

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НОЯБРЬ
ДЕКАБРЬ
2004

6

ТОМ
LXXXV

ИЗДАНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ТАТАРСТАНА И
КАЗАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616. 5 - 006. 6 - 085. 277. 3

ГЛИЦИФОН - ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА И ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

Р.С. Гараев, Л.Н. Залялютдинова, В.Р. Гильмутдинова, И.А. Студенцова

*Кафедра фармакологии (зав. - чл.-корр. АН РТ, проф. Р.С.Гараев) Казанского
государственного медицинского университета*

Противоопухолевая активность глицифона в эксперименте

В последние годы в практическую медицину для лечения рака и предраковых заболеваний кожи внедрена 30% глицифоновая мазь. Субстанцией мази является глицифон-диглицидиловый эфир метилфосфоновой кислоты, который был отобран как наиболее эффективное противоопухолевое соединение из нескольких рядов глицидиловых эфиров фосфорной и фосфоновой кислот [23]:



Химическая структура глицифона

Глицифон в экспериментах подавляет рост перевивных асцитных опухолей на 80-100%, солидных - на 50-70% [5]. Механизм его антибластомного действия связан с нарушением процесса митоза опухолевых клеток. Он влияет на все периоды митотического цикла, вызывая блоки различной глубины и длительности и в наибольшей степени задерживая клетки в фазах G₁ и M, а также G₂ [13].

На культурах тканей препарат оказывает избирательное цитотоксическое действие на опухолевые клетки, вызы-

вая в них глубокие дистрофические изменения, сопровождающиеся уменьшением содержания нуклеиновых кислот и подавлением активности окислительно-восстановительных ферментов, а также нарушая вступление клеток в митоз и индуцируя различные аномалии их деления [1].

Глицифон зарегистрирован как средство лечения плоскоклеточного рака кожи (1-я стадия), базалиом (в том числе рецидивов после хирургического лечения и лучевой терапии), болезни Боуэна, сенильного кератоза [22].

Противоопухолевая активность глицифона при базально-клеточном раке кожи

Базально-клеточный рак кожи (БКР) - опухоль из клеток, имитирующих базальные клетки эпидермиса. Он характеризуется местноинвазивным медленно распространяющимся ростом и редким метастазированием. Термин БКР кожи имеет множество синонимов: базалиома, разъедающая язва, базально-клеточная эпителиома, карциноид кожи, рак придатков кожи и др. БКР кожи занимает промежуточное положение между злокачественными и доброкачественными опухолями кожи, хотя в статистических отчетах в России его

относят к группе злокачественных новообразований кожи, и сведения о нем, наряду с плоскоклеточным раком кожи, включают в графу 173 - «Другие злокачественные новообразования кожи». На его долю приходится 77-96% злокачественных эпителиальных опухолей кожи [10, 12, 26].

В 74-97% случаев БКР кожи встречается на лице, особенно на границе носа и лба, в области крыльев носа, углов глаз и губ [16], что затрудняет применение лучевого и хирургического методов лечения. Клинические проявления БКР кожи разнообразны: опухолевый тип (крупноузелковая, конглобированная, бородавчатая, мелкоузелковая и опухолево-язвенная формы); язвенный тип (разъедающая, прободающая); поверхностный тип (экземоподобная, рубцово-атрофическая и пигментная формы); наблюдаются также переходные типы.

Длительное и вялое течение заболевания, не сопровождающееся субъективными ощущениями, беспокоящими больного, позднее обращение к врачу ведут к переходу опухолевого процесса в конечную стадию, когда больной становится инкурабельным и может погибнуть при деструкции тканей в жизненно важные области, например в полость черепа [25].

Для лечения БКР применяют ряд методов, целью которых является локальное воздействие, направленное на механическое удаление или избирательное разрушение опухолевой ткани (лучевая, лазерная, фотодинамическая терапия и хирургическое лечение, криодеструкция, электронный пучок SL-20). Однако эти методы лечения довольно часто вызывают побочные эффекты и дают рецидивы, особенно при локализации опухоли в анатомически сложных областях (ушная раковина, углы глаза, периорбитальная область, нос, носогубная складка и волосистая часть головы).

