

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ НАУЧНО-ЛЕЧЕБНЫЙ ФИТОЦЕНТР «ФЕНИКС»

«Флараксин»

Комплексный противоопухолевый
и
Иммуномодулирующий,
противовирусный
препарат

ХАРЬКОВ
2002

ВВЕДЕНИЕ

Участившиеся в последнее время природные и техногенные катаклизмы повлекли за собой глобальные изменения экологической обстановки, что привело к повышению уровня инфекционной, соматической и онкологической заболеваемости.

Мировое научное сообщество предпринимает беспрецедентные по своим масштабам изыскательские работы по поиску новых высокоэффективных, безвредных и доступных широким слоям населения лекарственных средств, предназначенных для профилактики и лечения инфекционных, соматических и онкологических заболеваний, по частоте возникновения принимающих угрожающий характер эпидемического процесса.

Медицинская статистика развитых стран, особенно в последнее время, свидетельствует о том, что диагноз «злокачественное новообразование» ставят на протяжении жизни примерно, каждому третьему человеку и, примерно, каждый четвертый умирает от рака.

Причины возникновения опухолей, к сожалению, до сих пор остаются невыясненными, равно как и механизмы их развития в организме.

Канцерогенез (механизм возникновения опухолей) представляется в настоящее время как серия мутаций ДНК опухолесассоциированных генов.

Мутантные ДНК обеспечивают синтез белков, отличающихся от нормальных белков в организме.

Онкобелки появляются на поверхности опухолевых клеток в виде «опухолевых антигенов», что позволяет иммунной системе распознавать их как «чужие» вызывая адекватную ответную реакцию, и отторгать их с последующим выведением (элиминацией) из организма.

Изучением механизма взаимодействия опухолевых клеток с организмом занимается наука – онкоиммунология. Она изучает роль иммунной системы в распознавании чужеродных клеток, контроле за размножением, дифференцировкой и метастазированием опухолевых клеток, удалением их из организма.

Основными компонентами иммунной системы, участвующими в этих процессах являются В-лимфоциты, Т-лимфоциты, естественные киллерные клетки (NK- клетки) и фагоциты. Функции указанных клеток определенным образом разграничены, а их взаимодействие строго сбалансировано.

Таким образом, иммунная система достаточно «вооружена», чтобы своевременно распознать и уничтожить опухолевые клетки, выводить их из организма.

В тех случаях, когда иммунная система значительно ослаблена, например, при врожденных дефектах иммунной системы, после обширных хирургических вмешательств, перенесенных тяжелых соматических и инфекционных болезнях (приобретенный иммунодефицит) или при иммуносупрессивной терапии при трансплантации органов, риск и частота развития опухолей значительно возрастают. Однако единственной причиной возникновения опухолей перечисленные факторы не являются. Процесс образования опухоли отмечается и в тех случаях, когда видимые недостатки в работе иммунной системы отсутствуют.

Это свидетельствует о том, что существуют механизмы, благодаря которым опухоль в самом начале своего развития «ускользает» от контролирующего действия иммунной системы.

Механизмы эти, несмотря на достаточную степень изученности, представляются до конца не выясненными.

Несмотря на огромные многолетние усилия ученых и врачей и разработки, имеющиеся в области онкологии, лечение опухолей является нерешенной проблемой.

Основные методы лечения онкологических больных, заключающиеся в применении лучевой терапии химиотерапевтических средств и хирургического лечения, не только не решают проблему, но в свою очередь вызывают в организме больных иммуносупрессию, таким образом, усугубляя его состояние.

В настоящее время многие отмечают, что химиотерапия (в настоящее время являющаяся основной в лечении онкологических больных) является неспецифической, чрезвычайно токсичной для организма, не отвечающей предъявляемым современностью требованиям.

Таким образом, изложенное не оставляет сомнений в том, что иммунная система находится в центре формирующегося в организме противоопухолевого ответа, а задача, активизировать ее является самой важной в современной онкологии.

Издание настоящего пособия вызвано желанием авторов оказать помощь врачам-специалистам практического здравоохранения и широкому кругу читателей в выборе лекарственных средств, содержащих биологически активные компоненты растительного происхождения отечественного производства, способные активно влиять на функцию иммунной системы.

В этой связи чрезвычайно перспективным представляется применение в онкологической практике и в практике профилактики и лечения вторичного иммунного дефицита полифенольных соединений растительного происхождения.

