

ISOPRINOSINE ВЪЗМОЖНОСТ В ЛЕЧЕНИЕТО НА COVID-19?

От март 2020 г. светът живее в пандемия. COVID-19 е глобална катастрофа с тежки последствия и повече от 6 милиона жертви. В момента най-разпространени са подвариантите на Omicron и въпреки съобщенията за по-благоприятен ход, все още се наблюдават и случаи на тежко заболяване. Три години след обявяване на пандемията все още се търсят ефикасни медикаменти. Проучвания и публикации от чужбина и България установяват, че Isoprinosine (IAD) повлиява симптомите, скъсява периода за възстановяване, подобрява параклиничните показатели и може да се използва за лечение при леки и средно тежки форми на COVID-19 в амбулаторни и болнични условия, както и за превенция на заболяване при лица, изложени на риск от инфектиране.



Станислав Коцев,
Мария
Пишмишева-
Пелева

Инфекциозно
отделение,
МБАЛ – Пазарджик

COVID-19: три години по-късно

През декември 2019 г. в Ухан, Китай се наблюдават случаи на тежка пневмония с неизвестна етиология. През януари 2020 г. е открит причинителят – нов коронавирус, наречен SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2), а заболяването – COVID-19 (Coronavirus disease 2019)^[1,2]. Вирусът бързо се разпространява, броят на заболялите и засегнатите страни по света се увеличава. През март 2020 г. Световната здравна организация (СЗО) обявява пандемия, която продължава и до днес^[1]. Починалите са повече от 6 милиона, което превърна COVID-19 в здравна катастрофа с най-тежки последствия за света след пандемията от Испански грип през 1918 г.^[3].

SARS-CoV-2 е RNA вирус^[1,3]. Адаптирането на причинителя към човешкия организъм доведе до възникването на вирусни варианти. Към момента

най-разпространени в света са подвариантите на Omicron^[3-5]. Въпреки съобщенията за по-благоприятен ход на инфекцията с Omicron^[6], клиничният опит показва и случаи на тежко заболяване.

Според СЗО в световен мащаб леталитетът достига 2.2%, като влияние оказват различни фактори – възраст, коморбидност, тежест на заболяването. Леталитетът варира в различните страни^[3].

COVID-19 протича безсимптомно, леко или средно-тежко в 80% от случаите. 20% от заболялите са с тежко заболяване, като 5% от тях развиват дихателна недостатъчност и други усложнения и изходът може да е неблагоприятен. Рискови фактори за тежко протичане на COVID-19 са напреднала възраст, придружаващи заболявания, имunosупресия, наднормено тегло и затлъстяване^[1,3,7].

COVID-19 е полиорганно заболяване, с клинични прояви от различни органи

и системи^[3,7].

Пандемията доведе до търсенето на възможности за лечение и превенция на заболяване. Клинични проучвания показаха терапевтичните възможности на различни средства с антивирусен ефект (Remdesivir, Molnupiravir; моноклонални антитела – Casirivimab/Imdevimab; Regdanvimab и др.) и имуномодулиращо действие (кортикостероиди, IL-6 рецепторни антагонисти и др.). Разработиха се и ваксини с висока ефективност и безопасност, които намаляват риска от тежко заболяване^[3].

Три години след първите случаи на COVID-19 търсенето на нови молекули за лечение и превенция все още продължава. Наличните към момента медикаменти се прилагат в лечебни заведения, като се подбират според състоянието на пациента.

Резултати от проучвания през 2019-2022 г. показват потенциала на Inosine Acedoben Dimepranol (IAD)

като имуномодулиращо средство при пациенти с COVID-19 в болнични и амбулаторни условия.

Inosine Acedoben Dimepranol (IAD) – фармакологични свойства

IAD, известен като Inosine Pranobex (IP) или methisoprinol, е синтетично пуриново производно с антивирусен и имуномодулиращ ефект^[8].

