

### Obsah

Optimální dávkování paracetamolu a možnosti zvýšení jeho účinnosti ..... 1

## OPTIMÁLNÍ DÁVKOVÁNÍ PARACETAMOLU A MOŽNOSTI ZVÝŠENÍ JEHO ÚČINNOSTI

Paracetamol je jedno z nejrozšířenějších analgetik-antipyretik. Používá se již přes půlstoletí a je volně prodejný po celém světě díky své bezpečnosti, užívá-li se v terapeutických dávkách.

Mechanismus analgetického a antipyretického účinku paracetamolu dodnes není uspokojivě objasněn. Předpokládá se, že paracetamol působí podobně jako nesteroidní antirevmatika-antiflogistika (NSA) tak, že tlumí cyklooxygenázy a tím syntézu prostaglandinů, ale na rozdíl od NSA je tlumí jen (nebo hlavně) v centrálním nervovém systému. Uvažuje se i o účasti dalších mechanismů (kanabinoidních, serotonergních). Paracetamol nemá významnější protizánětlivý efekt.

Biologická dostupnost paracetamolu po aplikaci per os je sice dobrá (asi 88 %), jeho absorpce ze žaludku je však minimální a probíhá hlavně v tenkém střevě. Proto rychlost jeho vstřebání je větší na lačno a je úměrná rychlosti vyprazdňování žaludku. Biologická dostupnost paracetamolu po aplikaci per rectum je asi poloviční ve srovnání s aplikací per os. Paracetamol se eliminuje hlavně metabolicky v játrech převážně glukuronidací a sulfatací na netoxické metabolity vylučované močí. V malé míře je metabolizován v játrech i N-hydroxylací pomocí izoforem cytochromu P450, při které vzniká toxický meziproduct N-acetyl-p-benzo-chinon-imin (NAPQI), který je dále detoxikován konjugací se sulfhydrylovou skupinou glutathionu. Toxický vliv NAPQI se uplatňuje při otráveních paracetamolem, kdy nestačí endogenní zdroj sulfhydrylových skupin a je ho třeba rychle dodat zvenčí (acetylcystein jako obvyklé antidotum při otráveních paracetamolem). Močí se vyloučí asi jen 5 % nezměněného paracetamolu, zbytek ve formě jeho neaktivních metabolitů. Distribuční objem paracetamolu je asi 0,9 litru/kg, vazba na bílkoviny plazmy je asi jen 10–25 % (po terapeutických dávkách). Poločas eliminace paracetamolu je u dospělých asi 2 h, u dětí bývá delší (u novorozenců asi 7 h, u kojenců asi 4 h, později asi 3 h). Doba dosažení maximální koncentrace paracetamolu v plazmě po aplikaci per os závisí velmi na lékové formě a náplni/vyprazdňování žaludku: u rozpustných forem paracetamolu, nebo s rychlou disolucí a prázdným žaludkem může být jen 5–10 min, jinak 60 min i více.

Některé výše uvedené farmakokinetické údaje je dobré brát v úvahu při farmakoterapii paracetamolem. Bohužel schází ty nejdůležitější údaje – o závislosti analgetického nebo antipyretického účinku paracetamolu na jeho koncentraci v plazmě, a to zejména u dospělých. A tak nezbyvá než se odvolávat na autority – údaje v SPC (souhrn údajů o přípravku)<sup>1/</sup>, údaje z respektovaných lékových agentur (např. FDA) nebo databází (např. Micromedex, UpToDate)<sup>2,4/</sup>.

V roce 2009 proběhla v americkém Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration – FDA) diskuse o dávkování paracetamolu se zaměřením na snížení rizik intoxikací paracetamolem, z níž sice vyplynula nová doporučení pro jeho dávkování (zejména snížit jednotlivé i denní dávky paracetamolu), ale v podstatě se obvyklé dávky paracetamolu v USA ani ve světě pak nezměnily (v USA však došlo k vyřazení kombinací obsahujících více než 325 mg paracetamolu pro děti). V EU k tomuto opatření doposud nedošlo a zatím se ani nezdá, že by mělo dojít.

Existují dvě možnosti jak zvýšit pravděpodobnost optimálního útlumu bolesti paracetamolem (Tab. 1). Buď podávat paracetamol samotný, ale v dostatečné dávce, což však u většiny dospělých představuje 1 g paracetamolu (tj. jeho maximální povolenou jednotlivou dávku). Nebo ho podávat v kombinacích s dalšími farmaky se synergními nebo potenciačními účinky, které většinou umožňují snížit dávku paracetamolu. Obě možnosti mají své výhody i nevýhody, které se mohou více nebo méně uplatnit v závislosti na konkrétním případě.

