

№ **11** / 2008

Година VIII, Ноември

ISSN 1313-2466

MED **INFO**[®]

Специализирано списание за лекари

Хеликобактер пилори

Колоректален карцином

Вирусни хепатити

Хепатоцелуларен рак

Рак на маточната шийка

Дивертикулозна болест

Тумори на панкреаса

ALERGII.com

Първа награда в категория **ЗДРАВЕ** на
Международния уеб фестивал **Албена 2006**

Специален гост: Проф. д-р Константин Чернев

M ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Инсулин потенцирана терапия (IPT)

при лечението на хронични и онкологични заболявания

Д-р Христо Дамянов д.м., д-р Мануела Радославова, д-р Веселин Гаврилов
 Медицински център "Интегративна медицина" - гр. София

В търсене на възможности за намаляване на токсичните ефекти от химиотерапията, без това да снижава нейната противотуморна ефективност през последните години се провеждат интензивни проучвания върху приложението на химиотерапия, в ниски дози и малки интервали между отделните приложения, т.нар. метрономна химиотерапия^[1,2].

Експериментални и отделни неголеми клинични проучвания показват сериозни възможности за снижаване токсичността от лечението, без това да намалява неговата ефективност^[2,3].

Използването на ниски дози химиопрепарати с увеличена честота на приложение се предлага и от друг метод, наречен инсулин-потенцирана терапия, при който се използва комбинираното приложение на стандартните схеми за химиотерапия в комбинация с интравенозно приложен инсулин при което се използват 10 пъти по-ниски дози на химиопрепарати и скъсени интервали между отделните приложения.

Методът "Инсулин потенцирана терапия" (IPT) е създаден през 1930 год. от д-р Donato Perez Garsia, военен лекар от Мексико, на базата на емпирични наблюдения.

Представен е кратък исторически преглед от създаването на метода, показанията и методиката на приложение, сравнителна оценка на страничните ефекти на IPT и стандартната химиотерапия и кратки данни от първоначалния ни опит от приложението в нашата практика. Изведени са кратки, обобщени данни от експериментални проучвания до момента за механизмите на терапевтичното въздействие на метода.

Основавайки се на представените данни от този обзор, както и от натрупания до момента личен опит от приложението на IPT при хронични и онкологични заболявания, ние считаме, че методът има потенциални възможности за сериозен принос в опитите за решаване на проблема със страничните ефекти от стандартната терапия.

Напредъкът в теоретичните познания за многообразието на въздействието на хормона инсулин, както и натрупаният практически опит от лекарите, прилагащи метода Инсулин потенцирана терапия, са достатъчно основание и повод за разширени експериментални и клинични проучвания, което надяваме се, че ще позволи широка достъпност на метода, както и прогрес в резултатността от лечението на онкологичните заболявания.

■ Исторически преглед

Същността на метода е в комбинираното приложение на хормона инсулин със стандартни медикаменти, при което се получава значителен потенциран ефект. В продължение на 41 г. д-р Garsia използва успешно този метод за лечение на хронични и онкологични заболявания. През 1953 г. представя опита си в книгата: "Cellular Therapy"^[4].

След 1955 год. неговият син д-р Perez J. се присъединява и впоследствие продължава лечебната практика на баща си до смъртта си през 2000 г. След неговата смърт семейната традиция е продължена от внука Donato Perez Garsia III, в клиниката му в Тихуана, Мексико^[5]. През 1978 г. д-р Jean Cloud Paquette от Канада се нарежда сред пионерите и въвежда в своята практика "Инсулин потенцираната терапия", която практикува до 1987 г. Ре-

зултатите от неговата практическа дейност са представени в книгата му на френски език, по-късно (2001 г.) преведена и на английски от Aime Ricci - *Medicine of Hope*^[6].

