

Symptomatická léčba chřipky

Jiří Slíva

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Chřipka (lat. influenza) je akutní virové onemocnění rizikové především pro seniory a polymorbidní nemocné, nicméně postihuje všechny věkové kategorie. Jakkoliv jsou k dispozici velmi účinné vakcinace a specificky působící antivirotika, základním opatřením stále zůstává symptomatická léčba, jejíž dílčí aspekty jsou předmětem tohoto přehledového článku.

Klíčová slova: chřipka, antitusika, antipyretika, horečka, paracetamol, kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, NSA.

Symptomatic treatment of influenza

Influenza is an acute viral disease that is especially risky for the elderly and polymorbid patients, however, it affects all ages. Whilst very effective vaccination and specific antiviral drugs are available, symptomatic treatment remains the cornerstone. Its specific aspects are the subject of this review article.

Key words: influenza, antitussives, antipyretics, fever, paracetamol, acetylsalicylic acid, ibuprofen, NSAIDs.

Chřipka (lat. influenza) je akutní virové onemocnění rizikové především pro seniory a polymorbidní nemocné, nicméně postihuje všechny věkové kategorie. I navzdory dostupnému očkování se však díky neustále se měnícímu virovému původci setkáváme s jejím epidemickým, méně často i pandemickým výskytem. Širší využití antivirotik (v ČR dostupné látky oseltamivir, zanamivir a amantadin; v některých zemích stále též metylový derivát amantadinu, rimantadin, či nově schválený peramivir) má stále svá omezení, a proto stále dominantní úlohu sehrává symptomatická léčba.

Akutní respirační infekce se na celosvětové morbiditě podílejí přibližně 10 %. Ačkoliv je naprostá většina z nich virové etiologie, odhaduje se, že až ¾ nemocných jsou ve vyspělých zemích léčeny antibiotiky. Pro zajímavost uvedme, že dle statistik je více než 50 % receptů na antibiotika v ordinacích praktického lékaře určeno právě na léčbu onemocnění dýchacích cest.

Chřipka je sice infekční onemocnění postihující primárně dýchací systém, ale projevuje se i v jiných částech těla. Začíná náhle zimnicí

a teplotou, která rychle vystoupí až na 39–40 °C. Typickými projevy jsou silné bolesti svalů celého těla. Od začátku se proto nemocný cítí slabý a vyčerpaný. Současně se přidruží silné bolesti hlavy, často se světloplachostí, bolestmi očí či suchý dráždivý kašel. Na rozdíl od nachlazení pro ni není typická rýma či bolest v krku, které se ovšem mohou dostavit sekundárně v důsledku superinfekce.

V symptomatické léčbě proto jednoznačně dominuje klid na lůžku, dostatečný příjem tekutin a užívání analgetik-antipyretik, případně u suchého kašle též antitusik.

Látky s antipyretickým účinkem

Z patofyziologického hlediska je na zvýšení tělesné teploty infekčního původu třeba nahlížet jako na obrannou reakci organismu, neboť zvýšení tělesné teploty omezuje růst a množení celé řady patogenů. Není proto doporučeno užívání antipyretik v případě tělesné teploty do 38 °C, tedy při subfebriliích. Jako regulace tělesné teploty jistě mohou posloužit i fyzikální prostředky – především aplikace studených ob-

kladů do podpaží či na třísla, tedy do míst, kudy probíhají velké tepny a chladivý účinek bude nejvýraznější a pro pacienta nejméně rizikový a nepříjemný.

Z této lékové skupiny jsou na českém trhu dostupné a současně i nejčastěji využívané především přípravky s obsahem paracetamolu (syn. acetaminofen) a kyseliny acetylsalicylové, dále pak metamizol (dostupný pouze v přípravných vázáních na lékařský předpis) a propyfenazon (dostupný pouze ve fixních kombinacích s paracetamolem a kofeinem). Třebaže antipyretický účinek je možné očekávat i od nesteroidních antiflogistik (NSA), včetně např. antipyretického působení nimesulidu, v souladu s platnými SPC v České republice, t. č. registrovaných léčivých přípravků je v této indikaci možné užít pouze neselektivní NSA, ibuprofen, event. naproxen.

