



УКРАЇНА

(19) UA (11) 47097 (13) U
(51) МПК (2009)
A61F 9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЕПІТЕЛІАЛЬНІ ПУХЛИНИ СЛІЗНОЇ ЗАЛОЗИ ІМУНОКОРИГУЮЧИМ ПРЕПАРАТОМ АМІКСИН

1

2

(21) u200909530

(22) 17.09.2009

(24) 11.01.2010

(46) 11.01.2010, Бюл.№ 1, 2010 р.

(72) ПОЛЯКОВА СВІТЛАНА ІВАНІВНА, ВЕЛИЧКО
ЛЮДМИЛА МИКОЛАЇВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОЧНИХ
ХВОРОБ І ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ ІМ. В.П. ФІЛАТОВА
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

(57) Спосіб лікування хворих на епітеліальні пухлини слізної залози, що полягає у проведенні хіру-

ргічного лікування при доброякісних пухлинах та хірургічного і променевого лікування при злоякісних пухлинах, який відрізняється тим, що хворий приймає перорально препарат аміксин у дозі 125 мг на добу два дні поспіль на тиждень протягом п'яти тижнів, на один курс лікування доза складає 1,25 г, протягом року проводиться шість курсів з місячною перервою під контрольним аналізом імунного статусу крові, повна терапевтична та профілактична доза складає 7,5 г на рік.

Корисна модель належить до медицини, конкретно до офтальмоонкології, і може бути використана для підвищення ефективності лікування хворих на новоутворення слізної залози.

Епітеліальні пухлини слізної залози як доброякісні (плеоморфна аденома), так і злоякісні (рак у плеоморфній аденомі, аденокарцинома, аденокістозна карцинома) схильні до рецидивів та метастазів. За даними літератури рецидиви та метастази цих пухлин розвиваються от 26 до 61 % випадків в перші три роки після лікування. Строки появи рецидивів плеоморфної аденоми коливаються від 3 до 45 років [А.Ф. Бровкіна, 2002, 2008; С.И. Полякова, 1988]. Переродження доброякісної пухлини (плеоморфна аденома) у різні форми раку, аденокарциному, аденокістозний рак відбувається від 16,4 до 57,1 % випадків [А.Ф. Бровкіна, 2002, 2008; С.И. Полякова, 1988; Chuo Ni et al., 1982; Rose Geoffrey E., Wright J.E., 1992]. Смерть від дисемінації пухлинного процесу більшість авторів відзначають у 50 % випадків [А.Ф. Бровкіна, 2002, 2008; С.И. Полякова, 1988; Chuo Ni et al., 1982; Esmaeli B. et al, 2006; Hartwick R.W. et al, 1990; Henderson J, 1994; Rose Geoffrey E., Wright J.E., 1992; Rosenbaum P. et al, 1995].

Не дивлячись на цей фактор, лікування пухлин слізної залози залишається у більшості випадків тільки хірургічним. Деякі автори приміняють при наявності злоякісної пухлини променеву терапію, але питання про її ефективність при пухлинах слізної залози залишається дискусійним.

В літературі відсутні відомості про участь імунної системи організму хворого у розвитку пухлин-

ного процесу у слізній залозі та необхідність імунотерапії.

Разом з цим, на цей час в офтальмоонкології для підвищення клітинного та гуморального імунітетів, протипухлинної резистентності організму використовуються інтерферони, зокрема, у хворих на увеальну меланому (А.П. Малецький, Терентьєва Л.С., Величко Л.Н., 1996). Інтерферони використовують також і при лікуванні пухлинних процесів іншої локалізації в організмі людини. Однак, даних про використання інтерферонів у хворих на пухлини слізної залози в літературі ми не зустріли.

Відомо, що одну з головних ролей в імунітеті грають інтерферони. Інтерферони являються цитокинами, які володіють антивірусною, імуномодуючою і протипухлинною активністю, що дозволяє віднести їх до поліфункціональних біорегуляторів широкого спектра дії (Ф.И. Ершов, Н.П. Чижов, 1984).

Інтерферони - це група низькомолекулярних пептидів, відкритих А. Азексом і Ш. Линденманном у 1957 році, які синтезуються у процесі захисної реакції організму лейкоцитами, лімфоцитами і епітеліальними клітинами, макрофагами і фібробластами у відповідь на чужорідну інформацію, антигенну чи мітогенну дію.