През 1975 г. д-р Stevan G. Ayre, друг лекар от Канада се запознава с резултатите и възможностите на метода и активно се включва в популяризирането им, както и в търсене на научни факти и потвърждения, изясняващи механизма на действие. Благодарение на неговата инициативност и последователност множество научни изследвания в подкрепа на емпиричните резултати от приложението на метода, стават достойни на медицинската общественост. Поставено е началото на изграждане на теоретичните основи на метода. Появяват се първите научни публикации и съобщения, представящи както резултатите от приложението на метода, така и първите теоретични обосновки за механизма на терапевтично въздействие^[7].

В резултат на изразен интерес към възможностите на метода от страна на Националния здравен институт в САЩ (NIH) през септември 2000 г. е организирано представяне пред комисия от NIH на подбрани най-добри случаи от приложението на Инсулин потенцираната терапия. В резултат на това представяне комисията излиза със становище за организиране и провеждане на проспективни клинични проучвания^[8].



ПРОДЪЛЖЕНИЕ ОТ СТР. 55

Съществен принос за популяризирането сред обществеността и медицинските среди на IPT по целия свят оказва Chris Duffield Ph.D., преподавател в Center for Latin American Studies, Stanford University, като става основател на интернет страницата - www.IPTQ.org^[1].

През 2002 г. е публикувана поредната книга, основана на личния опит от приложението на IPT при лечението на болни с туморни заболявания от Ross A. Hauser и Marion A. Hauser - *Cancer Treating Cancer with Insulin Potentiation Therapy*^[2].

Междувременно непрекъснато нарастващият интерес към възможностите на метода сред медицинските среди налага организирането и провеждането на курсове за обучение на желаещите да практикуват метода. Организиран се редица семинари и симпозиуми, на които се представя и дискутира опитът на водещи специалисти в тази област. На учебен семинар върху приложението на IPT през април 2006 г., проведен в Мюнхен, Германия, взема участие за първи път и лекар от България.

През 2003 г. бе публикувано в сп. *Cancer Chemother Pharmacol* първото клинично проучване, обхващащо 30 жени с метастатичен рак на гърдата и резистентни на стандартната химиотерапия. Болните са разделени на три групи: лекувани с Метотрексат + Инсулин, лекувани само с Метотрексат и лекувани само с Инсулин. Резултатите са показали стабилизиране на заболяването само при първата група, докато при останалите заболяването е прогресирало^[3].

До януари 2005 г. броят на лекарите, обучени и практикуващи метода, надвишава 100, а географията на разпространение включва над 20 страни във всички континенти по света. Засиленият интерес и контактите с Националния здравен институт в САЩ през 2008 г. катализираха усилията в подготовката и реализацията на мащабни клинични проучвания върху ефективността на метода.

За първи път в нашата страна методът беше приложен успешно в края на април 2006 г. при болен с напреднал метастатичен тумор на езика в СХБАЛ "Св. Богородица", София.

■ Теоретични основи за терапевтичното действие на метода

Водеща роля в ефективността на метода има използването на хормона инсулин за недиабетични цели. Въпреки че многообразието на действията на инсулина в човешкото тяло не са напълно проучени, след 60^{ти} години на миналия век са натрупани значителни познания, които показват, че този хормон наред с добре познатото му и използвано въздействие за снижаване нивото на кръвната захар, има сериозно въздействие и върху цялостния метаболизъм в организма. Научни изследвания установиха, че той оказва съществено въздействие в четири основни направления:

1. Усилва пропускливостта на клетъчната мембрана.
2. Оказва влияние върху метаболитните процеси в организма с редица физико-химични промени, които благоприятстват протичането на оздравителните процеси.
3. Улеснява транспорта на вътре- и извънклетъчните течности, с което се подобрява очистването на организма от токсични продукти.
4. Оказва други ендокринни ефекти: директно стимулира надбъбречната жлеза с увеличена секреция на спинофрин и глюкокортикоидни хормони, стимулиране на производството на АСТН (адреноректоротропен хормон). Тези ендокринни ефекти също оказват благоприятно влияние на оздравителните процеси.

