ГЛИЦИФОН В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Под редакцией С.О. Подвязникова.

Москва, 2018

Глицифон (диглицидил метилфосфонат) – мазь для наружного применения 30%.

Состав.

100г. мази содержит:

- Активное вещество - диглицидил метилфосфонат (глицифон) – 30 г.
- Вспомогательные вещества: вазелин медицинский, ланолин безводный

Описание.

Мазь от желтого до желто-коричневого или зеленовато-коричневого цвета со специфическим запахом.

Фармакологическое действие.

Фармакодинамика: *оказывает цитостатическое, противоопухолевое и антисептическое действие. Проявляет контактное действие при опухолях и предопухолевых заболеваниях кожи, избирательно угнетает метаболизмв бластоматозно измененных клетках, что объясняется антиметотическим действием, особенно выраженным в кислой среде опухолевой ткани.*

Фармакокинетика - *отсутствует побочное кожно-резорбтивное действие.*

Показания к применению

Плоскоклеточный рак кожи I стадии; базальноклеточный рак (в т.ч. рецидивы после хирургического или лучевого лечения); болезнь Бовена (Bowen); сенильный кератоз.

Противопоказания

Гиперчувствительность.

Глицифон - диглицидиловый эфир метилфосфоновой кислоты относится к классу фосфорорганических эпоксидов. Препарат был экспериментально изучен казанскими учеными, которые выявили избирательность его антибластомного действия, относительно низкую токсичность и высокую безопасность при длительном применении. Важную роль в механизме антибластомного действия глицифона играет антипролиферативное действие, выражающееся в ингибировании синтеза ДНК, замедлении всех фаз митоза и блокировании вступления клеток в фазы S и M. Глицифоновая мазь 30 % эффективна в отношении первичного БКР кожи (одиночных и первично-множественных опухолей), а также при рецидивах после лучевого и хирургического лечения при отсутствии побочного кожно-резорбтивного действия.

Она может успешно применяться для локального лекарственного лечения БКР, не подлежащего лучевой терапии и хирургическому иссечению, а также для выявления скрытых очагов множественного БКР кожи.

Рак кожи в Российской Федерации остается одной из актуальных проблем. По данным 2016 года среди женского населения страны рак кожи выявляется в 14,4% всех злокачественных новообразований, среди мужского населения – 10,1%. В абсолютных числах – в 2016г. Впервые установленный рак кожи в России был установлен у 21418 человек. Заболевание выявляется в 96,9% в I и II стадиях, что позволяет сегодня предложить нашим пациентам различные методы радикального лечения в зависимости от клинического и морфологического варианта опухоли, её локализации. Несмотря на разнообразие методов, ни один из них не дает 100% излечения, но ряд методов проводит к образованию косметических дефектов, келоидных рубцов, серьезных осложнений, таких как инфицирование раны, воспаление надхрящницы, кроме того, к формированию косметических недостатков в виде де- и гиперпигментированных рубцов, появлению телеангиоэктазий и атрофии дермы, что ухудшает качество жизни больных. В тоже время, могут возникать проблемы в применении стандартных методов лечения в связи с пожилым возрастам пациента, наличием сопутствующей соматической патологии, его соматического состояния.

В этой связи местное лекарственное лечение рака кожи остается актуальной проблемой, особенно в свете персонифицированного подхода к лечению. Эффективность местных аппликаций как метода лечения злокачественных опухолей кожи клинически доказана.

Критерии отбора пациентов для назначения Глицифона индивидуальные. Особенно хорошо мазь зарекомендовала себя при локальной терапии базальноклеточного рака (БКР) кожи лица. Лечение новообразований кожи проблемных зон лица вызывает особую обеспокоенность как для врача, так и для пациента, учитывая возможные риски косметического характера. Зачастую хирургический, крио- или метод лазерной деструкции опухоли несут в себе калечащий характер вмешательства с последующими выраженными косметическими дефектами, а «экономный» подход сопровождается высоким риском рецидива заболевания. В этой

связи к пациентам, страдающим раком кожи ушной раковины, крыльев носа, внутреннего угла глаза необходим деликатный и в тоже время радикальный вид лечения, что позволяет сделать локальная химиотерапия Глицифоном.

Ниже представлены фотографии пациентов, которые имеют показания для проведения локальной химиотерапии Глицифоном и среди них могут быть пациенты с рецидивами БКР или те, кто отказывается от других методов лечения, в частности хирургического.



