

1 / 2007

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

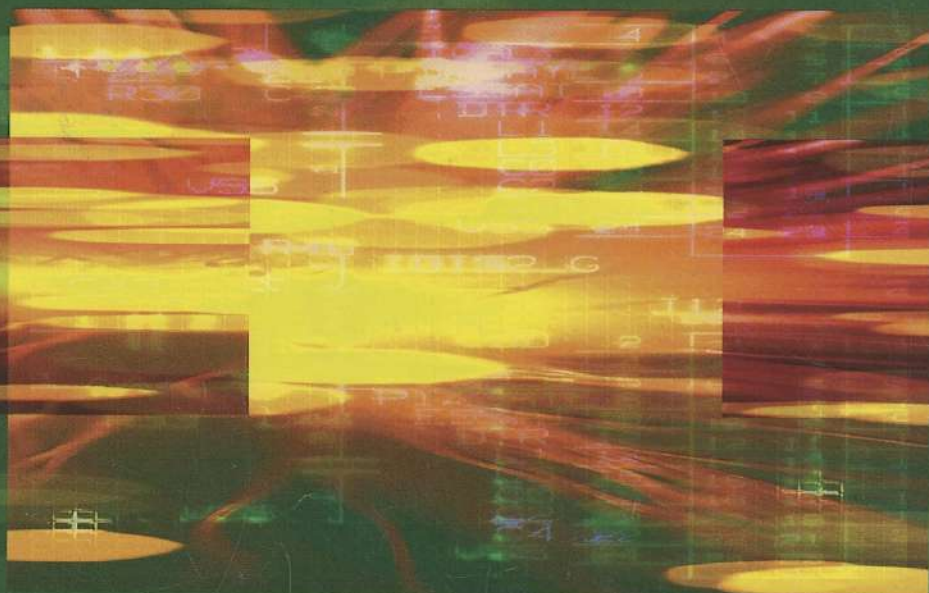
На допомогу практичному лікарю

МОЗ повідомляє

Оригінальні дослідження

Випадки з практики

Огляди, лекції



УДК: 616.993.16-615.012

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ПОЛИОКСИДОНИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.С. СКИЦЮК

Клиническая больница №15

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца,
кафедра инфекционных болезней, г. Киев*

*ключевые слова:
иммуномодулятор, клиническая
практика, лечение*

В последние десятилетия химиотерапия инфекционных и неинфекционных болезней преодолела гигантские шаги в своем развитии. Появились новые классы препаратов, которые позволяют прицельно и мощно воздействовать на причины и патогенетические механизмы развития заболевания. Вместе с тем стало ясно, что традиционные подходы к лечению, в целом, не смогли кардинально изменить ситуацию с эффективностью этиотропного лечения многих хронических инфекционных болезней. Осуществлялся поиск новых направлений, которые смогли бы улучшить его результаты. Одним из основных направлений стали препараты, которые воздействуют на иммунную систему, нарушение функционирования которой во многом является причиной затяжного и хронического течения инфекционных болезней.

Иммунная система человека и высших животных выполняет важную функцию по сохранению постоянства внутренней среды организма путем распознавания и

элиминации из организма чужеродных веществ антигенной природы как эндогенно возникающих (клетки, измененные вирусами, ксенобиотиками, злокачественные клетки), так и экзогенного происхождения (микроорганизмы). Эта функция иммунной системы осуществляется с помощью факторов врожденного и приобретенного иммунитета. При нарушении количества и функциональной активности клеток иммунной системы развиваются иммунопатологические состояния, лечение которых осуществляется с помощью комплекса методов иммунотерапии. Одним из этих методов является применение иммуностимулирующих лекарственных препаратов.

Различают три основные группы иммуностимулирующих лекарственных препаратов: иммуномодуляторы, иммуностимуляторы и иммунодепрессанты [15, 20]. До последнего времени преимущественное распространение имели иммуностимуляторы и иммунодепрессанты. Классическими их представителями являются соответственно интерфероны и глюкокортикостероиды. В соответствии с этим применение и тех и других имеет целый ряд противопоказаний, осложнений.

