

Бластомунил природный иммуномодулятор, выделенный из клеток молочнокислых бактерий

Содержание

- Введение
- История создания препарата Бластомунил
- Фармакологические свойства Бластомунила
- Механизм действия Бластомунила
- Опыт клинического применения
- Применение Бластомунила при лечении больных раком молочной железы
- Бластомунил в комплексном лечении больных раком яичников
- Бластомунил в комплексном лечении рака шейки матки
- Бластомунил в комплексном лечении больных раком пищевода и гастрофагальным раком
- Лечение мастопатии с использованием препарата Бластомунил
- Применение Бластомунила в лечении острой пневмонии и хронического обструктивного бронхита
- Бластомунил в комплексном лечении туберкулеза легких в сочетании со СПИДом
- Применение Бластомунила в дерматовенерологии
- Показания к применению и стратегия использования Бластомунила
- Профилактика генерализации инфекционного процесса
- Выводы
- Список литературы

Иммуномодулятор Бластомунил

Внесен в перечень зарегистрированных в Украине лекарственных средств, которые могут закупать учреждения охраны здоровья, полностью или частично финансируемые из государственного или местного бюджетов, соответственно требованиям приказа МЗ Украины от 27.02.2006 г №86 (с изменениями и дополнениями, согласно приказа МЗ Украины от 16.03.2007 г. №123 и постановлением Кабинета Министров Украины от 30 мая 2007г. №789)

Иммунотерапия – новый прогрессивный путь к повышению эффективности лечения онкологических и других острых и хронических заболеваний

Введение

Состояние здоровья современного человека с позиции иммунологии характеризуется двумя показателями: снижением иммунологической реактивности населения в целом и, как следствие, повышением хронических инфекционных, онкологических и других заболеваний. Поэтому не случайно такой большой интерес врачей разных специальностей к проблеме иммунотерапии.

Сегодня иммунная недостаточность – это общая проблема общества. Около 70% населения имеют первичные или приобретенные иммунодефициты, что приводит к возникновению многих болезней.

Отмечают повышение частоты заболеваний злокачественными новообразованиями, что объясняется повышением содержания канцерогенных факторов в окружающей среде и снижением иммунологической сопротивляемости населения к действию этих факторов. Такая ситуация

наблюдается во всех развитых странах и достаточно ярко выражена, особенно после аварии на ЧАЭС.

При опухолевой болезни происходит комплексное нарушение иммунного статуса. Наблюдают функциональное расстройство Т-клеточного звена, изменения со стороны В-лимфоцитов, угнетение фагоцитоза, нарушение функциональных и структурных показателей красной крови. Часто неполноценность иммунного ответа организма осложняет течение злокачественного процесса, приводит к генерализации опухолевой болезни. Свой вклад в углубление изменений иммунологической реактивности таких больных вносит химио- и лучевая терапия, гормоно- и антибиотикотерапия, после прекращения которых остается так называемый иммуносупрессивный шлейф, который длится от 3 недель до 2-3 месяцев.

Одним из основных побочных эффектов химиотерапии является угнетение кроветворения, сопровождающееся лейкопенией, иммуносупрессией, ослаблением системы неспецифической защиты организма и возникновением вследствие этого осложнений, которые могут стать непосредственной причиной смерти больного. Анемия, диспептические проявления, ухудшение общего состояния пациентов снижают качество жизни, приводят к прерыванию лечения и уменьшению доз препаратов, а это, в свою очередь, обуславливает неэффективность терапии и развитие резистентности злокачественных клеток. Поэтому возникает потребность в дополнительном лечении с целью предотвращения и ослабления побочных эффектов химио- и лучевой терапии.

В последние годы для коррекции иммунной системы при вторичных иммунодефицитах используют иммуномодуляторы.

Наиболее действенными и приспособленными к организму человека являются иммуномодуляторы, получаемые из бактерий, являющихся естественными стимуляторами иммунной системы. Одним из таких иммуномодуляторов является Бластомунил, получаемый из клеток молочнокислых бактерий.

Преимущество Бластомунилы перед другими известными иммуномодуляторами в том, что он содержит уникальные высокоочищенные вещества, которые являются естественными активаторами и регуляторами иммунной системы. Бластомунил влияет на системный уровень иммунитета больных: повышает количество Т-лимфоцитов и активность мононуклеарных фагоцитов и дендритных клеток, уменьшает количество О-лимфоцитов и концентрацию иммунных комплексов, повышает продукцию IL-2, помогает сохранить эндокринную функцию тимуса на фоне комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей, острых и хронических инфекционных заболеваний. Эффективно регулирует лейкопоз, является более доступным по цене и схеме применения по сравнению с известными зарубежными препаратами.

Бластомунил успешно используется для лечения бактериальных, вирусных заболеваний, злокачественных опухолей, вторичных иммунодефицитов, сопровождающихся нарушениями функций иммунной системы.

Практика восьмилетнего применения Бластомунилы во время лечения онкологических и других заболеваний в качестве препарата сопровождения показала значительное повышение эффективности традиционных методов лечения, увеличение общей и безрецидивной выживаемости, возможность проведения полного курса полихимио- и лучевой терапии, уменьшение количества осложнений.

Препарат Бластомулин зарегистрирован впервые в 2004 году, прошел государственную перерегистрацию и утвержден приказом МЗ Украины от 11.03.2009 №147. Регистрационное удостоверение на лекарственное средство № UA/0610/01/01.

Технология создания иммуномодулятора Бластомунил защищена Патентом Украины № 65133А.

Название препарата «Бластомунил®» защищено Свидетельством на знак для товаров и услуг №51629.

История создания препарата Бластомунил

Противоопухолевое действие веществ, содержащихся в клеточной стенке бактерий *Lactobacillus bulgaricus*, было открыто И. Г. Богдановым (Пути и методы изыскания противоопухолевых антибиотиков, 1959). Показано, что фармакологическое действие определяется наличием в лизатах гликопептидных фрагментов клеточных стенок, тогда же было установлено и их строение.

«Научно-биотехнологическим центром «Энзифарм» проведена разработка и организованы доклинические исследования иммуномодуляторов, полученных из молочнокислых бактерий *Lactobacillus delbrueckii*, в частности, субстанции Бластолен и готового лекарственного средства – препарата Бластомунил.

Были установлены дозы, способы и режим введения иммуномодулятора Бластомунил, которые вызывают положительную модуляцию иммунной системы, не ускоряя при этом роста злокачественных клеток, что особенно важно для лечения опухолевой болезни, а наоборот – задерживают процесс метастазирования и рост метастазов. Стимуляции роста опухолей ни в эксперименте, ни в клинике авторы не наблюдали. В отличие от многих известных иммуномодуляторов различного происхождения Бластомунил не является тотальным стимулятором, он нормализует измененные иммунологические реакции, создает противоопухолевую и противоифекционную диспозицию в больном организме. По способности усиливать титр антител Бластомунил не уступает коммерческому зарубежному препарату – полный адьювант Фрейнда.

Совокупность положительных экспериментальных данных позволила оформить и подать в Минздрав Украины материалы доклинических исследований препарата для включения его в качестве препарата сопровождения в комплексные схемы лечения онкологических и других заболеваний с нарушенным иммунным статусом.

Согласно программы, утвержденной Фармакологическим комитетом МЗ Украины, клинические исследования I и II фаз проводились в Национальном медицинском университете им. акад. А. А. Богомольца, Киевском НИИ эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского, Киевском НИИ отоларингологии им. проф. А. С. Коломийченко, институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им Р. Е. Кавецкого, Национальном институте рака, а также в 17-ти областных онкологических диспансерах. В этих учреждениях прошли лечение с использованием Бластомунилы более 1100 больных с различными локализациями, гистологическими типами и клиническими стадиями рака.