Дія інтерферона на пухлину багатопланова. Він має пряму цитотоксичну дію або гальмує проліферацію пухлинних клітин, а також, посилює цитолітичну активність натуральних клітин-кілерів (НК-клітин), туморінфільтруючих лімфоцитів і моноцитів, приймає участь у регуляції різних реакцій природного та отриманого імунітетів, підвищує

UA (19) 47097 (11) 47097 (13) U

імунну протипухлинну резистентність організму. Він може також підвищувати імуногенність злویк-них клітин, змінюючи експресію на їх поверхні антигенів головного комплексу гістосумісності і специфічних пухлинних антигенів.

Слід відмітити, що інтерферони на сучасному етапі розвитку імунології є пока єдиним у достатній мірі дослідженим регулятором клітинного поділу, виконуючи при цьому функцію його інгібітора. Він гальмує проліферацію нормальних клітин - фібробластів, гемопоетичних клітин.

Медичні препарати інтерферону, які існують і використовуються в клінічній практиці, поділяються на α , β -, γ -, а за технологією отримання - на природні і рекомбінантні.

З імунологічної точки зору препарати інтерферону можливо розглядати, насамперед, як імуномодулятори, які впливають на процеси диференціації, рекрутування, а також функціональну активність ефektorних клітин імунної системи, і, насамперед Т-лімфоцитів і моноцитів/макрофагів. Під дією інтерферона підвищується ефективність імунного впізнавання антигена, та посилюються фагоцитарна і цитолітична функції, які направлені на елімінацію побудника чи антигенно змінних клітин.

Новою та перспективною групою препаратів являються індуктори інтерферону, які представляють різномірну групу високо- і низькомолекулярних природних і синтетичних з'єднань, які об'єднують властивостями викликати утворення інтерферону. Індуктори інтерферона мають здібність до антитуморогенних, протівірусних, імуномодулюючих та інших характерних для інтерферона дій.

У цей час інтерферон і його індуктори (останні являються інтерфероногенами і імуномодуляторами одночасно) можливо розглядати як найбільш універсальні засоби неспецифічної терапії і профілактики захворювань пухлинної і вірусної етіології.

Вітчизняний препарат Аміксин відноситься до низькомолекулярних синтетичних з'єднань класа флуоренів і є першим пероральним індуктором ендогенного інтерферона.

Фармакокінетичні дослідження Аміксина показали його швидке надходження у кров, широке розповсюдження в органах, тканинах і біологічних рідинках організму, низький зв'язок з білками, сприяє утворенню макромолекулярних комплексів Аміксин з ДНК і полінуклеотидами.

Доклінічні спроби препарату показали відсутність мутагенної, тератогенної, ембріотоксичної, канцерогенної та другої токсичної дії препарату.

Аміксин сумісний з традиційними терапевтичними засобами-антибіотиками, вітамінами, протівірусними та іншими імунними препаратами.

Будучи поліклональним стимулятором, аміксин викликає синтез інтерферонів 1 і 11 типів у Т-лімфоцитах, ентероцитах тенеси, гепатоцитах, гранулоцитах.

Важливою особливістю аміксину являється те, що він проникає скрізь гематоенцефалічний бар'єр, що пояснює його здатність індукувати інтерферон в клітинах мозку. Динаміка появи інтерферона після введення аміксина

характеризується відповідною послідовністю: тенеси (через 4-6 годин) - кров і печінка (24 години) - інші органи (легені, селезінка, мозок) та тканини (48 годин).

Великою перевагою аміксина є тривала циркуляція (до 8 тижнів) терапевтичної концентрації інтерферона (50-100 од./мл) після вживання препарату по одній таблетці на тиждень впродовж 2-х місяців.

За інтенсивністю та тривалістю дії аміксин проявляє найкращі якості індукторів: «продукція» пізнього інтерферона, час максимальної відповіді 10-18 годин.

Індукція інтерферона відбувається без допоміжних клітин, що доказано в експериментах з чистою культурою, зокрема - Т клітин (С.А. Андронати, 2003).

Аміксин використовують у лікуванні вірусних інфекцій, гепатитів А, В, С, В, розсіяного склерозу, вірусних папіломатозів, ерозій шийки матки.

