

# Imunoterapia v ambulantnej praxi – čo môžeme očakávať od chemických imunomodulátorov?

doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD.

Oddelenie klinickej imunológie a alergológie OÚSA, Bratislava

Každý lekár sa vo svojej praxi často stretne s pacientmi, u ktorých sa predpokladá porucha obranyschopnosti. Jej prejavom bývajú opakované infekcie slizníc (dýchacích ciest, urogenitálneho systému) a kože, ako aj iné infekčné prejavy. I keď sa každý takýto stav neprejaví laboratórne dokázateľnou imunodeficienciou, klinik stojí pred úlohou pomôcť pacientovi. Napriek veľkým pokrokom v medicíne posledných desaťročí sú možnosti farmakologickej imunoterapie obmedzené. Okrem substitučnej liečby (imunoglobulíny, prenosové faktory) je arzenál imunoterapeutík skromný, chemických látok s overeným účinkom na imunitný systém je veľmi málo. V prehľade uvádzame aktuálne stanovisko k možnosti využitia látok ako inozín pranobex a polyoxidonium. Imunomodulačnou liečbou vychádzajúcou z princípov medicíny založenej na dôkazoch ako aj medicíny založenej na skúsenostiach môžeme zlepšiť prognózu pacientov najmä so sekundárnymi poruchami imunity.

**Kľúčové slová:** imunodeficientné stavy, imunomodulácia, inozín pranobex, polyoxidonium.

## Immunotherapy in outpatient practice – what we can expect from chemical immunomodulatory drugs?

Every clinician – although not clinical immunologist – meets in his practice rather frequently patient in that the immunodeficiency is supposed. Its expression may be recurring infections of mucous membranes (e.g. of respiratory and uro-genital tract) and of skin and other infectious expressions. Although not every such case can be demonstrated in lab-parameters, clinician has a role to help the patient. Despite vast progress in medicine of last decades, possibilities of pharmacologic immunotherapy are limited. Apart from substitution therapy (immunoglobulins, transfer factors), the arsenal of immunomodulatory drugs is restricted; the number of chemical substances with proven efficacy is small. In this review we present actual position of such drugs as inosine pranobex and polyoxidonium. Immunotherapy coming out from principles of evidence-based and experience-based medicine can significantly improve prognosis of patient with secondary immunodeficiency.

**Key words:** immunodeficiency, immunomodulation, inosine pranobex, polyoxidonium.

Ambulantná terapia, 2009, roč. 7 (1): 6–9

## Úvod, definícia pojmov

V Ambulantnej terapii 2/2008 sme vám priblížili imunitu ako univerzálny homeostatický systém pozostávajúci z prirodzených bariér a z cirkulujúcich aj usadených buniek imunitného systému, ktorého funkciou je rozoznávať medzi vlastným a cudzím a chrániť pred vonkajším aj vnútorným nebezpečenstvom (9). Spôsob života civilizovaného človeka okrem pozitív prináša aj rad negatív, okrem iného nedostatočný alebo disproporčný vývin imunitného systému, najmä u jedincov, ktorí k tomu majú aj genetický predpoklad.

Každý lekár – aj keď nie je klinickým imunológom – sa vo svojej praxi stretá s pacientmi, u ktorých sa v pozadí príčin zlého zdravotného stavu predpokladá porucha obranyschopnosti. Ide najmä o prípady opakovaných alebo chronických infekcií dýchacích ciest, urogenitálneho systému a kože, nehojace sa rany, infekčné postoperačné komplikácie, u detí aj celkové neprospievanie a podobne. I keď sa každý takýto stav neprejaví laboratórne dokázateľnou imunodeficienciou, lekár stojí pred úlohou pomôcť pacientovi. Napriek veľkým pokrokom v medicíne posledných desaťročí treba povedať, že možnosti farmakologickej

imunoterapie sú obmedzené. Okrem substitučnej liečby (imunoglobulíny, prenosové faktory), ktorá sa uplatní v niektorých prípadoch vrodených aj sekundárných imunodeficiencií, chemických látok s overeným účinkom na imunitný systém je veľmi málo. Obmedzené spektrum imunote-

rapeutík zo skupiny syntetických chemických látok vyvažuje pomerne veľká skupina látok biologického pôvodu (tabuľka 1), z ktorých však iba u časti z nich možno hovoriť o postupoch vychádzajúcich z princípov medicíny založenej na dôkazoch.

