

Prolongované stavy nemoci a vracející se infekce v ordinaci praktického lékaře

MUDr. Zuzana Humlová, Ph.D.

Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN, Praha

Praktičtí lékaři se velmi často setkávají s pacienty s opakovanými projevy nemocí, které jsou označovány jako nemoci z nachlazení, které mají u některých pacientů tendenci se vracet nebo je jejich průběh protrahovaný. Součástí běžné praxe jsou i pacienti s recidivujícími herpetickými výsevy, pacienti s častými angínami, záněty průdušek či urologickými potížemi. U řady pacientů bývá obvykle velmi častým steskem výrazná únava, subfebrilie, nespecifické bolesti kloubů a svalů nebo projevy uzlinového syndromu. Na tomto stavu se mohou podílet virová, bakteriální či mykotická agens, ale i charakter životosprávy a psychosomatika. Recidivující infekce také mohou být příznakem závažných imunodeficiencí. V dospělém věku je třeba zvážit možnost některé z primárních imunodeficiencí či imunodeficiency sekundární, doprovázející pacienty na imunosupresivní léčbě, onkologicky nemocné a další.

Klíčová slova: herpes viry, imunodeficiency, imunostimulancia, antivirotika, bakteriální lyzáty.

Prolonged states of illness and repeated infections at general practitioner's surgery

General practitioners usually meet patients with recurrent episodes of disorders characterized as common cold disease. These disorders can be seen repeatedly or their course may be prolonged. Repeated herpetic infections, tonsillitis, cough and urologic disorders are also the reason for frequent visits of general practitioners. Typical symptoms include fatigue, fever, non-specific arthralgia or myalgia or enlargement of lymph nodes. Triggers can be viruses, bacterial or fungal infection but also lifestyle and psychosomatic problems. Recurrent infections are also symptoms of immunodeficiency. Primary immunodeficiency as a common variable immunodeficiency can be firstly diagnose at adulthood. Secondary immunodeficiency accompanied more frequently patients with immunosuppressive therapy, oncologic treatment and others.

Key words: herpes viruses, immunodeficiency, immunostimulating drugs, antivirotics, bacterial lysate.

Úvod

Důvodem častých návštěv u lékaře bývají recidivující obtíže, které zahrnují řadu nespecifických polymorfních potíží, jako jsou únava, bolesti hlavy, pálení v krku, rýma a kašel, zvýšená teplota, zvětšené uzliny, bolesti kloubů a svalů, opakované opary, včetně genitálních, afty nebo urologické obtíže. Z etiologických faktorů bývají jednou z nejčastějších příčin virové infekce, zejména herpetické, z bakteriálních pak streptokokové a stafylokokové infekce, z mykotických pak kandidóza. V rámci široké diferenciální diagnostiky je velmi důležité myslet na možnost primárních či sekundárních imunodeficiencí, které se mohou vyskytovat v dospělosti.

Recidivující virové infekce

Lidské herpetické viry vyvolávají celou palétu různých symptomů, mají schopnost latentně infikovat hostitele a dlouhodobě přežívat v jeho buňkách, proto může docházet k jejich reaktivaci (1). Mezi syndromy vyvolanými virem herpes simplex 1 (HSV-1) a herpes simplex 2 (HSV-2) není přesná hranice, s určitou licencí lze říci, že za výsevy od pupku nahoru stojí HSV-1, od pupku dolů HSV-2. Recidivující **labiální opar** je častěji způsoben **HSV-1**. Diagnosticky důležitý je charakter kožní či slizniční léze, přímý průkaz virové RNA metodou PCR z ní, sérologie má pouze informativní hodnotu, zda pacient již onemoc-

nění prodělal nebo ne. V určitých případech lze pozorovat zvýšení elevací specifických IgA protilátek v krvi. Terapie se liší podle rozsahu klinického nálezu, celkových příznaků a imunitního stavu pacienta. Většinou nemocných stačí symptomatická terapie, případně lze i při lehkém průběhu podat acyklovir lokálně (Zovirax® krém 50 mg/g 5× denně po dobu 5 dnů). Celkové podání antivirotik je doporučeno při větším topickém nálezu, celkových příznacích a u imunodeficitních pacientů. V těchto případech lze podat i praktickým lékařem acyklovir (Zovirax®, Herpesin®, Provirsan® 200 mg po 4 hodinách s vynecháním nočního intervalu po dobu 5 dnů).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zuzana Humlová, Ph.D., Zuzana.Humlova@seznam.cz

Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN, Karlovo nám. 32, 121 11 Praha 2

Cit. zkr: Med. praxi 2020; 17(4): 216–220

Článek přijat redakcí: 24. 7. 2020

Článek přijat k publikaci: 1. 9. 2020

Tab. 1. Léčba genitálního oparu (upraveno podle 2)

Onemocnění	Acyklovir	Valacyklovir	Famciklovir
Primární herpes genitalis	3× 400 mg p.o. 7–10 dní 5× 200 mg p.o. 7–10 dní	2× 500 mg p.o. 7–10 dní	3× 250 mg p.o. 7–10 dní
Těžký průběh primoinfekce	3× 5 mg/kg i.v. 5–7 dní u imunosuprese 10 dní		
Primoinfekce v graviditě	5× 200 mg p.o. 10 dní		
Recidivující herpes genitalis (méně než 5 recidiv)	2× 800 mg p.o. 5 dní 3× 400 mg p.o. 5 dní	2× 500 mg p.o. 3 dny 1× 1000 mg p.o. 5 dní	2× 125 mg p.o. 5 dní 2× 1000 mg p.o. 1 den
Recidivující genitální herpes v graviditě	3× 400 mg p.o. od 36. týdne do porodu	2× 250 mg p.o. 3 dny v týdnu od 36. týdne do porodu	
Preventivní terapie před porodem	2× 400 mg p.o.		
Dlouhodobá terapie (při více jak 5 recidivách)	2× 400 mg p.o. max. 6 měsíců 4× 200 mg p.o. max. 6 měsíců	1× 500 mg p.o. max 6 měsíců	2× 250 mg p.o. max. 6 měsíců

nebo valacyklovir (Valtrex® 500 mg 2× denně po dobu 5–7 dnů). Vhodné je stanovení kreatinémie (lék je vylučován ledvinami, i když dávka není maximální). Při více než šesti recidivách labiálního oparu ročně lze zvolit dlouhodobé podávání (efekt hodnotíme po jednom roce) s nejnižší účinnou supresivní dávkou acykloviru (200–400 mg 1–2× denně), záložně lze použít valacyklovir 500 mg 1× denně. Méně časté, ale závažné jsou recidivující keratitidy způsobené HSV-1 (PCR diagnostiku, léčbu a dispenzarizaci by měl zajišťovat oftalmolog ve spolupráci s imunologem).

Herpes genitalis je častěji způsoben **HSV-2**, který je také zodpovědný za časté recidivy, ke kterým dochází zhruba u třetiny pacientů, kteří prodělali primoinfekci. Kromě bolestivé léze, která může recidivovat jen na hýždí a je často mylně považována za „recidivující“ zoster, bývá bolestivá tříselná lymfadenopatie, event. bolest v dolní končetině, poruchy mikce jsou méně časté. U pacientů s herpes genitalis se v léčbě uplatňuje acyklovir, valacyklovir, záložně famciklovir (Famvir®, Famciklovir Pharmathen®, Famciklovir Arrow®) u vzácné alergie na acyklovir. Přehled vybraných terapeutických postupů je uveden v tabulce 1. V terapeutických postupech je věnována značná pozornost gravidním ženám s anamnézou genitálního oparu nebo s příznaky recidivujících projevů genitálního HSV-2 v průběhu těhotenství. Recidivující projevy HSV-2 infekce se v graviditě léčí, pouze pokud jsou lokálně rozsáhlé nebo jsou-li přítomny celkové příznaky (např. horečky). U žen s anamnézou recidivujícího genitálního oparu je doporučeno pro snížení rizika perinatálního přenosu infekce profylaktické podávání acykloviru v dávce

400 mg 3× denně od 36. týdne gravidity do porodu (2). Acyklovir by neměl být podáván před dokončením 14. týdne gravidity.

V léčbě recidivujících infekcí způsobených HSV-1 nebo HSV-2 můžeme z imunomodulací využít inosine pranobex (Isoprinosine®) po dobu akutní fáze onemocnění v dávce 1 tbl/10 kg hmotnosti pacienta. Výhodou podávání Isoprinosine® ve srovnání s acyklovirem je následná významná redukce rekurence herpetického onemocnění (3).

