

Isoprinosine

Link: <https://www.orthodont-cz.cz/data/files/Isoprinosine-informace%20pro%20zdravotn%C3%ADky.pdf>

Isoprinosine a jeho možnosti v prevenci a v léčbě akutní respirační virové infekce včetně COVID-19
Odpovědi na časté dotazy zdravotnických pracovníků Zpracoval: Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc. V posledních několika dnech a týdnech se na mě obrací celá řada kolegů (dokonce i stomatologů) s dotazy ohledně preparátu Isoprinosine (inosin pranobex), a na jeho možnosti v prevenci a léčbě koronavirové infekce Covid-19 způsobenou virem SARS-CoV-2. Obracují se na mě především proto, že jsem se nejen výzkumně, ale i prakticky zabýval léčbou Isoprinosine u akutních virových respiračních infekcí, mezi něž Covid-19 patří. Některé výsledky jsem prezentoval a publikoval v ČR a také v zahraničí. Pokusil jsem se jednotlivé dotazy lékařů a dalších zdravotnických pracovníků zobecnit a seřadit je tak, aby po přečtení bylo jasné, jak by se mohl přípravek Isoprinosine použít v léčbě a případně v prevenci Covid-19, a co od něj můžeme očekávat. Text určen nejen pro lékaře, ale pro širokou zdravotnickou veřejnost, proto došlo k zjednodušení při vysvětlování některých imunologických dějů nebo poznatků z virologie. Z tohoto důvodu se moc omlouvám všem virologům, imunologům a dalším kolegům jiných lékařských specializací za simplifikace, které činím jen proto, aby text byl skutečně srozumitelný všem.

1. Co se děje v lidském organismu a jeho imunitním systému po vniknutí viru. Určitě nemá cenu se rozepisovat o tom, jaké viry máme, z čeho se skládají, protože těchto informací jsou plné weby. Velmi zjednodušeně si tyto informace můžete najít třeba na wikipedii: <https://cs.wikipedia.org/wiki/Virus>. Jakmile virus vstoupí do lidského organismu, snaží se co nejdříve dostat k vnímavé hostitelské buňce, která zajistí jeho množení (replikaci). Vnímavá hostitelská buňka je taková, která má na svém povrchu receptor, ke kterému se virus přichytí svým glykoproteinovým výběžkem a poté vnikne do buňky. Uvnitř buňky probíhají jednotlivé děje rozmnožování a kompletace viru. Jakmile je virus uvnitř, buňky imunitního systému jej nemohou „vidět“, a proto nevědí, že hostitelská buňka je infikována. K překonání tohoto problému používají buňky hlavní histokompatibilní systém (HLA=Human Leucocyte Antigen) k zobrazování peptidů z vnitřku buňky na buněčném povrchu. Umožňují tak ukázat ostatním buňkám co je cizí a co je vlastní. Pokud je buňka infikována virem, budou na povrchu zobrazované části peptidu zahrnuty i fragmenty proteinů vytvořených virem. V těle cirkulují prvky přirozené imunity, z nichž nejdůležitějšími v ochraně před virovou infekcí jsou tzv. NK (Natural Killers) buňky. Jakmile NK buňky detekují, že je v buňce virus, snaží se buňku zlikvidovat (perforin a granzymy). NK buňky tak slouží od počátku infekce ke zpomalení infekčního procesu, aby mohla být aktivována adaptivní imunita, která pak infekční proces zastaví. Musí nejprve proběhnout prezentace viru resp. jeho antigenů imunitnímu systému za pomoci buněk prezentujících antigen (APC) s pomocnými Th lymfocyty. Poté dochází ke klonální proliferaci a vznikají nové klony specifických buněk, tzv. cytotoxických T lymfocytů (Tc), které ničí virem napadenou buňku stejně jako NK buňky, ale 2 naprosto specificky. Tc vytvořené proti specifickému viru ničí jen tento virus, naproti tomu NK buňky ničí jakýkoliv virus v lidském těle. Společně ještě vznikají specifické protilátky, které se váží na cirkulující virus a snaží se ho tak označit, agregovat, neutralizovat atd. Zásadní pro ochranu před virovou infekcí a pro její prognózu je tedy dostatečná hladina NK buněk od počátku infekce.