V dětské populaci je nabídka látek s antipyretickým účinkem ještě omezenější – v rámci volného prodeje je nemocný odkázán pouze na výběr mezi paracetamolem a ibuprofenem (základní farmakokinetické charakteristiky shrnuje tabulka 1). Metamizol je volen pouze v případě



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., slivaj@seznam.cz
Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha
Ruská 87, 100 00 Praha

Převzato z: Pediatr. praxi. 2018; 19(1): 18–22
Článek přijat redakcí: 7. 12. 2017
Článek přijat k publikaci: 15. 1. 2018

horečky neadekvátně reagující na dosavadní léčbu. Současné platí, že nesmí být podán dětem mladším 3 měsíců a/nebo s tělesnou hmotností do 5 kg. Užití ostatních níže uváděných látek s antipyretickým účinkem je v pediatrické populaci marginální vzhledem k přítomným kontraindikacím ve vztahu k věku dítěte: naproxen od 12 let, propyfenazon od 12–15 let (dle konkrétního léčivého přípravku) a kyselina acetylsalicylová až od 16 let.

Paracetamol i ibuprofen mohou být využívány v různých lékových formách, přičemž zejména u mladších dětí lze s výhodou využít formu rektálního čípku nebo perorální suspenze. Uživatel může přitom volit daný lék nejenom s ohledem na obsah chuťových korigens (jahoda, třešň, malina, meruňka), ale též podle obsahu konzervancí (nejčastěji je přítomen benzoan sodný nebo parabeny) či obsahu barviv (některé z registrovaných přípravků barviva vůbec neobsahují).

Obecně platí, že antipyretikum by mělo být nasazeno teprve tehdy, jestliže zvýšená tělesná teplota nemocného výrazně omezuje. Často diskutována je otázka možné záměny jednoho antipyretika za druhé v případě nedostatečné terapeutické odpovědi (paracetamol za ibuprofen a naopak). Jakkoliv je tento přístup nezřídka doporučován, nemáme k dispozici dosud jasné důkazy, které by tento postup spolehlivě obhájily. Jinými slovy postrádáme důkazy o tom, že provedená záměna je výrazně efektivnější než-li užívání iniciálně zvoleného antipyretika (1, 2).

Paracetamol

Jde o acetanilidový derivát (syn. *acetaminofen*, *APAP*) a svoji strukturou se tak velmi podobá dnes již obsoletnímu fenacetinu (pozn. paracetamol byl jeho metabolitem), od jehož klinického užívání bylo upuštěno z důvodu nefrotoxicity (nekróza renálních papil či tubulointericiální nefritida známá jako tzv. fenacetinová ledvina). Dnes se celosvětově řadí k nejčastěji užívaným antipyretikům, byť dosud neznáme jeho přesný mechanismus účinku. Je zřejmé, že nikterak neovlivňuje průběhu zánětu. Na jeho analgetických účincích se dominantně nespíše podílí modulace descendentních drah pro bolest, tedy ovlivnění aktivity serotoninergního systému a v ostatních jeho účincích zřejmě i modulace endogenního kanabinoidního systému (3).

Tab. 1. Základní farmakokinetické vlastnosti paracetamolu a ibuprofenu

	paracetamol	ibuprofen
Biologická dostupnost (%)	60–98	S-ibuprofen: 71 R-ibuprofen: 58 => <i>in vivo</i> významná konverze na S-ibuprofen
Vliv potravy na absorpci	významný (u vegetariánů)	nevýznamný
Doba pro dosažení maximální plazmatické koncentrace, T_{max} (h)	1–2	1,4–1,9
Vazba na plazmatické bílkoviny (%)	10–30	99
Distribuční objem, V_D (l/kg)	0,7–1	0,11–0,18
Biologický poločas (h)	2–4 Děti: věk 28–32 týdnů: 11 h věk 32–36 týdnů: 4–5 h	1,8–2 Děti: věk 0–3 hodiny: 30,5 h věk 3 dny: 43 h věk 5 dní: 27 h věk 3–10 let: 1,6 h

Tab. 2. Doporučené dávkování paracetamolu (1 ml = 24 mg)

