

Polyoxidonium možný preparát v prevencii a liečbe infekcie vtácej chrípky

Doc. MUDr. Kresánek Jaroslav, PhDr., Ing. Jusko Peter*
TIC FNŠP Bratislava, * Polyx Trade International s.r.o. Bratislava

Svetové médiá v poslednom čase skoro každý deň chrlia nové informácie o výskyte nových a nových ohnísk nákazy „vtácej chrípky“ u divoko žijúcich aj domácich zvierat (33 krajín), poprípade jej výskyt u homo sapiens – človeka.

Hoci počet nakazených osôb vírusom vtácej chrípky H5N1 nie je doposiaľ veľký, jeho patogenita u zasiahnutých je však veľmi vysoká (tab.1).

Tab.1

Krajina	Počet nakazených	Zomrelo	Percent vyjadrenie	Poznámka po 1/02/06
Čína	11	7	63,6%	2
Indonézia	23	16	69,6%	
Thajsko	22	14	63,6%	
Vietnam	93	43	46,2%	
Kambodža	4	4	100%	
Irak	1	1	100%	
Turecko	12	4	33,3%	
Spolu	166	88	± 53%	

Od roku 2003, kedy sa tomuto ochoreniu začalo už pripisovať slovíčko „pandémia“ do februára tohto roka ochorelo 166 ľudí a zomrelo 88 (v priemere 53%). Hodnota 53% poukazuje na vysokú patogenitu kmeňa H5N1. Táto hodnota je validná, o čom svedčí aj percento úmrtí z Vietnamu (46,2%), kde vzorku 93 pacientov postihnutých vírusom vtácej chrípky možno považovať za reprezentatívnu.

V liečbe sa používajú antivirotiká Tamiflu a Relenza, avšak k týmto antivirotikám sa veľmi rýchlo vytvára rezistencia, čo je jeden z neuralgických bodov „pandémie vtácej chrípky“ (PVCH).

Nezanedbateľný faktor predstavuje zdĺhavá diagnostika identifikácie u zvierat, a predpokladá sa, že rovnako zdĺhavá bude identifikácia H5N1 aj u človeka, čo považujeme za druhý neuralgický bod PVCH.

Tretí neuralgický bod s mnohými otáznikmi predstavuje tá skutočnosť, že doposiaľ nevieme ako bude vyzeráť vírus pri prenose z infikovaného človeka na zdravého, alebo prenos z infikovaného (H5N1) na infikovaného (H1N1, H3N2) a následné na zdravého človeka, prípadne aj iná kombinácia (H9N2, H7N3, H5N2, H7N7).

Slovensko má zaregistrovaný imunomodulátor POLYOXIDONIUM, ktorý bol vyvinutý v Inštitúte imunológie MZ RF profesorom Nekrasovom A.V. a Puchkovom N.G. (1).

Polyoxidonium je nový imunopreparát s imunomodulačným účinkom na jednotlivé články imunitného systému (2). Okrem imunomodulačného pôsobenia na bunky imunitného systému, Polyoxidonium má preukázanú aj detoxikačnú aktivitu, ktorá sa vzťahuje k makromolekulárnej podstate preparátu (100 kD) (3). Významnú úlohu zohrávajú pri pôsobení aj antioxidantné a membranoprotektorné vlastnosti (4,9). Táto polyfunkčnosť preparátu Polyoxidonia predstavuje hlavnú výhodu pri jeho systémovom pôsobení na ľudský organizmus.

Ako imunomodulátor spolupôsobí Polyoxidonium s vonkajšou membránou buniek imunitného systému, kde formuluje signál, ktorý spúšťa fyziologickú reakciu buniek ako odpoveď na jeho pôsobenie (5). Iniciuje reťaz vnútrobunkových udalostí u buniek imunitného systému, t.j. aktivuje monocity/makrofagy, neutrofile a NK- prirodzení zabíjači, k tvorbe a produkcii cytokíny, interferony a induktory interferonov (6,7,8,11), ktorých hlavná farmakologická vlastnosť je protivírusový efekt.

