

LÉČBA ALERGICKÉ RÝMY U DĚTÍ

MUDr. Jiří Novák

Dětské oddělení a alergologie a klinická imunologie, Litomyšlská nemocnice, a. s.

Principy léčby alergické rýmy u dětí jsou podobné jako u dospělých, zvláštní zřetel by však měl být kladen na zamezení nežádoucích účinků léků při dlouhodobé medikaci. Nefarmakologická léčba alergické rýmy také zahrnuje edukaci rodiny o podstatě nemoci i o vyloučení alergenů a iritancí z prostředí. Specifická subkutánní alergenová imunoterapie nebývá obvykle doporučována dětem mladším pěti let, sublinguální imunoterapie u dětí může mít možnost zamezit pozdějšímu vývoji astmatu. Při léčbě nosními kortikosteroidy se může objevit zpomalení lineárního růstu. Existuje také možnost suprese osy hypothalamus-hypofýza-nadledvinky flutikasonem, beklometasonem nebo budesonidem. Tyto účinky by však převážně neměly být klinicky závažné. Každé dítě, které dostává lokální kortikosteroidy, má mít pravidelně sledovaný růst ve čtyřměsíčních intervalech během prvního roku léčby, později pak v intervalech půlročních.

Klíčová slova: alergická rýma, alergen, intranazální kortikosteroidy, nežádoucí účinky.

TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS

The principles of rhinitis allergica treatment in children are similar to those in adults; special care should be taken, to avoid the side effects of drugs. Non-pharmacologic treatment involves education of the family and the child about the nature of the disease and about the avoidance of allergens and irritants from the environment. Allergen specific subcutaneous immunotherapy is not usually recommended before the age of five years, sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis may possibly prevent later development of asthma. The evidence available from studies indicates that slowing of linear growth can occur in children treated with intranasal corticosteroids. There is a possibility of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression by fluticasone, beclomethasone and budesonide intranasal treatment which, however, does not appear clinically significant at most patients. Any child receiving topical corticosteroids should undergo regular monitoring of growth at 4-month intervals during the first year of treatment, and at 6-month intervals thereafter. **Key words:** allergic rhinitis, allergen, intranasal corticosteroids, side effects.

Pediatr. pro Praxi, 2008; 9(2): 110–118

Alergická rýma (AR) je v dětství velmi časté onemocnění s prevalencí 20–40 % (1, 10), v závislosti na věku a metodice průzkumu. Neohrožuje sice život, ale významně narušuje jeho kvalitu. Navíc může přecházet do různých komorbidit, jako je astma a infekční rhinosinusitis. V ČR je často doporučovaným a používaným podkladem pro léčbu alergické rýmy panel expertů ARIA (The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), naposledy inovovaný v roce 2007 (1). Tento dokument byl vypracován pro pacienty dospělého věku, je však doporučen i pro děti. Léčbou AR u dětí se zabývají i jiné významné dokumenty, jejichž závěry se někdy od ARIA 2007 poněkud liší. Jde např. o mezinárodní konsenzus o rhinitis (Joint Task Force on Practice Parameters for Rhinitis), konsenzus EAACI o alergické rhinitis, konsenzus Evropské rinologické společnosti a Current reviews of rhinitis (4, 6, 7, 9, 10, 13). U nás je problematika alergické rýmy dospělých zpracována Ester Seberovou (20).

Léčba alergické rýmy vychází z její klasifikace podle ARIA, etiologie, patogeneze a patofyziologie, z dnešního pohledu na atopii, klinického obrazu, dopadu na kvalitu života, komorbidit a rizika do budoucnosti.

Definice

Alergická rýma je definována jako IgE protilátkami mediováný zánět nosní sliznice, který je charakterizován jedním nebo více z následujících příznaků: kýčání, svědění v nose, sekrece z nosu a nosní kongesce a obstrukce. Je často doprovázena dalšími symptomy, které pocházejí z očí, nosu, hrdla a CNS.

Etiologie a patogeneze rhinitis

Chronická rhinitis má mnoho příčin. Přibližně 50 % je způsobeno alergií. V případě alergické rýmy jsou symptomy důsledkem zánětu, který je navozen IgE mediovanou imunitní odpovědí na specifické alergeny. Jsou jimi nejčastěji roztoči bytového prachu, pylu, plísň a zvířecí alergeny. Tato imunitní odpověď zahrnuje uvolnění zánětlivých mediátorů a aktivaci i migraci buněk do nosní sliznice.

Patofyziologie AR má významný vztah k léčbě. Příčiny alergické senzibilizace, která charakterizuje alergickou rýmu, mají silnou genetickou složku. Tendence ke zvýšené tvorbě IgE protilátek, imunitní odpovědi mastocytů a druhého typu pomocných lymfocytů (Th2 buněk) je u atopických jedinců vrozená. Expozice již k nízkým koncentracím proteinů roztočových exkrementů, alergenům švábů, psa, kočky, myši, pylových zrn, plísni nebo jiným alergenům po delší období vede k nabídce alergenu antigen prezentujícími buňkami CD4+ T lymfocytům. Ty uvolňují interleukin 3, 4, 5 a další Th2 cytokiny. Tyto cytokiny řídí zánětlivý proces produkci IgE proti uvedeným alergenům, buněčnou infiltraci sliznic a aktivaci plazmatických buněk, mastocytů a eozinofilů.

U pacienta, který byl jednou senzibilizovaný, se proti uvedeným alergenům při následné reexpozici spouští kaskáda dějů a příčin, které ústí v příznaky alergické rýmy. Odpověď může být rozdělena do dvou fází: 1. okamžitá nebo časná fáze odpovědi a 2. pozdní fáze odpovědi.

Časná fáze odpovědi vzniká již v prvních minutách expozice alergenem a dává vzniknout ve stejné

době klinickým příznakům. Mastocyty s navázanými specifickými protilátkami IgE izotypu prochází epitelem sliznic, rozlišují alergen uložený na sliznicích a degranulují.

- Degranulací se uvolňují mediátory jako histamin, tryptáza (specifický marker mastocytů), chymáza (produkt mastocytů pojivové tkáně), kininogenáza (generuje bradykinin), heparin a další enzymy.
- Dále potom mastocyty produkují některé silné zánětlivé mediátory *de novo* (tzn. nepreformované a neuskladněné v mastocytech do zásoby), jako prostaglandin D₂ a sulfidopeptidilové leukotrieny LTC₄, LTD₄ a LTE₄. Tyto dilatují cévy a způsobují edém sliznic s rhinorheou, která je pro alergickou rhinitis charakteristická. Sekrece žlázových mukoglykokonjugátů a antimikrobiálních složek i vazodilatace způsobují naplnění sinusoidů a tím kongesci nosních vzduchových cest.