Лекарственная терапия занимает важное место среди других методов лечения рака кожи. На основе выявления фармакологических агентов, подавляющих митоз избирательно в опухолевых клетках [3], создан ряд препаратов местного действия. Накоплен опыт применения омаиновой (0,5%), проспидиновой (30-50%), фторурациловой (20%) и фторафуровой (5-10%) мазей

Глицифоновая 30% мазь как средство лечения рака кожи успешно прошла

испытания в ведущих клинических базах Фармакологического комитета МЗ СССР: в Ленинградском НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова (проф. М.А.Гершанович), МОНИКИ (проф. Б.А.Беренбейн), онкологическом научном центре АМН СССР (проф. А.М.Гарин), Центральном кожно-венерологическом институте (проф. Ю.К.Скрипкин). Так, в Казанском городском и Татарском республиканском онкодиспансерах было проведено лечение глицифоновой мазью 490 больных с базалиомами [24]. У подавляющего большинства пациентов опухоли локализовались в области лица, реже - на туловище и конечностях. Очаги поражения были в основном единичными и имели размеры от 0,5 до 3 см. У 120 больных давность заболевания не превышала одного года, у 240 - 3 лет, у 13 - 5, у остальных была более 5 лет. Клинический диагноз подтверждали путем гистологического или цитологического анализов. Лечение проводили амбулаторно. Аппликации мази делали на очаги поражения ежедневно. Для полного излечения требовалось от 9 до 12 аппликаций, реже - 15. Полнота излечения подтверждалась цитологическим методом. Полное рубцевание ложа опухоли происходило в течение 15-20 дней. Из 490 больных с базалиомами у 489 было достигнуто стойкое клиническое выздоровление (сроки наблюдения - от 5 до 7 лет).

При лечении различных клинических типов базалиом отмечено, что узелковые формы (опухолевый тип) при локализации в области лба и носа более резистентны к действию изучаемого препарата, что требовало увеличения длительности лечения. Показана эффективность 30% глицифоновой мази также при сенильных кератозах [24]. Под наблюдением находились 36 пациентов. Размеры очагов варьировали от 0,5 до 1,5 см. У всех пациентов очищение кожи под влиянием глицифоновой мази произошло после 7-12 аппликаций. Поверхностная эрозия, образовавшаяся после отторжения кератоза, заживала в течение 8-10 дней.

Эффективность глицифоновой мази при первично-множественном базально-клеточном раке кожи

В 10-20% случаев БКР кожи встречается в первично-множественном варианте [11, 19], при котором бластома-

тозный процесс носит преимущественно поверхностный характер, склонен к относительно быстрому периферическому росту и частым рецидивам после проведенной терапии [19]. При множественных формах БКР хирургическое лечение невозможно, а применение лучевой терапии считается противопоказанным [21]. В ряде случаев хирургическое удаление опухоли сопровождается инфицированием раны или приводит к образованию келоидных рубцов.

Убедительно доказана эффективность глицифоновой мази при стационарно-амбулаторном лечении больных с подтвержденным диагнозом БКР кожи различных клинических типов и давностью заболевания. Описано успешное применение 30% глицифоновой мази у 28 больных с морфологически подтвержденным первично-множественным БКР кожи продолжительностью от одного года до 10 и более лет [6]. Очаги локализовались на лице, волосистой части головы, в разных частях тела. Число очагов (на одного больного) варьировало от 2 до 17, их суммарная площадь составляла 1,5-35 см². У одной больной было зарегистрировано 78 очагов общей площадью 80 см². Лечение проводили до исчезновения бластоматозных клеток в ложе опухоли при цитологическом контроле. Клиническим признаком излечения опухоли было также появление грануляций. После завершения курса лечения в течение 2-3 недель на ложе опухоли накладывали повязки с 10% метилурациловой мазью для ускорения процесса заживления.