При Инсулин потенцираната терапия използването на инсулин води до повишение на пропускливостта на клетъчната мембрана, което предизвиква усилено проникване на голям

брой медикаменти и субстанции при комбинираното им приложение. По този начин се стимулира медикаментозното въздействие. Влиянието му върху транспорта на телесните течности предполага благоприятно въздействие върху очистването на организма от токсични продукти, а другите ендокринни въздействия стимулират защитно-възстановителните механизми на самия организъм и повишават чувствителността на организма към използваните медикаменти^[1,2,7,11,15].

Редица изследвания показват също, че хормонът инсулин оказва съществено влияние и върху туморните клетки. Установени са редица растежни фактори в туморната клетка, които усилват растежа ѝ. Инсулинът е използван и произвеждан от туморната клетка за да увеличи количеството на използваната за енергетични нужди глюкоза, както и да стимулира растежните ѝ фактори. Един от най-мощните растежни фактори е инсулино-подобният растежен фактор - IGF, продуциран от туморната клетка. Туморната клетка разполага с 6 пъти повече инсулинови рецептори и 10 пъти повече IGF рецептори в сравнение с нормалната клетка. Тези особености и различия на туморната клетка са от особена важност за снижаване на токсичните ефекти на химиотерапията при лечението на туморните заболявания.

В резултат на съвременното ниво на познания за въздействието на инсулина върху биологията на туморите са направени следните изводи:

1. Усилената пропускливост в резултат на инсулиновото въздействие върху клетъчната мембрана позволява да се повиши вътреклетъчната доза на противотуморните медикаменти.
2. Инсулинът въздейства на вътреклетъчния метаболизъм на туморната клетка, което води до увеличаване броя на туморните клетки в S-фаза, в която те са с повишена чувствителност към специфичните химиопрепарати.



3. Увеличеният брой инсулинови рецептори на туморната клетка за разлика от нормалната дава възможност избирателното въздействие на първите два фактора да е преобладаващо в туморната клетка.

Прилагайки инсулин на болните с туморно заболяване, се достига до значимо спадане на нивото на кръвната захар. Намаленото ниво води до сигнали до туморната клетка и ответна реакция за набавяне на необходимото количество глюкоза за туморната клетка, без което тя не може да се дели и размножава. Повишеното количество на инсулинови рецептори на повърхността на туморната клетка реагират незабавно с увеличаване пропускливостта на клетъчната мембрана и точно в този момент се прилагат противотуморните медикаменти. Това дава възможност при лечението да се използват 10 пъти по-ниски дози на химиопрепарати и лечението да се провежда по-често. Лечението се отличава с ниска токсичност и се приема много добре от лекуваните пациенти^[1,2,7,8,11,12,16,17,18].

Намаленото ниво на кръвната захар или хипогликемичната криза е за кратък период (20-30 мин.) и се понася добре от пациентите. Инжектирането на глюкоза веднага след лечението бързо прекратява хипогликемичното състояние. Токсичните прояви от лечението на практика са незначителни. При нито един от лекуваните стотици пациенти не е наблюдаван смъртен изход в резултат на лечението^[10].

Възможности за приложение на ИПТ в лечебната практика

Досегашният практически опит от приложението на ИПТ показва, че методът може успешно да се използва за лечението на следните заболявания: остър апендецит, артрит, астма, инфекции на пикочните пътища, хроничен бронхит, цервицит, вагинит, холелитиаза, холецистит, колит, дивертикулит, дисменорея, екзема, епилепсия, хиатус, херния, хиперреактивни

деца, хипертония, остри бактериални и вирусни инфекции, остър и хроничен полиомиелит, простатна хипертрофия, шизофрения, травма на гръбначния стълб с парализа, язва на стомаха и дуоденума, тумори на пикочния мехур, простатата, бъбреци, тестиси, глава и шия, гърди, маточна шийка и ендометриум, яйчници, хранопровод, стомах, колон, панкреас, бели дробове, миеломна болест, левкемия, лимфом и сарком^[11].

