

PŘEHLED DOPLŇKOVÉ IMUNOMODULACE V PEDIATRII

PharmDr. Vladimír Végh¹, Mgr. Tereza Végh²

¹Edukafarm, s. r. o.

²Lékárna Na jihu, Žatec

Imunomodulace pomocí volně prodejných léčiv nebo doplňků stravy si získává narůstající popularitu mezi pacienty. I když je klinická evidence často založena hlavně na empirii, jejich účinky můžou využít pediatři u méně závažných poruch imunity. Na druhé straně, nereálná očekávání pacientů, často podpořená marketingovými aktivitami, můžou vést k jejich zklamání, nebo naopak k nevhodnému/nadměrnému používání. Ve všech případech je proto vhodná rada zdravotnického odborníka.

Klíčová slova: imunostimulace, imunonutrice, volně prodejná léčiva, doplňky stravy.

OVERVIEW OF SUPPLEMENTARY IMUNOMODULATION IN PEDIATRICS

Immunomodulation using OTC product and food supplements is becoming increasing popularity among patients. Even if the clinical evidence is often based mainly on empiric background, their effects may be useful also in the hands of pediatrician in minor immunity disorders. On the other side, patient's unrealistic expectation supported by marketing activities may often lead to disappointment, or, on the contrary, to inappropriate/excessive application. In all cases, professional medical advice is therefore appropriate.

Key words: immunostimulation, immunonutrition, OTC, food supplements.

Pediatr. pro Praxi 2008; 9(6): 388–392

Rozvojem imunologie v poslední době a jejím rozšířením na molekulární úroveň se vytvořil obor, který už rozsahem pravděpodobně přesahuje klasickou farmakologii. Ovlivnění imunitního systému je však základem farmakologického účinku mnohých léčiv. Pod pojem **imunomodulace** je možné zahrnout veškeré postupy ovlivňující aktivitu imunitního systému. Podle základního mechanismu ovlivnění imunitního systému můžeme jednotlivé postupy rozdělit na:

- antigen nespecifické postupy
 - imunorestaurace
 - imunosuprese
 - imunopotenciace (imunostimulace)
- antigen specifické postupy
 - vakcinace
 - indukce tolerance.

V běžných požadavcích pacientů se nejčastěji setkáváme s floskulí „zvýšení imunity“. Z hlediska odborného pohledu se pak jedná o antigen nespecifickou imunopotenciaci – imunostimulaci. Možnosti imunostimulace lékovými přípravky vázanými na předpis jsou předmětem vícero přehledových prací, v tomto článku se naopak zaměříme na možnosti volně dostupné, tj. volně prodejná léčiva a doplňky stravy. Je nepochybné, že složení stravy dokáže podstatně ovlivnit činnost tak citlivého systému, jakým je imunitní systém (4). Na druhé straně přehnaná očekávání můžou velmi lehce vést ke zklamání pacientů.

Jednoznačná klinická evidence (jak pro, tak proti) není dostupná pro všechny typy imunomoduláto-

rů, je však možno hovořit o určitých trendech, pozorování nebo praktických zkušenostech. Neznamená to, že by v některých případech a u některých pacientů nemusely příznivě zapůsobit, ale u medicínsky přesně definovaných stavů není možno od těchto přípravků očekávat vždy standardní účinnost. Na základě těchto empirických poznatků se však rozvíjejí klinické studie podle požadavků *medicíny založené na důkazech*, které pro některé skupiny existují.

Všechny přípravky mohou interagovat s jinou imunomodulační léčbou, proto je nutné vždy kontrolovat možné interakce. Imunostimulační účinek může snižovat účinek protizánětlivých a zejména imunosupresivních léčiv, proto se všeobecně imunomodulace nedoporučuje u pacientů po transplantaci, s autoimunitním onemocněním, AIDS nebo hematologickým onemocněním. Podle základního mechanismu účinku je můžeme rozdělit na nespecifické imunomodulátory a imunonutriční doplňky.

Nespecifická imunomodulace

Nespecifická imunostimulace se používá zejména v případech sekundárních poruch buněčné imunity. V praxi se s požadavkem nespecifické imunostimulace setkáváme nejčastěji u opakovaných infekcí dýchacích cest, i když dotazy pacientů se mohou týkat i alergických nebo onkologických onemocnění.

