

VROČINA V OTROŠKI DOBI IN NJENO ZDRAVLJENJE

Milan Čižman

UDK/UDC 616.92/93-08-0563.2

CHILDHOOD FEVER AND ITS TREATMENT

DESKRIPTORJI: vročina-terapija, otrok

DESCRIPTORS: fever-therapy, child

IZVLEČEK – Vročina je eden od najpogostejših simptomov, zaradi katerega otroci iščejo zdravniško pomoč. Vzroki povečane telesne temperature so različni, najpogostejši vzrok je infekcijski. Cilj antipiretske terapije je, da preprečimo morebitne škodljive učinke zvečane telesne temperature in izboljšamo počutje bolnika. Zvečano telesno temperaturo lahko znižujemo z zdravili ali s fizikalnimi metodami. Aspirin in paracetamol sta enako učinkovita in ju priporočamo za zniževanje vročine. Opisane so indikacije in kontraindikacije za uporabo posameznih antipiretikov. Poudarjena je potreba po zdravstveni vzgoji zdravnikov in drugih zdravstvenih delavcev ter staršev, da bi tako dosegli racionalnejšo uporabo te skupine zdravil.

ABSTRACT – Fever is one of the most frequent symptoms because of which children are seeking for medical help. The causes of elevated body temperature are many, but infection is the most common one. The aim of antipyretic therapy is to prevent the possible harmful effects of elevated body temperature and to improve patient's condition. Elevated body temperature can be lowered by the use of drugs or by physical methods. The efficacy of aspirin and paracetamol is the same and their use is recommended. The present article describes indications and contraindications of separate antipyretics. The need for education of physicians, other health workers and parents is stressed, in order to achieve more rational use of this group of drugs.

Uvod

Zvečana telesna temperatura (ZTT) ali vročina je najpogostejši simptom, zaradi katerega otroci iščejo pomoč pri zdravniku. Več kot tretjina otrok prihaja v ambulanto zaradi ZTT. Antipiretiki (analgoantipiretiki) so ena od najpogosteje predpisovanih skupin zdravil v otroškem obdobju. Pogosto se predpisujejo neracionalno, večkrat zaradi strahu staršev in tudi zdravnikov, zato podajamo ta pregled (1, 2, 3).

ZTT definiramo kot temperaturo nad normalnim razponom, to je nad 38,0°C merjeno rektalno (nekateri nad 38,3°C), nad 37,8°C merjeno oralno in nad 37,2°C merjeno aksilarno (4, 5).

Če govorimo o vročini, je potrebno, da jo razlikujemo od hipertermije, saj je terapija le-te pogosto drugačna. Hipertermija pomeni ZTT ob normalni nastavitvi termoregulacijske točke (36°C do 37,8°C) ali termostata v hipotalamusu, medtem ko je vročina posledica višje nastavitve hipotalamičnega termostata (6). Hipertermija lahko nastane zaradi zvečane tvorbe toplote, na primer ob izrednem naporu ali hipermetabolizmu, ali zaradi motenj pri oddajanju toplote, zaradi zdravil, bolezni ali okolne temperature ali je posledica reakcije na anestezijo, kar opažamo pri maligni hipertermiji (7). Vročina je v nasprotju s tem motnja regulacije temperature; pri tem se najprej spremeni raven hipotalamičnega termostata, čemur sledi reakcija organizma, posledica tega pa je dvig telesne temperature.

Mehanizem nastanka vročine

ZTT nastane zaradi delovanja zunanjih pirogenih snovi (endotoksini, virusi, bakterije, vnetne snovi, imunski kompleksi, senzibilizirani limfociti T na enojdrne fagocitne celice, ki tvorijo in izločijo interlevkin 1 (prej endogeni pirogen). Ta sproži nastanek prostaglandina, predvsem prostaglandina E 2 v sprednjem hipotalamusu. Zvišana raven prostaglandina dvigne termostatsko točko in sproži mehanizem povečanega nastajanja toplote (drhtenje mišic, mrzlica) in zmanjšanja dodajanja toplote (vazokonstrikcija). To traja toliko časa, dokler kri in jedro telesa ne dosežeta temperature, ki je določena z nastavitvijo hipotalamičnega termostata (8). Novorojenčki slabo razvijejo temperaturo, kar je najbrž posledica slabše občutljivosti celic sprednjega dela hipotalamusa na interlevkin 1 (9). Pred nedavnim so ugotovili, da izločajo enogene pirogene še druge celice, tako endotelialne celice, limfociti in druge celice, in da so vsaj tri substance (še tumorski nekrozni faktor, interferon alfa), ki povzročijo ZTT (10).