Первое сообщение о высокой физиологической активности полифенолов относится к 1951-му году, когда были опубликованы сведения об экспериментально установленной Р-витаминной активности танин-катехинового комплекса фенольных веществ (Дурмишдзе, Нуцубидзе).

В 1970 г. Бокучава, Валуйко и др. разработали способ получения активного танин-катехинового продукта энотанина, содержащего 47,9% свободных катехинов. Валуйко, Сиашвили, Стуруа (1971, 1974 г.г.) установили высокую Р-витаминную активность другой группы флавоноидов-антоксианов. В эксперименте они показали, что антоцианы не только обладают высокой Р-витаминной активностью, но и способствуют накоплению аскорбиновой кислоты в печени и надпочечниках подопытных животных. Тогда же были отмечены бактерицидная и антивирусная активность антоцианов.

Аналогичный препарат суммарных проантоксианидинов был получен во Франции Бурзексом, Вейландом и Хередиа, а в 1987 году профессор Маскулье получил патент США на экстракт, содержащий проантоксианидины, обладающий терапевтическим эффектом связывания свободных радикалов.

На основе патента Маскулье во Франции, США и Италии производят проантоксианидин содеражащие препараты, поступающие сегодня на рынок стран СНГ в качестве пищевых добавок. Среди них нашли применение «ШЕСТОЙ

«ЭЛЕМЕНТ» (производитель «Центр Манхэттен Групп», США), «МЕГА-ПРО» (производитель «Нью-спиритнейчерел», США), «АНТИОКС» (производитель «Фармасутик», Франция), процианидин марки «САЗ 89594-37-2» (производитель фирма «Идена S.p.A.», Италия).

Специалисты Центра в течении ряда лет проводили и проводят в настоящее время планомерную работу по выделению из произрастающих повсеместно, во всех климатических зонах Украины лекарственных растений биологически активных лекарственных препаратов.

Учитывая то обстоятельство, что наиболее выраженным терапевтическим действием обладают лекарственные растения, произрастающие в регионе или климатической зоне проживания человека, а также сравнительную дешевизну отечественного сырья, в сравнении с экзотическим импортным, препараты созданные в Центре обладают массой преимуществ перед хорошо рекламированными западными аналогами.

В результате кропотливого труда коллектива исследователей, благодаря применению новейших технологических достижений созданы уникальные препараты, по своей биологической активности, не уступающие западным аналогам, а зачастую превосходящими их по своим основным свойствам. Об этом свидетельствуют и исследования, проведенные в последнее время учеными Национальной Фармакологической Академии.

Наш опыт применения препаратов отечественного производства удачно сочетает в себе многовековые традиции народной медицины и новейшие, не имеющие аналогов в мире, технологические достижения используемые в их производстве.

Несомненным приоритетом можно считать разработку эффективной методики лечения, особенно онкологических заболеваний, основанную на внутривенном введении полифенольных соединений растительного происхождения.

Специалистами Центра с успехом применяется препарат «ФЛАРАКСИН», который проявляет не только выраженную избирательную противоопухолевую активность, но и обладает мощным интерфероногенным потенциалом, превосходящим известные в мире препараты подобного класса, особенно группы растительных фенолов.

Анализ научных исследований проведенных на базе ведущих отечественных научно-медицинских центров (НИИ микробиологии и вирусологии им. Заболотного, Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, НИИ фармакологии и токсикологии НАНУ, НИИ онкологии и медицинской радиологии МЗ Украины и др.) свидетельствует о том, что при абсолютной безвредности для организма, препараты, полученные по уникальной вакуумно-конденсационной технологии, оказывают выраженное общее биостимулирующее воздействие на организм, нормализуют обменные процессы, обладают гепатотропными и бактерицидными свойствами, противорадиационной активностью, позитивно влияют на функцию кроветворения, обладают противоопухолевыми свойствами.

Таким образом, перечисленные свойства полифенолов растительного происхождения объясняют широкий спектр их применения для профилактики и лечения инфекционных и соматических заболеваний. А выраженные

иммуномодулирующие свойства и способность стимулировать выработку в организме интерферона и фактора некроза опухоли, расширяет показания к их применению при патологических состояниях, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицита и при всем многообразии клинических форм онкологических заболеваний, на всех стадиях развития опухолевого процесса, в различных комбинациях с традиционно применяемыми лекарственными средствами в т.ч. химиотерапевтическими.

