

**Zbigniew Doniec**

Klinika Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju

# Pranobeks inozyny – znany lek o nowych wskazaniach w nawracających infekcjach układu oddechowego

## Inosine pranobex – a known drug with new indications in recurrent respiratory infections

### Streszczenie

Nawracające infekcje układu oddechowego stanowią istotny problem kliniczny i są wyzwaniem diagnostyczno-terapeutycznym, szczególnie u dzieci. Pranobeks inozyny jest lekiem o potwierdzonych właściwościach immunomodulacyjnych i działaniu przeciwwirusowym. Artykuł stanowi przegląd badań *in vitro*, *in vivo* oraz badań klinicznych wskazujących na przydatność leku we wspomaganiu leczenia nawracających zakażeń górnych dróg oddechowych wraz z praktycznym algorytmem postępowania dla lekarzy.

### Słowa kluczowe

nawracające infekcje układu oddechowego, pranobeks inozyny

### Abstract

Recurrent respiratory infections are a significant clinical problem and a diagnostic and therapeutic challenge, especially in children. Inosine pranobex is a drug with proven immunomodulatory and antiviral properties. The article is a review of *in vitro*, *in vivo*, and clinical trials showing the usefulness of the drug in supporting the treatment of recurrent upper respiratory tract infections, along with the practical algorithm of conduct for physicians.

### Key words

recurrent respiratory infections, inosine pranobex

## Nawracające infekcje układu oddechowego

Zakażenia układu oddechowego to najczęstsza przyczyna porad w gabinecie lekarza rodzinnego i pediatry. Ostre zakażenia (*acute respiratory infections* – ARI) są zwykle klasyfikowane jako infekcje górnych (*upper respiratory infections* – URI) lub dolnych dróg oddechowych (*lower respiratory infections* – LRI). Zdecydowana większość URI ma etiologię wirusową, ze szczytem zachorowań w miesiącach jesienno-zimowych i wczesną wiosną, oraz samoograniczający się przebieg. Problemem klinicznym są powikłania oraz nawrotowość zakażeń [1, 2]. Ocenia się, że ok. 25% dzieci w 1. roku życia, kilkanaście procent w wieku 1–4 lat i 6% w ciągu pierwszych 6 lat życia ma nawracające infekcje układu oddechowego (*recurrent respiratory infections* – RRI), co istotnie zwiększa częstość wizyt lekarskich dzieci i młodzieży [3, 4]. W większości przypadków infekcje te mają łagodny przebieg kliniczny, a częstość epizodów ma tendencję do zmniejszania się i całkowitego ustąpienia w wieku 12 lat, jednak RRI znacznie obniżają jakość życia dzieci i ich rodzin, powodują nieobecności w szkole i utracone dni pracy rodziców. Powtarzające się badania lekarskie i przyjęcia do szpitala są przyczyną wysokich kosztów medycznych i społecznych. Pomimo że infekcje dróg oddechowych mają w większości charakter wirusowy, są też głównym powodem nadużywania antybiotyków i powodują znaczne obciążenie medyczne i systemowe [5–7]. Nawracające zakażenia układu oddechowego we wczesnym okresie życia, a w szczególności epizody świszczącego oddechu wywołane wirusami, są również istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia astmy w późniejszym okresie życia [4, 8, 9].

Konsensus włoskich towarzystw naukowych proponuje, aby definicję nawracających zakażeń układu oddechowego odnosić do dzieci, u których występuje [10]:

- dzieci 1–3 lat: 6 lub więcej zakażeń dróg oddechowych (z których jedno może być zapaleniem płuc, w tym ciężkim zapaleniem płuc) w ciągu roku lub 2 łagodne przypadki zapalenia płuc potwierdzone kryteriami klinicznymi i/lub RTG w ciągu roku,
- dzieci 3–6 lat: 5 lub więcej zakażeń dróg oddechowych (z których jedno może być zapaleniem płuc, w tym ciężkim zapaleniem płuc) w ciągu roku lub 2 łagodne przypadki zapalenia płuc potwierdzone kryteriami klinicznymi i/lub RTG w ciągu roku,

- dzieci 6–12 lat: 3 lub więcej zakażeń dróg oddechowych (z których jedno może być zapaleniem płuc, w tym ciężkim zapaleniem płuc) w ciągu roku lub 2 łagodne przypadki zapalenia płuc potwierdzone kryteriami klinicznymi i/lub RTG w ciągu roku.