### 1. Podávání samotného paracetamolu v optimálních dávkách

Z tabulky 2 je zřejmé, že přes různé diskuse a návrhy (např. FDA v r. 2009), zůstalo současné schválené dávkování samotného paracetamolu v podstatě stejné, jaké bylo dosud. Souhrnně a stručně uvedeno: jednotlivá dávka paracetamolu je 10–15 mg/kg, maximálně však 1 g, podávaná v intervalech nejdříve po 4 h, maximální denní dávka je okolo 60 mg/kg, nejvýše však 4 g.

Tab. 1. Dvě možnosti jak zvýšit pravděpodobnost optimálního útlumu bolesti paracetamolem

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1. možnost:</b> podávat samotný paracetamol v optimálních dávkách s ohledem na tělesnou hmotnost, a to i u dospělých (což však představuje 1 g paracetamolu u dospělých vážících více než 60 kg)<br/><i>Výhody:</i> nezatěžování organismu dalšími látkami (kromě paracetamolu)<br/><i>Nevýhody:</i> dávky paracetamolu bývají vyšší, blíží se maximálním povoleným (např. 1 g paracetamolu pro děti u dospělých)</p> |
| <p><b>2. možnost:</b> podávat paracetamol v kombinaci s dalšími farmaky, která prokazatelně zvyšují jeho analgetickou účinnost, zejména s opioidními analgetiky nebo nesteroidními antiflogistiky-antirevmatiky (NSA)<br/><i>Výhody:</i> většinou je možné podávat nižší dávky paracetamolu<br/><i>Nevýhody:</i> rizika, omezení vyplývající z dalších farmak v kombinaci</p>                                               |

## OPTIMÁLNÍ DÁVKOVÁNÍ PARACETAMOLU A MOŽNOSTI ZVÝŠENÍ JEHO ÚČINNOSTI

Toto dávkování platí s malými odchylkami pro aplikaci per os i nitrožilně, pro bolest (mírnou až střední) i horečku. Podrobnosti jsou uvedeny v tabulce 2. Vzhledem k nižší biologické dostupnosti per rectum jsou v USA (Micromedex)<sup>2</sup>/ povoleny u dětí poněkud vyšší dávky paracetamolu při podání touto cestou, v ČR se však schválené dávky per rectum podstatně neliší od dávkování per os.

Nedostatečná analgetická účinnost samotného paracetamolu u dospělých může být někdy způsobena jeho poddáváním. Při obvyklé dávce 1 tbl obsahující 500 mg paracetamolu dostávají osoby nad 50 kg hmotnosti méně než prahovou dávku (10 mg/kg) paracetamolu (500 mg/50 kg = 10 mg/kg). U dospělých, respektive u osob s hmotností nad 60 kg je proto doporučována dávka 1 g paracetamolu. Při jednotlivé dávce 1 g by však max. denní dávka neměla po 10 dnech přesahovat 2,5 g (podle SPC)<sup>1</sup>/, nebo 3 g již od prvního dne podávání (podle Micromedex)<sup>2</sup>/.

Dosavadní obvyklá jednotlivá dávka 500 mg paracetamolu u dospělých byla stanovena v padesátých letech minulého století na základě empirie, kdy průměrná tělesná hmotnost mužů i žen byla mnohem menší (asi o 10–11 kg) než v současnosti, takže tehdy tato dávka možná častěji vyhovovala. Roku 2002 byla v České republice průměrná tělesná hmotnost 55–64letých mužů 85,7 kg a žen 75,4 kg (osoby s touto hmotností tedy při užití jedné 500 mg tablety užívají 5,8–6,6 mg/kg paracetamolu). Dnes proto může být pro mnohé dospělé adekvátnější dávka 1 g paracetamolu per os, což je však i maximální jednotlivá dávka. V současnosti by se proto mělo při dávkování paracetamolu přihlížet k tělesné hmotnosti nejen u dětí, ale i u dospělých.

