.

מטה אנליזה שערכו Perrott וחבריו (2004) שבאה לסכם מחקרים שבחנו את האפקטיביות 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 אפקטיביות התרופות בהורדת חום ו-17 מאמרים בנושא בטיחות התרופות.

נבדקו בעיקר מחקרים במינונים של 10 מ"ג /ק"ג של כל תרופה אשר פורסמו בין השנים 1985-2002 וכללו כ-40 משתתפים בכל מחקר.

**מסקנות:** נמצא כי איבופרופן היא תרופה אנטיפירטית יעילה יותר, הן במינון 5 והן במינון 10 מ"ג /ק"ג בהשוואה לפראצטמול במינון של 10-15 מ"ג/ק"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.

### **סיכום:**

מחצית מתוך המחקרים הנ"ל הראו כי אין הבדל מבחינת יעילות התרופות במינונים מקובלים ואילו המחצית השנייה הראו כי לאיבופרופן יעילות גבוהה יותר מפראצטמול (הן מבחינת משך, עוצמה וקצב הורדת החום). אף מחקר לא הראה כי לפראצטמול עדיפות על פני איבופרופן.

לגבי בטיחות התרופות, 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.**

## ◀ היעילות והבטיחות של מתן איבופרופן ופראצטמול לסירוגין (alternating) או בשילוב (combined)

האקדמיה האמריקאית לרפואת ילדים (American academy of pediatrics) התייחסה לנושא באוקטובר 2001 והוצעה האפשרות של שימוש לסירוגין במרווחי זמן של 3 שעות. יחד עם זאת אך צוין כי יש להתייחס לשימוש זה בזהירות. הארגון לא התייחס ולא הסביר מה המהות המעשית של המונח "זהירות".

קיים מספר מועט ביותר של עבודות בנושא.

### 1.

בסקירה שנערכה ע"י Alastair (2006) ניסתה המחברת לענות על השאלה האם איבופרופן ופראצטמול צריכים להיות בשימוש יחד או לסירוגין ולאילו 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: מאמר מהודו אומר כי אין יתרון לשימוש משולב, מאמר מאנגליה שעוזר להבין את האפקט הטיפולי המוקדם, אך לא את האפקט הטיפולי המאוחר יותר, מאמר מישראל שהוא קשה לאינטרפרטציה מכיוון שמחצית הילדים קיבלו את 2 התרופות במהלך 24 שעות ומדידות החום נעשו ע"י ההורים וכך גם בדיקות מצב הסטרס של הילדים.

**מסקנות:** כשל כלייתי קשור בשימוש באיבופרופן בילדים הסובלים מדהידרציה. השילוב של התרופה עם פראצטמול בתיאוריה יכול לגרם לנמק של הטובולי בכליה מאחר ואיבופרופן מעכב יצירה של גלוטטין בכליה אשר מונע את ההצטברות של המטבוליט הטוקסי של פראצטמול. שני מאמרים לא הראו הבדל בתפקודי כליה לעומת מתן התרופות בנפרד ואין דיווחים על תופעות לוואי באתר של הועדה לבטיחות תרופות.

### 2.

במחקר שערכו Nabulsi וחבריו בלבנון (2006) הישוו החוקרים את היעילות האנטיפירטית והבטיחות של מתן מנה יחידה של איבופרופן ופראצטמול לסירוגין לעומת מתן איבופרופן לבד בטיפול בילדים עם חום. נכללו במחקר 70 ילדים בגילאים 6 חודשים עד 14 שנים עם טמפרטורה רקטלית של 38.8 מעלות צלזיוס או יותר.

**מסקנות:** נמצא כי 83% מהילדים בקבוצה המשולבת היה ללא חום לאחר 6 שעות לעומת 57% בקבוצה שטופלה רק באיבופרופן. הבדל זה היה משמעותי יותר 7 ו-8 שעות לאחר המתן. מתן מנה יחידה של איבופרופן (10 מ"ג/ק"ג) ולאחר 4 שעות מנה יחידה של פראצטמול (15 מ"ג/ק"ג) נמצא יעיל יותר מאשר מתן איבופרופן (10 מ"ג/ק"ג) לבד.