Wymienione ustalenia nie odnoszą się do dzieci, u których występują nawracające zakażenia tylko w jednym obszarze (np. nawracające zapalenie zatok przynosowych, nawracające zapalenie ucha środkowego, nawracający świszczący oddech lub nawracające zapalenie gardła), ze stwierdzonymi pierwotnymi lub wtórnymi niedoborami odporności (w tym niedoborem IgA), mukowiscydozą, pierwotną dyskinezą rzęsek, rozstrzeniami oskrzeli niezwiązanymi z mukowiscydozą, zaburzeniami genetycznymi, znanymi wadami układu krążenia i układu oddechowego, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi i innymi istniejącymi wcześniej przewlekłymi chorobami płuc [10].

Zgodnie z powyższą definicją o nawracających infekcjach układu oddechowego można mówić w przypadku dzieci, u których nie stwierdza się istotnych zaburzeń układu immunologicznego, a na zwiększone ryzyko nawrotu zakażeń wpływają niedojrzałość immunologiczna i czynniki środowiskowe. U dzieci obserwuje się mniejszą sprawność limfocytów Th1 oraz słabszą niż u dorosłych odpowiedź na obce antygeny (w tym wirusowe). Pełną wydolność układu immunologicznego, porównywalną z dorosłymi, dzieci osiągają w 12. roku życia. Dlatego wiemy również, że im młodsze jest dziecko, tym większe ryzyko infekcji i jej cięższego przebiegu. Czynniki środowiskowe to częste kontakty społeczne i narażenie na czynniki zakaźne w zbiorowiskach (75% dzieci z nawrotowymi zakażeniami uczęszcza do żłobka lub przedszkola), narażenie na zanieczyszczenia powietrza, dym tytoniowy, palenie matki w ciąży (masa urodzeniowa < 2000 g, mniejsza średnica oskrzeli, osłabiona odpowiedź immunologiczna mediowana przez receptory toll-podobne) i brak karmienia piersią [8, 11, 12].

### Zapobieganie nawracającym infekcjom układu oddechowego

Rozpowszechnienie i znaczenie kliniczne nawracających infekcji układu oddechowego stawiają przed lekarzem istotne wyzwania diagnostyczne i terapeutyczne [10, 11, 13].

Metody zapobiegania nawrotowości infekcji (cząsteczki syntetyczne, probiotyki, prebiotyki, synbiotyki, lizaty bakteryjne, szczepienia ochronne,

modyfikacja czynników ryzyka i inne) mają zróżnicowany stopień udokumentowania skuteczności, a tym samym przydatności w codziennej praktyce [10, 13, 14].

Jedną z dostępnych od lat metod jest stosowanie immunomodulatorów, substancji modyfikujących odpowiedź układu odpornościowego poprzez różne, często złożone mechanizmy immunologiczne [10]. Użycie leków immunostymulujących ma na celu wzmocnienie naturalnych mechanizmów obronnych organizmu poprzez aktywację komórek układu odpornościowego – limfocytów, makrofagów i komórek NK (*natural killer cells*), działanie agonistyczne na receptory toll-podobne, receptory transbłonowe, które odgrywają kluczową rolę szczególnie w odporności wrodzonej, oraz modulację produkcji cytokin [13].

Cząsteczki syntetyczne, które można wykorzystać w zapobieganiu nawracającym zakażeniom układu oddechowego, to przede wszystkim lewamisol, pidotimod i pranobeks inozyny, z których to substancji w Polsce dostępny jest pranobeks inozyny [10, 15].