Страничните ефекти от лечението са показани на Табл. 1. Използването на 10 пъти по-ниски дози от обичайно използваните медикаменти е основен фактор за липсата на сериозни странични ефекти и усложнения от лечението. При нито един от лекуваните болни не е имало смъртен изход в резултат от лечението. Хипогликемичното състояние (намалението на кръвната захар) след венозното инжектиране на инсулин се понася сравнително добре от пациентите и е с краткотрай-

на продължителност (20-30 минути).

След лечението, в отделни случаи, могат да се наблюдават леки и краткотрайни странични ефекти като: главоболие, обща отпадналост, гадене, мускулни болки. Намаляване дозата на използваните медикаменти води до изчезване на тези оплаквания^[14].

Ефективност на лечението

Натрупаният опит от три генерации лекари от семейството Perez Garcia, както и редица други лекари от приложението на ИПТ до момента, показва сериозни предимства: незначителни странични явления в сравнение с конвенционалната химиотерапия, значително по-ниски разходи, подобрене в качеството на живот на преобладаващата част от болните. В най-лошия вариант, дори и да не се получи противотуморен резултат, то за разлика от стандартната химиотера-

ТАБЛИЦА 1

Странични ефекти на стандартна химиотерапия, сравнени с инсулин потенцирана терапия

Ефект	Стандартна химиотерапия	ИПТ
Агресивно унищожаване на туморни клетки	да	да
Косопад	да	не
Гадене	да	леко до незначително
Загуба на апетит/анорексия	да	леко до незначително
Диария	да	не
Въздействие върху репродуктивната система/стерилитет	да	не
Уверреди на MDM2 ген, водещи до подтискане на p53 ген	да	не
Увреждане на имунната система	да	не
Задълбочаване на онкологичното заболяване	да	не
Тежко физическо и психическо изтощение	да	не
Повреждане на здрави клетки и ДНК	да	не
Проблеми с кръвосъсирването	да	не
Анемия	да	не
Възпаления	да	не
Неутропения	да	не
Стрес	да	не

ПРОДЪЛЖАВА НА СТР. 58



ПРОДЪЛЖЕНИЕ ОТ СТР. 57

пия, болният не е подложен на тежките странични ефекти^[2,3,5,6,9].

Резултатите от лечението при туморните заболявания са в пряка зависимост от стадия на заболяването и използването на други терапевтични методи преди това. На този етап, поради липсата все още на рандомизирани клинични проучвания статистически данни за ефективността на метода не могат да се представят.

Основавайки се на своя 29-годишен опит д-р Donato Perez Garsia - III представя следните данни за ефективността на метода:

- При тумори по-малки от 4 см, без да се прилага друго лечение - пълна ремисия в 95% от случаите.
- При тумори по-големи от 4 см, без да се прилага друго лечение - пълна ремисия в 80% от случаите.
- При рецидивни/метастатични тумори след използвани други методи на лечение - пълна ремисия в 25%, частична в 70% и подобрене качеството на живот в 98%.
- За болни в краен стадий, без черендробни увреждания - подобрене в качеството на живот в 40%.
- При болни с мозъчни тумори, вкл. първични, рецидивни или метастатични, повлияване от лечението се получава при 65% от случаите, когато ИПТ е използвана като първи метод на лечение^[10].

■ Методика за прилагане на ИПТ

1. Подготовка на пациента:

- Вечерта преди лечението - очистително;
- Сутринта в деня на лечението - клизма;
- Сутринта в деня на лечението не се приема храна;
- Включва се система с 250-500 мл физиологичен серум.

2. Подготовка за лечението:

- Осигуряват се венозен източник, спринцовки, хипертоничен глюкозен разтвор, сироп за пиене;
- Приготвят се медикаменти за прием през устата, мускулни и венозни инжекции.

