

FRI-2G.309-1-MCDA-07

NEWS IN IMMUNOMODULATION⁷

Assoc. Prof. Svilen Dosev, PhD

Department of Medical Clinical and Diagnostical Activities

Univesity of Ruse "Angel Kanchev"

Phone: 0888885988

E-mail: dr.dosev@gmail.com

Chief. Assist. Kina Velcheva, PhD

Department of Health Care

Univesity of Ruse "Angel Kanchev"

Phone: 082-888 755

E-mail: kvelcheva@uni-ruse.bg

Abstract: *The challenge in the diagnosis of viral infections is the difficulty in the treatment of viral diseases, especially those with a recurrent nature, associated with the variety of etiological agents and the lack of effective countermeasures. A key role of immunity in all types of infections, including viral ones, is the decisive role of the resistance forces to successfully deal with microorganisms (Kaczmarczyk, D., Zagacki, D., & Morawiec-Sztandera, A., 2021). Clinical evidence in the treatment of viral infections with Inosine Pranobex is effective in reducing flu-like symptoms and duration of illness. It is effective in treating individuals with confirmed acute respiratory viral infections. A significantly lower % of patients receiving Inosine Pranobex had flu-like symptoms after 9 days compared to those in the placebo group (Beran, J., Šalapová, E., & Špajdel, M., 2016). According to the World Bank, antibacterial resistance could lead to 1 trillion US dollars in additional health care costs by 2050 and 1 - 3.4 trillion US dollars in gross domestic product (GDP) losses annually by 2030. treatment (Diku, S., 2024). WHO recommends "antibiotic-free treatment" - in low-risk patients with mild infections that do not require antibiotic treatment (Luritq, S., 2011).*

Keywords: Antibacterial, Resistance, Healthcare, Infections

ВЪВЕДЕНИЕ

Предизвикателството в диагностиката на вирусни инфекции е трудността при лечението на вирусни заболявания, особено при тези с рецидивиращ характер, свързани с разнообразието от етиологични агенти и липсата на ефикасни противодействащи средства. Ключова роля на имунитета при всички видове инфекции, включително и вирусни, е решаваща ролята на съпротивителните сили за да се справим успешно с микроорганизмите (Kaczmarczyk, D., Zagacki, D., & Morawiec-Sztandera, A., 2021).

- за предотвратяване на рецидиви и усложнения;
- за хронифициране.

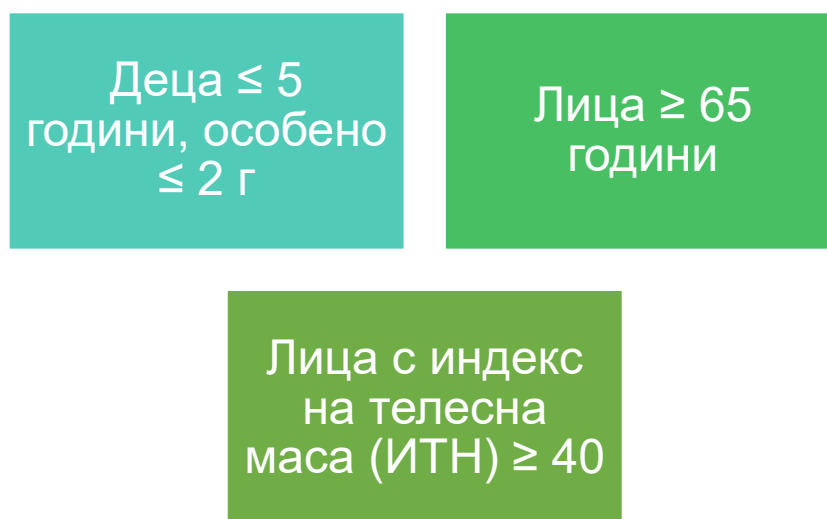
ИЗЛОЖЕНИЕ

Хора с по-висок риск от тежко протичане или усложнения при грип спрямо Световна здравна организация са:

- хронични сърдечни заболявания (коронарна артериална болест, вродена кардиопатия, застойна сърдечна недостатъчност);
- астма и хронични белодробни заболявания (ХОББ, кистозна фиброза);
- хронични бъбречни заболявания;
- метаболитни нарушения;
- ендокринни нарушения (диабет);
- неврологични и невродегенеративни заболявания;
- имunosupresия (ХИВ/СПИН, химиотерапия, системни кортикостероиди или злокачествено заболяване);

⁷ Докладът е представен на пленарната сесия на 25 октомври 2024 в секция МКДД с оригинално заглавие на български език: НОВОСТИ В ИМУНОМОДУЛАЦИЯТА

- хематологични заболявания (сърповидно-клетъчна анемия);
- чернодробни заболявания (World Health Organization, 2022).



