

## Isoprinosine: terápiás hatásmechanizmus és vizsgálatok recidiváló herpesben

Nékám Kristóf dr., Török Katalin dr.,  
Láng István dr., Gergely Péter dr.  
és Petrányi Gyula dr.

A vírusbetegségek gyógyításának elvi nehézségei jól ismertek: egyrészt a vírusok nem mutatnak önálló életjelenségeket a gazdasejten kívül, ami érzéketlenné teszi őket más kórokozóknál beváló terápiás eljárásokkal szemben; másrészt főbb alkotórészeik sokban egyeznek a magasabbrendű szervezetekéivel, ami nehezíti szelektív, a gazdasejt anyagcseréjét nem károsító, de a vírusreplikációt gátló anyagok előállítását (1, 23, 25). A kutatás egyik fő irányát mindazonáltal a vírusokra közvetlenül ható szerek (jododeoxiuridin, amantadin, adenin- és citozin-arabinozid stb.) képezik. Ezek alkalmazását részben a veszélyes mellékhatások korlátozzák (a gazdasejtekkel szemben is érvényesülő toxicitás), részben pedig az, hogy in vivo rendszerint csak a vírusok bizonyos fajtáira, és ezekre is gyöngén hatnak (14, 24).

Újabban az antivirális terápiának egy másik ága fejlődött ki, melyet *Hadden és mtsai* (11) „prohost” terápiának nevezték. Így azok a lehetőségek foglalhatók össze, melyekben a gyógyszerek nem közvetlenül a vírusokra hatnak, hanem a gazdasejtvédekező reakcióit fokozzák mint pl. az interferon és induktorai, a levamisol, thymus hormonok, transzfer faktor (11, 13, 16, 21, 22, 30). A legjobb terápiás eredményt — amennyiben a prevenció, pl. az aktív immunizálás nem alkalmazható — az antivirális és immunostimuláns kezelés együttes alkalmazásától várhatnánk. Irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy az inozin és a dimetilamino-2-propranolol p-acetamidobenzolsavas sójának 1 : 3 arányú komplexében most először sikerült e hatásokat egy gyógyszerben egyesíteni (5, 8, 23). Ez a szer az Isoprinosine, illetve Inosiplex (nemzetközi neve Methisoprinol; gyártó: Newport Pharmaceuticals International Inc., Newport Beach, Ca, USA). Hazánkban gyógyszerügyi forgalomban nem kapható. Az Isoprinosine-nal szerzett tapasztalatok röviden a következők:

Közvetlenül gátolja vírusok szaporodását szövetnyerszövetekben; egereket és patkányokat megvéd letális dózisu influenza vírussal való fertőzés következményeitől (8, 9, 23). Hatásmechanizmusát magyarázhatja,

hogy gátolja a vírus mRNS translációját a gazdasejt riboszómáin, de nem gátolja a nem vírus eredetű RNS funkcióit (9). Az immunrendszerrel érintő fontosabb hatásai: in vitro fokozza a lymphocyták blasztoztranszformációját phytohaemagglutininre (2, 10), bár egymagában mitogén hatása nincs; fokozza a lymphocyták lymphotoxin szekrécióját (2); növeli az aktív T sejtek és az autológ vörösvérsejtekkel rozzettát képező T sejtek arányát (28); gyorsítja a T lymphocytá receptor reszintézisét (18); erősíti a vírusfertőzés következtében szupprimált lymphocytá proliferációt mitogének jelenlétében (23); fokozza a makrofágok élesztőgombát fagocytáló képességét (28). Hatása tehát elsősorban az antigén behatás után, a sejt immunitás effektor funkcióinak fokozásában nyilvánul meg. Érdekes, hogy nem interferon induktor, de állítólag fokozza a hatását (4). *Hadden és mtsai* (10) szerint ugyanakkor nem befolyásolja említésre méltóan az intracelluláris ciklikus nukleotid rendszert. E vizsgálatok egy része még megerősítésre szorul.