Pozdní fáze odpovědi. Vzniká za 4–8 hodin od prvního kontaktu s alergenem. **Mediátory, uvolňované z mastocytů** během časně fáze odpovědi, působí na postkapilární endotelové buňky a podněcují v nich expresi vaskulárních adhezních molekul a E-selektinu, které usnadňují adhezi cirkulujících leukocytů k endotelu. Cytokiny s chemoatraktivní funkcí, jako je IL-5, podněcují infiltraci sliznic eozinofily, neutrofily, bazofily, T lymfocyty a makrofágy. Během 4–8 hodin po expozici alergenům se tyto buňky aktivují a uvolňují zánětlivé mediátory, které obratem reaktivují mnoho prozánětlivých reakcí okamžité odpovědi. Tento pohyb buněk je nazván odpověď

Tabulka 1. Příznaky a diagnostika alergické rýmy (1, 6, 7)**Základní příznaky**

svědění v nose a okolí: patro, Eustachova trubice, uši, oči
 kýčání
 sekrece z nosu
 nosní kongesce a obstrukce
 dýchání otevřenými ústy
 postnasal drip syndrom

Přidružené příznaky a komplikace

oční: svědění, slzení, pocit cizího tělesa, otok
 ušní: svědění, zaléhání, nedoslýchavost, otalgie, insu-
 ficience tuby
 nosní: zhoršení až ztráta čichu, nosní polypy
 chuť: porucha chuti
 VDN: sinusitida, tlak, bolest, syndrom zatékání hlenů, ka-
 šel
 dolní dýchací cesty: astma bronchiale
 opakované pokusy o „čištění krku“ se zvukovými proje-
 vy
 opakované virové infekce dýchacích cest

Chování, psychika, rysy kvality života

chrápání a spánkové poruchy dýchání, spánková apnoe
 hlučné, obstrukční dýchání, funění, rinolalie
 projevy svědění, alergický pozdrav, potahování nosem
 bolesti hlavy, únava, poruchy spánku, malátnost
 snížený školní výkon a sebehodnocení
 plachost a bojácnost, častější je i deprese a úzkost

Anamnéza

atopická onemocnění u pacienta nebo v příbuzenstvu
 I. stupně

pozdní fáze zánětlivé odpovědi. Klinicky nemusí být odlišitelná od okamžité fáze odpovědi, ale ve vyhra-
 něných případech má zde tendenci převládat kon-
 gesce. **Mediátory eozinofilů**, jako je hlavní bazický
 protein (MBP), eozinofilní kationický protein (ECP)
 a leukotrieny, mají tendenci k poškozování epitelu,
 které vede ke klinickému a histologickému obrazu
 chronického alergického onemocnění. Subpopulace
 T pomocných lymfocytů sdružuje chronickou zánětlí-
 vou odpověď na alergen. **Th2 lymfocyty** podněcují
 alergickou odpověď uvolňováním IL-3, IL-4 a IL-5
 a dalších cytokinů, které mají přímý vliv na produk-
 ci IgE, stejně jako faktory umožňující chemoatrakci
 eozinofilů a jejich přežívání ve tkáních. Usnadňují
 i přitahování mastocytů. Cytokiny uvolňované Th2
 lymfocyty dosahují krevní cirkulací také hypothala-
 mu a způsobují únavu, malátnost, dráždivost a neu-
 rokognitivní poruchy, které jsou u pacientů s alergi-
 kou rýmou běžně pociťovány. Cytokiny, které jsou
 produkovány během pozdní fáze alergické odpově-
 di, mohou být redukovány **glukokortikoidy**.

Priming. Pokud je jedinec provokován intranazál-
 ní expozicí alergeny opakovaně, množství alergenu,
 které je nezbytné pro navození okamžité odpovědi,
 klesá. Tento jev zapřičiňuje priming – „předaktivace“
 buněk s imunitní funkcí se změnou produkce cytokinů

(Ferenčík) a influx zánětlivých buněk. Klinický význam
 je velký také z toho důvodu, že odpověď na jeden
 alergen usnadňuje odpověď na alergen jiný. Priming
 tak vede k rozšiřování senzibilizace a zvýšené reak-
 tivitě celých dýchacích cest. Objasňuje význam sta-
 novení celého spektra alergenů u pacienta a nutnost
 zabráňovat tomuto procesu jejich eliminací, stejně
 jako **profylaktickou a protizánětlivou léčbou**.

Riziko alergické rýmy

Rodinná anamnéza. Jedinci s pozitivní rodin-
 nou anamnézou na atopické onemocnění mají pod-
 statně vyšší riziko alergické rýmy než jedinci s RA
 negativní.

Věk a RA při začátku onemocnění: Děti s obou-
 stranně pozitivní rodinnou anamnézou mají většinou
 první symptomy před pubertou, častý je výskyt již ve
 čtyřech letech života (4 % populace). Naproti tomu
 děti s alergickou zátěží ze strany jednoho rodiče ne-
 bo bez zátěže mají tendenci k pozdějšímu začátku
 alergické rýmy, který je v tomto případě častější až
 po 6 letech života (10). Začátek alergické rýmy před
 2 lety života je vzácný, každý pátý případ alergické
 rhinitis však začíná symptomy mezi 2 a 3 lety života,
 40 % vyvíjí symptomy do 6 let života (10). U 80 %
 nemocných se AR vyvíjí před 20. rokem života,

nejčastěji mezi 8–11 lety. V dospívání začíná 30% onemocnění alergickou rýmou.

Jedinci narození před pylovou sezonou nebo při ní mají větší riziko pylové alergie z důvodu časné expozice pylovým alergenům.

Expozice bytovým alergenům je výrazným rizikovým faktorem alergické rýmy. Jde zejména o roztoče bytového prachu a plísň (13).

Vysoké hladiny sérového IgE a pozitivní kožní prick testy zvyšují riziko AR.

Klinický obraz a průběh

Zánět a obstrukce nosních průduchů a dutin s sebou přináší narušení jejich základních funkcí. Jsou to vedení vzduchu, jeho zvlhčování, ohřívání a čištění, čich, hlasová rezonance a iniciální antimikrobiální obranné mechanismy. Z jejich poruchy a imunitní dysregulace vyplývají příznaky AR (tabulka 1).

Atopický pochod.

