

Ötven év után újrafelfedezett VÍRUSELLENES SZER

Dr. Endre László

Vasútegészségügyi Központ, Budapest

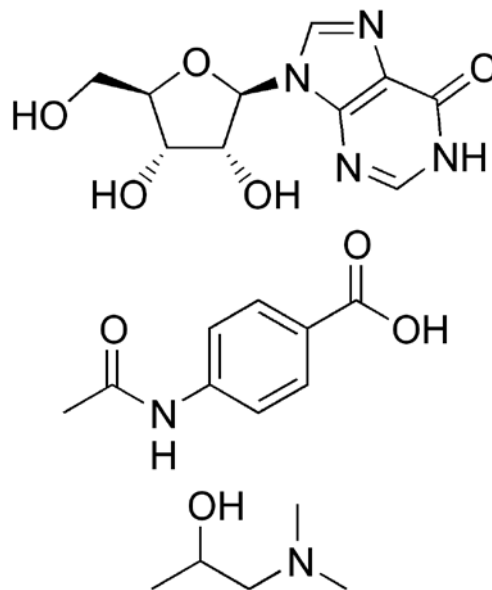
A veszélyes súlyos immundefektus (a továbbiakban: ID) szerencsére ritka állapot, de részleges immunihiány gyakran előfordul. Minden csecsemőnek és kisdednek a felnőttkorhoz képest kifejezetten alacsony az IgG-koncentrációja, de ugyanígy időskorban, hosszú ideig tartó nagy fizikai igénybevétel esetén (például élsportolóknál) vagy súlyos vírusfertőzés következtében részleges ID alakul ki. Az is köztudott, hogy a cinkhiány (ami a közel-keleti országokban népbetegség) minden esetben celluláris ID-t okoz¹.

Egy amerikai kutatócsoport jött rá arra, hogy az alkilamino-komplex és az inozin 3:1 arányú keveréke (ezt röviden inozin-pranobexnek nevezik, a továbbiakban: IP) immunserkentő és vírusellenes hatású². 1971-ben megtörtént a szer törzskönyvezése is³.

1970-ben és 1971-ben argentin gyermekgyógyászok vírusos eredetű légúti betegségben (influenza, bronchiolitis, rhinopharyngitis, herpangina, pneumonia) szenvedő 301 gyermeket (életkoruk 1 hónap és 12 év között volt) kezeltek vele. Az adag (a betegség súlyosságától függően) 20–100 mg/kg/nap volt és a kezelést 2–10 napig folytatták. Egyetlen esetben sem figyeltek meg intoleranciát vagy bármilyen mellékhatást. Megállapították, hogy az IP

lerövidíti a vírusos eredetű légúti betegségek időtartamát és jelentősen enyhíti a tünetek súlyosságát⁴⁻⁶.

A forgalomba hozatala óta eltelt 50 év alatt több száz közlemény jelent meg a különböző, vírusos eredetű betegségekben történő alkalmazásáról és az immunitásunkra gyakorolt hatásáról, de magyar nyelvű szakkikket csak



1. ábra: Az inozin-pranobex három komponensének kémiai szerkezete (fentről lefelé: inozin, acedoben és dimetilamino-izopropanol)

egyét találtam⁷. E tényeket figyelembe véve nagyon indokoltnak látszik magyar nyelvű összefoglalót írni erről a hatóanyagról.

Csak felsorolásszerűen ismertetem az állatkísérletekkel és humán vizsgálatokkal bizonyított immunológiai hatásait: növeli a CD3(T) lymphocyták számát, serkenti a természetes ölősejtek (natural killer=NK) aktivitását és a mononucleáris sejtek phagocytá aktivitását, a mitogén vagy antigén által aktivált sejtekben Th1-es választ vált ki (azaz növeli a TNF-alfa és IFN-gamma szekréciót), lymphoproliferatív választ indukál, növeli az IL-1 és IL-2 termelést, valamint az IL-2 receptor expresszióját, serkenti a T-lymphocyták T-cytotoxicus és T-helper sejtekké történő differenciálódását, a B lymphocyták plazmasejtekké történő átalakítását (ezáltal az immunglobulin termelést). A betegek 75%-ában hirtelen, nagymértékben megnöveli a mononucleáris sejtek számát, viszont csökkenti az IL-3 és IL-4 termelést és a phytohaemagglutinin által kiváltott IL-10 termelés fokozódást⁸.