2. Je v něčem specifické vniknutí viru SARS-CoV-2 a infekce Covid-19 oproti jiným virovým infekcím? V současnosti se zdá, že většina genetické informace kódující virus SARS-CoV-2 se podobá koronaviru, jež se nalézá u netopýra Vrápence prostředního, na druhou stranu povrchové glykoproteinové výběžky vypadají, že pocházejí z koronavirů izolovaných od Luskouna ostrovního. To proč se dobře SARS-CoV-2 šíří v lidském organismu nesouvisí ani tolik s tím,

že se prostřednictvím glykoproteinu vážou k receptoru ACE2 (a ke vši směle jsou tyto receptory více na apikální než na basální straně vnímavých hostitelských buněk respiračního, trávicího traktu a plic), protože se k němu vázal již předchozí virus SARS-CoV. U viru SARS-CoV-2 ale došlo ke změně na povrchu glykoproteinového výběžku, především na jeho podjednotce S1, kde vznikla nová verze vazebného místa pro receptor ACE2. Vazba mezi ACE2 a vazebným místem je velmi pevná. Druhou nepříznivou situací je to, že podjednotky glykoproteinového výběžku S1 a S2 viru SARS-CoV-2 jsou od sebe odštěpeny lidskou proteázou (furin) a tak vazba na vnímavou hostitelskou buňku a průnik do nitra buňky je podstatně jednodušší. Téměř identickým způsobem se do buněk respiračního traktu a plic dostávají vysoce patogenní ptačí chřipkové viry. Virus tak obsahuje nejlepší kombinaci jak pro šíření, tak i pro vznik infekce. Právě pro dobrou vazbu mezi glykoproteinovým výběžkem SARS-CoV-2 a receptorem hostitelské buňky je více než důležitá hladina NK buněk jako základní „brzdy“ rozvoje infekčního procesu do doby, než bude aktivní adaptivní imunita tvořená Tc a protilátkami. Je proto vhodné u vysoce exponovaných osob (zdravotníci pečující o nemocně s Covid-19) zvýšit aktivitu a počet NK buněk jako nejdůležitějšího prvku přirozené imunity v ochraně před virovou infekcí Covid-19.

3. Co je to Isoprinosine a je to registrovaný preparát? Je k dispozici na území ČR? Isoprinosine je imunomodulační lék, který se používá v medicínské praxi již od roku 1971 a nyní je k dispozici v přibližně 70 zemích světa. Díky detailnímu imunologickému výzkumu především ve Velké Británii v posledních 5 letech již víme, jak v zásadě působí. Preparát je účinný v léčbě různých akutních nebo chronických virových infekcí. Isoprinosine ovlivňuje imunitní systém komplexně, nicméně v ochraně proti virové infekci moduluje cytotoxicitu T lymfocytů adaptivní imunity a v přirozené imunitě především NK buněk, jejichž počet se výrazně zvyšuje již za 90 minut po podání léku a dvojnásobné hodnoty dosahuje již pátý den podání léku.

3 U infekcí způsobených respiračními viry (chřipkové, adeno, RS, rinoviry) nebo Herpes labialis nebo genitalis vede podávání Isoprinosinu v léčbě ke zkrácení doby s příznaky. Jednoduše řečeno, přípravku Isoprinosine je jedno, na rozdíl od specifických antivirotik (chřipková, herpetická), proti jakému viru účinkuje, a je jedno, zda jsou to herpetické viry, viry akutních respiračních infekcí, nebo virus spalniček, protože aktivuje velmi rychle nespecifickou imunitu a její protivirovou složku - NK buňky. NK buňky účinkují sice nespecificky, ale rychle a důsledně, pokud jsou dostupné.

4. Je Isoprinosine registrovaný k léčbě akutních virových respiračních infekcí? Isoprinosine prokázal v dvojité slepé, placebem kontrolované studii (<https://doi.org/10.1186/s12879-016-1965-5>), že statisticky významně zkracuje dobu do vymizení příznaků onemocnění u jakékoliv akutní virové respirační infekce. Ve studii se prokázalo, že i v nemaximální dávce 3x2 tbl dokáže být účinný vůči akutní virové respirační infekci. Z obrázku je patrné, že už při léčbě 3x2 tbl/den je výrazný efekt léčby 7 a 8 den, kdy se dramaticky zvyšuje počet osob bez jakýchkoliv příznaků, u léčby 4x2 tbl 7-10 dní by rozdíl musel být ještě výraznější. Na základě uvedené studie je Isoprinosine v některých státech registrovaný pro léčbu akutních virových respiračních onemocnění. Tam kde není registrován pro tuto indikaci, jde o použití offlabel.