Антивирусният ефект на IAD се реализира чрез няколко механизма:

- Инозин-медирано включване на оротовата киселина в полирибозомите и потискане залавянето на полиадениловата киселина към вирусната mRNA.
- Стабилизиране и уплътняване на лимфоцитните мембрани.

Антивирусният ефект е с бързо начало на действие – до 90 минути след приема се активират клетките естествени убийци (NK-клетките)^[8,9]. IAD повишава експресията на рецептори на NK-клетките, които откриват, свързват и елиминират заразени клетки или клетките, претърпели генетични промени при туморни процеси. NK-клетките индуцират апоптоза или директно лизират таргетните клетки^[10].

IAD стимулира узряването и диференцирането на Т-лимфоцитите. Имуномодулиращият ефект се осъществява чрез:

- Модулиране цитотоксичността на Т-лимфоцитите и NK-клетките.
- Модулиране функциите на CD8+ и CD4+ Т-лимфоцити.
- Стимулиране на В-лимфоцитите и

плазматичните клетки за синтез на антитела.

- Повишаване броя на IgG и комплексите повърхностните маркери. IAD повлиява неутрофилите, моноцитите и макрофагите, като засилва хемотаксиса и фагоцитозата и повишава производството на проинфламаторни цитокини и ендогенната секреция на IFN γ ^[10-13].

Isoprinosine е широко използван в лечението на различни вирусни инфекции – респираторни инфекции, инфекции, причинени от херпесни вируси, генитални кондилиоми, HPV инфекции, мултускум контагиозум, вирусни хепатити и паразитози, и е показан при първично или вторично увреден имунитет^[8].

Sliva J. et al. коментира възможността за използването на IAD при неинфекциозни състояния като автоимунни заболявания, синдром на хроничната умора, множествена склероза и дори ехинококоза^[11].

Действието на IAD предполага, че може бъде терапевтична възможност в лечението и на COVID-19^[14].

Клиничен опит при пациенти с COVID-19

Приложението на IAD при COVID-19 е оценено в наблюденията както в чужбина, така и в България.

Едно от първите проучвания е сред 301 лица от три дома за стари хора в Република Чехия^[9]. 156 са с потвърдена SARS-CoV-2 инфекция. От тях 142 са получавали IAD като част от терапията. Хоспитализирани са общо 21 лица от трите дома. Лета-

литетът в активната група е 11.9% (17/142), а в контролната – 28.6% (4/14), като разликата е статистически значима. В един от домовете IAD е включен и на PCR негативните обитатели веднага при установяване на взрива и при никого PCR тестът не е позитивен^[9].

В Унгария *Kubassek P.* лекува общо 424 лица с респираторни инфекции, вкл. COVID-19 (март – юни 2020 г.). От тях 419 получават IAD като част от терапията. 21 лица са хоспитализирани поради усложнения, сред тях са всички 5 лица, които не са приемали IAD. Починали са 3/424 – всички починали не са получавали IAD^[15].

Проучване в Еквадор сред 60 лица с COVID-19, на възраст от 0 до 71 години, разделени в две равни групи, демонстрира подобрение на 15^{ти} ден от наблюдението при 96.67% от лицата, получаващи IAD. За сравнение, в контролната група подобрение се отчита при 13.33%. Усложнения са наблюдавани само в контролната група – хоспитализация поради дихателна недостатъчност^[16].

Jayanthi et al. 2022 проучват ефикасността и безопасността на IP при 416 лица с COVID-19, разделени в експериментална група, получаващи и IP към терапия, и контролна група, получаващи плацебо към лечението^[14]. Лицата от активната група са получавали 50 mg/kg IP за 10 дни. Наблюдението обхваща хоспитализирани и амбулаторни пациенти.

В експерименталната група се наблюдава сигнификантно по-висок клиничен отговор и клинично оздравяване на 6^{ти} ден от наблюдението спрямо плацебо групата. Получаващите IP показват клиничен отговор по-рано и в тази група няма починали. Не са наблюдавани нежелани

ефекти, които да се обяснят с приемането на IP^[14].

