



Профиль безопасности Полиоксидония в повседневной практике: результаты пострегистрационного исследования в Словакии

Peter Pruzinec^{*1}, Natalia Chirun², Audrius Sveikata³

¹ Faculty of Medicine, Clinical Immunology & Allergology Cathedra, Slovak Medical University, Tabakova 1, 82107 Bratislava, Slovak Republic

² NPO Petrovax Pharm, Moscow, Russian Federation

³ Institute of Physiology & Pharmacology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Science, Kaunas, Lithuania

* Контактное лицо: Tel.: +421 2 52 96 60 93; Mobile: +421 905 658 777; peter@bonusccs.sk

Цель. В настоящем исследовании оценивалась безопасность Полиоксидония® (6 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций) в повседневной практике; особое внимание уделялось потенциальным симптомам побочных эффектов со стороны почек и мочевыводящих путей. **Материалы и методы.** Локальное многоцентровое проспективное открытое неинвазивное неконтролируемое пострегистрационное исследование было проведено на базе 15 медицинских учреждений в Словакии. За взрослыми пациентами, которые получали имеющийся на рынке Полиоксидоний 6 мг в виде лиофилизата для приготовления раствора для инъекций, наблюдали в течение 1 курса лечения, который состоял из 5 или 10 инъекций. Для оценки безопасности наблюдали за нежелательными явлениями, уделяя особое внимание потенциальным симптомам побочных эффектов со стороны почек и мочевыводящих путей. В конце исследования врачи и пациенты оценивали общую переносимость терапии Полиоксидонием, а также улучшение состояния. В анализ были включены данные медицинской документации и рутинного обследования пациентов. **Результаты.** Всего в исследование было включено 502 пациента, 498 (99,2 %) из которых завершили исследование. У 19 (3,8 %) пациентов в общей сложности наблюдалось 34 нежелательных явления. Только у 1 (0,1 %) участника возникло 8 нежелательных лекарственных реакций: возбужденное состояние, утомляемость, ощущение жара ($n = 2$), лихорадка ($n = 3$) и астения. Нежелательные реакции со стороны почек и мочевыводящих путей, а также серьезные нежелательные явления отсутствовали. Оценка как врачей, так и пациентов в конце исследования в отношении общей переносимости препарата и улучшения состояния здоровья была очень позитивной. **Заключение.** Полиоксидоний показал хорошую переносимость у гетерогенной группы пациентов, у большинства из которых имелись хронические рецидивирующие бактериальные или вирусные инфекции. В данном пострегистрационном исследовании, с особым фокусом на потенциальный риск развития побочных эффектов со стороны почек и мочевыводящих путей, таких побочных эффектов зарегистрировано не было.

Получено в черновом варианте 18 августа 2017 г.; принято в печать 25 октября 2017 г.; опубликовано онлайн 20 декабря 2017 г.

Ключевые слова: азоксимера бромид, Полиоксидоний, нефротоксичность.

Общепринятые методы борьбы с инфекционными заболеваниями включают вакцинацию и лечение антибактериальными или противовирусными средствами. Небезопасность данных вмешательств и рост резистентности возбудителей побудили направить усилия научного сообщества на разработку новых способов терапии, которые оказывают влияние на иммунную систему [1, 2]. Механизм действия иммуномодуляторов включает в себя усиление противоинфекционного иммунитета за счет клеток иммунной системы (т. е. лимфоцитов, макрофагов и естественных киллеров), а также индукцию или восстановление иммунных эффекторных функций [2]. Доступные сейчас иммуномодуляторы содержат синтетическое вещество инозин пранобекс [3], пидотимод [4], иммуноглобулины [6], лизаты и экстракты бактерий [7], тимуса экстракт [2], экстракты эхинацеи пурпурной [8] и др. Также изучался потенциал иммуномодуляторов в лечении аллергических заболеваний [9, 10].

Уникальный синтетический иммуномодулятор азоксимера бромид был разработан ФГБУ «ГНЦ Институт Иммунологии» ФМБА России. Азоксимера бромид представляет собой сополимер N-оксида-1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромида. Помимо иммуномодулирующих свойств азоксимера бромид обладает антиоксидантным и противовоспалительным действием [11–13]. Эффективность и безопасность азоксимера бромида оценивались у пациентов с различными заболеваниями, которые сопровождались вторичным иммунодефицитом, в т. ч. с острыми и рецидивирующими инфекциями или аллергическими состояниями.

