

ИНОЗИН АЦЕДОБЕН ДИМЕПРАНОЛ ОСНОВАНИЯ ЗА ПОТЕНЦИАЛНОТО МУ ВКЛЮЧВАНЕ ВЪВ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИЯ АРСЕНАЛ СРЕЩУ КОВИД-19

*Обзор на клинично обусловени потенциални ползи
срещу теоретични рискове*

маг. фарм.
Светослав Стоев,
ДФ

Глобалната пандемия от Covid-19 продължава да е причината за значимо бреме както по отношение на заболяемостта и смъртността, така и по отношение на социално-икономическото развитие и психичното здраве на глобалното население. Лекарства, които подобряват имунокомпетентния отговор на заразения организъм, също попадат „на радар“ за терапевтични стратегии при инфекция със SARS-CoV-2. Амбицията се свежда до опит да се намали вирусното натоварване, мултиорганното засягане и тъканно увреждане, причинено от вируса при ускорено възстановяване на засегнатите пациенти^[1]. Въпреки че инфекцията все пак ще се разгърне клинично, то протичането ще е свързано с по-слабо изразени симптоми и възможност за превенция на хипервъзпалителния, неадекватен имунен отговор към вирусните антигени. В тази връзка интерес към допълнително проучване буди молекулата на инозин ацедобния димепранол (ИАД).

ИАД е с доказани имуномодулиращи свойства и плейотропен ефект^[2], с оглед на което е основателно пред-

положението, че приложен своевременно, би могъл да повлияе позитивно хода на протичане на Covid-19.

Идентифицирани са специфични особености в патогенетичния механизъм на Covid-19, които могат да се разглеждат като потенциална мишена за инозин ацедобен димепранол (ИАД), както следва:

• Лимфоцитопения

Лимфопенията до висока степен може да бъде асоциирана с риска от смърт вследствие на Covid-19^[3]. Лимфопения се наблюдава при болшинството от случаите на тежко протичащо заболяване^[4,5]. Регулираният брой лимфоцити представлява предпоставка както за обща имносупресия, така и за разразяване на т.нар. цитокинова буря. В този смисъл и двете последици на лимфоцитопенията са условия за продължителното персистирание на вирусния патоген, неговата репликация, а на по-късен етап – и полиорганно засягане и евентуален летален изход^[6].

• Асоциация между протичането на Covid-19 и нивата на НК-клетките и

цитотоксичните Т-лимфоцити

При пациенти с Covid-19 са установени регулирани нива на клетките естествени убийци (NK-клетки) и CD8+Т клетките, експресиращи CD-107a^[7]. В кохортата на пациентите с тежко протичане често се наблюдава понижено ниво на IFN-гамма, както и IL-2, което е пряко следствие от регулирания брой цитотоксични лимфоцити. В редица клинични съобщения^[8] се упоменава следното хронологично развитие на имунния отговор: първо се интенфицира активността на антиген-представящите клетки и минимално активните NK-клетки; когато тяхната активност намалее, съответно нивото на цитотоксичните Т-лимфоцити (CD8+, съдържащи гранзими А и В и перфорин) се повишава на фона на задържани нива на хелперните Т-лимфоцити (CD4+). Повечето данни показват, че когато предизвиканата CD8+ цитотоксична активност е достатъчно ефективна, протичането на заболяването е леко. Следователно при имуномодулация чрез повишаване нивата на NK-клетките би могло да се очаква ускорено възстановяване, значимо

понижение на риска от развитие на вирусна или бактериална пневмония, както и предотвратяване на прояви на тромбоемболизационно състояние^[5].

Съображения за потенциалния ефект на инозин ацегобен димепранол (ИАД) при пациенти с коронавирусна инфекция, обусловени от фармакологичния механизъм на действие:

Инозин ацегобен димепранол (ИАД) постига активация както на хуморалния, така и на клетъчно-медиацията имунен отговор. Налице са данни от няколко изпитвания, които потвърждават ролята на ИАД за възстановяване на неадекватния имунен отговор вследствие на различна етиология^[9]. Установено е, че ИАД индуцира Th1 клетъчния имунен отговор, съчетано с индукция на производството на проинфламаторни цитокини като IL-2 и INF- γ ^[10,11]. В допълнение са налични данни за анти-вирусната активност на ИАД (репликаторни вирусни инфекции, инфектиране с вируса на херпес симплекс, човешки папиломен вирус, вируса на Epstein-Barr, цитомегаловирус)^[12].