2020-ban írták le, hogy az NK sejtek cytotoxicitását úgy növeli, hogy a célsejteken fokozza a rajtuk lévő NKG2D ligandok expresszióját⁹. Ezek a ligandok egészséges sejteken általában nem jelennek meg, de például vírusfertőzés hatására igen. Ezekhez a (célsejteken lévő) ligandokhoz a különböző immunsejteken lévő NKG2D receptorok kapcsolódnak, és ez vezet a célsejtet érintő cytotoxicitáshoz. A receptorokkal rendelkező immunsejtek a következők: NK sejtek, CD8 pozitív és gamma-delta T-sejtek, NKT sejtek és bizonyos CD4 pozitív T-sejtek.

A továbbiakban (ahol lehet, magyar szakirodalmi adatok alapján) az IP-nek az egyes betegségekben megismert kedvező hatásait ismertetem.

Legismertebb alkalmazási területe a lázzal járó (legtöbbször vírusos eredetű) légúti gyulladás. Cseh és szlovák orvosok 2016-ban publikálták a placebóval ellenőrzött, kettős vak módszerrel, influenzaszerű betegségben szenvedő felnőtteken végzett vizsgálatuk eredményét. 231 beteg IP-t, 232 placebót kapott. Az IP-t 3 × 1 g adagban, 7 napig adták. Az aktív csoportba tartozók átlagosan 9, a kontroll csoport tagjai 11 nap alatt gyógyultak meg, de e tekintetben a két csoport közötti különbség statisztikailag nem volt szignifikáns. Ha csak az 50 évesnél fiatalabbakat vették figyelembe, akkor a tünetmentesség elérése már szignifikánsan rövidebb idő alatt következett be (p=0,05), ha pedig az

50 évesnél fiatalabb és 30 BMI-index alatti (nem elhízott) betegeket vizsgálták, akkor a különbség még kifejezettebb (p=0,01) a kezelték javára¹⁰.

Kozma és mtsai. az IP és az alfa-interferon felső légúti vírusfertőzésekre gyakorolt hatását hasonlították össze¹¹. 44 (42–44 éves) beteget vizsgáltak. Az IP-t 50 mg/kg/nap adagban 7–10 napig adták. Akik ezt kapták (24-en), átlagosan 7,0 ± 0,4 nap alatt lettek tünetmentesek, míg a kontrollok (9-en) 11,6 ± 0,7 nap alatt (p=0,01).

Vírusos eredetű légúti betegségben szenvedő gyermekek IP kezeléséről sok külföldi szerző írt közleményt. Minden esetben jelentősen javultak az immunológiai értékeik és a kezelés lerövidítette a betegség és a lázas időszak időtartamát. Általában 50 mg/kg/nap adagban, napi 3-4 részre elosztva adták az IP-t, néha hónapokig.

Koloszova 2017-ben összefoglalta az Oroszországban, visszatérő vírusos betegségben szenvedő gyermekeknek az IP kezeléssel addig szerzett tapasztalataikat¹². Eszerint az 50 (súlyos esetben 100) mg/kg/nap adagban használt IP átlagosan 60%-kal enyhítette a tünetek súlyosságát, negyedére csökkentette a betegség visszatéréseinek gyakoriságát, 93%-kal (!) redukálta az antibiotikum használatot, és 81%-kal kevesebben betegedtek meg azok között, akik profilaktikusan kapták az IP-t¹².

Bede Olga és mtsai. 40 (20 fiú, 20 lány), tenyésztéssel igazoltan heveny vírusfertőzésben szenvedő gyermeket kezelték egy hónapig 50 mg/kg/nap IP-val¹³. Kontrollként 6 fiú és 14 lány szolgált. Egyhónapos IP terápia után a gyulladással kapcsolatos paraméterek többsége normalizálódott, a klinikai tünetek pedig már röviddel a kezelés megkezdése után javultak.

