

Polyoxidónium – nový syntetický imunomodulátor a jeho využitie v dermatológii

Jeseňák, M.¹, Hrubíško, M.², Bánovčin, P.¹

¹Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzity Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica, Martin

²Oddelenie klinickej imunológie a alergiológie, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

korešpondencia: doc. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD. et PhD., MBA • jesenak@gmail.com

Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM, Kollárova 2, 036 59 Martin

Súhrn

Polyoxidónium je jedným z mála syntetických imunomodulátorov dostupných pre klinickú prax. Ide o vysokomolekulový, vo vode rozpustný zlúčeninu zo skupiny piperazínov s vysokou biologickou dostupnosťou. V klinickej praxi sa využívajú jeho imunomodulačné, protizápalové, detoxikačné, antioxidačné a membrány stabilizujúce účinky. Pôsobí prostredníctvom zmien vlastností biologických membrán s následným ovplyvnením intracelulárnej signalizácie a tvorby rôznych signálnych molekúl. Aktivuje bunky imunitného systému a pozitívne ovplyvňuje ich vzájomné interakcie. Hlavnými indikáciami použitia sú rôzne imunodeficiencie s asociovaným zápalom. Prípravok nachádza svoje uplatnenie v mnohých odvetviach medicíny a predstavuje významné rozšírenie terapeutických možností rôznych chorobných stavov.

Kľúčové slová: dermatoverenológia, imunodeficiencia, imunomodulácia, polyoxidónium, zápal

Abstract

Polyoxidonium is one of the few synthetic immunomodulators available for clinical practice. It is a high-molecular, water-soluble compound from piperazine group with high bioavailability. In clinical practice, polyoxidonium is used due to its immunomodulatory, detoxicant, anti-inflammatory, antioxidant and membrane-stabilizing properties. Polyoxidonium acts through changes of the characteristics of biological membranes followed by changes in intracellular signalization and production of various signalling molecules. It activates immune cells and positively influences interactions among them. The main indications for its use are various immunodeficiencies associated with inflammation of different ethiology. The preparation finds its use in different medicine branches and enlarged therapeutic options in the management of different diseases and conditions.

Key words: dermatovenerology, immunodeficiency, immunomodulation, polyoxidonium, inflammation

Imunomodulácia

Významnými vlastnosťami imunitného systému a jeho funkcií sú ich dynamickosť, adaptabilita, regulovateľnosť a ovplyvniteľnosť.

Samotný imunitný systém je vyzbrojený celým spektrom rôznych regulačných mechanizmov, ktoré ho ovplyvňujú buď v zmysle inhibície, alebo v zmysle aktivácie (stimulácie). Jeho funkcie možno ovplyvňovať aj v podobe rôznych externých zásahov „zvonku“. Zásahy do funkcie imunitného systému možno zaštréžiť termínom imunointervencia. V užšom slova zmysle môžeme následne hovoriť o imunomodulácii, ktorú charakterizujeme ako komplexné pôsobenie na viaceré zložky imunitného systému. Imunomoduláciu možno tiež definovať ako terapeutické a preventívne zásahy do štruktúry a funkcie imunitného systému s cieľom jeho ovplyvnenia v smere dosiahnutia homeostázy. Ide teda o úmyselné ovplyvňovanie imunitného systému pri jeho neprimeranej (nedostatočnej, či naopak nadmernej) reaktivite, ktorej následkom sú rôzne ochorenia a patologické stavy, alebo ktorá je sama dôsledkom chorobných stavov.

V klinickej praxi sa stretáme s pomerne širokým spektrom prípravkov s rôznym potenciálom ovplyvňovať funkcie imunitného systému, z ktorých však iba obmedzené množstvo spĺňa kritériá medicíny založenej na dôkazoch. Podľa pôvodu možno rozoznávať jednak prípravky prírodného pôvodu, ako aj syntetické a semisyntetické látky. Aplikácia imunomodulačných prípravkov predstavuje široko používanú liečebnú, ale aj preventívnu stratégiu používanú v manažmente mnohých ochorení, súvisiacich s neprimeranými imunitnými funkciami.

Polyoxidónium

Polyoxidónium je syntetický, netoxický, vysokomolekulový, vo vode rozpustný imunomodulátor s pluripotentnými účinkami v ľudskom organizme. V organizme sa rýchlo degraduje, s čím súvisí minimálny výskyt nežiaducich reakcií – doposiaľ sa nepozorovali intoxikácie ani vážnejšie nežiaduce účinky.

Z chemického hľadiska je polyoxidónium kopolymér N-oxidu-1,4-etylpi-perazínu a N-karboxietyl-1,4-etylénpi-perazín bromidu. Zjednodušene ide o N-oxidovaný derivát polyetylén-piperazínu s molekulovou hmotnosťou 100 kDa. Bol syntetizovaný na základe alifatických polyamínov [13]. Je výsledkom dlhodobého výskumu realizovaného na Inštitúte imunológie Ministerstva zdravotníctva Ruskej federácie a patrí do spektra mnohých imunomodulátorov semisyntetického a syntetického pôvodu vyvinutých v Rusku [31].