Tělesná hmotnost	Věk	Dávka
5–6 kg	3–6 měsíců	3 ml (72 mg paracetamolu)
7–8 kg	3–6 měsíců	4 ml (96 mg paracetamolu)
9–10 kg	6–12 měsíců	5 ml (120 mg paracetamolu)
11–13 kg	1–2 roky	6 ml (144 mg paracetamolu)
14–16 kg	2–3 roky	8 ml (192 mg paracetamolu)
17–20 kg	3–6 let	10 ml (240 mg paracetamolu)
21–25 kg	6–12 let	13 ml (312 mg paracetamolu)
26–33 kg	6–12 let	16 ml (384 mg paracetamolu)
34–40 kg	6–12 let	20 ml (480 mg paracetamolu)

Ačkoliv je paracetamol někdy označován za nedostatečně účinný, je třeba připomenout jeho dávku, neboť je často poddávkován – dosis maxima pro die (DMD) pro adultis je 4 g; dosis therapeutica singula (DTS) pro adultis odpovídá 0,625–1 g, v případě dětí pak 10–15 mg/kg (tj. 50 mg/kg t. h.); odstup mezi dávkami je 6 hodin. De facto stejná dávka platí i pro dospělé cca do 100 kg tělesné hmotnosti. V doporučených terapeutických dávkách je velmi bezpečným léčivem. Dostupné jsou suspenze s obsahem 10, 24 nebo i 40 mg/1 ml. Tabulka 2 uvádí jako příklad doporučené dávkování paracetamolu dle věku/tělesné hmotnosti pro koncentraci 24 mg/1 ml.

Často zmiňovaná obava z možného poškození jater je dána jeho toxickým metabolitem N-acetyl-p-chinoniminem (NAPQI) vznikajícím prostřednictvím jaterního cytochromu 2E1. Toxicita se týká užití vyšších dávek, nicméně zvýšenou opatrnost bychom jistě měli věnovat pacientům s cirhózou, infekční mononukleózou, hepatitidou (včetně vakcinace proti hepatitidě). Její riziko se zvyšuje úměrně konzumaci alkoholu, který na uvedené isoformě působí jako induktor. Antidotem při předávkování (8–15 g) paracetamolem zůstává N-acetylcystein, který

je zdrojem thiolových (syn. sulfhydriolových) skupin nezbytných pro dostatečnou syntézu antioxidačně působícího glutathionu. Podává se ve formě intravenózního roztoku, a to v dávkách výrazně převyšujících jeho běžné užívané dávky v indikaci expektorancia, tedy více než 600 mg/den pro adultis. Vzhledem k mechanismu jeho působení jakožto antidota není účinnost paracetamolu při současném podání N-acetylcysteinu v léčbě akutních respiračních infekcí nikterak ovlivněna.

Paracetamol je dnes léčivou látkou, která je nejčastěji spojována s akutním iatrogeně navozeným jaterním selháním. Často uváděnou příčinou je skutečnost, že nemocní obvykle nesledují složení užívaných léčivých přípravků, a nezřídka tak užívají paracetamol v monokomponentním léku současně s paracetamolem „schovaným“ v polykomponentním přípravku s vitamínem C, antitusikem/expektoranciem, dekongestivem apod.

V kontextu bezpečnosti paracetamolu jistě rovněž stojí za zmínku mezinárodní studie ISAAC, v rámci které byl hodnocen vztah mezi užíváním paracetamolu v ranném věku a pozdějším rozvojem alergických onemocnění u 194 555 dětí ve věku 6–7 let. Překvapivě zde podávání

paracetamolu během prvního roku života bylo provázeno výrazným zvýšením pravděpodobnosti rozvoje astmatu právě mezi 6.–7. rokem (odds ratio, OR: 1,46). Užívání paracetamolu navíc zvyšovalo i riziko atopického ekzému (OR: 1,35) či alergické rhinokonjunktivitidy (OR: 1,48) (4). Nebyl však zjištěn jakkoliv významný rozdíl mezi paracetamolem a ibuprofenem v souboru 300 dětí (věk: 12–59 měsíců) s lehkou formou perzistujícího astmatu ve vztahu k riziku jeho exacerbace (5). Známý je rovněž vztah mezi profylaktickým podáním paracetamolu za účelem zabránění rozvoje postvakcinační horečky. Taková aplikace totiž významně snižuje titr protilátka, a to i po podání boostrovací dávky. Podání antipyretika by zde tedy mělo být maximálně uvážlivé s respektováním významu zvýšené tělesné teploty a zároveň možných rizik potenciálních nežádoucích účinků (6, 7).

