



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 50988

(13) A

(51) B A61K45/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ІМУНОТЕРАПІЇ ГЛІОМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

1

2

(21) 2001117576

(22) 06 11 2001

(24) 15 11 2002

(46) 15 11 2002, Бюл. №11, 2002 р.

(72) Лісяний Микола Іванович, Гнедкова Ірина
Олександрівна, Главацький Олександр Якович,
Розуменко Володимир Давидович, Любич Лариса
Дмитрівна, Скитяк Світлана Анатоліївна(73) ІНСТИТУТ НЕЙРОХІРУРГІЇ ІМ АКАД. А. П.
РОМОДАНОВА АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК
УКРАЇНИ

(57) Спосіб імунотерапії гліом головного мозку, що включає використання імунотропічних засобів у складі хіміотерапії, який відрізняється тим, що як імунотропічний препарат використовують низькомолекулярний індуктор інтерферону- α , за умови, що процентний вміст лімфоцитів у периферичній крові хворого до лікування становить не менше 21%.

Винахід належить до медицини, а саме, до онкології та стосується лікування внутрішньомозкових гліом.

Інтерферони (ІФ) широко використовуються у складі комбінованого лікування злоякісних пухлин. Так, використання рекомбінантного препарату ІФН- α людини – роферона А – було ефективним у 49,6% хворих, що лікувалися як у режимі монотерапії, так і у поєднанні з 5-фторурацилом. Отримано 12% повних та 14% часткових ремісій, стабілізації хвороби було досягнуто у 25,2% хворих [1,2,3]. В експериментах *in vivo* було показано, що ІФ посилює цитотоксичну дію ряду протипухлинних препаратів. Встановлено, що початковий стан імунологічного статусу у цих хворих має більш суттєве значення для клінічного ефекту інтерферону, ніж зміни його показників під час лікування. Нормальний або підвищений вміст Т-лімфоцитів, які експресують CD25⁺, CD38⁺, HLADR, а також нормальний або підвищений рівень природних кілерів є найбільш характерними для хворих з позитивним клінічним ефектом у відповідь на інтерферонотерапію [4].

На даний час в нейрохірургічних клініках світу використовуються різноманітні біологічні препарати інтерферонів. В 20 клініках Японії в комплексній програмі була вивчена, для лейкоцитарного (ІФ- α) і фібробластного (ІФ- β) інтерферону при лікуванні нейроонкологічних хворих. Було встановлено, що після введення ІФ- α 35 хворим на гліому змінювався фенотип лімфоцитів периферичної крові че-

рез 24 години після внутрішньовенного введення ІФ- α спостерігалось зниження супресорних лімфоцитів (CD4⁺Leu8⁺) та підвищувалась кількість лімфоцитів хелперного фенотипу (CD4⁺Leu3⁺). Nakamura et al. (1989) представили результати лікування 35 хворих на гліобластому, яким в післяопераційному періоді після видалення пухлини CO₂-лазером в ложе пухлини вводили 1·10⁶ од. ІФ- α двічі на тиждень протягом 8 тижнів. Автори відмітили зростання виживання хворих, порівняно з традиційними методами лікування [6].

Інтерферони, що використовуються у даний час, застосовуються у високих дозах (30млн од. на курс), що з одного боку пов'язано з побічними ефектами (гіпертермія, набряк, головний біль), а з іншого, – із значними економічними затратами, а також необхідністю парентерального використання препарату.

Завданням винаходу є створення способу імунотерапії у складі комбінованого лікування нейроонкологічних хворих, який не мав би побічних впливів біологічних препаратів, вводився б перорально та мав ендogenous імунотропічний ефект. Поставлене завдання було вирішено за рахунок того, що у способі імунотерапії внутрішньомозкових гліом, який включає використання імунотропічних засобів у складі хіміотерапії, в якості імунотропічного препарату використовують новий низькомолекулярний індуктор ІФ – "аміксін", за умови, що процентний вміст лімфоцитів в периферичній крові хворого до лікування становить не

(13) A

(11) 50988

(19) UA

менше 21%

Спосіб імунотерапії виконується наступним чином: препарат аміксін вводиться перорально в дозі 250мг (2 таблетки протягом 2-х днів), а потім кожні 48 годин (6 таблеток -1500мг на один курс) "Аміксін" – являє собою 2,7 – біс [2-(диетаміно) етоксі] флуорена дигідрохлорид, дозволений до медичного використання Фармакологічним комітетом Мінздравмедпрому (Протокол №13 від 8.09.1994). Спрямованість лікувальної дії препарату «аміксін» зумовлена клінічно підтвердженим широким спектром противірусної дії та його коригуючою дією на систему ІФ у людей.

Імунотерапія аміксіном проводилась у складі комбінованого лікування нейроонкологічних хворих на гліоми ІІІ-ІV ступеня анаплазії. В дослідження було включено 8 хворих на анапластичні астроцитомы (гліоми ІІІ ступеня анаплазії) та 4 хворих на гліобластому (гліоми ІV ступеня анаплазії). Курс аміксіну був проведений у більшості хворих у складі комбінованого лікування нуклеоплатом (внутрішньовенно або місцево – в резервуар Омая). До та після імунотерапії проводились комплексні імунологічні дослідження, що включали визначення функціональної активності лімфоцитів, інтерфероновий статус (Табл. 1). Було встановлено, що аміксін неоднозначно впливав на функціональний стан імунокомпетентних клітин та на клінічний стан нейроонкологічних хворих. При несприятливому клінічному перебігу онкологічного процесу (при злоякісних пухлинах головного мозку) аміксін не впливав на показники продукції інтерферону-γ та функціональну активність Т-лімфоцитів. У деяких хворих продукція інтерферону-γ активітованими лімфоцитами знижувалась у три рази, однак, майже в два рази збільшувалась продукція інтерферону-α (Табл. 2).