Иммуномодуляторы — это лекарственные препараты, восстанавливающие при приеме в терапевтических дозах, функции иммунной системы. Их, в свою очередь, можно условно разделить на три группы [15, 16]:

- экзогенные,
- эндогенные;
- химически чистые.

Среди химически чистых иммуномодуляторов выделяют следующие подгруппы — низко- и высокомолекулярные соединения. К первым относится ряд известных лекарственных средств, дополнительно обладающих и иммуностропной активностью. Родоначальником таких препаратов является левамизол — фенилимидазольное средство, у которого были выявлены выраженные иммуностимулирующие свойства. Близким по химической структуре к левамизолу является дибазол, который обладает некоторым иммуностимулирующим эффектом. Сюда же можно отнести индукторы интерферонов, главным фармакологическим свойством которых является противовирусный эффект.

К лекарственным средствам, обладающим иммуномодулирующим свойством, относятся препараты иммуноглобулинов: человеческий иммуноглобулин, интраглобин, пентаглобин, актагам. Однако, их главное действие — заместительная терапия.

Высокомолекулярный иммуномодулятор полиоксидоний обладает широким спектром фармакологического действия на организм. Это воздействие состоит из иммуномодулирующего, антиоксидантного, детоксицирующего, мембранопротекторного эффекта [15].

Полиоксидоний является сополимером М-окси-1,4-этиленпиперазина и N-карбоксивил-1,4-этиленпиперазинийбромида с молекулярной массой 100 КД. Этот препарат относят к классу водорастворимых производных гетероцепных алифатических полиаминов. Выпускается с 1996 года НПО "Петровакс Фарм" (Россия) [15].

Полиоксидоний обладает широким терапевтическим эффектом и даже в дозе в

50 раз превышающей терапевтическую не проявляет пирогенных, раздражающих, аллергенных, мутагенных, эмбриотоксических, тератогенных и канцерогенных свойств. Полиоксидоний характеризуется высокой биологической доступностью, выводится из организма преимущественно почками (двухфазное выведение). Высокая биологическая доступность характерна для различных путей введения, установлено отсутствие тканевой кумуляции препарата. Он хорошо проникает через гематоэнцефалический и гематофтальмический барьеры.

Иммуностимулирующий эффект полиоксидония связан со способностью активировать клетки моноцитарно-макрофагальной системы [3, 21]. 75-85% полиоксидония поглощается нейтрофилами и моноцитами, лимфоциты накапливают его в среднем несколько менее активно — 52-63%. Следствием активации клеток этой системы является повышение функциональной активности практически всех звеньев защиты организма от инфекций:

- факторов естественной резистентности (нейтрофилы, моноциты, макрофаги и NK-клетки);
- факторов приобретенного иммунитета, как гуморального, так и клеточного.

В опытах *in vitro* [3] выявлено, что при взаимодействии полиоксидония с нейтрофилами происходит усиление их способности поглощать и лизировать *St. aureus*. Если за 60 минут нейтрофилы нормальных доноров лизируют примерно 25-30% клеток стафилококка, то в присутствии полиоксидония — 50-60%. Этот эффект является дозозависимым. Менее всего выражена связь полиоксидония с лимфоцитами (уровень поглощения в пределах 52-63%), однако она достаточно высока для клеток с низкой поглощающей активностью [4, 15].

Иммуномодулирующий эффект полиоксидония заключается в:

- повышении способности нейтрофилов поглощать и лизировать бактерии;
- усилении продукции противовоспалительных цитокинов мононуклеарными периферической крови здоровых людей;

- усилении цитотоксической активности НК-клеток, особенно при их исходно пониженном уровне;
- активации макрофагов ретикуло-эндотелиальной системы;
- усилении антителообразования к Т-зависимым и Т-независимым антигенам как животного, так и микробного происхождения.