Deriváty pyrazolonu

Aktuálně jsou v České republice registrovány metamizol (*syn. dipyrón*) a propyfenazon; dříve též např. aminofenazon, jenž byl z důvodu hematotoxicity (agranulocytóza) stažen z trhu (pozn. stále je však využíván ve formě čípků jako IPL). Obě látky disponují především antipyretickým a analgetickým účinkem. Oproti zástupcům nesteroidních antiflogistik mají výrazně nižší gastrotoxicitu a prakticky neovlivňují agregabilitu trombocytů; metamizolu jsou vlastní spazmolytické účinky. Metamizol je však bohužel zmiňován v souvislosti s možným rozvojem agranulocytózy, byť názory na její výskyt nejsou jednotné. Obecně zmiňované riziko tohoto nežádoucího účinku je udáváno až s poměrem kolem 0,5–1 případ na 1 000 000 pacientů (8). Nicméně ze švédské studie vyplývá toto riziko významně vyšší, a sice až 1 : 1 439, protože zde není vůbec užíván (9). Jeho indikací je mj. horečka nereagující na jinou léčbu. Propyfenazon je k dispozici ve volně prodejných přípravcích s fixní kombinací paracetamolu a kofeinu – přítomen je v množství 150 nebo 300 mg/tbl.

Kyselina acetylsalicylová a její deriváty

Kyselina acetylsalicylová (ASA, též KAS) je primárně řazena mezi jiná analgetika-antipyretika (v dávkách < 3 g/den). Při užití vyšších dávek je jí ovšem vlastní i účinek antiflogistický a protirevmatický (v dávkách > 3 g/den); naopak v ní-

Tab. 3. Doporučené dávkování ibuprofenu (1 ml = 20 mg)

Věk	Tělesná hmotnost	Doporučené dávkování
Kojenci ve věku 3–6 měsíců	cca 5–7,6 kg	2,5 ml suspenze 3× denně (tj. 150 mg ibuprofenu/den)
Kojenci ve věku 6–12 měsíců	cca 7,7–9 kg	2,5 ml suspenze 3–4× denně (tj. 150–200 mg ibuprofenu/den)
Děti od 1 roku do 3 let	cca 10–15 kg	5 ml suspenze 3× denně (tj. 300 mg ibuprofenu/den)
Děti ve věku 4–6 let	cca 16–20 kg	7,5 ml suspenze (5 ml + 2,5 ml) 3× denně (tj. 450 mg ibuprofenu/den)
Děti ve věku 7–9 let	cca 21–29 kg	10 ml suspenze (2 × 5 ml) 3× denně (tj. 600 mg ibuprofenu/den)
Děti ve věku 10–12 let	cca 30–40 kg	15 ml suspenze (3 × 5 ml) 3× denně (tj. 900 mg ibuprofenu/den)

kých dávkách je využívána jako antiagregans (~100 mg/den) potlačující tvorbu proagregačně působícího tromboxanu TxA_2 . Hlavním mechanismem účinku je inhibice enzymu cyklooxygenázy – v nízkých dávkách je ASA dokonce označována jako COX-1 neselektivní inhibitor, a nachází proto své využití jako antiagregans. S ohledem na věk je možné ji podat až u osob starších 16 let. Obdobně působí i aloxiprin, který se po podání v trávicím traktu štěpí na kyselinu acetylsalicylovou a oxid hlinitý (t. č. v ČR již nedostupný).

Nesteroidní antiflogistika (NSA)

V rámci této lékové skupiny jsou využívány deriváty kyseliny propionové, majoritně ibuprofen, okrajově též naproxen. Právě ibuprofen je ve srovnání s ostatními zástupci této skupiny relativně šetrný k trávicímu traktu, o čemž svědčí i možnost jeho užívání u pacientů v dětském věku (pozn. naproxen až od 12 let, a sice v dávce 275 mg po 8 až 12 hodinách). Jeho účinná dosis therapeutica singula pro adultis jako antipyretika představuje 200–400 mg (pozn. eskalace dávek nepřináší obvykle zesílení účinku, naopak je provázena horší snášenlivostí; denní maximum by nemělo překročit 1,2 g); dávka pro děti je 7,5–10 mg/kg tělesné hmotnosti (tj. 20–30 mg/kg t. hm.). V některých zemích je k dispozici i jeho fixní kombinace s paracetamolem s odůvodněním vzájemně odlišného a současně komplementárního mechanismu účinku. Při volbě NSA je třeba obecně pamatovat na možné riziko lékových interakcí, zejména s antikoagulancii/antiagregancii (vyšší riziko krvácení), antihypertenziv (snížený účinek antihypertenziv) či selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (zvýšení gastrotoxicity).

