

ISOPRINOSINE

НЕОБХОДИМ МЕДИКАМЕНТ ПРИ COVID-19 ИНФЕКЦИЯ



проф. д-р Лилия
Пекова, гм

Секция Инфекциозни
болести, Катедра
ХЕМПИ, Медицински
факултет, Тракийски
университет,
гр. Стара Загора

Клиника по
инфекциозни
болести, УМБАЛ
„Проф. Стоян
Киркович“ АД,
гр. Стара Загора

Идентифицираният за първи път в китайския град Ухан през декември 2019 г. коронавирус SARS-CoV-2, за къс период от време придоби пандемично разпространение. Заразяването се осъществява по въздушно-капков механизъм чрез близък контакт, особено в затворена среда^[1,2]. SARS-CoV-2 има по-висока репродуктивна способност в сравнение със SARS-CoV-1, което е в основата на неговото много по-ефективно разпространение^[3]. Индуцираното възпаление на ендотела е основната причина за нарушената микроциркуляция, която може да доведе до тъканна некроза с микроваскуларна тромбоза, прогресиращ белогробен микроемболанизъм, дисеминирана интравазална коагулопатия и промени в КАС – хипоксия с хипоксемия, хипокапния с компенсаторна алкалоза^[4]. Активното размножаване на вируса и освобождаването на токсични продукти в заразения организъм води до неспецифични симптоми като треска, мигалгия, главоболие и респираторни симптоми^[3]. В зависимост от величината на плазмения SARS-CoV-2 товар заболяването протича безсимптомно или като различна по тежест респираторна инфекция със завишени маркери за възпалителна активност (CRP, IL-6, прокалцитонин, феритин), активирани NK-клетки (IL-15), ендотелна дисфункция (ICAM-1, angiopoietin-2), нарушена коагулация (D-dimer, INR), тъканни увреди (LDH,

GTP), неутрофилен отговор (миелопероксидаза, висок брой Sg), имунодепресия (нисък IL-10, нисък брой Ly и Mo, нарушен Sg/Ly индекс над 3)^[5]. Рискът за заболяване са по-голямата възраст, наличие на съпътстващи заболявания, степен на изява на клиничните симптоми като температура $\geq 39^{\circ}\text{C}$, диспнея, лоши лабораторни маркери като висок индекс неутрофили/лимфоцити, повишени лактат и лактат дехидрогеназа, С-реактивен протеин, феритин, IL-6, D-димер $>1 \mu\text{g/mL}$ ^[6].

Изборът на подходящо лечение за пациенти с COVID-19 зависи от стадия на заболяването и неговите симптоми. Поради индивидуални различия относно метаболизма на лекарствата, както и разнообразието на имунния отговор към вируса, терапията е предизвикателство. Проучванията, касаещи ролята на Isoprinosine в лечението на новата SARS-CoV-2 инфекция, в официалните медицински сайтове в интернет все още са оскъдни.

Isoprinosine, известен още като Inosine Pranobex (IP) или Inosine Acedoben Dimepranol (IAD), е синтетичен продукт, който има имуномодулиращи и антивирусни свойства. IP е мощно средство не само за лечение, но и за профилактика на вирусни инфекции, особено при пациенти в напреднала възраст. Показан е за лечение на остри вирусни респираторни инфекции, морбили, херпес симплекс инфекции, варицела, човешки папилома вирус, цитомегаловирус и Epstein-Barr вирус. Използва се с успех и при подостър склерозиращ паненцефалит^[7].

На клетъчно ниво ефектите на IP са свързани с повишена експресия на NKG2D лигандите на NK-клетките. Това е основен рецептор, който открива, разпознава, свързва и елиминира трансформирани клетки, заразени вследствие с инфекция или претърпели геномен стрес при неоплазма. IP-индуцираните NK-популации имат по-високо съдържание на гранзим А и перфорин. NK-клетките притежават спонтанна цитотоксичност към заразените с вирус или неопластично променени клетки, чрез свързване с рецептори върху прицелните клетки, при което се индуцира апоптоза; отделяне секреция на перфорин, гранзим и гранулизин за директно лизиране на таргетната клетка; освобождаване на цитокини за регулиране на имунния отговор; усилване ендогенната продукция на гама-интерферон, IL-1, IL-2 и IL-12 и стимулиране на фагоцитозата и хемотаксиса^[8].