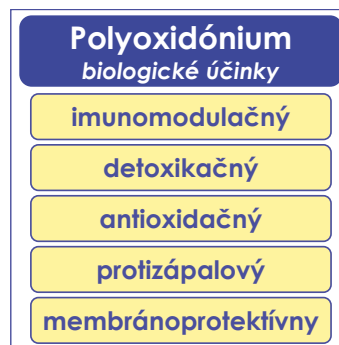
Pri polyoxidóniu sa popri imunostimulačnom účinku zdôrazňuje jeho imunorehabilitačný účinok, ktorý spočíva v korekcii pozmenených a poškodených imunitných funkcií, ku ktorým dochádza v dôsledku rôznych chorobných stavov či vplyvom rôznych vplyvov [18]. Termín imunorehabilitácia charakterizuje procesy návratu funkčných schopností imunitného systému do fyziologických hladín v dôsledku komplexného liečebno-preventívneho prístupu. Cieľom je dosiahnuť vyliečenie pacienta (v prípade akútnych chorôb) či dosiahnuť stabilnú klinicko-imunologickú remisiu s minimalizáciou alebo úplným vymiznutím relapsov choroby (v prípade chronických chorôb) [39]. Významným účinkom polyoxidónia je aj jeho protektívny a stabilizačný efekt na biologické membrány (obr.1).

Mechanizmus pôsobenia polyoxidónia v imunitnom systéme

Na základe v súčasnosti dostupných publikácií a štúdií (takmer výlučne ruských) môžeme polyoxidónium charakterizovať ako imunomodulátor pôsobiaci v oblasti špecifickej aj nešpecifickej imunity (obr.2), a to na základe viacerých mechanizmov (obr.3), [5,11,15,16,19]. Polyoxidónium sa preferenčne viaže s fagocytyujúcimi bunkami (monocyty, neutrofilové), ale má vplyv aj na iné populácie imunitných buniek. Predpokladá sa, že pôsobí prostredníctvom zmien vyvolaných v bunkových membránach s následnými zmenami intracelulárnej signalizácie. Na základe výsledkov štúdií možno predpokladať, že aktivácia imunitných buniek prebieha spôsobom nezávislým od vápnika [5].

Polyoxidónium stimuluje fagocytové a baktericídne funkcie makrofágov retikulo-endotelového systému a leukocytov [4,5,33], aktivuje imunitnú odpoveď, reguluje a podporuje vzájomné interakcie a kooperácie medzi imunokompetentnými bunkami (napr. medzi T- a B-lymfocyty s následným posilnením tvorby protilátok) [31,34], normalizuje počty lymfocytov, stimuluje funkcie neutrofilov (fagocytóza, oxidačné vzplanutie, tvorba cytokínov a kationických proteínov, inhibícia chemotaxie neutrofilov) a podieľa sa na eliminácii cirkulujúcich imunokomplexov [2,32]. Polyoxidónium zároveň podporuje migráciu hemopoetických progenitorových buniek z centrálnych do periférnych imunitných orgánov [34]. Väčšina účinkov sa opísala v podmienkach *in vitro*, pre niektoré existujú aj dôkazy *in vivo*.

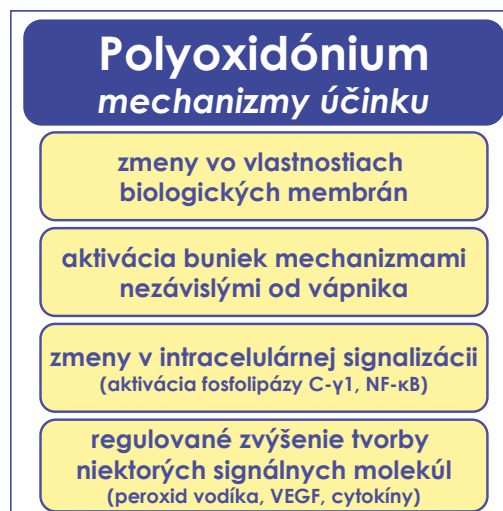
V podmienkach *in vitro* sa pozoroval výrazný, od dávky závislý efekt polyoxidónia na stimuláciu schopnosti leukocytov usmrcovať *Staphylococcus aureus*, ktorý



Obr. 1 • Biologické účinky polyoxidónia



Obr. 2 • Imunomodulačné účinky polyoxidónia



Obr. 3 • Mechanizmy účinku polyoxidónia v organizme

predstavuje významného patogéna v dermatológii [4]. Práve schopnosť fagocytov usmrcovať pohltené mikroorganizmy je najvýznamnejšou funkčnou vlastnosťou týchto buniek. Zároveň sa pri všetkých koncentráciách pozoroval významný antioxidačný efekt preparátu s potenciálnym využitím pri všetkých stavoch s akútnym aj chronickým zápalom rôznej etiológie, ktorý je charakteristický nadmernou produkciou reaktívnych foriem kyslíka [4,21]. Antioxidačný potenciál polyoxidónia je závislý od aplikovanej dávky [5].

Intracelulárne polyoxidónium stimuluje kontrolovanú tvorbu peroxidu vodíka (H_2O_2), čo je v súlade s pozorovaním zvýšenej schopnosti fagocytov usmrcovať fagocytované baktérie. H_2O_2 participuje na poškodení membrány a DNA pohltých mikroorganizmov [4]. Tiež sa dokázalo, že H_2O_2 je významným intracelulárnym poslom, okrem iného sa podieľa aj na aktivácii systému nukleárneho faktora κB [17]. Následne dochádza k aktivácii transkripcie génov regulujúcich procesy zápalu, imunitnej reaktivity, replikácie vírusov, tvorbu oxidu dusnatého, apoptózu či proliferáciu buniek [14]. H_2O_2 zvyšuje aj tvorbu vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF) a aktivuje fosfolipázu $C-\gamma 1$, ktorá má významné funkcie v regulácii bunkovej proliferácie a diferenciácie [42]. Na základe pozorovaní možno predpokladať, že polyoxidónium ovplyvňuje komplexnú sieť intracelulárnych regulačných dráh aj prostredníctvom zvýšenia tvorby H_2O_2 v neutrofiloch a monocytoch [4].