Klinični znaki zvečane telesne temperature

Ko se termoregulacijska točka ustali na višji ravni, se pokažejo pri bolniku značilni simptomi. Toži, da ga zebe, mrazi, ima naježeno kožo in hladne ude. Počuti se neprijetno in pri nenadnem dvigu temperature pride do mrzlice. Bolnik se slabo počuti večinoma pri vročini 39,5 ali 40° C ali več. Ob temperaturi zmanjša fizično in psihično aktivnost. Aktivnost se pogosto zmanjša zaradi glavobola, vrtoglavice, bolečin v sklepih in mišicah. Le-te so posledica delovanja interlevkina 1 na mišice in razgradnje proteinov (8). Bolniki so pogosto zaspani, kar je morda posledica delovanja interlevkina 1 na astrocite, ki naj bi sprožili izločanje faktorja S (8). Ko je dosežena ustrezna temperatura, mrazenje in bolečine prenehajo, bolnik se bolje počuti in je rdeč v obraz. Temu sledi potenje, kar pomeni, da se temperatura znižuje.

Koristni učinki temperature

Temperatura je simptom, ne bolezen. Je eden od načinov obrambe organizma pred infekcijo. Vse pogostejši so poskusi na živalih, ki kažejo, da je srednje ZTT (od 38,0 do 39,0° C) za organizem koristna in da pogosto zmanjša tvorbo toksinov in zavre razmnoževanje nekaterih mikroorganizmov (4, 9). V zadnjih letih so dokazali, da vročina okrepi vnetni odgovor in funkcijo imunskega sistema in hkrati zmanjša razmnoževanje mikrobov in tumorskih celic (4). Ugotovili so tudi, da ZTT poveča učinek antibiotikov in da pride med vročino do vezave železa v retikuloendotelialni sistem, kar lahko zavre rast bakterij (7, 11). Vsa ta odkritja nakazujejo, da je vročina morda lahko koristna za gostitelja.

Škodljivi učinki temperature

Temperatura do 40° C ponavadi ni škodljiva (4). Večina avtorjev meni, da sicer zdrav otrok ali odrasel bolnik temperaturo med 41° C in 42° C dobro prenaša in da je šele temperatura nad 41,7° C škodljiva in lahko celo smrtna, če traja dlje časa (4, 7). Med temperaturo pride do zvišanega metabolizma (le-ta se zviša za 12 do 15%

za vsako stopinjo porasta temperature) in do povečanih metabolnih potreb organizma. Če pri temperaturi nad 42° C ne ukrepamo hitro, pride do kome, cerebralne hipoksije, acidoze, rabdmiolize in smrti. Do take reakcije pride še hitreje, če je bolnik izsušen (12). Najpogostejši stranski učinki ZTT so poleg slabega počutja še blaga dehidracija, vročinski delirij, enostavni vročinski krči (4). Ti znaki so prehodni in nanje s terapijo lahko vplivamo. ZTT pa je lahko škodljiva za bolnike s srčno dekompenzacijo, respiratorno insuficienco, vročinskimi krči, akutno nevrološko boleznijo in endotoksinskim šokom (4, 13). Pri teh bolnikih moramo energično zdraviti že srednje ZTT.

Pregled literature je pokazal, da sta edina resna zapleta vročine vročinski udar in vročinski epileptični status, ki se pojavi pri 1 do 2% otrok z vročinskimi krči (2).

Vzroki zvečane telesne temperature

Ponavadi je vzrok vročine infekcijski, lahko pa je tudi simptom drugih bolezni, tako alergičnih, neoplazm, kolagenoz, granulomatoznih, metabolnih, endokrinih, dednih, nevroloških in drugih redkejših bolezni, včasih pa vzroka ne odkrijemo. Pri otrocih z akutno nastalo vročino, ki traja manj kot 14 dni, je infekcija skoraj vedno vzrok ZTT. Pri vročini, ki traja dlje časa, pa je infekcija po naših rezultatih vzrok v 60%, kolagenoze v 3,5%, maligne bolezni v 2%, druge bolezni v 4,5% in neznanega vzroka v 30%.