**Tabuľka 1.** Možnosti imunoterapie (imunomodulácie).

Látky biologického pôvodu	Chemické látky
<ul style="list-style-type: none"> <li>• prenosové faktory</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• levamizol</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• týmusové hormóny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inozín pranobex</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• imunoglobulíny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• polyoxidonium</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• prípravky z baktérií               <ul style="list-style-type: none"> <li>- živé: probiotiká</li> <li>- neživé: lyzáty, proteoglykány, ribozómy</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• imunosupresíva               <ul style="list-style-type: none"> <li>- celkové</li> <li>- lokálne (inhibitory kalcineurínu)</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• biologiká               <ul style="list-style-type: none"> <li>- rekombinantné a syntetické modifikátory biologickej odpovede, monoklonové protilátky (napr. proti cytokínom alebo ich receptorom)</li> </ul> </li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• prípravky z rastlín a húb               <ul style="list-style-type: none"> <li>- napr. Echinacea, glukány</li> </ul> </li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• vakcinácia</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• alergénová imunoterapia</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• transplantácia krvotvorných buniek               <ul style="list-style-type: none"> <li>- onkologické a neonkologické indikácie</li> </ul> </li> </ul>	

**Imunoterapiou nazývame celý súbor liečebných postupov, ktorých spoločným menovateľom je liečebný zásah do imunitného systému v snahe zvýšiť alebo znížiť imunitnú odpoveď** (3). Indikáciou pre imunoterapiu môže byť liečba poruchy imunitného systému samého, alebo môže ísť o podpornú liečbu pri iných chorobách. Do imunitnej reakcie môžu zasahovať mnohé biologické, chemické a fyzikálne faktory. Na pomenovanie ich zásahu do imunitného systému sa vytvoril rad pojmov (imuno: -modulácia, -manipulácia, -moderácia, -reštaurácia, -regulácia, -supresia, -stimulácia, -potenciácia, -deviácia, hyposenzibilizácia, vakcinácia...), ktoré sa viac alebo menej prekrývajú.

Imunoterapia, pojem nadradený ostatným, označuje všetky prostriedky, ktorými cielene zasahujeme do imunitných mechanizmov, ako aj imunologické prostriedky určené na liečebné ovplyvnenie patogenézy neimunologických chorôb. Do prvej skupiny „liečby imunity“ patrí napríklad substitúcia imunoglobulínov, podávanie prenosového faktoru, liečba syntetickými látkami, ako aj alergénová imunoterapia. Do druhej skupiny možno zaradiť „liečbu imunitou“ – napríklad monoklonové protilátky v liečbe onkologických ochorení a tiež transplantáciu krvotvorných buniek. Mnohé termíny vyznievajú ako synonymá, nie sú však celkom ekvivalentné, skôr vyjadrujú rôzne kvality imunoterapeutického zásahu.

Tak napríklad podávanie lyzátov či iných produktov z baktérií je imunomodulačným, imunostimulačným, imunorešturačným aj vakcinačným postupom (tejto téme sme sa venovali v Ambulantnej terapii 2/2008). Podobne, pri vytváraní protektívnej imunity prostredníctvom komplementárnej DNA, sa stierajú hranice medzi pojmi ako vakcinácia, imunomodulácia či génová terapia. Podávanie intravenózných imunoglobulínov pri deficiencii imunoglobulínov je substitučnou liečbou, ale v prípade ich podania pri autoimunitných chorobách ide o imunomodulačnú liečbu. Liečba monoklonovými protilátkami v onkológii je „liečba imunitou“, avšak v prípade autoimunitných chorôb je aj „liečbou chorej imunity“. Podobných príkladov by sa dalo menovať podstatne viac, preto považujeme za racionálne hru slov (i keď nie samoučelnú) maximálne zjednodušiť.