В 1996 г. азоксимера бромид начал применяться в Российской Федерации под торговым наименованием Полиоксидоний. Позднее он был зарегистрирован в странах СНГ (Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Молдова и Узбекистан), Грузии, Украине, Словакии и на Кубе. Полиоксидоний доступен в виде различных лекарственных форм, в т. ч. лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и местного применения, таблеток и суппозиториев вагинальных и ректальных. С 2002 г. в Словакии зарегистрирован Полиоксидоний в форме лиофилизата для приготовления раствора для инъекций для лечения взрослых пациентов с заболеваниями, сопровождающимися вторичным иммунодефицитом, в том числе при острых и рецидивирующих инфекциях, аллергии, септических состояниях, послеоперационных осложнениях и ятрогенных иммунодефицитах [14].

Полиоксидоний лиофилизат для приготовления раствора для инъекций хорошо переносится. Во время клинической разработки и пострегистрационного фармаконадзора не было отмечено проблем безопасности. В ряде опубликованных клинических исследований показано отсутствие нежелательных явлений (НЯ) у получающих Полиоксидоний пациентов с различными заболеваниями, например бронхиальной астмой [15–18], хроническим рецидивирующим герпесом [19], пневмонией [20], пиелонефритом [21], рецидивирующим урогенитальным хламидиозом [22, 23] и атопическим дерматитом [15]. С другой стороны, изучение острой и подострой токсичности у грызунов, а также хронической токсичности у собак выявило нефротоксические эффекты, которые наблюдались при применении азоксимера бромида в дозах, намного превышающих максимальную рекомендованную дозу для человека (МРДЧ). Нефротоксический эффект отмечен у собак после 40 ежедневных инъекций или спустя 3 мес. лечения в дозе 1 мг/кг (в 10 раз больше МРДЧ) и у крыс после 15 ежедневных инъекций в дозе 25 мг/кг (в 100 раз больше МРДЧ) (неопубликованные данные). Азоксимера бромид преимущественно экскретируется почками, что тоже указывает на потенциальный риск нефротоксичности.

Чтобы определить, представляет ли информация о безопасности из исследований на животных предмет беспокойства для людей, владелец свидетельства на регистрацию AC Medigroup s.r.o. (Братислава, Словацкая Республика) и производитель ООО «НПО Петровакс Фарм» (Москва, Российская Федерация) по своей инициативе провели неинвазивное пострегистрационное исследование безопасности (PASS). Цель исследования заключалась в сборе данных по безопасности Полиоксидония у пациентов, которым данный препарат назначался в повседневной клинической практике согласно инструкции по медицинскому применению. Особое внимание в исследовании уделяли симптомам потенциальных побочных эффектов со стороны почек и мочевыводящих путей.

Методы

PASS представляло собой локальное многоцентровое проспективное открытое неинвазивное неконтролируемое исследование, которое проводили иммунологи и аллергологи в 15 центрах Словакии. Данное исследование было одобрено Государственным институтом Словакии по контролю за лекарственными средствами и этическим комитетом Братиславского автономного региона. Все пациенты были обязаны дать письменное информированное согласие. Протокол и окончательный отчет об исследовании PASS поступили в электронный реестр пострегистрационных исследований Европейского союза (регистрационный номер ENCEPP/SDPP/12387).

Критерии включения в исследование были следующими: возраст от 18 лет, назначение Полиоксидония в соответствии с текущей инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата (т. е. для лечения заболеваний или состояний, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом: хронических рецидивирующих бактериальных инфекций, хронических рецидивирующих вирусных инфекций, острых бактериальных инфекций, острых вирусных инфекций, аллергических заболеваний, осложненных инфекцией). Критериями исключения из исследования были любые противопоказания к назначению Полиоксидония (например, повышенная чувствительность к азоксимеру бромиду или вспомогательным веществам Полиоксидония; беременность или кормление грудью; отсутствие надежной контрацепции у женщины, способной к деторождению);