Рис.1 Рецидив поверхностного типа БКР кожи правой щеки после лучевой терапии



Рис.2 БКР кожи левого крыла носа



Рис. 3 Мультицентрический БКР кожи ушной раковины



Рис. 4. Рецидив БКР кожи внутреннего угла глаза. Состояние после лучевой терапии.

Методика лечения.

Применение препарата – наружное. Кожу в зоне опухоли обрабатывают тампоном, смоченным медицинским спиртом, после чего наносят 0,8 – 2,0 г мази (в зависимости от размера новообразования) под марлевую салфетку и фиксируют пластырем или наклейкой соответствующего размера. Для профилактики раздражения здоровых окружающих тканей последние следует обрабатывать цинковой мазью от края опухоли по периферии. Мазь накладывается 1 раз в сутки, с экспозицией от 6 до 24 часов. При каждой последующей перевязки окружающую кожу протирают спиртом, удаляют некротические массы из раны перекисью водорода (Рис. 5a), на здоровую кожу вокруг опухоли вновь наносят цинковую мазь (Рис. 5b), а на опухоль - мазь Глицифон и марлевую фиксирующую наклейку (Рис. 5c).



Рис. 5a. Пациентка Н. 60 лет. 2-й день после начала лечения базальноклеточного рака кожи внутреннего угла глаза Глицифоном. Рана обработана перекисью водорода.



Рис. 5b. По краям раны нанесена цинковая мазь

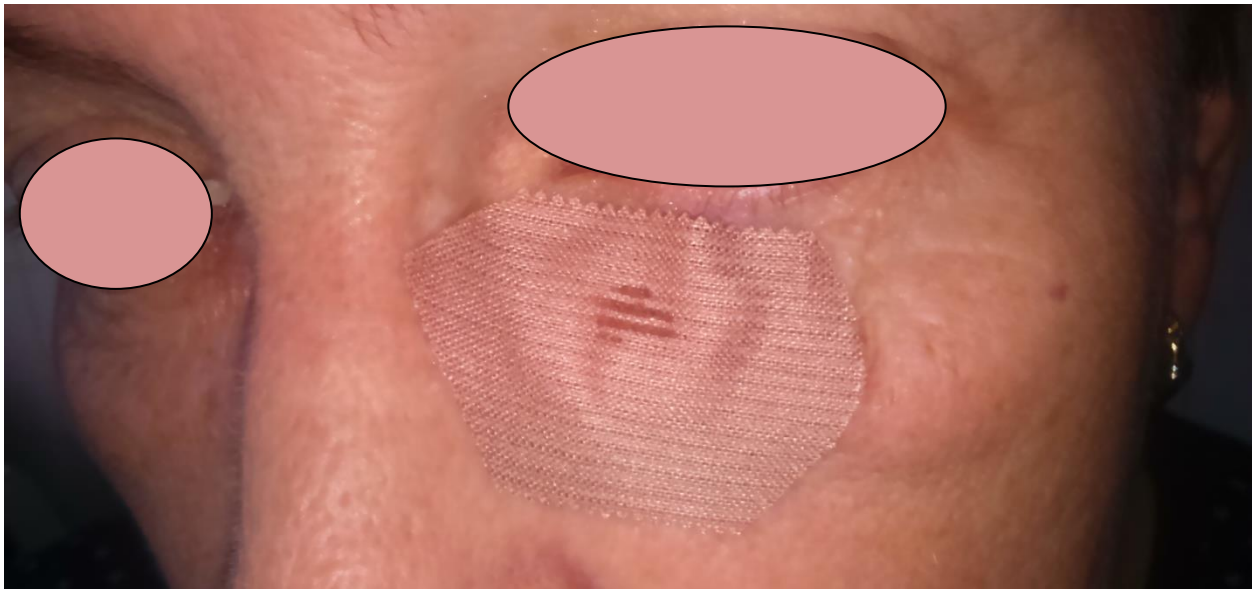


Рис. 5c. После нанесения мази Глицифон оставлена наклейка с марлевым тампоном.

