

номе у 14 больных эффект был достигнут у 6 (43 %) из них, однако ПР получено не было. У 41 больного применялись 2 схемы комбинированной химиотерапии с платином: 1) винкристин, платин, НММ; 2) винкристин, платин, CCNU. Эффективность 1-й комбинации составила 36 %, 2-й комбинации — 31,2 %. Полные эффекты составили 24 и 18,7 % соответственно. Длительность ремиссий у больных с ПР — от 7 до 44 мес, у 5 больных ремиссии продолжаются (11⁺, 17⁺, 20⁺, 22⁺, 24⁺ мес).

Вторым по клинической значимости платиновым производным является карбоплатин, который в настоящее время нашел широкое клиническое применение при раке яичников, мелко-клеточном раке легкого, раке головы и шеи, несеминозных опухолях яичка, раке шейки матки [10], отмечены эффекты при мезотелиоме и раке щитовидной железы.

Проводятся сравнительные рандомизированные исследования между карбоплатином и цисплатином в различных лекарственных комбинациях. Карбоплатин выгодно отличается от цисплатина своей гораздо меньшей нефротоксичностью, а также меньшей нейро- и ототоксичностью. Тошнота и рвота также выражены значительно меньше. И хотя угнетение кроветворения, особенно тромбоцитопения, является лимитирующей токсичностью, из-за более низкой негематологической токсичности отдается предпочтение этому препарату.

Карбоплатин изучается в отделении химиотерапии ВОНЦ АМН СССР по программам советско-американского сотрудничества. Результаты I фазы в 5-дневном режиме на опыте лечения 27 больных продемонстрировали, помимо отсутствия нефротоксичности, значительное снижение частоты и интенсивности тошноты и рвоты, которые были выражены минимально. Лимитирующей токсичностью явилось угнетение кроветворения. В результате I фазы было разработано 2 режима: по 77 мг/м² ежедневно 5 дней или 5 доз через день. В процессе I фазы кратковременная ЧР была получена у больной с метастазами рака толстой кишки, минимальные эффекты наблюдались у 2 больных: с диссеминированной меланомой и метастазами рабдомиосаркомы.

Применение карбоплатина (США и ЧСФР) у 20 больных раком яичников, прежде лечившихся другими препаратами, проводилось с использованием однодневного режима: 400 мг/м² внутривенно однократно в 400 мл 5 % раствора глюкозы или физиологического раствора с использованием гидратации только у больных, прежде имеющих признаки нефротоксичности от цисплатина или получавших цисплатин многократно. Все больные, за исключением трех, прежде получали цисплатин. Большинство больных получили многократные курсы с ДДП (САР, СНАД, СР, 5-фторурацил+ДДП — внутривенно). 9 больных получили от 5 до 9 таких курсов, 4 больные — от 13 до 16 курсов.

Эффект достигнут у 5 из 18 больных, подлежащих оценке, что составило 28 %: ПР — у 2 (11 %) и ЧР — у 3 (17 %) больных. ПР наблюдались у одной больной, которая ранее получила 15 курсов химиотерапии с платидиамом с

ПР, затем у нее возник рецидив через 2 года после отмены химиотерапии и с помощью карбоплатина вновь достигнута ПР (цисплатин не был применен в связи со снижением функции почек). Вторая больная с ПР ранее не получала химиотерапии с ДДП, но ей было проведено 14 курсов химиотерапии другими препаратами. Из побочных проявлений следует отметить угнетение кроветворения у 12 больных, тошноту и рвоту у 9 и проявление нефротоксичности у 4 больных.

Таким образом, данные собственных и зарубежных клинических исследований показывают, что необходимо иметь не одно, а целый набор платиновых производных в клинической практике. О такой необходимости свидетельствует и факт отсутствия перекрестной резистентности у разных производных, различные механизмы биологического действия, различия в фармакокинетике и побочных эффектах у соединений 2- и 4-валентной платины, а также появившиеся публикации о комбинированной терапии с использованием 2 разных комплексов платины.