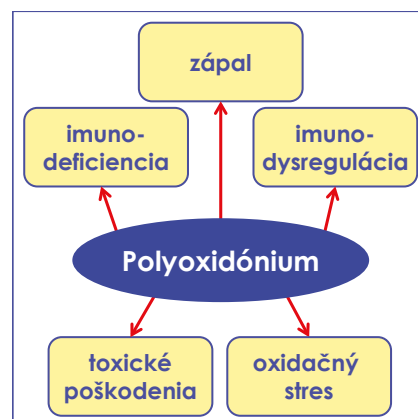
Polyoxidónium má významne modulujúce účinky na cytotoxickú aktivitu NK-buniek, ako aj neutrofilov. Zaujímavé je pozorovanie, že zvyšuje nízku cytotoxickú aktivitu NK buniek. Predpokladá sa, že polyoxidónium zvyšuje na povrchu imunokompetentných buniek expresiu aktivovaných receptorov, ako aj membránových foriem niektorých cytokínov (napr. interleukínu 2). Počas experimentov sa zaznamenala aj stimulácia sekrécie IL-2 z mononukleárov, pričom ide o významný mechanizmus podieľajúci sa na reakciách protinádorovej ochrany v organizme. Interleukín 2 predstavuje silný chemotaktický faktor pre neutrofile, ktoré sa spolupodieľajú na likvidácii nádorových buniek [22].

Polyoxidónium stimuluje tvorbu prozápalových cytokínov (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ), ako aj regulačných a protizápalových cytokínov (IL-6), [5,33]. Práve na základe diferencovaného účinku polyoxidónia na tvorbu rôznych cytokínov a komunikačných molekúl je jeho účinok v prvom rade imunomodulačný a nielen imunostimulačný. Polyoxidónium pravdepodobne výrazne nezvyšuje tvorbu interferónov [5], hoci v niektorých štúdiách sa istý efekt pozoroval.

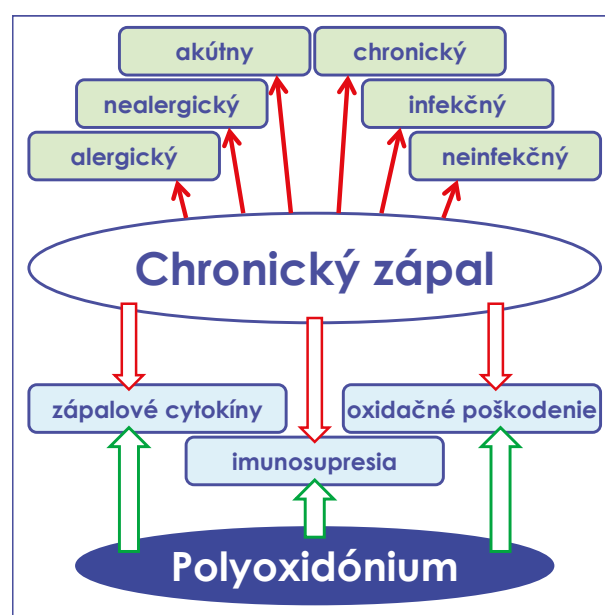
Pri natívnych monocytoch, samotné polyoxidónium neovplyvňuje tvorbu ani jedného z troch cytokínov (IL-6, IL-1 β , TNF- α), avšak pri spolupôsobení dexametazónu podporuje tvorbu IL-1 β . Z klinického hľadiska je významné zistenie, že polyoxidónium znižuje supresívny vplyv kortikoterapie na fagocyty, a tak môže zmierniť infekčné prejavy pri dlhodobej kortikoterapii [8].

Klinické využitie polyoxidónia

Polyoxidónium sa vzhľadom na svoje komplexné imunomodulačné účinky používa v komplexnej liečbe mnohých ochorení spojených s imunitnou dysreguláciou a deficienciou asociovanou s akútnymi, chronickými či rekurentnými infekciami alebo so zápalom rôznej etiológie (obr.4,5). Význam má najmä pri zlyhaní štandardnej konvenčnej terapie, ale u rizikových pacientov sa využíva aj profylakticky. V súčasnosti sa preparát používa v imunológii a alergiológii, pneumológii, otorinolaryngológii, urológii, gynekológii, dermatológii, infektológii, v chirurgických disciplínach, ako aj v onkológii, pričom klinické indikácie sa neustále rozširujú. Používa sa tak terapeuticky (obr.6) ako aj preventívne (obr.7). Okrem účinkov v imunitnom systéme sa využíva aj jeho detoxikačný účinok (napr. pri redukcii či prevencii hepatotoxicity niektorých liekov), antioxidačné pôsobenie či pozitívny účinok na regeneračné procesy (zlomeniny, popáleniny, trofické vredy), [4, 5, 11, 15,16, 31, 33].



Obr. 4 • Ciele imunorehabilitačného účinku polyoxidónia



Obr. 5 • Chronický zápal a polyoxidónium

Polyoxidónium a jeho využitie v dermatovenerológii

Infekčné choroby v dermatovenerológii

Vzhľadom na viaceré pozorovania, podľa ktorých polyoxidónium (PO) okrem komplexného imunomodulačného pôsobenia ovplyvňuje aj niektoré vlastnosti invazívnych patogénnych baktérií (inhibícia adhezivity, zníženie antilyzozýmovej a antikomplementovej aktivity, nárast citlivosti voči antibiotickej liečbe), môže tento imunomodulátor efektívne pomôcť v liečbe rôznych infekčných kožných ochorení.