РОЛЬ ИНТЕРФЕРОНОВ В ЗАЩИТЕ ОРГАНИЗМА

Роль иммунной системы в противоинфекционной и противоопухолевой защите организма доказана. Появляется все больше данных о прямой и обратной связи иммунной системы с системой интерферона. Состояние и активность этих систем во многом определяет исход заболевания, характер его течения.

В лечении инфекционно-воспалительных и опухолевых процессов традиционно применяются антибиотики и химиотерапевтические препараты. Тем не менее, часто такая терапия не оправдывает возлагаемых на нее надежд. Это объясняется, прежде всего, резистентностью многих микроорганизмов к лекарственным средствам, имеющимся в арсенале практической медицины. Например, по статистике, устойчивость некоторых штаммов *Staphylococcus aureus* к «Эритромицину» в странах Западной Европы и Японии достигает 90%. А ведь именно эти микроорганизмы являются возбудителями многих внутрибольничных инфекций, таких как пневмонии, сепсис, послеоперационные осложнения. Появление новых поколений антибиотиков сопровождается немедленным появлением новых устойчивых штаммов. Так, сочетание пенициллинов и цефалоспоринов с ингибиторами β-лактазы (клавулановая кислота, препарат «Амоксикилав» и др.) привело к возникновению резистентных возбудителей. То же самое можно сказать об антивирусных препаратах. Не секрет, что в настоящее время выделены штаммы вируса герпеса, устойчивые к «Ацикловиру» и его аналогам. Обнаруживаются штаммы вирусов гриппа, резистентные к таким классическим ингибиторам репродукции вирусов, как производные «Адамантана» и «Виразола». Также не стоит упускать из виду такие многочисленные побочные эффекты антибиотиков и химиотерапевтических средств: аллергические реакции, дисбактериоз, гепатотоксичность, иммуносупрессивное действие и пр. Особенно это касается использования антибиотиков в лечении таких инфекций, при которых возбудитель имеет внутриклеточную локализацию на одной из стадий репродукции (хламидия, микоплазма и др.), и использует для своего воспроизведения биохимический аппарат носителя инфекции. В этих случаях обычно применяют высокоактивные антибиотики широкого спектра действия, подавляющие метаболические и синтетические процессы всех типов организмов – и возбудителя, и носителя инфекции. Побочные эффекты такой терапии имеют еще более выраженный характер, развивающийся после курса антибиотикотерапии синдром «иммунологической недостаточности» может привести как к персистенции возбудителя, рецидивам заболевания, так и возможности последующих заражений инфекционными агентами другой

природы, поскольку восстановление иммунного статуса протекает недостаточно быстро.

Уместно заметить, что в последние годы, отмечается рост числа аутоиммунных заболеваний (реактивные артриты, гломерулонефриты, рассеянный склероз и др.), одной из причин которых является вирусное инфицирование. Терапия данных заболеваний также требует коррекции иммунной и интерфероновой систем.

Напрашивается вопрос, каким же образом повысить эффективность этиотропной терапии и одновременно добиться снижения побочных эффектов, проявляющихся в ходе ее применения? Как можно повысить функциональную активность собственной иммунной системы и ускорить восстановление ее нарушенных звеньев? Как обойти возможность аллергизации организма и развития иммунодефицита?

В настоящее время в арсенале практической медицины достойное место занимают интерфероны. И это неудивительно. Интерферон в отличии от заместительной терапии введения интерферона заставляет организм вырабатывать эндогенный интерферон, который многократно эффективней экзогенного.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНТЕРФЕРОНОВ.

Интерфероны (ИФН) были открыты в 1957 г. Айзексом и Линденманом как факторы, определяющие феномен интерференции, т.е. невосприимчивости биологической системы к повторному заражению вирусом.

Система интерферона направлена на распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации. Основные эффекты интерферона можно разделить на: противовирусный, противомикробный антиролиферативный, иммуномодулирующий, осуществляемые во взаимодействии с другими цитокинами, и радиопротекторный.

Интерфероны по составу и происхождению делятся на три основных типа: Альфа-ИФН, Бетта-ИФН и Гамма-ИФН.