Съществуват доказателства, че имуномодулиращата активност на IP срещу вирусни инфекции е резултат не само от засилване цитотоксичността на NK-клетките, но също от производство на цитокини и потенциране узряването и диференциацията на лимфоцитите. IP е ефективен при вирусни инфекции, морбили, херпес симплекс инфекции, варицела, човешки папилома вирус, цитомегаловирус и Epstein-Barr вирус. Използва се с успех и при подостър склерозиращ паненцефалит^[7].

Съществуват доказателства, че имуномодулиращата активност на IP срещу вирусни инфекции е резултат не само от засилване цитотоксичността на NK-клетките, но също от производство на цитокини и потенциране узряването и диференциацията на лимфоцитите.

Ключови думи:

SARS-CoV-2
инфекция,
Isoprinosine

ренцирането на Т-лимфоцитите^[7].

Съществува пряка корелативна връзка между броя на Т-лимфоцитите и хода на коронавирусната инфекция. При пациенти с тежко протичаща COVID-19 инфекция се наблюдават по-ниски нива на общите лимфоцити, CD4+, CD8+ и В-клетките в сравнение с леките случаи. При пациенти с брой на лимфоцитите под 18% изходът може да бъде летален^[9]. Серумните нива на IL-2 и IL-12 са значително по-високи при асимптоматичните и леки клинични форми на COVID-19 в сравнение с умерено-тежките и тежки такива^[10]. IP потенцира хемотаксиса и фагоцитозата на неутрофилите, моноцитите и макрофагите, и може да повиши синтеза на IL-1, IL-2 и IL-12; да засили ендогенната секреция на IFN и да намали тази на IL-4 *in vitro*^[7].

Целта на нашето наблюдение е да се демонстрира ефикасността на Isoprinosine като алтернативно антивирусно лечение на COVID-19, с оглед на факта, че до момента в настоящата глобална пандемия липсва доказано ефективно лечение.

Материали и методи: За период от 4 месеца (май-август, 2021 г.) са обхванати 80 пациенти с лека и средно-тежка клинична форма на COVID-19. При 40 от тях едновременно с антибиотичната, патогенетична и симптоматична терапия е приложен Isoprinosine/Akimba в дневна доза 3 x 1000 mg p.o. за времето на болничния престой и същата доза за още 14-30 дни след дехоспитализацията. 20 от пациентите са лежачо болни в КИБ на УМБАЛ „Проф. Стоян Кирович“ АД, Стара Загора и 20 – в ИО на МБАЛ Пазарджик. Като контролна група са подбрани 40 пациенти с лека и средно-тежка клинична форма на COVID-19, преминали през КИБ на

УМБАЛ-АД, Стара Загора, при които Isoprinosine/Akimba не присъства в терапията. Разпределението на пациентите по пол е: контролна група – 23 жени/17 мъже; Isoprinosine група – 26/14. Средната възраст е съответно 70 и 60 години за двете групи. Извършени са клиничен преглед на всички пациенти при постъпването, ежедневно по време на престоя им и при контролните прегледи. Направени са лабораторни и вирусологични изследвания на всички при постъпването и по преценка след това, при част от пациентите има рентгенологични и СТ изследвания на бял гроб. В срок от 14^{ия} до 30^{ия} ден след дехоспитализацията при всички участници са направени освен оценка на клиничното състояние, още и контролни лабораторни изследвания – ПКК, CRP с оценка на неутрофилно-лимфоцитния индекс. Резултатите са обработени с методите на статистическа програма SPSS, v. 21.