Effekt polyoxidónia sa skúmal u pacientov s rekurentnou furunkulózou. Zaznamenal sa pozitívny efekt na hematologické aj imunologické parametre, pričom najvýraznejší bol efekt na fagocytujúce bunky. Získané výsledky podporujú použitie tohto imunomodulátora v komplexnej liečbe pacientov trpiacich na rekurentnú furunkulózu [1]. Priaznivé výsledky priniesla aj štúdia, v ktorej sa potvrdil pozitívny efekt polyoxidónia v akútnej fáze exacerbácie chronickej furunkulózy. Na imunitnej úrovni došlo k normalizácii a posilneniu najmä fagocytových funkcií, čo by mohlo byť podkladom klinického efektu na purulentné kožné prejavy [38].

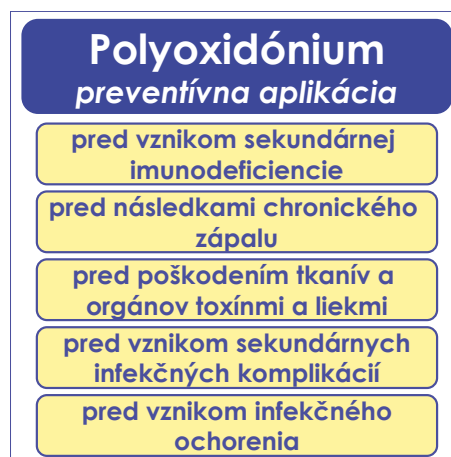
V animálnom modeli pseudomonádovej infekcie v teréne popáleniny aplikácia polyoxidónia zabránila generalizácii infekcie a znížila úmrtnosť experimentálnych zvierat [36]. Pozitívne výsledky sa dosiahli aj v liečbe chronických zle sa hojajúcich kožných rán a vredov. Polyoxidónium vykazuje pozitívny liečebný účinok aj pri flegmónach v maxilofaciálnej oblasti [35].

Vzhľadom na podporu protivírusovej imunity (lymfocyty, NK bunky), zaujímavú indikáciu pre aplikáciu PO predstavujú aj herpetické infekcie (HSV, HZV). Pomerne častým problémom v detskom veku sú rekurentné herpetické stomatitídy. V skupine 96 alergických detí (vo veku 1–7 rokov) trpiacich na rekurentné herpetické stomatitídy sa hodnotili klinické a laboratórne parametre po pridaní polyoxidónia do komplexnej terapie. Liečba viedla k zlepšeniu laboratórnych imunitných parametrov, zmiernila priebeh alergického ochorenia, zefektívnila ostatnú liečbu, znížila celkovú potrebu farmák a zabezpečila dosiahnutie stabilnej remisie [24]. Podobná štúdia sa realizovala aj s dospelými pacientmi s rekurentnou herpetickou stomatitídou. Kombinovaná liečba leukinferónom (preparát s obsahom IFN- α a zmesou rôznych cytokínov ako IL-6, IL-12, TNF- α , makrogagový inhibičný faktor) s polyoxidóniom viedla k normalizácii fagocytových funkcií, zníženiu hladiny imunoglobulínov, vzostupu množstva interferónov a poklesu počtu CD8+ lymfocytov. Pozitívna klinická odpoveď sa zaznamenala bez ohľadu na závažnosť základného ochorenia [37]. V inej štúdii sa hodnotila účinnosť PO v liečbe generalizovanej parodontitídy. Prípravok viedol k skráteniu času liečby, ako aj stabilizácii rádiologických a klinických príznakov ochorenia [26]. Polyoxidónium sa môže s úspechom použiť aj pri liečbe očných herpetických infekcií [3].

Účinok polyoxidónia sa tiež sledoval u žien s perzistujúcou aj tranzitórnou infekciou krčka maternice ľudskými papilomavírusmi (HPV), ktoré majú jasný onkogénny



Obr. 6 • Terapeutické indikácie použitia polyoxidónia



Obr. 7 • Preventívne použitie polyoxidónia

potenciál. Počas liečby došlo v aktívnej skupine k významnému vzostupu TNF- α , ako aj ukončeniu vylučovania vysokorizikových HPV typov [16,18] zo sliznice cervikálneho kanála [41].

Ďalšou celosvetovo významne sa zvyšujúcou infekciou je infekcia vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV). V ostatných rokoch sa zaznamenali významné pokroky vo vývoji antiretrovirusovej liečby, čo viedlo k signifikantnému zlepšeniu prognózy tohto vážneho infekčného

ochorenia vedúceho v konečnom štádiu k obrazu komplexnej imunodeficiencie s fatálnymi dôsledkami. Aj v tejto skupine pacientov sa skúmal efekt pridania polyoxidónia ku štandardnej antiretrovírusovej liečbe. Liečba viedla k zníženiu výskytu aj skráteniu trvania bakteriálnych infekčných komplikácií. Liečba polyoxidónom viedla k zvýšeniu počtu CD3⁺ aj CD4⁺ T-lymfocytov. Liečba dopomohla aj k zníženiu vírusovej nálože. Pri lokálnom použití vo forme čapíkov sa zaznamenalo zlepšenie slizničnej imunity a pozoroval sa istý preventívny účinok pred infekciou. Tieto sľubné výsledky však vyžadujú ďalšie pozorovania a štúdie [23]. V súčasnosti prebiehajú štúdie s vakcínami proti HIV s použitím polyoxidónia ako adjuvans [10].

