



J. Beran, M. Spajdel, V. Katzerova та співавт., Чехія

Інозин пранобекс істотно знижує летальність серед людей похилого віку з позитивним результатом ПЛР на вірус SARS-CoV-2

Раніше продемонстровано, що інозин пранобекс є ефективним у лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій. Автори цього дослідження поставили собі за мету з'ясувати, як інозин пранобекс впливає на летальність серед осіб похилого віку з позитивним результатом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на SARS-CoV-2. Когорту мешканців будинків для літніх людей було обрано через те, що саме ця вікова категорія є найуразливішою до коронавірусної хвороби (COVID-19).

Загальні відомості про противірусний імунітет і роль інозину пранобексу

Успішний контроль вірусної інфекції, в т. ч. SARS-CoV-2, забезпечується комплексом клітинних і гуморальних факторів вродженого (неспецифічного, природного) та набутого (специфічного, адаптивного) імунітету.

Першою лінією імунного захисту від будь-якої вірусної інфекції є натуральні кілери (НК-клітини), що належать до цитотоксичних лімфоцитів і забезпечують швидку та пряму атаку на заражені вірусом клітини організму людини (без презентації й розпізнавання антигенів). Механізми дії НК-клітин включають:

- секрецію перфорину та гранулиму для безпосереднього знищення клітин-мішеней;
- зв'язування з рецепторами на клітинах-мішенях, які індукують апоптоз;
- вивільнення цитокінів для регуляції подальшої імунної відповіді.

Адаптивний імунітет є другою лінією противірусного захисту та базується на презентації антигена. Вірус обробляється антиген-презентувальними клітинами, після чого найважливіші його антигени починають відображатися на їх поверхні разом із молекулами головного комплексу гістосумісності. Вірус сприймається імунною системою як внутрішньоклітинний антиген, тому адаптивний імунітет реалізується через Т-хелпери 1 типу, що виділяють

цитокіни інтерлейкін-2, фактор некрозу пухлини- α та інтерферон- γ , які активують макрофаги, цитотоксичні Т-лімфоцити й дендритні клітини. Вони знищують заражені вірусом клітини організму.

Коли обидві лінії імунітету перевантажені, вірус виділяється в кров із розвитком вірусемії; саме тоді вірус розглядається імунною системою як позаклітинний антиген, тому активуються Т-хелпери 2 типу. Вони у співпраці з Т-фолікулярними хелперними клітинами починають стимулювати вироблення антитіл, які зв'язуються з антигенами позаклітинних частинок вірусу та позначають їх для знищення макрофагами.

Інозин пранобекс (ІП) – синтетична сполука з імуномодулювальними та противірусними властивостями. Препарат схвалено для клінічного використання в 1971 році; наразі застосовується в понад 70 країнах світу. Показанням для призначення ІП є лікування вірусних інфекцій, включаючи підгострий склерозуючий паненцефаліт, гострі вірусні респіраторні інфекції, кір, вітряну віспу, інфекції, зумовлені вірусами простого герпесу, папіломи людини, цитомегаловірусу й Епштейна-Барр.

Механізм імуномодулювальної та противірусної дії ІП реалізується через посилення проліферації лімфоцитів, вироблення цитокінів і цитотоксичності НК-клітин. Нещодавно встановлено, що ІП

підвищує експресію лігандів NKG2D на клітинах-мішенях; це супроводжується збільшенням їхньої імуногенності та цитотоксичності НК-клітин (McCarthy M.T. et al., 2020). У клінічному випробуванні S.R. Ahmed і співавт. (2017) за участю здорових добровольців чітко продемонстровано, що введення ІП зумовлює ранне (протягом 1,5 год) і стійке збільшення рівнів НК-клітин (≥ 2 рази до п'ятого дня спостереження). Індуковані ІП популяції НК-клітин містили гранзим А та перфорин.

Клінічні й імунологічні дослідження, проведені протягом останніх 5 років, підтвердили ефективність ІП за більшості досліджених вірусних інфекцій. Автори розглянутого в цьому огляді випробування сподівалися, що препарат виявиться ефективним і при COVID-19, зокрема в осіб похилого віку. Відомо, що в цій віковій групі активність НК-клітин є зниженою, що може бути одним із важливих факторів ризику розвитку тяжких ускладнень вірусних інфекцій, у т. ч. COVID-19.

Матеріали та методи

Це проспективне клінічне дослідження проводили в трьох будинках для літніх людей у Чеській Республіці (міста Літовель, Голіце й Упіце); один із них є неспеціалізованим, а два спеціалізуються на догляді за особами з хворобою Альцгеймера. Випробування тривало з червня по вересень 2020 року.

