

И.Р. Гартовская*Киевский областной
онкологический диспансер,
Киев, Украина*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАВЕЛЬБИНА ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Ключевые слова: *Навельбин,
лимфома Ходжкина,
неходжкинские лимфомы.*

Резюме. *В статье приведены данные доступной литературы по использованию Навельбина в комплексной терапии при лимфопролиферативных заболеваниях.*

Появление новых цитостатических препаратов открывает новые перспективы в лечении больных с онкологической и онкогематологической патологией.

Винорелбин (Навельбин, «Pierre Fabre Oncologie») относится к 3-му поколению винкаалкалоидов. Это полусинтетический продукт, полученный путем экстрагирования алкалоидов из высушенных листьев барвинка розового (*Perwinckle rosea*), официально зарегистрированный в 1989 г. Первоначально Навельбин зарегистрирован в качестве цитостатического препарата для лечения немелкоклеточного рака легкого, однако, результаты дальнейших клинические испытания позволили значительно расширить показания для применения препарата.

Как известно, Навельбин блокирует полимеризацию тубулина микротрубочек митотического веретена, что приводит к остановке клеточного деления в G2/M фазе митотического цикла и вызывает разрушение клеток в интерфазе или при последующем митозе. Необходимо отметить, что Навельбин обладает значительно меньшей нейротоксичностью, чем классические винкаалкалоиды (винкристин), так как его сродство к микротрубочкам митотического веретена в 20 раз больше, чем к аксональным микротрубочкам.

Фармакокинетика Навельбина в организме человека имеет трехфазную кривую, период полувыведения препарата составляет 40 ч. Метаболические превращения происходят в печени. Поэтому при применении препарата у пациентов с патологией почек не возникает необходимости в коррекции дозы. Наиболее высокие концентрации Навельбина регистрируют в легких, лимфатических узлах, молочной железе, печени. Именно эта особенность препарата обуславливает высокую эффективность Навельбина при поражении этих органов: при раке легкого, раке молочной железы, лимфопролиферативных заболеваниях.

Онкологам и гематологам известно, что лечение рецидивов или рефрактерных вариантов течения лимфопролиферативных заболеваний связано с определенными трудностями. Существует ряд схем и протоколов химиотерапевтического лечения этих состояний, однако в среднем общая эффективность их не превышает 30–40%. Поэтому появление Навельбина на фармацевтическом рынке привлекло к себе внимание онкологов и онкогематологов.

В 1998 г. опубликованы первые результаты группы онкогематологов из Итальянского национального

института рака во главе с V. Bonfante по результатам лечения группы пациентов с рецидивами или рефрактерными формами лимфомы Ходжкина. В группу включены 26 пациентов. В 1-й линии терапии больным проводили лечение по схемам ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), MOPP (мехлоретамин, винкристин, прокарбазин, преднизолон), VEBEP (этопозид, эпирубицин, блеомицин, циклофосфамид, преднизолон) — не менее 4 курсов суммарно. У всех пациентов на момент начала исследования увеличены лимфатические узлы, а у половины из них, кроме того, — экстранодальные поражения различной локализации. Ответ на лечение оценивали по критериям ВОЗ. Всем пациентам проводили высокодозовый химиотерапевтический протокол по схеме: винорелбин 25 мг/м² в/в 1, 5-й дни; ифосфамид 3000 мг/м² в/в 1–4-й дни в виде 24-часовой инфузии; преднизолон 50 мг в/в болюсно 1–5-й дни. Лечение проводили на фоне уропротекции месной. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы назначали в дозе 5 мкг/кг с 7-го по 14-й дни курса. Курс повторялся на 21-й день. Каждый пациент получил в среднем 5, 7 курсов лечения. Консолидацию проводили с помощью лучевой терапии.

В результате лечения у 10 пациентов получена полная ремиссия, у 10 — частичная ремиссия, у 2 — стабилизация процесса и у 4 — прогрессия заболевания. Таким образом, полная ремиссия получена у 38,5%, а общий ответ на терапию зарегистрирован у 77% пациентов. Длительность полной ремиссии составила более 11 мес.

Одновременно с этими исследованиями гематологами во главе с P. Zinzani в Институте гематологии и медицинской онкологии Болонского университета проводилось пилотное изучение эффективности винорелбина при комбинированной терапии у пациентов пожилого возраста с рецидивами агрессивной неходжкинской лимфомы. В исследование включены 20 пациентов в возрасте от 65 до 80 лет (медиана — 73 года). Диагноз агрессивной неходжкинской лимфомы установили в соответствии с Кильской классификацией (диффузная В-крупноклеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома). Стадия заболевания II–IV установлена в соответствии с системой стадирования Ann Arbor. У 16 пациентов выявлено поражение лимфатических узлов, в том числе у 3 пациентов в виде Balky disease,

а у 4 — поражение лимфатических узлов сочеталось с экстранодальным поражением. Пациентам проводили терапию по схеме NAERP: винорелбин 25 мг/м² в/в 1, 8-й дни; эпирубицин 40 мг/м² в/в 1, 8-й дни; преднизолон 40 мг/м² 1–8-й дни; G-CSF 5 мг/кг/день п/к 2–5-й, 9–12-й дни. Курс повторяли на 28-й день, каждому пациенту проведено 6 курсов. Антиэметическую терапию назначали по показаниям и ее проведение не обязательно в период курса химиотерапии.