Kromě podání dostatečné dávky paracetamolu se jeho analgetická, případně i antipyretická účinnost může ještě zvýšit rychlým vytvořením jeho dostatečné koncentrace v plazmě. To znamená buď paracetamol aplikovat nitrožilně (což však v běžné praxi nepřichází v úvahu), nebo ho podat per os rozpuštěný (použití lékové formy effervescentní nebo s rychlou disolucí). Pak se dosahují v plazmě

vyšší maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) paracetamolu, i když jen krátkodobě. A také se zkrátí doba do dosažení maximální koncentrace ( $t_{max}$ ) paracetamolu a tím i doba k nástupu jeho účinku.

**Rizika paracetamolu:** Všeobecně známá je hepatotoxicita paracetamolu. Ta se však uplatňuje po překročení jeho terapeutických dávek a otravách (těžké život ohrožující poškození jater způsobují dávky asi 10–15× vyšší než dávky terapeutické). Mnozíci se případy těžkých intoxikací paracetamolem v USA i bez sebevražděných příčin bývají mnohdy způsobeny tím, že pacienti při nedostatečné úlevě bolesti dále zvyšují dávky paracetamolových přípravků, případně přidávají další volně prodejné paracetamolové přípravky, aniž si uvědomují, že překračují jeho maximální dávku.

V posledních letech se diskutuje riziko vzniku astmatu, rhinitis alergica, atopického ekzému a jiných projevů alergické senzibilizace vlivem paracetamolu užívaného během dětství nebo v graviditě<sup>7,14</sup>. Příčinná souvislost zde dosud nebyla spolehlivě prokázána, nicméně dosavadní poznatky nabádají k opatrnosti. Zatím velké lékové agentury (FDA, EMA – European Medicines Agency) nezrušily možnost podávat paracetamol během těhotenství ani v dětství.

Výhodou paracetamolu je, že nemá závažné lékové interakce s výjimkou jeho maximálních terapeutických dávek, kdy by mohlo dojít k zesílení antikoagulačního efektu warfarinu (doporučuje se kontrolovat INR), hepatotoxického působení izoniazidu (kontrolovat jaterní testy) nebo imatinibu. Pokud se týká alkoholu, menší dávky paracetamolu s menšími dávkami alkoholu u osob se zdravými játry nejsou asi nebezpečné<sup>19</sup>, rizikové jsou vyšší dávky paracetamolu kombinované s alkoholem u osob s játry poškozenými dlouhodobým abúzem alkoholu (neměly by být vyšší než 2 g paracetamolu denně<sup>20</sup>).

U paracetamolu, tak jako i u jiných léků, je třeba individuálně zvažovat míru rizika a prospěchu. A to i s ohledem na rizika jiných analgetik, která mohou být ještě větší.

Tab. 2. Dávkování paracetamolu

			Per os			Per rectum			Nitrožilně		
	zdroj	indikace	jednotl. dávka	interval	max. denně	jednotl. dávka	interval	max. denně	jednotl. dávka	interval	max. denně
kojenci, děti < 60 kg	SPC 2014	bolest*, horečka	10–15 mg/kg	4–6 h	60 mg/kg	10–15 mg/kg	6 h	50 mg/kg	10 mg/kg	4–6 h	30–60 mg/kg, max. 3 g
	ČL 2009 Dopl. 2012		**	3–4×/den	1,5 g/m <sup>2</sup>	**	3–4×/den	1,5 g/m <sup>2</sup>			
	Micromedex 2014	bolest, horečka	10–15 mg/kg	4–6 h	75 mg/kg, max. 4 g	10–20 nebo 25–45 mg/kg	4–6 h	75 mg/kg, max. 4 g	15 mg/kg	6 h	75 mg/kg, max. 3,75 g
dospělí, adolesc. > 60 kg	SPC 2014	bolest, horečka	0,5–1 g***	4–6 h	4 g***	0,5–1 g	min. 4 h	4 g	1 g	4–6 h	4 g
	ČL 2009 Dopl. 2012		0,5–1 g		4 g	0,5–1 g		4 g			
	Micromedex 2014	bolest, horečka	650 mg–1 g	4–6 h	4 g***	650 mg	4–6 h	3,9 g	1 g	6 h	4 g

\* Bolest mírná až střední

\*\* 0–1 rok: 30–60 mg, 1–6 let: 120–250 mg, 6–15 let: 250–500 mg

\*\*\* U některých přípravků (např. Panadol) je doporučeno podávat u osob nad 60 kg těl. hmotnosti 1 g pro dosi, max. denní dávka by pak po 10 dnech neměla přesahovat 2,5 g (podle SPC), nebo 3 g již od prvního dne podávání (podle Micromedex)<sup>2</sup>/.