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики

Показатель	n (%)
Пол, n (%)	
Мужчины	142 (28,3)
Женщины	360 (71,7)
Средний \pm SD возраст, лет	44,9 \pm 15,2
Показания к назначению Полиоксидония, n (%)	
Хроническая рецидивирующая бактериальная инфекция	194 (38,6)
Хроническая рецидивирующая вирусная инфекция	209 (41,6)
Острая бактериальная инфекция	18 (3,6)
Острая вирусная инфекция	23 (4,6)
Аллергическое заболевание со вторичным иммунодефицитом	58 (11,6)
Пациенты, ранее уже получавшие Полиоксидоний, n (%)	86 (17,1)
Степень воздействия Полиоксидония	
Число назначенных инъекций, n (%)	
5	159 (31,7)
10	342 (68,1)
Средняя \pm SD длительность терапии, дни	21,8 \pm 8,3
Среднее \pm SD число введенных доз	8,5 \pm 2,4
Средняя \pm SD общая доза, мг	50,6 \pm 14,4
SD — стандартное отклонение.	

назначение более 10 инъекций Полиоксидония на курс; любое клинически значимое заболевание, состояние или расстройство, которое могло бы помешать проведению исследования; участие в другом исследовании в то же самое время либо в последние 4 нед.

Все пациенты получали доступный в аптеках Полиоксидоний в виде лиофилизата 6 мг для приготовления раствора для инъекций в составе стандартной терапии. За каждым участником наблюдали в течение 1 курса терапии, который в зависимости от заболевания состоял из 5 или 10 инъекций (заболевание, которое послужило причиной назначения Полиоксидония, далее будет называться заболеванием, представляющим интерес). Таким образом, длительность исследования и число визитов конкретного пациента совпадали с визитами для получения инъекций Полиоксидония в медицинском учреждении. На 7-й \pm 1 день после последней инъекции (это время соответствует 5 периодам полувыведения азоксимера бромид) проводился контрольный опрос по телефону. Кроме того, если в течение 7 дней после последней инъекции Полиоксидония в рамках рутинной практики происходил любой визит к врачу (запланированный или незапланированный), также собирали информацию о НЯ.

Основная терапия заболевания, введение Полиоксидония, диагностические процедуры и обследование, а также расписание визитов оставались на усмотрение исследователей, согласно локальным стандартам и обычной клинической практике.

Полученная информация основана на медицинских показателях и регулярном опросе пациентов. В конце исследования врачей и пациентов просили оценить переносимость лечения, а также улучшение состояния.

Главными событиями, представляющими интерес, в настоящем исследовании были побочные эффекты со стороны почек и мочевыводящих путей. Перед исследователями была поставлена задача при подозрении возникновения побочных эффектов со стороны почек и мочевыводящих путей, опираясь на клинический опыт, провести наиболее полное диагностическое обследование и получить как можно более полную информацию с целью подтвердить или опровергнуть почечную недостаточность. Также был привлечен независимый эксперт, который анализировал данные, собранные о НЯ, предположительно связанных с почками, и принимал окончательное решение об отнесении их к НЯ, представляющим особый интерес. Прочие показатели безопасности включали НЯ, нежелательные лекарственные реакции (НЛР), общую оценку переносимости пациентами и врачами. НЯ было определено как любое неблагоприятное медицинское явление у пациента, которому вводили Полиоксидоний, необязательно имеющее причинную связь с таким лечением [24]. Любое НЯ, которое исследователь расценивал как связанное с лечением Полиоксидонием, считали НЛР. Оценка клинического результата подразумевала общую оценку состояния здоровья пациентами (шкала от 0 до 4 баллов: 0 — значительное ухудшение, 1 — некоторое ухудшение, 2 — без изменений, 3 — некоторое улучшение, 4 — значительное улучшение) и исследователями (шкала от 0 до 5 баллов: 0 — ухудшение, 1 — без заметного улучшения, 2 — слабое улучшение, 3 — умеренное улучшение, 4 — заметное улучшение, 5 — полное выздоровление).

Нежелательная лекарственная реакция	n (%)	Тяжесть
<i>Психические расстройства</i>		
Возбужденное состояние	1 (0,2 %)	Легкая
<i>Общие расстройства и реакции в месте введения</i>		
Утомляемость	1 (0,2 %)	Умеренная
Ощущение жара	2 (0,4 %)	Легкая
Лихорадка	3 (0,6 %)	Легкая
Астения	1 (0,2 %)	Легкая

Переносимость	Оценка врачей, n (%)	Оценка пациентов, n (%)
Очень хорошая	400 (79,7)	378 (75,3)
Хорошая	97 (19,3)	106 (21,1)
Умеренная	2 (0,4)	1 (0,2)
Плохая	1 (0,2)	1 (0,2)
Нет данных	2 (0,4)	16 (3,2)

Для анализа данных использовалась описательная статистика. Анализы выполняли с использованием IBM SPSS Statistics V22.