В результате проведенных клинических испытаний доказано, что Бластомунил влияет на системный уровень иммунитета больных: повышает количество Т-лимфоцитов и фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, уменьшает количество В-лимфоцитов, уменьшает концентрацию иммунных комплексов и нормализует гуморальную ветвь иммунитета, повышает продукцию ИЛ-1 и ИЛ-2, помогает

сохранить эндокринную функцию тимуса на фоне комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей.

Фармокологические свойства Блостомунила

Препарат Блостомунил (Blastomunyl) – природный иммуномодулятор.

Главной мишенью Блостомунила в иммунной системе являются клетки наследственного иммунитета – мононуклеарные фагоциты и дендритные клетки. Под влиянием Блостомунила осуществляется быстрая активация этих клеток, которая наиболее часто проявляется в виде двух феноменов: росте их эффекторного потенциала и продукции цитокинов.

Действующей основой Блостомунила являются «специфические молекулярные структуры» (СМС): пептидогликан клеточной стенки молочнокислых бактерий (*Lactobacillus delbrueckii var. bulgaricus*) и уникальный водорастворимый полимер глицеринтейхоевой кислоты (рис.1), которые имеют неспецифические антигенные свойства.

Рис. 1. Фрагмент структуры Блостомунила



Пептидогликан молочнокислых бактерий является уникальной структурой и мишенью для иммунной системы.

Главной единицей в строении пептидогликана молочнокислых бактерий являются линейные гликановые цепи, связанные между собой короткими пептидами. Конечные пептиды являются специфическими лигандами для рецепторных молекул на поверхности эукариотных клеток, отвечающих за распознавание пептидов.

Многочисленными опытами показано, что пептидогликан молочнокислых бактерий имеет широкий спектр биологических эффектов, среди которых особое внимание уделяется иммуномодулирующему и противоопухолевому действиям.

Иммунологические свойства пептидогликана усиливаются присутствием в Блостомуниле определенного количества глицеринтейхоевой кислоты, несущей на своей поверхности отрицательный заряд благодаря наличию фосфодиэфирных связей между ее наномерами. Переплазматическая глицеринтейхоевая кислота существенно усиливают неспецифическое иммуномодулирующее действие пептидогликана.

Механизм действия Блостомунила

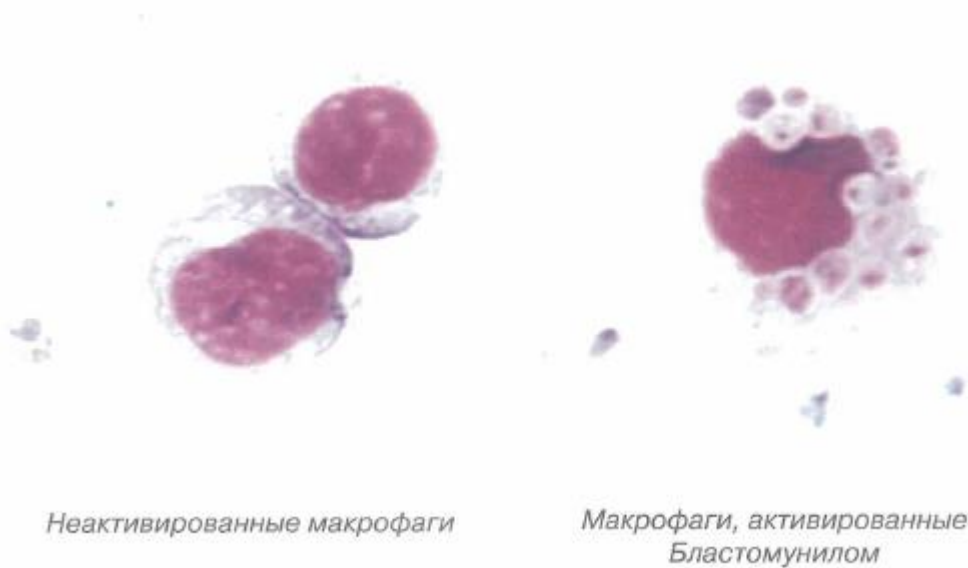
После введения Блостомунила распознавание иммунной системой организма пептидогликана и глицеринтейхоевой кислоты проходит по эволюционно сложившемуся механизму наследственного иммунитета, запуск которого происходит посредством специфических наследственно

закодированных рецепторов. Последние взаимодействуют с консервативными патоген-ассоциированными молекулярными структурами Блостомулина.

Все макрофаги несут рецепторы единой специфичности. После идентификации СМС макрофагами происходит быстрое выполнение ими эффекторных функций без необходимости пролиферации. Этот факт объясняет высокую скорость наследственных иммунологических реакций макрофагов при активизации их с Блостомунилом (фото 1). Восприятие и связывание составляющих Блостомунилла происходит за счет работы двух видов рецепторов – рецептора «мусорщика», который распознает антигены Блостомунилла, и сигнального Toll-like рецептора макрофага, который активизирует пути передачи сигнала для последующего включения иммунного ответа. Эти рецепторы эволюционно законсервированы. Toll-like рецептор связывает преимущественно пептидогликан Блостомунилла.

Эти два вида рецепторов экспрессируются под действием Блостомунилла на мембране макрофага и стимулируют его поступление путем пиноцитоза к лизосомам, где происходит их расщепление с образованием дисахарида и дипептида. Эта смесь гликопептидов формируется в фагосомах и переносится на рецепторы макрофагов для предъявления лимфоцитам. Кроме того, активация рецепторов макрофагов меняет цитокиновый профиль, увеличивает ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, фактор некроза опухолей альфа, интерферона гамма, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора.

Фото 1. Изучение активности макрофагов
(Васильев В. И. и др., 2008)



После процессинга Блостомунилла в макрофагах и образования антигенных детерминант в комплексе с рецепторами МНС II класса и активным костимулятором В7 макрофаги представляют информацию клеткам иммунной системы и запускают классический иммунный ответ.

Дальнейшее созревание, дифференциация и активация макрофагов зависят от ростовых факторов (GM-CSF и M-CSF) и активизирующего цитокина (IFN- γ). Так, среди функций IFN- γ одной из важнейших является активация эффекторных функций макрофагов: их микробоцидность, цитотоксичность и продукция цитокинов. IFN- γ повышает экспрессию генов МНС II класса на макрофагах МНС I класса на дендритных клетках. Этот цитокин повышает эффективность презентации Блостомунилла и способствует распознаванию Т-лимфоцитов его составляющими.

Бластомунил вызывает более активную дифференциацию моноцитов периферической крови в тканевые макрофаги.

В этом процессе первоначально принимает участие цитокин GM-CSF. В результате его действия образуется мономорфная популяция дендритных клеток, которая имеет характеристики незрелости. Затем моноциты крови с участием IL-4 приобретают существенные морфологические, генетические и функциональные изменения: они дифференцируются в направлении презентации составляющих Бластомунилы.

Через 3-5 дней после стимуляции происходит клональная экспансия эффекторных Т-киллеров и Т-хелперов. Дендритные клетки имеют рецептор МНС I класса, который обеспечивает представление CD8+ цитотоксическому Т-лимфоциту.

Активация рецепторов МНС системы является особенно важным механизмом действия Бластомунилы на опухоли, так как опухолевые клетки для обхода иммунного ответа потеряли аллели, способные отобразить рецепторы МНС системы, и сами не могут вызвать иммунный ответ.