Дальнейшие исследования показали, что полиоксидоний является также регулятором апоптоза — важнейшего механизма поддержания клеточного гомеостаза в организме. При различных хронических инфекционных патологических процессах значительно увеличивается активность апоптоза. Применение полиоксидония у больных с общей вариабельной иммунологической недостаточностью значительно снижало апоптотические процессы в лимфоцитах периферической крови. Итогом было повышение "чувствительности" лимфоцитов крови к активирующим влияниям и, соответственно, улучшение результатов лечения.

Детоксикационным свойством полиоксидония является его способность снижать в крови концентрацию токсических веществ. Это связано с его высокой молекулярной массой и наличием на поверхности молекулы большого количества различных активных групп. Антиоксидантные свойства полиоксидония [6] проявляются в:

- перехвате в водной среде активных форм кислорода;
- уменьшении концентрации каталитически активного двухвалентного железа, что ведет к подавлению перекисного окисления липидов;
- подавлении спонтанной и индуцированной люминол- и люциноген-хемилюминесценции.

Мембранопротекторные свойства полиоксидония проявляются в защите клеток от повреждающего действия ряда токсических веществ.

Полиоксидоний оказался эффективным средством при лечении хронической герпетической инфекции [18]. В ходе его применения у больных отмечалось зна-

чительно менее тяжелое и длительное течение рецидивов, последние возникали существенно реже (3-6 раз в течение года), чем в группе больных, которые получали базисную терапию (соответственно 9-12 раз). Парентеральное введение полиоксидония не вызывало аллергических реакций, токсического воздействия на кроветворные органы.

Препарат показал свою высокую эффективность и при хронических рецидивирующих инфекционных заболеваниях урогенитального тракта, вызванных хламидиями и микоплазмами [7]. Применение полиоксидония в виде вагинальных суппозиториях в комплексной терапии бактериального вагиноза приводило к более быстрой положительной динамике заболевания, нормализации микробиотоза и уровня секреторных иммуноглобулинов значительно чаще, чем в группе сравнения. Не менее эффективным оказался полиоксидоний и в лечении хронического простатита [8], что проявилось значительным клиническим улучшением у 70% больных. Принципиальных различий при применении различных форм препарата (инъекции или суппозитории) не выявлено.

Выраженный иммуномодулирующий и дезинтоксикационный эффект показал полиоксидоний при остром деструктивном панкреатите. Применение этого препарата привело к уменьшению гнойно-септических осложнений, ускорению процессов регенерации, длительности стационарного лечения [1].

Интересными оказались результаты применения полиоксидония при аутоиммунных и аллергических заболеваниях [12, 19]. Использование полиоксидония приводит к существенному снижению остроты течения аллергических реакций, протекающих с обострениями инфекционно-воспалительных процессов, уменьшению объема и интенсивности базисной и симптоматической терапии аллергических заболеваний у детей. При применении полиоксидония побочные эффекты и осложнения не наблюдаются даже у детей раннего возраста.

Полиоксидоний оказывает выраженный клинический эффект при использовании в различных схемах дезинтоксикационной терапии для купирования патологических процессов на коже, особенно у больных с распространенными формами атопического дерматита [14].

Выявлен также положительный эффект при использовании полиоксидония в онкологии [13, 17]. При сочетанном применении полиоксидония и лучевой терапии, особенно при лечении чувствительных к облучению опухолей, отмечено более быстрое наступление положительного эффекта, меньшая частота развития цитопенических и иммуносупрессивных состояний. Сочетание же полиоксидония с цитостатической терапией в качестве паллиативного метода при неоперабельных состояниях позволяет продлить и улучшить качество жизни, в основном за счет детоксицирующего эффекта. Среди больных, получавших полиоксидоний, субъективно положительный эффект отмечали 100% обследованных, что может являться признаком способности полиоксидония уменьшать побочные эффекты введения цитостатиков. Имеет место положительный эффект при использовании препарата как дезинтоксикационного средства у больных с острой ожоговой токсемией [13].

