

Využití Isoprinosinu v léčbě chronických a recidivujících onemocnění

¹Humlová Z., ² Roth Z.

¹Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN, Karlovo nám. 32, 121 11 Praha 2

² Státní zdravotní ústav, Oddělení biostatistiky, Šrobárova 48, 100 00, Praha 10

Úvod: Isoprinosine (inosine acedoben dimepranol, methisoprinol, inosin pranobex, inosiplex,) je syntetický purinový derivát, který se skládá z inosinu a esteru kyseliny para-acetaminobenzoové. Tato molekula se vyznačuje výraznou protivirovou a imunostimulační aktivitou. Zvyšuje buněčnou imunitní odpověď stimulací diferenciací lymfocytů T na výkonné cytotoxické nebo aktivované pomahačské lymfocyty. Zvyšuje rovněž aktivitu NK buněk a makrofágů a stupňuje produkci interferonu gama. Jeho protivirový efekt se projevuje potlačením syntézy virové RNA v napadených buňkách. Isoprinosine tak patří mezi molekuly s širokým imunomodulačním efektem. Je využíván pro léčbu akutních i chronických virových onemocnění jako jsou infekce herpetické, influenza, a virová hepatitida. V léčbě progresivní subakutní sklerotizující panencefalitidy má svoje nezastupitelné místo pro snížení rizika neurologického poškození. Studie ukazují i podpůrný vliv na vzplanutí AIDS u HIV pozitivních pacientů.

Metody: Do retrospektivního sledování od r. 1991 do r. 2013 bylo zařazeno celkem 20 pacientů, 11 žen a 9 mužů, věkové rozmezí 84-22 let, medián 40 let. Přehled pacientů, diagnózy a terapie včetně dávkování Isoprinosinu je uvedena v Tab.č. 1. U pacientů byly sledovány parametry humorální imunity – hladiny IgG, IgA, IgM, IgE, C3 a C4 složka komplementu, CRP. Byl sledován i výskyt autoprotilátek-RF, ANAb, ENA screen, AMAb, ANCAb, GPCAb, SMAb. Dále byly sledovány parametry buněčné imunity - subpopulace lymfocytů, produkce intracelulárních cytokinů. Ze serologických markerů byl sledován výskyt protilátek proti herpetickým virům- EBV, CMV, HSV1 a HSV2, VZV.

Pro statistické zhodnocení byl použit Waldův test (u-test) pro zhodnocení časového vlivu na změny jednotlivých parametrů.

Výsledky: Při stanovení celkového IgG a IgM s výjimkou pacientů č.2 a č.5 nebyly v průběhu terapie zaznamenány výraznější změny v hladinách v průběhu času. U pacientů č. 2 a č.5 je vliv doby výrazně statisticky významný. U obou těchto pacientů je pozorován pokles IgG ($p < 0,0001$) i IgM ($p = 0,00001$) v závislosti na době. Hladiny IgE se výrazně liší mezi jednotlivými pacienty, v průběhu sledování se však nemění. Ve stanovení C3 a C4 složky komplementu nebyly zaznamenány statisticky významné změny v průběhu terapie. Všichni sledovaní pacienti měly normální hladiny C3 i C4 složky komplementu vstupně, a tyto hladiny se výrazně neměnily. Hladiny CRP se vzájemně lišily u jednotlivých pacientů, v průběhu času však nedocházelo k významnějším změnám. Vstupně byla zaznamenána zvýšená hladina CRP u jednoho pacienta, v průběhu terapie pak u 2 pacientů (č.5 a 6). Při sledování výskytu autoprotilátek nebyl zaznamenán jejich zvýšený výskyt v závislosti na čase. Při sledování parametrů buněčné imunity byl zaznamenán v průběhu času statisticky vyznaný nárůst NK buněk ($p < 0,001$). Produkce intracelulárních cytokinů byla vyšetřena pouze u 6 pacientů, kde byl zaznamenán pokles TNF alfa v průběhu času. V serologickém vyšetření nebyly zaznamenány statisticky významné změny.

Závěr: Podávání Isoprinosinu dlouhodobě mělo dobrý efekt zejména u recidivujících herpetických infekcí a nevedlo u sledovaných pacientů k nárůstu positivity autoprotilátek. Jejich přítomnost souvisela v mnoha případech s probíhající infekcí a jako parainfekční fenomen pak v průběhu dalšího sledování vymizela. Isoprinosine může být vhodným imunomodulátorem zejména u pacientů, kteří mají v laboratorních nálezech snížené počty CD8+ T lymfocytů, snížené aktivované T lymfocyty a sníženou hladinu C3 složky komplementu. Jeho podávání i u chronických a recidivujících infekcí dlouhodobě je bezpečné za dodržení sledování parametrů hematologických, biochemických a imunologických.