Результаты

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов

С июня 2016 г. по декабрь 2016 г. было набрано 502 пациента. 498 (99,2 %) из них завершили исследование. 4 (0,8 %) участника не завершили исследование: 2 пациента прервали участие из-за развития НЯ, 1 — выбыл из-под наблюдения и еще 1 — отозвал согласие. Исходные демографические и клинические характеристики изученной выборки приведены в табл. 1. Большинство пациентов были женщины, средний возраст составил 44,9 года. В большинстве случаев Полиоксидоний был назначен по причине рецидивирующей вирусной или бактериальной инфекции (см. табл. 1). Самой частой причиной для назначения Полиоксидония стали инфекции респираторного тракта.

Терапия препаратом Полиоксидоний

За время исследования средняя длительность терапии Полиоксидонием была $21,8 \pm 8,3$ дня (см. табл. 1). Количество введений варьировалось от 1 инъекции в сутки до 1 инъекции в неделю. 86 (17,1 %) пациентов в прошлом прошли хотя бы 1 курс терапии Полиоксидонием (от 1 до 10 курсов, в среднем $2,9 \pm 2,2$ курса).

Почти половина (42,6 %) пациентов принимала сопутствующие препараты, но только у 69 (13,7 %) из них это были препараты, направленные на лечение заболевания, представляющего интерес.

Переносимость

Полиоксидоний переносился очень хорошо. За все время исследования 19 (3,8 %) пациентов сообщили в общей сложности о 34 НЯ. Лишь 1 (0,1 %) пациент перенес 8 НЛР (табл. 2), ни одна из которых не была серьезной. Повышение температуры тела и возбужденное состояние перечислены в текущей инструкции по медицинскому применению препарата как очень редкие НЯ.

Побочных эффектов со стороны почек и мочевыводящих путей не было. В момент включения в исследование у 1 пациента было повышенное значение креатинина в сыворотке крови. Данный пациент получил полный курс лечения Полиоксидонием, а повторные лабораторные тесты не показали существенных отклонений в концентрациях креатинина в сыворотке крови.

В конце исследования как врачи, так и пациенты оценили переносимость Полиоксидония положительно. Так, переносимость Полиоксидония отнесли к категориям «хорошая» или «очень хорошая» 99 % исследователей и 96,4 % пациентов (табл. 3).

Таблица 4. Оценка общего улучшения к концу исследования врачами и пациентами, n (%)

	Все пациенты	Хроническая рецидивирующая бактериальная инфекция	Хроническая рецидивирующая вирусная инфекция	Острая бактериальная инфекция	Острая вирусная инфекция	Аллергическое заболевание со вторичным иммунодефицитом
Оценка врачей						
Полное выздоровление	131 (26,1)	52 (27,1)	68 (32,5)	2 (11,1)	1 (4,3)	8 (13,8)
Заметное улучшение	281 (56,0)	91 (47,4)	119 (56,9)	13 (72,2)	20 (87,0)	38 (65,5)
Умеренное улучшение	73 (14,5)	44 (22,9)	16 (7,7)	3 (16,7)	1 (4,3)	9 (15,5)
Слабое улучшение	11 (2,2)	4 (2,1)	3 (1,4)	0	1 (4,3)	3 (5,2)
Без заметного улучшения	4 (0,8)	1 (0,5)	3 (1,4)	0	0	0
Оценка пациентов						
Значительное улучшение	180 (35,9)	71 (37,4)	83 (40,5)	7 (38,9)	6 (27,3)	13 (22,8)
Некоторое улучшение	304 (60,6)	115 (60,5)	118 (57,6)	11 (61,1)	16 (72,7)	44 (77,2)
Без изменений	5 (1,0)	4 (2,1)	1 (0,5)	0	0	0
Некоторое ухудшение	2 (0,4)	0	2 (1,0)	0	0	0
Значительное ухудшение	1 (0,2)	0	1 (0,5)	0	0	0

Клиническая эффективность

По мнению специалистов, полное выздоровление наступило у 26,1 % пациентов, значительное улучшение — у 56 %. Пациенты тоже оценивали свое улучшение весьма позитивно: более 90 % из них сообщили об улучшении. Анализ общего улучшения, основанный на клинических показателях, говорит о том, что число субъектов с врачебной оценкой «полное выздоровление» было меньше среди пациентов, страдавших острыми инфекциями или аллергическими заболеваниями со вторичным иммунодефицитом, чем среди лиц с хроническими инфекциями (табл. 4).