Jó terápiás hatására — nagyrésztben kettős vak kísérletekkel is — hepatitisz infectiosában (6), herpesz zosterben (15), herpesz simplexben (7), influenzaiban (15, 17) és kanyaróban (15) vannak adatok. Hazánkban több intézetben folynak kísérletek, de tudomásunk szerint Isoprinosine kezelés eredményei még nem kerültek közlésre. Klinikai megfigyeléseinket a betegek egyes immunológiai paramétereinek vizsgálatával egészítettük ki.

### Beteganyag és módszerek

Összesen 16 herpesz vírus fertőzésben szenvedő beteget kezeltünk Isoprinosine-nal: 10 esetben a diagnózis herpesz simplex labialis recidivans, 2 esetben herpesz simplex progeneralis recidivans, 4 esetben herpesz zoster volt. Az első két csoportban valamennyi betegnek gyakorlatilag folyamatosan, évek óta voltak herpeszes jelenségei (általában kettős vagy több eruptio egy időben). Helyi kezelésként előzőleg valamennyien steroid tartalmú kenőcsöket (Ftorocort, Flucinar, Locacorten, Hydrocortison), szárító kezelést, dezinficienszt tartalmazó öblítőket kaptak, említésre méltó eredmény nélkül. Négy esetben a Morgalin, két esetben a Decaris kezeléssel is kísérlet történt, mely szintén hatástalannak bizonyult. Így ezek a betegek a spontán javulás valószínűtlensége miatt saját kontrolljaikként szolgálhattak. Tekintettel arra, hogy az új szer esetleges nem kívánt mellékhatásai még nincsenek teljesen földerítve és az előző kezelések lényegében placebo hatásúak voltak, egvelőre vak-vizsgálatot nem végeztünk. A zosteres betegek közül egy esetben krónikus lymphoid leukaemia, egy másik esetben pemphigus vulgaris volt az alapbetegség. Ők előzőleg per os corticosteroid kezelésben részesültek. A másik két zosteres beteg előzőleg analgetikumokat és B-vitaminokat kapott.

Az Isoprinosine adagolása 6 napig, napi 4×3 tbl. formájában történt. Egy tbl. 500 mg hatóanyagot tartalmaz, így a teljes dózis 36 g volt. Valamennyi beteget előzetesen tájékoztattuk a kezelésről és ehhez hozzájárulásukat kértük.

A kezelés előtt és után a következő immunológiai vizsgálatokat végeztük el. Lymphocytá markerek meghatározása perifériás vérből: T sejt szám (12), B sejt szám (26). Fc receptort hordozó lymphocyták száma (3). Aktív rozzettát képező lymphocyták száma (27). Leukoctamigráció-gátlás tisztított tuberkulin antigén jelenlétében (20). Bőrpróba tisztított tuberkulin 5 egységével. A betegek klinikai állapotát legalább kétszer: egy, illetve két hónappal a terápia után ellenőriztük.

### Eredmények

A szinte folyamatosan recidiváló herpesz simplexben szenvedő 12 beteg közül Isoprinosine sze-

désére 10-nek az eruptiói vagy még a gyógyszer 6 napos szedése közben, vagy az abbahagyást követő egy-két napon belül meggyógyultak. Ez az állapot minden beteg esetében legalább az első kontroll idejéig, tehát egy hónapig tartott, öten még két hónap után is tünetmentesek voltak. A recidiváló esetek újabb kúrában részesültek, hasonlóan gyors eredménnyel. Nem volt biztonságosan megítélhető a hatásosság 2 esetben. A herpes zosteres betegek megítélése sokkal nehezebb, mégis talán biztató, hogy a javultnak minősített esetekben a bőrijelenések szóródásának abbamaradását észleltük még a szer szedése alatt (1. táblázat).