Схематически действие ИФН можно представить следующим образом: ИФН индуцирует синтез протеинкиназы, которая фосфорилирует один из инициирующих факторов трансляции. В результате не образуется инициирующий комплекс для начала процесса трансляции. Избирательное подавление трансляции вирусных матриц обусловлено либо большей чувствительностью вирусной системы трансляции к фосфорилированию инициирующего фактора, либо специфическим выключением трансляции зараженной клетки.

Кроме того, активируется специфическая внутриклеточная рибонуклеаза, приводящая к быстрой деградации матричных РНК вируса.

С этих позиций легко объяснить антивирусный и антиролиферативный эффекты ИФН: ингибирование процессов транскрипции и трансляции обуславливает прекращение репликации вирусов (антивирусный эффект) или торможение размножения клеток (антиролиферативный эффект).

Перечисленные эффекты, присущие ИФН, делают их универсальным фактором неспецифической резистентности, обеспечивающим защиту организма

от чужеродной информации (вирусы, бактерии, хламидия, микоплазма, патогенные грибы).

Кроме непосредственного действия на системы репродукции вирусов ИФН являются важными медиаторами иммунитета, что позволяет отнести их к семейству регуляторных цитокинов. Среди проявлений иммуномедиаторных свойств ИФН особо стоит выделить следующее:

1. Под действием ИФН увеличивается число Fc-рецепторов к IgG на мембранах макрофагов, что способствует выполнению ими таких важных функций как фагоцитоз и антителозависимая цитотоксичность (Vogel J. Et al., 1983).
2. ИФН-Бетта является мощным ингибитором Т-супрессоров, а ИФН-Гамма – активирует их и инициирует синтез растворимого фактора супрессии иммунного ответа (Noma T., Dorf M., 1985).
3. ИФН являются основными модуляторами системы естественной цитотоксичности, воздействуя на активность естественных киллеров (Herberman R. Et al., 1982).
4. Усиливается экспрессия на поверхности клеток антигенов гистосовместимости I класса под действием ИФН-Альфа и ИФН-Бетта (Zinkernagel R., Doherty P., 1974). -+*
5. Усиливается экспрессия антигенов гистосовместимости II класса под действием ИФН-Гамма (Basham T.Y., Merigan T.C., 1983), что приводит к увеличению функциональной активности антигенпрезентирующих клеток, усилинию сенсибилизации Т-хеллеров, увеличению цитотоксичности моноцитов, повышению секреции других лимфокинов, таких как фактор некроза опухоли и интерлейкин-2 (Blackman M., Morris A., 1985).

Многообразие обнаруженных и изученных к настоящему времени функций ИФН указывает на их контрольно-регуляторную роль в сохранении гомеостаза.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОГЕНОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.

Широкий спектр противоинфекционной и иммуномодулирующей активности ИФН, рождение интерферонологии как науки, а также развитие биотехнологии дало толчок к появлению в практической медицине лекарственных препаратов ИФН. Сначала это были препараты лейкоцитарного ИФН человека, которые впоследствии вытеснились препаратами рекомбинантных ИФН.

На сегодняшний день в мировой практике наблюдается тенденция отказа от применения экзогенных интерферонов и все больше находят применение индукторы интерферона (Ampligen (США), Амиксин (Россия), Тилорон (Венгрия, США)), но они имеют свои недостатки: а) синтетическую природу, б) дороговизна. Предлагаемый препарат являясь природным биофлавоноидом лишен этих недостатков и обладает уникальной способностью длительно поддерживать выработку эндогенного интерферона (до 72 часов). При этом уровень Альфа-ИФН увеличивается в 2 раза, а уровень Гамма-ИФН в 4 раза.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ПРЕПАРАТА «ФЛАРАКСИН» И ЕГО КОМПОНЕНТЫ.

«Флараксин» существует в форме внутривенных инъекций, конусов, таблеток, капсул, мази и ингаляций. Выбранные лекарственные формы – конусы, капсулы, таблетки, мазь, ингаляции – обеспечивают простой, безопасный и безболезненный способ введения при амбулаторном лечении и самостоятельном приеме препарата больными. В составе Флараксина входит комплекс танинов, калия йодид, витамин Е и С и комплекс фенолов.

ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА «ФЛАРАКСИН»

Установлено, что в ходе развития инфекционного процесса, вне зависимости от вида возбудителя, значительно снижается антиокислительная активность (АОА) плазмы крови, что приводит к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повреждению клеточных мембран. Это служит причиной снижения антивирусной активности ИФН, что связано с нарушениями мембранных взаимодействий, процессов рецепции молекул ИФН и передачи сигнала внутрь клетки. Кроме того, следствием инфицирования и усиления ПОЛ является повышение проницаемости мембран лизосом, вследствие чего усиливается выход из клеток лизосомных протеаз. Повышение протеолитической активности плазмы крови обуславливает высокую скорость инактивации и кatabолизма циркулирующих молекул ИФН.

Для нормализации соотношения ПОЛ-АОА в плазме крови в состав препарата были включены мембраностабилизирующие компоненты – антиоксиданты Альфа-токоферола ацетат (витамин Е) и аскорбиновая кислота (витамин С).

Комплексный состав «Флараксина» обуславливает ряд новых эффектов: в сочетании с мембраностабилизирующими препаратами противовирусная активность интерферогена возрастает в 10-14 раз, усиливается его иммуномодулирующее действие на Т- и В-лимфоциты, нормализуется содержание иммуноглобулина Е, отсутствуют побочные эффекты. Взаимодействие компонентов «Флараксина» позволяет значительно снизить курсовые дозы и продолжительность курсов антибиотико- и гормонотерапии, а также уменьшить токсический эффект при применении иммуносупрессивных препаратов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ «ФЛАРАКСИНА»

«Флараксин» обладает широким спектром биологического действия: антиоксидантным, иммуномодулирующим, противовирусным и противоопухолевым. Исследованиями, проведенными в ведущих лабораториях НАН Украины, доказаны:

- Способность Флараксина стимулировать выработку эндогенного интерферона и фактора некроза опухоли.
- Нормализация иммунологического фона у онкологических больных; нормализация соотношений иммунокомпетентных клеток CD4/CD8 (хелперы-супрессоры) и увеличение количества естественных киллеров (NK-клеток).

- Иммунобиохимическими исследованиями установлена способность Флараксина связываться с онкофетальными белками, вызывая их микроденатурационные повреждения.
- Канцеростатический эффект объясняется воздействием Флараксина на метаболизм опухолевых клеток, вызывая их гибель.

Положительный терапевтический эффект у больных с запущенными формами опухолевого процесса сопровождается сдерживанием метастатической активности и устранением аутоиммунных нарушений, существенно улучшая качество жизни больных указанной категории.

«Флараксин» показан при различных клинико-морфологических формах злокачественных новообразований, для лечения доброкачественных опухолей, как канцеростатический и противорецидивный препарат.

Целесообразно применение «Флараксина» в различных комбинациях с лучевой и химиотерапией. Клинически оправдано и высокоэффективно применение его в качестве средства адьювантной и неoadьювантной терапии. В первом случае создаются предпосылки для успешного оперативного вмешательства, во втором - отпадает необходимость в проведении профилактического химиотерапевтического лечения.

«Флараксин» активно связывается с патологическими иммунными комплексами, способен предотвращать прогрессирование аутоиммунных заболеваний, в патогенезе которых имеют место формирование иммунных комплексов (циррозы, гепатиты, хронические нефриты и т.д.).

Вышеуказанные свойства препарата дают возможность применять «Флараксин» в терапии вирусных инфекций ЦНС, "медленных" вирусных инфекций, к которым относится СПИД, рассеянный склероз и т.д.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ «ФЛАРАКСИНА»

«Флараксин» положительно зарекомендовал себя при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний вирусного и бактериального характера: герпес, цитомегалия, в том числе CMV-гепатит, уреоплазмоз, хламидиоз, микоплазмоз, а также различные онкологические заболевания на всех стадиях их развития. Не эффективен для лечения онкозаболеваний при обширном поражении печени, лейкемии и раке кости. Препарат мало эффективен при раке поджелудочной железы. «Флараксин» значительно активирует Т-клеточное звено иммунитета, нормализует гуморальное, усиливает фагоцитарную активность, нормализует показатели интерферонового статуса (особенно способность лейкоцитов к продукции Гамма-Интерферона).

Клиническая эффективность «Флараксина» заключается в уменьшении длительности инфекционного токсикоза, более быстром разрешении патологического очага. Включение препарата способствует снижению длительности антibiактериальной терапии на 10 дней и общей продолжительности заболевания в среднем на 8 дней.

Положительная клиническая эффективность комплексного применения «Флараксина» отмечалась в терапии хронических вирусных гепатитов B, C, D, CMV взрослых.