Включение рецепторов МНС и B7, моноклеарных фагоцитов приводит к образованию двух функционально активных субпопуляций Т-клеток: цитотоксические CD8+ Т-клеток и CD4+ Т-хелперов.

Т-хелпер с помощью своего антигенраспознающего рецептора, состоящего из α - и β -цепей, распознает пептиды МНС II антиген-презентирующей клетки. CD4-рецептор Т-хелпера, расположенный рядом с антиген-распознающим рецептором, распознает антигенные детерминанты МНС II антигенпрезентирующей клетки. Следствием этого является образование комплекса с Т-хелпером и антигенпрезентирующей клеткой, который в дальнейшем стабилизируется цепью связей между костимулирующими молекулами, взаимодействующими по принципу: рецептор-лиганд. После этого происходит активация Т-хелперов и их пролиферация. В дальнейшем под влиянием IL-12, продуцируемого макрофагами и IFN- γ , ЕК-лимфоцитами, Т-клетки CD4+ дифференцируются с перевесом в сторону Th1-хелперов, которые запускают наследственный иммунный ответ. При образовании популяции цитотоксических лимфоцитов (CTL) антиген-презентирующими являются дендритные клетки, которые представляют антигены Бластомунилы в комплексе с антигенными детерминантами МНС I. Образованный комплекс стабилизируется взаимодействием нескольких костимулирующих молекул.

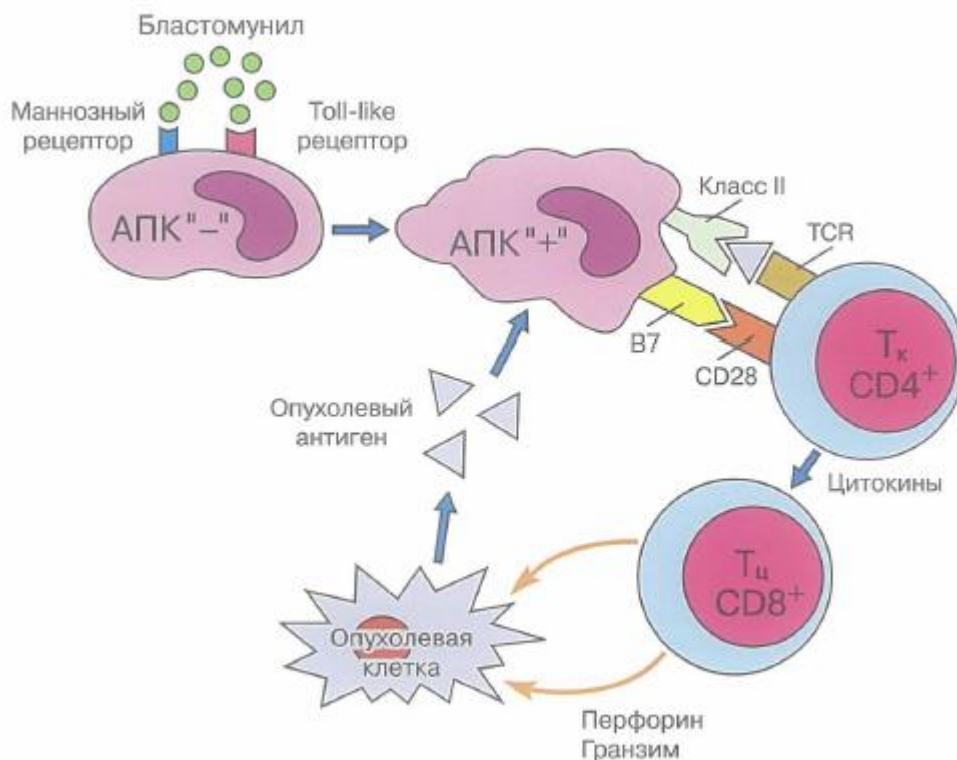
Вследствии этого взаимодействия происходит активация Т-лимфоцитов и проявляется на их поверхности рецептор для IL-2.

Под воздействием этого цитокина осуществляется пролиферация CTL и существенно увеличивается их количество в организме. В дальнейшем главным поставщиком IL-2 становятся активированные Th1-клетки.

IL-2 является фактором роста для всех субпопуляций Т-лимфоцитов, особенно для активированных CD4+ и CD8+ лимфоцитов, что вызывает их клональную экспансию. Действие IL-2 на Т-лимфоциты влияет на секрецию многих цитокинов и открытие соответствующих рецепторов.

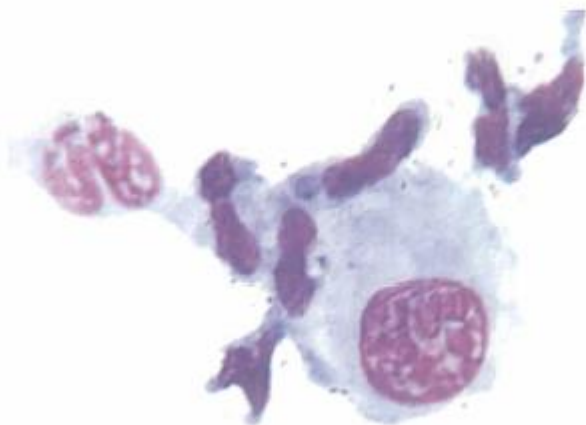
Активированные CTL играют главную роль уничтожении видоизмененных клеток с помощью своего антиген-распознающего рецептора. Молекулы CTL распознают видоизмененную клетку, образуют с ней комплекс и активируются. При этом происходят выбросы гранул, содержащих цитотоксические белки: перфорин, гранзим и другие (рис.2).

Рис. 2. Схема презентации опухолевого антигена



Перфорин встраивается в мембрану пораженной клетки и образует поры. Гранзим индуцирует гибель пораженных клеток, содержание и активность которых напрямую связаны с вероятностью метастазирования (фото 2).

Фото 2. Активированные Блостомунилом макрофаги фагоцитируют злокачественные клетки (Васильев В. И. и др., 2008)



Влияние Блостомунила на уже имеющиеся клетки адаптивного иммунитета проявляется в корреляции взаимосодержания IgM и IgG. В-лимфоциты становятся более чувствительными к антигенной стимуляции, Т-эффекторы наращивают киллерные функции. В процессе регулирования взаимосодержания IgM и IgG задействованы также хелперные CD4+ Т-клетки, которые и переключают синтез антител. Местом развития этих процессов являются вторичные фолликулы, где происходит функциональное созревание В-лимфоцитов.

Под действием Блaстомулина происходит активация наивных лимфоцитов и подготовка их к началу адаптивного иммунного ответа, который играет важную роль в защите от инфекции. Это проявляется в ингибции взаимодействия микроорганизмов с клетками эпителия дыхательных путей, урогенитального и желудочно-кишечного тракта, нейтрализации бактериальных, вирусных и других токсинов и антигенов (IgG), опсонизации микроорганизмов (IgG и в меньшей степени IgA) под влиянием совместного действия комплемента и IgM-антител.