Liečba (imunoterapia) zasahujúca do funkcie imunitného systému so zámerom optimalizácie jeho fungovania sa nazýva **imunomodulácia**. V zásade môžeme rozlíšiť tri postupy: pri snahe o zvýšenie imunologic-

**Tabuľka 2.** Mechanizmus účinku a indikácie izoprinozínu.

**Generické názvy:**

inosine acedoben dimepranol, methisoprinol, inosine pranobex, inosiplex

**Mechanizmus účinku:**

zvýšenie produkcie IL-1 a IL2 s následnou stimuláciou T-lymfocytov, NK buniek a makrofágov

**Indikácie:**

1. vírusové a iné infekcie s potrebou podpory bunkovej imunity (akútne, chronické, recidivujúce, perzistujúce): herpes (simplex, varicela-zoster), influenza / virózy, hepatitída, encefalitída, HIV, CMV, EBV, HPV, TBC, borelióza...

2. podporná liečba: onkologické ochorenia, únavový syndróm, autoimunitné a alergické choroby

kej reaktivity hovoríme o **imunostimulácii**, v prípade potlačania imunitnej reaktivity ide o **imunosupresiu** a v prípade snahy o nápravu imunitnej dysregulácie ide o **imunonormalizáciu**. V nasledovnom prehľade sa zameriame na dve, na našom trhu dostupné, chemické imunoterapeutiká – inozín pranobex a polyoxidonium. V niektorom z nasledovných vydaní Ambulantnej terapie priblížime niektoré biologické imunomodulátory.

### Inozín pranobex, izoprinozín

Tento alkylamínovo alkoholový komplex inozínu (purínový derivát pozostávajúci z inozínu a N,N-dimetylamino-2-propanolovej soli kyseliny p-acetamidobenzoovej v molárnom pomere 1 : 3) je známy pod obchodnými názvami Isoprinosine alebo Immunovir, generický názov molekuly je inosine acedoben dimepranol alebo methisoprinol, tiež sa uvádza ako inosine pranobex či inosiplex. Chemicky ide o látku patriacu medzi cukry, ktorá je telu blízka, nezaťažuje organizmus. Jediným závažnejším nežiaducim účinkom je možnosť zvýšenia hladiny kyseliny močovej, ktoré je však pri redukcii dávky, prípadne po vynechaní liečby reverzibilné. Výskyt iných nežiaducich účinkov sa nelíši od efektu placeba.

Mechanizmus účinku izoprinozínu tkvie vo zvýšení produkcie interleukínov 1 a 2 rôznymi bunkovými populáciami, čo vedie k stimulácii aktivity T-lymfocytov, NK buniek (prírodných zabíjačov) a makrofágov. Toto vedie najmä k stimulácii protivírusovej bunkovej imunity. Podmienkou podávania izoprinozínu však nie je laboratórne potvrdená imunodeficiencia celulárnej imunity. Indikáciu liečby je predovšetkým klinický obraz pacienta. Mechanizmy pôsobenia izoprinozínu sumarizuje tabuľka 2.

Izoprinozín sa podáva pri akútnych, recidivujúcich aj chronických, perzistujúcich vírusových infekciách. Osvedčil sa najmä pri infekciách spôsobených herpetickými vírusmi (*herpes simplex*, *varicela zoster*), využívame ho však aj pri bežných respiračných virózach, pri influenze, vírusových hepatitídach, encefalopatiách, pri infekciách spôsobených vírusmi EBV, CMV, vrátane únavo-

vého syndrómu spôsobeného týmito vírusmi. Osvedčilo sa aj podávanie pri infekciách ľudskými papilomavírusmi (bradavice, kondylómy, papilomatóza laryngu, prekancerózy v oblasti čapíka matrice). Ako podporný liek sa osvedčil aj u pacientov nakazených HIV, najmä v skorých fázach ochorenia AIDS. Indikácie izoprinozínu v prehľade uvádza tabuľka 2 (4, 8, 11, 15, 16).