### Pranobeks inozyny

Pranobeks inozyny jest syntetyczną pochodną puryn, związkiem złożonym z soli p-acetamidobenzoesanowej NN-dimetyloamino-2-propanolu i inozyny w stosunku molowym 3:1, zarejestrowanym od lat 70. XX wieku w ponad 70 krajach.

Aktywność przeciwwirusowa leku wykazana w badaniach *in vitro* i *in vivo* jest uważana za wtórną do jego działania immunomodulującego. Wyniki badań potwierdziły korzystne efekty między innymi w infekcjach wirusem opryszczki pospolitej (*herpes simplex virus* – HSV) u ludzi i zwierząt, ospy wietrznej i półpaśca (*varicella-zoster virus* – VZV), wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus* – HPV) [16–19].

Dostępne dane jednoznacznie potwierdzają, że pranobeks inozyny jest lekiem dobrze tolerowanym i wolnym od poważnych działań niepożądanych [20, 21]. Przemijający wzrost stężenia kwasu moczowego w surowicy i moczu spowodowany metabolizmem leku jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym, bardziej nasilonym u mężczyzn, a hiperurykemia jest na ogół odwracalna [20–24]. Wyniki testów cytotoksycznych, testu kometowego i mikrojądrowego oraz testu Amesa potwierdzają, że pranobeks inozyny nie jest cytotoksyczny, genotoksyczny ani mutageny [25–28].

### Mechanizmy działania i zastosowanie kliniczne

Właściwości immunomodulujące i przeciwwirusowe pozwoliły na szerokie stosowanie leku od kilku dziesięcioleci. Wykazano, że pranobeks inozyny wzmacnia odpowiedź immunologiczną poprzez plejotropowe oddziaływanie na różne składowe układu odpornościowego, a aktywność przeciwwirusowa *in vivo* wynika ze wzmocnienia przez lek odpowiedzi immunologicznej [29]. Badania *in vitro* potwierdziły, że pranobeks inozyny nasila indukowaną mitogenami proliferację limfocytów T [30–32]. Po podaniu leku *in vivo* zwiększa całkowitą liczbę limfocytów CD3<sup>+</sup> [33, 34], stymuluje aktywność komórek NK i funkcje jednojądrzastych komórek fagocytarnych [32, 35, 36]. Janyst i wsp. analizowali potencjał immunoregulacyjny różnych substancji farmakologicznych o sugerowanym działaniu modulującym na rozwój/aktywność komórek Treg [37]. Autorzy wykazali, że rapamycyna, prednizolon, maślan sodu, octan glatirameru i pranobeks inozyny w sposób zróżnicowany i zwykle zależny od dawki zwiększały liczbę komórek iTreg w hodowlach aktywowanych limfocytów T CD4<sup>+</sup> w obecności TGF-β [37]. Z kolei Krastev i wsp. oceniali zachowanie się subpopulacji jednojądrzastych komórek krwi obwodowej, morfologicznie zidentyfikowanych jako duże ziarniste limfocyty (*large granular lymphocyte* – LGL) i z aktywnością komórek NK. Duże limfocyty, w tym komórki NK i monocyty, są krążącymi komórkami immunokompetentnymi, które szybko (ok. 8–12 godzin) przemieszczają się do tkanek w przypadku infekcji. Badania przeprowadzono w grupie 21 zdrowych dorosłych, u których zastosowano pranobeks inozyny w dawce 50 mg/kg m.c. Wykazano wzrost bezwzględnej liczby monocytów i dużych limfocytów > 20% u 3/4 uczestników badania, co potwierdza właściwości immunostymulujące leku [38].