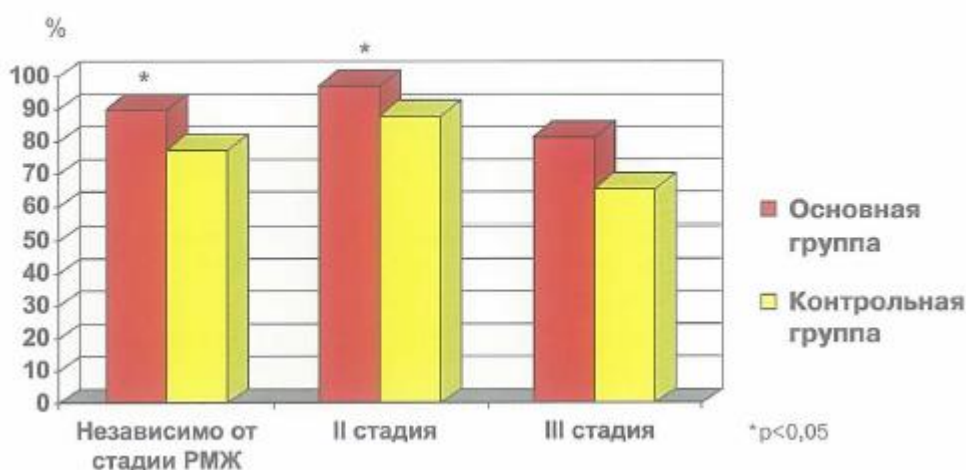
Таким образом, основной особенностью Блaстомулина является активация мононуклеарных фагоцитов и дендритных клеток через включение эволюционно созданных механизмов наследственного иммунитета.

Опыт клинического применения Блaстомулина

В научных работах (Спиженко Ю. и др., 2005, 2006; Мосиенко В. и др., 2006, 2007) и отчетах областных онкологических диспансеров показано, что использование Блaстомулина в комплексной терапии опухолевой болезни почти у всех больных сопровождалось выраженным снижением воспалительных реакций и боли, нормализацией температуры тела, уменьшением кашля, диспепсических проявлений, улучшением общего состояния больных, повышением индекса Карновского, а также уменьшением количества гнойно-септических послеоперационных осложнений, повышением противоопухолевой эффективности химио- и лучевой терапии по сравнению с контрольной группой больных. Блaстомунил не создавал никаких серьезных побочных реакций, не проявлял сенсибилизирующего и алергезирующего действия, за исключением местной реакции у 3% больных в виде гиперемии и незначительного повышения (до 38°C) температуры тела, которые самостоятельно исчезали в течение суток.

Выявлено, что общее и безрецидивное пятилетнее кумулятивное выздоровление больных, которые получали комплексное лечение с включением Блaстомулина, было достоверно на 13% выше, чем у больных контрольной группы (рис. 3).

Рис. 3. Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных раком молочной железы II–III стадии (Мосиенко В. С. и др., 2008)

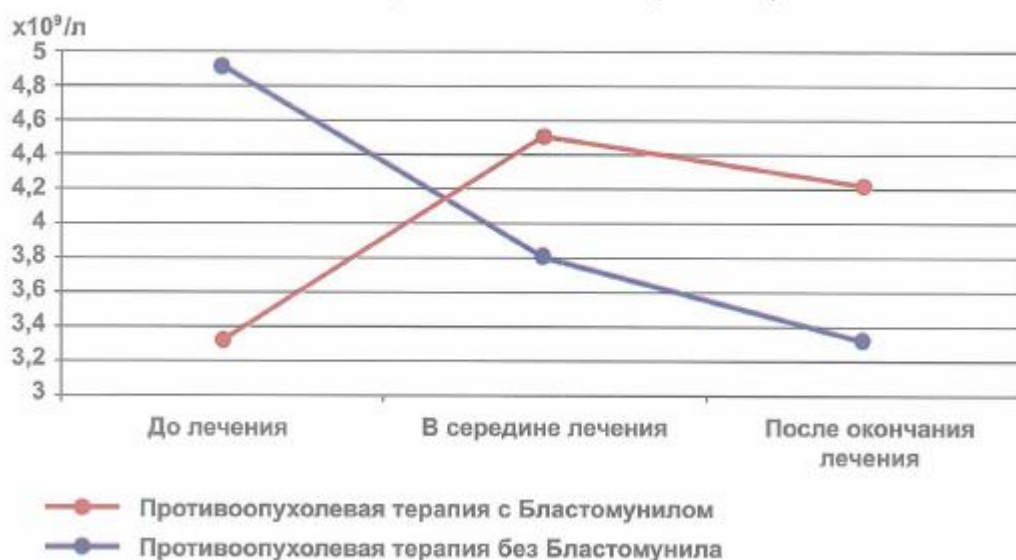


Влияние Блaстомулина на количество лейкоцитов в периферической крови оценивали по показателям клеточного и гуморального звеньев иммунитета и активности цитокинов. Так, до начала лечения уровень лейкоцитов у больных, получавших Блaстомунил, был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой. В середине лечения этот показатель у больных основной группы был статистически выше, чем в контроле. В конце лечения количество лейкоцитов у больных основной группы при всех вариантах лечения оказалось достоверно выше, чем у

пациентов контрольной. Эти данные свидетельствуют о лейкостимулирующих свойствах иммуномодулятора на фоне химио- и лучевой терапии.

Такой рост абсолютной величины уровня лейкоцитов в крови (в процентах) был самым высоким у тех больных, которым Бластомунил вводили за 1-3 суток до основного лечения. У пациентов, которым препарат вводили после начала основного лечения, показатели крови были ниже, но достоверно выше, чем в контрольной группе (рис. 4).

Рис. 4. Количество лейкоцитов в периферической крови онкологических больных при комплексном лечении с Бластомунилом и без него (Мосиенко В. С. и др., 2008)



Во всех вариантах противоопухолевого лечения с применением Бластомунила у больных сохранялась устойчивая положительная нормализация количества лейкоцитов периферической крови, в основном, за счет миелоидного ряда.

Следовательно, при химио- и лучевой терапии злокачественных опухолей использование Бластомунилина как препарата поддержки, обеспечивает сохранение нормального лейкопоза на протяжении всего курса лечения. Бластомунил позволяет уменьшить степень тяжести и сократить длительность острых и хронических лейкопений III и IV степени, возникающих на фоне интенсивной химио- или лучевой терапии, провести основное лечение без осложнений и в полном объёме.

Обнаружено, что при вторичных лейкопениях в течение 3-7 суток после начала использования Бластомунилина нормализуется количество лейкоцитов в периферической крови. Иногда (около 8% случаев) эти показатели увеличивались к норме уже после первой инъекции препарата.

Существенным преимуществом Бластомунилина является то, что после нормализации показателей крови в конце лечения не возникает глубокая компенсаторная лейкопения. Превентивное введение препарата перед основным лечением предотвращало снижение уровня лейкоцитов в периферической крови.

Было подтверждено, что при введении Бластомунилина подкожно в курсовой дозе (3-5 инъекций) усиливается клеточный ответ и нормализуется соотношение IgM и IgG. Такая реакция иммунитета на введение Бластомунилина есть тимусзависимой и включает влияние на все субпопуляции иммуно-компетентных клеток. Препарат действует на клетки-мишени, в результате чего происходит пролиферация, дифференциация, изменение мембранных функций, секреция

медиаторов в костном мозге, лимфатических узлах и селезенке. Иммуномодулятор увеличивает также количество киллеров и их активность.

Бластомунил участвует в противоопухолевой защите: способствует распознаванию рецепторов и модифицирует антигены на поверхности антигенпрезентирующих клеток, стимулирует лимфопролиферативные и макрофагальные реакции в лимфатических узлах, увеличивает уровень антител и усиливает фагоцитоз. Препарат повышает способность макрофагов к привлечению и стимуляции антиген-презентирующих клеток, усиливая активность включения рецепторов.

Иммунологические исследования установили, что почти у всех больных до лечения наблюдалась лимфопатия за счет снижения Т- и В-лимфоцитов и повышения О-лимфоцитов в периферической крови. Во время комплексного лечения Бластомунилом у больных РМЖ происходило повышение количества Т-лимфоцитов и снижение количества О-лимфоцитов, которые не имеют маркеров Т- и В-лимфоцитов. Количество В-лимфоцитов в течении всего периода лечения Бластомунилом не изменилось, а в контрольной группе этот показатель снижался. У 65% больных в конце лечения значительно повысилось количество крупных гранулоцитарных лимфоцитов. У 50% больных, у которых Бластомунил применяли в комплексном лечении РМЖ и рака легких, увеличивался фагоцитарный индекс (до 32,2) и фагоцитарное число (до 3,02), что свидетельствует об активации клеточного иммунитета и фагоцитоза.