3. Лечение:

- Инжектира се венозно инсулин;
- След инжектирането на инсулин се дават медикаменти през устата на 5^{та} минута;
- 10-15 мин. след инжектирането на инсулин се правят интрамускулните инжекции;
- При настъпване на терапевтичния момент се правят венозните инжекции;
- Симптомите на терапевтичния момент включват: жажда, глад, безпокойство, повишена температура, изпотяване, тахикардия, лек тремор на ръцете, сънливост и унесеност;
- След венозните медикаменти се инжектира венозно 20сс, 50% хипертоничен глюкозен разтвор;
- След инжектиране на глюкозния разтвор се дава чай от лайка, подсладен с мед;

4. Проследяване:

- След инжектиране на инсулин се следи внимателно реакцията на пациента;
- Определя се силата на реакцията на пациента от приложението на инсулин;
- Един час след лечението болният приема сладки сиропи и се следи състоянието му;
- Два часа след края на лечението болният може да се изпише с наставление за амбулаторно провеждане на режим, диета и лечение.

■ Първоначален опит от приложението на ИПТ в МЦ "Интегративна медицина"

От април 2006 г. ние активно прилагаме ИПТ за амбулаторно лечение на хронични и онкологични болни. Дори и за този относително кратък период натрупаният до момента опит показва изключително сериозни възможности както за намаляване токсичността от лечението, така и за повишаване ефективността му.

За периода април 2006 г. до септември 2008 г. в базата на МЦ "Интегративна медицина" бяха лекувани повече от 105 болни. В над 90% от случаите с онкологични заболявания болните са с напреднало метастатично заболяване, а преобладаващият брой от тези пациенти са след проведена химио- и/или лъчетерапия и прогресиране на заболяването. При нито един от лекуваните болни не сме имали сериозни токсични ефекти. Само при 3 от болните сме получили оплаквания от гадене и позиви за повръщане в деня на провеждане на лечението. Ремисия на заболяването сме получили в над 80% от лекуваните. Продължителността на ремисията на лекуваните болни до момента е от 3-4 седмици до 19 месеца.

Представяне на конкретни и подробни резултати от приложението на ИПТ в нашата практика ще бъде предмет на последващи публикации.

■ Заключение

Измина период от 78 г. от емпиричното откритие на д-р Donato Perez Garsia, през който се натрупаха немалко научни данни и практически опит в подкрепа и изясняване на механизмите на въздействие, ефективност и липсата на токсичност от метода, наречен инсулин потенцирана терапия.

Повече от 40 г. бяха необходими за осмисляне на изключително сериозния проблем с токсичността на стандартната химиотерапия. Едва през

последните години се предприеха опити за решаване на този проблем с провеждането на клинични проучвания върху нискодозовата химиотерапия и върху тази със скъсени интервали или т.нар. метрономна химиотерапия. Първите положителни резултати в тази насока са поредното доказателство за възможността токсичността от лечението да се снижи значително, без това да се отразява на ефективността.

Факт е, че известната консервативност в медицината и липсата на финансова и административна заинтересованост забавиха сериозно проучванията в областта на търсене на възможност за снижена токсичност на химиотерапията, в т.ч. и инсулин потенцираната терапия.

От друга страна прогресът в информационните технологии и професионалният ентузиазъм и последователност на екип от лекари в САЩ и лично на д-р Donato Perez Garcia, даде възможност за сериозна подготвителна работа и създаване на база за разширени експериментални и клинични проучвания, което надяваме се, че ще позволи широка достъпност на метода, както и прогрес в резултатността от лечението на онкологичните заболявания. ■

КНИГОПИС:

1. Ayre S.G., D. Perez Garcia y Bellon and D. Perez Garcia, Jr., Insulin potentiation therapy: a new concept for management of chronic degenerative disease. *Medical Hypotheses* 20(2):199-210, 1986.
2. Ayre S.G., D. Perez Garcia y Bellon and D. Perez Garcia, Jr. Neoadjuvant Low-dose Chemotherapy with Insulin in Breast Carcinomas. *European Journal of Cancer* 1990;26(11-12):1263-3.
3. Ayre S.G., D. Perez Garcia y Bellon and D. Perez Garcia, Jr., Insulin, Chemotherapy, and Mechanisms of Malignancy: the design and the demise of cancer. *Medical Hypotheses* 55(4):330-334, 2000.
4. Ayre S.G., Primary breast conserving treatment for breast cancer using biologic response modification with insulin in combination with non-toxic low-dose chemotherapy. Poster presentation at the Third Annual Comprehensive Cancer Management Conference, Washington DC, June, 2000.