Фиг. 1. Лица с по-висок риск от тежко протичане или усложнения при грип спрямо Световна здравна организация 2022 г

Нужни са и насоки за клинично лечение на тежко заболяване от грипно-вирусни инфекции към здравните служители. Те са изложени на висок риск от заразяване с Influenza virus поради повишена експозиция по време на грижите за пациентите и риск от по-нататъшно разпространение, особено когато се грижат за уязвими пациенти (World Health Organization, 2022). Инфекции на горните дихателни пътища при пациенти с понижен имунитет са педставители на фармакотерапевтична група - Антивирусни средства за системна употреба, с директно действие (Gropirinosin). Като терапевтични показания са:

- грип/вирусни инфекции на дихателните пътища;
- херпес симплекс;
- херпес зостер;
- афтозен стоматит;
- папилома вирус (кондилома акумината);
- вирусни хепатити;
- Епщайн-Бар-вирусни инфекции;
- цитомегаловирусна инфекция;

При дозировка и начин на приложение сформираме две групи:

Педиатрична популация, където препоръчителната дневна доза е 50 mg/kg телесно тегло, като максималната дневна доза от 4 g унагледено в Таблица 1.

Таблица 1. Препоръчителната дневна доза при педиатричен подход

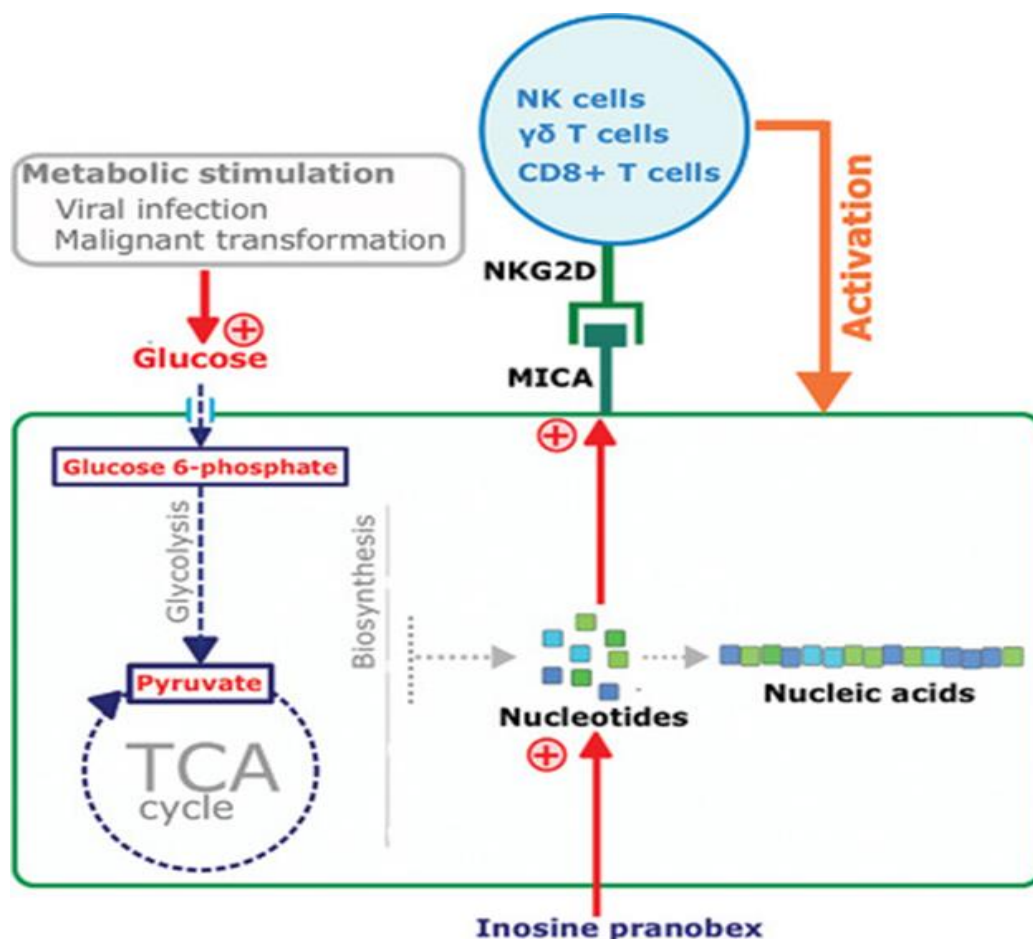
Телесно тегло	Дозировка
Под 9 kg	3-4 × половин дозираща спринцовка сироп (3-4 × 2,5 ml) дневно
9-14 kg	3-4 × една дозираща спринцовка сироп (3-4 × 5 ml) дневно
14-21 kg	3-4 × една и половина дозираща спринцовка сироп (3-4 × 7,5 ml) дневно
Над 21 kg	същата доза като при възрастни: 3-4 пъти дневно по 4 дозиращи спринцовки, т.е. 20 ml - 3-4 пъти дневно