Polyoxidónium môže byť súčasťou liečby aj pri trichomonádovej uretritíde. V štúdiu so 45 mužmi trpiacimi na chronickú uretritídu sa k liečbe metronidazolom polovici pacientov pridalo polyoxidónium, kontrolná skupina dostávala len metronidazol. Polyoxidónium sa aplikovalo rektálne v podobe čapíkov. Kombinovaná liečba s PO viedla k výraznému zmierneniu až vymiznutiu príznakov u väčšiny takto liečených pacientov. Histologicky sa zaznamenal pokles neutrofilov v infiltráte z epitelu uretry, pričom epitelocyty vykazovali fyziologický histologický obraz. U 4 pacientov s nižšou odpoveďou sa aplikovala druhá kúra, ktorá viedla k vyliečeniu. V skupine liečenej len antiinfekčnou liečbou sa dosiahlo vyliečenie len u polovice pacientov. Histologicky bol prítomný vyšší počet neutrofilov a membrány buniek uroepitelu boli poškodené. V skupine s polyoxidónom sa znížil výskyt nežiaducich účinkov chemoterapeutika [19]. U žien s urogenitálnou chlamýdiou infekciou sa použitím polyoxidónia dosiahla až 94% klinická úspešnosť [43].

Atopická dermatitída

Polyoxidónium je vhodným imunomodulátorom aj pre liečbu imunodeficiencií sprevádzajúcich chronické alergické ochorenia, pričom okrem imunodeficiencie môže pozitívne ovplyvniť aj priebeh alergie. Aj pacienti s ťažkými formami atopických ochorení (napr. atopická dermatitída, respiračné alergické ochorenia) liečbu PO dobre tolerujú. Počas liečby dochádza k pozitívnemu ovplyvneniu sietí imunitných regulácií so znížením infekčných komplikácií základného atopického ochorenia. Aplikácia PO v tejto skupine pacientov vedie k redukcii závažnosti základného ochorenia a napomáha navodeniu remisie. Prípravok možno aplikovať spolu so základnou antialergickou liečbou bez obmedzení [27].

Autoimunitné choroby

Polyoxidónium je imunopreparát, ktorého účinnosť, ale najmä bezpečnosť sa odskúšala a potvrdila aj u pacientov s autoimunitou – v skupine ochorení, ktorá sa v súvislosti s imunomoduláciou považuje za veľmi špecifickú (pri väčšine imunomodulátorov sa uvádzajú ako kontraindikácia). Účinnosť PO v komplexnej liečbe reumatoidnej artritídy sa potvrdila v randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdiu so 72 pacientmi. Polyoxidónium sa pridalo k ostatnej chronickej liečbe (MTX, prednizón, nesteroidové antiflogistiká).

V aktívnej skupine došlo v porovnaní s placebovým ramenom jednak ku korekcii imunitných parametrov, k poklesu zápalovej aktivity, ale aj k zlepšeniu znášanlivosti klasických antireumatických preparátov so zvýšením ich efektivity [9].

V otvorenej štúdiu s pacientmi trpiacimi na diabetes mellitus 1. typu rozdelených do dvoch paralelných ramien došlo v ramene s polyoxidónom k signifikantnému a pretrvávajúcemu poklesu titrov jednotlivých autoprotilátok (napr. proti antigénom štítnej žľazy, proti antigénom pankreasu a iným), [7]. Štúdie s kožnými autoimunitnými ochoreniami však chýbajú.

Onkológia

Onkologické choroby predstavujú významnú skupinu civilizačných ochorení s narastajúcou incidenciou. Možnosti liečebného použitia polyoxidónia u onkologických pacientov a v prevencii následkov protinádorovej liečby sa skúmali v niekoľkých štúdiách. Na základe klinických skúseností možno povedať, že PO môže zlepšiť efekt aj toleranciu onkologickej liečby, znižuje toxické nežiaduce účinky protinádorovej liečby, ako aj výskyt infekčných komplikácií a upravuje porušené imunitné funkcie. Dôležité je, že nedochádza k interakciám, ani negatívnemu ovplyvneniu základnej protinádorovej liečby. Polyoxidónium nemôže nahradiť štandardnú protinádorovú liečbu, prináša však viaceré benefity do komplexného manažmentu onkologických chorôb [6]. Treba ale skonštatovať, že pozorované účinky treba potvrdiť v adekvátnych kontrolovaných klinických štúdiách.

Hlavným cieľom použitia polyoxidónia je korekcia imunodeficiencie vyvolanej nádorom a/alebo protinádorovou liečbou. Súčasne sa uplatňuje jeho detoxikačný a antioxidačný účinok. Efekt sa pozoruje tak u pacientov so včasnými štádiami, ako aj v pokročilých štádiách onkologického ochorenia. Prípravok sa aplikuje pred chemoterapiou (zvyčajne 5 dní po sebe) alebo medzi jej cyklami. Počas dennej chemoterapie sa podávanie neodporúča. Popri rádioterapii je možné ho podávať dva razy týždenne.

Existuje niekoľko štúdií s nádorovými ochoreniami, pri ktorých sa skúmal aditívny efekt polyoxidónia k ostatným terapeutickým onkologickým modalitám (chemoterapia, rádioterapia, chirurgia). Všetky priniesli podobné závery: polyoxidónium upravuje imunosupresiu, znižuje riziko infekčných komplikácií, podporuje protinádorové imunitné mechanizmy, znižuje toxické nežiaduce účinky aplikovanej protinádorovej liečby a zlepšuje kvalitu života. Tieto výsledky sa zaznamenali v skupine pacientov s Hodgkinovou chorobou, histiocytózou z Langerhansových buniek [20], melanómom kože [28], karcinómom prsníka [13,40] či myómom maternice [25].