Nespecifické imunomodulátory jsou velmi často látky, jejichž struktura odpovídá tzv. *s patogenem asociovaným molekulárním vzorům* (PAMPs – pathogen-associated molecular patterns). Tyto struktury

jsou rozeznávány zejména složkami nespecifické imunity (makrofágy a komplement) receptory rozpoznávající vzory (PRR – pattern recognition receptor) (13). Podání těchto látek tak do určité míry mimikuje napadení organismu infekčním agens, ovšem bez průvodních patogenních projevů (nespecifická vakcinace) (8). Protože se nejedná o protilátkovou imunitu, není zesílení imunitní odpovědi specifické jen vůči aktivátoru, ale vůči všem podnětům.

Bakteriální imunomodulátory

Bakteriální imunomodulátory patří k nejpřirozenějším imunomodulátorům lidského imunitního systému. Jedná se o bakteriální lyzáty, extrakty z bakterií, nebo izolované molekulární frakce připravené z různého počtu bakteriálních patogenů respiračního nebo urogenitálního traktu. Představují typické PAMPs struktury. Při podávání perorální cestou se zpočátku uplatňuje hlavně nespecifická aktivace imunitní odpovědi, která však v pozdějším období (řádově v týdnech) může být doplněna i o specifickou imunitní odpověď. Slizniční aplikací je prokazována v některých studiích i indukce specifických protilátek zejména třídy IgA vůči mikroorganismům obsažených v lyzátech (16).

Podávají se u osob s častějšími opakovanými infekcemi, jejichž příčinu se nedaří odstranit jinými zásahy. Nejsou však indikovány u osob se závažnými imunodeficity. Doporučené dávkování vychází vždy ze specifických dávkovacích schémat výrobce.

Při krátkodobém podávání téměř nevyvolávají žádné komplikace, popisované nežádoucí účinky jsou většinou méně závažného charakteru lehkého rázu (zažívací potíže a zažívací diskomfort, svědění

či lehčí formy kopřivky) a nepřevyšují 1 % sledovaných pacientů.

Nejsou však dostupné žádné údaje o možných pozdních následcích, zejména opakované léčby. Diskutována bývá zejména otázka exacerbace autoimunitních onemocnění, i když se v žádné studii tato souvislost zatím nepotvrdila. Plošné používání „na zvýšení imunity“ proto není doporučováno (15).

Volně dostupné: GS Imunostim.

Beta-glukany

Beta-glukany patří k dalším přirozeným imunomodulátorům lidského imunitního systému. Vyskytují se zejména jako typická stavební složka buněk membrán hub (Fungi).

Patří opět mezi typické PAMP struktury, které do jisté míry mimikují fungální infekci organismu. Patří mezi látky s dobře popsanou molekulární strukturou, popsaným mechanismem účinku (21), jejichž obsah lze velmi dobře standardizovat (22).

Jedná se homopolymery glukózy s lineární molekulou obsahující (1→3)-β-D-glykosidové vazby, případně s větvenou molekulou obsahující postranní řetězce vázané (1→6)-β-D-glykosidovými vazbami. Intenzita imunomodulačního účinku je závislá na konkrétní struktuře (velikost molekuly, rozsah větvení), která je specifická pro jednotlivé zdroje. Za imunomodulačně nejúčinnější jsou považovány pleuran (Pleurotus ostreatus), schizophyllan (Schizophyllum commune), lentinan (Lentinus edodes) a další (20).

Doporučené dávkování při perorálním podávání se pohybuje v přibližném rozsahu 100–300 mg denně, podávání 2–3 měsíce. Pro pediatrickou praxi je zajímavý přípravek Imunoglukan sirup, který je vhodný už od 1 roku věku.

Často se však setkáváme s pouhými sušenými/rozemletými plodnicemi těchto hub. Standardizace obsahu beta-glukanu však v těchto případech není možná. Pro specifitu účinku jednotlivých beta-glukanů a procesu zpracování je vhodné volit přípravky se standardizovaným obsahem a alespoň částečně klinicky doloženým účinkem.