Появление новых производных открывает перспективы дальнейших интересных открытий в клинической химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Presnov M. A., Konovalova A. L. // Arch. Geschwulstforsch. — 1988. — Vol. 58. — P. 43—49.
2. Jacobs S. C., Menashe D. S., Mewissen M. W. et al. // Cancer. — 1989. — Vol. 64. — P. 388—391.
3. Newton H. B., Page M. A., Junck L., Greenberg H. S. // J. Neuro-Oncology. — 1989. — Vol. 7. — P. 39—45.
4. Airolidi M., Pedani F., Brando V. et al. // Tumori. — 1989. — Vol. 1989. — P. 252—256.
5. Beconarn Y., Brunet R., Barbe-Gaston C. // Cur. J. Cancer Clin. Oncol. — 1989. — Vol. 25, N 5. — P. 861—865.
6. Saikia T. K., Advani S. H., Kamakrishnan G. et al. // Cancer. — 1989. — Vol. 64. — P. 371—373.
7. Kemeny N., Niedzwiecki D., Beichman B. et al. // Ibid. — Vol. 63. — P. 1065—1069.
8. Vokes E. E., Schilsky R. L., Weichselbaum R. R. et al. // Ibid. — P. 1048—1053.
9. Schakel F. M., Trader M. W., Laster W. R. et al. // Cancer Treat. Rep. — 1979. — Vol. 63. — P. 1459—1473.
10. Achterrath W., Lenaz L., Wilke H. et al. // Oncologie. — 1989. — Vol. 2. — P. 52—62.

Поступила 18.01.90

CLINICAL CHEMOTHERAPEUTIC POTENTIAL OF PLATINUM DERIVATIVES

V. A. Gorbunova, N. I. Perevodchikova, L. V. Manzyuk

Results of administration of various platinum derivatives — cisplatin, platin — in greater than 800 patients are presented. Combined chemotherapy demonstrated activity against ovarian cancer, malignant germ cell tumors of the testis, squamous cell cancer of the head and neck, disseminated melanoma and breast cancer.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 615.015:616-006.04-085.849

Н. Ф. Кондратьева, В. А. Бочарова, В. Д. Климаков

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ДИЭТОН» ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

НИИ клинической онкологии

Препарат «Диэтон» — 5 % мазь на вазелиновой основе — создан в Институте органического син-

Результаты профилактического применения препарата «Диэтон» у больных со злокачественными опухолями различных локализаций, получавших лучевую терапию

Локализация	Число больных	Методика лучевой терапии	Зоны обработки препаратом	Степень реакции к моменту окончания лечения	Эффект
Рак молочной железы	24	10 — радикальная лучевая терапия, СОД 60 Гр+15—20 Гр локально 14 — профилактическое послеоперационное облучение зон регионарного метастазирования, СОД 44—46 Гр	Подмышечная область, надключичная область, молочная железа+ареола, переходная складка	Сухой эпидермит	Положительный
Рак языка и дна полости рта	10	Профилактическое облучение шейно-надключичных областей, СОД 40 Гр	Шейно-надподключичная, подмышечная области	Пигментация	»
Лимфогранулематоз	10	Радикальная лучевая терапия, СОД 42—46 Гр	Шейно-надключичная область	Эритема, пигментация	»
Рак носоглотки, рак ротоглотки	19	После цикла полихимиотерапии облучение основного очага и шейно-надключичной области, СОД 60—65 Гр (из них 20 Гр — локально)	Шейно-надключичная область	Пигментация, у 2 сухой эпидермит	»
Рак полового члена	3	Облучение электронами на ЛУЭ «Сатурн» энергией 9 и 13 МэВ, СОД 70 Гр	Паховые области	Выраженный сухой эпидермит, у 1 начальные явления влажного эпидермита	»
Рак предстательной железы, рецидив рака прямой кишки	6	Дистанционная гамма-терапия в режиме расщепленного курса в СОД 70—72 Гр	Паховые области, слизистая прямой кишки	Незначительный ректит у 2 больных	»
Всего	72				