Antipiretska terapija

Cilj antipiretske terapije je, da preprečimo morebitne škodljive posledice ZTT in izboljšamo počutje bolnika.

Pri bolnikih s predhodno srčno boleznijo želimo preprečiti dekompenzacijo srca (porast temperature za 1 stopinjo zviša srčno frekvenco za okoli 15 udarcev na minuto), pri bolnikih s predhodno pljučno ali živčnomišično boleznijo, respiratorno insuficienco, pri otrocih, ki so nagnjeni k vročinskim krčem (2 do 4% vseh otrok) pa želimo znižati prag za nastanek krčev (za preprečevanje ponovitev krčev je pomembnejše preventivno dajanje antikonvulzivnih zdravil). Pri otrocih z akutno nevrološko boleznijo ali poškodbo glave želimo preprečiti nastanek možganskega edema in s tem preprečiti zvišan intrakranialni pritisk, pri dehidriranih otrocih še nadaljnjo dehidracijo in pri bolnikih z dalj časa trajajočo temperaturo hiperkatabolizem in s tem hujšanje. Tudi pri nosečnicah želimo znižati ZTT zaradi možnosti teratogenega učinka na fetus, ki so ga dokazali na poskusih na živalih, ne pa pri človeku (13). Nekateri otroci ne kažejo znakov bolezni zaradi ZTT, drugi otroci pa so ob vročini videti očitno bolni. Zato je smiselno, ko je postavljena diagnoza, da vročino znižujemo. Če se bolnik počuti neugodno, ZTT lahko znižamo z zdravili ali s fizikalnimi metodami.

Indikacija za antipiretike

Indikacije so prikazane na tabeli 1. Najpogosteje so antipiretiki indicirani pri temperaturi nad 39 do 39,5° C rektalno, vendar predvsem, če temperaturo spremlja neugodje (pospešeno dihanje, učinek zvečane temperature) in za preprečitev

možne hiperpireksije (rektalna temperatura nad 41°C (4, 14). Če znakov neugodja ni, antipiretična terapija ni nujna. Pri hiperpireksiji naj otrok takoj dobi antipiretik. Pri nižji temperaturi pa so antipiretiki indicirani pri rizičnih skupinah (tabela 1). Izjemoma dobi antipiretik preventivno (tabela 1) (15). Smiselno je tudi dajati antipiretike v primerih, ko vročina povzroči ali poslabša določeno bolezensko stanje, na primer dehidracijo, ali pa jo spremlja hud nemir ali nespečnost ali hude bolečine ali je osnovna bolezen, ki je vzrok temperature, posledica vnetja in salicilati delujejo ugodno tako na osnovni vnetni proces kot na ZTT (16). Ko je podana indikacija za antipiretik, se moramo odločiti za eno od dostopnih sredstev in preveriti njegovo klinično učinkovitost. V poštev pridejo derivati salicilne kisline, acetil salicilna kislina (Aspirin), paraaminophenola – paracetamol in derivati pirazolona (Novalgetol, Aminopirin) (17, 18). Aspirin, paracetamol in derivati pirazolona so močni inhibitorji sinteze prostaglandina v možganih in so zato zelo učinkoviti antipiretiki. Značilno je, da začne po zaužitju antipiretikov temperatura padati po 30 do 60 minutah, doseže najnižjo točko po treh urah, z maksimalnim padcem 0,8°C do 1,4°C, potem se vročina ponovno dvigne po 3 do 4 urah (18).

Indikacije za antipiretično terapijo (temperatura merjena rektalno)

> 41 – medicinska urgenca

> 39 – 39,5 + neugodje

< 39

- bolnik s predhodno srčno boleznijo, če je srčno dekompenziran
- bolnik s predhodno pljučno boleznijo, s prizadeto pljučno funkcijo, z respiratorno insuficienco
- otroci z vročinskimi krči v anamnezi
- bolnik z akutno nevrološko boleznijo ali poškodbo glave
- bolnik v endotoksiškem šoku
- nosečnice

Preventivno

- cepljenje di-te-per in vročinski krči v anamnezi
- druga cepljenja s temperaturo kot vakcinalno reakcijo in krči v anamnezi