Volně dostupné: Imunoglukan, Imunaktiv, Imunit, Beta-glukan (různí výrobci) atd.

Echinacea sp.

Rostliny rodu Echinacea patřily mezi tradiční prostředky severoamerických indiánů používané při infekčních onemocněních. Obsahuje komplex různých látek s imunomodulačním působením (27):

- deriváty kyseliny kávové
- lipidové frakce – alkylamidy
- heteropolysacharidy/β – 1,3 resp. 1,6 glukany

Imunostimulace je vyvolána komplexním mechanismem, zahrnujícím aktivaci makrofágů, stimu-

laci fagocytózy, stimulaci fibroblastů, zvýšení buněčné respirace a zvýšení mobility leukocytů. Nedávno zveřejněná rozsáhlá metaanalýza prokázala zkrácení trvání běžného nachlazení o 1,4 dne a významné snížení incidence běžného nachlazení (24).

Echinacea je při užívání delším než 8 týdnů podezřelá z hepatotoxických účinků obsažených alkaloidů, i když jejich obsah je relativně nízký (0,005 %). Opatrnost je potřeba zejména při kombinaci s jinými hepatotoxickými léčivy: anabolickými steroidy, amiodaronem, metotrexátem a systémovými azolovými antimykotiky (ketokonazol, ekonazol apod.) (19).

K nejčastějším nežádoucím účinkům patří alergické reakce (nejčastěji kopřivka, ale i jiné reakce až alergický záchvat), zvýšené riziko je spojováno se zkříženou alergickou reakcí na ostatní rostliny čeledi Asteraceae. Pro možné zhoršení průběhu onemocnění se nedoporučuje u autoimunitních a alergických onemocnění.

Problematickou zůstává standardizace extraktů a rozdílná účinnost jednotlivých druhů rodu Echinacea. Doporučené dávkování proto vychází z údajů výrobců. Paušalizace účinnosti pro všechny přípravky proto není možná a je vhodné využít empirickou zkušenost.

Volně dostupné: Echinacea Dr. Thesis, Aromatica Echinacea aktiv bylinné kapky, GS Echinacea Forte, Walmark Echinacea, Echinacea kapky Galmed, Vital Echinacea tob., atd.

Imunonutrice

Probiotika

Imunomodulační účinky probiotických bakterií jsou v současné době mimořádně populární téma. Probiotika patří na rozhraní imunomodulátorů a imunonutričních doplňků. Jejich účinek není primárně imunomodulační, ale jako cizorodé mikroorganismy intenzivně vstupují do vzájemných vztahů se střevním imunitním systémem (12, 13).

Imunomodulační aktivitu probiotik charakterizuje několik mechanismů:

1. Stimulace mechanismů přirozené imunity, tvorby sekrečního IgA a místní imunitní odpovědi.
2. Udržování neatopického fenotypu stimulací tvorby TH1 lymfocytů a fyziologické rovnováhy mezi TH1 a TH2 lymfocyty.
3. Snížení neregulovaného zánětu v GIT a přecitlivělosti na potravinové alergenů prostřednictvím zvýšené tvorby regulačních subpopulací pomocných T lymfocytů.
4. Normalizace dysfunkce střevní sliznice, ochrana proti prorůstání patogenní mikroflóry.

Nepatogenní mikroorganismy v lidském střevě mají zásadní význam pro dozrávání imunitního systému do neatopického fenotypu. Důležité je zřejmě

navození periferní T buněčné tolerance na potravinové a inhalační alergenů. Předpokládá se, že nedostatek aktivních signálů prostřednictvím PRRs epitelových a dendritických buněk GIT způsobí narušení regulační funkce T lymfocytů a nedostatečnou periferní toleranci alergenů.

K narušení střevní mikroflóry dochází zejména při užívání antibiotik, její obnovení tak může být užitečné při zabránění opakovaných infekcí.

Slibné výsledky byly zjištěny při použití probiotik u konkrétních definovaných autoimunitních onemocnění: idiopatických střevních zánětů, ulcerózní kolitidy, atopické dermatitidy i jako prevence alergií. Klinická relevance těchto zjištění musí však být prokázána dalšími studiemi.