Титр тимического сывороточного фактора, который в контрольной группе при лечении снижался, под влиянием лечения препаратом Бластомунил значительно повышался по сравнению с исходными данными.

Почти у всех онкологических больных до лечения наблюдали повышенное содержание иммунных комплексов. Во время лечения с включением Бластомунила нормализуется содержание иммуноглобулинов IgM и IgG, снижалась концентрация циркулирующих иммунных комплексов.

Бластомунил существенно влияет на показатели IL-1. Так, через месяц с начала лечения пациентов с бронхолегочными заболеваниями показано, что средний уровень как спонтанной, так и индуцированной продукции IL-1 в группе больных, которым вводили Бластомунил, превышал значение контроля больше чем втрое.

Применение Бластомунила при лечении больных раком молочной железы

Ученые ГУ Национального Института рака под руководством профессора И. И. Смоланки (2007, 2008) проводили исследования по применению Бластомунила в неспецифической иммунотерапии при комплексном лечении больных раком молочной железы.

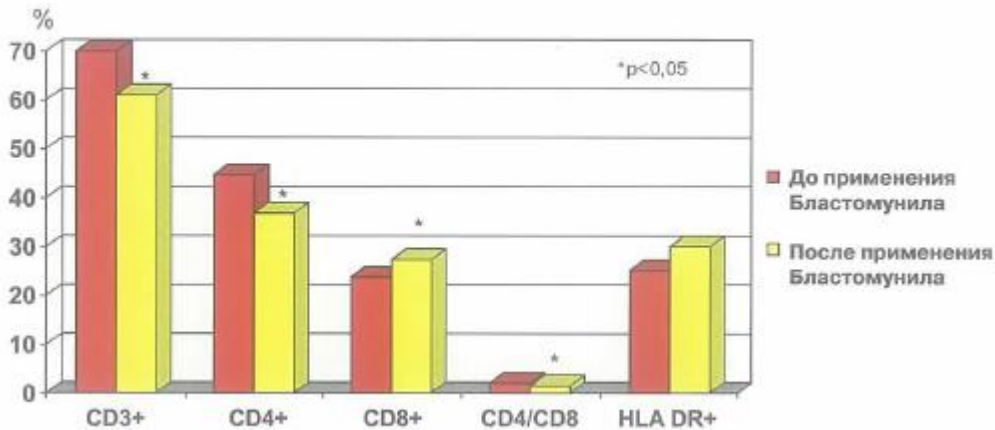
Бластомунил применяли 20 больным местнораспространённым раком молочной железы, которым в неадекватном режиме проводили полихимиотерапию (ПХТ) по схеме: ФАС циклофосфамид 500 мг/м²., доксорубин 50 мг/м²., флуороурацил 500 мг/м² по 3 курса с 3-недельным перерывом. Через 3 недели после последнего курса ПХТ выполняли хирургическое вмешательство.

Иммунотерапию Бластомунином проводили в терапевтической дозе 0,6 мг один раз в неделю подкожно за 2 суток до начала адьювантной ПХТ и в дальнейшем напряжении всего цикла, что позволило провести цикл ПХТ и в полном объеме, не изменяя курсовые дозы цитостатиков.

Через 2 месяца после применения Бластомунила в комплексном лечении больных МР РМЖ установлено, что общее количество лимфоцитов в периферической крови сохранено на начальном уровне. Вместе с тем возникли изменения в популяционном составе ЛПК больных после применения Бластомунила, которые обнаружены среди показателей клеточного звена иммунной

системы. Наблюдали снижение относительного количества CD3+ лимфоцитов ($61,00 \pm 3,5$)% и CD4+ лимфоцитов ($37,08 \pm 3,18$)% при сравнении с таковыми до его применения соответственно ($70,05 \pm 1,82$)% и ($44,58 \pm 1,65$)%, что отражается на снижении иммунорегуляторного индекса.

Рис. 5. Изменение иммунологических показателей больных РМЖ в динамике комплексного лечения с использованием Блостомунила (Смоланка И. И. и др., 2008)



Отмечено, что после проведения курса применения Блостомунила наблюдается тенденция к увеличению содержания CD16+ лимфоцитов (природные киллерные клетки) и клеток, экспрессирующих HLA-DR-антиген.

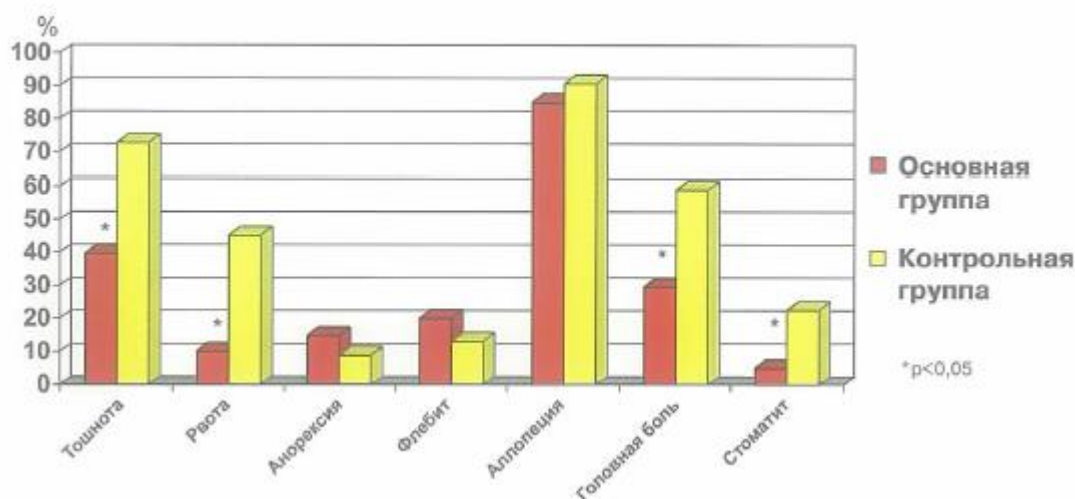
Также после комплексного лечения с применением Блостомунила было отмечено снижение концентрации ЦИК и увеличение сывороточного IgA.

При опухолевой болезни происходит комплексное изменение иммунного статуса. Наблюдается функциональный распад Т-клеточного звена, изменения со стороны В-лимфоцитов, угнетение фагоцитоза, ухудшение показателей гемопоэза (лейкопения, анемия), возникновение вследствие этого разных осложнений, которые снижают качество жизни, приводят к прерыванию комплексного лечения. В результате исследования установлено, что применение Блостомунила способствует положительным эффектам на гемопоэз больных в течении всего курса адъювантного лечения.

При применении Блостомулина в двух случаях наблюдалось повышение температуры, которая сохранялась несколько часов. В одном случае зафиксированы боль в суставах и недомогание (в анамнезе отмечено, что пациентка болела ревматизмом). Все эти симптомы проходили самостоятельно.

Наиболее частые побочные действия ПХТ, которые наблюдались в процессе исследования, были: тошнота у 40% больных основной группы и 72,7% больных контрольной группы, головная боль у 59,1% больных контрольной группы и 30% в группе, которая получала Блостомунил перед проведением ПХТ (рис 6).