Infekce virem varicella-zoster (**VZV**) způsobuje jednak vysoce infekční exantémové onemocnění převážně u dětí (varicella) a dále **herpes zoster**. VZV perzistují v nervových gangliích senzoryckých nervů. Možnou variantou pásového oparu je herpes zoster oticus, jenž je druhou nejčastější příčinou netraumatického poškození lícního nervu. Projevu se bolestmi ušního boltce a jeho okolí, závratí, poruchou sluchu. Následuje výsev puchýřků ve vnějším zvukovodu, později se může objevit stejnostranná periferní léze lícního nervu (obličejová paréza), pak hovoříme o syndromu Ramsay Huntově. Vzácný a diagnosticky obtížnější je průběh tohoto syndromu bez výsevu puchýřků, tzv. herpes zoster sine herpete (4). Při podezření na toto onemocnění je důležitá spolupráce s otorinolaryngologem, který zajišťuje i PCR diagnostiku z puchýřků. Chybou je nasazení kortikoidu při obličejové paréze bez krytí virostatikem. Ideální je hospitalizace na oddělení infekčním, ORL nebo neurologickém s aplikací acykloviru i. v. a následnou rehabilitací. Do prosince 2019 bylo možné i očkování vakcínou Zostavax®, která byla určena pro osoby starší 50 let, a to k prevenci pásového oparu a zejména postherpetické neuralgie, nyní již však není dodávána.

S reaktivací cytomegalovirové (**CMV**) infekce se většinou můžeme setkat u pacientů imunokompromitovaných, např. v rámci imunosuprese po transplantacích, při léčbě hematologické nebo biologické u autoimunit. Projevy mohou být dechové v rámci CMV pneumonitidy, častá bývá CMV kolitida např. u Crohnovy choroby, hepatitida nebo systémové poškození včetně nervového systému (např. Guillain-Barré syndrom). Terapeuticky jsou pacienti indikováni k léčbě antiviroty (gancyklovirem – Cymevene® i. v. po dobu 2–3 týdnů, valgancyklovirem (Valcite®), záložně lze použít i. v. foscarnet (Foscavir®) nebo cidofovir (Vistide®) (5).

Promořenost virem Epstein-Barrové (**EBV**) je v dospělé populaci zhruba 95 %. Primární EBV infekce se obvykle objevuje v dětství a je většinou asymptomatická. V adolescenci a časně dospělosti se u 35–50 % pacientů projevuje jako infekční mononukleóza. Přetrvávání chronického únavového stavu se objevuje u 13 % pacientů do 6 měsíců od infekce, u 7 % do roka a u 4 % do 2 let (6). Jako pro ostatní herpetické viry platí, že EBV přetrvává v latentní formě v cirkulujících paměťových B-lymfocytech a může docházet k jeho reaktivaci (7). Většina lidí nemá žádné projevy v rámci latentní infekce. V případě imunokompromitovaných pacientů (vrozené imunodeficiency, HIV infekce, transplantace, autoimunita) může dojít k rozvoji malignit, zejména lymfomů.

V léčbě EBV se zkouší kortikoidy v kombinaci s antiviroty – acyklovir, pencyklovir, gancyklovir, valacyklovir, famciklovir a valgancyklovir, cidofovir a foscarnet, i když žádné oficiálně není schváleno pro léčbu dle EMA (European Medicines Agency) nebo FDA (Food and Drug Administration). Z léků, které jsou ve fázi výzkumu, je to např. maribavir (8).

V imunomodulační léčbě lze u pacientů s CMV nebo EBV použít opět Isoprinosine® v případě, že nejsou současně léčeni imunosupresivou.

Častým problémem, na kterém se podílí virová infekce, je i výskyt **veruk**. Etiologicky se zde uplatňují lidské papilomaviry (**HPV**). Doposud je známo více než 130 genotypů HPV. Podle karcinogenního potenciálu je tak dělíme na nízké (low risk, LR) a vysoké (high risk, HR) rizikové typy. Mezi LR patří typy: 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 74, mezi HR typy 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (až tři čtvrtiny karcinomů). Benigní změny na kůži zahrnují veruky, na sliznicích jsou