Komorbidity alergické rýmy

Problémy z alergické rýmy nejsou pouze symptomy a jejich přímé důsledky, které vedou ke zhoršené kvalitě života. Alergický zánět se často neomezuje jenom na nosní sliznici, bývají s ním spojeny i četné komorbidity. Alergická rýma náleží do skupiny atopických onemocnění. Podle konsenzů EPAAC a WAO patří mezi tyto nemoci atopický ekzém a následující stavy, pokud jsou u pacienta spojeny s IgE mediovanou reakcí: potravinové alergie s projevy gastrointestinálními, alergická kopřivka, průduškové astma, alergická rhinitis, lékové alergie, alergie na hmyz a alergické anafylaxe (8). Jsou seřazeny chronologicky podle průměrného věku při jejich začátku, v uvedeném pořadí se často přidávají nebo mění. Tato časová souslednost se nazývá atopický pochod. Na jeho počátku je nejčastěji atopický ekzém a potravinové alergie, přicházející často již v prvních měsících života. Vrchol výskytu je např. u ekzému asi v 1 roce života, potom jeho výskyt prudce ubývá.

Průduškové astma. Nosní a bronchiální sliznice mají mnoho podobností. Hlavní rozdíly mezi nimi jsou dány svalovinou bronchů a mohutnými vaskulárními pleteněmi nosní sliznice. Epidemiologické studie prokázaly, že astma a alergická rýma se často vyskytují společně. Většina pacientů s alergickým astmatem má v OA nebo aktuálně alergickou rýmu a až 30% pacientů s perzistentní rýmou má nebo bude mít astma (GINA 2007). Jejich rizikové faktory jsou společné. Mezi oběma nemocemi je také silný vztah patofyziologický. Mnoho pacientů s alergickou rhinitis má nespecifickou bronchiální hyperreaktivitu. Spirometrické vyšetření včetně bronchodilatačního, případně bronchokonstrikčního testu by proto mělo být provedeno každému pacientovi s alergickou rýmou.

Tabulka 2. Speciální diagnostika alergické rýmy

kožní alergenové testy
alergen specifické IgE protilátky
přední a zadní rhinoskopie, rhinoendoskopie
nosní provokační testy (nejlépe s rhinomanometrií)
rtg VDN, CT VDN

Tabulka 3. Klasifikace alergické rhinitis podle ARIA 2007

1. Intermitentní rýma:
symptomy přítomny méně než 4 dny v týdnu a/nebo méně než čtyři následující týdny po sobě

2. Perzistentní rýma:
symptomy přítomny častěji než 4 dny v týdnu a současně déle než 4 týdny po sobě

3. Lehká rhinitis splňuje všechna kritéria:
normální spánek
normální denní aktivita, odpočinek a sport, normální průběh školní činnosti, přítomné symptomy nejsou obtěžující

4. Středně těžká nebo těžká rhinitis – splňuje jedno nebo více kritérií:
poruchy spánku
narušení denních aktivit, odpočinku a/nebo sportu
problémy ve škole
přítomnost obtěžujících symptomů

Ostatní komorbidity. Patří mezi ně infekční rhinosinusitis a různé varianty conjunctivitis i keratitis. Také nosní polypóza může úzce s alergickou rýmou souviset. Vztahy k otitis media jsou také zřejmé.

Alergické onemocnění se dnes považuje za nemoc systémovou, jak dosvědčují např. abnormální nálezy leukopoézy v kostní dřeni atopiků.

Diagnostika

Alergickou rýmu v předškolním a batolecím věku není snadné diagnostikovat, dítě nedostatečně verbalizuje svoje potíže. Mnoho malých dětí zůstává proto nediodiagnostikováno. Navíc je původ objektivních symptomů často nejasný pro souběžné projevy infekční rhinitis. Prvními projevy budoucího atopického onemocnění přitom mohou být právě opakované virové infekce horních dýchacích cest. Jediným symptomem AR může být také nosní obstrukce se všemi důsledky: dýchání otevřenými ústy, okorálé rty, nosní hlas, časté chrápání, postnasal drip s kašlem. Zvětšená nosní mandle může být jenom dalším současným nálezem. U některých dětí jsou výrazné celkové příznaky: únava, iritabilita, nechutenství, psychické problémy. Příznaky jako rinorrhea a kýchání nemusí být přitom vyjádřeny. Vedle uvedených se mohou vyskytovat ještě další početné symptomy (tabulka 1).

Zásadou by však mělo být, že příznaky rýmy trvající déle než 4 týdny by měly být vyšetřeny na jiné příčiny než infekční. Pro diagnostiku alergické rýmy je nutná kvalitní anamnéza s pečlivým fyzikálním vyšetřením. Na stanovení specifické diagnózy závisí léčebný postup, u chronické rýmy je proto většinou indikováno alergologické a otorinolaryngologické vyšetření, nejlépe s rhinoendoskopií (tabulka 2).

Kauzální diagnóza a léčba. Prick testy na alergie je možné provádět v jakémkoli věku, stejně

Tabulka 4. Léčba alergické rhinitis LTRA = antagonisti leukotrienu

Lehká intermitentní AR
(Léčba není řazena podle preference)
orální antihistaminika
nebo intranazální antihistaminika
nebo LTRA

Středně těžká nebo těžká intermitentní AR
Lehká perzistentní AR
(Léčba není řazena podle preference)
antihistaminika orální
a/nebo antihistaminika nazální
a/nebo dekonjestiva (sporadicky)
a/nebo intranazální kortikosteroidy
a/nebo LTRA
(nebo kromony)
Sledovat pacienta 2–4 týdny:
Při zlepšení: pokračovat další 1 měsíc
Při selhání léčby: revize dg. a léčby

Středně těžká nebo těžká perzistentní AR
(Pořadí podle preference)
intranazální kortikosteroidy
H1 antihistaminika
LTRA
přídavná lokální léčba
Sledovat pacienta po 2–4 týdny
Při zlepšení: pokračovat v léčbě další 1 měsíc
Při selhání léčby: prověřit diagnózu
compliance pacienta?
možnost infekce nebo dalších stavů
zvýšit dávky intranazálních kortikosteroidů
při svědění v nosu a kýchání přidat antihistaminikum
při rinorrhea přidat ipratropium
při obstrukci nosu dekonjestivum, ORL vyšetření

jako vyšetření specifických IgE (tabulka 2). Kauzální diagnostika je nutná z důvodu racionální terapie, při zanedbání léčby hrozí větší riziko komplikací, které mohou být závažnějšího stupně. V případě alergické rýmy jsou doporučena odlišná specifická opatření v životním prostředí. Důležitá je specifická alergenová imunoterapie. Interpretace kožních testů a specifických IgE je často obtížná. Nejde jen o kauzalitu vztahu hypersenzitivity a nemoci, konfuze může být způsobena i různou laboratorní technikou a odlišnými metodikami při vyšetření specifických IgE. Také hodnocení prick testů u malých dětí může být problémem, pozitivní reakce nejsou tak výrazné jako u dospělých. Nestanovení diagnózy alergie vede ke ztrátě času při závodu s vývojem onemocnění a k opoždění v zahájení kauzální léčby. Falešně pozitivní výsledky zase často vedou k doporučení zbytečných nákladných a komplikovaných opatření, někdy na celý život. Vyšetření **nosní cytologie** může být velmi užitečné.