Praktické poznámky k liečbe polyoxidóniom

Polyoxidónium je netoxický, vo vode rozpustný prípravok určený pre rôzne cesty aplikácie. Prípravok má podobu lyofilizovanej žltkastej látky. Pri predpise polyoxidónia nie je nevyhnutný laboratórny dôkaz poruchy imunitného systému a riadime sa najmä na základe charakteru ochorenia,

celkového klinického stavu pacienta a odpovede na doterajšiu podávanú štandardnú liečbu. Pozitívnu odpoveď môžeme očakávať najmä pri zápale rôzneho pôvodu a intenzity, najmä pri predpoklade pridruženej imunodeficiencie.

Na Slovensku sa registrovala iba parenterálna forma určená pre intramuskulárne, výnimočne pre subkutánne či intravenózne podanie (vtedy sa prášok rozpustí s 2 – 3 ml fyziologického roztoku a následne sa prenesie do roztoku glukózy s objemom 200 – 400 ml). V zahraničí existuje aj forma tabletiiek pre per os podávanie či čapíky pre rektálnu aplikáciu (vhodné pre liečbu napr. pyogénnych infekcií v tejto oblasti). V jednej štúdii sa polyoxidónium aplikovalo aj sublingválne (v dávke 0,1 – 0,15 mg/kg), v krajine pôvodu sa podáva aj intranazálne (0,05 – 0,1 mg/kg do oboch nosových dierok 2 – 3 krát denne).

Jedna ampulka obsahuje 6 mg lyofilizovaného prášku, ktorý sa tesne pre podaním rozpúšťa s 1,5 – 2,0 ml fyziologického roztoku (0,9% NaCl, menšia bolestivosť pri intramuskulárnom podaní) alebo vody na injekcie. Prípravok je bezpečný a výborne sa toleruje. Prípravok nevyvoláva lokálne ani celkové vedľajšie účinky a napriek množstvu aplikovaných dávok sa doposiaľ nezaznamenali intoxikácie. Opísali sa iba ojedinelé mierne lokálne reakcie v mieste vpichu. Má vysokú biologickú dostupnosť a vylučuje sa obličkami (pri i.m. podaní je biologický polčas 36 hodín, pri i.v. podaní 25 hodín). Maximálna koncentrácia v krvi sa dosiahne 40 minút od i.m. aplikácie. Jeho podávanie sa neodporúča počas gravidity. Nemá žiadne interakcie s inými farmakami a preto sa môže aplikovať prakticky s akoukoľvek liečbou. Skladuje sa na tmavom mieste pri teplote +2 – +8°C. Na Slovensku je prípravok registrovaný len pre dospelý vek, hoci v Rusku majú bohaté skúsenosti aj s podávaním v detskom veku (dostupné sú aj nižšie gramáže – 3 mg).

Dávkovanie a schémy aplikácie: V jednom balení je 5 ampúl, pričom základná liečebná schéma bez ohľadu na indikáciu je zvyčajne 10 – 15 dávok. Možné je aj dlhodobé či intermitentné podávanie (s intervalom 2 – 3 mesiace medzi kúrami). Existuje niekoľko možných schém aplikácie prípravku, pričom počet dávok aj celková dávka sa riadia charakterom ochorenia, stupňom zápalu, ako aj inými charakteristikami ochorenia. Pri akútnom zápalovom procese aplikujeme v prvý deň 12 mg, na 2. a 3. deň 6 mg a 7.

deň liečby poslednú 6 mg dávku. Pri akútnych herpetických infekciách sa odporúča podávať 5 dní po sebe 1 ampulku, potom 5 injekcií každý druhý deň a následne postupovať individuálne.

Pri chronických zápalových procesoch možno aplikovať 6 mg dva razy v týždni alebo 6 injekcií á 6 mg tri razy do týždňa a následne 4 injekcie á 6 mg dvakrát za týždeň, ďalej možno pokračovať 1 injekciou týždenne. Inou možnou schémou pozostávajúcou z 10 injekcií á 6 mg je podávanie 5 dní po sebe po jednej injekcii, následne 4 injekcie v intervale dvakrát do týždňa a následne 1 injekcia posledný týždeň liečby. Pri recidivujúcich infekciách aplikujeme jednu zo schém liečby chronického zápalu, pričom túto kúru ešte zopakujeme o 3 až 6 mesiacov. Pri akútnych zápalových stavoch (zle sa hojace rany, komplikované zápaly, exacerbovaný atopický ekzém, septické stavy) sa odporúča podávať úvodných 3 až 5 dní dvojnásobnú dávku a následne prejsť na štandardné dávkovanie. Pri chronických perzistujúcich vírusových infekciách (napr. EBV, CMV) aplikujeme 10 injekcií á 6 mg dvakrát týždenne, potom 10 ďalších injekcií jeden raz týždenne a následne opäť volíme individuálny prístup.

Pri niektorých indikáciách a najmä pri profylaktickom dlhodobom podávaní možno aplikovať 1 ampulku raz za dva až štyri týždne. Aj napriek uvedeným schémam treba poznamenať, že dávkovanie, schéma aplikácie a dĺžka liečby sa riadia celkovým stavom pacienta, charakterom ochorenia, terapeutickou klinickou odpoveďou, ako aj plánom liečby základného ochorenia.