Педиатрична популация при деца над 1-годишна възраст 50 mg/kg телесно тегло, дневно. Възрастни, включително пациенти в старческа възраст 50 mg/kg телесно тегло

дневно, обикновено 3 g/дневно до не повече от 4 g/дневно, в 3-4 поравно разделени дози през часовете на бодърстване. Начина на приложение е само за перорална употреба.

Остри вирусни инфекции са с кратка продължителност лечението продължава 1 до 2 дни след отзвучаване на симптомите или дори по-дълго, в зависимост от решението на лекуващия лекар. Периодът на лечение обикновено е 5-14 дни. Вирусни инфекции с протрахиран ход лечението продължава 1-2 седмици след отзвучаване на симптомите или дори по-дълго, в зависимост от решението на лекуващия лекар. Следва поддържащо лечение с доза до 500-1000 mg дневно (Carthy, M., Lin, D., & Soga, T., 2020).

При поява на начални признаци на рецидив е необходимо връщане към дневната дозировка, прилагана при остри заболявания, като тя трябва да се продължи 1-2 дни след отзвучаване на симптомите. При необходимост, този курс на лечение може да се повтори неколккратно, в съответствие с клиничната оценка от лекаря и по негова препоръка (Petrova, M., Jelev, D., Ivanova, A., & Krastev, Z., 2010). Хронични инфекции както и асимптомни случаи имаме прием (50 mg/kg T/ дневно) в продължение на 30 дни, последван от 60 дневен период без прием на медикамента. С леки симптоми 60 дни, последван от 30 дневен период без прием на медикамента. Тежко протичане 90 дни, последван от 30 дневен период без прием на медикамента. Механизъм на действие на Inosine Pranobex (IP) е посочено на Фиг. 2. (Ohnishi, H., Kosuzume, H., & Inaba, H. 1982).

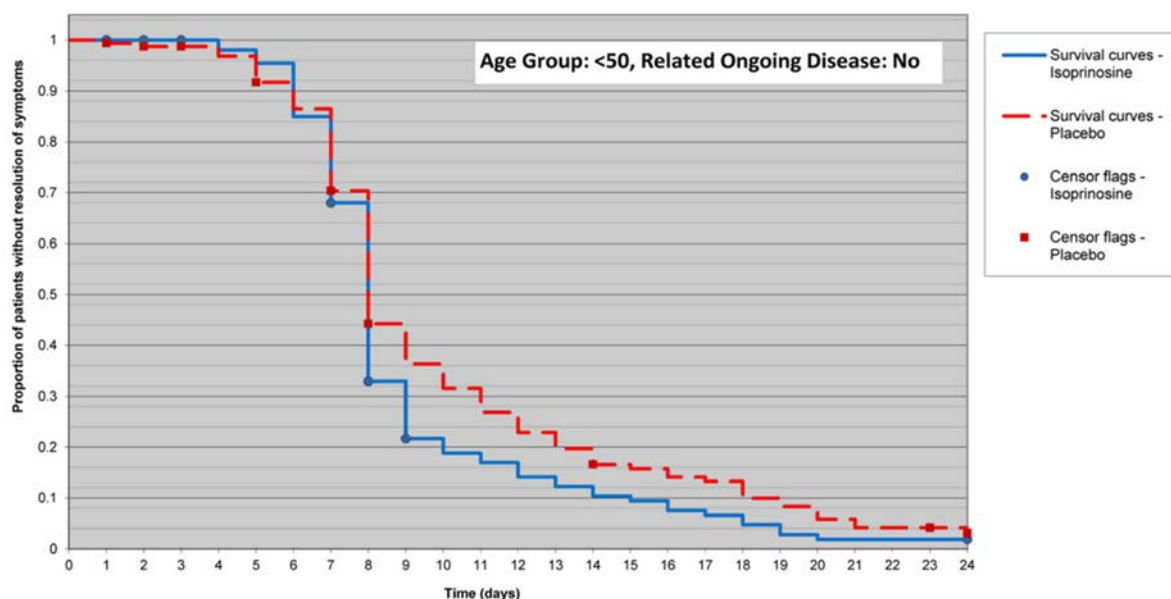


Фиг. 2. Многофункционално действие на Inosine acedoben dimepranol.