В тази връзка са налични данни за следните ефекти на ИАД, които заслужават допълнително проучване като потенциален инструментариум в битката със SARS-CoV-2:

• **Своевременно индуциране ефекта на NK-клетките**

ИАД е с установен потенциал да оптимизира имунния отговор, осъществяван чрез компетентни NK клетки. Активираният NK клетки имат за цел да разпознаят инфектираните с вирусен патоген клетки и да ги унищожат посредством освобождаването на цитотоксини

перфорин и гранзуми. NK клетки са способни да елиминират заразените с вирус клетки бързо и директно, без антигенно представяне или разпознаване. Клетките-килъри допълнително участват в регулацията на имунния отговор посредством секрецията на цитокини, като са тригериращ фактор и за настъпването на апоптоза чрез свързването с апоптоза индуциращи рецептори^[5,13]. Следователно по-голям ефект на ИАД в NK-медиацията би могло да се очаква и при Covid-19^[14]. Допълнителни доказателства за способността на ИАД да стимулира ранния имунокомпетентен отговор към вирусни патогени, представляват резултатите от изпитване върху 27 участника, приемали инозин ацегобен димепранол в продължение на 14 дни. Оценен е ефектът върху нивата на лимфоцитите, (вкл. CD19+ В клетки, CD3+ Т-клетки, CD4+ Т-хелперни клетки, FoxP3hi/CD25hi/CD127lo регулаторни Т-клетки (Tregs), CD3-/CD56+ NK-клетки, CD3+/CD56+ NKT-клетки), както и индуцираният ефект на ИАД по отношение нивото на серумни имуноглобулини. С оглед на терапевтичната ефикасност, от съществено значение са данните за значимо повишение в нивата на NK-клетките още в рамките на годеветдесет минути след приема на ИАД при поне половината от участниците. Нещо повече, го петия ден от началото на приложението на ИАД се постига поне два пъти по-високо ниво на NK-клетки. Въпреки малките мащаби на изпитването данните за трайно завишените нива на NK-клетките представяват обосновано предположение за полза от ранното приложение на инозин ацегобен димепранол^[13,14].

• **Свойство на инозин ацегобен димепранол да индуцира експресията на лиганда NKG2D**

Инозин ацегобен димепранол е изследван по отношение на способността за индукция на оптимален имунен отговор конкретно при пациенти в напреднала възраст^[15]. В основата на съображенията за положителната роля на ИАД при възрастни пациенти е стандартният механизъм на разпознаване при NK-клетките. Върху повърхността на NK-клетките са разположени активиращи и инхибиращи рецептори за свързване с лиганди на прицелните клетки. В зависимост от нивото на експресия на тези рецептори се наблюдава вариация в нивото на активация и съответната степен на цитотоксичност на NK-клетките^[6,16]. Имуномодулиращият ефект на ИАД е свързан именно с индукция на лимфоцитната пролиферация, цитокиновата продукция и повишена цитотоксичност на NK-клетките^[15].

Съществува и допълнителна теория, свързана с фармакодинамичния ефект на ИАД по отношение експресията на лиганда NKG2D върху таргетните клетки. В резултат, прицелните клетки са по-лесно разпознаваеми от Т-лимфоцитите. Точният механизъм на експресията на NKG2D е изучен чрез метаболомни проучвания и се основава на повишаване на вътреклетъчната концентрация на пуринови нуклеотиди и междинни продукти в цикъла на трикарбоксилната киселина вследствие на приложението на инозин ацегобен димепранол^[15].

• **Основание за обсъждане на потенциалната роля на Инозин ацегобен димепранол при**

трите основни усложнения, асоциирани с инфекцията със SARS-CoV-2

Първоначалното инхибиране на имунната система от SARS-CoV-2, изразено основно чрез описаната лимфопения, би могло да бъде прицелна мишена за ефектите на ИАД^[4]. Инозин ацедобен димепранол би могъл да бъде средство за предотвратяване на началната супресия на имунния отговор, с което потенциално да се осигури превенция на следващите по-тежки усложнения на корона вирусната инфекция. В подкрепа на подобна хипотеза са налични данни от изследвания върху способността на ИАД да повишава количеството на компетентните НК-клетки при остри респираторни инфекции. В този смисъл ИАД не е специфична етиологична терапия за Covid-19, но навременно приложен, ИАД би могъл значимо да допринесе за позитивната прогноза и минимизиране последиците от неадекватния имунен отговор^[4,15,13]. Реакцията на НК-клетките се явява първоначалният мощен стопиращ механизъм срещу вирусната инвазия докато се активират системите на адаптивния имунитет. Публикувани са и данни за значимо съкратено време за разрешаване на грипозодобна симптоматика^[11].

Проведено в Чехия ретроспективно изпитване^[17] доклажда положителен ефект на ИАД по отношение времето за възстановяване от Covid-19. Специфично уточнение е, че инфектираните лица са с повишен риск, на база напредналата им възраст и условията на облекчена трансмисия на вируса поради съвместното съжителство на участниците в домовете за социални грижи.