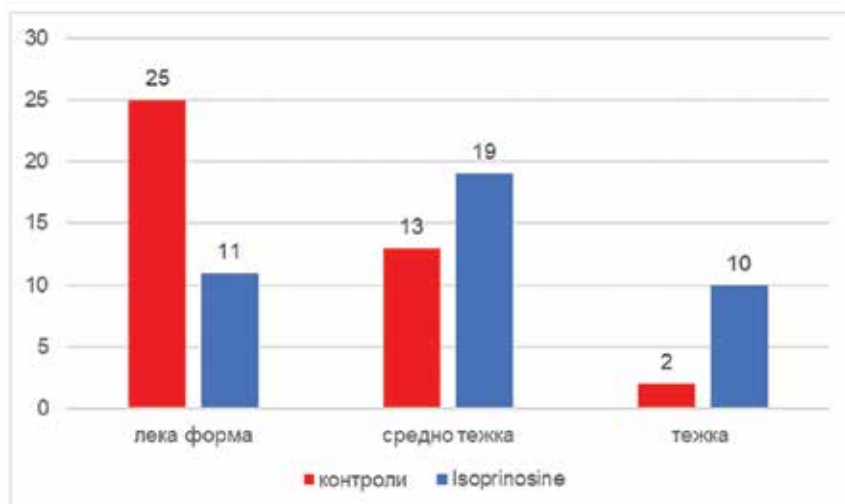
С придружаващи заболявания са 58 (72.5%) от болните:

- 25 с артериална хипертония.
- 18 със захарен диабет.
- 11 с исхемична болест на сърцето.
- 3 с мозъчно-съдова болест.

- 1 със затлъстяване.

При пациентите, обхванати в клиничното наблюдение, заболяването протече с класически прояви на токси-инфекциозен, астеноагиднамичен синдром и катар на горните дихателни пътища. При 19 (23.75%) имаше нестабилни изхождания, при 11 (13.75%) – агустия и агеузия. Клиничните форми се определиха по тежест въз основа на интоксикационните прояви и според стойностите на Leuc, LDH, Sg/Ly, CRP и D-dimer (Фиг. 1).

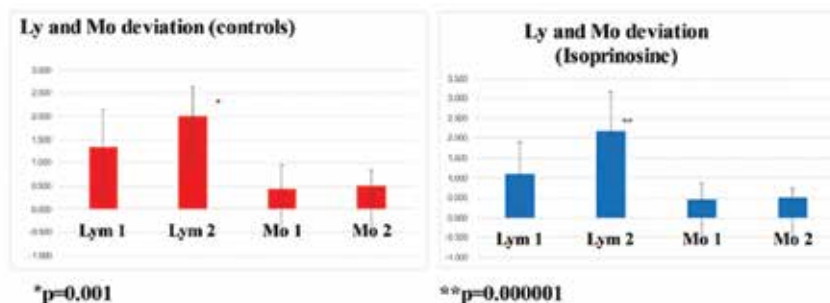
Като лека форма приехме, че е тази клинична форма, при която изявите са катарални, липсва пневмония, сатурацията на кислород е нормална – над 94%, нивата на Leuc. и съотношението Sg/Ly са нормални, LDH е леко завишена до 700 IU/L, CRP е до 50 pg/L, D-dimer е до 1.0 µg/L, средно-тежка – при изявена астеня, температура 38-39°C, данни за липсваща или ограничена пневмония, сатурация над 90%, бързо нормализираща се от кислородотерапия, Leuc. до 20.10⁹/L 3.5 Sg/Ly до 2, LDH до 1000 IU/L, CRP 50-200 pg/L, D-dimer 1.0-3 µg/L и тежка – с дихателна недостатъчност, обширна пневмония, сатурация под 90%, Leuc. Под 3.0 или над 20.10⁹/L 3.5 Sg/Ly



Фигура 1:
Клинични форми на COVID-19 инфекцията в двете сравними групи пациенти

Фигура 2:

Сравнение на контролната група и на тази с прием на Isoprinosine по отношение на лимфоцити и моноцити в 1 – острата фаза на Covid-19 инфекцията и 2 – при втория контролен преглед



наг 2, LDH наг 1000 IU/L, CRP наг 200 рg/L, D-dimer наг 3 µg/L.