Число курсов лечения и их продолжительность зависели от количества очагов и площади поверхности опухоли. 14 больным с 2-9 очагами (суммарная площадь - от 1,5 до 28 см²) потребовался один курс лечения (от 15 до 27 аппликаций мази). В дальнейшем у этих больных на месте разрушенной опухоли отмечались эпителизация и образование малозаметного рубца. После первого курса лечения у 13 больных наступило излечение 74 из 134 имеющихся у них очагов. После двухнедельного перерыва был проведен повторный курс аппликаций глицифоновой мази в течение 10-20 дней на оставшиеся очаги, что привело к выздоровлению этих больных.

Осмотры пациентов, леченных аппликациями глицифоновой мази, через 1, 3, 6 месяцев и до 4 лет подтвердили

стойкость лечебного эффекта и отсутствие появления новых очагов.

Для излечения очагов меньших размеров (до 2 см) и опухолей поверхностного типа потребовалось 15-27 аппликаций глицифоновой мази, при большей площади очагов и опухолях язвенного типа - 20-40.

Интересно отметить, что обнаружено свойство глицифоновой мази выявлять после 2-4 аппликаций скрытые мелкие поверхностные опухолевые очаги первично-множественного БКР кожи, которые располагаются, как правило, рядом с зоной применения мази и незаметны до лечения.

Эффективность глицифоновой мази при рецидивирующем базально-клеточном раке, возникающем после хирургического и лучевого лечения

БКР кожи, индуцированный радиационным излучением, составляет 75% случаев от всех радиогенных опухолей кожи. Они возникают в зонах, ранее подвергнутых лучевой терапии. Для радиогенного БКР характерны множественность очагов, склонность к быстрому росту опухоли в глубину и длительный латентный период [30]. Риск индукции рака кожи после лучевой терапии имеется в течение всей жизни и повышается при дополнительном воздействии ультрафиолетового облучения. Трудности терапии этого варианта БКР обусловлены фиброзом сосудов, эндартериитом и образованием волокнистой соединительной ткани [30]. Хирургическое лечение невозможно при лучевом БКР кожи. В ряде случаев удаление опухоли сопровождается инфицированием раны или приводит к образованию келоидных рубцов. Рубец, формирующийся после разрушения или удаления основной массы опухоли, замуровывает остатки бластоматозной ткани, и именно они могут находиться в латентном состоянии многие годы и дать начало рецидивирующему росту [28].

Рецидивы чаще возникают при локализации опухоли в анатомически сложных областях (ушная раковина, углы глаза, периорбитальная область, нос, носогубная складка и волосистая часть головы) [18, 27, 29]. Поэтому при лучевых рецидивах лекарственная терапия является оптимальным методом лечения.

Применение глицифоновой мази у больных с рецидивами БКР кожи диаметром 0,5-1,5 см, возникшими после лучевой терапии, приводит к полному излечению в 85,7% случаях, у остальных больных с глубоким прорастанием опухоли в рубцовую ткань объем опухоли уменьшается на 70% [4]. Описаны результаты лечения больных с рецидивами БКР кожи после близкофокусной рентгенотерапии [17]. Первичный эффект был получен у всех больных. В отделении радиационной онкологии Казанского онкологического центра МЗ РТ глицифон был апробирован для лечения БКР, индуцированного радиационным излучением. Мазевая терапия применена в двух вариантах: в виде монотерапии и в сочетании с лучевым воздействием [8]. Монотерапия глицифоновой мазью проводилась двумя курсами 9 больным БКР язвенного типа, индуцированным радиационным излучением, с размером очага от 0,5 до 1,5 см. Первичный эффект отмечен у всех больных. В процессе лечения наблюдались гиперемия, перифокальный отек и болезненность, которые были основанием для перерывов в лечении. Оба курса терапии глицифоновой мазью осуществлялись на фоне приема ненаркотических анальгетиков и антигистаминных препаратов. У 8 больных с распространенным БКР кожи головы 3-4-й стадии проведено комбинированное лечение [7]. Аппликация мази сочеталась с лучевой терапией в традиционном режиме фракционирования. У всех больных лечение оказалось успешным: на местах опухоли формировались рубцы.