Ani po dávce 1 g paracetamolu per os se však nemusí dostavit dostatečná úleva bolesti u každého dospělého (ale asi jen u poloviny z nich). Není přípustné dále zvyšovat dávku paracetamolu a pacienti by na to měli být jasně a dostatečně upozorněni (lékaři, farmaceuty aj. zdravotnickými pracovníky, varováním např. v příbalové informaci). Při nedostatečné účinnosti samotného paracetamolu i v maximální přípustné dávce je třeba zvolit jiné analgetikum, nebo se pokusit dosáhnout optimální analgetický efekt paracetamolu jeho kombinací s dalšími látkami, zejména s opioidy nebo nesteroidními antirevmatiky (je-li to možné), případně s kofeinem nebo jinými léčivými látkami. To je ta druhá možnost (Tab. 1), dosud u nás málo známá a bohužel málo využívaná (na rozdíl od některých jiných zemí). Tato druhá možnost navíc většinou umožňuje snížit dávky paracetamolu.

## 2. Podávání paracetamolu v kombinaci s dalšími farmaky, která zvyšují jeho analgetickou účinnost

### a) Kombinace paracetamolu s opioidy

Zvýšení analgetické účinnosti bylo spolehlivě prokázáno (metaanalýzami četných randomizovaných placebem kontrolovaných klinických zkoušení, izobolografickou analýzou) při aplikaci paracetamolu per os v kombinaci s opioidními analgetiky<sup>8,18/</sup>. Díky rozdílnému ale synergnímu mechanismu účinku tlumení bolesti dochází při kombinaci paracetamolu s opioidními analgetiky k synergii, kdy výsledný analgetický efekt je vyšší, než když jsou tato analgetika podána separátně. Svědčí pro to výsledky uvedené v Oxfordské lize analgetik<sup>3/</sup> (Tab. 3). Synergie se zde dostává podobně jako např. při kombinaci antihypertenziv nebo antidiabetik s rozdílným mechanismem účinku. Ačkoliv fixní kombinace antihypertenziv nebo antidiabetik jsou v ČR běžně předepisovány, kombinace paracetamolu s opioidními analgetiky se u nás využívají mnohem vzácněji.

V USA naopak představují přípravky obsahující fixní kombinaci paracetamolu s opioidy téměř tři čtvrtiny nejčastěji předepisovaných analgetik (per os)<sup>8/</sup>. U nás byla paleta takových přípravků dlouho velmi omezená. V posledních letech se však rozšířila o mnoho fixních kombinací paracetamolu s tramadolem pro perorální aplikaci (Tab. 4). Také fixní kombinace paracetamolu s kodeinem jsou dnes na trhu ve více přípravcích (Tab. 4).

Podle oxfordské lize analgetik se analgetická účinnost (přesněji pravděpodobnost aspoň 50% tlumení akutní bolesti) kombinací

paracetamolu s kodeinem nebo tramadolem blíží účinnosti běžných dávek nesteroidních antirevmatik ibuprofenu nebo diklofenaku (NNT okolo 2,5 – Tab. 3). Za povšimnutí ale stojí, že to platí pro vyšší dávky těchto kombinací – pro 2 tablety přípravků typu Zaldiar (obsahující 325 mg paracetamolu a 37,5 mg tramadolu v 1 tbl) nebo 2 tbl přípravků typu Ultracod (obsahující 500 mg paracetamolu a 30 mg kodeinu v 1 tbl). Nižší dávky této kombinace, odpovídající 1 tbl Korylanu (300 mg paracetamolu a 30 mg kodeinu v 1 tbl) působí 50% útlum bolesti jen u 26 % pacientů (NNT 5,7, v tab. 3 nejsou uvedeny). Aby se pravděpodobnost analgetického účinku kombinací paracetamolu se slabšími opioidními analgetiky (kodeinem, tramadolem) vyrovnala účinku ibuprofenu nebo diklofenaku, je třeba tyto kombinované přípravky podávat ve vyšší dávce, obvykle 2 tbl pro dospělou osobu. Tím při kombinaci s tramadolem můžeme snížit dávku paracetamolu na 650 mg pro dospělou osobu (ale při kombinaci s kodeinem zůstáváme na maximální dávce 1g paracetamolu). Bohužel na rozdíl od některých jiných zemí nemáme