W celu oceny przydatności pranobeksu inozyny w leczeniu niedoborów odporności zależnych od komórek biorących udział w odpowiedzi na infekcje wirusowe badano wpływ leku na aktywność komórek immunokompetentnych: limfocytów B CD19<sup>+</sup>, komórek T CD3<sup>+</sup>, limfocytów pomocniczych T CD4<sup>+</sup>, limfocytów Treg, komórek NK CD3<sup>-</sup>/CD56<sup>+</sup> i komórek NK CD3<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> oraz immunoglobulin z podklasami IgG [39]. Wczesny wzrost liczby komórek NK (określony jako procent całkowitej liczby limfocytów krwi obwodowej), utrzymujący się po zakończeniu badania zaobserwowano u 10 zdrowych ochotników przyjmujących

jących codziennie 4,0 g pranobeksu inozyny przez 14 dni. Populacja komórek NK w 14. dniu była średnio o 225% wyższa niż przed podaniem leku. Badanie potwierdziło istotny potencjał immunomodulacyjny i przydatność leku w modyfikacji przebiegu infekcji wirusowych. Zdaniem autorów brak znaczącego wpływu na ogólną liczbę limfocytów B lub T (prześciowy wzrost i spadek odpowiednio frakcji Treg i Th1) i immunoglobulin podkreśla ukierunkowany profil działania, a przez to bezpieczeństwo leku [39]. Badanie mechanizmów immunostymulacji wykazało, że pranobeks inozyny zwiększa proliferację limfocytów, produkcję cytokin i cytotoksyczność komórek NK poprzez aktywację receptora NKG2D na limfocytach T CD8<sup>+</sup> i limfocytach T  $\gamma\delta$  oraz komórkach NK [40]. W wyniku wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia nukleotydów purynowych i produktów pośrednich cyklu kwasów tricarboxylowych (*tricarboxylic acid* – TCA) następuje indukcja ligandu NKG2D na komórkach docelowych. Stopień indukcji ligandu NKG2D jest funkcjonalnie znaczący. Prowadzi ona do zwiększonej immunogenności komórek docelowych zależnej od NKG2D. Badanie wykazało, że właściwości immunomodulacyjne pranobeksu inozyny mogą wynikać z aktywacji metabolicznej komórek układu odpornościowego z indukcją ligandu NKG2D [40].

Przeprowadzono również badania mające na celu określenie profilu komórkowego w układzie odpornościowym po zastosowaniu leku. Badanie stężenia cytokin prozapalnych przypisywanych komórkom Th1 (IL-2, IFN- $\gamma$  i TNF- $\alpha$ ) oraz cytokin limfocytów Th2 (IL-4, IL-5 i IL-10) w hodowlach limfocytów ludzkiej krwi obwodowej stymulowanych fitohemaglutyniną (*phytohemagglutinin* – PHA) wykazało, że pranobeks inozyny znacząco zwiększał wydzielanie IFN- $\gamma$  (w hodowlach 24-godzinnych i 72-godzinnych) oraz TNF- $\alpha$  (w hodowlach 72-godzinnych) [41]. Stymulujący wpływ zwiększający preferencyjnie funkcje limfocytów Th1 potwierdzono również w innych badaniach [42, 43]. Lasek i wsp. wykazali także, że lek hamuje w sposób zależny od dawki produkcję IL-10 przez limfocyty stymulowane PHA. Stymulowanie produkcji cytokin charakterystycznych dla odpowiedzi Th1: IFN- $\gamma$  i TNF- $\alpha$ , oraz jednoczesne hamowanie typowo immunosupresyjnej IL-10 wskazuje na właściwości immunomodulacyjne leku i możliwość jego zastosowania u pacjentów z osłabioną funkcją układu odpornościowego [41, 44, 45].

Badania potwierdzające *in vitro* i *in vivo* aktywność immunomodulacyjną pranobeksu inozyny stały się zachętą do badania skuteczności klinicznej leku.