Рис. 6. Токсические проявления ПХТ при лечении больных на РМЖ (Смоланка И. И. и др. 2008)



Стоматит как одно из проявлений лейкопении отмечен у 5% больных основной группы и у 22,7% больных в контрольной группе. Все это свидетельствует о выраженном антиоксидантном, антитоксическом и защитном действии иммуномодулятора Бластомунила.

Авторы в процессе наблюдения за ходом клинических проявлений у больных основной группы не отмечают ни одного случая инфекционных и воспалительных заболеваний. В контрольной группе у 7 больных были зафиксированы вирусные и инфекционные воспалительные заболевания, вызвавшие перерывы в лечении и задержку сроков проведения очередных курсов ПХТ.

На основании анализа историй болезней и амбулаторных карт, а также данных объективного и физикального обследований больных основной и контрольной групп в течение 12-24 месяцев были изучены и проанализированы ближайшие и двухлетние результаты комплексного лечения. Изучали частоту и срок возникновения рецидивов и отдаленных метастазов после проведенного комплексного лечения при применении Бластомунила и при лечении традиционными методами.

Табл. 1. Результаты комплексного лечения больных МР РМЖ с применением Блостомунила и традиционными методами (Смоланка И. И. и др., 2008)

Результаты наблюдений	Группа больных			
	Основная		Контрольная	
	n=20	%	n=22	%
Стабилизация процесса	17	85	14	77,8
Умерли от прогрессирования заболевания	0	0	2	9,1
Рецидив заболевания, генерализация процесса	3	15	4	18,2
Находятся под наблюдением	20	100	18	81,2

От прогрессирования опухолевого процесса в контрольной группе умерло 2 пациента (9,1%), в основной группе умерших нет. Генерализацию процесса в конце наблюдения отмечено у 3 (15%) больных опытной группы и у 4 (18,2%) пациенток в контроле. Наиболее уязвимые участки при прогрессировании болезни – печень, кости, надключичные лимфатические узлы. Первые признаки прогрессирования в группе больных, где был применен Блостомунил, отмечены через 16-18 месяцев после комплексного лечения. Отдаленные метастазы у пациенток контрольной группы были диагностированы уже через 5-9 месяцев после проведения операции.

В исследовании определено, что применение Блостомунила вызывает положительное влияние на некоторые характеристики иммунной системы, а именно: способствует сохранению на исходном уровне количества лейкоцитов, количественных показателей клеточного и гуморального звена иммунной системы, активированных лимфоцитов в периферической крови, способствует росту количества природных киллерных клеток и уровня сывороточного IgA, уменьшению концентрации IgM и ЦИК в сыворотке крови.

При применении иммуномодулятора Блостомунил отмечено также улучшение результатов комплексного противоопухолевого лечения, что выражалось в уменьшении процентов летальности и прогрессировании опухолевого процесса, продлении сроков возникновения метастазов и рецидивов заболевания.

Полученные данные обосновывают применение Блостомунила в комплексном лечении больных МР РМЖ.

Учеными ГУ «Национального института рака», Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины, Укрмедпатентинформа МЗ Украины издано и доведено до специалистов-маммологов «Информационное письмо о нововведениях в системе здравоохранения» на тему: «Применение иммуномодулирующего средства Блостомунил в комплексном лечении больных местнораспространённым раком

молочной железы», разработчиками которого являются И.И. Смоланка, С. Ю. Скляр, В. С. Мосиенко, И. В. Досенко, А. Ф. Лигирда.

Бластомунил в комплексном лечении больных раком яичников

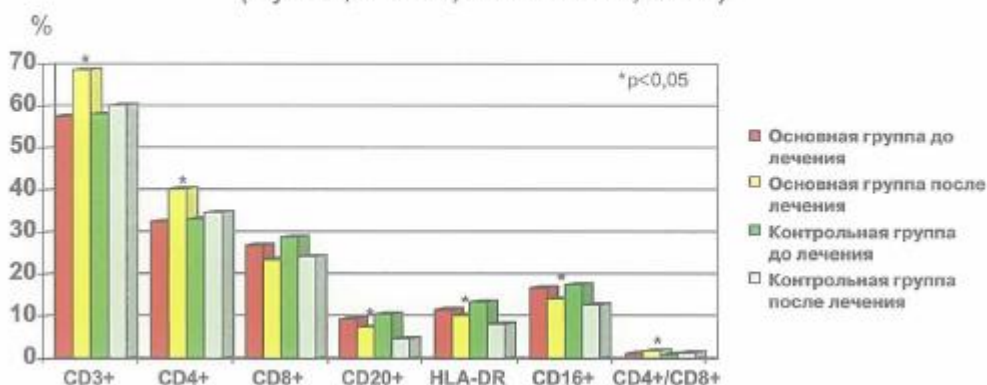
Бугайцов С. Г. и Рыбин А. И. (2008) провели исследования относительно клинического применения иммуномодулятора Бластомунил в комплексном лечении пациенток, больных раком яичников. Изучение состояния клеточного звена иммунитета до и после проведения двух курсов послеоперационной ХТ показало, что в контрольной группе (без применения Бластомунила на фоне цитостатиков) наблюдалась отрицательная динамика в параметрах показателей Т-лимфатического звена иммунитета. В опытной группе, где пациенткам на фоне ХТ вводили п/к 1 раз в 7 дней по 0,6 мг Бластомунила, наблюдалась статически значимая положительная динамика иммунологических параметров по сравнению с контрольной группой. Так содержание СД3+ лимфоцитов увеличилось с $52,7 \pm 2,9$ до $58,1 \pm 2,7$, а СД4+ лимфоцитов – с $31,4 \pm 2,8$ до $38,0 \pm 2,7$.

На основании результатов исследования сделан вывод, что использование Бластомунила в комплексной терапии больных РЯ стадии III (от В до С) улучшает иммунный статус пациентов и качество их жизни.

Бластомунил в комплексном лечении шейки матки

В комплексном лечении больных раком шейки матки Бугайцов С. Г., Рыбин А. И. (2007) обнаружили нормализацию показателей СД3+ и СД4+ лимфоцитов в основной группе пациенток, которым на фоне послеоперационной лучевой терапии вводили Бластомунил. Так, содержание СД3+ лимфоцитов увеличилось до 68,3% ($P < 0,05$), СД4+ лимфоцитов – до 40,3% ($P < 0,05$). Также были отмечены статистически достоверные изменения индекса СД4+/СД8+ ($P < 0,05$) (рис. 7).

Рис. 7. Динамика изменения состояния клеточного звена иммунитета при комплексном лечении больных раком шейки матки (Бугайцов С. Г., Рыбин А. И., 2007)



Анализ результатов определения процента клеток, экспрессирующих антиген HLA-DR в опытных группах свидетельствует, что в основной группе не выявлено достоверного уменьшения этого показателя после проведенной лучевой терапии, тогда как в контрольной группе зарегистрировано его достоверное снижение.