Detoxikačná schopnosť preparátu je podmienená jeho vysokou adsorpčnou schopnosťou (polarita molekuly 5D) a polymérnou podstatou makroreťazca. Týmto je určená jeho unikátna adsorpčná schopnosť viazať na svojom povrchu endogénne a exogénne metabolity, toxíny, atď. a následne ich vylučovať z organizmu(30).

Súhrn týchto vlastností Polyoxidonia ho priam predurčuje pri liečení rôznych ochorení vírusovej etológie.

Papiloma vírus:

Sergeyeva a kol.(12) podávali Polyoxidonium s tradičnou terapiou pri papiloma-vírusových infekciách (PVI) prejavujúcich sa silným poškodením reťazcov imunitného systému -bunkového a humoralného, obzvlášť neutrofilného reťazca antiinfekčnej obrany ako na systémovej tak i na lokálnej úrovni. Použitie Polyoxidonia v komplexnej liečbe u PVI preukázalo skutočný korigujúci efekt na jednotlivé časti imunitného systému. Tu sa obzvlášť vyzdvihuje schopnosť Polyoxidonia stimulovať induktory syntézy interferona (12).

Herpesviridae:

K najrozšírenejším vírusom, ktoré človek veľmi dobre pozná je herpes simplex vírus (HSV-1,HSV-2). HSV patrí medzi vnútrobunkové parazity (21). Za posledných 10 rokov sa značne zvýšilo číslo pozorovaní, kde sa preukázalo, že HS vírusy sa stávajú rezistentné (13) k používanej chemoterapii (acyklické nukleozidy-acyklovir, famcyklovir, valacyklovir). Zároveň sa pozorovalo, že najhorší priebeh ochorenia sa pozoruje u pacientov so sekundárnym imunodeficitom.

To viedlo k nasadeniu imunomodulátora ku klasickej terapii, ako nevyhnutnosť, s cieľom potlačiť replikáciu vírusov a zároveň aktivovať protivírusový článok imunity (13,14). Shulzhenko zapojil imunomodulátor Polyoxidonium v kombinácii s tradičnou terapiou pri genitálnom herpese. Výsledky pozorovania preukázali opodstatnenosť kombinácie chemo- a imunoterapie. Parametre ako doba reepitelizácie, počet recidív a doba remisie, stav protivírusovej imunity sa významne líšia od kontrolnej skupiny (13,14).

K obdobným výsledkom došiel aj Rabinovich a kol. (15,16), ktorý sledoval vplyv imunomodulačnej terapie na imunitný status a priebeh ochorenia u pacientov s recidivujúcim herpetickým stomatitom.

Mykheyev (17) sledoval účinok individuálne vybraných imunomodulátorov v komplexnej liečbe s acyklovirom pri recidivujúcej HSV infekcii, Suchich a Lazar (18) hodnotili stav imunitného systému v rôznych štádiách infekčného procesu u genitálneho herpesu a došli k záveru, že imunitný systém sa silne mení pod vplyvom HSV infekcie, ktorý vedie u žien až k silným chronickým zápalovým procesom pohlavných orgánov. Pridaním imunotropného preparátu s imunomodulačnou aktivitou ako Polyoxidonium v komplexnej terapii, spôsobuje výraznú úpravu stavu v disbalanse bunkového a humoralného článku imunitného systému.

Mokeyeva a kol. (19) sledovala bunkovú imunitnú odpoveď na komplexnú terapiu Polyoxidonia s induktormi interferonu (Neovir, Cycloferon) u pacientov s chronickým genitálnym herpesom, Tishchenko (20) v komplexnej liečbe s flavinom.

HIV:

Imunomodulačné a mikrobicidné vlastnosti polyoxidonia sledovala Kuzina a kol.(22) u HIV-infikovaných žien. Skupine žien, ktoré boli HIV-seronegatívne sa podával Polyoxidonium v dôsledku prevencie, nakoľko táto sledovaná skupina žien mala nechránený pohlavný kontakt s mužmi HIV-infikovanými. Druhu skupinu predstavovali HIV-pozitívne ženy (stav B podľa CDC) liečené troj- a kvadroantiretrovirusovou terapiou, ktorá sa však silne prejavovala svojou hepato- a nefrotoxicitou. V komplexe podávaný polyoxidonium s tradičnou terapiou viedlo k signifikantnej normalizácii sledovaných reťazcov imunitného systému ako aj zníženiu prejavov toxicity u klasickej liečby.