Jednotlivé dávky ibuprofenu se užívají každých 6–8 hodin (nebo minimálně se čtyřhodi-

novým rozestupem u dospělých). Dostupné jsou suspenze s obsahem 20 mg/1 ml, ovšem i přípravky s obsahem dvojnásobným, tj. 40 mg/1 ml. Tabulka 3 uvádí jako příklad doporučené dávkování ibuprofenu dle věku/tělesné hmotnosti pro koncentraci 20 mg/1 ml.

Antitusika

Antitusika není vhodné podávat současně s expektorancii, avšak některé kombinované léčivé přípravky dostupné na našem trhu takovou kombinaci obsahují (butamirát + guaifenesin).

Butamirát je antitusikem, u kterého převládá centrální účinek. Má rovněž nespecifický anticholinergní a bronchospasmolytický účinek, který zlepšuje respirační funkce. Jeho nežádoucí účinky jsou minimální a jako jedno z mála antitusik je ho možno podávat i u kojenců od 2 měsíců ve formě sirupu či kapek. Obvyklé dávkování je při obsahu 5 mg účinné látky v 1 ml perorálního roztoku následující: děti od 2 měsíců do 1 roku: 10 gtts 4× denně; 1–3 roky: 15 gtts 4× denně, děti od 3 let: 25 gtts 4× denně. Maximální délka léčby bez konzultace s lékařem je 1 týden.

Kodein je derivát morfinu a kromě antitusického účinku působí i analgeticky a obštipačně. Zejména v těchto indikacích se kodein tudíž využívá. Mezi jeho nejčastější nežádoucí účinky patří zácpa, nauzea, zvracení, útlum dechového centra, retence moči či palpitace. Kodein je obsažen i v kombinovaných přípravcích s expektoranty rostlinného původu, jako je tymiánový extrakt či saponiny, které mají slabé antitusické, antiseptické a expektoranční účinky. Při užívání kodeinu je z pohledu lékových interakcí třeba pamatovat na zvýšené riziko zácpy při kombinaci s jinými potenciálně obštipačně působícími látkami (anticholinergika, diuretika, hydroxid hlinitý, opioidy, verapamil aj.), útlum CNS při komedikaci látek s centrálně tlumivým účinkem či možné

zesílení jeho účinků při kombinaci s inhibitory monoaminoxidázy (IMAO). Přípravky s obsahem kodeinu je možné u dětí podávat až od 12 let věku.

Dextrometorfan se rovněž řadí mezi antitusika kodeinového typu, nicméně jeho analgetický i protiprůjmový účinek je minimální, stejně tak výskyt nežádoucích účinků. V některých zemích je u osob v terminálním stadiu trpících silným kašlem možné podat i silné opioidy, jako např. metadon či morfin. Z pohledu interakcí je třeba pamatovat vedle rizikové (kontraindikované!) kombinace s IMAO a centrálně tlumivě působícími látkami rovněž na konkomitantní užívání inhibitorů cytochromu P450 2D6, které mohou zpomalovat jeho biotransformaci, a tak zvyšovat riziko jeho toxicity. *Dextrometorfan* byl v posledních letech předmětem zneužívání pro svůj halucinogenní účinek mezi mladistvými. Některé z přípravků jej obsahující byly proto nedávno převedeny z volného prodeje na výdej na předpis (10). *Dextrometorfan* lze užít u dětí ve věku od dvou let (2–6 let: 3,75 mg až 4 h; 6–12 let: 7,5 mg až 4 h).