теза АН Латвии, прошел клинические испытания в ряде онкологических учреждений страны, одобрен Фармакологическим комитетом Минздрава СССР, разрешен к клиническому применению и выпускается Горьковским химико-фармацевтическим заводом в тубах по 30 г. Активным началом препарата является 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин, который проявляет выраженную антиокислительную активность, стабилизирует мембранные структуры, уменьшает проницаемость капилляров и стимулирует процессы регенерации. В ходе клинических испытаний с включением контрольных и опытных групп было подтверждено радиозащитное действие препарата на кожу полей облучения [1—3] и выявлено лечебное действие при влажных эпидермитах [1].

Однако широкому кругу врачей этот препарат практически неизвестен, поскольку информация о нем в доступной литературе отсутствует. С учетом ограниченного выбора эффективных средств профилактики и лечения кожных лучевых реакций и повреждений мы сочли целесообразным поделить опыт применения препарата «Диэтон» в клинической практике отдела радиологии ВОНЦ АМН СССР.

Материалы и методы. Препарат «Диэтон» применялся у 125 больных с опухолями различной локализации, которые получали лучевую терапию в трех подразделениях ВОНЦ: отделении клинической лучевой терапии, отделении радиологии, отделении радиохирургии. У 72 пациентов препарат применялся с профилактической целью в качестве радиопротектора в течение всего курса лучевой терапии ежедневно 7 раз в неделю, 2—3 обработки в день, причем у 66 больных препарат наносился на кожу полей облучения, а у 6 — вводился в прямую кишку (рецидив рака прямой кишки, рак предстательной железы) с целью профилактики лучевого ректита. С лечебной целью препарат применялся у 53 больных, из них у 45 лечение проводилось по поводу влажного эпидермита и у 8 — с целью лечения поздних лучевых повреждений (частота обработки 4—6 раз в сутки).

Препарат наносился тонким слоем на кожу в зонах облучения, отличающихся наибольшей радиопоражаемостью (надключичная область и боковая поверхность шеи, подмышечная и паховая области, молочная железа, ареола, область переходной складки и т. п.), у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций, при лучевом лечении которых необходимо подведение к опухоли большой дозы ионизирующего излучения, что соответственно связано с большой лучевой нагрузкой на кожу. К таким новообразованиям относятся рак молочной железы, рак носоглотки, языка и дна полости рта, рак полового члена. Выраженные кожные лучевые реакции, как правило, отмечаются и при использовании больших размеров полей облучения при лечении лимфогранулематоза, облучении шейно-надключичных лимфатических узлов с захватом верхнего средостения и т. д. у больных раком носоглотки. Кроме 3 больных раком полового члена, которым проводилось облучение на ЛУЭ «Сатурн» электронами с энергией 9—13 МэВ, все больные получали дистанционную гамма-терапию на отечественных аппаратах с источником Co^{60} .

Результаты и обсуждение. Результаты применения препарата «Диэтон» в качестве радиопротектора представлены в табл. 1. Как видно, защитное действие препарата несомненно. Практически у всех больных начальные проявления кожной лучевой реакции в виде эритемы отмечались значительно позже, на суммарной очаговой дозе 32—36 Гр, постепенно достигая стадии сухого эпидермита на суммарной очаговой дозе 40—44 Гр. Далее, при продолжающейся лучевой терапии, без нарастания степени выраженности кожной лучевой реакции, происходило постепенное полное отшелушивание пигментированного эпидермиса с появлением неизмененной кожи под ним. Отсутствовали болевые ощущения, зуд, жжение. Отдельные больные отмечали лишь некоторое чувство «стянутости» кожи, которое проходило после нанесения мази. При появлении сухого эпидермита число обработок увеличивали до 3—5 раз в сутки.

Из 10 больных раком молочной железы, полу-

чивших лучевую терапию по радикальной программе в самостоятельном варианте, только у одной пациентки с сахарным диабетом к моменту окончания лечения отмечено появление небольшого участка влажного эпидермита в области переходной складки без болевых ощущений.