У четверти (24,9 %) пациентов на момент назначения Полиоксидония наблюдались симптомы заболевания, представляющего интерес. Симптомы были самыми разнообразными, чаще всего сообщалось о кашле (5,4 %), боли в ротоглотке (2,2 %) и утомляемости (2,6 %). За время исследования 155 (45,2 %) из 343 зарегистрированных симптомов разрешились, 186 (54,2 %) — ослабли и лишь 2 (0,6 %) — усилились.

Обсуждение

В настоящем исследовании оценивалась безопасность Полиоксидония в виде лиофилизата 6 мг для приготовления раствора для инъекций; особый акцент был сделан на потенциальных побочных эффектах со стороны почек и мочевыводящих путей. В целом Полиоксидоний хорошо переносился гетерогенной группой пациентов, получавших лечение согласно показаниям, зарегистрированным в инструкции по медицинскому применению: более 95 % и врачей, и пациентов оценили переносимость терапии как «хорошую» или «очень хорошую». У пациентов, принимавших участие в исследовании, побочные эффекты со стороны почек и мочевыводящих путей отсутствовали, на основании чего, можно сделать предположение, что наблюдаемые в исследованиях на животных побочные эффекты со стороны почек и мочевыводящих путей отсутствуют у людей, принимающих Полиоксидоний в терапевтических дозах. Только 1 (0,1 %) пациент испытал 8 НЛР (возбужденное состояние, ощущение жара [$n = 2$], лихорадку [$n = 3$], утомляемость и астению), большинство из которых были легкой степени.

Данные, полученные в настоящем исследовании, дополнительно подтверждают благоприятный профиль безопасности Полиоксидония. В клинических исследованиях Полиоксидоний в форме лиофилизата для приготовления раствора для инъекций хорошо переносился. Существует всего лишь несколько сообщений о болезненных инъекциях или боли в месте введения. Покраснение кожи, уплотнение в месте введения, легкое повышение температуры тела, возбужденное состояние и тремор в первые часы после введения — это нежелательные эффекты, перечисленные в текущей инструкции к препарату. В настоящем исследовании отмечены единичные, ранее не упомянутые НЛР (утомляемость, астения и ощущение жара). Следует, однако, заметить, что все эти НЛР возникли у 1 пациента; следовательно, чтобы сделать окончательные выводы о причинно-следственной связи этих реакций, необходим дополнительный мониторинг.

Поскольку участвующим в исследовании пациентам Полиоксидоний назначался по поводу различных заболеваний, невозможно оценить его эффективность по объективным показателям. Что касается субъективных

показателей, то общее улучшение оценивалось высоко. По мнению исследователей, полное выздоровление или заметное улучшение наступили у 82 % пациентов. Пациенты оценивали улучшение тоже весьма положительно: более 90 % участников сообщили об улучшении. На момент включения в исследование было зарегистрировано 343 разнообразных симптома, почти все (99 %) из которых за время исследования исчезли или ослабли.

Данное исследование имеет определенные ограничения, влияющие на интерпретацию результатов. Были приняты определенные усилия, чтобы изучаемые пациенты соответствовали исходной популяции (т. е. целевым пациентам для терапии Полиоксидонием) в Словакии. Большинству (80 %) участников Полиоксидоний был назначен для лечения хронических рецидивирующих бактериальных или вирусных инфекций. У остальных пациентов имелись острые бактериальные или вирусные инфекции, либо аллергические заболевания, осложненные рецидивирующей бактериальной, грибковой или вирусной инфекцией. Данных по назначению Полиоксидония в соответствии с различными показаниями к применению в Словакии нет, следовательно, неизвестно, является ли изученная популяция репрезентативной для целевой популяции пациентов. Следует заметить, что Полиоксидоний также зарегистрирован для лечения септических состояний, послеоперационных осложнений и ятрогенного иммунодефицита [14]. Подобные пациенты не рассматривались для включения в настоящее исследование из-за потенциально тяжелого состояния и необходимости проведения политерапии.