### 3.

במחקר שערכו Erlewyn-lajeunesse וחבריו באנגליה (2006), נבדקו היעילות קצרת הטווח של שילוב פראצטמול (15 מ"ג/ק"ג) ואיבופרופן (5 מ"ג/ק"ג) לעומת כל אחת מהתרופות בעצמה להורדת חום בילדים. נכללו במחקר 108 ילדים בגילאים 6 חודשים עד 10 שנים עם חום טימפאני של 38 מעלות צלזיוס או יותר.

**מסקנות:** נמצא כי יש יתרון משמעותי לטיפול משולב על טיפול בפראצטמול לבד, אך האפקט היה של פחות מחצי מעלה ולא נראה בעל משמעות קלינית. לא היה לטיפול המשולב יתרון על פני טיפול באיבופרופן לבד. גם ההבדל בין טיפול פראצטמול לטיפול באיבופרופן לא היה בעל משמעות סטטיסטית. על פי מחקר זה, לא ניתן להמליץ על הטיפול המשולב לשימוש שגרתני.

### 4.

מחקר שערכו Sarell וחבריו בישראל (2006) השווה את היתרון האנטי פירטי של איבופרופן (15 מ"ג/ק"ג) לבד ופראצטמול (15 מ"ג/ק"ג) לבד לעומת מתן 2 התרופות לסירוגין כל 4 שעות. נכללו במחקר 464 ילדים בגילאים 6-36 חודשים.

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

### 5.

בשנת 2009 פורסם ב-ACTA PEDIATRICA תיאור מקרה של ילדה בת 5 שנים שסבלה מהקאות, דהידרציה וחום. היא טופלה מספר ימים בפראצטמול ואיבופרופן במינונים תרפויטיים לסירוגין ופיתחה פגיעה בכבד ובכליות.

### 6.

מחקר שבוצע בפנסילבניה ע"י PAUL וחבריו (2010) בדק את האפקט אנטי פירטי של 3 סוגי טיפול: איבופרופן לבד, איבופרופן משולב עם פראצטמול או איבופרופן ולאחריו פראצטמול. נכללו במחקר 46 ילדים, בגילאים 6-84 חודשים להם בוצעה בדיקת חום אחת לשעה משך 6 שעות מעקב.

**מסקנות:** בקבוצות בהן ניתן טיפול משולב או לסירוגין הורדת החום הייתה סטטיסטית משמעותית יותר מטיפול רק באיבופרופן.

מחקר cohort גדול שנערך ע"י FRANC DE VRIES וחבריו בבריטניה (2010) על קבוצה של 1.2 מיליון מבוגרים ההעריך את הסיכון לרעילות (*risk of safety outcomes*) בחולים שקיבלו מרשם לאיבופרופן ופראצטמול ביחד לעומת חולים שקיבלו מרשם לאיבופרופן בלבד או פראצטמול בלבד. הנתונים נאספו ממאגר מידע בבריטניה בשם (General Practice Research) GPRD (Database). תוצאי השימוש כללו אירועים במערכת הגסטרואינטסטינלית העליונה, אוטם שריר הלב, שבץ, אי ספיקת כליות, אי ספיקת לב, מנת יתר מכוונת או מקרית, התנהגות אובדנית ותמותה.

**מסקנות:** הסיכון היחסי (RR) וכן ה-Hazard Rate לכל התוצאים שהוזכרו היו דומים מאוד בשלוש הקבוצות. כלומר, שימוש באיבופרופן בשילוב עם פראצטמול ככל הנראה אינו מגביר את הסיכון לרעילות לעומת מונותרפיה. (עם זאת, יש לציין כי חשיפה לתרופה התבססה במחקר זה על קבלת מרשם לתרופה ולא על שימוש ודאי בתרופה).

סקירה שנעשתה ע"י PURSELL ב-UK (2011) וכללה 7 מחקרים העריכה את היעילות והבטיחות של מתן משולב של פראצטמול ואיבופרופן בהורדת חום.

**מסקנות:** נמצא כי מצד אחד אין יתרון משמעותי לשילוב לעומת מונותרפיה ומצד שני לא נמצאה גם עליה ברעילות.

סקירה שנערכה ע"י WONG וחבריו בקנדה (2013) אשר כללה 6 מחקרים (915 ילדים) העריכה את האפקטיביות ותופעות הלוואי של מתן משולב או מתן לסירוגין של פראצטמול ואיבופרופן לעומת מונותרפיה של אחת התרופות לטיפול בחום.