Volně dostupné: Probian, Lactobacilky, Salutil, Synbio, Swiss Lactobacillus atd.

Nukleotidy

Při běžném příjmu potravy se nedostatek nukleotidů téměř nevyskytuje, jejich příjem je ale důležitý u všech druhů náhradní umělé výživy. Při intenzivní aktivaci imunitního systému stoupají požadavky leukocytů na nukleotidy. Protože leukocyty mají omezenou schopnost syntézy *de novo*, jsou odkázány zejména na vychytávání cirkulujících nukleotidů syntetizovaných v játrech.

Příznivý efekt suplementace nukleotidů na imunitní systém se potvrdil zejména u kojenců v náhradní mléčné výživě nebo při parenterální výživě dospělých (6, 22).

V ČR je specificky oblíbená kombinace nukleotidů, aminokyselin a oligopeptidů v lokální aplikační formě (cucavé tablety, řada Preventan). Mechanismus účinku není znám. Ve 2 menších klinických studiích výrobce přípravek zvyšoval hladiny sekrečního IgA ve slinách (2). Žádné další relevantní literární zdroje se nepodařilo nalézt a zkušenosti jsou více-méně empirické. Přesné složení přípravku není zřejmé. Výrobce uvádí obsah 1 mg směsi nukleotidů, aminokyselin a oligopeptidů pod komerčním názvem ProteQuine®. Jedná se o běžné nutriční složky, ve srovnání s jejich průměrným denním příjmem se suplementace 1 mg ProteQuine® nezdá být pro účinek rozhodující. Přípravek je živočišného původu (hovězí krev), můžou k němu mít proto výhrady vegetariáni a osoby se specifickými etickými a morálními postoji. Stejně otázky se dotýkají i dalších výrobků obsahujících deriváty hovězí krve (Imuregen, Juwim).

Volně dostupné: Preventan (řada přípravků), Juwík, Juwitamin, Fortisim.

Aminokyseliny

U těžších infekcí, onkologického nebo jiného závažného katabolizujícího onemocnění může dojít k tzv. stresovému hladovění. Při odbourávání protei-

nových zásob se zvyšují požadavky na přísun některých specifických aminokyselin, jako např. glutaminu a argininu.

Glutamin je prekurzor syntézy bílkovin, donor dusíku pro tvorbu nukleových kyselin a hlavní aminokyselina v cytosolu svalové buňky. Slouží jako zdroj energie pro rychle se dělící buňky střevní sliznice a lymfocyty.

Arginin hraje klíčovou roli v produkci oxidu dusnatého, čímž se podílí na regulaci zánětlivé reakce a na imunitní odpovědi organismu. Není však vhodný pro kriticky nemocné.

Při užívání doplňkové enterální výživy (ve formě sippingu) s obsahem 10–15 g denních dávek argininu a nebo glutaminu se popisuje výrazné zkrácení procesu rekonvalescence při těžších onemocněních nebo úrazových stavech (14, 18).

Volně dostupné: Cubitan, Cubison, Impact enteral, Reconvan.

Omega-3/omega-6

nenasycené mastné kyseliny

Polynenasycené mastné kyseliny jsou prekurzory vícerých mediátorů imunitního systému (prostaglandiny, tromboxany a leukotrieny). Při jejich podávání se snižuje tvorba prozánětlivých mediátorů (TNF-alfa, IL-1), a dobré zkušenosti jsou proto pozorovány zejména při podávání u autoimunitních zánětlivých onemocnění (například revmatoidní artritida, lupus, ulcerativní kolitida, Crohnova choroba) (2, 5).

Volně dostupné: Marin-Q, Hvězdíci, 3-Omega rybí olej Generica, Hema-rybí tuk atd.

Systémová enzymoterapie

Podávání směsí především rostlinných enzymů s proteolytickým účinkem může napomáhat odbourávání imunokomplexů, dočasné stimulaci buněčné imunity a dále k interferenci s adhezivními molekulami (9). Přesný mechanismus účinků není znám. Podle empirických zkušeností systémová enzymoterapie ovlivňuje zejména zánětlivé procesy. Indikací k podávání jsou proto různé chronické záněty sliznic a pohybového aparátu, otoky, hojení ran po úrazu či operaci. Klinické zku-

šenosti existují i v oblasti prevence respiračních onemocnění u dětí (11).