Záver

Väčšina prác dokumentujúca laboratórne, imunomodulačné, ako aj klinické účinky polyoxidónia sa publikovala v ruštine. Publikácií v renomovaných svetových časopisoch je pomerne málo. Celkový počet, ako aj rôznorodosť publikovaných výsledkov a zároveň narastajúce skúsenosti s používaním tohto syntetického imunomodulátora však dokazujú jeho perspektívne použitie v liečbe aj prevencii viacerých stavov. Polyoxidónium tak predstavuje významné obohatenie terapeutických možností v manažmente rôznych chorobných stavov a situácií, s ktorými sa môže dermatovenerológ stretnúť vo svojej praxi.

Literatúra

1. Borisova AM, Laktionova LV, Setdikova NK. Clinical trial of domestic drug polyoxidonium in secondary immunodeficiency. *Ter Arkh* 1998; 70: 52-57.
2. Borisova AM, Laktionova LV, Setdikova NK. Experience of clinical use of polyoxidonium in secondary immunodeficiencies in adults. *Int J Immunorehab* 1998; 10: 100-108.
3. Bulatova AA, Ryabtsev AA, Rusanov EV. Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of different immunomodulators in the treatment of ophthalmic herpetic infections. *Effektivnaia Farmakoterapiia Oftalmologiya* 2012; 40-42.
4. Dambaeva SV, Mazurov DY, Golubeva NM, Dyakonova VA, Pinegin BV, Khaitov RH. The effect of polyoxidonium on the phagocytic activity of human peripheral blood leucocytes. *Centr Eur J Immunol* 2003; 28: 47-53.
5. Dyakonova VA, Dambaeva SV, Pinegin BV, Khaitov RM. Study of interaction between the polyoxidonium immunomodulator and the human immune system cells. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 1615-1623.
6. Fedenko A, Manzuk L, Pinegin B. Použitie imunostimulátorov v komplexnom liečení karcinómu prsníka. 11. Celoštátna pracovná konferencia SEKCAMA 27-28 apríl 2006; zborník prác.

7. Filatova GA, Popkova AM, Grishina TI. The influence of immunomodulator Polyoxidonium on parameter of immune status in obstructive bronchitis patients with diabetes mellitus 1 and 2 type. *Immunologiya* 2005; 26: 205-208.
8. Gejn ON, Gorshjokova KG, GEJN, S.V. Influence of polyoxidonium on IL-1 beta, TNF-alpha and IL-6 production by mononuclears and monocytes under the dexamethasone effect. *Patol Fiziol Eksp Ter* 2010; 10-13.
9. Grishina TI, Larina VN, Suskova VS, Polyakova NI, Rvacheva VA, Letynskaya EV. Use of polyoxidonium in the complex treatment of rheumatoid arthritis. *Immunologiya* 2002; 23: 365-370.
10. Gudima G, Sidorovich I, Karamov E, Khaitov R. First clinical trials of HIV/AIDS vaccine in Russia – ; transition to phase II. *Eur J Immunol* 2009; 39(Suppl 1): S256.
11. Hrubisko M. Imunoterapia v ambulantnej praxi – čo môžeme očakávať od chemických imunomodulátorov? *Ambulantná Terapia* 2009; 7: 6-9.
12. Chereshev VA, Shilov YI, Cheresheva MV, Platova LA, Badanina ON, Osotov SV, Ponomareva TB. Effects of polyoxidonium on phagocytic cell functions. Experimental and clinical estimation of potential inclusion of polyoxidonium in complex therapy in penetrating eye injury. *Russ J Immunol* 2000; 5: 40-52.
13. Chesnokova NP, Barsukov V, Zlobnova OA, Bizenkova MN. Polyoxidonium effect on indices of cellular and humoral components of immune system in patients with node-positive breast cancer at the initial stage of neoplasia. *Med Sci* 2012; 7: 420-423.
14. Janssen-Heininger YMW, Poynter ME, Baeuerle PA. Recent advances towards understanding redox mechanisms in the activation of nuclear factor κ B. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1456-1462.
15. Jeseňák M, Bánovčin P, Rennerová Z, et al. Recidivujúce infekcie dýchacích ciest a imunomodulácia u detí. Praha: Mladá Fronta 2012; 1. Vydanie: 632s. ISBN 978-80-204-2618-5
16. Jeseňák M, Bánovčin P, Rennerová Z, Mokry J. Imunomodulácia a recidivujúce infekcie dýchacích ciest v detskom veku: syntetické imunomodulácie 3- časť *Slovenský Lekár* 2013; 23: 4-7.
17. Kamata H, Manabe T, Oka S, Kamata K., Hirata H. Hydrogen peroxide activates IkappaB kinases through phosphorylation of serine residues in the activation loops. *FEBS Lett* 2002; 519: 231-237.
18. Karaulov AV. Immunotherapy and immunorehabilitation in Clinic of internal diseases. *Russ J Immunol* 1999; 4: 315-318.
19. Khaitov RM, Pinegin BV. Modern views on the polyoxidonium mechanism of action. *Immunologiya* 2005; 26: 197-205.
20. Kiselev AV, Gorpina GA, Iljačenko VV, Sviridov TE, Korotkova OV, Košečkina B, Pinegin BV. An experience of clinical use of the polyoxidonium immunomodulator in children with Hodgkin's disease and Langerhan's cell histiocytosis. *Immunologiya* 2002; 23: 370-372.
21. Klebanov GI, Liubitskiy OB, Djakonova VA. The study of antioxidant immunomodulator polyoxidonium characteristics. *Immunologiya* 2005; 26: 200-205.
22. Kulakov VV, Karimova IM, Klimova SV. Means and mechanisms of polyoxidonium action. *Allergiya Asthma Klinicheskaya Immunologiya* 2000; 11:14-16.
23. Knetsova TN, Sizyakina LP, Andreeva II, Ternovoi MV, Rudenko IG. Immunomodelling and microbicidal effects of polyoxidonium in the therapy of HIV-infections. *Immunologiya* 23, 2002; 23: 346-349.
24. Kuz OIu, Maksimovskaia LN, Balabolkin II, Gorshenina AP, Semenov GV. Polyoxidonium in comprehensive therapy of recurrent herpetic stomatitis in children with allergic diseases. *Stomatologiya (Mosk)* 2008; 87: 52-55.
25. Malyskina AI, Sotnikova NJ, Posiseeva LV, Anciferova SJ. The possibilities of polyoxidonium use in the treatment of the patients with uterus myoma. *Immunologiya* 2005; 26: 226-228.
26. Mashchenko IS, Hudarian AA, Losovykova VA. Clinical and immunologic efficacy of cycloferon and polyoxidonium in a complex treatment of different variants of generalized parodontitis. *Med Perspect* 2012; 17: 91-102.
27. Mikheeva GN, Khaitov RM. Current aspects of diagnosis and treatment of atopic diseases complicated by secondary immunodeficiency. *Ter Arkh* 1998; 70: 54-60.
28. Monakhov AS, Anisimov VV, Barchuk AS. Evaluation of the clinical and cytogenetic efficacy of polyoxidonium immunotherapy in patients with skin melanoma. *Immunologiya* 2005; 231-236.
29. Nekrasov AV, Nazarenko PV, Saraf AS, Barbashov SV, Puchkova NG. the treatment of male chronic trichomiasis urethritis with immunomodulator polyoxidonium. *BJU Int* 86 Suppl 2000; 85(Suppl 3) 26. [abstrakt]
30. Nesterova IV. Modern immunotherapy in clinical medicine: present and future. *Russ J Immunol* 1999; 4: 322-326.
31. Nesterova IV. Immunotherapy in clinical medicine: view in the present and nearest future. *Allergy* 2011; 56(Suppl 68) : 262.
32. Petrov RV, Khaitov RM. Vaccines of new generation on the base of synthetic polyions: the history of design, phenomenology and mechanisms of action, implementation to practice. *Immunologiya* 1998; 19: 101-123.
33. Petrov RV, Khaitov RM, Nekrasov AV, Ataulkhanov RI, Pinegin BV, Pochkova AS, Ivanova AS. Polyoxidonium, a new-generation immunomodulator: experience from a three-years clinical application. *Allergiya Asthma Klinicheskaya Immunologiya* 1999; 3: 3-6.
34. Pinegin BV, Nekrasov AV, Khaitov RM. Immunomodulator polyoxidonium: mechanisms of action and aspects of clinical implication. *Cytokin Inflam* 2004; 3: 41-47.
35. Pprfiriadis MP, Shulakov VV, Sashikina TI, Volozhin AI. Increase of the treatment of the slow developing phlegmonas of maxillofacial region with the help immunomodulator Polyoxidonium. *Stomatologiya* 2010; 89: 47-49.