**מסקנות:** נמצא כי ישנה עדות מסוימת ליתרון של שילוב או מתן לסירוגין על פני מונותרפיה בהורדת החום: הבדל של 0.27 מעלות צלזיוס בממוצע בהורדת החום שעה כעבור שעה ממתן התרופה והבדל של 0.7 מעלות צלזיוס בממוצע כעבור 4 שעות במתן משולב לעומת מונותרפיה. כמו כן, הבדל של 0.6 מעלות בממוצע בהורדת החום במתן לסירוגין לעומת מונותרפיה. עם זאת, לא נמצאה עדות מוצקה לשיפור בתחושת הילד. כמו כן, לא נצפו תופעות לוואי חריגות במתן משולב או לסירוגין.



## סיכום:

ע"פ הצהרת האקדמיה האמריקאית לרפואת ילדים (AAP) ממרץ 2011, למרות שעבודות קודמות הוכיחו כי שילוב התרופות עשוי להיות יעיל יותר בהורדת חום לעומת שימוש בכל תרופה בנפרד, עדיין נשאר סימני שאלה באשר ל**בטיחות** השימוש המשולב וכן **למידת שיפור** תחושת הילד, שהיא בסופו של דבר, חשובה יותר מהורדת החום. האפשרות שהורים לא יקבלו או לא יבינו את הנחיות המינון, בשילוב כמות תכשירים גדולה המכילים את התרופות הנ"ל מגבירה את הפוטנציאל למתן מינון שגוי או מינון יתר. יכול להיות ששילוב זה עוד יגביר את "בהלת החום" של ההורים.

בהתבסס על המחקרים הנ"ל לא ניתן להסיק מסקנות חד משמעיות. בנושא היעילות קיימות עדויות מצטברות שמתן משולב ו/או לסירוגין מעט יעיל יותר בהורדת חום. מאידך גיסא, הבטיחות של מתן איבופרופן ופראצטמול באופן זה לא נבדקה לעומק. דרושות עבודות מבוקרות נוספות על מנת להוכיח את בטיחות גישה זו ולכן בשלב זה אין אנו ממליצים על מתן לסירוגין של 2 התרופות אלו.

למעשה, מי שבוחר לטפל בשתי התרופות לסירוגין אינו טועה אך יש לציין שלא ניתנה המלצה לטיפול לסירוגין על ידי אף איגוד לרפואת ילדים בעולם.

בהנחיות שפורסמו לאחרונה (2013) ע"י ה-NICE, ישנה המלצה לא לשלב פראצטמול ואיבופרופן בו-זמנית. עם זאת, הומלץ לשקול מתן לסירוגין כאשר הילד עדיין אינו חש בטוב למרות מתן תרופה אחת או כאשר החום עולה שוב עוד לפני שהגיע זמן מתן המנה הבאה.

לעומת זאת, בהנחיות שפורסמו ע"י ה-IPS (Italian Pediatric Society) ב-2012, ישנה המלצה לא לשלב פראצטמול ואיבופרופן וגם לא לתת לסירוגין.

## סיכום:

על סמך נתונים אלה הועדה ממליצה, בשלב זה, שלא להשתמש באופן שגרתי בפראצטמול ואיבופרופן לסרוגין. ניתן להשתמש בשילוב זה במקרים מיוחדים ובהתאם להוראת רופא.

## ◀ הבטיחות והיעילות של דיפירון

עקב שיעור השימוש הנמוך בדיפירון בקרב ילדים בשנים האחרונות היה קושי למצוא עבודות על היעילות והבטיחות של דיפירון בהורדת חום בילדים.

נמצא מחקר אחד שנערך בברזיל שערך Wong וחבריו בברזיל (2001) שהשווה את היעילות האנטיפירטית של פראצטמול (ממוצע של 12 מ"ג/ק"ג), איבופרופן (5 מ"ג זק"ג לחום עד 39.2 ו-10 מ"ג /ק"ג בחום מעל 39.2 מעלות צלסיוס) ודיפירון (15 מ"ג /ק"ג) בילדים צעירים עם חום. נכללו במחקר 628 ילדים בגילאים 6 חודשים עד 6 שנים עם חום טימפאני של 38.5-40.5 מעלות צלזיוס,

**מסקנות:** כל 3 התרופות הורידו חום בילדים. אחוזי השגת טמפרטורת גוף נורמלית בקבוצת האיבופרופן (78%) והאופטלגין (82%) היו גבוהים יותר משמעותית מקבוצת הפראצטמול (68%).