Одной из главных мишеней применения иммуномодулирующих препаратов являются иммунодефицитные состояния [13, 16], основным проявлением которых, как правило, являются частые, рецидивирующие, трудно поддающиеся лечению инфекционно-воспалительные заболевания любой локализации и этиологии. С учетом этого, часто рекомендуют применять иммуномодуляторы не до или после приема антибактериальных либо противовирусных препаратов, а в комбинации с ними. При включении полиоксидония в комплексную терапию различных патологических процессов отмечено:

— значительное повышение эффективности противoinфекционной этиотропной терапии;

— существенное уменьшение количества затраченных антибактериальных средств.

Наиболее эффективно применение полиоксидония на фоне традиционной терапии, адекватной данному заболеванию. Полиоксидоний хорошо сочетается с антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми и антигистаминными препаратами, кортикостероидами, цитостатиками. Побочных эффектов при введении полиоксидония не выявлено.

При острых бактериальных и вирусных инфекциях назначение модуляторов, как правило, не рекомендуется, так как это может привести к их более тяжелому течению. Например, при острой вирусной инфекции активация Т-киллеров может вызвать массивное разрушение тканей, инфицированных вирусом. Применение данной группы препаратов при острых инфекционных процессах может быть оправдано у иммунологически скомпрометированных пациентов, например, относящихся к группе часто и длительно болеющих.

В данном случае терапия иммуномодуляторами позволяет предупредить развитие осложнений. В то же время, наличие у полиоксидония детоксицирующих и антиоксидантных свойств делает возможным его применение в лечении ряда острых инфекций, что подтверждается клинической практикой. Эффективно также применение полиоксидония в иммунореабилитационных мероприятиях, в том числе и в виде монотерапии у людей с неполным выздоровлением после перенесенного острого инфекционного заболевания, а также у часто и длительно болеющих. Действие полиоксидония на иммунитет является иммуномодулирующим и зависит от функциональной активности иммунной системы и дозы препарата. Полиоксидоний оказывает корректирующее влияние только на измененные параметры иммунитета и не влияет на показатели, находящиеся в пределах средних значений.

Выводы

Иммунная система человека имеет важное значение в сохранении гомеостаза

организма. При нарушении ее функции развиваются иммунопатологические состояния, одним из методов лечения которых является применение иммуномодуляторов. Высокмолекулярный иммуномодулятор полиоксидоний обладает широким спектром действия на организм (иммуномодулирующим, антиоксидантным, детоксицирующим, мембранопротекторным), имеет широкий терапевтический эффект. При его применении не отмечено побочных явлений и осложнений, препарат хорошо сочетается с другими лекарственными средствами.