Laboratóriumi vizsgálatokkal lymphocytaszám-emelkedést észleltünk, melyet a T sejtek számának növekedése okozott. A populáción belül elsősorban az aktív rozettát képező lymphocyták aránya lett nagyobb. A csak kismértékben változott többi paramétert nem tüntettük fel külön (2. táblázat).

### Megbeszélés

Az Isoprinosine-nel kezelt dokumentált esetek száma az irodalomban közel 5000. Az egyes munkacsoportok különösen influenzában, varicellában, herpes simplexben és zosterban, hepatitisz infekcióban, vírusneumoniában számoltak be jó terápiás hatásról (Ref.: 6). A herpes kezelés eredményei annál is inkább figyelemre méltóak, mivel az eddigi lokális (steroid tartalmú kenőcsök, szárító-dezinficiens kezelés, jododexiuridin), illetve szisztémás (vakcinálás előtt herpes vírussal, hyperimmun gamma-globulin, Morgalin stb.) terápiás próbálkozások nem hoztak lényeges változást. Az általunk kezelt, a rendelkezésünkre állt korlátozott gyógyszer mennyiség által sajnálatosan behatárolt számú beteganyaggon meggyőző gyógyulását, ill. javulását észleltük a recidiváló herpes simplexeknek. A gyógyulás eseteink többségében időleges volt, de a recidiva is jól reagált egy ismételt kezelésre. Ezt jelentős eredménynek tartjuk egy hosszú ideje folyamatosan fennálló, eddig lényegében terápiarezisztens kórképben. Herpesben más munkacsoportok is ehhez hasonló eredményről számoltak be (6, 7, 15, 17). Lehetséges, hogy a dozírozás változtatásával az eredményesség fokozható.

Az immunológiai paraméterek viszonylag kismértvű változása valószínűleg azzal magyarázható, hogy a nem generalizált fertőzés nem okozott mélyebb immunosuppressziót, mely már laboratóriumi értékekben is tükröződött volna. A keringő — és ezen belül az aktív rozettát képező — T lymphocyták számának emelkedése mindenestre a

1. táblázat. Változások a beteg klinikai állapotában Isoprinosine szedés után

Diagnosis	Összesen	„Gyógyult”	Javult	Változatlan	Romlott
Herpes labialis recid.	10	8	0	2	0
Herpes progenitalis recid.	2	2	0	0	0
Herpes zoster	4	0	2	1	1

2. táblázat. Egyes immunológiai paraméterek változása Isoprinosine terápia után (átlag ± s.e.)

	Gyógyszerszedés előtt		után	
	Lymphocytaszám $\mu$ l	2100 ± 340		2500 ± 380
T-lymphocyt (%)	53 ± 4,0		62 ± 3,1S	
Aktív rozettát képező T-lymphocyt (%)	16 ± 3,7		26 ± 3,9S	

S = p < 0,05

sejtes immunitás fokozódásának jeleként értékelhető (19, 27, 29).

Mellékhatásként egyszer észleltünk néhány napos hasi teltségérzést és fokozott gyomor-bél motilitást a 6 napos kezelés folyamán Glasky és mtsai néhány esetben nauseáról és a szérum húgysav szint átmeneti emelkedéséről számolnak be, utóbbi az inozin metabolizálódása normális jeleként értékelik (7).

Első kedvező eredményeink alátámasztják az Isoprinosine terápia hatékonyságát herpes vírus fertőzésben. Bár saját megállapításaink érvényét behatárolja, hogy egyelőre a rendelkezésünkre álló korlátozott gyógyszer mennyiség nem tette lehetővé nagyobb számú eset gyűjtését, figyelembe lehet venni, hogy sikeres therapiás kísérleteket, még „vak” kontrollós kísérleteket is, már többen közöltek (6, 7, 15, 17). *Tekintettel arra, hogy egy új terápiás irányzat indul, indokoltnak érezzük az eredményeikről szóló hazai beszámolót. Nagyon jelentős eredmény lenne, ha a gyógyszerrel sikerülne a herpesz, ill. a hepatitisz vírusperzisztenciát megszüntetni.* A herpest illetőleg az a benyomásunk, hogy a rövid idejű kezeléssel ez nem mindig érhető el, az eruptio egy szünet útján újra jelentkezhet.