Първото съобщение за използването на Isoprinosine (IAD) при пациенти с вирусни респираторни заболявания, вкл. COVID-19 в България, е от март 2021г. (Зарчева В., Георгиева Ц., 2021г.)^[12].

Isoprinosine е приложен при 152 лица на възраст от 18 до 90 години. От тях 101 лица са с потвърден COVID-19; останалите 51 – с клинични данни за вирусно респираторно заболяване с неизяснена етиология. Пациентите и от двете групи получават IAD в доза 3000 mg/24 ч. като част от терапията. От лицата с COVID-19 с придружаващи заболявания са 50, като при 30 заболяването протича тежко с развитието на дихателна недостатъчност и засягане на белодробния паренхим над 50%.

При всички 152 пациенти са установени лимфопения и повишени възпалителни показатели. При всички наблюдавани лица се отчита бързо повлияване на симптомите, клиничните и параклиничните отклонения.

При проследяваните лица с COVID-19 и IAD се наблюдава благоприятно протичане независимо от отклоненията, както и по-кратка продължителност на заболяването (средно 10-15 дни) в сравнение с пациенти с аналогична клинична картина и параклинични отклонения. Повишаване на лимфоцитите се отчита на 5^{ми} ден и броят им значително нараства на 10^{ми} ден от проследяването. Повлияването на лимфопенията корелира и с повлияване на клиничните отклонения и възпалителната активност (С-реактивен протеин, брой левкоцити), с по-плавна динамика в стойностите на феритин и LDH, която продължа-

ва и след острия период^[12].

При пациентите с респираторни инфекции с неизяснена вирусна етиология на 3-4^{ми} ден от включването на Isoprinosine се отчита благоприятно повлияване на фебрилно-интоксикационния синдром, клиничните и параклиничните данни за пневмония^[12].

В периода май-август 2021 г. е проведено проучване сред 80 лица с COVID-19 от Стара Загора и Пазарджик^[10,17]. Лицата са разделени по равно в активна и контролна група. Лицата от активната група са получавали Isoprinosine 3 x 1000 mg/24 ч. като част от комплексната терапия. С придружаващи заболявания са 68 от пациентите. Според класификацията на СЗО, лека, средно-тежка и тежка клинична форма на COVID-19 се наблюдава съответно при 36, 32 и 12 лица. При всички е установена лимфопения и в различна степен изразени отклонения в броя на левкоцитите, еозинофилиите, съотношението неутрофили/лимфоцити и в стойностите на С-реактивен протеин, феритин и LDH^[10]. При всички наблюдавани лица са проследени клиничните прояви и лабораторните отклонения. Средно седмица след включването на Isoprinosine се наблюдава подобрение на клиничните прояви при леките и средно-тежките форми. При лекуваните с Isoprinosine е установено статистически значимо подобряване на броя на лимфоцитите, съотношението неутрофили/лимфоцити и понижаване стойностите на С-реактивния протеин. Болничният престой в активната група е средно 9,8 дни. Не са наблюдавани нежелани ефекти от приема на Isoprinosine^[10].

Проучване при дехоспитализирани пациенти със SARS-Co-2 инфекция (Михайлова-Гарнизова Р. 2021^[18]) ус-

тановява, че приемът на Isoprinosine води до статистически значими промени в бялата кръвна картина спрямо контролната група. Отчита се намаляване на общия брой левкоцити и гранулоцити до референтни стойности и процентно увеличение на лимфоцитите, еозинофилиите и базофилиите^[18].

Обсъждане на публикуваните резултати

Проучванията демонстрират, че Isoprinosine (IAD) може да се използва като ефективно средство при пациенти с COVID-19.