5. Jak Isoprinosine ovlivňuje imunitní systém, a které jeho složky? Isoprinosine stimuluje imunitní systém, který v počátku Covid-19 není ještě postižen (kolem konce prvního týdne onemocnění se již objevuje právě lymfopenie díky supresivnímu působení viru) a tak včasné podání léku by mělo výrazně pomoci v nastartování obrany:

a. Aktivuje NK buňky, jejichž počet je vyšší již za 90 min od podání léku a za 5 dní podávání je hladina NK buněk minimálně dvojnásobná (<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.11.023>). NK buňky jsou schopny rozeznat buňky napadené virem a ty likvidovat pomocí perforinu a granzymů. Tak se od začátku výrazně zapojí přirozená imunita do likvidace napadených buněk a zásadně ovlivní prognózu virové infekce

b. Zrychluje prezentaci antigenu, tvorbu adaptivní imunitní odpovědi, tedy protilátek specifických proti viru a cytotoxických T lymfocytů, které jsou schopné pak specificky zasáhnout proti napadeným buňkám v pozdější fázi onemocnění (<https://doi.org/10.1007/s12325-019-00995-6>).

c. Poslední prokázané působení Isoprinosinu - zjednodušeně řečeno - Isoprinosine na povrchu napadených buněk díky

metabolismu uvnitř buňky intenzivněji ukazuje, že buňka je napadená. Proto je virem napadená buňka lépe a rychleji ničená NK buňkami (<http://dx.doi.org/10.1002/eji.201847948>). 6. Proč jsou v obraně proti virové infekci včetně Covid-19 důležité buňky označované jako NK buňky jsou velké granulární buňky imunitního systému, které jsou řazeny mezi lymfocyty. Jsou schopné usmrtit buňky napadené virem. Patří do nespecifické části imunitního systému. NK buňky nesou na povrchu dva typy receptorů. Lektinové receptory aktivují cytotoxicitu (zničení cílové buňky napadené virem, perforin a granzymy), zatímco receptory rozpoznávající MHC první třídy (HLA I) ji zase vypínají. Pokud tedy NK buňka pozná na povrchu jiné buňky komplex HLA I, buňka je ponechána naživu. Pokud se ovšem NK buňka setká s buňkou, která tyto komplexy postrádá, je okamžitě zničena. NK buňky už na začátku infekce rozhodují o tom, kam se bude infekce vlastně ubírat. Může dojít po velmi krátké době k tvorbě adaptivní imunitní odpovědi (především cytotoxické T lymfocyty) a ukončení infekce, nebo bude imunitní odpověď selhávat a objeví se těžší formy onemocnění. Proto jsou NK buňky nesmírně důležité (<https://www.immunology.org/public-information/bitesizedimmunology/pathogens-and-disease/immune-responses-viruses>). 7. Nepotlačí užívání Isoprinosine další imunitní reakce a bude po léčbě Isoprinosine imunitní ochrana dostatečná? Isoprinosine posiluje jak prvky přirozené, tak adaptivní imunity a proto by měla být ve výsledku imunitní odpověď na virovou infekci trvalejší. Aplikace klasických antivirových v rané fázi infekce většinou vede k zastavení replikace a k vymizení signálů potřebných pro mohutnou a trvalou imunitní odpověď. 8. Od kdy je dobré užívat Isoprinosine v léčbě Covid-19 a v jaké dávce? Určitě je vhodné použít Isoprinosine co nejdříve po objevení prvních příznaků onemocnění jako jsou horečka a kašel, bolest svalů, kloubů, malátnost. Při léčbě Covid-19 je dobré využít maximální dávkování a to 4x2 tbl (4x1000 mg = 4g/den). Délka léčby by měla být 7-10 dní nebo dva dny po vymizení příznaků. Pro děti od 1 roku je dávkování 50 mg/kg tělesné hmotnosti, tj. 1 tableta/10 kg do 20 kg tělesné hmotnosti. Dále je dávkování jako u dospělých pacientů. 5 Šestihodinové intervaly mezi dávkami není nutné striktně dodržovat třeba kvůli spánku a to je výhoda preparátu. Je asi zbytečné aplikovat lék mladým a jinak zdravým osobám (bez chronického onemocnění) a s mírnými příznaky onemocnění, ale je vhodné jej použít k iniciální léčbě všech zdravotnických pracovníků, dále pacientů nad 50 let, a u všech pacientů s chronickým onemocněním. Dále u všech, u kterých by bylo podezření na opakovanou inokulaci infekční dávky během inkubační doby, jako jsou lékaři a veškerý zdravotnický personál, kteří pečují o nemocné, dále stomatologové pro jasně přímý kontakt a další profese, kde by se opakovaná inokulace nedala vyloučit. Podání u velmi těžkých infekcí a u primárního virového zánětu plic by asi nebylo tak úspěšné, i když se v éře před zahájeným očkováním proti spalničkám prokázalo že je Isoprinosine efektivní v prevenci úmrtí na komplikace spalniček včetně primární spalničkové pneumonie (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=gallais+H+inosine>). 9. Dá se užívat Isoprinosine preventivně, a pokud ano, v jaké dávce a jak dlouho? Ve velmi vysokém riziku vzniku onemocnění budou všichni, kteří budou v opakovaném kontaktu s nemocným/i Covid-19. Bohužel inkubační doba je velmi dlouhá a tak může docházet k postupné inokulaci několika dalších infekčních dávek během prvního týdne inkubační doby, aniž by to zdravotník věděl. Výsledkem bude nakonec velmi těžká forma infekce. Pro ty, kteří přímo pečují o nemocné s Covid-19 (pracovníky v první linii) bych doporučil intervalové preventivní užívání Isoprinosine v dávce 2x 1 tbl (2x500 mg) po dobu 10 dnů poté 20 dnů bez užívání a to celé ještě dvakrát zopakovat. Dojde k významnému zvýšení a hlavně udržení populace NK buněk, které mohou velmi významně zpomalit vznik případného Covid-19 u vysoce exponovaného zdravotnického pracovníka. V případě následného vzniku onemocnění Covid-19 bych doporučil každému zdravotníkovi okamžitě shiftovat z preventivního dávkování na klasickou léčbu Isoprinosine pro akutní respirační virové onemocnění v dávce 4x 2 tbl (4x1000 mg) po dobu 7-10 dnů nebo po dobu dvou dnů po vymizení příznaků. 10. Existují pacienti, kterým by se léčba Isoprinosine nedala doporučit? U osob jimž je doporučena léčba nebo preventivní podávání Isoprinosine je nutné zjišťovat dle SPC, zda má být Isoprinosine s opatrností užíván při současném