Vaclav Spicak 1988-ban 95 asztmás gyermeket kezelt 50 mg/kg/nap IP-val, először 10 napig, majd még 6 hétig, heti 4 napon ugyanezzel az adaggal. A kezdetben csökkent sejtes védekezésük normalizálódott. Klinikai állapotuk jelentősen javult, vírusos fertőzéseik ritkává váltak és betegségi összpontszámuk a kezelés előtti 39 pontról, a kezelés végére 9 pontra csökkent¹⁴.

Olasz szerzők felnőtt asztmásoknak 4–4,5 g/nap adagban 15–20 napig adták a szert. Hatására javult a betegek sejtes védekezése, csökkent a bronchiális hiperaktivitás és az atopiás dermatitis is javult¹⁵.

Hoehler és mtsai. 877 hepatitis infectiosában szenvedő beteg adatait feldolgozó, nagyon komoly összefoglaló közleményt publikáltak 1986-ban. Eszerint az IP-t 3–4 g/nap adagban 10–25 (vagy szükség esetén

több) napig adták. A szerokonverzió a betegek 68%-ában már 30 nap alatt bekövetkezett, de 60 nap alatt ez 96%-uknál létrejött. A splenomegalia az IP-val kezelt 70%-ában, míg az egyéb kezelést kapók 28%-ában szűnt meg 4 hét alatt. A kezeltnek sokkal gyorsabban szűnt meg az étvágytalansága és hamarabb számoltak be teljesen jó közérzetről, mint a kontrollok¹⁶.

Az IP-t eredetileg a valamilyen ok miatt „immunde-presszióban” szenvedő betegek számára találták ki. Jó példa erre az időskorban „fiziológiásan” bekövetkező ID kivédése IP adásával. Olasz kutatók vizsgálatában száz, 70 évesnél idősebb, visszatérő húgyúti és/vagy légúti fertőzésben szenvedő egyén szerepelt. Ötvenen 3 hónapig kaptak 4×1 g IP-t, melynek hatására a relapsusai összesített száma 23-ra csökkent, az 50 kontroll 40 relapsusával szemben ($p=0,05$), a betegen töltött napok számában még jelentősebb volt a különbség (129 vs. 272; $p=0,01$). A korábban negatív késői típusú bőrpróbájuk is (normálisan) pozitívvá vált¹⁷.

Az AIDS súlyos, vírusos eredetű immunológiai betegség, melynek ma már eredményesen tudjuk lassítani a kialakulását. 1990-ben azonban ez még távolról sem volt így. Egy svéd és dán orvosokból álló munkacsoport 1986 novembere és 1988 februárja között összesen 866 HIV-pozitív, de még nem AIDS-es egyén (életkoruk 18–75, átlagosan 35 év) állapotát követte 24 hétig. Véletlenszerűen kiválasztottak közülük 429-et, akik napi 3×1 g IP-t kaptak, míg 437-en ezt a kezelést nem kapták. A megfigyelési időszak alatt az IP csoportban 2 egyénnél fejlődött ki az AIDS, míg a kontrollok közül 17-nél ($p=0,001$, odds ratio: 8,6!). Ennek alapján arra következtettek, hogy az IP-kezelés késleltetni tudja az AIDS kialakulását a HIV-pozitív egyéneken¹⁸.

Az IP-t már 35 éve használják a különböző herpeszfertőzések kezelésére. *Talbot és Menday* 1985-ben a *Lancet*-ben számoltak be herpes labialisban szenvedő betegeikről. 404 beteg 7 napig napi 4×1 g IP-t, 408 beteg placebót kapott. A kezelt csoportban szignifikánsan jobban csökkent a fájdalom, a viszketés és a gyulladás, mint a kontrollok között ($p=0,001$). A kezelt között a recidíva is lényegesen ritkábban fordult elő¹⁹.

A visszatérő szájnyálkahártyafekély az életminőséget jelentősen rontó betegség. Belga szerzők 11 ilyen (a korábbi kezelésre nem reagáló) betegnek adtak 6 hétig 50 mg/kg/nap adagban IP-t. Ennek hatására 9 beteg teljesen meggyógyult, és az immunológiai értékeik

is normalizálódtak. A szerzők ennek alapján megállapították, hogy a stomatitis aphtosában észlelhető immunológiai károsodások IP kezeléssel rendezhetőek²⁰.