Volně dostupné: Wobenzym, Phloegenzym, Prevenzym.

Vitaminy a minerály

Multivitaminové a multiminerální přípravky mohou mít pozitivní roborační účinek. Dostatek mikronutrientů je nevyhnutelný pro správnou funkci a regulaci všech součástí imunitního systému. Přímý imunomodulační účinek však v obvyklých dávkách nebyl prokázán (17).

Vitamin C

Vitamin C (kyselina askorbová) ovlivňuje imunitní systém dvěma základními cestami. Zajišťuje normální funkci B- a T-lymfocytů i normální tvorbu antimikrobiálních molekul během respiračního vzplanutí fagocytů. Spotřeba se zvyšuje v průběhu infekce nebo zánětlivé reakce. V roce 2007 zveřejněná metaanalýza Cochraneovy knihovny, implementující požadavky EBM a zahrnující 30 studií s více než 11 000 pacienty, neprokázala u běžné populace profylaktický účinek vitaminu C v dávkách vyšších než 200 mg na snížení rizika běžného nachlazení. Snížení incidence bylo pozorováno pouze u osob s intenzivní fyzickou zátěží (vrcholoví sportovci, vojáci na zimním cvičení). Pozorovalo se však zkrácení akutního průběhu onemocnění o 8 % u dospělých a o 13 % u dětí (7).

Při zvyšujícím se příjmu vitaminu C stravou se jeho absorpce podstatně snižuje, hypervitaminóza prakticky neexistuje. Při běžném příjmu do 180 mg se vstřebává přibližně 80 %. Při užívání „mega dávek“ okolo 1 g se relativní absorpce pohybuje kolem 50 %, při dávce 12 g klesá na 16 % (26).

Profylaktické užívání vysokých dávek vitaminu C tak nemá racionální opodstatnění, ale může být prospěšné u akutně probíhajících infekcí dýchacích cest. Dětem ve věku 3–6 let se může krátkodobě podat 100–200 mg vitaminu C denně. Dětem do 3 let smí být vitamin C podán jen na doporučení lékaře a v dávkách jím stanovených. Rovněž o době pravidelného podávání, zvláště pokud přesahuje 1 týden, by měl rozhodnout lékař.

Zinek

Zinek se používá u stavů souvisejících s různými dermatologickými změnami (například akné aj.) a k aktivaci imunitního systému. U běžných infekcí dýchacích cest je možné volit cucavé pastilky s vyšším lokálním účinkem. Obvyklá dávka zinku u dospělých a dětí starších 12 let je 10–50 mg denně. Vyšší dávky (více než 100 mg denně) mohou naopak působit imunosupresivně. Popisován je preventivní účinek proti virovým infekcím dýchacích cest, zvláště proti chřipce, a dále proti herpetickým virům (3, 12).

Snížena by měla být intenzita a trvání klinických příznaků chřipky, jako jsou kašel, bolest hlavy, chrapot, rýma apod. Účinek zvýrazňuje dostatečný přísuv vitaminů A, B6, C a E. Užívání zinkových doplňků však není vhodné pro osoby se závažným ledvinovým onemocněním.

Závěr

Doplňková imunomodulace není primárně určena pro klinicky definované imunodeficientní stavy, avšak spolu s režimovými úpravami (otužování, fyzická aktivita atd.) může přispět k vyřešení méně závažných imunitních deficitů. Vzhledem k charakteru produktů klinická evidence jednotlivých preparátů podle požadavků medicíny založené na důkazech není u velké části preparátů dostatečná, a jejich použití se řídí zejména empirickými zkušenostmi nebo výsledky obecných klinických studií obsahových látek. O to více je potřeba ocenit světlé výjimky existujících klinických studií.

Protože se jedná o preparáty volně dostupné, je vhodné varovat před jejich bezhlavou kombinací. K akceptovatelným kombinacím by mohly patřit ty z imunomodulačních a imunonutričních látek. Při zachování výše uvedených podmínek tak lze považovat volně dostupné přípravky a obecně i samoléčbu za prospěšnou možnost.