При применении 30% мази «Глицифон» у пациентов отмечаются нежелательные явления в виде болевого синдрома. Болевой синдром бывает различно выражен в зависимости от распространенности и локализации опухоли, а так же индивидуального порога болевой чувствительности пациентов. Болевой синдром легкой степени («покалывание», «жжение») после нанесения Глицифона спонтанно проходит через 5-10 мин. Выраженный болевой синдром отмечается у 50% пациентов. В таких случаях, для купирования болевых ощущений рекомендуется местное обезболивание Лидокаином - спрей. После снятия фиксирующей наклейки с мазью рану обрабатывают перекисью водорода, снимая некротические массы. Рана аккуратно просушивается марлевым тампоном после чего на раневую поверхность наносят раствор Лидокаина в виде аэрозоля и дают 2-3 мин. для его фиксации. Далее края раны обрабатывают цинковой мазью, наносят мазь Глицифон на рану и накладывают фиксирующую повязку на 6-24 час. При необходимости (отёк и/или боль), пациент может помимо местного обезболивания осуществлять прием анальгетиков per os (парацетамол, ибупрофен, кеторол, кетопрофен и др). При сильно выраженных побочных эффектов можно сделать перерыв в лечении на 3-4 дня после чего лечение можно продолжить. С осторожностью применять Глицифон при локализации опухоли вблизи глаза.



Рис 5. Пациент Б.68 лет. Мультицентрический БКР кожи ушной раковины

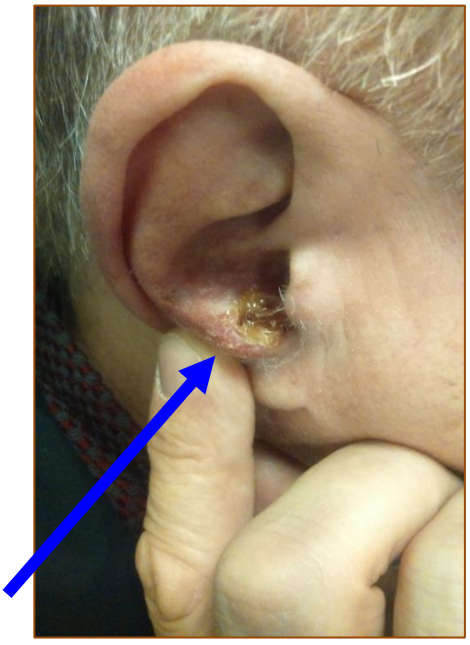


Рис 6. Тот же пациент - 7 дней после начала лечения



Рис7. Тот же пациент – 18 дней от начала лечения



Рис.8. Тот же пациент – 25 дней от начала лечения (в течении 7 дней пациент обрабатывает рану мазью «Солкосерил»).

Как правило, в зависимости от размера первичной опухоли, её локализации или наличия рецидива новообразования, достаточно 15 – 20 аппликаций. Лечение может проводиться пациентом самостоятельно, но под контролем врача-онколога, который во время лечения должен периодически проводить осмотр раны и осуществлять забор материала из опухоли (соскоб, мазок, отпечаток) для контрольного цитологического исследования на наличие опухолевых клеток. Первое контрольное исследование выполняется через 7 дней лечения, повторное через 15-16 дней от начала лечения. При отсутствии клеток рака при цитологическом исследовании мазков лечение Глицифоном можно закончить. Для скорейшей эпителизации имеющейся раны пациентам назначается мазь Солкосерил. При наличии опухолевых клеток в мазках лечение Глицифоном следует продолжить до 21 аппликации с последующим цитологическим контролем.

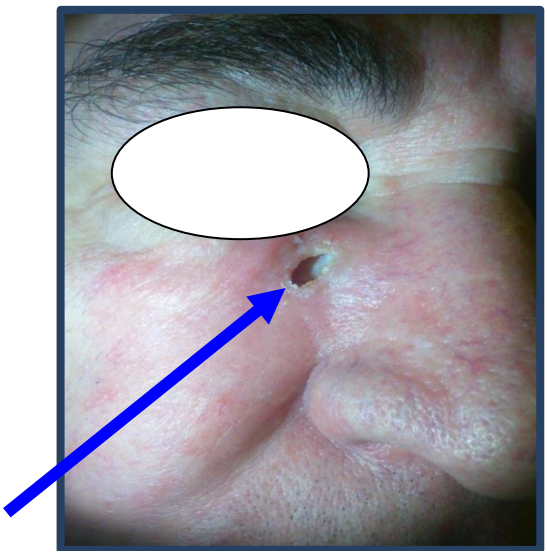


Рис.9. Пациент З. 70 лет. Рецидив базально-клеточного рака кожи внутреннего угла глаза. Состояние после лучевой терапии. От предложенной операции отказался.



Рис. 10. Тот же пациент – через 12 дней после начала лечения Глицифоном.