A herpeszvírus által kiváltott keratitis igen súlyos, nehezen befolyásolható betegség. *Haut és Debrat* 16 ilyen betegnek (placebóval ellenőrzött, kettős vak módszerrel) 10 napon át 4 g/nap adagban IP-t adott. 16 hasonló beteg csak az addig megszokott kezelést (szteroidok, antibiotikumok, antivirális szerek, cornea „scraping”) kapta. Az IP-s csoport klinikai tünetei (könynyezés, fájdalom, photophobia, látászavar) a 10. napra lényegesen jobban javultak, mint a kontrolloké. Különösen öröndetes, hogy az IP hatására annak a 3 betegnek az állapota is szignifikánsan javult, akiknél minden korábbi próbálkozás ellenére persistáló eruptiók voltak²¹.

Szalóczy 1989-ben a herpes genitálisban szenvedő betegeit ismertette²². Összesen 57 beteg szerepelt a vizsgálatban (átlagéletkoruk 32 év), közülük 39-nek volt herpeszvírus által kiváltott, és a hagyományos módon addig sikertelenül kezelt, visszatérő vulvovaginitise. 36 beteg kapott naponta 50 mg/kg IP-t 8 napig, míg 21 kontroll csak a hagyományos kezelést kapta. Ezt követően egy évig figyelték meg őket. A kezelt között átlagosan 1,2, míg a kontrollok között 4,3 volt visszaesés. Az egyes epizódok hossza a kezelt esetében 5–8, a kontrolloknál 11–18 nap volt²².

Egy francia team placebóval ellenőrzött kettős-vak módszerrel 18, herpes zosterben szenvedő felnőttnek (átlagéletkoruk 57,4 év) adott a betegségük kezdete után átlagosan 7,2 nappal indítva, 500 mg/10 kg/nap IP-t 5 napig, míg 18, minden tekintetben hasonló beteg az addig megszokott kezelést kapta. A hólyagok a 18 IP-vel kezelt beteg közül 17-nél, míg a kontroll 18 közül 11-nél múltak el ($p=0,01$). A kezelés után 30 nappal senki sem panaszkodott posztherpeszes fájdalomról²³.

A szegedi Bőrgyógyászati Klinika munkatársai 1989-ben ismertették a herpes zosterben szenvedő betegeik IP kezelésének eredményeit. 19 beteg kapott napi 4 g IP-t átlagosan $12,9 \pm 6,3$ napig (az első tünetek megjelenése után átlagosan 4,7 nappal kezdve). A betegségük hossza $17,6 \pm 5,5$ nap volt, míg a más antivirális szert kapóké $23,4 \pm 6,8$ nap. A kiegészítő kezelés mindenképpen azonos volt (B-vitamin, cinkpaszta, indometacin és fájdalomcsillapító). Megállapították, hogy az IP terápia jelentősen lerövidítette a betegség időtartamát²⁴.

A bárányhimlő (a hatékony védőoltás ellenére) hazánkban is a leggyakoribb fertőző gyermekbetegség. Szerencsére csak az esetek kis százalékában okoz szövődményeket. *Almishari* 15 varicellás betegen (11 gyermek és 4 felnőtt) vizsgálta az IP hatását, amit 50 mg/kg/nap adagban, négy részre osztva kaptak 10 napig. 5 betegnél a kiütések megjelenésekor azonnal, másik 5-nél csak másnap, egy újabb ötös csoportnál pedig csak a 3. napon indították a kezelést. Az első csoportban a test 12%-án, a másik csoportban a test 32%-án, a harmadikban a test 56%-án jelentek meg hólyagok. Ennek alapján azt javasolják, hogy már a legelső kiütések megjelenésekor kezdjük el adni az IP-t²⁵.

Galais és mtsai. 200, kórházi kezelést igénylő, kanyarós beteget (életkoruk 6 hónap és 23 év között volt) két 100-as csoportra osztottak. Mindkét csoportba 65, komplikációval küszködő beteg tartozott. Az egyik csoportnak nagy adag (100 mg/kg/nap) IP-t is adtak. Közülük csak 6-an vesztették életüket, míg a másik csoportból 15-en ($p=0,025$), annak ellenére, hogy az IP csoportba tartozók voltak a súlyosabb betegek²⁶.