Проучването на *Jayanthi*^[14] показва бързо повлияване на симптомите и оздравяването при пациентите, получавали Isoprinosine. Установено е, че пациенти с тежка форма на COVID-19 са с нисък брой на Т-лимфоцитите и NK-клетките, за разлика от тези с безсимптомно или леко заболяване, при които броят на лимфоцитите е висок. Установени са и значително по-високи нива на IL-2 и IL-12 при пациенти с асимптомна инфекция или леко заболяване в сравнение с пациентите с умерено тежка и тежка клинична форма на COVID-19^[19,20]. Предполага се, че стимулираната продукция на IL-12 е необходима, за да запази броя на NK-клетките в ранната фаза на SARS-CoV-2 инфекцията.

Isoprinosine повлиява матурацията и диференцирането на Т- и NK-клетките и повишава продукцията на IL-2 и IL-12^[8]. Повлияването на лимфопенията е демонстрирано във всички изследвания, проведени в България^[10,12,17,18]. Isoprinosine стимули-

лира неспецифичен противовирусен отговор, което позволява да се приложи още преди поставянето на етиологична диагноза, а също и профилактично при лица, изложени на повишен риск от заразяване и развитие на тежко заболяване^[9,12,15,16].

Приложен в ранния период на COVID-19, Isoprinosine потиска прогресията на заболяването чрез ранен имунен отговор. При пациенти с COVID-19 Isoprinosine трябва да се прилага максимално рано, за да се осигури максимална полза^[14].

Известно е, че с възрастта защитните сили на организма отслабват. Isoprinosine повлиява вродения и придобития имунитет, което го прави подходящо средство за справяне с вирусните инфекции при лица в напреднала възраст^[14]. Данните от приложението на Isoprinosine в гомове за стари хора в Чехия показва, че сред получаващите Isoprinosine лица с COVID-19 леталитетът е сигнификантно по-нисък^[9]. Не са наблюдавани нежелани лекарствени ефекти при приема на Isoprinosine^[10,12,17]. Профилът му на безопасност се потвърждава и при голямо проучване сред 416 лица в Индия^[14], а проучването от Еквадор включва и лица на двумесечна възраст^[21].

Isoprinosine е включен в списъка на одобрените медикаменти за лечение на COVID-19 в Словакия още през февруари 2021 г.^[22]. От март 2022 г. Inosine Pranobex е одобрен за лечение на леки и средно тежки клинични форми на COVID-19 и в Индия^[23].

Базирайки се на наличните резултати, Българското дружество по инфекциозни болести (БДИБ) излезе със становище, според което Isoprinosine може да се прилага при пациенти с Covid-19, както при ос-

таналите респираторни инфекции, в дози съгласно кратката характеристика на продукта^[9,24,25].

Isoprinosine има положителен имуномодулиращ и противовирусен механизъм на действие и е необходимо да се включи в първите дни от инфекцията. Добрата поносимост на Isoprinosine позволява да се използва в доболничната помощ и в лечебните заведения. Приложението на Isoprinosine в болнични условия се преценява според състоянието, придружаващите заболявания на пациента и възможността за прием на перорални медикаменти^[24].

Използването на Isoprinosine в амбулаторната практика може да ограничи ненужната антибиотична терапия и да предотврати претоварването на болничната система^[14,24].

Isoprinosine е медикамент с противовирусен и имуномодулиращ ефект, което определя мястото му в лечението на COVID-19 в острия и възстановителния период на заболяването, както и използването му за профилактика при лица, изложени на повишен риск от развитие на заболяване. ■

IAD-article-kotsev-covid-EWO-BG-01029

книгопис:

1. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance. 2019.
2. Velikova TV, Kotsev SV, Georgiev DS, Batselova HM. Immunological aspects of COVID-19: What do we know? World J Biol Chem. 2020 Sep 27;11(2):14–29.
3. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2022.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variants of concern as of 8 December 2022 [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 17]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
5. Centres for Disease Control and Prevention. Monitoring Variants [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 17]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covidview/past-reports/10212022.html>
6. Lewnard JA, Hong VX, Patel MM, Kahn R, Lipsitch M, Tartof SY. Clinical outcomes associated with SARS-CoV-2 Omicron

(B.1.1.529) variant and BA.1/BA.1.1 or BA.2 subvariant infection in Southern California. Nat Med. 2022 Sep 8;28(9):1933–43.