У 14 пациенток, получавших по поводу рака молочной железы профилактическое послеоперационное облучение зон регионарного метастазирования в суммарной очаговой дозе 44—46 Гр, только в подмышечной области отмечались незначительно выраженные признаки сухого эпидермита. Лечение проведено без перерывов у всех больных, ни в одном случае не отмечено перехода сухого эпидермита во влажный.

При профилактическом облучении шейно-надключичных лимфатических узлов у больных раком языка и дна полости рта в суммарной очаговой дозе 40 Гр ни у одного из 10 больных кожная лучевая реакция не достигла стадии сухого эпидермита.

У 2 из 10 больных лимфогранулематозом, получавших лучевое лечение по радикальной программе в суммарной очаговой дозе 42—46 Гр, отмечены явления сухого эпидермита в подмышечных областях.

Из 19 больных раком носо- и ротоглотки, которым проводилось облучение шейно-надключичной области в суммарной очаговой дозе 60—65 Гр, ни у одного не потребовалось перерывов в лечении, вызванных кожной лучевой реакцией, хотя лучевая терапия проводилась после курса полихимиотерапии.

У одного из трех больных раком полового члена, получавшего лучевую терапию электронами на паховые области, возникли начальные явления влажного эпидермита на суммарной очаговой дозе 40 Гр. После 6-дневного перерыва (продолжалась обработка препаратом) лечение продолжено до запланированной дозы. К моменту окончания лечения реакция не превышала стадии сухого эпидермита.

У 6 больных (рецидив рака прямой кишки у 4, рак предстательной железы у 2) с целью профилактики лучевого ректита препарат с помощью шприца и катетера в подогретом виде вводился в количестве 4—5 мл в прямую кишку за 1 ч до облу-

чения. При подведении суммарной очаговой дозы 70—72 Гр расщепленным курсом незначительно выраженный ректит отмечен у пациентов к окончанию первого и второго этапов лечения. Побочных явлений ни у одного больного не отмечено.

Применение «Диэтона» с лечебной целью

С лечебной целью препарат использован у 45 больных, имевших кожную лучевую реакцию в виде влажного эпидермита, и у 8 больных в связи с наличием поздних лучевых повреждений. Результаты применения представлены в табл. 2.

Применение препарата практически у всех больных вызвало быстро наступающий анальгезирующий эффект, продолжающийся от 3 до 6 ч, снимало зуд, жжение. Следует отметить, что до начала применения «Диэтона» больные получали различные лекарственные препараты, включая масло шиповника и облепихи, солкосерилловую мазь, пантенол, олазол, гипозоль и т. п. Отмечены быстрое начало эпителизации очагов влажного эпидермита (на 2—3-и сутки) и краткий срок, необходимый для полного купирования всех явлений лучевого эпидермита (в течение 1 нед). В случае необходимости лучевая терапия продолжалась на фоне применения препарата. Все больные закончили запланированное лечение без перерыва. У отдельных больных при первых 1—2 обработках отмечалось очень кратковременное чувство жжения, проходящее самостоятельно. Побочных явлений ни у одного больного не отмечено.

Помимо объективного контроля за лечебным действием препарата, мы просили больных вести самостоятельную регистрацию лечебного эффекта в виде «дневника». В качестве иллюстрации приводим следующий пример.

Больной С. после курса полихимиотерапии получал дистанционную гамма-терапию на область носоглотки и шейно-надключичную область с захватом верхнего средостения. Разовая очаговая доза 2 Гр, на суммарной очаговой дозе 38 Гр возникла выраженная кожная лучевая реакция в виде выраженной гиперемии с участками влажного эпидермита. Больной изменения кожи описывает как покраснение кожи с багровым оттенком на щеках и до коричневого цвета на шее и мочках ушей. В местах соприкосновения ушных раковин с головой кожа потрескалась и мокла. За ушами, на шее кожа шершавая, шелушилась, мочки ушей припухли. Отмечались постоянная болезненность на участках треснувшей кожи за ушами, постоянный зуд (17.04.89). В 14 ч смазал кожу «Диетоном». Примерно через 2 мин почувствовал легкое тепло, и зуд прекратился. При смазы-