A subacut sclerotizáló panencephalitis egy gyermekeket és fiatal felnőtteket érintő progresszív, központi idegrendszeri betegség, melyet nagy valószínűséggel a rubeolához hasonló paramyxovírus okoz. Az IP vírusellenes hatásában reménykedve amerikai szerzők már 1971-ben (!) megkezdték a betegség IP kezelését. Az 1982-ben a *Lancet*-ben megjelent közleményükig 98 betegnek adták, míg kontrollként 590, ugyanebben a betegségben szenvedő, de máshol kezelt egyént szolgált. A betegek 2, 4, 6 és 8 éves túlélése az IP csoportban minden esetben sokkal kedvezőbb volt ($p<0,001$), mint a kontrolloké (például 8 év után 61%, a kontrolloknál látott 8%-kal szemben!). Ennek alapján e körképben feltétlenül javasolják az IP adását²⁷.

Davidson–Parker és mtsai. a legalább egy éve folyamatosan fennálló genitális papilláktól szenvedő (átlagosan 25,4 éves) betegeket kezeltek 3 g/nap adagú IP-nal négy hétig. Emellett (a kontrollokhoz hasonlóan) helyileg podophyllint és triklórecetsavat alkalmaztak. Az IP-t is kapó 14 betegnél a kezelés végére kevesebb és kisebb papilla volt, mint a hagyományosan kezelt 13 betegnél ($p=0,05$). A 14 beteg közül öt teljesen gyógyult, míg a másik 13 közül csak három²⁸.

Kovács és mtsai. 18 olyan felnőtt nőnek adtak 3 g/nap IP-t átlagosan 2,5 hónapig, akiknél a papillomavírus ál-

tal kiváltott condyloma átlagosan már 2 hónapja fennállt, és emellé helyileg podophyllint adtak. Akik csak podophyllint kaptak, azok átlagosan 3,6 hónap alatt, míg azok, akik IP-t is, azok 2,5 hónap alatt gyógyultak meg, és akiknek a partnere is szedte az IP-t, azok még gyorsabban²⁹.

Élő és Máté 1981–1986 között 24 beteget kezeltek szén-dioxid lézerrel laryngeális papillomatosis miatt. Ezt követően 18 esetben (11 férfi, 7 nő, életkoruk 14–65 év) a lézeres kezelést IP-val is (50 mg/kg 10 napig) kiegészítették. Az IP-s csoportban kevesebb volt a recidíva, és ha volt is, akkor a papillák kisebbek és könnyebben operálhatók lettek. A legeredményesebb módszer az volt, ha a műtét előtt 2-3 nappal elkezdték az IP kezelést és a műtét után még 7-8 napig folytatták³⁰.

Magyar szerzők 1981-ben és 1984-ben négy komplett Behcet-szindrómában szenvedő beteget 4–6 hétig kezeltek napi 1 g IP-val. Ennek hatására valamennyi tünetük (orális és genitális fekélyek, szemkárosodás) jelentősen javult és az ízületi fájdalom is csak esetenként lépett fel. A jó eredményeket látva a kezelést további 6 hónapig folytatták és a klinikai hatás változatlanul kedvező maradt. Ezzel párhuzamosan az immunológiai paraméterek is javultak^{31,32}.

Az egyetlen magyar nyelvű közleményt *Husz Sándor és mtsai.* írták⁷. 1992-ben 13 atopiás dermatitisben szenvedő betegnél (3 férfi és 10 nő, életkoruk 3–37 év) végeztek IP kezelést. A betegek 7 napig 3×2 , újabb 7 napig 2×2 , majd 6 hónapig 2×1 tablettát kaptak (a gyermekek ennek a felét). A viszketés score $2,85 \pm 0,8$ -ról $1,8 \pm 1,1$ -re, a tünetes bőr nagysága $47,5 \pm 29,1\%$ -ról $16,5 \pm 16,5\%$ -ra csökkent. A szérum húgysavszint 290 ± 44 -ről 321 ± 74 -re, az IgE-szint 333 ± 182 -ről 430 ± 276 -ra nőtt (egyik sem szignifikáns). Korábban 1989-ben egy hazai kongresszuson már hasonlóan jó eredményekről számoltak be.