Tab. 2. Diferenciální diagnostika chronické rýmy

Alergická rinitida	Pyly, roztoči, zvířecí epitely a sekrety, plísňe, potraviny, léky
Autoimunitní onemocnění	ANCA-asociované vaskulitidy – granulomatóza s polyangiitidou, eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou
Infekční rinitida	Primární a sekundární imunodeficiency, cystická fibróza, ciliární dyskineze, sekundární infekce nekrotizujícího nádoru
Nealergická neinfekční	Hormonální – gravidita, antikoncepce, hypotyreóza Profesionální – rozpouštědla, barvy Indukovaná léky – beta-blokátory, methyldopa, antiflogistika, hormonální preparáty Atrofická – vyšší věk, dlouhodobá aplikace nosních kortikoidů Nealergická s eozinofilií – NARES Idiopatická – primární vazomotorická dysregulace

Tab. 3. Příčiny chronického kašle

Retronazální sekrece, zadní rýma	UACS – upper airway cough syndrom
Onemocnění dýchacích cest s eozinofilií	Astma, atopický kašel, eozinofilní bronchitida
Dysfunkce hlasových vazů	
Chronická obstrukční plicní nemoc	CHOPN
Gastroezofageální, extraezofageální a laryngofaryngeální reflux	GER, EER, LPR
Bronchiektázie	Cystická fibróza, alergická bronchopulmonální aspergilóza – ABPA, syndrom středního laloku, syndrom nepohyblivých řasinek, imunodeficiency
Bronchiolitidy	
Infekce	Mykobakteriální, bordetelové (pertuse), anaerobní, mykotické, parazitární
Intersticiální plicní procesy	Idiopatická plicní fibróza, sarkoidóza, hypersenzitivní pneumonitida
Inhibitory ACE	
Aspirace	Rekurentní, neurologicky podmíněné, cizí těleso
Lipoidní pneumonitida	
Endobronchiální léze	Nádory hrudníku
Revmatologická onemocnění	
Postmenopauzální příčiny	
Souvislosti s dialýzou	
Hyperhydratace se srdečním selháváním	

to pak papilomy. Viry, které se podílejí na vzniku **veruk** (HPV 1, 2, 4, 7, 27, 57, 60, 65), mají afinitu výrazně ke keratinizované epidermis a nejsou příčinou vzniku kondylomat. Klinickým projevem infekce genitálního traktu LR typu HPV, mezi které řadíme především typ 6 a 11, v menší míře pak 42, 43, 44 jsou **condylomata acuminata**, která sice nejsou pro pacienta riziková ve smyslu nádorového onemocnění, ale představují pro pacienta spíše problém psychického rázu. Onemocnění bývá velmi rozsáhlé a zvláště opakovaná odstranění jsou problematická, dochází k tvorbě jizev. K imunomodulaci u recidivujících herpetických a HPV infekcí lze využít Isoprinosine®, který se vyznačuje výraznou protivirovou (9) a imunostimulační aktivitou. Efekt léku spočívá ve stimulaci diferenciaci lymfocytů T na výkonné cytotoxické nebo aktivované pomahačské lymfocyty. Zvyšuje rovněž aktivitu NK buněk a makrofágů a stupňuje produkci interferonu (10). Jeho protivirový efekt se projevuje potlačením syntézy virové RNA

v napadených buňkách. Dávkování přípravku je individuální (11). U infekcí vyvolaných HPV (12) se doporučuje dávkování 3x denně 2 tablety po dobu 14–28 dní často v kombinaci s lokální terapií nebo 5 dní v týdnu ve 2 po sobě následujících týdnech v měsíci po dobu 3 měsíců u pacientů s vysokým rizikem relapsu. Existují i další možnosti podávání – 4x 2 tbl. 5 dní v týdnu po dobu 2 týdnů, následně 3x 2 tbl. 5 dní v týdnu, opět 2 týdny, 2x 2 tbl. 5 dní v týdnu po 2 týdny, 2 týdny pauza, pak pokračovat 2x 2 tbl. 5 dní v týdnu, po 2 týdny, 2 týdny přestávka, celkem 4 měsíce (celková doba léčby 6 měsíců). U recidivujících infekcí lze dávkování zredukovat na 1–2 tbl denně dlouhodobě při kontrole hladin kyseliny močové. V prevenci HPV infekcí existují dvě vakcíny. Očkování je možné přípravkem **Gardasil 9®** (obsahuje typ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) nebo **Cervarix®** (obsahuje typ 16 a 18). Přípravek Gardasil lze využít i v prevenci výskytu recidivujících respiračních papilomatóz hrtanu.