Таблица 2

Результаты клинического применения препарата «Диэтон» с лечебной целью

Зона применения препарата	Степень выраженности лучевых реакций и повреждений	Число больных	Лечебный эффект	
			субъективный	объективный
Лучевые реакции: шейно-надключичная, подмышечная, паховая область, молочная железа, межъягодичная складка и т. д.	Влажный эпидермит	45	Уменьшение и исчезновение болей, зуда, жжения, чувства «напряжения» кожи	Эпителизация на 3—4-й день, срок полного купирования реакции — 6—8 дней
Поздние лучевые повреждения: кожа	Фиброз подкожной клетчатки, телеангиэктазии, атрофический дерматит	7	Некоторое уменьшение болезненности зуда, чувства «напряжения»	«Побледнение» телеангиэктазий, размягчение плотности фиброза
прямая кишка	Эрозивный постлучевой ректит	1	Уменьшение болей	Практически полное исчезновение выделений слизи и крови

Всего больных 53

вания потрескавшейся кожи почувствовал легкое пощипывание, затем боли прекратились. В 18 и 22 ч повторил смазывание. Боли и зуд не возобновлялись, исчезло покраснение кожи на щеках. 18.04 в 8 ч припухлость мочек ушей исчезла. Практически исчезло покраснение по всей площади поражения, зуд, ощущение стягивания кожи, боль в заушной области. В 14 ч смазал кожу «Диэтоном» повторно, эффект аналогичен описанному выше.

Примерно через 3 ч зуд возобновился и исчез при обработке кожи мазью, покраснение исчезло через 3—4 ч. Обработка повторялась в 18 и 22 ч. 19.04 продолжено облучение. Все повторилось. Несколько уменьшились в размерах и покрылись корочкой трещины кожи за ушами. 20.04. СОД 44 Гр. Появились явления влажного эпидермита в нижней части шеи с обеих сторон (до этого кожа шеи «Диэтоном» не обрабатывалась). 21.04. СОД 46 Гр. Лучевая терапия прекращена, начата обработка препаратом 3—4 раза в сутки. 24.04. Продолжено локальное облучение остаточных лимфатических узлов в верхней трети шеи. За ушами кожа начала шелушиться и сходить. Болезненных ощущений нет, в нижней части шеи явления влажного эпидермита. 25.04. За ушами шелушение заканчивается. На нижней части шеи образовалась корочка (эпителизация). 26.04. На нижней части шеи эпителизация. Мокнутие прекратилось, боли почти нет. Началось шелушение и отслаивание верхних слоев кожи на «обожженных» участках. Боли прекратились, отмечается легкий зуд, исчезающий после смазывания. Далее все без изменений. Лучевая терапия закончена 12.05 на СОД 70 Гр на область носоглотки с СОД 66 Гр на лимфатические узлы шеи локально. Отмечаются незначительная эритема и легкое шелушение кожи в зонах облучения.

У 8 больных с поздними лучевыми повреждениями (у 7 индуративно-фиброзные изменения кожи с телеангиэктазиями и у 1 постлучевой ректит) «Диэтон» был применен с лечебной целью. Обработка препаратом проводилась 2—3 раза в день.

У больных с поздними лучевыми повреждениями кожи и подкожно-жировой клетчатки положительный лечебный эффект проявлялся через 7—10 дней после начала обработок в виде уменьшения чувства «напряжения» в зонах фиброза, уменьшения болевых ощущений, побледнении телеангиэктазий, некоторого размягчения плотности фиброза. У одной больной раком молочной железы с лимфостазом верхней конечности наблюдалось уменьшение отека руки. Однако число наблюдений мало, длительность наблюдения небольшая, поэтому четкий вывод сделать трудно. Исследования в данном направлении необходимо продолжить.