Выявлен хороший эффект при использовании полиоксидония для лечения различных заболеваний инфекционно-воспалительного характера, а также при онкологической и аллергической патологии. Одной из главных мишеней применения полиоксидония являются иммунодефицитные состояния, особенно вторичные, для которых характерны длительные, рецидивирующие инфекционно-воспалительные процессы. При острой инфекционной патологии к назначению полиоксидония следует подходить дифференцированно.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверкиев В. А., Тарасенко В. С. и соавт. Коррекция иммунологических нарушений у больных с панкреонекрозом. — М., 2002.
2. Гординская Н. А. и соавт. Влияние полиоксидония на уровень интоксикации у ожоговых больных // Иммунология. — 2002 — №6.
3. Дьяконова В. А. и соавт. — Изучение механизма действия иммуномодулятора полиоксидония на клеточном и молекулярном уровне на клетках периферической крови человека *in vitro*. — М., 2004.
4. Дьяконова В. А. и соавт. Изучение взаимодействия полиоксидония с клетками иммунной системы при помощи проточной цитофлюориметрии. — М., 2002.
5. Караулов А. В. Клиническая иммунология. — М., 1999.
6. Клебанов Г. И., Любичкий О. Б. и соавт. Изучение антиоксидантных свойств иммуномодулятора полиоксидония. — М., 2004.
7. Коджаева М. Х., Подзолкова Н. М. и др. Полиоксидоний в комплексной терапии рецидивирующих инфекций уrogenитального тракта. — М., 2002.
8. Конопля А. И., Шатохин М. Н. и соавт. Использование полиоксидония в комплексном лечении хронического простатита. М.: Курский государственный медицинский университет, 2002.
9. Лопатина В. А., Ширяев С. В., Иванова А. С. Использование полиоксидония в комплексной терапии у детей, страдающих рецидивирующим obstructивным бронхитом. — М., 2002.
10. Лусс А. В., Латышева Т. В., соавт. Принципы назначения иммуномодулирующей терапии в клинике. — М., 2004.
11. Машковский М. Д. Препараты, корригирующие процессы иммунитета (иммуномодуляторы, иммунокорректоры). Лекарственные средства (Пособие для врачей). — 1993, Часть II, 192-209.
12. Петрова Т. И. и соавт. Применение иммуномодулятора полиоксидония у детей с аллергическими заболеваниями. — М., 2002.
13. Пинегин Б. В., Ильина Н. И. и соавт. Клинические аспекты применения иммуномодулятора полиоксидония. — М., 2004.
14. Филенко Е. С., Варфоломеева М. И. и др. Применение полиоксидония у больных atopическим дерматитом. — М., 2002.
15. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. — М., 2004.
16. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клиническая медицина. — 1996. — Т. 74. — №8. — С. 7-12.
17. Цивкина Г. И. и соавт. Применение полиоксидония в комплексной терапии онкологических заболеваний. — М., 2004.
18. Шульженко А. Е. Клиническая эффективность и безопасность применения полиоксидония в лечении хронической рецидивирующей инфекции, вызванной вирусами простого герпеса. — М., 2002.

19. Шульженко А. Е. Аллергия, астма и клиническая иммунология. — 2000. — №1. — С. 44-45.

20. Hadden JW. Immunostimulants. — Immunol. Today. 1993, 14, P. 275-280.

21. Belardeli F. Role of interferons and other cytokines in regulation of the immune respons. — APMIS. — 1995, Vol. 103., №3 — P. 161-179.

УДК: 616.993.16-615.012

UDC: 616.993.16-615.012

А.С. Скицюк

**Застосування імуномодулятора
поліоксидоній у клінічній практиці**

Імунна система людини має важливе значення в збереженні гомеостазу організму. При порушенні її функції розвиваються імунопатологічні стани, одним з методів лікування яких є застосування імуномодуляторів. Високомолекулярному імуномодулятору поліоксидонію властивий широкий спектр дії на організм (імуномодулююча, антиоксидантна, детоксуюча, мембранопротекторна), має широкий терапевтичний ефект. При його застосуванні не відзначено побічних явищ і ускладнень, препарат добре поєднується з іншими лікарськими засобами. Виявлений хороший ефект при використанні поліоксидонію для лікування різних захворювань інфекційно-запального характеру, а також при онкологічній та алергійній патології. Однією з головних мішеней застосування поліоксидонію є імунодефіцитні стани, особливо вторинні, для яких характерні тривалі, такі, що рецидивують інфекційно-запальні процеси. При гострій інфекційній патології до призначення поліоксидонію слід підходити диференційовано.

A. Skytsyuk

**Application of immunomodulators
polioksidoniya is in clinical practice**

The immune system of man has an important value in saving of homeostasis of organism. The immunopathological states develop at violation of its function, one of methods of treatment of which is application of immunomodulators. High molecular immunomodulator of polioksidoniya possesses the wide spectrum of operating on an organism, has a wide therapeutic effect. At his application it is not marked by-effects and complications, preparation well combines with other medications. A good effect is exposed at the use of polioksidoniya for treatment of different diseases of infectious-inflammatory character, and also at oncologic and allergic pathology. One of main targets of application of polioksidoniya are the immunodeficient states, especially secondary, for which characteristically protracted, recidive infectious processes. At sharp infectious pathology to setting of polioksidoniya it is necessary to be differentiated.