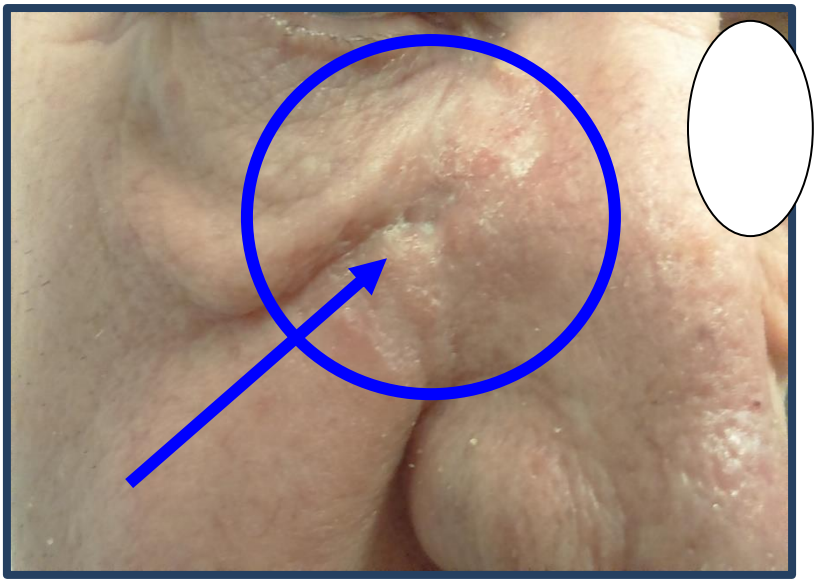


Рис.11 Тот же пациент – 27 дней от начала лечения (в течении 7 дней пациент обрабатывает рану мазью «Солкосерил»).

Лечение пациентами переносится хорошо. По данным отечественных клинических исследований эффективность Глицифона составляет 95-97%.

Литература.

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016г. под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.,2017
2. Подвязников С.О. «Опыт локальной химиотерапии базально-клеточного рака кожи проблемных зон лица»; Ж. «Опухоли головы и шеи», 2017, том 7, стр. 22-26
3. Студенцова И.А. с соав. «Опыт применения глицифоновой мази при раке и предраковых заболеваниях кожи» //Жур. Вопросы онкологии/ 1999 - №4, с.448-450
4. Гараев Р.С. с соавт. «Глицифон – лекарственное средство для лечения рака и предраковых заболеваний кожи»//Казанский мед.журнал/2004-№6, т.LXXXV, с.401-405
5. Регистр лекарственных средств России //М.,2002
6. Гильмутдинова В.Р. «Оптимизация методов применения глицифоновой мази для лечения базально-клеточного рака кожи»: Автореф.дисс.канд. мед.наук – Казань,2002,18 с.
7. Хасанов Р.Ш. с соав. «Опыт применения глицифоновой мази для лечения базально-клеточного рака кожи»//Российский биотерапквтический журнал/2003-№1, т.1, с.62
8. Залялютдинова Л.Н., Гараев Р.С. «Клинико-экспериментальные исследования отечественного лекарственного средства глицифон – представителя фосфорорганических эпоксидов для лечения базально-клеточного рака кожи»// Ж.»Опухоли головы и шеи»/2015, №3,т.5, с.31-38
9. «Диагностика и лечение злокачественных эпителиальных опухолей кожи (Клинические рекомендации Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи)»; М, 2017, 32 стр.

Юридическое обоснование применения препарата
Глицифон в амбулаторной практике.

Препарат Глицифон зарегистрирован Министерством Здравоохранения Российской Федерации (Регистрационное удостоверение ЛП 000957 от 21.07.2015) и показан к применению при: плоскоклеточном раке I стадии, базалиомах (в том числе рецидивах после хирургического и лучевого лечения), болезни Бовена и сенильном кератозе.