Значительный лечебный эффект мы наблюдали у больного раком предстательной железы, у которого через год после дистанционной гамма-терапии на фоне СВЧ-гипертермии констатирован постлучевой цистит и эрозивный ректит. Несмотря на проведенный комплекс лечебных мероприятий, включающий и микроклизмы с маслом облепихи, шиповника и т. п., больного продолжали беспокоить тенезмы, боли в области ануса, наличие слизи и крови в кале. Была предпринята попытка лечения «Диэтоном» (больной Ф.). Смазывания прямой кишки производились самим больным 2—3 раза в день на глубину пальца (от посторонней помощи больной отказался из-за болевого синдрома). В первые 3 обработки при введении мази ощущал слабый зуд и жжение в течение 10—15 мин, проходящие самостоятельно, затем боли уменьшались. Через 3 дня практически полностью прекратились боли, выделение слизи и крови. Спустя неделю больной выписан с рекомендацией продолжать лечение «Диэтоном».

Таким образом, клинический опыт применения препарата «Диэтон» подтвердил высокую его эффективность в профилактике острых лучевых

реакций со стороны кожи в процессе лучевой терапии. Применение препарата в течение всего курса облучения 3—4 раза в день позволяет закончить запланированное лечение в полном объеме без перерыва, препятствуя развитию влажного эпидермита в подавляющем большинстве случаев. В настоящей работе мы не приводим контрольных данных, поскольку они представлены в имеющейся литературе [1—3], а сроки, частота возникновения и степень выраженности острых лучевых реакций кожи хорошо известны широкому кругу врачей-радиологов.

Лечебный эффект «Диэтона», позволяющий достигнуть быстрого купирования уже возникших влажных эпидермитов, также несомненен. На наш взгляд, очень важное значение имеет анальгезирующий эффект препарата, существенно облегчающий состояние больных. Перспективным является и изучение лечебного эффекта препарата при поздних лучевых повреждениях, а также при лучевых реакциях со стороны слизистой. Для клинической практики, по-видимому, необходимо создание эмульсионной и аэрозольной форм препарата, что позволило бы расширить терапевтические возможности его применения (полоскания, инстилляций, микроклизмы и т. п.).

Мы полагаем, что при наличии достаточного количества препарата в аптечной сети «Диэтон» может и должен полностью заменить метилурациловую мазь, используемую в настоящее время. Дополнительный отказ от использования дорогостоящих и дефицитных масел и препаратов, применяемых как с лечебной, так и профилактической целью, принесет несомненный экономический эффект, поскольку цена 1 туба 5 % мази «Диэтон» 14 коп., а средний расход препарата на одного больного составляет от 3 до 6 туб.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Б. М., Васыгова Н. Ф. // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. — Рига, 1987. — Вып. 16. — С. 157—161.
2. Малинин А. П., Криницына Н. Н., Гершанович М. Л., Канаев С. В. // Там же. — С. 154—156.
3. Панышин Г. А., Цыпленков В. Г., Кирьянов И. Ю. // Там же. — С. 149—152.

Поступила 24.04.90

CLINICAL USE OF DIETON IN RADIOTHERAPY OF MALIGNANT TUMOURS

N. F. Kondratjeva, V. A. Bocharova, B. D. Klimakov

Dieton, dermal radioprotector had been administered to 125 patients having cancer of different sites and receiving radiotherapy. 72 patients received this drug to prevent acute radiation reactions. 53 patients were treated by Dieton (45-moist epidermitis, 8 — late radiation injuries). The effectiveness of Dieton's preventive usage (especially in mostly radioinjured zones, which have to be radiated) was proved. Practically in all patients dermal reaction didn't exceed dry epidermitis. It made it possible to fulfill planned treatment without intervals. Treatment by Dieton made time of acute radiation reaction shorter (in 2—3 times) and improved patient's status due to the drug's analgetic effect. Dieton usage in clinic made it possible to avoid administration of expensive oils and drugs or those in short supply (Hippophae rhamnoides L. oil, Rosa L. oil, Solkoseril ointment, etc.). Dieton's usage for treatment of late dermal and subcutaneous fat radiation injuries requires further study.