Stimulácia obranyschopnosti proti vnútrobunkovým parazitom viedla k myšlienke použiť izoprinozín aj v liečbe komplikovanej, prípadne multirezistentnej tuberkulózy. V tejto indikácii chýbajú dôkazy z kontrolovanej štúdie, avšak možno tu hovoriť o medicíne založenej na pozitívnych skúsenostiach. Podobne sa izoprinozín skúša pri liečbe druhého a tretieho štádia boreliózy, tu je však skúseností podstatne menej.

Dávkovanie izoprinozínu je individuálne. Začíname zvyčajne útočnou dávkou 50 mg/kg hmotnosti (1 tbl á 500 mg/10 kg hmotnosti), pričom denná dávka sa podáva v 3–4 dielčích dávkach. U dospelého človeka ide väčšinou o dávku 3 x 2 až 4 x 2 tbl.; v akútnom štádiu napr. herpesovej infekcie podávame až 10 tbl/deň (2 tbl každé 2 hodiny). Liečba akútneho stavu trvá zvyčajne 5–14 dní, v liečbe sa má pokračovať minimálne 1–2 dni po odznení príznakov.

Pri chronických či recidivujúcich chorobách sa podáva udržiavacia liečba v rôznych schémach: 2 x 2 tbl denne niekoľko mesiacov, alebo intervalovo 10 dní v mesiaci 2 x 2 tbl niekoľko mesiacov po sebe (aj 6–12 mesiacov). Používa sa aj preventívna imunostimulácia 1–2 tbl denne, v prípade recidívy ochorenia (herpes alebo iná viróza) sa prechodne na 2–5 dní dávka zvyšuje na 4 x 2 tbl).

Podmienkou podávania izoprinozínu je monitorovanie hladiny kyseliny močovej, najmä u starších pacientov a u jedincov s už zistenou hyperurikémiou. Dolná veková hranica nie je jednoznačne stanovená, podanie je limitované schopnosťou dieťa prehltnúť liek (dávka podľa hmotnosti rozdelená na 3–4 dielče, tableta sa môže rozdeliť na menšie čiastočky, resp. rozdrviť a podať spolu s kašou či tekutinou).

## Polyoxidónium

Polyoxidónium je kopolymér N-oxidu-1,4-etylenpiperazínu a N-karboxyetyl-1,4-etylenpiperazín bromidu. Tento chemický imunomodulátor vyvinuli ruskí vedci a väčšina prác ohľadom mechanizmov účinku, účinnosti a bezpečnosti (zvieracie testy, dobrovoľníci, pacienti) sa publikovala v rusky písaných odborných časopisoch.

Základným mechanizmom účinku polyoxidónia sú zmeny v bunkovej membráne vedúce k signalizácii do vnútra bunky. Lymfocyty vstupujú do počiatočnej G1 fázy bunkového delenia, aktivuje sa syntéza RNA a v konečnom dôsledku sa na nich zvyšuje expresia receptorov pre interleukín 2. Fagocyty sa aktivujú zvýšením priepustnosti pre ióny vápnika, dôsledkom je stimulácia cirkulujúcich aj usadených makrofágov, zvýšenie ich migrácie, pohlcovacej aj lytickej schopnosti, v prípade polymorfonukleárov sa pozorovala zvýšená adhézia a schopnosť vytvárať reaktívne kyslíkové intermediáty, taktiež sa opísala zvýšená kooperácia T a B lymfocytov pri tvorbe protilátok ako odpoveď na cudzorodé antigény (ak nie je antigénová stimulácia, k polyklonovej premene B-lymfocytov na plazmocyty nedôjde). Mechanizmy účinku sumarizuje tabuľka 3.