Из-за относительно небольшого числа пациентов с острыми бактериальными или вирусными инфекциями, а также аллергическими заболеваниями, сопровождающимися осложненными инфекциями, неизвестно, можно ли распространить результаты нашего исследования на пациентов, получающих Полиоксидоний по терапевтическим показаниям, отличным от хронических рецидивирующих инфекций. Кроме того, за участниками наблюдали в течение 1 курса терапии Полиоксидонием и лишь 17 % пациентов в анамнезе получали Полиоксидоний ранее, поэтому результаты, полученные в настоящем исследовании, нельзя распространить на длительное или повторное лечение этим препаратом.

Поскольку в изученной выборке отсутствовали пациенты с диагнозом почечной недостаточности, невозможно сделать заключение о безопасности Полиоксидония у больных с нарушениями функций почек. Однако стоит отметить, что у единственного участника с повышенным на момент включения в исследование уровнем креатинина в сыворотке крови функция почек не ухудшилась.

Заключение

Исследование PASS подтвердило отличный профиль переносимости Полиоксидония 6 мг в виде лиофилизата для приготовления раствора для инъекций. При использовании согласно инструкции по медицинскому применению Полиоксидоний хорошо переносился гетерогенной популяцией пациентов, большинство из которых имели хронические рецидивирующие бактериальные или вирусные инфекции. В этом исследовании PASS, специально спланированном для выявления потенциального риска развития побочных эффектов со стороны почек и мочевыводящих путей, не сообщалось о НЯ со стороны почек и мочевыводящих путей. Следовательно, риск нефротоксичности, наблюдавшейся в исследованиях на животных, не подтвердился у пациентов, получавших непродолжительный курс терапии Полиоксидонием.

Основные положения

- Пострегистрационное исследование безопасности оценивало безопасность Полиоксидония 6 мг в виде лиофилизата для приготовления раствора для инъекций; особое внимание уделялось симптомам потенциальных побочных эффектов со стороны почек и мочевыводящих путей.
- В общей сложности за 502 пациентами, получавшими Полиоксидоний как часть повседневной медицинской помощи, наблюдали в течение 1 курса терапии, который состоял из 5 или 10 инъекций.
- Полиоксидоний хорошо переносился: более 95 % исследователей и пациентов оценили переносимость терапии как хорошую или очень хорошую.
- Только 1 (0,1 %) пациент испытал 8 НЛР: возбужденное состояние, утомляемость, ощущение жара ($n = 2$), лихорадку ($n = 3$) и астению.
- НЛР со стороны почек и мочевыводящих путей или серьезных НЛР не было.
- По мнению исследователей, полное выздоровление или заметное улучшение состояния во время курса лечения Полиоксидонием наблюдались у 82 % пациентов.

Благодарности

Авторы благодарят словацких врачей, набравших пациентов и собиравших данных для этого исследования: S Rafac, A Smieskova, S Pauerova, B Spisak, E Lapsanska, M Staskova, L Zollerova, J Milko, D Safcakova, D Sirolova, T Kralova, K Neczliova, J Barok, L Kudlackovaand, M Bugarova.

Конфликты интересов

Настоящее исследование полностью профинансировано НПО «Петровакс Фарм» (Москва, Российская Федерация). N Chirun — штатный сотрудник ООО «НПО Петровакс Фарм». Авторы не имеют других релевантных связей или финансовых отношений, за исключением раскрытых, с любой организацией или субъектом, имеющими финансовую заинтересованность либо финансовый конфликт с предметом или материалами, обсуждаемыми в настоящей рукописи. Помощь в написании данной статьи не оказывалась.