При 10 от пациентите, лекувани с IP имаше тежко протичане на заболяването. Те постъпиха със средно-тежка форма на заболяването и в хода му проявиха изискваща лечение с кислород дихателна недостатъчност, тежка лимфопения и лабораторни данни за асоциирана бактериална инфекция. При всички едновременно с патогенетичната и етиологичната терапия е включен Isoprinosine в доза 3 x 1000 mg дневно р.о.

Наблюдавахме добро повлияване на фебрилитета и кашлицата на 4-5 ден от болничния престой. Аускултаторната находка започна да се подобрява към 7-8^{ия} ден със съответна рентгенологична верификация на резорбция на възпалителните промени в белия дроб. *Borges M, et al.* показват много добър ефект на IP по отношение повишаване на сатурацията, благоприятно повлияване в СТ на бял дроб, бързо изчистване на назофарингеалната кухина от присъствието на вируса и липса на усложнения^[11]. Като основен параклиничен критерий за хода на заболяването, степента на терапевтичното повлияване и прогнозата за изхода ние използвахме стойностите на общия брой левкоцити, лимфоцити, неутрофило-лимфоцитния индекс, CRP, D-dimer, LDH. Подобен резултат с подобряване на клиничното състояние и повишаване ни-

вото на лимфоцитите отчитат *B. Зарчева и сътр.* в свое проучване с приложение на Isoprinosine при 152 болни с COVID-19^[12]. В друго проучване, извършено от *Beran I. et al.* при пациенти със SARS-CoV-2 в три старчески дома в РЧехия, се установява значителна редукция на леталитета в групата с приложение на IP в сравнение с тази, при която препаратът не е прилаган^[13].

Престоят на пациентите в клиниката бе от 5 до 16 дни, средно 7.56±5.38 дни. При дехоспитализацията бе предписана допълнителна терапия с включен Isoprinosine за още един месец, в серии от повтарящи се курсове – 5 дни прием 3 x 1000 mg, следвани от 2 дни почивка и отново прием с почивка.

Нашето мнение за подобряване състоянието на пациентите с Isoprinosine се основава както върху доброто повлияване на субективните оплаквания и обективната находка, така и на позитивната динамика на последните лабораторни показатели.

От *Фиг. 2* е видно, че сравнението между посочените лабораторни параметри показва и в двете сравними групи наличие на статистически значима разлика, която в групата с прием на Isoprinosine е по-голяма. В групата пациенти с Isoprinosine наблюдавахме повишаване стойността на лимфоцитите в интервал 4-7 дни от включването на медикамен-

та. Успоредно с това отчетохме редукция на Sg/Ly индекс, на CRP, LDH и D-dimer, както и подобряване в клиничния статус на пациентите.

В заключение, използването на Isoprinosine в лечението на SARS-CoV-2 инфекцията показва следните ефекти:

1. Подобряване на клиничните прояви не само при леките и средно-тежките, но и при тежките форми на заболяването, средно седмица след включването му.
2. Статистически значимо подобряване на лабораторните параметри като Ly, Sg/Ly индекс, CRP в сравнение с контролната група.
3. Средният болничен престой при пациентите с IP бе 9,8 дни срещу 10,4 дни при тези от контролната група. Въпреки че липсва статистически значима разлика, все пак продължителността при лекуваните е по-малка.
4. Въз основа на опита ни смятаме, че включването на Isoprinosine в терапията на SARS-CoV-2 инфекцията както при хоспитализирани болни, така и при пациенти, оставени на домашно лечение, е удачно независимо от тежестта на клиничната форма на заболяването.
5. Антивирусната терапия с IP е в доза 3 до 4 x 1000 mg/24 ч. р.о. за период от 7-14 дни, но при SARS-CoV-2 инфекцията приемът може да се удължи в зависимост от състоянието на пациента. Имуномодулацията след SARS-CoV-2 е 5 дни в седмицата 3 x 1000 mg/24 ч. с 2 дни почивка, за поне 21 дни (3 курса).

книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.