Ker so vsi ti trije antipiretiki podobno učinkoviti, sledi izbira glede na relativno nevarnost stranskih učinkov, terapevtsko toksičnost, toksičnost zaradi prevelike doze, načina dajanja zdravila, dosedanj čas uporabe ter glede na stroške. Na osnovi teh parametrov sta najbolj priporočljiva paracetamol in salicilna kislina, najmanj pa aminopirin, ker lahko povzroči agranulocitozo in anafilaktični šok. V nekaterih državah (ZDA, Velika Britanija) zdravilo ni več v uporabi, medtem ko ga drugi avtorji priporočajo le v primeru visoke vročine, ki ne pade ob drugih ukrepih (19, 20). Paracetamol ima v primerjavi z aspirinom prednosti, ker ima manj stranskih učinkov v terapevtski dozi, pri ponovnem dajanju se ne akumulira, kar bi bilo nevarno zlasti pri dehidriranih otrocih, in je dostopen v obliki sirupa, solucije ali svečk (slednje je zlasti prednost za otroke pod tremi leti starosti). Če so pri bolniku salicilati kontraindicirani, je sredstvo izbora pri zdravljenju ZTT paracetamol. Tako pri nas na primer pri okužbi z virusom noric ali virusom influence salicilatov ne dajemo, ker so možni sprožilni dejavnik sindroma Reye (21).

Slaba stran paracetamola je v tem, ker je dva do trikrat dražji od aspirina in ker je v klinični uporabi šele krajši čas.

Nevarnost nekritične uporabe antipiretikov

Vročina je predvsem prvi opozorilni znak boleznin in je zato največja nevarnost v tem, da s prezgodnjo antipiretsko terapijo ZTT neznanega vzroka znižamo temperaturo, povzročimo lažni občutek izboljšanja in s tem lahko prezremo nastanek hude boleznin. Predpostavka, da vročina manj pade pri hudih boleznih kot pri bolj benignih, ne velja več (22). Več kot 80 do 90% akutnih vročinskih boleznin ima virusno etiologijo in specifična terapija ni potrebna (23). Naloga zdravnika je, da ugotovi težko bolezen v množici banalnih okužb. Pri tem mu je vročina v neprecenljivo pomoč (24). Druga nevarnost nekritične uporabe so nepotrebne toksične in alergične reakcije na antipiretik.

Splošne in selektivne kontraindikacije

Antipiretikov naj ne bi dajali otrokom z akutno zvišano temperaturo, ki je brez zapletov in je običajno do 38,5°C–39°C in jo bolnik dobro prenaša, otrokom s prolongirano subfebrilno temperaturo, otrokom, ki so na antipiretike alergični ali imajo toksične stranske učinke nanj, tistim, ki dobivajo druga zdravila, ki lahko medsebojno reagirajo z antipiretiki ter bolnikom z nekaterimi predhodnimi jetrnimi in ledvičnimi boleznimi (antipiretiki se metabolizirajo v jetrih in izločajo prek ledvic) (25). Priporočljivo je tudi, da se novorojenčkom namesto antipiretikov znižuje temperatura s prebrisovanjem z mlačno vodo, ker imajo novorojenčki znižano možnost izločanja obeh zdravil (26).

O kontraindikacijah za uporabo posameznih antipiretikov odločajo stranski učinki antipiretika in bolnikova osnovna bolezen. Salicilati lahko povzročajo želodčne težave, krvavitev iz želodca ali dvanajstnika, ob dolgotrajnem jemanju lahko tudi rano na želodcu, motnje hemostaze, preobčutljivostne reakcije in verjetno tudi Reyeov sindrom (18, 21). Zaradi tega naj jih ne bi dajali otrokom z rano na želodcu in dvanajstniku, z boleznimi želodca, ezofagealnimi varicami ali težjo jetrno in ledvično okvaro, otrokom z boleznimi, ki imajo višjo incidenco rane na želodcu (težke infekcije osrednjega živčevja, opekline, Reyeov sindrom), otrokom z motnjami koagulacije, pomanjkanjem trombocitov pred operacijami in po njih (7 dni), otrokom, ki so alergični na aspirin, astmatikom, otrokom z noricami in influenco, nosečnicam ter v kombinaciji s probenicidom, trombolitsko in antikoagulantno terapijo, otrokom, ki prejemajo metotraksat (4, 19, 27, 28). Terapevtska doza aspirina je 30–65 mg/kg/dan razdeljeno v 4–6 razdelkih. Paracetamol je v terapevtskih dozah 30 do 65 mg/kg/dan, razdeljeno v 4 do 6 razdelkih, razmeroma varen in je večinoma brez stranskih učinkov, ima pa relativno majhno terapevtsko širino (29, 30). Od stranskih učinkov so opisane alergične reakcije, kot so izpuščaj, vročina, nevtropenija, pancitopenija, levkopenija ali methemoglobinemija. Pri dolgotrajni uporabi obstaja nevarnost nefropatije (17, 19). Predpisovali ga torej ne bi otrokom s predhodno jetrno okvaro, pri alergiji na zdravilo in bolnikom z okvaro ledvic (19). Aspirin in paracetamol sta zelo toksična, če močno prekoračimo (10 do 15-krat) običajno terapevtsko dozo, izjemoma pa paracetamol že pri