7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020 Feb;395(10223):497–506.
8. ISOPRINOSINE – кратка характеристика на продукта, ИАЛ рел. № 20000075 [Internet]. 2019. Available from: <https://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/2019-03-26-114186.pdf>
9. Beran J, Špaždel M, Katzerová V, Holoušová A, Malýš J, Rousková JF, Sliva J. 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 Dec 1;9(12):1–10.
10. Пекова А. ISOPRINOSINE НЕОБХОДИМ МЕДИКАМЕНТ ПРИ COVID-19 ИНФЕКЦИЯ. МегИнфо. 2022 Feb;(2):32–4.
11. Sliva Jiri, Chrysoula Pantartzis, Martin Votava. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases. Advances in Therapy [Internet]. 2019;36:1878–905. Available from: <https://doi.org/10.6084/>
12. Зарчева В, Георгиева Ц. ИМУНОМОДУЛИРАЩА И АНТИВИРУСНА ТЕРАПИЯ С ISOPRINOSINE ПРИ COVID-19. МегИнфо. 2021;(3):60–2.
13. Rumel Ahmed S, Newman AS, O'Daly J, Duffy S, Grafton G, Brady CA, John Curnow S, Barnes NM, Gordon J. 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 Jan 1;42:108–14.
14. Jayanthi CR, Swain AK, Ganga RT, Halnor D, Avhad A, Khan MS, Ghosh A, Choudhary SS, Yannawar AN, Despande S, Patel M, Anne KP, Bangar Y. Efficacy and Safety of Inosine Pranobex in COVID-19 Patients: A Multicenter Phase 3 Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Adv Ther (Weinh). 2022.
15. Kubassek P. A General Practitioner's Experience during COVID-19.
16. Zakaria Zaka A, Mohamed A, Abdelfattah A, Mohamed EA. A POTENTIAL ROLE OF ISOPRINOSINE IN PROPHYLAXIS AND EARLY TREATMENT OF COVID-19 [Internet]. Vol. 8. European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences www.ejbps.com. 2015. Available from: www.ejbps.com.
17. Пшмишев-Пелева М, Пекова А. Isoprinosine и COVID-19. Научна конференция "140 години МБАЛ-Пазарджик", 18.-19. ноември 2021 г.
18. Михайлова-Гарнизова Р, Ганев Д. Лечение на пациенти с COVID-19: опитът на Клиниката по инфекциозни болести – ВМА, София. Приложение на Изопринозин при хоспитализирани пациенти със SARS-CoV-2 инфекция. 1. научна конференция COVID-19 през 20 – 21. 9 – 12.09.2021 г., София. 2021.
19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020 Mar;395(10229):1054–62.
20. Tjan LH, Furukawa K, Nagano T, Kiriu T, Nishimura M, Arii J, Hino Y, Iwata S, Nishimura Y, Mori Y. Early Differences in Cytokine Production by Severity of Coronavirus Disease 2019. J Infect Dis. 2021 Apr 8;223(7):1145–9.
21. Borges M, Borges M, Borges J, Bastidas R. ESTUDIO EXPERIMENTAL: MANEJO DEL METISOPRINOL EN PACIENTES CON COVID-19. Universidad Ciencia y Tecnología. 2020 Aug 10;24(103):41–50.
22. СДРУЖЕНИЕ БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ. СТАНОВИЩЕ НА ЕКСПЕРТНИЯ СЪВЕТ ПО МЕДИЦИНСКАТА СПЕЦИАЛНОСТ "ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ" [Internet]. Available from: <https://drive.google.com/file/d/1OoKeuo-NL03YnL5eUaIcCf3e9ND3Z3V/view>
23. Inosine acedoben dimepranol е включен в Протокол за лечение на потвърдени случаи на COVID-19 на сдружение Българско дружество по инфекциозни болести (БДИБ). MedInfo. 2021 Mar;(3):98–98.