Ako indikácie polyoxidónia sa uvádzajú chronické recidivujúce zápalové ochorenia akejkoľvek etiológie, ktoré nereagujú na tradičné metódy terapie tak v štádiu komplikácií, ako aj v štádiu remisie; akútne a chronické vírusové a bakteriálne infekcie, a to infekcie dýchacieho aj urogenitálneho systému; alergické choroby ako polinóza, bronchiálna astma a atopická dermatitída; generalizované formy hnisových septických ochorení; pooperačné komplikácie u chirurgických pacientov; onkologické choroby popri aj po chemoterapii a/alebo rádioterapii; ochrana pred nefro- a hepatotoxickým pôsobením liekov a iných xenobiotík; aktivácia regeneračných procesov (zlomeniny, popáleniny, trofické vredy); korekcia sekundárnych porúch imunity v dôsledku starnutia alebo pôsobenia nepriaznivých faktorov. V prehľade indikácie zhrňuje tabuľka 3 (2, 5, 6, 7, 10, 12, 13, 14).

Uvedené indikácie sú natoľko široké, že vzbudzujú istý stupeň nedôvery, najmä ak toto nie je doložené výskumom publikovaným v seriózných medicínskych časopisoch s prijateľným impaktovým faktorom. Vyššie uvedené informácie možno získať iba z firemnej informácie o liečive a z odborných časopisov/zborníkov vychádzajúcich v Ruskej federácii, z ktorých iba časť vychádza s anglickými abstraktmi a ešte menšia časť v anglickej mutácii (celý výskum

**Tabuľka 3.** Mechanizmus účinku a indikácie polyoxidónia.

### Generický názov: polyoxidónium

Mechanizmus účinku: molekulové zmeny bunkovej membrány – signál pre aktiváciu bunky

- lymfocyty – aktivácia syntézy RNA a expresia receptorov pre IL-2
- fagocyty – zvýšenie priepustnosti pre Ca<sup>2+</sup>ióny – aktivácia
  - makrofágy: stimulácia migrácie, pohlcovania a lytickej schopnosti
  - polymorfonukleáry – zvýšenie adhézie a tvorit' reaktívne kyslíkové intermediáty
- zvýšená kooperácia T- a B- lymfocytov pri tvorbe protilátok

### Indikácie (podrobnosti a komentár v texte)

- chronické recidivujúce zápalové ochorenia
- akútne a chronické vírusové a bakteriálne infekcie
  - dýchacích ciest
  - urogenitálneho systému
- alergické choroby: polinóza, bronchiálna astma, atopická dermatitída
- komplikované a generalizované formy hnisových ochorení, sepsa
- pooperačné komplikácie
- onkologické choroby popri a po chemoterapii a rádioterapii
- zníženie nefro- a hepatotoxického pôsobenia liekov a xenobiotík
- aktivácia regeneračných procesov (zlomeniny, popáleniny, trofické vredy)
- sekundárne imunodeficiencie v dôsledku starnutia alebo pôsobenia nepriaznivých faktorov

a vývoj tohto liečiva prebiehal v Ústave imunológie ministerstva zdravotníctva Ruskej federácie). Avšak vzhľadom na skutočnosť, že chemicky syntetizované farmaká určené na priaznivé ovplyvnenie imunitného sú veľmi vzácne (po ukončení registrácie levamizolu ostal iba inozín pranobex, v niektorých krajinách západnej Európy nie je registrované žiadne imunoterapeutikum!), privítali sme pred tromi rokmi možnosť odskúšať tento prípravok v našich ambulanciách. Prvé skúsenosti s prípravkom sú veľmi pozitívne a väčšinu vyššie uvedeného potvrdzujú.

Samozrejme, odporúčame indikácie uvedené výrobcom prispôbiť našim pohľadom na liečbu daných stavov. Ak sa polyoxidónium uvádza ako liečivo pri astme, alergickej nádche či atopickom ekzéme, určite to neslobodno chápať ako alternatívu štandardnej farmakoterapie týchto ochorení. Rovnako to platí pri autoimunitných a onkologických chorobách. Prípravok používame ako doplnkovú liečbu pri prejavoch sekundárnej imunodeficiencie, ktorá často alergické, autoimunitné a onkologické ochorenia sprevádza.