Az Isoprinosine további alkalmazási területe lehet az olyan immunosupprimált szervezet (lymphoretikuláris tumor, cytosztatikus terápia, besugárzás, immunodeficiencia stb. esetében), melyben fennáll a vírusfertőzés generalizálódásának veszélye. Pontos indikációs területét azonban csak kiterjedt klinikai tapasztalatok birtokában lehet majd körülhatárolni.

**Köszönetnyilvánítás.** A szerzők ezúton is köszönik Stocker H. dr. (Leclerc et Co., Schaffhausen, a Newport Pharmaceutical képviselője) és Fodor Zsuzsanna dr. (Simmelweis Orvostudományi Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár) szíves segítségét a gyógyszer beszerzésében; és a Bőrgyógyászati Klinika orvosainak a betegek egy részének rendelkezésünkre bocsátását.

**Összefoglalás.** A szerzők 12, hosszabb ideje terápiarezisztens herpes simplex recidivansban (HSR) és 4 herpes zosterben szenvedő beteget kezelték Isoprinosine-nel (nemzetközi név: methisoprinol). A HSR betegek többségénél észleltek határozottan jó, de részben átmeneti terápiás hatást. A zosterben a hatás nehezebben mérhető. A vizsgált immunológiai paraméterek közül a T és az aktív T lymphocyták száma emelkedett a kezelés után. A kedvező kezdeti saját eredmények és külföldi tapasztalatok indokolják a kettős támadás-

pontú (antivirális és immunostimuláns) szer szélesebb körű hazai kipróbálását.

**IRODALOM:** 1. *Bauer, D. J., Apostolov, K., Selway, J. W. T.*: Ann. N. Y. Acad. Sci. 1970, 173, 314. — 2. *Bradshaw, L. J., Summer, H. L.*: Ann. N. Y. Acad. Sci. 1977, 284, 190. — 3. *Brain, P., Marston, R. H.*: Eur. J. Immunol. 1973, 3, 6. — 4. *Chany, C., Cerutti, I.*: Arch. Virol. 1977, 55, 225. — 5. *Ginsberg, T., Glasky, A. J.*: Ann. N. Y. Acad. Sci. 1977, 284, 128. — 6. *Glasky, A. J., Kestelyn, J., Romero, M.*: In Proc. 7th Internat. Congr. of Pharmacol. Paris, 1978. — 7. *Glasky, A. J. és mtsai.*: In Proc. 9th Internat. Congr. of Chemother. London, 1975. — 8. *Glasky, A. J. és mtsai.*: In Combined immunodef. disease and adenosine deaminase defic. Eds.: Pickering, R. és mtsai. Acad. Press. N. Y. 1975. 157. o. — 9. *Gordon, P., Ronsen, B., Brown, E. R.*: Antimicrob. Agents Chemother. 1974, 5, 153. — 10. *Hadden, J. W., Hadden, E. M., Coffey, R. G.*: Infect. Immun. 1976, 13, 382. — 11. *Hadden, J. W. és mtsai.*: Ann. N. Y. Acad. Sci. 1977, 284, 139. — 12. *Jöndal, M. és mtsai.*: J. exp. Med. 1972, 136, 207. — 13. *Jorden, G. W., Merigan, T. C.*: Ann. Rev. Pharmacol. 1975, 15, 157. — 14. *Karchmer, A. W., Hirsch, M. S.*: N. Engl. J. Med. 1973, 289, 912. — 15. *Lao, L.*