**Tab. 3. Synergní analgetický efekt kombinací paracetamolu s kodeinem nebo tramadolem podle Oxfordské lize analgetik<sup>3/</sup> a srovnání s účinností ibuprofenu, diklofenaku nebo samotného paracetamolu, kodeinu, tramadolu ve stejných dávkách**

	Procento osob s aspoň 50% úlevou bolesti	NNT
paracetamol 1000 mg + kodein 60 mg	57	2,2
paracetamol 650 mg+ tramadol 75 mg	43	2,6
paracetamol 600/650mg + kodein 60mg	42	4,2
ibuprofen 400 mg	55	2,5
diklofenak 50 mg	57	2,7
paracetamol 1000 mg	46	3,8
paracetamol 650 mg	38	4,6
tramadol 75 mg	32	5,3
kodein 60 mg	15	16,7

Pozn.: Jde o výsledky z metaanalýz četných randomizovaných placebem kontrolovaných klinických zkoušení u akutní bolesti po jednorázovém podání per os. NNT = počet pacientů, kterým musí být analgetikum podáno, aby aspoň u jednoho došlo minimálně k 50% úlevě bolesti (bez placebového efektu). Čím nižší je NNT, tím vyšší je pravděpodobnost analgetického účinku.

**Tab. 4. Fixní analgetické kombinace paracetamolu pro perorální aplikaci v ČR (mimo „antigrippina“)<sup>1/</sup>**

Kombinace	Léčivé látky	Název přípravků
a) Paracetamol s opioidy	Paracetamol s tramadolem	Zaldiar tbl., Zaldiar effervescens tbl eff, Apo-Tramadol/Paracetamol tbl, Coluda tbl, Doreta tbl, Foxis tbl, Lodama tbl, Medracet tbl, Partramec tbl, Tramadol/paracetamol Mylan tbl, Tramadol/paracetamol Teva tbl, Tramylpa tbl, Tutus tbl
	Paracetamol s kodeinem	Korylan tbl, Panadol Ultra tbl, Panadol Ultra Rapide tbl eff, Talvosilen tbl, Talvosilen forte cps, Ultracod tbl
b) Paracetamol s ASA	Paracetamol s kys. acetylsalicylovou a kofeinem	Acifein tbl, Thomapyrin tbl, Tomapyrin tbl, Migralgin tbl
c) Paracetamol s dalšími farmaky	Paracetamol s kofeinem	Panadol extra tbl, Panadol extra Rapide tbl eff, Paralen extra proti bolesti tbl, Paramax combi tbl, Papco tbl
	Paracetamol s guaifenesinem a kofeinem	Ataralgin tbl
	Paracetamol s propyfenazonem a kofeinem	Valetol tbl, Saridon tbl
	Paracetamol s metoklopramidem	Migränerton cps

u nás na trhu fixní kombinaci paracetamolu se silným opioidem. Na příklad při kombinaci 5 mg oxykodonu s 500 mg paracetamolu je podle Oxfordské ligy analgetik možné dosáhnout 50% útlum akutní bolesti u 60 % pacientů a NNT 2,2. V USA představuje fixní kombinace paracetamolu s hydrokodonem nejčastěji předepisované léčivo vůbec (tj. nejen mezi analgetiky)<sup>21/</sup>.

Obvykle se doporučuje, aby paracetamol samotný nebo v kombinaci s opioidy měl přednost před nesteroidními antirevmatiky-antiflogistiky, a to zejména u seniorů (aby se snížilo riziko závažných gastrointestinálních a/nebo kardiovaskulárních nežádoucích účinků – krvácení do gastrointestinálního traktu, infarkty myokardu, ikty). Na druhé straně případná potřeba dávat vyšší dávky slabých opioidů v kombinacích s paracetamolem mohou znamenat vyšší riziko opioidních nežádoucích účinků. Ty však nejsou na rozdíl od NSA život ohrožující, až na riziko útlumu dechu, které se však po aplikaci kodeinu nebo tramadolu per os u dospělých prakticky neuplatňuje ani po jejich vyšších terapeutických dávkách. U ultrarychlých CYP2D6 metabolizérů (tvůřících demetylací kodeinu hodně morfinu) bylo sice v dětství popsáno 14 případů závažného, někdy letálního, útlumu respirace<sup>23/</sup>, ale u dospělých byl popsán jen jeden takový případ, a to za koincidence dalších faktorů snižujících eliminaci kodeinu nebo morfinu<sup>6/</sup>.