Усім мешканцям залучених до випробування будинків для літніх людей проводили ПЛР на SARS-CoV-2. У будинках Голіце й Упіце всі мешканці за наявності позитивного результату ПЛР отримували ІП, у Літовелі – за наявності позитивного результату та клінічних ознак хвороби. За відсутності протипоказань ІП 500 мг призначали по 2 таблетки 3 р/день. Середня тривалість лікування становила 7 днів. В одному з будинків для літніх людей (м. Голіце) учасники дослідження з негативним результатом ПЛР на SARS-CoV-2 також приймали ІП 500 мг дозою 2 таблетки 1 р/день протягом 10 днів із метою профілактики.

Усі пацієнти з позитивним тестом ПЛР отримували симптоматичне лікування, за необхідності (додатково) – мінеральні добавки, регідратацію, оксигенацію, анти-COVID плазму та (за ознак розвитку бактеріальної пневмонії) антибіотикотерапію. Лише один пацієнт отримував противірусну терапію.

Результати

До випробування було залучено 301 мешканця з трьох будинків для літніх людей Чехії, 156 з яких (51,8%) мали позитивний результат ПЛР на SARS-CoV-2 (табл.).

Епідемія COVID-19 спостерігалася в будинку для літніх людей у Літовелі в червні 2020 року. Із 56 мешканців 33 отримали позитивний результат ПЛР на SARS-CoV-2. Із них 19 осіб мали респіраторні симптоми, тому їм було призначено ІП у вищезазначеній дозі. Хворі з урикемією чи пацієнти на діалізі приймали ІП по 1 таблетці 3 р/день протягом 1 дня. Із 19 хворих, які приймали ІП, 5 були госпіталізовані щодо пневмонії.

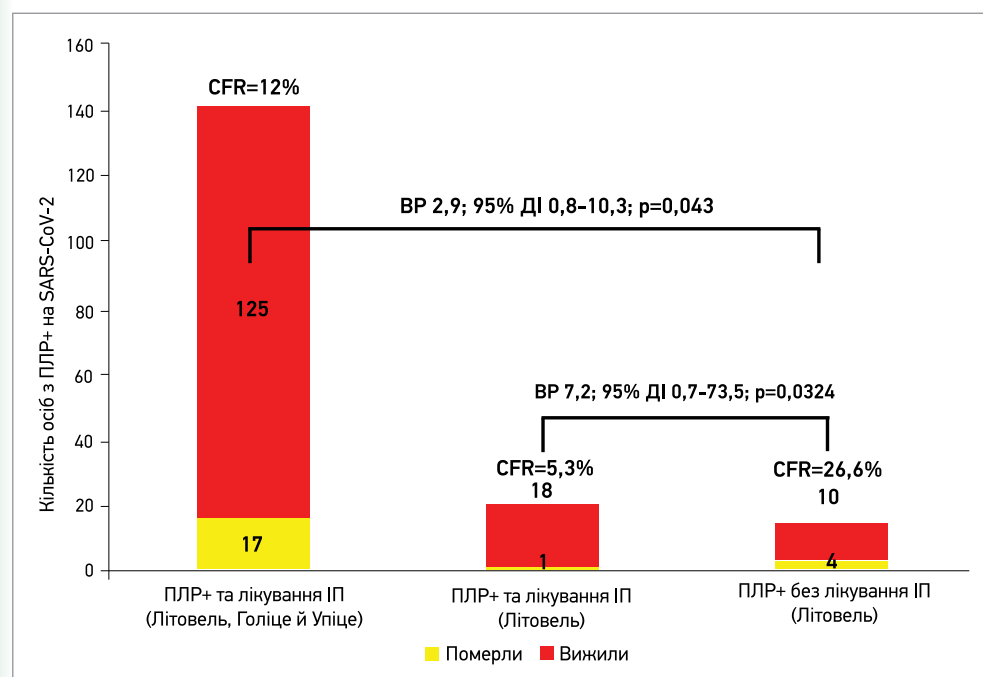


Рис. 1. Порівняння летальності (case-fatality rate, CFR) від інфекції SARS-CoV-2 серед мешканців трьох чеських будинків для літніх людей (м. Літовель, Голіце й Упіце) з і без використання ІП