nekajkrat povišani dozi (29, 31). Paracetamol povzroči težko jetrno okvaro in lahko jetrno odpoved. Salicilati pa salicilizem oziroma pri težji zastrupitvi encefalopatijo z vsemi njenimi posledicami (19). Poleg antipiretikov uporabljamo še druga zdravila za zniževanje ZTT. Od drugih zdravil uporabljamo v bolnišnici pri hiperpireksiji, to je vročini nad 41°C, klorpromazin (zavira drgetanje mišic, povzroči periferno vazodilatacijo), infuzijo nitroprusida (če je prvi neučinkovit) ali litični cocktail (13, 32). Uspehi so dobri, zlasti če jih kombiniramo s fizikalnimi metodami hlajenja.

Fizikalne metode

Med fizikalnimi metodami uporabljamo mlačno kopel, mlačne ovitke, otiranje s frotirasto krpico in mlačno vodo; hladne ovitke, uporabo ventilatorjev ali fena, posteljo z ledom, irigacijo črevesa z ledeno mrzlo vodo. Slednji metodi se uporabljata v bolnišnicah v posebnih indikacijah. Schmitt 1984 (4) priporoča otiranje z mlačno vodo, če je vročina več kot 40°C, pol ure po vzetju antipiretika in se otrok počuti neprijetno. Otroka naj bi brisali z mlačno vodo (29,4 do 32,2°C) 30 minut. Otroka naj bi takoj tako hladili, če blede (delirium), ima vročinske krče ali vročino kakršnegakoli vzroka nad 41°C. V teh primerih bi uporabili hladnejšo vodo. Fizikalne metode bi uporabljali, razen v izjemnih primerih, po uporabi antipiretikov (so tudi obratna mnenja); če jih uporabljamo prej, povzročijo otroku neugodje. V primerjavi z antipiretiki je prebrisanje z mlačno vodo manj učinkovito in bolj zapleteno (33).

Proti ZTT se lahko bojujemo tudi z naravnimi zdravili, kot so na primer pesin sok, sok iz jasninovitih plodov in zdravilna zelišča (34). Pri otroku z vročino je zdravnikova naloga, da ugotovi vzrok temperature in izključi kakšno resnejšo bolezen. Ker antipiretična terapija ni vselej neškodljiva, je torej treba vedno pretehtati koristnost oziroma škodljivost zdravila. Ker so antipiretiki najpogostejše zdravilo, ki se dobi v prosti prodaji brez recepta, je za racionalnejšo uporabo te skupine zdravil poleg edukacije zdravstvenih delavcev potrebna tudi zdravstvena vzgoja staršev in farmacevtskih delavcev (35). Antipiretikov naj ne bi dajali otrokom brez predhodnega zdravniškega pregleda, če imajo vročino nad 39,5°C, vročino, ki traja več kot 3 dni, ali imajo ponavljajočo se vročino, ker je ta vročina lahko znak hude bolezni. Vselej pa jo moramo ocenjevati v sklopu celotne klinične slike.

Literatura

1. Univerzitetni zavod za zdravstveno varstvo. Ambulantno predpisovanje zdravil v SR Sloveniji in zdravstvenih regijah v letu 1985. Ljubljana 1986: 5–70.
2. Schmitt BD. Fever phobia. *Am J Dis Child* 1980; 134: 176–81.
3. Weiss J, Herskowitz L. House officer management of the febrile child. *Clin Pediatr* 1983; 22: 766–9.
4. Schmitt BD. Fever in childhood. *Pediatrics suppl* 1984; 74: 929–36.
5. Grossman M. Management of the febrile patient. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: 730–4.
6. Temple AR. Review of comparative antipyretic activity in children. *Am J Med* 1983; 75 (5a): 38–46.
7. Fruthaler GJ. Fever in children: Phobia vs facts. *Hosp Pract* 1985; 20: 49–51.
8. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N Engl J Med* 1984; 311: 1413–18.