לאחר 4-6 שעות, ממוצע הטמפרטורה בקבוצת האופטלגין היה נמוך משמעותית משאר הקבוצות.

בכל 3 הקבוצות הייתה קבלה טובה של התרופות ללא תופעות לוואי משמעותיות. דיפירון הראה הורדה משמעותית יותר של הטמפרטורה משאר הקבוצות ולמשך זמן ארוך יותר.

### סיכום:

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 שדווחו לאורך השנים שלדיפירון יש תופעות לוואי רבות. אין לשנות את השימוש בדיפירון ועל מנת להוכיח את היעילות והבטיחות בהורדת חום בילדים יש צורך במחקרים נוספים.

התרופה משתייכת למשפחת נוגדי הדלקת הלא סטרואידים והיא מעכבת חזקה של סינתזת הפרוסטגלנדינים ושל צימות טסיות. התרופה משמשת להקלה על כאב, הורדת חום, טיפול אנטי ראומטי ועיכוב צימות טסיות דם.

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

אספירין הינה תרופה הקיימת מעל 100 שנים להורדת חום. בתחילת שנות החמישים הופיעו דיווחים על 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 acutely 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](http://www.micromedex.com).
13. [www.health.gov.il/drug](http://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. Hunter J. Study of antipyretic therapy in current use. Arch Dis Child. 1973 Apr;48(4):313-5.
16. 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.
17. Newman J. Evaluation of sponging to reduce body temperature in febrile children. Can Med Assoc J. 1985 Mar 15;132(6):641-2.
18. 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.

19. Kinmonth AL, Fulton Y, Campbell MJ. Management of feverish children at home. *BMJ*. 1992 Nov 7;305(6862):1134-6.
20. Mahar AF, Allen SJ, Milligan P, Suthumnirund S, Chotpitayasunondh T, Sabchareon A, Coulter JB. Tepid sponging to reduce temperature in febrile children in a tropical climate. *Clin Pediatr (Phila)*. 1994 Apr;33(4):227-31.
21. Sharber J. The efficacy of tepid sponge bathing to reduce fever in young children. *Am J Emerg Med*. 1997 Mar;15(2):188-92.
22. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Physical methods for treating fever in children (review). *The Cochrane database of systematic reviews* 2003, issue 2.
23. 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.
24. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children (review). *The Cochrane database of systematic reviews* 2002, issue 2.
25. Vernon S, Bacon C, Weightman D. Rectal paracetamol in small children with fever. *Arch Dis Child*. 1979 Jun;54(6):469-70.
26. Leary PM, Walker KG, van der Meulen W.. Antipyretic effect of oral vs. rectal paracetamol. *SAMJ* 1997 Dec vol 87 No. 12.
27. Keinanen S, Hietula M, Simila S, Kouvalainen K. Antipyretic therapy: comparison of rectal and oral paracetamol. *Europ. J. clin. Pharmacology*. 12, 77-80 (1997).
28. 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.
29. 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 .
30. Marriott SC, Stephenson TJ. A double-blind dose-ranging trial with pediatric ibuprofen. *BJCP supplement* 70. pages 15-18.
31. Marriott SC, Stephenson TJ, Hull D, Pownall R, Smith CM, Butler A. A dose ranging study of ibuprofen suspension as an antipyretic. *Archives of Disease in Childhood* 1991; 66: 1037-1042.
32. 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.

33. Amdekar YK, Desai RZ. Antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in children with Pyrexia. *The British Journal of Clinical Practice* April 1985.
34. 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.
35. Walson PD. Ibuprofen versus paracetamol for the treatment of fever in children. *Br J Clin Pract Suppl.* 1990 Aug;70:19-21.
36. Sidler J, Frey B, Baerlocher K. A double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol in juvenile pyrexia. *Br J Clin Pract Suppl.* 1990 Aug;70:22-5.
37. 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.*
38. Wilson JT, Brown RD, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM, Lowe BA. Single dose, placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen antipyresis in children. *MD. J. Pediatr* 1991; 119:803-811.
39. 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.*
40. Kauffman RE, Sawyer LA, Scheinbaum ML. Antipyretic efficacy of ibuprofen vs. acetaminophen. *AJDC* 1992;146:622-625.
41. 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.
42. McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Archives of Disease in Childhood, 1996. 74:164-167.*
43. 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.
44. 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.
45. American Academy Of Pediatrics Acetaminophen Toxicity in Children 2001 Oct *Pediatrics* vol 108(4);1020-1024.