*M., Montes-Lao, M. L., Gonzales, Z.*: Philipp. J. Microbiol. Inf. Dis. 1977, VI, 35. — 16. *Lawrence, H. S.*: In Mechs. of Cell-Mediated Immun. Eds.: McCluskey, R. T., Cohen, S., J. Wiley and Sons, N. Y. 1974. 289. o. — 17. *Longley, S., Dunning, R. L., Waldman, R. H.*: Antimicrob. Agents Chemother. 1973, 3, 506. — 18. *Nékám K.*: nem közölt adat. — 19. *Nékám K.*: In Orv. tud. Aktuális Problémái. 1976, 24, 99. — 20. *Nékám K. és mtsai.*: Clin. exp. Immunol. 1977, 27, 416. — 21. *Renoux, G.*: Pharmac. Ther. 1978, 2, 397. — 22. *Schultz, R. M., Papamathakis, J. D., Chirigos, M. A.*: Science. 1977, 197, 674. — 23. *Simon, L. N. és mtsai.*: In Current Chemotherapy, Proc. Tenth Int. Congr. Chemother. Ed.: Siegenthaler, W., Luthy, R. 1977, 366. o. — 24. *Stevens, D. A. és mtsai.*: N. Engl. J. Med. 1973, 289, 873. — 25. *Weinstein, L., Chang, T.*: N. Engl. J. Med. 1973, 289, 725. — 26. WHO/IARC Workshop Report: Scand. J. Immunol. 1974, 3, 521. — 27. *Wybran, J., Fudenberg, H. H.*: J. Clin. Invest. 1973, 52, 1026. — 28. *Wybran, J., Govaerts, A., Appelboom, T.*: N. Engl. J. Med. 1973, 288, 710. — 30. *Wybran, J. és J. Immunol.* 1978, 121, 1184. — 29. *Wybran, J. és mtsai.*: Ann. N. Y. Acad. Sci. 1975, 249, 300.

# DECARIS

## Anthelminthicum

**ÖSSZETÉTEL:** 1 tabl. 50 mg, ill. 150 mg levamisolumot tartalmaz (sósavas só alakjában).

**JAVALLATOK:** Ascariasis, horogféreg-fertőzések.

**ADAGOLÁS:** A Decaris-kezelés a diagnosztikai székletvizsgálat utáni egyszeri orális adagból áll.

**Felnőtteknek:** 1 db 150 mg-os tablettát adandó.

**Gyermekeknek:** Gyermekek adagja a testsúly alapján határozandó meg, az elvi adag 2,5 mg/testsúlykilogramm. Szokásos adag: 8–10 kg-os gyermekeknek  $\frac{1}{2}$  tablettát (50 mg-os), 10–20 testsúlykg-ig  $\frac{1}{2}$ – $\frac{3}{4}$ –1 tablettát (50 mg-os) egy alkalommal. Célzerű a gyógyszer ezt bevenni. Hashajtó adása a Decaris-kezelés után nem szükséges! — Ha az ellenőrző székletvizsgálat indokoltá teszi, akkor az első kezelés után két héttel megismételhető a Decaris adása. Lypophyl anyagoknak (széntetraklorid, tetraklóretilén, kenopódiumolaj, kloroform, éter stb.) Decarisszal együtt adása kerülendő. Alkalmazásakor és utána legalább 24 óráig szeszes ital nem fogyasztható.

**MELLÉKHATÁS:** A javasolt terápiás dózisban nem okoz panaszokat. Magasabb adagoknál kiskökű nausea vagy hányás, fejfájás, diarrhoea átmeneti jelleggel előfordulhat.

**MEGJEGYZÉS:** ✖ Csak vényre adható ki és az orvos rendelkezése szerint (legfeljebb három alkalommal) ismételhető.

### CSOMAGOLÁS

2 db 50 mg-os tablettát                      térítési díja: 2,- Ft  
1 db 150 mg-os tablettát                      térítési díja: 2,- Ft



Kőbányai Gyógyszerárugyár, Budapest X.



1395