### Podporná liečba alergických, autoimunitných a onkologických ochorení

Imunomodulačnú liečbu teda využívame pri uvedených chorobách s klinickými a/alebo laboratórnymi prejavmi imunodeficiencie. Indikáciou nie je samo základné ochorenie (imunoterapia nenahrádza základnú liečbu!), ale sekundárna imunodeficiencia, ktorá sa zvyčajne prejaví zvýšeným sklonom k respiračným infekciám, najmä virózam, v laboratórnom obraze celularnej imunity sa neraz zistí nepomer medzi subpopuláciami T-lymfocytov (imunitná

dysregulácia), častá je deficiencia NK buniek. Imunomodulačné postupy možno kombinovať (chemické imunostimulátory ako izoprinozín či polyoxidónium + prenosové faktory + bakteriálne imunomodulátory).

Pri autoimunitných a najmä onkologických ochoreniach je imunodeficiencia charakteristickým nežiaducim prejavom základnej liečby (imunosupresíva, cytostatiká). Podmienkou imunomodulačnej liečby pri autoimunitných ochoreniach je ochorenie pod kontrolou (t. j. suprimované základnou liečbou). Ak nie je aktivita ochorenia dostatočne potlačená, liečbu nepodávame z dôvodov obavy pred možnou nežiaducou stimuláciou autoagresívnej imunitnej odpovede.

Pri onkologických ochoreniach nemôžeme od imunoterapie očakávať zvládnutie základného ochorenia, na druhej strane pre prognózu pacienta je mimoriadne dôležitý jeho celkový stav (výživa, stav imunity, psychický stav). Prakticky každá onkologická liečba je z pochopiteľných dôvodov spojená s viac alebo menej vykrešlenou imunosupresiou, liečba sa neraz musí pre nežiaduce účinky (okrem iných aj na krvotvorné bunky) prerušiť. Imunoterapia pomáha znižovať mieru uvedených nežiaducich účinkov. I keď sa laboratórny obraz imunosupresie niekedy darí ovplyvniť iba sčasti, u mnohých pacientov sa podarí zabrániť klinickým prejavom imunodeficiencie (zvýšená chorobnosť, herpes a iné infekčné komplikácie). V prípade pokračujúcej onkologickej liečby imunoterapiu podávame vždy medzi jej jednotlivými cyklami, počas podávania onkologickej liečby imunoterapiu prerušíme. V prípade ukončenia onkologickej liečby v imunoterapii často pokračujeme mesiace až roky, a to najmä v prípade dobrej prognózy pacienta.

## Záver

Poruchy obranyschopnosti rôzneho stupňa sú pomerne časté. Tvoria široké spektrum stavov od miernych, prechodných až po ťažké, chronické a nevyliciteľné. Napriek veľkým očakávaniam lekárov neimunológov, možnosti imunoterapie sú stále pomerne oklieštené, mnohé postupy neopustili pole experimentu. K dispozícii je viac farmák „prírodného pôvodu“ ako klasických syntetických farmák. Iba malá časť imunomodulačných postupov sa potvrdila princípmi medicíny založenej na dôkazoch – počet randomizovaných dvojito slepo kontrolovaných štúdií je obmedzený. Napriek tomu, liečebným zásahom do imunity v nejednom prípade možno významne zlepšiť stav pacienta, prípadne aj dosiahnuť vyliečenie; indikácia imunomodulačnej liečby (s výnimkou bakteriálnych imunomodulátorov) však patrí jednoznačne do rúk erudovaného alergológa – imunológa.

## Literatúra

1. Barok J, Štefanovičová J, Pekárová E a spol. Terapie imunoodeficientných pacientov Polyoxidóniom. Klinická imunológia a alergológia 2008; 18(4): 4–7.

2. Borisova AM, Laktionova V, Setdikova NCH. Skúsenosti z klinického používania polyoxidónia pri druhotných imunodeficientných stavoch. Súčasť súhrnnej informácie o lieky v danej zastúpením firmy Immapharma 5–16.