Dropropizin, respektive jeho L-izomer levodropropizin, působí spíše na periferii, kde blokují senzitivní percepční místa v laryngo-tracheální oblasti, čímž snižuje jejich dráždivost a tlumí kašel. Přídavný antihistaminový účinek navíc tlumí kašel alergického původu. Tyto látky netlumí dechové centrum a ve srovnání

s kodeinovými deriváty nehrozí ani riziko rozvoje závislosti. Jejich výhodou je dobrá tolerance a možnost podávání u kojenců od 6 měsíců. Při obsahu účinné látky 22 mg/1 ml perorálního roztoku je uváděno následující dávkování: dětem ve věku 6–12 měsíců 6 gtts 3–4x denně, 1–3 roky 13 gtts 3–4x denně, 3–13 let 26 gtts 3–4x denně, dospívajícím a dospělým 52 gtts 3–4x denně.

Ostatní přípravky

Ve formě doplňků stravy je možné se setkat i s užíváním přípravků s obsahem výtažků řady rostlin. Ke stále oblíbeným patří např. třapatka (*Echinacea purpurea*, *E. angustifolia*, *E. pallida* aj.), u které je zmiňován vedle účinku antimikrobiálního též účinek protizánětlivý/analgetický (omezení tvorby prostaglandinu PGE₂). Z účinných látek jsou zmiňovány především deriváty kyseliny kávové (kyselina cichorová a její estery) a polysacharidy, kterým je připisován imunostimulační účinek. Možný přínos je však s odkazem na realizované studie přinejmenším sporný (důvodem může být mj. i jejich metodická heterogenita) (11). Nepochybně je možné využít i přípravky s obsahem colostru, nukleotidů, vitaminu C, bakteriálních lyzátů, rakytníku (*Hippophae rhamnoides*), muškátu (*Pelargonium sidoides* – dostupný též jako léčivý přípravek), *Chlorelly* či mumia apod., a to s respektováním ne vždy dostatečně klinicky ověřené klinické účinnosti. K dispozici je též

řada fytofarmak dostupných ve formě čaje, čajové směsi, sirupu, kapek či tablet – např. jitrocel, lípa, černý bez aj.

Závěr

Antipyretika představují sice dominantní léčkovou skupinu využívanou v symptomatické léčbě chřipky, současně je však třeba je zasazovat a vnímat v širším terapeutickém rámci; připomeňme, že jsou obvykle doporučována až od tělesné teploty nad 38 °C. V rámci samoléčby v dětském věku jsme odkázáni pouze k volbě mezi ibuprofenem a paracetamolem – často ve formě čípku nebo sirupu. Zejména u sirupových forem je třeba volit mezi přípravky nejenom s ohledem na obsah vlastní účinné látky, ale rovněž na příchut, přítomná barviva (některé přípravky nejsou přibarvovány, jiné barviva obsahují – např. oranžová žluť E110, anthokyaniny E122, azobarviva E163) a konzervanty (paraben, benzoan sodný, domifenium bromid). Ani dnes nesmí být opomíjeny fyzikální prostředky ke snižování tělesné teploty společně s důrazem na pitný režim! Jakkoliv léčba chřipky je dominantně symptomatická, je třeba pamatovat na možná rizika jejích komplikací, a to zejména u chronicky nemocných (choroby kardiovaskulární či respirační, diabetes, křeče v osobní anamnéze, nemocní se sklonem k dehydrataci apod.) osob.

LITERATURA

1. Wong T, Stang AS, Ganshorn H, et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 30; (10): CD009572.
2. Pereira GL, Dagostini JM, Pizzol Tda S. Alternating antipyretics in the treatment of fever in children: a systematic review of randomized clinical trials. *J Pediatr (Rio J)*. 2012; 88(4): 289–296.
3. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician* 2009; 12: 269–280.
4. Beasley R, Clayton T, Crane J, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008; 372: 1039–1048.

5. Sheehan WJ, Phipatanakul W. Acetaminophen versus Ibuprofen in Mild Persistent Asthma. *N Engl J Med*. 2016; 375(21): 2099–2100.
6. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 374: 1339–1350.
7. Falup-Pecurariu O, Man SC, Neamtu ML, et al. Effects of prophylactic ibuprofen and paracetamol administration on the immunogenicity and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugated vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPa-combined vaccines in children: An open-label, randomi-

- zed, controlled, non-inferiority trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2017; 13(3): 649–660.
8. Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, et al. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60: 821–829.
9. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 265–274.
10. <http://www.sukl.cz/sukl/kvuli-zneužívání-budou-leký-na-kašel-s-dextrometorfanem>
11. Karsch-Völck M, Barrett B, Kiefer D, et al. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 20; (2): CD000530.