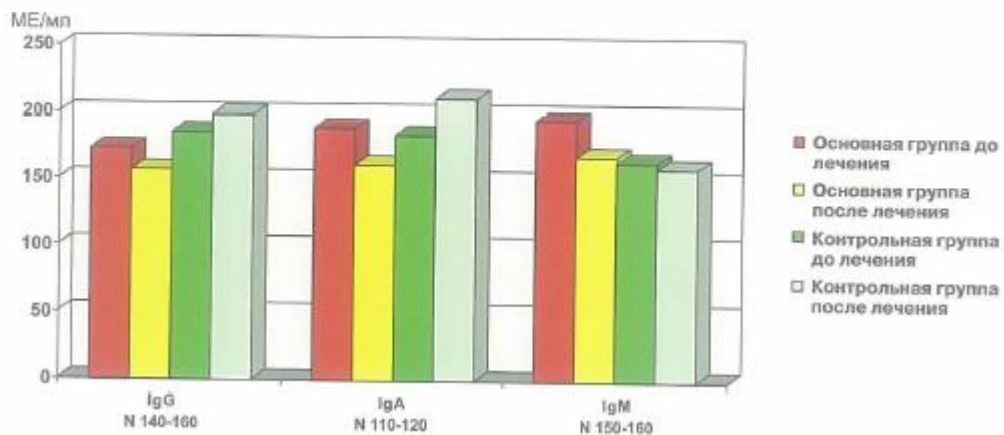
Данные свидетельствуют о положительном влиянии Бластомунила на состояние антигенпрезентирующих клеток больных, которым проводили лучевую терапию. В то же время в группе пациенток, которым не назначали Бластомунил, обнаруживали уменьшение экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости.

Анализ показателей основных классов иммуноглобулинов в крови показал, что у пациенток двух групп отмечали их предварительную поликлональную гиперпродукцию. Данный феномен демонстрирует один из компонентов так называемого escape- механизма (механизма «выпадания»), характерного для больных злокачественными новообразованиями, которые сохраняются и после оперативного вмешательства.

После комплексного лечения с применением Блостомунила отмечено снижение начально возросшего уровня IgM. В контрольной группе, наоборот, авторы обнаружили рост уровня иммуноглобулинов (рис 8.).

Показано, что применение Блостомунила на фоне послеоперационной лучевой терапии у больных раком шейки матки IV стадии обуславливает улучшение иммунного статуса пациенток и, как результат, снижение пораженности инфекционными возбудителями и улучшения качества жизни больных.

Рис. 8. Динамика изменения состояния гуморального звена иммунитета при комплексном лечении больных раком шейки матки (Бугайцов С. Г., Рыбин А. И., 2007)



Блостомунил в комплексном лечении больных раком пищевода и гастроэзофагальным раком

Изучение действия препарата Блостомунил в институте онкологии АМНУ под руководством профессора Киркилевского С. И. у больных раком пищевода и гастроэзофагальным раком показало улучшение общего состояния больных при проведении химиотерапии. Использование Блостомунила на фоне химиолучевой терапии позволило избежать гранулоцитопении с последующими сопутствующими инфекционными осложнениями.

В случае оперативного лечения после предоперационной химиотерапии назначение Блостомунила позволило сохранить репаративные свойства организма на удовлетворительном уровне, несмотря на предоперационное применение цитостатиков.

Лечение мастопатии с использованием препарата Блостомунил

Исследование иммунного статуса и применения Блостомунила у пациенток с мастопатией (Бабик А.И., Каледина Е. А., 2007) показало, что возникновение гиперпластической патологии молочных желез связано с нарушениями в иммунном статусе, характеризующимися, прежде всего, угнетением Т-хелперного звена иммунитета и фагоцитоза, а также активизацией гуморального звена иммунной

системы организма. Выраженность форм заболевания мастопатией напрямую зависит от изменений в иммунной системе. Применение Бластомулина в дозе 0,6 мг 1 раз в 7 дней, курсовой дозе – 5 инъекций при комплексном лечении фиброзно-кистозной мастопатии способствовало положительным изменениям в иммунном статусе пациенток. Так, после комплексного лечения с использованием Бластомулина были получены объективные результаты снижения ЦИК и IgM, увеличения IgG. Субъективно все пациентки отмечали улучшение самочувствия, снижение усталости и повышение работоспособности.

Применение Бластомулина при лечении острой пневмонии и хронического обструктивного бронхита

При применении Бластомулина (Локтева И. И., 2009, МЦ «Медая») в комплексном лечении острой пневмонии отмечено сокращение сроков лечения в 1.5 раза, выявлено быстрое исчезновение симптомов интоксикации, длительность проявлений воспаления в легочной ткани. В основной группе больных на фоне лечения Бластомунилом продуктивный кашель с эффектом разжиженной мокроты появлялся со 2–3-го дня, а в контрольной – на 5 й день. Отмечено значительное улучшение общего самочувствия больных, что связано с детоксикационным действием препарата.

В научно-практическом объединении «Реабилитация» МЗ Украины под руководством Лемко О. И. разработали и запатентовали способ лечения хронического обструктивного бронхита с использованием базовой терапии и иммуномодулятора Бластомунил (патент №48076, 2009 г.).

Иммуномодулирующее и антигипоксантное действие Бластомулина способствовало снижению активности воспалительного процесса в бронхиальном дереве. В результате этого улучшалась бронхиальная проходимость, повышалась эффективность лечения в целом, что имело значение в достижении стабильной ремиссии и предупреждения прогрессирования обструктивного бронхита.

В процессе лечения с применением Бластомулина наблюдали выраженное иммуномодулирующее влияние у больных хроническим обструктивным бронхитом I и II ст. Так, показатели клеточного иммунитета менялись достоверно, а некоторые из них достигали уровня контрольной группы практически здоровых лиц (0-лимфоцит, CD4+, индексы CD4+/CD8+). В конце курса лечения с применением Бластомулина эти показатели были достоверно выше показателей в группе больных, пролеченных без Бластомулина.

Бластомунил в комплексном лечении туберкулеза легких в сочетании со СПИДом

В Криворожском противотуберкулезном диспансере №2 под руководством Д.В. Севенко и В.И. Дынько (2009) получены первые результаты применения Бластомулина в комплексном лечении туберкулеза легких в сочетании со СПИДом.

Использование Бластомулина на фоне базисной терапии улучшало общее состояние у ВИЧ-инфицированных (по шкале МЗ), ускоряло регрессию туберкулезного процесса в легочной ткани. Наблюдалось улучшение переносимости антибактериальных препаратов. Не были выявлены нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и др.

Применение Бластомулина в дерматовенерологии

Трехлетний опыт использования Бластомулина в практике дерматовенеролога (Жемчугова О.И., 2009, ИП «Мать и дитя») показал эффективность препарата в комплексном лечении генитального герпеса, остроконечной кондиломы, трихомониаза, уреаплазмоза. Применение Бластомулина

приводило к сокращению сроков заболевания. В два раза продлевался безрецидивный период (по сравнению с контролем) и облегчалось протекание рецидивов.

Показания к применению и стратегия использования Бластомунила

Выраженное иммуномодулирующее свойство Бластомунила нашло широкое применение в клинике как средство при заболеваниях, сопровождающихся иммунодефицитом и лейкопенией, а именно при химио- и лучевой терапии онкологических больных с целью повышения противоопухолевой эффективности цитостатиков и снижения их токсического действия.

Назначают препарат при хирургическом лечении онкологической патологии, заболеваниях желудочно-кишечного тракта и грудной полости, половых органов, молочной железы, для профилактики послеоперационных осложнений и ускорения выздоровления больных.

Применяя Бластомунил в комплексном лечении онкологических больных, препарат начинают вводить в дозе 0,6 мг подкожно за 1-3 дня до начала первого курса полихимиотерапии или совместно с лучевой терапией, перед операцией совместно с антибиотиками. На курс лечения необходимо провести не менее 3 инъекций. В случае высоких доз полихимиотерапии необходимо увеличить курс до 5 инъекций. Интервал между инъекциями 5-7 дней. Проведение курсов иммунотерапии в период противоопухолевого лечения, особенно в сочетании с хирургическим удалением опухолей и в первые 3 месяца после операции, значительно снижают летальность и увеличивают процент выздоровления больных.

В период ремиссии Бластомунил применяют после основных методов лечения с удалением опухоли, особенно в первые 3 года. Проведение иммунотерапии Бластомунилом направлено на профилактику метастаз и рецидивов.