U HIV-seronegatívnych žien sa počas roka nenašli žiadne príznaky HIV-infekcie. Komplexná liečba Polyoxidonia s klasickými antiretrovirusovými preparátmi, ako aj monoterapeutická terapia Polyoxidoniom (23) pri HIV-infikovaných viedla k rozpracovaniu a vytvoreniu vakcíny proti HIV/AIDS infekcii v Rusku – VICHREPOL.

Vo vakcíne Polyoxidonium vystupuje ako imunomodulátor a nosič rekombinantného proteínu rec (24-41) (HIV1p24 + fragment gp41) (24,25,26). Významnou mierou k tomu prispela práca Kapanova a kol., ktorý sledoval antivírusové aktivity modulu HIV-infekcie a navrhol práve Polyoxidonium na vytvorenie mikrobicidnej kompozície s polyfunkčným účinkom (27).

Vírus chrípky:

WHO každoročne vydáva prognózu predpokladaného napadnutia chrípkového vírusu na najbližšiu sezónu. Na rok 2004/2005 bola vydaná prognóza pre chrípkový kmeň „Kalifornia“. Celosvetové médiá informovali o možnosti vzniku pandémie podobnej v Španielsku r. 1918, čím vyvolali určitú psychózu v spoločnosti rôznych krajín, nevynímajúc Slovensko.

Na vzniknutú situáciu štáty reagovali rôznym spôsobom. V Rusku na otázky týkajúce sa očakávanej chrípkovej pandémie odpovedal akademik Peterov z Imunologického inštitútu MZ RF.

Inštitút imunológie MZ RF vyvinul unikátny preparát Polyoxidonium, ktorý pre nás je prakticky nezameniteľný proti infekcii chrípky ako aj iným infekciám (28).

„Ak človek už ochorel na chrípku, tak lepšie sa je mu liečiť preparátmi, ktoré posilňujú imunitné reakcie širokospektrálne, ako napr. Polyoxidonium“ konštatuje akademik Petrov.

Na baze Polyoxidonia bola vyvinutá vakcína proti chrípke GRIPOL. Vakcína GRIPOL (29) je už vakcína tretej generácie a patrí medzi in aktivované subjednotkové vakcíny, ktoré obsahujú iba povrchové antigény (H a N). Množstvo hemaglutínu podľa medzinárodného štandardu musí vakcína obsahovať 17 mikrogramov, pritom Gripol obsahuje iba 5 mikrogramov. Polyoxidonium vo vakcíne zosilňuje imunogenosť antigénov a stimuluje aktivitu makrofagov a iných buniek imunitného systému.

Mnohí imunológovia považujú nasadenie imunomodulátora ako nevyhnutnosť pri ľubovoľnom infekčnom ochorení nezávisle od prítomnosti akéhokoľvek odklonenia sa od normy hodnôt imunitného stavu u človeka súčasne s etiotropnými preparátmi (antibiotiká, proti plesňové a antivírusové preparáty atď.), s cieľom dosiahnuť tzv. „double impact“ dvojitý úder (30,31,32,33). Aj v prípade akútnej infekcie použitie imunomodulátora Polyoxidonia sa odporúča, nakoľko preparát nezhoršuje samotný priebeh. Pravdepodobne je to spojené s tým, že preparát Polyoxidonium nemá len imunomodulačné vlastnosti ale aj detoxikačné, membranostabilizačné a antioxidačné účinky, t.j. prejavuje sa komplexný účinok na organizmus nachádzajúci sa v stave zápalového procesu spôsobeného infekciou.

Na základe získaných sledovaní môžeme považovať preparát POLYOXIDONIUM aj v prípade infekcie vtácej chrípky ako liek prvého výberu (aj v štádiu dokiaľ nebude laboratórne potvrdený) s následným spolunasadením antiviroťík.