Magyarországon ritka betegség a Dengue- vagy haemorrhagiás láz (kórokozóját az egyiptomi szúnyog terjeszti), de Hátsó-Indiában sokkal gyakoribb. Disseminált intravasculáris coagulatio miatt kialakuló általános vérzékenység jellemzi. 1974-ben Manilában az Ázsiai Gyermekgyógyász Kongresszuson több előadás is foglalkozott az e betegségben alkalmazott „szokásos kezelés” IP-val történő kiegészítésével. Összesen 213 beteg (6 hónapos és 13 éves kor közötti) szerepelt a felmérésben. Az 58 aktív kezelést (50 mg/kg/nap IP átlagosan 8

napig) kapó gyermek közül „csak” 5 halt meg (8%), míg a klasszikus eljárással kezelt 155-nek a 16–28%-a³³.

2018-ban jelent meg *Sharmila és mtsai.* közleménye az IP radioprotektív hatásáról³⁴. 2020-ban indiai szerzők ezt az eredményt megerősítették³⁵. Mindkét közlemény egyelőre csupán egérkísérletek adatait ismertette. Görög szerzők 2006-ban – placebóval ellenőrzött kettős-vak vizsgálat során – körülírt hajhullás esetén is leírták az IP jó hatását³⁶.

Cseh szerzők – *Beran és mtsai.* – 2020-ban elméleti megfontolások alapján felvetették annak a lehetőségét, hogy a koronavírus-fertőzés megelőzésére is hasznos lehet az IP kezelés³⁷, és 2020-ban már a gyakorlatban is sikeresen alkalmazták. Csehországban három időotthonban adták megelőzőképpen, valamint a már kialakult koronavírus-fertőzés kezelésére is³⁸. Litovélben abból a 19 (65 évesnél idősebb) PCR-pozitív és már betegségi tüneteket is mutató betegből, akik 3 × 2 tablettát IP-t is kaptak, „csak” egy halt meg, míg az ugyanott ápolott hasonló korú 14 beteg közül négy (OR: 7,2). A nagyon kedvező eredményeket látva, két másik időotthonban (feltehetően etikai megfontolások alapján) már nem választottak kontroll csoportot, hanem minden PCR-pozitív és betegségi tünetet is mutató egyén kapott IP kezelést is. Eszerint Topas Holiceben 86-ból 11, Berának Upicében 37-ből 5 beteg hunyt el. Az összesen 145 PCR-negatív idős ember mindegyike kapott 10 napig 2 × 1 tablettát IP-t és közülük egy sem betegedett meg. A 75–84 év közötti korcsoportban e három időotthonban a mortalitás szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a többi cseh öregotthonban (8% vs. 18%).

Balassagyarmaton *Kubassek Péter* családorvos hasonlóan kedvező eredményeket ért el. Több mint 200, IP-vel is kezelt idős betege közül „csak” kettő halt meg³⁹. A két éven át dúló koronavírus-járvány is szerepet játszhatott abban, hogy 30 év után – 2020 legvégén, csaknem egyidőben – két magyar nyelvű rövid összefoglaló is megjelent az IP kedvező vírusellenes és immunitást javító hatásairól^{40,41}.

— • —

Az inozin-pranobex nem mérgező, de az inozin az emberi szervezetben húgysavvá bomlik le, emiatt a kezelés során a szérum húgysav szintje emelkedik. Köszvényt azonban több éves folyamatos kezelés mellett sem írtak

le. Ritka mellékhatásként átmeneti bőrvizketés, hányinger, hasmenés fordulhat elő. Más gyógyszerrel nincs interakciója. Mindennapi használhatóságát összefoglalva megállapítható, hogy mind gyermekeknél, mind felnőtteknél meggyorsítja a lázzal járó (feltehetően vírusos eredetű) légúti gyulladások gyógyulását, kúraszerű szedése csökkenti a fertőzés valószínűségét, és elősegíti valamennyi herpeszes eredetű kórkép gyógyulását. ■