3. Buc M. Autoimunita a autoimunitné choroby. Veda, vydavateľstvo SAV 2005; 135–139.

4. Byrne MA et al. Suppression of recurrent genital herpes by inosine pranobex : effects of episodic and continuous treatment. Current Therapeutic Research 1988; 43(4): 681–688.

5. Chereshev VA, Shilov YI, Cheresheva V et al. Effects of Polyoxidonium on Phagocytic Cell Functions. Experimental and Clinical Estimation of Potential Inclusion of Polyoxidonium in Complex Therapy in Penetrating Eye Injury. Russian Journal of Immunology 2000; 5(1): 40–52.

6. Diaz-Mitoma et al. Clinical improvement in CFS is associated with enhanced natural killer cell-mediated cytotoxicity: the results of a pilot study with Isoprinosine. Journal of Chronic Fatigue Syndrome 2003; 11(2).

7. Dyakonova VA, Burokov VV, Dambaeva SV, Pinegin BV. Výskum mechanizmu účinku imunomodulátora polyoxidónia na bunkovej a molekulárnej úrovni na bunkách periférnej krvi človeka in vitro. Zborník prác: „Mechanismus účinku a klinické použitie polyoxidónia“, vydanie No.3, Štátny vedecký ústav – Inštitút imunológie MZ RF, Moskva 2004. Slovenský preklad. 22 s).

8. Gross G. Zur Behandlung von Viruswärtzen mit Inosiplex. Akt Dermatol 1984; 10: 197–200.

9. Hrubisko M. Imunomodulátory z baktérií – prirodzená podpora telu vlastných obranných mechanizmov. Ambulantná terapia, 2008; 6(2): 86–91.

10. Khaïtov R. Active actions on separate stages of development and interactions of T and B cells. In: Achievements of

Science and Technology. VINITI: General Problems of Pathology. Moscow 1976; 4: 101–1234 (in Russian).

11. Osna N, Hagina E, Vilgert A et al. Combined treatment of CHC with Isoprinosine and IFN $\alpha$ : Th1/Th2 cytokines and responsiveness to therapy. 10th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Atlanta GA, April 2000.

12. Petrov RV, Khaïtov 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; 5: 4–11 (in Russian).

13. Polyoxidónium. Imunomodulátor a detoxikant. Immapharma (súhrnná informácia o lieku, preklad z ruštiny).

14. Polyoxidónium. Súhrn charakteristických vlastností lieku. Príloha č. 2 k rozhodnutiu o registrácii, ev. č. 669/2001.

15. Sueri I et al. Isoprinosine in the treatment of some acute infectious diseases of viral origin. Open and double blinded study. Presented at del Convegno Internazionale sulla Isoprinosine, April 16–17 1979; Rome, Italy, Abstract book 87–93.

16. Tay SK. Efficacy of inosine pranobex oral therapy in sub-clinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomized double-blinded placebo controlled study. International Journal of STD 1996; 7: 276–280.

**doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD.**

Oddelenie klinickej imunológie  
a alergológie OÚSA

Heydukova 10, 812 50 Bratislava  
mahrubis@ousa.sk



Lekárska fakulta UPJŠ

Detská fakultná nemocnica

1. Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN

Slovenská pediatrická spoločnosť

Slovenská lekárska spoločnosť

# 26. PEDIATRICKÁ PRACOVNÁ KONFERENCIA

## s medzinárodnou účasťou

4. - 5. JÚN 2009, HOTEL YASMIN, KOŠICE

Detská nefrológia

Choroby srdca a ciev

Detská neurológia

Prevenia a skriningové programy v pediatrii

Aká je Vaša diagnóza? - interaktívny edukačný workshop

Problematika adolescencie

Ošetrovateľská starostlivosť

Sympóziá

informácie on-line a registrácia: [www.pediatria-kosice.sk](http://www.pediatria-kosice.sk)



piktogramy©šomšák