Badania aktywności immunologicznej u dzieci wraz z oceną kliniczną efektów leczenia przeprowadzili Litzman i wsp. [33]. Analizą objęto historie choroby 641 dzieci w wieku 4–8 lat z udokumentowanymi co najmniej pięcioma epizodami infekcji dróg oddechowych w poprzedzającym sezonie jesienno-zimowym. W grupie 102 zakwalifikowanych do badania dzieci podawano pranobeks inozyny lub placebo w trzech kolejnych latach, począwszy od października w okresie 6 tygodni, a następnie przez kolejne 6 tygodni dwa razy w tygodniu. Badania wykazały u dzieci przyjmujących lek wzrost bezwzględnej liczby limfocytów CD3<sup>+</sup> (wszystkie limfocyty T), CD4<sup>+</sup> (limfocyty T pomocnicze) i CD8<sup>+</sup> (limfocyty T supresorowe/cytotoksyczne) po 6 tygodniach stosowania pełnej dawki. Nie obserwowano tego w przypadku leczenia dwa razy w tygodniu. Po 6 tygodniach zmniejszył się odsetek limfocytów CD19<sup>+</sup> (limfocyty B) w grupie otrzymującej lek. W grupie placebo zaobserwowano zmniejszenie odsetka limfocytów CD8<sup>+</sup>DR<sup>+</sup> i zwiększenie odsetka limfocytów CD19<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup> po 6 tygodniach oraz zwiększenie odsetka limfocytów CD8<sup>+</sup> po 12 tygodniach od rozpoczęcia podawania placebo. Nie zaobserwowano znaczących zmian w poziomach IgG, IgA, IgM, IgE, C3 lub C4. Wzrost bezwzględnej liczby limfocytów CD3, CD4 i CD8 po zastosowaniu pranobeksu inozyny (przy braku zmian w grupie kontrolnej) potwierdził, że lek wywiera działanie immunomodulujące *in vivo*. Analiza objawów klinicznych – liczby infekcji, czasu ich trwania, dni z objawami kaszlu, nieżytu nosa, zapaleniem gardła, podwyższoną temperaturą oraz antybiotykoterapią w okresie leczenia (październik–grudzień) i późniejszej obserwacji (styczeń–marzec) – nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami. Badanie wykazało, że w grupie dzieci, u których nie określono statusu immunologicznego, a które spełniały założone kryteria nawrotowości infekcji układu oddechowego, zmianom liczby limfocytów T nie towarzyszyły istotne zmiany w subiektywnej ocenie stanu zdrowia przez rodziców. Sugeruje to, że chociaż lek zwiększał bezwzględną liczbę limfocytów T, ten stosunkowo niewielki wzrost nie miał istotnego wpływu na zapobieganie infekcjom dróg oddechowych [33].

Inny model badawczy zastosowali Gołębiowska-Wawrzyniak i wsp. w badaniu, którego celem była ocena wpływu pranobeksu inozyny na układ odpornościowy i stan kliniczny dzieci z potwierdzonym łagodnym niedoborem odporności komórkowej i nawracającymi infekcjami, głównie pochodzenia

wirusowego [34]. Pranobeks inozyny podawano w dawce 50 mg/kg m.c., w dawkach podzielonych przez 10 dni w ciągu 3 kolejnych miesięcy. Po zakończeniu leczenia wszystkie dzieci obserwowano przez 12 miesięcy w poradni immunologicznej. Wyniki leczenia oceniano za pomocą specjalnej skali klinicznej oraz immunologicznej oceny laboratoryjnej. Grupę kontrolną stanowiły dzieci zdrowe (jednorazowe badania immunologiczne). Badania potwierdziły efekt stymulujący, istotny wzrost liczby limfocytów T i poprawę wyników testu transformacji blastycznej limfocytów (*lymphocyte blast transformation test* – LBTT) z PHA (odpowiednio  $p = 0,0001$ ,  $p = 0,005$ ). Badania cytometrii przepływowej potwierdziły wzrost liczby limfocytów CD3T oraz limfocytów T pomocniczych CD4 ( $p = 0,02$ ). Wartości innych parametrów komórkowych, takich jak: CD8 cytotoksyczne limfocyty T, CD19 limfocyty B, CD16 CD56 komórki NK, CD3/HLA-DR aktywne limfocyty T, wykazywały tendencję do wzrostu, ale bez istotności statystycznej. Nie uzyskano istotnych zmian w wartościach endocytozy, testu NBT, chemiluminescencji neutrofilii ani w stężeniach IgG, IgA i IgM w surowicy. Badanie wykazało poprawę kliniczną badanych dzieci w ciągu roku po podaniu leku: zmniejszenie liczby nawracających infekcji dróg oddechowych, stopnia nasilenia zaostrzeń, liczby kuracji antybiotykami i innymi lekami, czasu trwania choroby, poprawę ogólnego wskaźnika objawów klinicznych. Podsumowując – badanie wykazało poprawę kliniczną u dzieci z suboptymalną odpornością i nawracającymi infekcjami układu oddechowego. Obserwowano przy tym istotny wzrost liczby limfocytów TCD3<sup>+</sup>, TCD4<sup>+</sup>, TCD<sup>+</sup> oraz ich aktywności [34].