В загальній онкології у 1974 р. аміксин, а вірніше його аналог тілорон, був апробований у хворих на четверту стадію рака курсовою дозою 189 г впродовж трьох тижнів, але результату не було отримано [Adamson R.H., 1971; Weiss J.N., Weinberg R.S., Regelson W., 1980]. Як було показано і доказано пізніше це було пов'язано з тим, що американські дослідники застосовували дози, які у 150 разів перевищували визначені пізніше оптимальні - 1,25 г на місяць [Ершов Ф.И., Чижов Н.П., Тазулахова Э.Б., 1993; Співак М.Я., Каролов О.В., Жолобок Н.М. и др., 2003; Bacherikov V.A., Chou T.C., Dong H.J. et al, 2004; Denny W.A., 2004 та інш.].

Відомо використання аміксину для лікування хворих на вірусний гепатит С [Ф.И. Ершов, 1998]. Однак, описана схема використовується при іншій патології і не використовувалась для лікування онкологічних хворих.

Завданням корисної моделі є досягнення підвищення протипухлинної резистентності організму хворого на пухлину слізної залози в процесі хірургічного та променевого лікування та профілактика можливих рецидивів пухлини.

Внесені в пропонований об'єкт зміни полягають у тім, що препарат Аміксин використовується, як імуномодулятор і профілактичний засіб розвитку рецидивів у хворих на епітеліальні пухлини слізної залози після хірургічного лікування та в процесі проведення променевої терапії в більш менших дозах ніж він використовувався раніше в онкології.

Технічний результат, що може бути отриманий при здійсненні корисної моделі, полягає в запобіганні розвитку рецидивів як злویк-них, так і доброякісних епітеліальних пухлин слізної залози в результаті можливості підвищення клітинного та гуморального імунітетів та протипухлинної резистентності організму хворого на епітеліальну пухлину слізної залози.

Поставлене завдання вирішується тим, що препарат Аміксин індукує вироблення в організмі хворого власного інтерферона, який володіє комплексним впливом на різні ланки імунітету, які приймають участь у канцерогенезі епітеліальних

пухлин слізної залози, зокрема впливає на активність Т-клітин, NK-клітин та апоптоз.

Практична реалізація цього способу можлива в умовах як стаціонару, так і амбулаторно.

Причинно-наслідкові зв'язки:

Причина	Наслідок
Аміксин, який приймається перорально	дозволяє забезпечити підвищення показників клітинного та гуморального імунітетів, протипухлинної резистентності організму у хворих на новоутворення слізної залози, та запобігти розвитку рецидивів пухлин.

Переваги розробки прийому препарату Аміксин у хворих як на злоякісні, так і доброякісні епітеліальні пухлини слізної залози після хірургічного втручання та в процесі променевої терапії полягають в досягненні можливості підвищення ефективності лікування хворих на пухлину слізної залози шляхом запобігання розвитку рецидивів пухлини за рахунок підвищення клітинного та гуморального імунітету та протипухлинної резистентності організму хворого на основі індукції в організмі хворого власного інтерферона.

Таким чином, як видно із проведеного аналізу, кінцева мета корисної моделі забезпечується сукупністю істотних відмінних ознак.

Опис запропонованої нами схеми та доз прийому препарату Аміксин: приймається перорально у дозі 125 мг на добу два дні поспіль на тиждень протягом п'яти тижнів, на один курс лікування доза складає 1,25 г. Протягом року проводиться шість

курсів з місячною перервою під контрольним аналізом імунного статусу крові. Повна терапевтична та профілактична доза складає 7,5 г на рік.

Клінічні випробування проводилися у відділенні мікрохірургічного лікування новоутворень органа зору ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова АМН України».

Усього під спостереженням перебувало 22 пацієнта. Строки спостереження від одного до восьми років.

Таким чином, проведене лікування дозволило підвищити клітинний та гуморальний імунітет у хворих на новоутворення слізної залози за рахунок нормалізації таких імунних показників як CD3, CD4/CD8, CD 16, CD 95, та зменшити розвиток рецидивів епітеліальних пухлин слізної залози на 21,6 % і особливо ранніх рецидивів (перший рік спостереження) на 12,2 %.