• Инозин ацедобен димепранол

и опасения от „цитокинова буря“

Цитокиновата буря е тригериращият механизъм за тежки последици от болестта и т.нар. “long-Covid” синдром. Цитокиновата буря представлява абнормен отговор на имунната система, свързан с екстремно високо отделяне на проинфламаторни цитокини, включително IL-6, IL-1, TNF-α. Бдителността по отношение на риска от настъпване на „цитокинова буря“ при употреба на ИАД е значимо занужена, тъй като ИАД потенцира имунния отговор чрез Th1-индукция (чрез повишение на IL-2 и активация на цитотоксични Т-лимфоцити и НК-клетки). По този начин се предполага, че суспективният „порочен“ път за индуциране на цитокинова буря чрез Th2-активация и задействане каскадата, управлявана предимно от IL-6, остава нестимулирана от приложението на инозин ацедобен димепранол, в случай че не е налична подлежаща генетична модификация на имунорегулацията при конкретния пациент.

Заклучение

С оглед на установената антивирусна и имуномодулираща активност на инозин ацедобен димепранол, е разумно разглеждането му сред потенциалните кандидати за терапевтичния арсенал на комплексния подход при Covid-19. Способността на ИАД за активацията на НК-клетъчната цитотоксичност и свойството да възстановява оптималните нива на адекватен имунен отговор при ранно начало на терапията и на фона на добра поносимост, са основателна надежда за екстраполиране на тази терапевтична ефикасност и по отношение на инфекцията със SARS-CoV-2. ■

книгопис:

- Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020, 395, 497–506.
- ЛП Изореке, КХП, одобрен от ИАА, 2019 г.
- Tan, L.; Wang, Q.; Zhang, D.; Ding, J.; Huang, Q.; Tang, Y.; Wang, Q.; Miao, H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: A descriptive and predictive study. *Signal. Transduct. Target Ther.* 2020, 5, 33.
- Beran, J.; Špaždel, M.; Slíva, J. Inosine Pranobex Deserves Attention as a Potential Immunomodulator to Achieve Early Alteration of the COVID-19 Disease Course. *Viruses* 2021, 13, 2246. <https://doi.org/10.3390/v13112246>.
- Huang, I.; Pranata, R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): Systematic review and meta-analysis. *J. Intensive Care* 2020, 8, 36.
- Jafarzadeh, A.; Jafarzadeh, S.; Nozari, P.; Mokhtari, P.; Nemati, M. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with COVID-19: Possible mechanisms. *Scand. J. Immunol.* 2021.
- van Eeden C, Khan L, Osman MS, Cohen Tervaert JW. Natural Killer Cell Dysfunction and Its Role in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6351. Published 2020 Sep 1. doi:10.3390/ijms21176351.
- Thevarajan, I.; Nguyen, T.H.O.; Koutsakos, M.; Druce, J.; Caly, L.; van de Sandt, C.E.; Jia, X.; Nicholson, S.; Catton, M.; Cowie, B.; et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: A case report of non-severe COVID-19. *Nat. Med.* 2020, 26, 453–455.
- W. Lasek et al.: Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes, *Acta Pharm.* 65 (2015), 171–180.
- Интерактивен справочник за лечение на COVID-19, БЛС, МЗ, 2021.
- Pedersen, B.K.; Tvede, N.; Diamant, M.; Gerstoft, J.; Hansen, M.B.; Haahr, P.M.; Hørding, M.; Kappel, M.; Klokke, M.; Søbørg, B. et al. Effects of Isoprinosine Treatment of HIV-Positive Patients on Blood Mononuclear Cell Subsets, NK- and T-Cell Function, Tumour Necrosis Factor, and Interleukins 1, 2, and 6. *Scand. J. Immunol.* 1990, 32, 641–649.
- Sliva, J.; Pantzartzi, C.N.; Votava, N. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases. *Adv. Ther.* 2019, 36, 1878–1905.
- Ma, Y.; Li, X.; Kuang, E. Viral Evasion of Natural Killer Cell Activation. *Viruses* 2016, 8, 95.
- Ahmed, S.R.; Newman, A.S.; O'Daly, J.; Duffy, S.; Grafton, G.; Brady, C.A.; Curnow, S.J.; Barnes, N.M.; 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, 42, 108–114.
- Hazeldine, J.; Lord, J.M. The impact of ageing on natural killer cell function and potential consequences for health in older adults. *Ageing Res. Rev.* 2013, 12, 1069–1078.
- McCarthy, M.T.; Lin, D.; Soga, T.; Adam, J.; O'Callaghan, C.A. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. *Eur. J. Immunol.* 2020, 50, 130–137.
- Beran J, Špaždel M, Katzerová V, Holoušová A, Malýš J, Rousková JF, Slíva 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; 9(12):1055. <https://doi.org/10.3390/pathogens9121055>.