Recidivující bakteriální infekce

Problém představují i pacienti s **chronickou rinitidou/rinosinusitidou**. Typickými symptomy jsou nosní obstrukce, které pacienti nezdíka řeší dlouhodobou aplikací nosních dekongestiv, což vede ke vzniku polékové rinitidy. Potíže zahrnují i cefaleu, poruchy čichu a chuti, opakované epistaxe. Příčiny chronické rinitidy jsou uvedeny v tabulce 2. Patogenetickým faktorem jsou bakteriální infekce, zejména *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, který bývá opakovaně přítomný ve výtěrech. Výjimkou není ani přítomnost methicilin rezistentní formy (MRSA). Zde je možné využít systémové terapie antibiotiky nebo autovakcíny, provedené přímo z výtěru či tzv. stock vakcín, které jsou k dispozici. Možné je i nasazení bakteriálních lyzátů, zejména Luivacu®. **Chronická faryngitida** je také častou diagnózou. Velkým problémem je zejména její atrofická forma, která je charakterizována vyhlazenou, suchou a zarudlou sliznicí se zasychajícím hlenem. Pacienti trpí na bolesti a pálení v krku, zahuštění, pokašlávání, mají pocit cizího tělesa, tlaku v krku, zhoršeného polykání. Tato forma faryngitidy se zhoršuje po tonzilektomii, při aplikaci kortikosteroidů v inhalační formě, při podávání antihistaminik, antidepresiv a neuroleptik. Léčebně jsou vhodné např. inhalace, zvlhčování sliznice pomocí mořské vody nebo Vincentky® ve spreji nebo např. Imudon Neo® (13). **Chronická tonzilitida** se často projevuje nespecifickými příznaky, jako jsou pobolívání v krku, zápach z úst při uvolňování čepů, únavnost, bolesti svalů a kloubů, nezdíka jsou i projevy mimotonzilární – autoimunitní glomerulonefritidy, myozitidy. Indikací pro tonzilektomii je kromě lokálního nálezu a laboratoře (zvýšená sedimentace, leukocytóza, ASO) zejména frekvence a závažnost akutních exacerbací (celkové příznaky, komplikace). Velkou chybou je záměna za projevy chronické faryngitidy, kdy je tonzilektomie pro pacienta nepřínosná (13). **Dušnost a chronický kašel** (tabulka 3) jsou také častými potížemi s širokou diferenciální diagnostikou (14). V řadě případů se může jednat o kombinaci plicních a mimoplicních příčin. Po vyloučení jiné závažné diagnózy lze u stavů uvedených výše využít imunomodulační léčbu pomocí bakteriálních lyzátů, jako je Broncho-Vaxom® nebo Luivac®, z preparátů vedených jako potravinové doplňky pak Olimunovac®. Akné a další **kožní afekce** trápí pacienty také poměrně často. Kožní

INZERCE

léze mohou mít charakter impetiga, folikulitidy, recidivujících abscesů, nejčastěji stafylokokové etiologie. Z imunomodulátorů je možné v léčbě využít z potravinových doplňků, např. Acnevac Neo® nebo opět autovakcíny jak perorální, tak injekční. U těchto pacientů lze v některých případech velmi efektivně zasáhnout aplikací autovakcín, které obsahují vybrané kmeny *Propionibacterium acnes*, *Klebsiella pneumoniae* a *Staphylococcus aureus*. U některých pacientů je možné využít i lyofilizát leukocytů – Imunor®. U těžkých forem hidradenitis suppurativa je dobré odeslat pacienta na dermatologii ke zvážení nasazení biologické léčby anti-TNF preparáty, např. adalimumabem (Humira®). **Chronické záněty močových cest** představují významné riziko vzhledem k možnosti rozvoje chronické tubulointericiální nefritidy. Nejčastějšími patogeny jsou *E. coli* a *Klebsiella pneumoniae*, někdy s produkcí širokospektré betalaktamázy ESBL (rezistence k většině antibiotik). Po vyloučení anatomických a dalších onemocnění je možné u pacientů využít opět bakteriálních lyzátů, zejména Uro-Vaxom® nebo Urivac® (15).