Отмечены положительные результаты лечения глицифоновой мазью рецидивов базалиом кожи, возникших после хирургического лечения [9, 24].

Отличительной особенностью глицифоновой мази является отсутствие кожно-резорбтивных побочных эффектов. Ни в одном случае при лечении глицифоном больных как БКР, так и первично-множественным БКР, сенильными кератомами не изменялись гематологические, иммунологические и биохимические показатели [6, 7, 9]. В процессе лечения не наблюдалось проявлений локального инфекционного процесса, что объясняется антимикробной активностью и стимулирующим влиянием глицифона на иммунореактивность [2, 14, 15, 20]. У некоторых больных при локализации опухоли в перiorбитальной

области имели место перифокальная гиперемия, отек, болезненность и зуд, устранение которых достигалось 3-4-дневным перерывом в лечении. Снизить интенсивность местных побочных эффектов при сохранении лечебного действия мази (полное излечение) можно профилактическим накладыванием цинковой пасты на здоровую ткань по периметру опухоли, а также сокращением продолжительности ежедневной экспозиции глицифоновой мази на опухоль до 6 часов вместо 24 [9].

Таким образом, глицифоновая мазь является эффективным и безопасным средством для лечения рака и предраковых заболеваний кожи, включая первично-множественный БКР, а также рецидивирующий БКР после хирургического и лучевого лечения. Глицифоновая мазь может быть успешно применена для лечения лучевых БКР, не подлежащих лучевой терапии и хирургическому иссечению, а также для выявления скрытых очагов множественного БКР кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашаева Л.А., Зеленкова Л.П., Студенцова И.А. Тезисы докладов III Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - М., 1996. - С.71.
2. Берим М.Г., Брудная К.Б., Гозман Э.А. Сборник научн. трудов: Химиотерапия опухолей в СССР. - 1970. - Вып. 9. - С. 30 - 35.
3. Булкина З.П. Противоопухолевые препараты (справочник). - Киев, 1978.
4. Гараев Р.С., Гилев А.В., Студенцова И.А. Тезисы докладов III Всероссийского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 1996. - С.99.
5. Гараев Р.С., Студенцова И.А., Муслимин А.А. // Terra medica nova. - 1999. - №1. - С. 24-26.
6. Гараев Р.С., Гильмутдинова В.Р., Куклин В.Т., Студенцова И.А. // Terra medica - 2002. - № 4. - С. 23-24.
7. Гилев А.В., Уткузов А.Р., Моисеев В.Н. // Тезисы докладов Российской конференции, посвященной 75-летию И.В. Заиконниковой: Фармакология и токсикология фосфорно-органических соединений и других биологически активных веществ. - Казань, 1996. - Вып.3. - С.39.
8. Гилев А.В., Студенцова И.А., Гараев Р.С. и др. // Вопр. онкол. - 1999. - № 4. - С.450 - 451.
9. Гильмутдинова В.Р. Оптимизация методов применения глицифоновой мази для лечения базально-клеточного рака кожи: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - Казань, 2002.
10. Глазунов М.Ф. В кн.: Злокачественные опухоли / Под ред. Н.Н. Петрова. - М., 1947. - Т.1. - С. 127.
11. Даниель-Бек К.В., Колобяков А.А. Злокачественные опухоли кожи и мягких тканей. - М., 1979.
12. Дворин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Заболеваемость злокачественными новообразова-

ниями и смертность от них населения стран СНГ в 1995 г. - М., 1996.

13. Дубинская С.Н., Зеленкова Н.П. и др. // Цитол. и генет. - 1983. - № 2. - С. 54 - 58.

14. Зиганшина Л.Е. Флоготропные свойства фосфонатов: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - Казань, 1994.

15. Зиганшина Л.Е., Диковская Е.С., Белоцкий С.М. и др. Тезисы докладов III Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - М., 1996. - С. 124.

16. Злокачественные новообразования в России в 1997 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Чиссова В.И. и др. - М., 1999.