PharmDr. Vladimír Végh

Edukafarm, s. r. o.

Strossmayerovo náměstí 1, 170 00 Praha 7

e-mail: vladimir.vegh@edukafarm.cz

Literatura

1. Bártová J, Králík Z, Benetková K, Krejsa O, Bažata V. Vliv Preventanu na hladiny ScgA ve slinách. Prakt. zub. Lék., 2001; (49)3: 102–106.
2. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases. Mol Nutr Food Res. 2008; 52: 885–897.
3. Caruso TJ, Prober CG, Gwaltney JM Jr. Treatment of naturally acquired common colds with zinc: a structured review. Clin Infect Dis. 2007; 45: 569–574.
4. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. J Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. Allergy Clin Immunol. 2005; 115: 1119–1128.
5. Damsgaard CT, Lauritzen L, Kjaer TM, et al. Fish oil supplementation modulates immune function in healthy infants. J Nutr. 2007; 137: 1031–1036.
6. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. Adv Biochem Eng Biotechnol. 2008; 111: 1–66.
7. Douglas RM, Hemilä H, Chalker E, et al. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 18: CD000980.

8. Eyles JE. Therapeutic use of molecules that mimic pathogen danger signals. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2007; 7: 177–186.
9. Ferencík M.: Aký je mechanizmus „imunonormalizačného“ posobenía kombinácie proteolytických enzymov pri systémovej enzymoterapii? Alergie 2003; 1: 59–62.
10. Hawkes JS, Gibson RA, Robertson D, et al. Effect of dietary nucleotide supplementation on growth and immune function in term infants: a randomized controlled trial. Eur J Clin Nutr. 2006; 60: 254–264.
11. Honzíkova a kol. Systémová enzymoterapie v komplexní léčbě recidivujících zánětů dýchacích cest u dětí – postregistrační retrospektivní multicentrické hodnocení. Čes.-slov. Pediat., 2004; 59: 513–521.
12. Hulisz D. Efficacy of zinc against common cold viruses: an overview. J Am Pharm Assoc. 2004; 44: 594–603.
13. Chen K, Huang J, Gong W, et al. Toll-like receptors in inflammation, infection and cancer. Int Immunopharmacol. 2007; 7: 1271–1285.

14. Jones NE, Heyland DK. Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008; 24: 215–222 .
15. Litzman J. Bakteriální imunomodulátory – pro ale i proti. *Alergie* 2004; 6: 180–184.
16. Litzman J. Použití imunostimulačních léků u dětí s častými respiračními infekcemi. *Pediatr. pro Praxi*, 2008; 5: 328–330.
17. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, et al. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr.* 2007; 98 Suppl 1: S29–S35.
18. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 1980–1990.
19. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Jun; 115(6): 1119–1128. <http://www.rxlist.com/echinacea-drug.htm> (20. 11. 2008).
20. Moradali MF, Mostafavi H, Ghods S, et al. Immunomodulating and anticancer agents in the realm of macromycetes fungi (macrofungi). *Int Immunopharmacol.* 2007; 7: 701–724.
21. Muta T. Molecular basis for invertebrate innate immune recognition of (1→3)-beta-D-glucan as a pathogen-associated molecular pattern. *Curr Pharm Des.* 2006; 12: 4155–4161.
22. Nova E, Wärnberg J, Gómez-Martínez S, et al. Immunomodulatory effects of probiotics in different stages of life. *Br J Nutr.* 2007; Suppl (98)1: 90–95.
23. Novak M, Vetvicka V. Beta-glucans, history, and the present: immunomodulatory aspects and mechanisms of action. *J Immunotoxicol.* 2008; 5: 47–57.
24. Shah SA, Sander S, White CM, et al. Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7: 473–480.
25. Schaller JP, Kuchan MJ, Thomas DL, et al. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 1: Humoral responses. *Pediatr Res.* 2004; 56: 883–890.
26. Souhrn SPC. 86/580/99-C. Souhrn údajů o přípravku Celaskon 500mg Červený pomeranč. Datum poslední revize textu 8. 9. 2004.
27. Spilková J. Echinacea sp. – obsahové látky a léčebné využití. *Prakt. lékáren.*, 2006; 2: 89–92.