Polyoxidonium nemá žiadne vedľajšie účinky, je prakticky netoxický, má širokospektrálny imunofarmakologický účinnok (34) a môže sa kombinovať s ľubovoľnými preparátmi.

Literatúra:

1. Nekrasov, A.V., Puchkova, N.G.: Polyoxidonium: basics of synthesis and properties *Immunology*. 2002, 6, s. 329-333.
2. Dyakonova, V.A., Klimova S.V., Kulakov, V.V., Savinova I.V., Pinegin B.V.: Sledovanie interakcie Polyoxidonia s bunkami imunitného systému pomocou prietokovej cytofluorometrie. *Immunology*, 2002, 6, s. 334-340.
3. Pinegin, B.V., Nekrasov, A.V., Khaitov, R.M.: Polyoxidonium: mechanizmus účinku a klinické použitie. *Medicinskij zhurnal Farmateka*. 2004, 7, s.16-21
4. Petrov, R.V., Khaitov, R.M., Nekrasov, A.V., Ammaullachanov, R.I., Puchkova, N.G., Ivanova A.S., Pinegin B.V., Kulakov V.V., Klimova S.V., Chamidulina K.F., Mazurov, D.V., Dambaeva, S.V.: Polyoxidonium – preparát nového pokolenia imunomodulátorov so známou štruktúrou a mechanizmom pôsobenia. *Immunology*, 2000, 5, s.24-28
5. Petrov, R.V., Kabanov, V.A., Khaitov, R.M., Nekrasov, A.V., Ataulakhanov, R.I.: Conjugated polymer-subunit immunogens and vaccines. *ACI International*. 2003, 15/2, s. 56-61.
6. Dyakonova, V.A., Klimova, S.V., Kum, K.F., Pinegin, B.V.: Produkcia cytokínov pod vplyvom Polyoxidonia in vitro. *Immunology*, 2002, 6, s.337-340.
7. Dyakonova, V.A., Burakov, V.V., Dambaeva, S.V., Pinegin B.V.: Štúdium mechanizmu účinku imunomodulátora polyoxidonia na bunkovej a molekulárnej úrovni na bunkách periférnej krvi človeka in vitro. *Zborník „Mechanizmus účinku a klinické použitie Polyoxidonia“*. Moskva 2004, 3, s. 5-21
8. Komogorova, E.Ye., Kostenko, E.V., Stachanov, V.A., Naumova, A.N., Mishin, V.V.:Určenie množstva CD3+ limfocytov, obsahujúcich INF-gama, u pacientov s tuberkulózou pľúc a zmenou jeho množstva po zapojení v komplexnú terapiu polyoxidonia. *Zborník „Mechanizmus účinku a klinické použitie Polyoxidonia“*. No.3, Moskva 2004, 3, s. 62-66.
9. Klebanov, G.I., Lyubickij, O.B., Dyakonova, V.A., Pinegin B.V.:Štúdium antioxidačných vlastností imunomodulátora polyoxidonia. *Zborník „Mechanizmus účinku a klinické použitie Polyoxidonia“*. Moskva 2004, 3, s. 22-29.
10. Nekrasov, A.V., Puchkova, N.G., Ivanova, A.S.:Chemické aspekty vytvorenia polyoxidonia. *Immunology*, 2000, 5, s.19-23.
11. Khaitov, R.M., Pinegin, B.V.: Imunomodulátory: klasifikácia, farmakologické vlastnosti, klinické použitie. *Immunology*, 2003, 4, s.196.
12. Vírus papilomy človeka. *Liečebno-diagnostické centrum Pro-Medicina*
www.promedicine.ru
13. Shulzhenko, A.E.:Imunomodulátor polyoxidonium – nový smer v liečení HVS-2 infekcie pri rezistencii k acyklickým nukleozidom. *Immunology*, 2000, 5, s. 29-32.
14. Shulzhenko, A.E.: Clinical efficacy and safety of application of polyoxidonium in the treatment of chronic relapsing infections caused by viruses of herpes simplex. *Immunology*, 2002, 6, s.349-353.
15. Rabinovich, O.F., Rabinovich, I.M., Razzhivina, N.B.:Vplyv imunomodulačnej terapie na

imunitný status a priebeh ochorenia u chorých s recidivujúcim herpes stomatitom.
Doktor.Ru, No.4, 2004, p.32-35