IRODALOMJEGYZÉK

1. Endre L, Beck FW, Prasad AS. The role of zinc in human health. *J Trace Element Exper Med* 1990; 1: 337-375.
2. Brown ER, Gordon P. Inosine-alkylamino alcohol complexes: antiviral actions. *Fed Proc* 1970; 29: 684.
3. U.S. Patent Application 864853, pending (indicated as allowable August 1971).
4. Ink J, Antonini GM. NPT 10381: therapeutic agent for viral disease. *Prensa Universitaria (Argentina)* 1970; 324: 6121-6124.
5. Ink J, Andres FJ, Antonini GM, et al. NPT 10381 antiviral agent: Clinical investigations. (Estudio clínico y bioestadístico). *Prensa Médica Argentina* 1971; 57: 2050-2061.
6. Ink J, Andres FJ, Antonini GM, et al. Treatment of viral infections with acetamidobenzoate dimetilamino isopropanol inosina. (Estudio clínico bioestadístico de diferentes virosis tratadas con acetamidobenzoato de dimetilaminoisopropanol inosina.) *Prensa Médica Argentina* 1971; 58: 1875-1890.
7. Husz S, Krizsa J, Kiss M és mtsai. Immunológiai vizsgálatok atopiás dermatitisben és az elhúzódó Isoprinosine kezelés. *Bőrgyógy Venerol Szle* 1992; 1: 16-21.
8. Krastev Z, JeleV D, Ivanova R. Isoprinosine induces rapid lymphomononuclear response in adult participants. *Med Inform* 2015; 2: 80-65.
9. McCarthy MT, Lin D, Soga T, et al. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. *Eur J Immunol* 2020; 50: 130-137.
10. Beran J, Salapová E, Spajdel M. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 648-658.
11. Kozma D, Pokhodzej IV, Orosz A és mtsai. Felső légúti vírusfertőzések kezelése Isoprinosinnal és alfa-interferonnal. Magyar Immunológus Kongresszus, Szeged, 1989. október 25–28.
12. Kolozsova NG. Légúti vírusfertőzésben szenvedő gyermekek immunkezelése. *Clin Pract Pediatr* 2017; 12(4): 63-68. Oroszul: Immunnij otvet pri virusnih infekcijah dihatelnih mutej i racionalnaja immunoterapija u detej. *Vaproszi Prakticseszkoy Pediatirii* 2017; 12(4): 63-68.
13. Bede O, Sipka S, Nagy D. Analysis of serum cytokine levels before and after Isoprinosine treatment in children with acute viral respiratory infections. Annual Congress of the European Respiratory Society. Barcelona, 2010. szeptember 18-22.
14. Spicak V, Polackova M, Tlaskalova H, et al. Immunomodulation by Isoprinosine in the treatment of asthmatic children. 4th International Conference on Immunopharmacology 1988.05.15–19. Osaka, Japan.