Klasifikace alergické rýmy

Klasicky se alergická rýma dělí na na sezonní a perenniální (celoroční). Příznaky **sezonní AR** přicházejí nejčastěji v době hojnějšího výskytu alergenů v ovzduší (pyly, venkovní plísň), převažuje rinorrhea, svědění a kýchání. Objevuje se i nosní kongesce, ale obvykle není tak závažného stupně jako u rýmy celoroční. **Perenniální rhinitis** je definována dobou trvání 9 měsíců v roce a více. V závislosti na spektru

alergenů může přicházet i rýma **celoroční se sezonní exacerbací**. Toto dělení neodpovídá současnému dělení ARIA 2007, které vzniklo ve vazbě k doporučené léčbě s cílem včasné diagnózy i terapie.

- A) Z hlediska průběhu konsenzus ARIA dělí alergickou rýmu na intermitentní a perzistentní, definovanou příznaky častějšími než čtyři dny v týdnu a současně trvajícími déle než 4 týdny po sobě. Není-li jeden z požadavků splněn, jde o rýmu intermitentní (tabulka 3).
- B) Z hlediska tíže projevů se dělí alergická rýma na lehkou, střední a těžkou (tabulka 3).

Léčba alergické rhinitis

Poznatky o zánětlivé příčině a klasifikace AR podle ARIA se staly východiskem pro léčbu. Obecný přístup k léčbě alergických onemocnění se nemění ani pro alergickou rýmu. Na prvním místě je doporučena eliminace alergenů a iritancií. K prevenci potíží je zaměřena i druhá skupina opatření – specifická alergenová imunoterapie (SIT). Pokud odstranění alergenů a iritancií není možné a spolu s SIT nevede k plnému léčebnému úspěchu, jako třetí bod tripartitního pojetí léčby je doporučena farmakoterapie (13).

Podle ARIA 2007 se farmakoterapie AR u dětí podstatně neliší od léčby u dospělých, je však nutné

přihlížet ke zvláštnostem účinků farmak v dětství a nežádoucím účinkům (1). U většiny dětí s AR, s výjimkou těžkého stupně, je lékem první volby antihistaminikum v orální nebo intranazální formě. V případě léčebného neúspěchu se doporučuje zvážit nosní kortikosteroid, ještě předtím je však možné zkusit kombinaci antihistaminika s kromany, montelukastem event. ipratropií. **Při polinóze a současném astmatu u všech skupin tíže AR doporučuje nová ARIA antagonistu leukotrienů (LTRA) montelukast.** U větších dětí se léčba indikuje na základě klasifikace podle průběhu a tíže (ARIA, tabulka 4). Malé děti vyžadují konzilia specialistů, specifický přístup a přizpůsobení farmakoterapie věku. **I. Odstranění alergenů a iritancií z prostředí** je prvořadým a logickým požadavkem.

Jako nejvýznamnější alergen se jeví alergeny roztočů bytového prachu. Vzhledem ke vlastnostem roztočů opatření proti nim nemohou být účinná, pokud nezahrnují používání mikrovláknových povlaků lůžka, nepropustných pro alergeny (Pristine – USA, dovozce Stopalergie – ČR). Environmentální opatření byla v Pediatrii pro praxi již popsána (17).

II. Specifická alergenová imunoterapie (SIT). Subkutánní SIT nebývá doporučována u dětí mladších než 5 let. Sublinguální imunoterapie (SLIT) je

i v předškolním věku považována za bezpečnou, účinnost by však měla být ještě dále prověřována u léčby AR i prevenci astmatu. Problémem je dodržování správné techniky aplikace, proto je SLIT také vhodná až kolem 5 let života. Specifickou imunoterapii indikuje alergolog.

III. Farmakoterapie se zahajuje při neúčinnosti opatření proti alergenům a iritanciím. Podle Cochrane revue nejsou důkazy o účinnosti farmakoterapie u dětí. Z praktických zkušeností je však vysoká účinnost léků zřejmá. Jejich indikace i účinky jsou pestré (tabulka 5, 6).

Antihistaminika. Antagonisté H1 receptorů jsou základem léčby AR u dětí. **Orální a intranazální formy H1 antihistaminik** mají u lehkých forem většinou dostatečný účinek, nikoli však na léčbu nosní obstrukce, která vzniká převážně v důsledku pozdní fáze IgE mediované reakce, pro kterou blok H1 receptorů nemá význam. Antihistaminiky 2. generace jsou míněny přípravky s oslabenými nežádoucími účinky, které méně pronikají hematoencefalickou bariérou a jeví i mírný protizánětlivý účinek. Jako „3. generace“ se označují antihistaminika uvedená do praxe v posledních letech. Proti druhé generaci však zásadní přínos v léčbě AR neznamenaají. Kombinace orálních a intranazálních antihistaminik může mít synergický efekt.