16. Rabinovich, O.F., Rabinovich, I.M., Pinegin, B.V., Razzhivina N.V.: Effects of immunomodulating therapy on immune status and disease course in patients with relapsing herpetic stomatitis. *Stomatologiya (Mosk)*, 2004, 5, s.20-23.
17. Mykheyev, O.G.: About efficiency of individual selection of immunomodulators in complex therapy of recurrent herpes simplex virus infections. *Ukrainsky medicínsky časopis.*, 1999, 4(12) - VII/VIII
18. Suchich, G.T., Lazarev, V.A.: Genitálny herpes a stav imunitného systému v rôznych štádiách infekčného procesu, *TERRA MEDICA NOVA*.
19. Mokeeva, M.V., Komarova, M.V., Belyaeva, L.V.: Complex therapy as a treatment of genital herpes and cellular immuneresponse to it. IX. Medzinárodný kongres „Rehabilitácia v medicíne a imunorehabilitácia“ Antalia, Turecko, 27.4. -3. 5. 2003
20. Tishchenko, E.L.: Efektívnosť komplexnej liečby genitálneho herpesu polyoxidoniom a flavinatom. www.medplus.org
21. Divkovskij, N.A., Malashenkova, I.K., Tanasova, A.N., Shchepetkova, I.N., Zujkov, I.A.: Herpes – vírusová infekcia: klinický význam a princípy terapie. *Ruský medicínsky zhurnal*, 2004, 7, s. 459.
22. Kuzina, T.N., Sizyakina, L.P., Adreyeva, I.I., Ternovoy, M.V., Rudenko, I.G.: Imunomodulačné a mikrobicidné efekty polyoxidonia pri liečení HIV infekcie. *Immunology*, 2002, 6, s. 346-349.
23. Papushvili, M.N., Milochkina, Yu.N.: Imunomodulátor polyoxidonium v monoterapii pri HIV-infekcii. www.biomed.spb.ru
24. Novel HIV Immunogen: HIV Gag-Env Chimera Protein Conjugated with Potent Immunomodulator Polyoxidonium. 9th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, February 24-28, 2002.
25. Scientists Break Fresh Ground in Search for AIDS Cure The Moscow News, 2006, 6, 24.02.06, www.english.mn.ru
26. HIV Epidemic Profile in Russia and Preparing for Clinical Trials of the First Russian HIV Vaccine „VICHREPOL“ XV. International AIDS Conference, July 11-16, 2004, Bangkok, Thailand.
27. Karamov, E.V., Kornilaeva, G.V., Pavlova, T.V., Sidorovich, I.G.: Anti-HIV aktivita zlúčenín, perspektívnych pre vytvorenie nových mikrobicidných preparátov. www.ecomed.narod.ru
28. WHO prognózuje epidémiu smrteľnej chrípky: u ruských lekárov je odpoveď – preparát Polyoxidonium. www.newsru.com
29. VIDAL 2004, Medicínske preparáty v Rusku. www.vidal.ru
30. Khaitov, R.M., Pinegin, B.V., Andronova, T.M.: Naše imunotropné medicínske preparáty poslednej generácie a stratégia ich nasadenia. *Lechashchij vrach*, 1998, 4, s. 46-51.
31. Khaitov, R.M., Pinegin, B.V.: Polyoxidonium: nové aspekty použitia. *Novize lekarstva*, 2003, 3, s. 14 – 19.
32. Pinegin, B.V.: Súčasne predstaví o stimulácii antiinfekčného imunitného systému pomocou imunomodulačných preparátov. *Antibiotika a chemoterapia*, 2000, 12, s. 3-8.
33. Hadden, J.W.: Immunostimulants. *Immunol. Today*, 1993, 14, s.275-280.
34. Karaulov, A.V.: Immunotherapy and Immunorehabilitation in Clinic of Internal Diseases. *Russ. J. Immunol.* 1999, 4, s. 181 – 204.