5. Ayre S.G., D. Perez Garcia y Bellon and D. Perez Garcia, Jr. Insulin Plus Low-Dose CMF as Neo-adjuvant Chemohormonal Therapy for Breast Carcinoma. The Third International Congress on Neo-adjuvant Chemotherapy. Paris, France, February 6-9, 1991.
6. Ayre S.G., D. Perez Garcia y Bellon and D. Perez Garcia, Jr. Breast carcinoma treated by a regimen of low-dose chemotherapy and insulin: report of four cases and pharmacokinetic consideration. Poster abstract at 42nd Annual Symposium on Fundamental Cancer research, Cellular and Molecular Targets of Cancer Therapy, M.D. Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston, October 24-27, 1989.
7. Alabaster D, Vonderhaar BK, Shafiq SM. Metabolic modification by insulin enhances methotrexate cytotoxicity in MCF-7 human breast cancer cells. *Eur J Cancer Clin Oncol* 17:1223-1228, 1981.
8. Bar R.S, Roth J. Insulin receptor status in disease states of man. *Arch Int Med* 137: 474-481, 1977.
9. Fidler I, Ellis M. Chemotherapeutic drugs: More really is not better. *Nature Med* 6:500-502, 2000.
10. Hanahan D, Bergers G., Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest* 2000; 105: 1045-1047.
11. Hauser R.A, Hauser R.A., Treating cancer with insulin potentiation therapy, Beulah Land Press, Oak Park, Illinois, 2002.
12. Jiao SC, Huang J, Sun Y, Lu SX. The effect of insulin on chemotherapeutic drug sensitivity in human esophageal and lung cancer cells. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003 Feb 10;83(3):195-7.
13. Kerbe R. S., Klement G., Pritchard K. I., and Kamen B. Continuous low-dose anti-angiogenic/metronomic chemotherapy: from the research laboratory into the oncology clinic *Annals of Oncology* 13:12-15, 2002 G.
14. Lasalva-Prisco E, Cicchi S, Vasquez J, Lasalva-Galante E, Golmar W, Gordon W. Insulin-induced enhancement of antitumoral response to methotrexate in breast cancer patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. Dec 4.
15. Lindholm K, Karner U, Gunnebo L, Sixt-Ammon P, Fouladi M, -125, and Danaryd P, Bosaeus L. Insulin treatment in cancer cachexia: effects on survival.
16. Mountjoy KG, IM Holdaway IM, Finlay GJ. Insulin receptor regulation in cultured human tumor cells. *Cancer Res* 43:4537-4542, 1983.
17. Myal Y, Shiu R P C, Bhomick B, Bala B. Receptor binding and growth promoting activity of insulin-like growth factors in human breast cancer cells [T-47D] in culture. *Cancer Res* 44: 5486-5493, 1984.
18. Schnatzler M B, Rubin J B, Pilch P F. Structural requirements for the transmembrane activation of the insulin receptor kinase. *J Biol Chem* 261: 15281-15287, 1986.



КХП 1/ 15.06.2007

ДУСПАТАЛИН 135 mg
премахва
спазмите
и успокоява
болката
в корема



Лекарствен продукт за възрастни.
 Съдържа кофеин.
 Преди употреба прочетете упътването.
 А/21 от 16.04.2006 г.

Солвей Фарма ЕООД
 София Телур, ет. 5, офис 52
 Бул. Ал. Стамболиски 103
 тел.: (02) 923 47 00;



© Solvay Фарма ЕООД