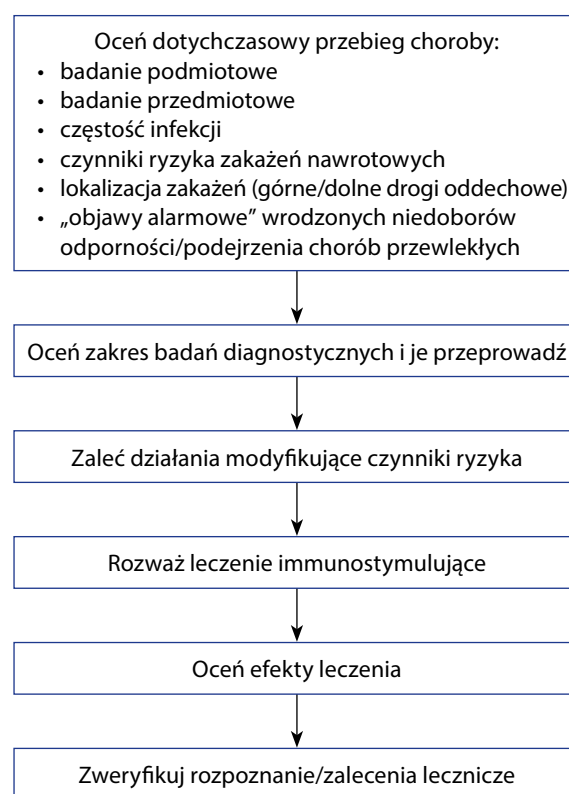
### Podsumowanie

Nawracające infekcje układu oddechowego, występujące najczęściej w populacji dziecięcej, są istotnym problemem klinicznym oraz ważnym wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym. Przy uwzględnieniu zdefiniowanych kryteriów nawrotowości rozpoznanie opiera się głównie na wykluczeniu innych chorób przewlekłych, takich jak patologie genetyczne, mukowiscydoza, wrodzone niedobory odporności, wady rozwojowe, patologie układu oddechowego. Wywiad osobniczy i rodzinny oraz staranne badanie przedmiotowe ukierunkowują zwykle decyzje o zakresie i rodzaju badań diagnostycznych.

Rekomendacje krajowych i międzynarodowych gremiów są ostrożne w zakresie proponowanych

metod zapobiegania nawracającym infekcjom, co wydaje się uzasadnione zróżnicowaniem założeń metodologicznych i modeli badawczych oraz niedostatkiem kontrolowanych badań klinicznych i przeglądów systematycznych [10, 13]. Z drugiej strony poznane mechanizmy działania i profil bezpieczeństwa dostępnych leków mogą uzasadniać rozważenie możliwości zastosowania ich w codziennej praktyce.

Badania *in vitro* i *in vivo* potwierdziły immunomodulacyjne i immunostymulujące właściwości pranobeksu inozyny, leku znanego i dostępnego w wielu krajach od lat 70. XX wieku. Wykazany wzrost liczby oraz aktywności limfocytów T i komórek NK uzasadnia kliniczne zastosowanie leku we wspomaganiu układu odpornościowego u pacjentów z nawracającymi infekcjami układu oddechowego [21, 29, 31–33]. Z kolei poprawa kliniczna u dzieci z potwierdzonymi zaburzeniami odporności komórkowej w przebiegu nawracających infekcji górnych dróg oddechowych znajduje odzwierciedlenie w parametrach odporności komórkowej zaangażowanej w odpowiedzi na zakażenia wirusowe [34]. Działania immunorestytucyjne pranobeksu inozyny określane są zwykle jako łagodne lub umiarkowane, co wydaje się szczególnie ważne u dzieci, których układ odpornościowy stopniowo dojrzewa do pełnej aktywności wraz z wiekiem [11, 21, 25].