9. Kluger MJ. Fever. *Pediatrics* 1980; 66: 720–4.
10. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. New concepts on the pathogenesis of fever. *Rew Inf Dis* 1988; 10: 168–89.
11. Mackowiak PA, Marling C, Cohen RL. Effects of temperature on antimicrobial susceptibility of bacteria. *J Inf Dis* 1982; 145: 550–3.
12. Fisher M McD, Raper RF. Fever in the intensive care unit. *Br J Hosp Med* 1987; 38: 109–11.
13. Dinarello CA. Treatment of fever from a clinical viewpoint. V: Milton AS ed. *Pyretics and antipyretics*. Berlin: Springer, 1982: 529–46.
14. Schulte FJ, Spranger J. *Lehrbuch der Kinderheilkunde*. Stuttgart: Gustav Fischer, 1985: 929–30.
15. ACIP. Pertussis immunisation: Family history of convulsions and use of antipyretics. Supplementary ACIP statment. *MMWR* 1987; 36: 281–3.
16. Fulginiti VA. Salicylates, fever, fear, confusion and strategy. *Inf Dis Newsletter* 1982; 4: 41–4.
17. Schweier P. *Pharmakotherapie in Kindesalter*. München: Hans Marseille, 1982: 308–12.
18. Gladtko E. Use of antipyretic analgesics in the pediatric patient. *Am Med J* 1983; 75 (5A): 121–6.
19. Flower JR, Moncada S, Vane JR. Drug therapy inflammation. V: Goodman Gilman A, Goodman LS eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: Mac Millan 1985: 674–715.
20. Hofman HP, Kleinsorge H. *Kleine Pharmakologie*. Stuttgart: Gustav Fischer, 1987: 82–7.
21. Arrowsmith JB, Kennedy DL, Kuritsky JK, Faich GA. National patterns of aspirin use and Reye syndrome reporting. United States, 1980 to 1985. *Pediatrics* 1987; 79: 858–63.
22. Baker MD, Fosarelli PD, Carpenter RD. Childhood fever: Correlation of diagnosis with temperature response to acetaminophen. *Pediatrics* 1987; 80: 315–8.
23. Casey R, McMahon F, McCormick M, Pasquariello PS, Zavod WJr, King FH. Fever therapy: An educational intervention for parents. *Pediatrics* 1984; 73: 600–5.
24. Dickerhoff R. Fieber— Freund oder Feind? Physiologie und klinische Bedeutung des Fiebers. *Pediatr Prax* 1986; 32: 557–62.
25. Kasting NW. Fever and its role in disease: Rationale for antipyretics. V: Milton AS ed. *Pyretics and antipyretics*. Berlin: Springer: 1982: 5–19.
26. Eichenwald RHF, Stroeder J. *Practical pediatric therapy*. Florida: VCH, 1984: 11–3.
27. Rumack BH. Aspirin versus acetaminophen. *Pediatrics suppl* 1978; 62: 943–6.
28. Lovejoy FH. Aspirin and acetaminophen: A comparative view of their antipyretic and analgesic activity. *Pediatrics suppl* 1978; 62: 904–9.
29. Knenke EG, Muehlendahl KE, Oberdisse V: *Vergiftungen im Kindesalter*. Stuttgart. Ferdinand Enke, 1986: 175–95.
30. Behrman RE, Vaughan VC, Nelson WE. *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders, 1987: 1517–34.
31. Rosenthal TC, Silverstein DA. Fever. *Postgrad Med* 1988; 83: 75–84.
32. Emmrich M, Wiss R. Hyperpyrexie. V: Schweier ed. *Pharmakotherapie im Kindesalter*. 4th ed. München. Hans Marsalle 1988: 478.
33. Hollister LE. Perspectives and summation of Symposium. *Arch Intern Med* 1981; 141: 404–6.
34. Kancler K. Antipiretiki v ambulantni praksi. *Zdrav Vestn* 1988; 57 supl II: 73–4.
35. Rylance GW, Woods CG, Sullen RE, Rylance ME. Use of drugs by children. *Br Med J* 1988; 297: 445–7.