Číslo pac.	Pohlaví	Věk	Klinická symptomatologie	Terapie
1	Ž	63	rec. infekty DCD, st.p.chlamydiové bronchopneumonii, astma bronchiale, rec. herpes, def.IgG1 a IgG3, artroza	IKS+LABA, antivirotika KS, NSA, ISO (7.12.2009.6.10.2011, 7.12.2012- na 3 měsíce) antileukotrieny, antihistaminika, i.m. imunoglobuliny Dávkování ISO:2x1 tbl
2	M	67	rec. subfebrilie, únava, def. IgG1, snížené aktivované Tly VCHGD, st.p. AIM, st.p.spont. PNO, hyperergní reakce po BCG prostatitida, st.p. herpes zoster	ISO od r. 1992 kontinuálně Dávkování ISO:3x1tbl
3	Ž	60	st.p. nefrektomii pro pyelonefritidu, rec. uroinfekce CHOPN, rec. KHCD, snížené aktiv. T ly polyneuropatie, verifik. EMG, s těžkou myopatií prox. svalstva st.p. totální strumektomii polytopní VAS paterče cysta hypofýzy art. hypertenze	IKS, LABA, theofyliny antihistaminika ISO od r. 1999 kontinuálně Dávkování ISO:2x1 tbl
4	Ž	84	herpetická uveitida rec., glaucom, katarakta chronická renální insuficience 2-3 st, chronická bronchitida,	ISO od r. 1997 kontinuálně antivirotika systémové kortikoidy r.2006 z oční indikace IKS, SABA Dávkování ISO:2x1 tbl
5	Ž	53	chronická nasofaryngitida, tonsilitida astma bronchiale alerg. typu VVV dělohy, jednostranná ovariectomie a adheziolýza vrozená ageneze ledviny depresivní sy	ISO od r.2005 kontinuálně bakteriální lyzát r. 1991-2005 Decaris Dávkování ISO: 2x1 tbl
6	M	22	deficit alfa1-antitrypsinu, hepatopatie, st.p. abscedující bronchopneumonii polinosa, alergie na hmyzí jed	antihistaminika AIT vr.2004 ISO v r. 2010-2011 kontinuálně Dávkování ISO: 3x 1 tbl
7	M	40	rec. herpes labialis	ISO od r.2008 kontinuálně antivirotika od r.2008 Dávkování ISO: 1x1 tbl
8	Ž	39	rec. herpes labialis polinosa	ISO odr. 2009-2011 antivirotika od r.2009 antihistaminika Dávkování ISO: 3x1 tbl
9	Ž	34	rec. herpes labialis et genitalis rec. infekce HCD	ISO od r.2011 kontinuálně antivirotika Dávkování ISO: 3x 1 tbl
10	Ž	53	rec. herpes labialis et glutealis rec. nasopharyngitidy thyreopatie st.p. spondylochirurgickém zákroku	ISO od r.2005 kontinuálně antivirotika Dávkování ISO: 1x1 tbl
11	Ž	39	rec. rintidy, bronchitidy GER polinosa	ISO od r. 2012 dosud NKS Dávkování ISO: 2x 1tbl
12	M	41	rec. virové infekty, únava, artralgie polinosa, st.p. meningoencefalitidě astma bronchiale	ISO od r. 2011-2012 Dávkování ISO: 3x 1 tbl
13	M	33	rec. KHCD, faryngitidy St.p. EBV, st.p. borelioze, st.p. inf. Chlamydia pneumoniae polinosa, atopická dermatitida, astma bronchiale	ISO od r. 2012/9 -3/2013, Dávkování ISO: 3x 1 tbl
14	M	61	rec. KHCD, faryngitidy protilátková imunodeficience IgG1	ISO od r. 2011- dosud i.m. imunoglobuliny, NKS Dávkování ISO: 3x1 tbl
15	Ž	67	rec. herpesy, KHCD polinosa thyreopatie, art. hypertenze, osteopenie	ISO odr. 2012/10-6/2013 antivirotika Dávkování ISO: 2x1 tbl
16	Ž	40	rec. herpesy, KHCD alergie na plísň	antivirotika ISO odr. 2013 Dávkování ISO: 2x1tbl
17	M	26	chronická rinitida středně těžká/těžká nealergická	ISO od r. 2012, NKS Dávkování ISO: 1x1 tbl
18	M	30	rec.KHCD, alergie na pšeničnou mouku	ISO od 1/2013 Dávkování ISO: 3x1 tbl
19	Ž	39	rec.KHCD, rec. bronchitidy a bronchopneumonie v dětství	ISO 2/2012-12/2012 Dávkování ISO: 2x1 tbl
20	M	37	rec. KHCD, faryngitidy astma bronchiale polinosa	ISO od r. 2009 IKS, NKS, antihistaminika Dávkování ISO: 3x1 tbl