46. Hay A , Redmond N, Fletcher M. Antipyretic drugs for children. *BMJ*. 2006 Jul 1;333(7557):4-5.
47. 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.
48. Erlewyn-Lajeunesse MD, Coppens K, Hunt LP, Chinnick PJ, Davies P, Higginson IM, Benger JR Randomized control trial of combined paracetamol and ibuprophen for fever. *Arch Dis Child*. 2006 ,may; 91 (5): 414-6. Epub 2006 feb 7.
49. 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.
50. 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.
60. Janice E. Sullivan, Henry c.Farrar and the SECTION ON CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERPEUTICS, and COMMITTEE ON DRUGS, Clinical Report-Fever and Antipyretic use in Children, American Academy Of Pediatrics, 2011.
61. Eric J.Lavonas, Kate M.Reynolds and Richard C.Dart, Therapeutic Acetaminophen Is Not Associated With Liver Injury in Children:ASystematic Review, *Pediatrics* 2010;126:e1430.
62. Paul IM, Sturgis SA, Yang C, Engle L, Watts H, Berlin CM Jr. Efficacy of standard doses of Ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children. *Clin Pediatr*. Dec 2010;32(14):2433-40.
63. Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie IK, Thomsen AM, Johnson DW. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct.
64. Pursell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arch Dis Child*. 2011 Dec;96(12).
65. NICE Clinical Guidelines. Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2013;346:f2866.
66. Chiappini E, Venturini E, Principi N, Longhi R, Tovo PA, Becherucci P, Bonsignori F, Esposito S, Festini F, Galli L, Lucchesi B, Mugelli A, de Martino M; Writing Committee of the Italian Pediatric Society Panel for the Management of Fever in Children. Update

- of the 2009 Italian Pediatric Society Guidelines about management of fever in children. *Clin Ther*. 2012 Jul;34(7).
67. de Vries F, Setakis E, van Staa TP. Concomitant use of ibuprofen and paracetamol and the risk of major clinical safety outcomes. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Sep;70(3):429-38.
  68. Vitols S. Paracetamol hepatotoxicity at therapeutic doses. *J Intern Med*. 2003 Feb;253(2):95-8.
  69. Heard K. Asymptomatic alanine aminotransferase elevations with therapeutic doses of acetaminophen. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 Feb;49(2):90-3.
  70. Iorio ML, Cheerharan M, Kaufman SS, Reece-Stremtan S, Boyajian M. Acute liver failure following cleft palate repair: a case of therapeutic acetaminophen toxicity. *Cleft Palate Craniofac J*. 2013 Nov;50(6):747-50.
  71. Savino F, Lupica MM, Tarasco V, Locatelli E, Garazzino S, Tovo PA. Fulminant hepatitis after 10 days of acetaminophen treatment at recommended dosage in an infant. *Pediatrics*. 2011 Feb;127(2):e494-7.
  72. John CM, Shukla R, Jones CA. Using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in volume depleted children can precipitate acute renal failure. *BMJ Case Rep*. 2009;2009. pii: bcr12.2008.1318.
  73. Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics; Committee on Drugs, Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011 Mar;127(3):580-7.
  74. [http://www.health.gov.il/hozer/MR23\\_2013.pdf](http://www.health.gov.il/hozer/MR23_2013.pdf) חוזר מנהל הרפואה - הפסקת שימוש במיכשור רפואי עם נספית 23.7.13.
  75. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Allen KJ, Robertson CF, Axelrad C, Abramson MJ, Hill DJ, Dharmage SC. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *BMJ*. 2010 Sep 15;341.
  76. Zaffanello M, Brugnara M, Angeli S, Cuzzolin L. Acute non-oliguric kidney failure and cholestatic hepatitis induced by ibuprofen and acetaminophen: a case report. *Acta Paediatr*. 2009 May;98(5):903-5.
  77. Hadas D, Youngster I, Cohen A, Leibovitch E, Shavit I, Erez I, Uziel Y, Berkovitch M. Premarketing surveillance of ibuprofen suppositories in febrile children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011 Mar;50(3):196-9.