Oxfordská liga analgetik je poučná ještě v dalším ohledu farmakoterapie bolesti. Ukazuje, že v terapeutických dávkách žádné analgetikum (ani morfin) nemusí dostatečně tlumit bolest u každého pacienta. Je proto třeba při nedostatečné úlevě bolesti v individuálním případě hledat jiné analgetikum, jinou dávku, případně kombinaci.

#### **b) Kombinace paracetamolu s nesteroidními antirevmatiky**

Skutečnost, že kombinace paracetamolu s nesteroidními antirevmatiky (NSA) působí synergicky je u nás málo známá a využívaná. Přitom pro zvýšení analgetické účinnosti kombinacemi paracetamolu s NSA existují vědecké důkazy i určitá klinická zkušenost<sup>8/</sup>. I tato kombinace má svou logiku z hlediska synergie dvou různých mechanismů účinku, protože paracetamol působí asi jinak a jinde než NSA. Nevýhodou této kombinace ovšem je přírůstek rizik vyplývajících z NSA (závažné, byť vzácné, gastrointestinální a kardiovaskulární nežádoucí účinky).

Synergie (supraaditivita) byla zjištěna při kombinaci paracetamolu s různými nesteroidními antirevmatiky izobolografickou analýzou

preklinicky již r. 2006<sup>12/</sup>. Později byla potvrzena metaanalýzou 21 klinických studií, která ukázala, že kombinace paracetamolu s NSA (nejčastěji s ibuprofenem nebo diklofenakem) má většinou vyšší analgetickou účinnost než samotný paracetamol nebo NSA<sup>15/</sup>. Významná je nedávná publikace předního světově uznávaného algeziologa prof. McQuay se spoluautory<sup>11/</sup> v časopise Pain, kde je uvedeno, že kombinace 500 mg paracetamolu s 200 mg ibuprofenu má jednu z nejnižších hodnot NNT (tj. nejvyšší pravděpodobnost tlumení akutní bolesti) – asi 1,5–1,6, podobně jako drahé koxiby (etoricoxib), poněkud lepší než vysoké dávky metamizolu (dipyronu), ibuprofenu nebo kombinace paracetamolu s kodeinem ve vysoké dávce. Přitom samotný ibuprofen nebo paracetamol měly v odpovídajících dávkách NNT mnohem vyšší. Důležitá je skutečnost, že uvedená kombinace paracetamolu (500 mg) s ibuprofenem (200 mg) má pravděpodobnost analgetického účinku podstatně vyšší než 1 g samotného paracetamolu (který má NNT 3,8 – Tab. 3). Je to ukázka, jak snižovat dávku paracetamolu a přitom zvyšovat pravděpodobnost tlumení bolesti. V tomto případě ovšem za cenu zvýšení rizik způsobených ibuprofenem. Ta jsou však u tak nízké dávky ibuprofenu (při krátkodobé aplikaci) malá. Ibuprofen 200 mg + paracetamol 500 mg dnes vlastně představují asi nejlevnější, přitom volně prodejnou analgetickou kombinaci (zatím nikoliv fixní) s vysokou pravděpodobností analgetického účinku. Navíc se vystačí s dávkou 500 mg paracetamolu pro dosí.

V souladu s těmito vědeckými poznatky je i klinická zkušenost, soudě podle oblíbenosti fixní kombinace paracetamolu s kyselou acetylsalicylovou (aspirinem) a s kofeinem (Thomapyrin tbl) v Německu<sup>22/</sup>. Jde o modernizaci dříve populární kombinace APC (aspirin, fenacetin, kofein), v níž byl nefrotoxický fenacetin zaměněn za paracetamol. Stejně složení má přípravek Acifein. Na trhu je nyní v ČR několik takových kombinací (Tab. 4). Kombinace paracetamolu s ibuprofenem vykazuje nejen vyšší analgetickou účinnost, ale i vyšší antipyretickou účinnost. Podávání paracetamolu (15 mg/kg) a ibuprofenu (10 mg/kg) per os současně nebo střídavě (po 3 h) u batolat a předškolních dětí s horečkami mělo výrazně vyšší antipyretický efekt<sup>17/</sup>. Není to ale standardní doporučený postup. Ačkoliv farmakokinetická interakce mezi paracetamolem a ibuprofenem nebyla zjištěna, není jisté, zda se za nepříznivých podmínek (dehydratace, dlouhodobé nadužívání) nezvyšuje riziko nefrotoxicity této kombinace.

*Dokončení v příštím čísle FI*

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktoři:** MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyrer, Sante; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL – [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