Tabulka 5. Farmakoterapie alergické rýmy							
Skupina	Generikum	Přípravek	Léčebná účinnost	Nežádoucí účinnost (SPC) (u dospělých)	SPC: Povoleno od věku	SPC: Možnost aplikace Těhotné Kojící	Obvyklá frekvence podávání
H1 ANTIHISTAMINIKA P. O.							
1. generace	promethazine	Prothazine	++	+++ útlum, další	10 let	NE NE	2–3x denně
	dosulepin	Dithiaden		u 10–15% útlum, další	1 rok	NE NE	2–3x denně
	clemastin	Tavegyl	++	++ útlum, další	6 let	NE, ANO NE	2x denně
	dimetinden	Fenistil	++	++ útlum, další	1 měsíc	NE, ANO NE	3x denně
	ketotifen	Zaditen, Ketotifen...	++	+ útlum, cefalgie	6 měsíců	NE NE	2x denně
	cyproheptadin	Peritol	++	+++ útlum, další	6 let	NE NE	2x denně
2. generace	loratadine	Claritine, Flonidan...	++	u 1 % únava	2 roky	NE NE	1x denně
	cetirizine	Zyrtec, Zodac...	++	u 9,6 % ospalost, další	1 rok	NE NE	do 6 r. 2x denně
3. generace	desloratadine	Aerius	++	u 1,2 % únava	1 rok	NE NE	1x denně
	levocetirizine	Xyzal	++	u 8,61 % ospalost, další	2 roky	opatrnost	do 6 r. 2x denně
H1 ANTIHISTAMINIKA S LOKÁLNÍ APLIKACÍ							
nosní forma	levocabastine	Livostine	++	lokální	6 let i méně	NE, ANO NE	2x denně
	azelastine	Allergodil	++	lokální	6 let	ne v 1. trim. NE	2x denně
oční forma	ketotifen	Zaditen oční gtt		lokální, vzácně sedace	12 let	NE NE	2x denně
	levocabastine	Livostine	++	lokální	6 let i méně	NE, ANO ANO	2x denně
	azelastine	Allergodil	++	lokální	4 roky	NE, ANO NE, ANO	2x denně
	olopatadine	Opatanol	++	lokální, cefalgie	3 roky	NE, ANO ANO	2x denně
KROMONY A STABILIZÁTORY MASTOCYTŮ							
nosní forma	kromoglykát	Allergocrom...	+	lokální, cefalgie	6 let	NE, ANO NE, ANO	4x denně
oční forma	kromoglykát	Allergocrom...	+	lokální	6 let i méně	NE NE, ANO	4x denně
	lodoxamide	Alomide	+	lokální, cefalgie	4 roky	NE, ANO opatrnost	4x denně
	spaglumát	Naaxia	+	lokální	2 roky	NE, ANO NE, ANO	4x denně
ANTILEUKOTRIENY							
p.o.	montelukast	Singulaire	++	0	3 roky	NE, ANO opatrně	1x denně
INTRANAZÁLNÍ KORTIKOSTEROIDY							
1. generace	beklo methason	Nasobec, Beclomet...	+++	+	6 let	1. trim. NE zvážit	2–4x denně
2. generace	budesonid	Rhinocort, Tafen	+++	+	6 let	ANO NE	1–2x denně
	flutikason	Flixonase, Nasofan...	+++	+	4 roky	NE, ANO NE, ANO	1–2x denně
	mometason	Nasonex	+++	+	6 let	NE, ANO NE, ANO	1x denně

Pokud je použitelnost léku v těhotenství označena slovy NE, ANO – odpovídá to dvojsmyslnému vyjádření SPC a/nebo indikaci jenom z výjimečných důvodů.

cetirizine: Aleride, Analergin, Cerex, Cetirizine, Letizene, Reactine, Zodac, Zyrtec

loratadine: Claritine, Flonidan, Loranol, Loratadine,

beclomethasone nosní: Beclomet nasal, Beconase, Nasobec

fluticasone nosní: Alergonase, Flixonase, Nasofan

Intranazální kromony. Tyto stabilizátory mastocytů jeví spíše účinnost na rinorrheu, svědění a kýchání u sezonní alergické rýmy. Tato léčba je velmi bezpečná, a proto vhodná k použití u malých dětí, problémem je potřeba časté aplikace pro krátkodobý účinek.

Antileukotrieny jsou pro děti zastoupeny montelukastem, který zlepšuje symptomy AR, studie byla provedena u polinózy. Protože léčí i průduškové astma, jeho indikace při současné AR a astmatu je velmi vhodná. Nežádoucí účinky nebyly u dětí zaznamenány.

Intranazální kortikosteroidy (INS). Jestliže nesteroidní léky nejsou v léčbě alergické rýmy dostatečně účinné, jsou indikovány **intranazální kortikosteroidy**. Jde o nejúčinnější doporučenou léčbu AR, která často zlepšuje i výraznější nosní obstrukci. INS mají protizánětlivý účinek, zamezují influxu zánětlivých buněk a inhibují uvolňování mediátorů. Účinek nastupuje často už během několika hodin po

podání na všechny symptomy AR, používají se však k pravidelné preventivní léčbě. V otázce nežádoucích účinků INS při léčbě AR není zatím jednoty. Podle vrcholných amerických institucí AAAAI, ACAA a FDA i expertů z dalších zemí je však s nimi nutné počítat.

Systémová kortikoterapie není v dětském věku doporučitelná, snad jenom ve výjimečných indikacích a krátkodobě. Zcela nevhodné jsou kortikosteroidy s depotní, injekční aplikací.

Nosní dekongestiva. U těžko ovlivnitelných forem je možné krátkodobé použití **nosních dekongestiv**, které jsou však pro déletrvající užívání kontraindikované. Při aplikaci delší než 10 dní hrozí tachyfyaxe, rebound fenomén a rhinitis medicamentosa s obstrukcí.

U očních komplikací se přidávají antihistaminika, kromony nebo sympatomimetika v oční formě. Nitrooční aplikaci kortikosteroidů indikuje oftalmolog.

Kombinace farmak k léčbě AR může mít rozličný efekt. Závisí i na tom, zda se doplňuje antialergic-

ký účinek s protizánětlivým, případně zda se kombinují léky s účinky na různé symptomy (7). Nejsmysluplnější je kombinace nosního steroidu s orálním či lokálním H1 antihistaminikem nebo kombinace orálního a lokálního antihistaminika (tabulka 7).

Nežádoucí účinky farmakoterapie

a) Antihistaminika

Užívání antihistaminik první generace bývá častěji spojeno s nežádoucími účinky. Jde o útlum CNS, zejména ospalost, snížení kognitivních funkcí a anticholinergickou aktivitu. U malých dětí bývá zvýšený neklid a iritabilita. Pro dlouhodobé užívání v samotné indikaci alergické rýmy nejsou proto vhodné. Mezi antihistaminiky druhé a třetí generace je třeba rozlišovat v četnosti a intenzitě tlumivého účinku. Podle souhrnu údajů o přípravku (SPC) se u cetirizinu (Zyrtec, Zodac atd.) ospalost vyskytuje u 9,63 % jedinců, nejčastěji je mírného až středního stupně. Mírný průnik do CNS může u cetirizinu způsobit také únavu, závratě

a bolesti hlavy, ojediněle anticholinergní účinky. U levocetirizinu (Xyzal) se ospalost, únava a slabost vyskytují v 8,1 %. Signifikantně převyšují, stejně jako u cetirizinu, účinky placeba. Uvedené tlumivé účinky nemusí být u dětí na první pohled zřejmé, ale mohou mít nepříznivý vliv na jejich psychický vývoj. Proto dlouhodobá aplikace (levo)cetirizinu dětem je méně vhodná, stejně jako krátkodobá při činnostech, vyžadujících plnou bdělost a koncentraci. Naproti tomu loratadine a desloratadine (Claritine, Alerius) tlumení CNS způsobují řádově až 10× méně než předchozí antihistaminika, do CNS neprostupují (SPC). Dále může být vyvozeno z údajů SPC, že i pro činnosti vyžadující soustředění je z antihistaminik nejvhodnější Alerius. Tyto údaje potvrzuje i klinická praxe. SPC někdy nepovoluje použití léků u těhotných a kojících žen, pokud nebyly provedeny klinické zkoušky. Jindy je taková aplikace povolena s dodatkem, že očekávaný prospěch má převýšit riziko léčby. Z předchozího textu SPC však často současně vyplývá, že riziko, potřebné pro tuto bilanci, není definováno. Naproti tomu, zejména u některých podobných preparátů, je aplikace těhotným a kojícím povolena pouze s vážným požadavkem „opatrnosti“. Jako norma zde SPC objektivně nevyhovuje, a to přes známý právní dopad a nutnost respektování těchto údajů.

