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 (NK-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 NK-клітин включають:

- секрецію перфорину та гранзиму 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 NK-клітин. Нещодавно встановлено, що ІП підвищує експресію лігандів NKG2D на клітинах-мішенях; це супроводжується збільшенням їхньої імуногенності та цитотоксичності NK-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 раннє (протягом 1,5 год) і стійке збільшення рівнів NK-клітин (у ≥2 рази до п'ятого дня спостереження). Індуковані ІП популяції NK-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 NK-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.

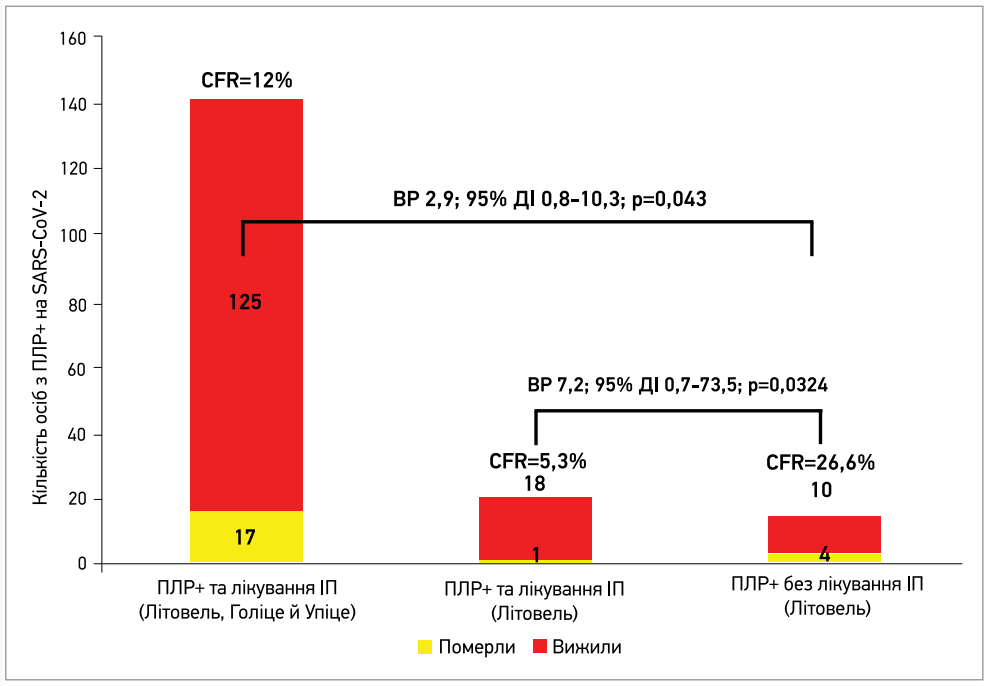

Рис. 1. Порівняння летальності (case-fatality rate, CFR) від інфекції SARS-CoV-2 серед мешканців трьох чеських будинків для літніх людей (м. Літовель, Голіце й Упіце) з і без використання ІП

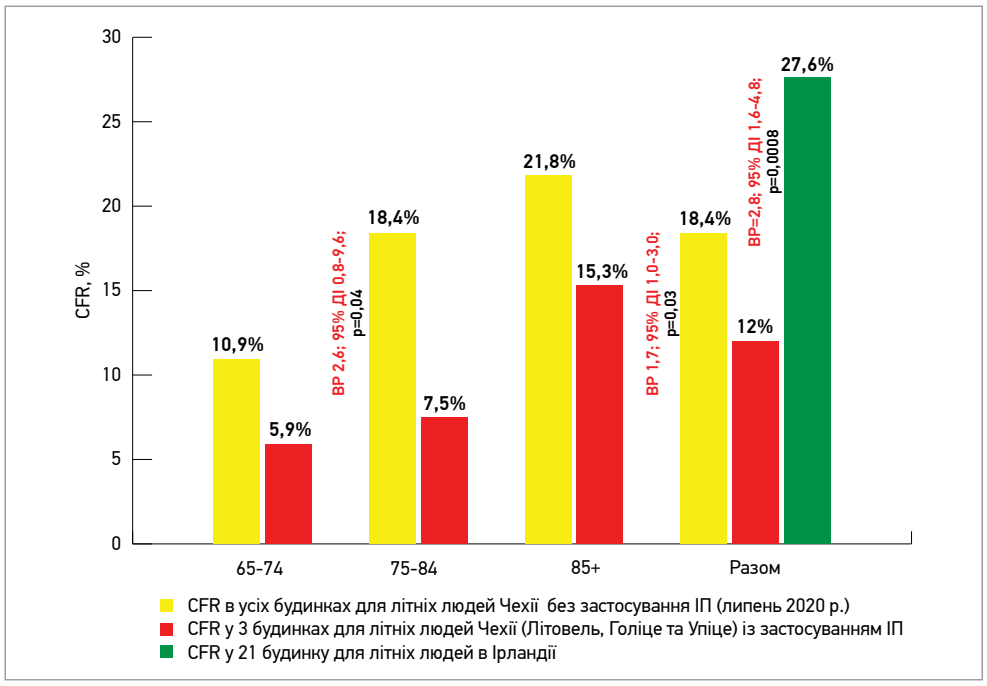

Рис. 2. Порівняння летальності (case-fatality rate, CFR) від інфекції SARS-CoV-2 серед мешканців будинків для літніх людей у Чехії та Ірландії з і без прийому ІП

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 р/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 спостерігалося 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

Особи 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. ***Наталя Александрук***

ЗМІСТ

АЛЕРГОЛОГІЯ

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. Serebruany, J.-F. Tanguay, M.A. Benavides та ін. **34-35**

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Сучасний підхід до діагностики целіакії **45**

СВІТОВІ НАУКОМЕТРИЧНІ БАЗИ ДАНИХ

лікування різноманітних вірусних захворювань

НОВІРИН (inosine pranobex)

NCBI PubMed BNF British National Formulary

1+ дозволений

INOSINE PRANOBEX is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study

[**INOSINE PRANOBEX** - cytotoxic activities and effect of on replication of human parainfluenza viruses (HPIV-2, HPIV-4), entroviruses (CA16, EV71) and adenoviruses (HAdV-2, HAdV-5) in vitro]

INOSINE PRANOBEX is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study

Oral **INOSIPLEX** in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomised placebo-controlled trial

Multicenter randomized study of **INOSINE PRANOBEX** versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients

INOSINE PRANOBEX enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression

INOSINE PRANOBEX: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтесь з лікарем.
Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/12436/01/01 від 12.04.2017.

Виробник. АТ «Київський вітамінний завод». Місцезнаходження. Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38. www.vitamin.com.ua