Показаниями к назначению Бластомунила являются тяжелые бактериальные и вирусные инфекции, протекающие с выраженной интоксикацией. Назначать Бластомунил необходимо в составе комплексного этиопатогенетического лечения только после выведения больного из бактериально-токсического шока.

Профилактика генерализации инфекционного процесса

При отсутствии выраженных симптомов иммунодепрессии целесообразно назначение препарата в дозе 0,6 мг 1 раз в неделю, 2 инъекции на курс. Такая доза препарата является средством профилактики и генерализации и хронизации инфекционного процесса.

Если выраженная иммунодепрессия проявляется лимфопенией, уменьшением количества субпопуляции Т- лимфоцитов, показано 3 инъекции на курс.

При инфекциях, протекающих с внутриклеточной локализацией возбудителей (туберкулез и др.) и формированием устойчивой резистентности к этиотропной терапии, на курс принимают 5 инъекций с повторным курсом лечения через 3 месяца.

Применение Бластомунила в составе комплексной терапии инфекционных заболеваний одновременно с этиотропными препаратами позволяет существенно увеличить эффективность лечения, уменьшить количество применяемых препаратов, особенно антибиотиков, предотвращает переход в хроническую форму.

Особую группу показаний составляют заболевания у людей преклонного возраста. В преклонном возрасте проявляются нарушения активности мононуклеарных фагоцитов. В случае инфекций у

пожилых людей слабее выражается лейкоцитоз, ослаблена аккумуляция клеток в местах воспалительных процессов, уменьшается ответ на действие медиаторов воспаления, снижена способность макрофагов к лизису забранных в процессе фагоцитоза бактерий.

Также у людей в возрасте старше 65 лет частично снижается цитотоксическая активность моноцитов крови по отношению к опухолевым клеткам. Их моноциты слабее секретируют ИЛ-1. О дефектности продукции провоспалительных цитокинов макрофагами свидетельствует менее выраженное повышение температуры при развитии инфекций у пожилых людей.

С возрастом снижается способность макрофагов отвечать активизацией на соответствующие индукторы, включая цитокины. Это проявляется снижением с возрастом индуцированной продукции TNF- α и ИЛ-1.

В таких случаях для лечения пожилых людей Бластомунил используется в дозе 0,6 мг 1 раз в 10 дней, на курс – 2 инъекции.

Используют Бластомунил при острых и хронических лучевых поражениях, особенно в условиях длительного воздействия излучений низкой интенсивности в малых дозах.

Бластомунил назначают также при трофических язвах, хронической диффузной стрептодермии, фурункулезе.

С профилактической целью для поддержания иммунного статуса и предупреждения заболеваемости достаточно 1 инъекции Бластомунилы в рекомендуемой дозе (0,6 мг) 1-2 раза в год.

Эффективность Бластомунилы определяется гематологическими и иммунологическими показателями – количеством лейкоцитов и лимфоцитов, не раньше 3-го дня после инъекции.

Выводы

Ретроспективный анализ клинической эффективности иммуномодулятора Бластомунил показывает, что он является необходимой составляющей в системе современных методов терапии онкологических и инфекционных заболеваний.

Иммунотерапия онкологических больных с использованием иммуномодулятора Бластомунил – существенная поддержка при химио- и лучевой терапии. Препарат действует на клетки новообразований опосредованно – через активацию иммунной системы в целом и непосредственно – через макрофаги, Т-лимфоциты, клетки-киллеры и цитокины, стимулирует неспецифические механизмы резистентности.

Бластомунил – природный иммуномодулятор, способный изменять иммунную реактивность в зависимости от ее исходного состояния: повышать сниженные или снижать повышенные показатели иммунитета.

На клиническом материале показано, что иммуномодулятор Бластомунил влияет на системный уровень иммунитета больных: повышает количество Т-лимфоцитов и фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов, снижает количество О-лимфоцитов, уменьшает концентрацию иммунных комплексов и нормализует гуморальное звено иммунитета, повышает продукцию ИЛ-1 и ИЛ-2, помогает сберечь эндокринную функцию тимуса на фоне комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей и бронхолёгочных заболеваний.

Включение иммуномодулятора Бластомунилы в комплексное и комбинированное лечение онкологических и других заболеваний как препарата поддержки существенно повышает

эффективность традиционных методов лечения, ускоряет начало реабилитации, удлиняет период ремиссии, увеличивает 5-летнюю общую и безрецидивную выживаемость, дает возможность провести полный курс химио- и лучевой терапии, уменьшает количество обострений, сокращает срок пребывания больных на стационарном лечении.

При запущенных стадиях опухолевой болезни Бластомунил значительно улучшает качество жизни, уменьшает боль, удлиняет ремиссию при комбинированном лечении.

Иммуномодулятор Бластомунил может назначаться для профилактики и лечения вторичных иммунодефицитов и нейтропении, возникающих вследствие применения комплексных и комбинированных методов лечения злокачественных опухолей и других заболеваний, включая и высокодозовую терапию, как препарат сопровождения с целью повышения эффективности основного лечения и уменьшения побочных реакций.

Отечественный иммуномодулятор Бластомунил, благодаря своей эффективности и безвредности, может быть рекомендован в комплексном лечении опухолевой болезни, бронхолегочных заболеваний, вторичных иммунодефицитов и других заболеваний как препарат поддержки или сопровождения, а в некоторых случаях и как основное средство лечения. Его лучше применять превентивно или одновременно с основным лечением.

По иммуномодулирующему действию на систему иммунитета и показатели периферической крови препарат **Бластомунил** является высокоэффективным лекарственным средством. Он значительно отличается от пребиотического иммуномодулятора рибомунила, препаратов нейпогена, граноцита, лейкомакса и полидана – стимуляторов лейкопоза. Бластомунил имеет перед ними ряд преимуществ – мягкое, стабильное, положительное действие, доступную цену.

Применение Бластомунила улучшает качество жизни больных, получающих антибиотики, химио- или лучевую терапию, сводит к минимуму риск возникновения осложнений и инфекций. У него более удобные схемы, режим и способы введения. Это позволяет использовать препарат в качестве терапии сопровождения для профилактики токсических проявлений ПХТ, а также для лечения иммунодепрессивных состояний различного происхождения. Препарат уменьшает степень тяжести и сокращает продолжительность острых и хронических лейкопений 3-й и 4-й степени, возникающих на фоне интенсивной химио- и лучевой терапии, дает возможность провести основное лечение в полном объеме.

Иммуномодулятор Бластомунил имеет перспективы успешного применения и в комплексном лечении тяжелых инфекционных заболеваний, таких как **герпес, гепатит, СПИД, сифилис, туберкулез.**



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР
м. Київ

**РЕЄСТРАЦІЙНЕ ПОСВІДЧЕННЯ
НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ**

№ UA/0610/01/01

Рішення про державну *перереєстрацію* лікарського засобу
затверджене наказом МОЗ України від 11.03.2009 № 147

Згідно зі ст.9 Закону України "Про лікарські засоби" та постановою
Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 № 376 "Про затвердження
Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і
розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)" лікарський
засіб

БЛАСТОМУНІЛ,

порошок для розчину для ін'єкцій по 0,6 мг

перереєстрований в Україні терміном на 5 років

Заявник:

ТОВ "Науково-біотехнологічний центр "Ензифарм"
Україна, 24321, Вінницька обл., м. Ладизин, вул. Будівельників, 35

Реєстраційне посвідчення діє на всій території України до 11.03.2014

Реєстраційне посвідчення видане 12.03.2009



РП17034