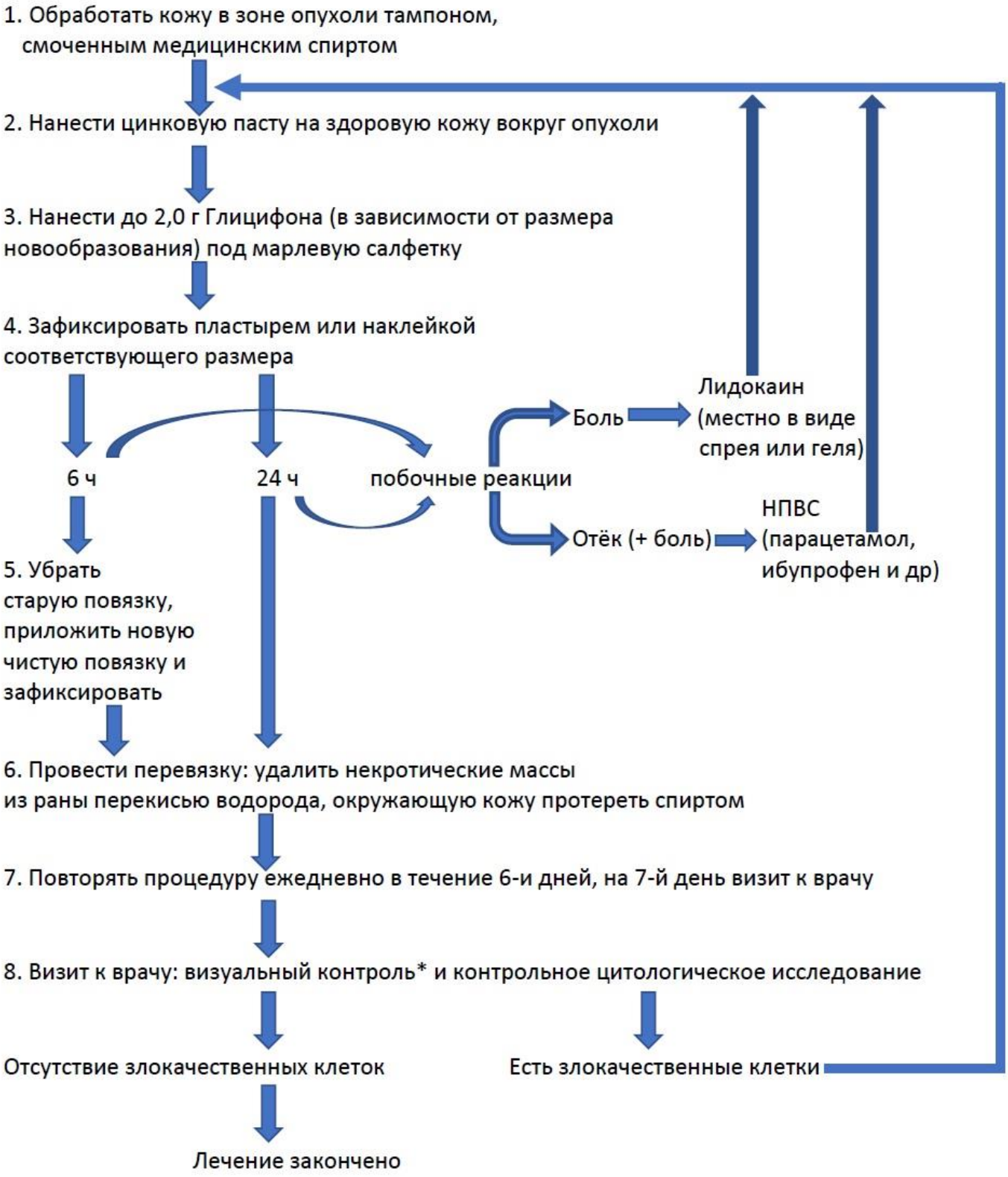
Согласно Федеральному закону №323-ФЗ от 21.11.2011* разработкой, в том числе с учетом результатов клинической апробации, и утверждением клинических рекомендаций (протоколов лечения) должны заниматься медицинские профессиональные некоммерческие организации.

В 2017 году «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи» совместно с кафедрой онкологии ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации и экспертной рабочей группой были разработаны и утверждены Клинические рекомендации "Диагностика и лечение злокачественных эпителиальных опухолей кожи". В данные Клинические рекомендации Глицифон входит как препарат для локальной химиотерапии. Указанные клинические рекомендации вступили в силу с января 2018 года после их издания.

Таким образом применение препарата Глицифон в локальной химиотерапии Плоскоклеточного рака 1 стадии и Базально-клеточного рака имеет полноценное юридическое обоснование.

*Федеральный закон №323-ФЗ от 21.11.2011 "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", актуальная редакция закона 323-ФЗ от 07.03.2018 с изменениями, вступившими в силу с 07.03.2018 в ред. Федеральных законов от 08.03.2015 N 55-ФЗ, от 29.12.2015 N 389-ФЗ, глава 9, статья 76, пункт 2.

Схема применения препарата Глицифон



*Если через 3-4 дня выявляются близкорасположенные очаги можно начать их лечение Глицифоном, или, если первичный очаг большой - можно продолжить их лечение после разрушения основного очага. Если имеется несколько крупных очагов возможна их терапия Глицифоном поочередно по мере их разрушения.