Rycina 1. Nawracające infekcje układu oddechowego

Rozpoznanie i leczenie nawracających infekcji układu oddechowego to złożony proces, którego celem jest ograniczenie/eliminacja nawrotowości zakażeń. Praktyczny algorytm postępowania w nawracających infekcjach układu oddechowego przedstawiono na rycinie 1.

#### Piśmiennictwo

- Denny FW Jr. The clinical impact of human respiratory virus infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (4 Pt 2): S4-S12.
- De Benedictis FM, Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *BMJ* 2018; 362: k269.
- de Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 (Suppl. 18): 138.
- Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L i wsp. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: e362-e369.
- Schroek JL, Ruh CA, Sellick JA Jr i wsp. Factors associated with antibiotic misuse in outpatient treatment for upper respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3848-3852.
- Jain S, Williams DJ, Arnold SR i wsp. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015; 372: 835-845.
- Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 1997; 278: 901-904.
- Busse WW, Lemanske RF Jr, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010; 376: 826-834.
- Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans: from infancy to old age. *Proc Biol Sci* 2015; 282: 20143085.
- Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL i wsp. Prevention of recurrent respiratory infections inter-society consensus. *Eur J Immunol* 2020; 50: 130-137.
- Mazurek H, Mazurek-Durlak Z. Zakażenia układu oddechowego. Zagadnienia ogólne i czynniki przyczynowe. W: Zakażenia układu oddechowego u dzieci. Mazurek H (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2014.
- Schaad UB, Esposito S, Razi CH. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide. *Arch Pediatr Infect Dis* 2016; 4: e31039.
- Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W i wsp. Non-specific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018; 18: 198-209.
- Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V i wsp. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD004974.
- Masihi KN. Immunomodulators in infectious diseases: panoply of possibilities. *Int J Immunopharmacol* 2000; 22: 1083-1091.
- Galli M, Lazzarin A, Moroni M i wsp. Inosiplex in recurrent herpes simplex infections. *Lancet* 1982; 2: 331-332.
- Tanphaichitra D, Srimuang S. Efficacy of acyclovir combined with immunopotentiating agents in the treatment of varicella-zoster. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19: 255-262.
- Janeczko J, Baranowska M, Romanowska B. Effect of isoprinosine and acyclovir on the clinical course of chickenpox and herpes zoster. *Przegl Epidemiol* 1991; 45: 267-271.
- Bijlenga G. The efficacy of a new single post-exposure treatment of rabies in mice without vaccination. *Veterinary Quarterly* 2001; 23: 187-190.
- Wybran J, Appelboom T. Isoprinosine (inosiplex): immunological and clinical effects. *Immunomodulation* 1984; 363-374.
- Campoli-Richards DM, Sorkin EM, Heel RC. Inosine pranobex. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1986; 32: 383-424.
- Masihi KN. C7 Anti-infective activity of immunomodulators. *Principles of immunopharmacology*. Birkhäuser, Basel 2011; 411-435.
- You Y, Wang L, Li Y i wsp. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *J Dermatol* 2015; 42: 596-601.
- Brzeski M, Madhok R, Hunter JA i wsp. Randomised, double blind, placebo controlled trial of inosine pranobex in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 293-295.
- Majewska A, Lasek W, Janyst M i wsp. Inhibition of adenovirus multiplication by inosine pranobex and interferon  $\alpha$  in vitro. *Cent Eur J Immunol* 2015; 40: 395-399.
- Tobólska S, Terpiłowska S, Jaroszewski J i wsp. Genotoxicity and mutagenicity of inosine pranobex. *J Vet Res* 2018; 62: 207-213.
- Tobólska S, Terpiłowska S, Jaroszewski J i wsp. Influence of inosine pranobex on cell viability in normal fibroblasts and liver cancer cells. *J Vet Res* 2018; 62: 215-220.
- Hadden J, Wybran J (ed.). Immunopotentiators II Isoprinosine, NPT 15392 and Azimexone: Modulators of Lymphocyte and Macrophage Development and Function. *Advances in Immunopharmacology. Proceedings of the First International Conference on Immunopharmacology* 1981. Elsevier, Brighton 1981.
- Ohnishi H, Kosuzume H, Inaba H i wsp. The immunomodulatory action of inosiplex in relation to its effects in experimental viral infections. *Int J Immunopharmacol* 1983; 5: 181-196.
- Nakamura T, Miyasaka N, Pope RM i wsp. Immunomodulation by isoprinosine: effects on in vitro immune functions of lymphocytes from humans with autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 1983; 52: 67-74.
- Hadden JW, Hadden EM, Coffey RG. Isoprinosine augmentation of phytohemagglutinin-induced lymphocyte proliferation. *Infect Immun* 1976; 13: 382-387.
- Hersey P, Edwards A. Effect of isoprinosine on natural killer cell activity of blood mononuclear cells in vitro and in vivo. *Int J Immunopharmacol* 1984; 6: 315-320.
- Litzman J, Lokaj J, Krejc J i wsp. Isoprinosine does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 32-37.
- Gołębiowska-Wawrzyniak M, Markiewicz K, Kozar A i wsp. Immunological and clinical study on the thera-