podávání inhibitorů xanthinoxidázy (alopurinol), urikosurik nebo diuretik – thiazidových diuretik (jako jsou hydrochlorothiazid, chlortalidon, indapamid) nebo kličkových diuretik (jako jsou furosemid, torasemid, kyselina etakrynová). Isoprinosine se nikdy nepodává současně s imunosupresivy, aby se předešlo vzájemné interakci a snížení požadovaného léčebného účinku. Současné užití se zidovudinem (AZT, azidothymidin) zvyšuje tvorbu AZT nukleotidu mechanismem zahrnujícím zvýšení biologické dostupnosti AZT v plasmě a zvýšenou intracelulární fosforylaci v krevních monocytech. Výsledkem je zvýšení účinku AZT. 6

(<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0162748&tab=texts>). Dále je možné sledovat SPC platné na Slovensku (<https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/isoprinosine-500-mg-tablety194557.html>). Indikace jsou v každém státě rozdílné. Isoprinosine může přechodně zvyšovat koncentraci kyseliny močové v séru a v moči, zejména u mužů a starších osob obojího pohlaví. Hodnoty však obvykle nepřesahují meze normálních hodnot (tj. 0,18– 0,42 mmol/l). Zvýšení hladiny kyseliny močové je způsobeno odbouráváním inosinové složky přípravku jako přirozeného purinu u lidí na kyselinu močovou. Přípravek by proto neměl být podáván pacientům s diagnózou dny. Závěr: Doporučení pro léčbu Covid-19 Při léčbě Covid-19 je dobré využít maximální dávkování a to 4x2 tbl (4x1000 mg = 4g/den). Délka léčby by měla být 7-10 dní nebo dva dny po vymizení příznaků. Pro děti od 1 roku je dávkování 50 mg/kg tělesné hmotnosti, tj. 1 tableta/10 kg do 20 kg tělesné hmotnosti. Dále je dávkování jako u dospělých pacientů. Šestihodinové intervaly mezi dávkami není nutné striktně dodržovat třeba kvůli spánku. Doporučení pro prevenci závažné formy onemocnění Covid-19 Pro ty, kteří přímo pečují o nemocné s Covid-19 (pracovníky v první linii) je dobré použít intervalové preventivní užívání Isoprinosine v dávce 2x 1 tbl (2x500 mg) po dobu 10 dnů poté 20 dnů bez užívání. Cyklus je vhodné ještě dvakrát zopakovat. Text zpracoval: Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc. SCI = 3024; h-index= 29; i10-index=60 Vedoucí - Výukové pracoviště tropické, cestovní medicíny a očkování Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví v Praze Ředitel - Centrum očkování a cestovní medicíny, Tylovo nábřeží 418/6, 500 02 Hradec Králové Email: jiri.beran@vakcinace.cz