Литература

- 1 Snelgrove R, Williams A, Thorpe C, Hussell T. Manipulation of immunity to and pathology of respiratory infections. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2, 413–426 (2004).
- 2 Masihi KN. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 14, 181–91 (2000).
- 3 Campoli-Richards DM, Sorkin EM, Heel RC. Inosine pranobex. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 32, 383–424 (1986).
- 4 Riboldi P, Gerosa M, Meroni PL. Pidotimod: a reappraisal. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 22, 255–262 (2009).
- 5 Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc. Biol. Sci.* 282, 20 143 085 (2015).
- 6 Gunther G, Dreger B. Post-marketing observational study on 5 % intravenous immunoglobulin therapy in patients with secondary immunodeficiency and recurrent serious bacterial infections. *Microbiol. Immunol.* 57, 527–535 (2013).
- 7 Giovannini M, Salvini F, Riva E. Bacterial extracts as immunomodulators for the prevention of recurrent respiratory infections in children. *J. Med. Microb. Diagn.* 3, 136 (2014).
- 8 Hudson JB. Applications of the phytomedicine *Echinacea purpurea* (Purple Coneflower) in infectious diseases. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012, 769 896 (2012).
- 9 Chini L, Monteferrario E, Graziani S, Moschese V. Novel treatments of asthma and allergic diseases. *Paediatr. Respir. Rev.* 15, 355–362 (2014).
- 10 Nguyen TH, Casale TB. Immune modulation for treatment of allergic disease. *Immunol. Rev.* 242, 258–271 (2011).
- 11 Dyakonova VA, Burakov VV, Sharonov BV, Pinegin BV. [Investigation of cellular and molecular mechanisms of interaction between immunomodulator Polyoxidonium and human immune system cells]. *Immunology* 3, 145–152 (2004). [In Russian].
- 12 Dyakonova VA, Dambaeva SV, Pinegin BV, Khaitov RM. Study of interaction between the Polyoxidonium immunomodulatory and the human immune system cells. *Int. Immunopharmacol.* 4, 1615–1623 (2004).
- 13 Dambaeva SV, Mazurov DV, Golubeva NM, Dyakonova VA, Pinegin BV, Khaitov RM. The effect of Polyoxidonium on the phagocytic activity of human peripheral blood leukocytes. *Centr. Eur. J. Immunol.* 28, 47–53 (2003).
- 14 Polyoxidonium 6 mg summary of product characteristics (2013). www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-database-registrovaných-liekov?page_id=242
- 15 Luss LV, Mikheeva GN, Tuzlukova EB, Tsarev SV. Коррекция Полиоксидонием вторичной иммунной недостаточности при аллергических заболеваниях [The secondary immunodeficiency correction in allergic diseases with Polyoxidonium]. *Терра Медики.* 3, 20–21 (2001).
- 16 Kuznesova NI, Balabolkin II. Применение Полиоксидония при бронхиальной астме у детей [The use of Polyoxidonium in bronchial asthma in children]. *Иммунология.* 5, 293–295 (2003).
- 17 Latysheva TV, Romanova OV. Применение Полиоксидония в комплексной терапии больных с тяжелой формой бронхиальной астмы [The use of Polyoxidonium in the treatment of patients with severe asthma]. *Иммунология.* 6, 372–376 (2004).
- 18 Shogenova MS. Методические подходы к повышению АСИТ у больных с бронхиальной астмой [Methodological approaches to improve allergen-specific immunotherapy in patients with bronchial asthma]. *Лечащий Врач.* 4, 3–9 (2005).
- 19 Shulzhenko AE. Иммуномодулятор Полиоксидоний — новое направление в лечении HSV-2 инфекции при ее резистентности к ациклическим нуклеозидам [The immunomodulator Polyoxidonium — a new approach to treatment of HSV-2 infection in its resistance to acyclic nucleosides]. *Иммунология.* 5, 29–32 (2000).
- 20 Пек JJ, Galanina AV, Zajceva GA. Эффективность Полиоксидония при тяжелом течении пневмонии у детей раннего возраста [Efficacy of Polyoxidonium in severe pneumonia in young children]. *Терра Медики.* 3, 12–14 (2003).

- 21 Kazeko NI, Zhmurov VA, Borovskij AA *et al.* Применение Полиоксидония в лечении калькулезного пиелонефрита [The use of Polyoxidonium in the treatment of calculous pyelonephritis]. *Урология*. 2, 1–4 (2006).
- 22 Gomberg MA, Soloviev AM, Chernousov AD. Обоснование иммунотерапии при лечении рецидивирующего генитального хламидиоза [Rationale for immunotherapy of recurrent genitourinary chlamydia infection]. *Инфекции Передающиеся Половым Путем*. 2, 30–35 (2000).
- 23 Kulagin VI, Batkaev EA, Ponomarev VA, Saparenko MV, Rjumin DV. Лечение урогенитального хламидиоза сочетанием антибиотика и иммуномодулятора «Полиоксидоний» (многоцентровое исследование) [Treatment of urogenital chlamydiosis with combination of antibiotics and immunomodulator Polyoxidonium (a multicenter study)]. *Вестник Последипломного Медицинского Образования*. 3, 21–23 (2001).
- 24 International conference on harmonisation, guideline for good clinical practice. CPMP/ICH/135/95.