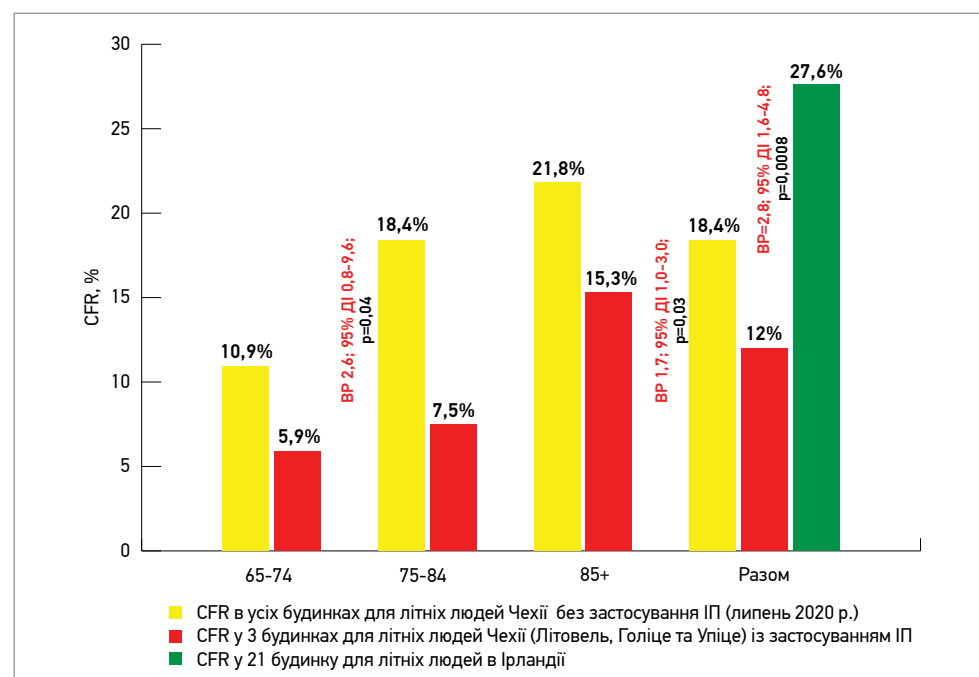


Рис. 2. Порівняння летальності (case-fatality rate, CFR) від інфекції SARS-CoV-2 серед мешканців будинків для літніх людей у Чехії та Ірландії з і без прийому ІП

Ріалтріс – новий комбінований назальний спрей

для лікування алергічного риніту

С.В. Зайков 10-11

Виклики сьогодення: COVID-19

та імуноскомпрометовані пацієнти

Е. Фернандес-Кальдас, С.Д. Юр'єв, С.О. Зубченко та ін..... 25-26

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Новини оториноларингології:

сучасні підходи до діагностики

та лікування ЛОР-захворювань

С.Б. Безшапочний, І.В. Кошель, Д.В. Мальцев та ін..... 12-13

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Сучасні підходи до обрання антибіотиків

при лікуванні негоспітальної пневмонії

М.М. Островський..... 14

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

COVID-19 і психоемоційні розлади:

роль нейротрансмітерів, можливості

профілактики та лікування

О.Є. Коваленко 21-22

Оцінка метеочутливості

в практиці сімейного лікаря 37

Таблетка чи ін'єкція: що та коли краще?

М.М. Орос, Т.В. Кошмякова 41-42

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Верифікація звітів про смерть

у дослідженні PLATO

V. Serebruanu, J.-F. Tanguay, M.A. Benavides та ін. 34-35

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Сучасний підхід до діагностики целиакії 45

Таблиця. Використання ІП у мешканців трьох будинків для літніх людей Чехії, котрі мали позитивний результат ПЛР на SARS-CoV-2

Будинок для літніх людей	Кількість мешканців	ПЛР+	ПЛР+ з ІП	Померлі ПЛР+ з ІП	ПЛР+ без ІП	Померлі ПЛР+ без ІП	ПЛР- без ІП
Літовель	56	33	19	1	14	4	23
Голіце	174	86	86	11	0	0	88*
Упіце	71	37	37	5	0	0	34
Усього	301	156	142	17	14	4	145

Примітка: * всі ПЛР-негативні особи приймали ІП профілактично по 2 таблетки 1 раз на день протягом 10 днів із початком захворюваності на COVID-19 у цьому будинку для літніх людей (жоден не був ПЛР-позитивним).