17. Иншакова Г.Ж., Ахметзянов Ф.Ш., Студенцова И.А. // Тезисы докладов Российской конференции, посвященной 75-летию И.В. Заиконниковой: Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений и других биологически-активных веществ. - Казань, 1996. - Вып. 3. - С. 90.

18. Кнышевская А.Г., Иваницкая В.И., Шантарь В.И. Лучевое лечение рака кожи. - Киев, 1985.

19. Кусов В.В. Сборник научных трудов: Пролиферативные заболевания кожи. - М., 1988. - С. 26-29.

20. Матвеев А.Б. Исследование кинетики первичного иммунного ответа организма в условиях воздействия на него некоторыми цитостатичес-

кими средствами: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - Казань, 1986.

21. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующего излучения. - М., 1991.

22. Регистр лекарственных средств России. - М., 2002.

23. Студенцова И.А., Гараев Р.С. // Эксп. и клин. фармакология. - 1996. - № 6. - С. 31-33.

24. Студенцова И.А., Романов В.И., Гараев Р.С. // Вопр. онкол. - 1999. - № 4. - С. 448 - 450.

25. Умеренков М.Г., Кулагин В.И. // Вестн. РГМУ. - 2000. - № 5. - С. 14-19.

26. Хасанов Р.Ш. Злокачественные новообразования и совершенствование управления онкологической службой крупного промышленно-сельскохозяйственного региона: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - Казань, 2001.

27. Goepfert N., Arredondo R., Mcnesco M.D. // Otolaryngolog. and Head and Neck Surgery. - 1982. - Vol.90. - P. 237-240.

28. Krenar I., Konecny M., Krenarova U. // Rozhl. Chir. - 1975. - Vol.54. - P. 421-426.

29. Mayer A., Zarand P., Polgar I. // Radiobiol. Radiother. - 1983. - Bd.24. - S.13 - 15.

30. Seo I.S., Warner T.F., Warren S., Bennet S.E. // Canzer. - 1985. - Vol.56. - P. 761 - 764.

Поступила 27.04.04.

УДК 616. 127 - 005. 4 - 073. 432. 19

СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ С ДИПИРИДАМОЛОМ И ЧРЕСПИЩЕВОДНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

А.Ю. Васильев, Н.Н. Михеев

Главный клинический госпиталь (нач. - чл.-корр. РАМН, проф. А.Ю. Васильев) МВД РФ, г. Москва

Несмотря на успехи в развитии кардиологической службы, смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) занимает первое место в общей летальности от сердечно-сосудистых заболеваний. Только в Европе ежегодно регистрируется около 500 тысяч летальных исходов от ИБС [3]. Ранняя диагностика ИБС и своевременно начатое лечение - один из путей снижения смертности от нее. Предложенные различные алгоритмы диагностики ИБС как у нас в стране [1], так и в США (АНА/АСС, 1997) включают проведение стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) перед выполнением селективной коронароангиографии (КАГ), которая является точным диагностическим методом визуализации коронарных артерий, далеко не безопасна и имеет около 1% летальных осложнений. Отсутствие недорогих высокоинформативных неинвазивных методов диагностики ИБС приводит к увеличению количества необоснованно прове-

денных КАГ. Так, ежегодно в США из 1,5 млн пациентов, направленных на коронароангиографию, по меньшей мере 100 тысяч обследованных без клинических проявлений ИБС не нуждались в ее проведении [9]. Чувствительность стресс-ЭхоКГ с чреспищеводной электрической стимуляцией предсердий (ЧПЭСП) составляет 78-80%, в то время как специфичность относительно высока - 97-99% [10]. Специфичность же стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом достигает 100% при относительно низкой чувствительности - 83% [6]. В основу данного исследования положена комбинация этих двух протоколов.

Были обследованы 49 мужчин в возрасте от 42 до 70 лет (в среднем 53,2 ± 1,8 года). У 32 больных имела место клиническая картина стенокардии. Длительность заболевания не превышала 3 месяца. ЧПЭСП проводили с помощью стимулятора SP-3 (Польша) 5-электродным зондом. Использовалась методика непре-