Використання аміксіну у складі комбінованого лікування нейроонкологічних хворих супроводжувалось наступними змінами імунологічних показників: збільшенням процентного вмісту периферичних лімфоцитів з тенденцією до зниження проліферативної активності Т-хелперів І та збільшення проліферативної відповіді Т-хелперів ІІ, зростанням продукції інтерферону-α, відсутністю змін або зниженням продукції інтерферону-γ та ФНП-α, збільшенням вмісту лімфоцитів-кілерів (СО16⁺) (табл. 3).

Таким чином, була відмічена імунокоригуюча дія аміксіну на імунну систему нейроонкологічних

хворих, що полягає в зниженні показників, які відображають активність запальних реакцій (інтерферон-γ, ФНП-α), що може бути пов'язано з використанням препарату на фоні хіміотерапії нуклеоплатом, а також у збільшенні значень деяких показників, що відповідають за протипухлинний імунітет вмісту клітин-кілерів CD16⁺, функціональної активності Т-хелперів ІІ (відповідь на митоген лаконоса).

Використання аміксіну на фоні хіміотерапії нуклеоплатом покращувало переносимість хіміотерапії, покращувало стан імунної системи, що проявлялося в інтенсифікації деяких функцій імунної системи, які відповідають за протипухлинний імунітет. В групі хворих, які отримували аміксін у складі комбінованого лікування, було відмічено покращання якості життя, збільшення тривалості післяопераційної ремісії.

У зв'язку з цим аміксін може використовуватися для імунотерапії у складі комбінованого лікування нейроонкологічних хворих.

Література

1. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак – Киев, "Диа" – 2000 – 224 с.
2. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины, биологические и противоопухолевые свойства – Киев: Наукова думка, 1998 – 315 с.
3. Ершов Ф.И., Григорян С.С., Готовцева Е.М./Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии – М. 1996 – С.135-146.
4. Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Джаммадзе Н.Т. и др. Интерферонотерапия при раке. Некоторые аспекты механизмов действия //Аллергология и иммунология – 2001 – Т.2, N.2 – С.12.
5. Волегов А.И., Клевцов В.А., Смирнов В.М. Эффект торможения химического канцерогенеза при использовании низкоэнергетического лазерного излучения в сочетании с интерфероном// Вопросы онкологии – 2001 – Т.47, N1 – С.73-77.
6. Barba D., Saris S.C., Holder C. et al. Intratumoral LAK cell and IL-2 therapy of human glioma //J Neurosurgery – 1989 – V.70, N2 – P.175-182.
7. Nakamura H., Shitara H., Wada T. Local adoptive immunotherapy for malignant brain tumor//9th Inter Cong Neurol Surg – New Delhi, India, 1989 – P.23.

Таблиця 1

Функціональна активність лімфоцитів нейроонкологічних хворих до та після комбінованого лікування, який включає імунотерапію препаратом "аміксін"

Строки лікування	Проліферативна активність лімфоцитів на митогени			Супресорна активність (індометацинчутлива)
	ФГА%	PWA%	Декстран %	
До лікування n=12	40,2±2,5*	17,0±2,4*	55,0±4,5	1,5±0,11
Після лікування	35,0±0,5*	23,2±2,2*	49,6±4,1	1,3±0,9
Донори n=25	55,5±4,5	30,0±2,5	35,0±3,4	1,2±0,11

* – достовірність відмінностей між показниками до та після лікування аміксіном P<0,01

Таблиця 2

Продукція лімфокінів імункомпетентними клітинами периферичної крові
нейроонкологічних хворих до та після імунотерапії препаратом "аміксін"

Строки лікування	Кількість лейкоцитів	Кількість лім- фоцитів	Продукція лімфокінів			
			ІЛ2 (МО/мл)	ІФН γ (пг/мл)	ІФН α (μ е)	ІФН α (пг/мл)
До лікування	5,6 \pm 1,1	21,4 \pm 1,9	2,2 \pm 1,5	222,7 \pm 75,5*	8,0 \pm 3,5*	267,5 \pm 24,5*
Після лікування	7,5 \pm 0,9	33,0 \pm 5,6	1,6 \pm 1,1	75,5 \pm 20,9*	16,0 \pm 2,4*	168,3 \pm 11,5*
Донори	7,5 \pm 0,5	30,0 \pm 2,5	3,5 \pm 1,5	50,5 \pm 4,5	4,5 \pm 1,5	35,0 \pm 7,5

* – достовірність відмінностей між показниками до та після лікування аміксіном $P < 0,01$

Таблиця 3

Субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові
нейроонкологічних хворих до та після імунотерапії препаратом "аміксін"

Строки лікуван- ня	Вміст лімфоцитів визначеного фенотипу в %						
	CD3	CD4	CD8	CD4/8	CD19	CD16*	CD95
До лікування	59,0 \pm 3,4	28,7 \pm 4,5	33,0 \pm 5,4	0,94 \pm 0,11	11,3 \pm 2,4	11,8 \pm 2,9*	8,8 \pm 1,2
Після лікування	62,0 \pm 4,5	33,3 \pm 3,5	25,5 \pm 2,7	1,15 \pm 0,55	9,9 \pm 1,1	23,8 \pm 1,5*	7,6 \pm 2,5
Донори	58,0 \pm 4,5	31,0 \pm 3,5	25,0 \pm 1,9	1,8 \pm 0,5	9,0 \pm 1,8	18,0 \pm 1,9	3,5 \pm 1,5

* – достовірність відмінностей між показниками до та після імунотерапії препаратом "аміксін" $P < 0,01$

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71