У Літовелі за період спостереження помер один пацієнт віком 95 років, який мав позитивний результат ПЛР; протягом перших 6 днів у нього не спостерігалось жодних симптомів COVID-19, тому ІП одразу йому не призначався. Із появою слабкості й утруднення дихання (SpO_2 – 92%) пацієнту був призначений ІП, а також симптоматична терапія. Хворий за загальним станом здоров'я й тяжкістю захворювання не потребував госпіталізації, але раптово помер через 5 днів. Із 14 ПЛР-позитивних пацієнтів, які не приймали ІП через відсутність респіраторних симптомів COVID-19, за період спостереження померли 4 особи (віком 73, 90, 92 та 93 роки); всі вони мали супутні захворювання. Незважаючи на те що ці хворі не демонстрували респіраторних ознак COVID-19, вони скаржилися на слабкість, мали знижену сатурацію крові киснем й ознаки мікроемболізації. Смерть цих пацієнтів була пов'язана з проблемами шлунково-кишкового тракту (жовтяниця, кишкова непрохідність, гастроентерит із сильним електролітним дисбалансом).

Спалах епідемії COVID-19 у будинку для літніх людей у Голіце спостерігався у вересні. Зі 174 мешканців у 86 виявили позитивний результат ПЛР на SARS-CoV-2. Усім позитивним хворим було призначено ІП. Нагадаємо, що в цьому будинку й ПЛР-негативні мешканці отримували ІП із метою профілактики.

Загалом за період спостереження в цьому будинку для літніх людей померли 11 із 86 мешканців із позитивним результатом ПЛР, які отримували ІП. Серед ПЛР-негативних осіб, які приймали ІП профілактично, в жодного згодом не було виявлено позитивного тесту на SARS-CoV-2.

У вересні епідемія спостерігалася й у будинку для літніх людей у м. Упіце. Із 71 мешканця позитивний результат ПЛР отримали 37 осіб, яким було призначено ІП. Із них 5 померли у віці від 88 до 95 років.

Показники летальності від інфекції SARS-CoV-2 з і без лікування ІП зображено на рисунках 1, 2. У будинку для літніх осіб у Літовелі різниця в кількості смертей серед ПЛР-позитивних осіб з і без прийому ІП була статистично значимою (відносний ризик (ВР) 7,2; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,71-73,54; $p=0,0324$). ПЛР-позитивні пацієнти, котрі отримували ІП, мали всемеро нижчий ризик померти порівняно

з ПЛР-позитивними особами, котрим ІП не призначався. Коли автори порівняли летальність серед ПЛР-позитивних осіб із Літовелю, котрі не отримували ІП, із летальністю в загальній когорті ПЛР-позитивних пацієнтів усіх трьох будинків для літніх людей, різниця все одно виявилася майже трикратною та статистично достовірною (ВР 2,9; 95% ДІ 0,8-10,3; $p=0,043$).

Також автори порівняли загальну летальність від інфекції SARS-CoV-2 в будинках для літніх людей, де проводилося це дослідження, з показниками, отриманими в усіх будинках для літніх людей у Чехії. Різниця була статистично достовірною (ВР 1,7; 95% ДІ 0,96-2,98; $p=0,031$), а у віковій категорії 75-84 роки майже трикратною (ВР 2,8; 95% ДІ 0,8-9,6; $p=0,047$). При порівнянні з летальністю від інфекції SARS-CoV-2 у 21 будинку для літніх людей в Ірландії (Kennelly S.P. et al., 2020) було отримано не менш вражаючу різницю (ВР 2,8; 95% ДІ 1,6-4,8; $p=0,00008$).

Висновки

Особливі похилого віку й особливо мешканці будинків для літніх людей мають найвищий ризик тяжкого перебігу COVID-19. У проведеному дослідженні летальність серед пацієнтів із позитивним результатом ПЛР на SARS-CoV-2, які отримували ІП, була значно нижчою, ніж у ПЛР-позитивних осіб, які не отримували цього препарату. Крім того, загальна летальність від COVID-19 у трьох залучених до дослідження будинках для літніх людей, де більшість ПЛР-позитивних осіб отримували ІП, була суттєво нижчою, ніж загалом у чеських будинках для літніх людей. Це попередні результати, що потребують підтвердження за допомогою масштабніших контрольованих досліджень. Утім, на думку авторів, усім особам похилого віку (>65 років) одразу після отримання позитивного результату ПЛР на SARS-CoV-2 корисно розпочати прийом ІП (після розгляду протипоказань), адже він потенційно може мінімізувати тяжкість перебігу захворювання.

Стаття друкується в скороченні.

Beran J., Spajdel M., Katzerova V. et al.
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 16; 9 (12): 1055.

Переклала з англ. **Наталія Александрук**