Клинични доказателства при лечението на вирусни инфекции с Inosine Pranobex е ефективен в намаляване на грипозните симптоми и продължителността на заболяването. Той е ефективен за лечение на лица с потвърдени остри респираторни вирусни инфекции. Значително по-нисък % пациенти получили Inosine Pranobex са с грипозни симптоми след 9 дни, спрямо тези в плацебо групата (Beran, J., Šalapová, E., & Špajdel, M., 2016).

Inosine pranobex сигнификантно редуцира времето за възстановяване от грипозни симптоми. Статистически значими разлики във времето до възстановяване от

грипоподобните симптоми, които са в полза на групата на Inosine pranobex пред групата на плацебо, при пациенти без придружаващо заболяване (Beran, J., 2016). Kaplan-Meier Plot време за отзвучаване на всички грипоподобни симптоми при пациенти под 50 години без придружаващи заболявания, клинично диагностицирани с грипоподобни заболявания (Фиг.3).



Фиг. 3. Опагледяване на време за отзвучаване на всички грипоподобни симптоми при пациенти под 50 години без придружаващи заболявания, клинично диагностицирани с грипоподобни заболява

При дизайн на проучването са използвани материали и методи с критерии за включване от 3 до 15 годишни, респонденти с рецидивиращи респираторни инфекции, трудни за лечение и лабораторно потвърден лек дефект на клетъчния имунитет ($n=30$), клинично здрави, очакващи малка оперативна интервенция ($n=10$), без имуностимулатори и кортикостероиди в период от 6 месеца преди изследването, без имунотерапия или ваксинация в периода от 6 месеца преди изследването и без антибиотици в последните 2 месеца.

Лечението е проведено под строго лекарско наблюдение с Inosine Pranobex 50 mg/kg дневно е даден за десет дни в три последователни месеца. След лечение, всички деца са наблюдавани за 12 месеца. Резултатите са оценени с помощта на специална клинична скала, както и имунологични лабораторни тестове. Клиничната скала включва - брой рецидивиращи инфекции, степен на обостряне, време и степен на излекуване с антибактериални медикаменти през последните 2 години в сравнение с 12 месеца след лечението (Goëbiowska-Wawrzyniak, M., 2004). Inosine pranobex сигнификантно понижава броя на рецидивиращите респираторни инфекции за година. Числеността на рецидивиращите вирусни инфекции за година е понижен с 81.2% и имаме 5.31 пъти по-малко инфекции след лечение с inosine pranobex (Wawrzyniak, M., 2004). Inosine pranobex сигнификантно намалява степента на обостряне на респираторните инфекции за година.

Ограничава степента на екзацербации на респираторните инфекции за година при деца с рецидивиращи респираторни възпаления от вирусен произход и лабораторно-потвърден лек дефицит на клетъчния имунитет през последните 2 години преди лечението и в сравнение с 12 месеца след лечението наблюдават се $\times 2.52$ пъти по-ниска степен на обостряне на респираторни инфекции след лечение с inosine pranobex (Wawrzyniak, M., 2004).

Inosine pranobex убедително намалява продължителността на заболяването за 1 година

Продължителността на заболяванията за една година намалява с 88% 12 месеца след лечението и с 8.44 пъти по-малка продължителност на заболяванията за една година, след

лечение с inosine pranobex (Wawrzyniak, M., 2004).

Inosine pranobex значително намалява употребата на антибиотици за година и броят на антибиотичните курсове за година са намалели с 93. 5% при което 15.3 пъти по-малко антибиотични курсове за година след лечение с inosine pranobex (Wawrzyniak, M., 2004).