b) Kortikosteroidy k nosní aplikaci

Systémové účinky kortikosteroidů s intranazální aplikací

Intranazální kortikosteroidy (INS) se běžně považují za léky, které jsou v doporučeném dávkování účinné a bezpečné. Podrobnosti o jejich aplikaci i lokální účinky INS popsal Vokurka (23). Intranazálně aplikované kortikosteroidy se však také dostávají do krevního oběhu bohatě vaskularizovanou nosní sliznicí nebo v různé míře i po spolýkání cestou v. portae. Systémová dostupnost byla např. u beklometasonu stanovena na 44 % intranazálně stanovené dávky, u budesonidu 34 %, ale také až 100 % (5). Potom záleží na dávce, dávkovacím schématu a zejména na senzitivě pacienta, zda může dojít i k systémovým nežádoucím účinkům. Jde zejména o růstové zpomalení, supresi nadledvinek a Cushingův syndrom. Vzácně byly zjištěny i oční a neuropsychické poruchy, publikovány byly i změny kostního metabolismu a imunitních funkcí (16). Klinická významnost uvedených nálezů byla u INS jednoznačně prokázána jenom v ojedinělých případech. Riziko stoupá u pacientů se současně aplikovanými jinými formami lokálních kortikosteroidů (16).

Nadledviny

Bazální produkce kortizolu nebyla v některých studiích s INS prokázána (2, 24). Analýzy jejich významu se navzájem liší.

Tabulka 6. Účinek léčby na symptomy alergické rýmy

	kýchání	rhinorrhea	nosní obstrukce	svědění nosu	oční symptomy
H1-antihistaminika					
orální	++	++	+	+++	++
nosní	++	++	+	++	0
oční	0	0	0	0	+++
kortikosteroidy					
nosní	+++	+++	+++	++	++
antileukotrieny	++	++	++	++	++
kromony					
nosní	+	+	+	+	0
oční	0	0	0	0	+
anticholinergika	0	++	0	0	0

Tabulka 7. Kombinace léků při alergické rinitis a možný léčebný přínos (7)

PŘIDANÉ FARMAKUM	lok. AH	p. o. AH	INS	p. o. KS	krom.	dekon.
DOSAVADNÍ LÉČBA						
lokální antihistaminikum* (lok. AH)		+	++	–	–	+
orální antihistaminikum (p. o. AH)	+		++	+	+	+
nosní kortikosteroid (INS)	++	++		+	–	+
perorální kortikosteroid (p. o. KS)	–	+	–		–	–
kromoglykan (krom)	–	+	–	–		–
dekongestivum** (dekon)	+	+	+	–	–	

* Vzájemná kombinace očních a nosních antihistaminik je racionální
 ** Dekongestiva sama nejsou primárně k léčbě alergické rýmy určena
 lok. AH = lokální antihistaminikum (do nosu, do očí)
 – až ++ = míra možného léčebného přínosu kombinace

Wilson prokázal po intranazální aplikaci doporučené dávky **flutikasonu** supresi odpadu volného kortizolu v moči o 43 %. K této statisticky významné systémové reakci došlo po čtyřdenní aplikaci 2 dávek po 50 µg FP do každého nosního průduchu 1× denně (25). V precizní studii je obzvláště markantní i velká individuální variabilita hodnot u jedinců léčených flutikasonem. **Pro praxi má mimořádný význam zjištění, že někteří pacienti měli i hodnoty výrazně patologické, hluboko pod 10 nmol/l, u dvou pacientů se odpad volného kortizolu blížil k nule.**

Skoner dospěl stejným vyšetřením k podobnému závěru jako Wilson. V jeho studii flutikason při intranazální dávce 220 µg denně způsobil signifikantně větší pokles kortizolu v moči ve srovnání se 110 a 220 µg triamcinolonu (22).

Wihl ve své studii zjistil, že beklometason (BDP) a budesonid (BUD) způsobily v intranazálně aplikovaných dávkách 200–800 µg denně snížení exkrece volného kortizolu v moči různého stupně (24).

Knutsson sledoval kortizolemii a odpad volného kortizolu v moči za 24 hodin u zdravých jedinců. První týden byl intranazálně aplikován vodný roztok flutikasonu 1× denně v dávce 200 µg případně budesonid 400 µg, druhý týden byla dávka dvojnásobně zvýšena – na 2× denně 200 µg FP nebo 2× denně 400 µg BUD. Za první týden došlo po medikaci 200 µg FP v průměru k 37 % supresi kortizolemie. Nález byl statisticky vysoce signifikantní ($p < 0,0001$). V případě exkrece kortizolu v moči vzniknul vysoce signifikantní pokles ($p < 0,001$) po dvou týdnech aplikace (12).

Adrenální suprese u pacientů s INS neznámá nutně účinek klinicky významný. Po déletrvajícím léčbě INS je však třeba s možností latentního průběhu chronické insuficience nadledvin počítat. Navíc, klinický dopad skutečnosti, kdy část endogenního kortizolu v krvi je nahrazena syntetickým kortikosteroidem s odlišnými vlastnostmi, nelze odhadnout. I z těchto důvodů má být léčba INS podložena řádně stanovenou diagnózou.

Tělesný růst

Patofyziologické údaje o interferenci INS s růstem se podstatně neliší od problematiky inhalačních kortikosteroidů (15). Také zde je možné nalézt rozdílné závěry různých studií. Murphy nezjistil statisticky významnou poruchu růstu u prepupertálních dětí po 1 roce léčby INS budesonidem 64 µg 1× denně (14). Vedle studií s negativními výsledky ovlivnění růstu INS však existují i studie se závěrem pozitivním.