- peutic efficacy of inosine pranobex. *Pol Merkur Lekarski* 2005; 19: 379-382.
35. Ohnishi H, Kosuzume H, Inaba H i wsp. Mechanism of host defence suppression induced by viral infection: mode of action of inosiplex as an antiviral agent. *Infect Immun* 1982; 38: 243-250.
  36. Tsang KY, Fudenberg HH, Gnagy MJ. Restoration of immune response of aging hamsters by treatment with isoprinosine. *J Clin Invest* 1983; 71: 1750-1755.
  37. Janyst M, Kaleta B, Janyst K i wsp. Comparative study of immunomodulatory agents to induce human T regulatory (Treg) cells: preferential treg-stimulatory effect of prednisolone and rapamycin. *Arch Immunol Ther Exp* 2020; 68: 20.
  38. Krastev Z, Jelev D, Ivanova R. Isoprinosine induces a rapid lympho-mononuclear response in adult participants. *J Med Dent Pract* 2015; 2: 80-85.
  39. Ahmed SR, Newman AS, O'Daly J i wsp. Inosine acedoben dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: a clinical trial supporting anti-viral indications. *Int Immunopharmacol* 2017; 42: 108-114.
  40. McCarthy MT, Da Lin DT, Adam J i wsp. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. *Eur J Immunol* 2020; 50: 130-137.
  41. Lasek W, Janyst M, Wolny R i wsp. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm* 2015; 65: 171-180.
  42. Milano S, Dieli M, Millott S i wsp. Effect of isoprinosine on IL-2, IFN-gamma and IL-4 production in vivo and in vitro. *Int J Immunopharmacol* 1991; 13: 1013-1018.
  43. Tsang KY, Fudenberg HH, Pan JF i wsp. An in vitro study on the effects of isoprinosine on immune responses in cancer patients. *Int J Immunopharmacol* 1983; 5: 481-490.
  44. Sabat R, Grutz G, Warszawska J i wsp. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21: 331-344.
  45. Jang S, Dong C. A complex issue on CD4+ T-cell subsets. *Immunol Rev* 2013; 252: 5-11.

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Zbigniew Doniec, prof. Instytutu  
Klinika Pneumonologii  
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc OT w Rabce-Zdroju  
ul. prof. Rudnika 3b  
34-700 Rabka-Zdrój  
mail: zdoniec@igrabka.edu.pl