В результате лечения полная и частичная ремиссии получена у 13 (65%) пациентов. У 73% из них длительность ремиссии составила свыше 12 мес. При сопоставлении результатов лечения очевидно, что наибольшее количество ответивших на терапию находилось в группе пациентов с В-крупноклеточной и анапластической крупноклеточной лимфомой. Среди пациентов с периферической Т-клеточной лимфомой ответил на лечение только 1 больной. Прогрессию заболевания на фоне лечения отмечали у 2 пациентов. Анализируя результаты проведенного исследования, необходимо отметить, что в исследование включали пациентов самой тяжелой для лечения категории. Еще 10 лет тому назад при выявлении у больного в возрасте старше 65 лет агрессивной формы неходжкинских лимфом назначали паллиативную химиотерапию. Проведение таким пациентам схемы СНОР и СНОР — модифицированных режимов — сопряжено с высоким риском развития сердечной недостаточности. В связи с этим получение полной и частичной ремиссий было практически невозможно. Результаты приведенного выше исследования дают возможность радикального лечения этой категории пациентов. Кроме того, важно отметить, что винорелбин достаточно хорошо переносится, гематологическую токсичность при использовании схемы NAERP отмечали только в 2% случаев и купировали обычными методами.

Полученные результаты пилотных исследований стали основанием для проведения широких рандомизированных клинических испытаний по исследованию эффективности винорелбина в комплексной терапии неходжкинских лимфом. В 2005 г. опубликованы результаты II фазы клинических рандомизированных испытаний Hellenic кооперативной онкологической группы (Греция) по изучению эффективности гемцитабина и винорелбина при рецидивах и рефракторных формах диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Сравнение проводилось с режимами ESHAP и MINE. Во время предыдущей терапии пациенты получали минимум 2 линии терапии. Каждый из пациентов получил 6 курсов полихимиотерапии по схеме: винорелбин 30 мг/м² в/в — 1, 8-й дни; гемцитабин 1000 мг/м² в/в — 1, 8-й дни; G-CSF 5 мг/кг/день п/к 3–6-й, 10–16-й дни. Циклы проводили каждые 3 нед. Редукцию дозы проводили при снижении уровня гранулоцитов ниже 1×10^9 /л и тромбоцитов ниже 50×10^9 /л. В результате лечения у 50% пациентов получена полная или

частичная ремиссия, длительность которой составила в среднем 44 мес. Гематологическую токсичность 4 стадии отмечали у 32%.

Итальянской группой по лимфомам в 2006 г. опубликованы результаты II фазы клинических испытаний по изучению эффективности винорелбина, гемцитабина, прокарбазина и преднизолона (ViGePP) в Salvage-терапии при рецидивах и рефрактерных формах агрессивных неходжкинских лимфом. В исследование включены 66 пациентов в возрасте от 25 до 80 лет. Для лечения использовали схему полихимиотерапии ViGePP: винорелбин 25 мг/м² в/в 1, 8-й дни; гемцитабин 800 мг/м² в/в 1, 8, 15-й дни; прокарбазин 100 мг/м² р. о. 1–7-й дни; преднизолон 60 мг/м² 1–15-й дни. Назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора проводили по показаниям. Коррекцию доз гемцитабина и винорелбина проводили в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов; химиотерапию отменяли при уровне лейкоцитов ниже 2×10^9 /л и тромбоцитов ниже 75×10^9 /л. В результате проведенного лечения у 23% пациентов получена полная ремиссия, у 17% — частичная. Таким образом, ответ на терапию зарегистрирован у 40% пациентов. Длительность ремиссии в среднем составила 38 мес.

Анализируя материалы приведенных выше исследований, отметим, что включение Навельбина в режимы полихимиотерапии значительно повышает эффективность терапии 2–3-й линии лимфопролиферативных заболеваний. Хорошая переносимость и умеренная гематологическая токсичность позволяют использовать схемы на основе Навельбина для лечения даже пациентов старшей возрастной группы. На сегодняшний день в мире продолжают клинические испытания Навельбина в комплексной терапии системной онкопатологии, что позволит в дальнейшем расширить показания применения препарата.

NAVELBINE EFFICIENCY IN ONCOHEMATOLOGICAL PATHOLOGY

I.R. Gartovskya

Summary. *The review of the literature on application is submitted Navelbine in treatment non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma in different therapeutic modes was presented.*

Key Words: Navelbine, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma.

Список литературы можно получить в представительстве компании.

Адрес для переписки:

03054, Киев, ул. Тургеневская, 48/13, оф. 10

Тел.: (044) 486-08-29

E-mail: Navelbin@i.com.ua