Beklometason. V intranazálním dávkování 2× denně 168 µg způsobil BDP ve studii Skonera statisticky i klinicky významnou poruchu růstu za jeden rok aplikace (21). Statisticky významný pokles růstu po 1 roce intranazální aplikace 336 µg beklometasonu denně byl také zjištěn ve studii Rachafelského (19). V této dvojité zaslepené studii bylo vyšetřením 100 dětí zjištěno signifikantní zpomalení růstu 5,0 vs. 5,9 cm ($p < 0,01$).

Budesonid. Podle klasických publikací Woherse a Pedersen se udává, že intranazálně aplikovaný budesonid v dávce 2×200 µg denně způsobuje signifikantní depresi krátkodobého růstu.

Šlo téměř o zástavu růstu dolních končetin (26). Před zahájením studie byl růst 0,59 mm/týden, během aplikace BUD došlo ke zpomalení na 0,05 mm za týden (26). Nosem aplikovaný budesonid tak ve studii způsobil významně větší zástavu růstu než jednorázová dávka 60 mg injekčního metylprednisolonu.

Na **definitivní vzrůst** byla zaměřena studie Van Bevera. Vyšetření dospělí pacienti byli v dětství léčeni pro alergickou rýmu, astma nebo obojí. Byly porovnány výsledky rozdílu vzrůstu dosaženého minus předpokládaného ve skupinách jedinců bez lokálních steroidů, s inhalačními steroidy, s nosními steroidy a s kombinací inhalačních a nosních steroidů. Skupina s kombinací INS + IKS (n = 32) měla při porovnání s ostatními skupinami (n = 53) index výrazně nižší, při hranici statistické signifikance (p = 0,07) (3).

Sledování růstové rychlosti patří mezi základní vyšetření u všech chronicky nemocných dětí (15). Zpomalení růstové rychlosti musí být pečlivě sledováno. K posouzení dlouhodobého účinku léčby INS na růst nejsou prospektivní studie, ani možnost „catch up“ urychlení růstu po ukončení léčby nebyla u INS zjišťována (6).

Těžké poruchy u dětí při léčbě intranazálními kortikosteroidy

Perry publikoval sestavu devíti pacientů dětského věku se závažnými stavy, spojenými s léčbou kortikosteroidy s nosní aplikací. Všichni jevíli laboratorní nálezy, příznačné pro závažnou poruchu funkce nadledvin. Čtyři z nich měli nález odpovídající Cushingovu syndromu a tři děti měly selhání růstu. Čtyři ze sestavy pacientů měli jako jedinou diagnózu alergickou rýmu, alergické astma nebo obojí. Zbýlých pět navštěvovalo speciální ambulance pro dysmorfický syndrom, a bylo proto obtížné určit podíl nosních steroidů na poruše růstu. Děti byly léčeny nosními formami betamethasone, budesonide, beclomethasone a flunisolid, v některých případech v kombinaci s inhalační formou kortikosteroidů. Dávkování bylo různé, v rozmezí doporučených i vysokých dávek (18).

Konsenzus o intranazálních kortikosteroidech

Americké instituce AAAAI a ACAAI i experti z dalších zemí doporučují ponechat preskripci nosních kortikosteroidů pouze pod přímým vlivem lékaře a nezařazovat tyto léky mezi volně prodejné (7). FDA aktuálně upozorňuje na možnost negativního ovlivnění funkce nadledvinek a růstu (12). V ČR byl naproti tomu volný prodej intranazálního beklometasonu nečekaně schválen, a to i pro děti od 6 let, přestože ani ARIA ho dětem nedoporučuje.

Společný americký, kanadský, britský a švédský dokument (2005) posoudil možnost systémových účinků INS pod vedením endokrinologa Allena (9). Intranazální aplikace KS jeví i v nízkých dávkách potenciál k systémové absorpci a nepříznivým důsledkům. Závisí i na systémové dostupnosti různých steroidních molekul. Např. beklometason způsobil v aplikaci 2x denně signifikantní poruchu růstu. Obecně dávkování INS 1x denně (ráno) koreluje z endokrinologického aspektu lépe s přirozenou diurnální variabilitou kortizolu a mělo by být upřednostňováno. I v takovémto případě by však měl být sledovaný tělesný růst a event. testy funkce nadledvinek. Tato doporučení mají větší význam při současné aplikaci inhalačních kortikosteroidů, protože celková kortikosteroidní nálož je zde větší.

Stanovisko FDA 2005

Vrcholná instituce celosvětového významu Drugs Advisory Committee (FDA) v Bethesda provedla svojí endokrinologickou a pneumologickou sekci review všech dat o problému intranazálně aplikovaných kortikosteroidů. Závěrem a doporučením je varování před nebezpečím snížení růstové

rychlosti v souvislosti s aplikací intranazálních kortikosteroidů. Současně je doporučeno rutinní monitorování růstu u dětí s INS (6).

Společné stanovisko

AAAAI a ACAAI 2006

Na téma kortikosteroidů, aplikovaných intranazálně i jinými lokálními způsoby, byl v r. 2006 zveřejněn zásadní **dokument společného stanoviska** American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) a American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI). Tým pověřených odborníků **The Joint Task Force for AAAAI and ACAAI z r. 2006** potvrzuje možnost systémových účinků lokálně aplikovaných kortikosteroidů (4). Jejich postoj je založen na důkazech, že kortikosteroidy, aplikované jakoukoli cestou, včetně intranazální, mohou mít nepříznivé účinky na růst, kosti, nadledviny a oči. Tento závěr byl posílen skutečností, že uvedené nežádoucí účinky se mohou vyvíjet plíživě, a proto po mnoho let nemusí být patrné. Podle dokumentu riziko narůstá se současnou aplikací různých lokálních forem KS, zvyšujících jejich celkovou nálož, a dále pak individuálně kolísající citlivostí. Je zde také zdůrazněna skutečnost, že studie „prokazující“ neškodnost lokálně aplikovaných KS jsou založeny na průměrných datech a mohou mít individuální výjimky v prokázání nežádoucích účincích.

The International Guidelines Allergic Rhinitis and Its Impact on Astma (ARIA)

Zaujímá při srovnání s výše uvedenými dokumenty odlišný postoj. Možnost systémových účinků

INS se zde odmítá s tím, že u pacientů léčených INS se neobjevují. Monitorování nežádoucích účinků není doporučováno ani u vybraných pacientů s vysokým rizikem.

David A. Khan, stejně jako uvedené konsenzuální dokumenty, považuje ve své review za vhodné vypracovat zásady, doporučená vyšetření, podmínky a časové intervaly monitorování nežádoucích účinků u jedinců ohrožených. **Khan i výše uvedené konsenzuální zásady nedoporučují předat INS do volného prodeje mimo zdravotnická zařízení** (11).