15. Bagnato GF, Girbino G. (Allergiás asztmában szenvedő betegek sejtes immunitása.) L'immunita cellulo-mediata nell' asma bronchiale allergica. *Rivista di Patologia e Clinica (Italy)* 1980; 35(6): 621-634.
16. Hoehler F, Gordon J, O'Neill B. Isoprinosine in the treatment of viral hepatitis: A review of recent controlled clinical trials. Newport Beach, CA, USA: Newport Institute for Medical Research, 1986.11.06.
17. Palmieri R, Palmieri G, Meroni PL, et al. Methisoprinol treatment in the prevention of recurrent infections in ageing patients. *Int J Immunother* 1986; 2: 325-329.
18. Pedersen C, Sandström E, Petersen CS, et al. The efficacy of inosine pranobex in preventing the acquired immunodeficiency syndrome in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 1990; 322: 1757-1763.
19. Talbot DJ, Menday AP. Inosine pranobex in mucocutaneous herpes. *Lancet* 1985; 325: 877. (Letter)
20. Wybran J, Schandené L. Isoprinosine in aphtous stomatitis: clinical improvement associated with enhancement of IL-2 production. *Int J Immunopharmacol* 1985; 7(3): 318. (abstr.)
21. Haut J, Debrat G. Isoprinosine double-blind clinical study on herpetic keratitis. Paris, Hopital des Quinze-Vingts, Expert Clinical Study Report 1981.
22. Szalóczy P. Herpes genitalisban szenvedő betegek Isoprinosin kezelése. Magyar Immunológus Kongresszus, Szeged, 1989. október 25-28.
23. Lesourd B, Laude J, Meunier P, et al. Isoprinosine treatment of herpes zoster (in French). *La Nouvelle Presse Medicale* 1982; 11(3): 191-193.
24. Kriza J, Husz S, Dobozy A. Herpes zosteres betegek inosiplex kezelése. SZOTE Bőrklinika, Expert Clinical Study Report Szeged 1989.
25. Almishari MA. Isoprinosine therapy in varicella. *Gulf J Dermatol* 1994; 1: 30-31.
26. Galais H, Kadio A, Odehour K, et al. Effect of Isoprinosine in tropical measles: double blind study (200 cases) (in French). *Bulletin of the Society of Exotic Pathology* 1981; 74: 553-561.
27. Jones CE, Dyken PR, Huttenlocher PR, et al. Inosiplex therapy in sub-acute sclerosing panencephalitis. *Lancet* 1982; 319: 1034-37.
28. Davidson-Parke J, Dinsmore W, Khan MH, et al. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex and conventional treatment: double blind placebo-controlled study. *Genitourinary Medicine* 1988; 64: 383-386.
29. Kovács L, Molnár GB, Farkas E. Condyloma acuminatum kezelése Isoprinosinnal. Magyar Immunológus Kongresszus, Szeged, 1989. október 25-28.
30. Élő J, Máté Z. Combined therapy with Isoprinosine and CO2 laser microsurgery for the treatment of laryngeal papillomatosis. *Arch Otorhinolaryngol* 1988; 244: 342-345.
31. Nékám K, Láng L, Kalmár L, et al. Isoprinosine – recent experimental and therapeutic results with an antiviral immune modifier. In: Röhlich P, Bácsy E (eds.): Tissue culture and RES. Akadémiai Kiadó, Budapest 1984; pp: 173-178.
32. Nékám K, Fudenberg HH, Mándi B, et al. Resynthesis of trypsinized sheep red blood cell receptors on human lymphocytes: comparison of the effects of immunopotentiators of biological and synthetic origin in vitro. *Immunopharmacology* 1981; 3: 31-37.
33. Himawan T, Kho LK. Experiences in the treatment of dengue hemorrhagic fever with Isoprinosine. Asian Congress of Pediatrics. 1974.05.01-02. Manila, Philippines
34. Sharmila KP, Bhandary SK, Fernandes R, et al. Radioprotective potential of Asparagus racemosus root extract and Isoprinosine against electron beam radiation-induced immunosuppression and oxidative stress in swiss albino mice. *J Nat Sci Biol Med* 2018; 9: 242-246.
35. Poonacha SK, Bavabeedu SKB, Nalilu SK, et al. Asparagus racemosus root extract and Isoprinosine exhibits radio-mitigating activity against ionizing radiation-induced detrimental effects in Swiss albino mice. *J Young Pharm* 2020; 12(3): 226-230.
36. Georgala S, Katoulis AC, Befon A, et al. Inosiplex for treatment of alopecia areata: a randomized placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 422-424.
37. Votava M, Beran J. The role of non-specific immunostimulant inosine pranobex in the treatment of SARS-Cov-2 virus infection. <https://www.researchgate.net/publication/341043129>
38. Beran J, Spajdel M, Katzerová V, et al. Inosine pranobex significantly decreased the case-fatality rate among PCR positive elderly with SARS-CoV-2 at three nursing homes in the Czech Republic. *Pathogens* 2020; 9(12): 1055.
39. Kubassek Péter: szóbeli közlés
40. Endre L. 50 éve az emberek szolgálatában: az Inosiplex sikertörténete. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2020; 25: 738.
41. Budai L. Inozin-acedoben-dimepranol: több mint vírusellenes szer. *Orvosok Lapja* 2020; 17(6): 50.