LITERATURA

1. Lobovská A. Infekční nemoci. Praha: Karolinum 2002: 263 s.
2. Sauerbrei A. Optimal management of genital herpes: current perspectives. Infection and Drug Resistance 2016; 9: 129–141.
3. You Y, Wang L, Yafei L, et al. 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.
4. Bojar M. Obrna lícního nervu. Čes a Slov neurol a neurochir 2007; 70(6): 613–624.
5. Dostál V, Plíšek S, Horáček J. Cytomegalová infekce. Doporučené postupy pro praktické lékaře. <https://www.cls.cz.t228.rtf>
6. Katz BZ, Shiraishi Y, Mears CJ, et al. Chronic fatigue syndrome after infectious mononucleosis in adolescents. Pediatrics 2009; 124: 189–193.

Recidivující mykotické infekce

Orofaryngeální kandidóza patří mezi mykotické onemocnění sliznice dutiny ústní a faryngu. Vyskytuje se často u seniorů, kde problémem je nedostatečná péče o zubní náhradu, imuno-kompromitovaných pacientů (hematologické malignity, radioterapie v oblasti dutiny ústní a krku, HIV), při užívání širokospektrých antibiotik, kortikoidů včetně inhalačních, při malnutrici. Terapeuticky je možné využít lokálně zejména nystatinové emulze (16), pro léčbu vulvovaginální kandidózy pak Candivac® (15).

Jaké by mělo být doporučení pro praxi?

Problematika pacientů s chronickými a recidivujícími infekcemi je složitá a často obtížně uchopitelná. Často chybí jasná data či výsledky kvalitních studií. Svou roli hraje i zkušenost a subjektivní názor. Pacienti s chronickými a recidivujícími infekcemi, zvláště pokud probíhají netypicky či neodpovídají na léčbu antibiotiky, by měli být podrobně vyšetřeni. Pod nálepku chronických sinusitid, bronchitid a uroin-

fekcí se mohou skrývat pacienti s primárními **imunodeficiencemi** (17), které mohou být diagnostikovány až v dospělosti. Patří k nim zejména selektivní IgA deficiencie a běžná variabilní imunodeficiencie (CVID). Klinický obraz onemocnění je spojen s nízkými hladinami imunoglobulinů (snížené plazmatické hladiny IgG a IgA a u některých pacientů i IgM) a náchylností pacientů k opakovaným infekcím, způsobených zejména opouzdřenými bakteriemi. V některých případech i alergická onemocnění mohou probíhat pod obrazem chronického zánětu, stejně jako autoimunitní onemocnění. Neměli bychom zapomínat zvláště u dospělých pacientů na onkologická onemocnění, která se mohou manifestovat opakovaným výsevem herpes zoster, zejména multidermatomovým nebo duplexním. Někdy musíme přistoupit i na fakt, že pacient často navštěvující lékaře nemusí být nutně často nemocný pacient. Psychosomatická onemocnění mají v současné době narůstající trend. Důležitá je proto komplexnost pohledu, kdy určitě nestačí jen hladiny imunoglobulinů a titry protilátek.

7. Murata T, Tsurumi T. Switching of EBV cycles between latent and lytic states. Rev. Med. Virol. 2014; 24: 142–153.
8. Andrei G, Trompet E, Snoeck R. Novel therapeutics for Epstein-Barr virus. Molecules 2019; 24: 997. doi:10.3390/molecules24050997.
9. Malaczewska J, Rotkiewicz Z. Effect of methisoprinol on virus replication in cell cultures. Pol J Vet Sci 2004; 7(2): 97–102.
10. Petrova M, Jeleu D, Ivanova A, Krastev Z. Isoprinosine affects serum cytosine levels in healthy adults. J Interferon Cytokine Res 2010; 30(4): 223–228.
11. Beran J, Šalapová E, Špajdel M. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. BMC Infect Dis. 2016; 16(1): 648. doi: 10.1186/s12879-016-1965-5.

12. Georgala S, Katoulis AC, Befon A, Georgala K, Rigoupoulos D. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata accuminata: a randomised placebo-controlled trial. BJOG, 2007; 114(4): 509.
13. Urbánková P. Chronické záněty horních cest dýchacích. Med. Pro Praxi 2007; 4(9): 416–418.
14. Čáp P, Vondra V a kol. Akutní a chronický kašel. Teorie a praxe. Praha: Mladá fronta 2013: 159 s.
15. Bystron J. Využití bakteriálních lyzátů v klinické praxi. Pediatr. Praxi 2011; 12(6): 398–404.
16. Hašek J. Orfaryngeální kandidóza. Prakt. lékař. 2015; 11(1): 8–12.
17. Krejssek J, Kopecký O. Klinická imunologie. Nucleus HK, 2004.