Антибактериална резистентност е една от най-големите глобални заплахи за общественото здраве и развитие. Тя е пряко отговорна за 1,3 милиона смъртни случаи в света през 2019 г. и е допринесла за 4,95 милиона смъртни случаи лечение (Antimicrobial Resistance Collaborators., 2022). В ЕС 35 000 души годишно умират от антибактериална резистентност, у нас 2018г – 280. През 2050 антибактериална резистентност ще бъде причина за смъртта на 10 млн, изпреварвайки раковите заболявания лечение (Luritq, S., 2011). В допълнение към смъртта и увреждането, антибактериална резистентн се асоциира със значителни икономически разходи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Според Световната банка антибактериална резистентност може да доведе до 1 трилион щатски долара допълнителни разходи за здравеопазване до 2050 г. и 1 - 3,4 трилиона щатски долара загуби на брутен вътрешен продукт (БВП) годишно до 2030 г. лечение (Diku, S., 2024).

ЦЗО препоръчва „ лечение без антибиотици“ - при нискорискови пациенти с леки инфекции, които не налагат антибиотично лечение (Luritq, S., 2011).

REFERENCES

Bekesi, G., Tsang, H., Wallace, I., & Roboz, P. (1987). Immunorestorative properties of isoprinosine in the treatment of patients at high risk of developing ARC or AIDS. *J. Clin. Lab. Immunol*, 24, 155–61.

Beran, J. (2016). 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. *Isoprinosine Study (EWO ISO-2014/1) BMC Infect Dis*. 2016;16(1):648. Published 2016 Nov 7. doi:10.1186/s12879-016-1965-5.

Beran, J., Šalapová, E., & Špajdel, M. (2016). 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. *Isoprinosine Study (EWO ISO-2014/1) BMC Infect Dis*. 2016;16(1):648. Published 2016 Nov 7. doi:10.1186/s12879-016-1965-5).

Carthy, M., Lin, D., & Soga, T. (2020). Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. *Eur. J. Immunol*, 50, 130–137.

Diku, S. (2024). Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic future and inhibits monocyte chemiluminescence in vitro. *APMIS*, 102, 249–254. <https://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future>).

Goëbiowska-Wawrzyniak, M. (2004). The study on therapeutic efficacy of inosine pranobex in children, *Pol. J. Food Nutr. Sci.*, Vol. 13/54, SI 2, pp. 33–36.

Hadden, W. (1993). Immunostimulans. *Immunology Today*, 14, 275–280. 267–271 (in Polish).

Kaczmarczyk, D., Zagacki, D., & Morawiec-Sztandera, A. (2021). Upper respiratory tract infection in children – immunostimulating treatment. *Journal of Education, Health and Sport*; 11(9):80-89. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.09.011>.

Luritq, S. (2011). *The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book*. The Lancet; 399(10325): P629-655. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).

Marton, A., Pacher, P., Murthy, G., Nemeth, H., Hasko, G., & Szabo, C. (2001). Anti-inflammatory effects of inosine in human monocytes, neutrophils and epithelial cells in vitro. *Int. J. Mol. Med.*, 8, 617–621.

- Mulcahy, G., Quinn, P.J., & Hannan, J. (1991). The effect of Isoprinosine and levamisole on factors relevant to protection of calves against respiratory disease. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 14, 156–169.
- Naess, A., & Albrektsen, G. (1994). Isoprinosine stimulates granulocyte chemiluminescence
- Ohnishi, H., Kosuzume, H., & Inaba, H. (1982). Mechanism of host defense suppression induced by viral infection: mode of action of inosiplex as an antiviral agents. *Infect Immun*, 38 (1): 243-50)
- Petrova, M., Jelev, D., Ivanova, A., & Krastev, Z. (2010). Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults. *J Interferon Cytokine Res*, 30: 223-8.
- Siwicki, K., & Skopińska-Róewska, E. (2003). Immunomodulacja– aktualny stan wiedzy in: Rola immunomodulatorów pochodzenia naturalnego w zapobieganiu i leczeniu chorób (ed. E. Skopińska-Róewska, A.K.Siwicki). *Medyk, W-wa*, 7–14 (in Polish).
- Siwińska, G., & Piekarczyk, A. (2004). Clinical, Pharmacological and Toxicological Expert Report on Groprinosin, IMiD, Warszawa.
- Wawrzyniak, M. (2004). The study on therapeutic efficacy of inosine pranobex in children, *Pol. J. Food Nutr. Sci.*, Vol. 13/54, SI 2, pp. 33–36.
- World Health Organization. (2022). Guidelines for the clinical management of severe illness from influenza virus infections. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/352453>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*; 399(10325): P629-655. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).