Prevence alergické rýmy

Pro prevenci alergické rýmy platí pokyny v rámci projektu skupiny expertů WAO (Světové alergologické organizace) (8). Předcházení AR u pacienta již senzibilizovaného (sekundární prevence) nebo mírnění projevů AR u nemoci již vzniklé, tedy terciární prevence, spočívá v redukci alergenů a dalších škodlivin ze životního prostředí (8). V **sekundární prevenci** alergie a astmatu se dříve doporučovaná indikace antihistaminik neukázala jako prospěšná. Ve studii EPAAC se preventivní účinek Xyzalu neprokázal. Výsledky studie ETAC u Zyrtecu, původně vykládané jako pozitivní, se ukázaly po podrobné analýze nepřesvědčivé. Pozitivní preventivní vliv byl objektivně zjištěn pouze u ketotifenu. **Primární prevence** AR byla v Pediatrii pro praxi již popsána (17).

Rozhodujícím bodem v realizaci preventivních opatření je jejich **způsob provedení při redukci roztočů bytového prachu**. Je třeba se zbavit zastaralých návodů. Cílem je znemožnění inhalace jejich alergenů, převážná většina roztočových alergenů je inhalována z lůžka pacienta z minimální vzdálenosti

od obličeje při spánku. Denní porce roztočových alergenů inhalovaných z ovzduší a ostatních povrchů je zanedbatelná, proto nemohou být opatření na poli čističek vzduchu, bytových textilií, vzduchu a podlah účinná, pokud součástí intervence není ošetření matrace povlaky nepropustnými pro alergeny. Stejně tak polštáře a pokrývky musí být zabezpečeny buď stejnými povlaky anebo práním 1x za týden. Povlaky mají být schváleny atestem SZÚ. V ČR splňuje potřebné atesty materiál Pristine-Stopalergie. Nutná je také regulace teploty v ložnici a vlhkosti prostředí (17).

Závěr

Přes vysokou prevalenci alergické rýmy v dětské populaci zůstává toto onemocnění často nedignostikováno a tím i neléčeno. Stoupá tak riziko snížení kvality života dítěte i riziko komorbidit. V léčbě je doporučeno tripartitní pojetí – eliminace alergenů, specifická alergenová imunoterapie a farmakoterapie. Informace o nežádoucích účincích intranazálních kortikosteroidů by neměly odrazovat lékaře od správně indikované a dávkované léčby INS, ale vést k pravidelnému monitorování systémových účinků INS. Důsledná terapie AR snižuje výskyt komplikací.

MUDr. Jiří Novák

Dětské oddělení a alergologie a klinická imunologie, Litomyšlská nemocnice, a. s.

9. května, 570 01 Litomyšl

e-mail: novak.okia@quick.cz

Literatura

1. ARIA update. In collaboration with GA2LEN and AllerGen. 2007. www.whiar.org.
2. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids, new developments. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: S1–S53.
3. Van Bever HP, Desager KN, Lijssens N et al. Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height? Pediatr Pulmonol 1999; 27: 367–375.
4. Bielory L, Blaiss M, Fineman MS, Ledford DK, Lieberman P, Simons FER, Skoner D. Position statement. Concerns about intranasal corticosteroids for over-the-counter use: position statement of the Joint Task Force for the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol 2006; 96: 514–524.
5. Delay-Yates PT, Price AC, Sisson JR et al. Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man. Br J Clin Pharmacol 2001; 51: 400–409.
6. FDA Division of Pulmonary Drug Products (1998). Class labeling for intranasal and orally inhaled corticosteroid containing drug products regarding the potential for growth suppression in children. U. S. Food and Drug Administration center for Drug Evaluation and Research Web site. Available at: www.fda.gov/cder/news/cs-label.htm. Accessed September 11, 2005.
7. Hrubisko M, Barta T. Manažment alergické nádchy/rinosinusitidy a jej komorbidit. 2007. Mediforum. Bratislava.
8. Johansson SGO, Haastela T. Prevention of allergy and allergic asthma. Basel: Karger. Chemical Immunology and Allergy. 2005.
9. Juniper EF, Stahl E, Doty RL et al. Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 390–412.
10. Kaliner MA et al. Current review of rhinitis. 2002. Current Medicine, Inc. Philadelphia.
11. Khan DA. Over-the-counter intranasal corticosteroids: empowering the patient or putting them in harm's way? Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 96: 506–508.
12. Knutsson U, Stierna P, Marcus C et al. Effects of intranasal glucocorticoids on endogenous glucocorticoid peripheral and central function. Journal of Endocrinology, 1996; 144: 301–310.
13. Leung DYM, Szeffer S et al. Pediatric allergy. 2003. Mosby. St. Louis.

14. Murphy K, Uryniak T, Simpson B et al. Growth velocity in children with perennial allergic rhinitis treated with budesonide aqueous nasal spray. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 96: 723–730.
15. Novák J. Bezpečnost inhalačních kortikosteroidů – část II. Inhalační kortikosteroidy, astma a růst. Alergie 2007; 9: 20–31.
16. Novák J. Bezpečnost inhalačních kortikosteroidů – část IV. Alergie 2007; 9: 251–258.
17. Novák J. Primární prevence alergie a astmatu. Pediatr. pro Praxi 2007; 3: 144–146.
18. Perry RJ, Findlay CA, Donaldson MDC. Cushing's syndrome, growth impairment, and occult adrenal suppression associated with intranasal steroids. Arch Dis Child 2005; 256–259.
19. Rachafelsky JS, Chervinsky P, Meltzer E et al. An evaluation of the effects of beclomethasone dipropionate aqueous spray (Vancenase AQ) on long term growth in children (abstract). J Allergy Clin Immunol 1998; 101: S236.
20. Seberová E. Alergická rýma. Praha: Maxdorf, 2006.
21. Skoner DP, Rachafelsky GS, Meltzer EO et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. Pediatrics 2000; 105: E22–E28.
22. Skoner DP, Gentile D, Angelini A et al. The effects of intranasal triamcinolone acetonide and intranasal fluticasone propionate on short term bone growth and HPA axis in children with allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90: 56–62.
23. Vokurka J. Kortikoidy u rinosinusitidy. Alergie 2007; 9, suppl. 2: 37–42.
24. Wihi JA, Andersson KE, Johansson SA. Systemic effects of two nasally administered glucocorticosteroids. Allergy 1997; 52: 620–626.
25. Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of repeated once daily dosing of three intranasal corticosteroids on basal and dynamic measures of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 470–474.
26. Wolthers OD, Pedersen S. Short-term growth in children with allergic rhinitis treated with oral antihistamine, depot and intranasal glucocorticosteroids. Acta Paediatr 1993; 82: 635–640.