36. Pylaeva SI, Gordinskaia NA, Vazina IR, Sidorkin VG, Bushuev IuI. The prevention of suppurative-septic complications in severe burns by using immunotropic drug preparations in an experiment. *J Microbiol Epidemiol Immunobiol* 2000; 72-75.
37. Rabinovich OF, Rabinovich IM, Pinegin BV, Razzhivina NV. Effects of immunomodulating therapy on immune status and the disease course in patients with relapsing herpetic stomatitis. *Stomatologiya (Mosk)* 2004; 83: 20-23.
38. Setdikova N, Latysheva T, Ilina N. Clinico-immunological efficacy of polyoxidonium and licopid in patients with chronic recurrent furunculosis. *Allergy* 2002; 55(Suppl 63): 76-77. [abstrakt]
39. Sepiashvili RI. Contemporary concept of immunorehabilitation. *Russ J Immunol* 1999; 4: 319-321.
40. Smolanka IL, Sklar S, Filchakov FYu, Lon GD, Kosenko IV, Kostyba O, Chernish VO. Clinical experience for use of non-specific immunotherapy in complex treatment of patients with locally advanced breast cancer. *Onkologiya* 2007; 9: 245-247.
41. Tuzankina A, Kuznetsova YuN, Gerasimova NM. The immune system state of women having persistent and transitory course of uterus cervix papilloma virus infections caused by human oncogenous papilloma viruses. *Immunologiya* 2005; 26: 221-225.
42. Wang XT, McCullough K., Wang XJ, Carpenter G, Holbrook N. Oxidative stress-induced phospholipase C- γ 1 activation enhances cell survival. *J Biol Chem* 2001; 276: 28364-28371.
43. Yuriev SY, Evtushenko ID, Ogorodova LM, Radionchenko AA. Polyoxidonium and hepon at treatment of chronic urogenital chlamydiosis at pregnancy planning. *Bulletin Siberian Branch of RAMS* 2005; 116: 112-116.

Zoznam použitých skratiek

CGD	chronická granulomatózna choroba
CMV	cytomegalovírus
CVID	bežná (spoločná) variabilná imunodeficiencia
EBV	Epstein-Barrovej vírus
H ₂ O ₂	peroxid vodíka
HIV	vírus ľudskej imunodeficiencie
HPV	ľudské papilomavírusy
IFN	interferón
IL	interleukín
i.m.	intramuskulárne
MTX	metotrexát
NK bunky	prirodzené zabíjače
PO	polyoxiónium
RIDC	recidivujúce infekcie dýchacích ciest
TNF	tumory nekrotizujúci faktor
VEGF	vaskulárny endotelový rastový faktor