

Материалы предоставлены
лабораторией
«Pierre Fabre Oncologie»

НАВЕЛЬБИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Ключевые слова: рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, Навельбин, механизм действия, эффективность, переносимость.

Резюме: Представлены обобщенные результаты об эффективности Навельбина («Pierre Fabre», Франция) в первой линии химиотерапии при метастатическом раке молочной железы и немелкоклеточном раке легкого, полученные в ходе многочисленных клинических исследований III фазы. Приведены данные об эффективности Навельбина при немелкоклеточном раке легкого у пожилых пациентов, полученные в ходе специализированных клинических исследований III фазы у лиц в возрасте старше 60 лет (MILES, ELVIS). Также рассмотрены особенности профиля гематологической и негематологической токсичности препарата.

Навельбин — оригинальный цитостатический препарат, разработанный совместно французской лабораторией «Pierre Fabre» и CNRS (French National Center for Scientific Research). Действующим веществом Навельбина является винорелбин (5'-норангидроривинбластин) — полусинтетический винкаалкалоид 2-го поколения, полученный путем экстрагирования из высушенных листьев барвинка розового (*Perwinckle rosea*). Это растение выращивают на частных плантациях, принадлежащих лаборатории «Pierre Fabre» на острове Мадагаскар. Для получения 100 г Навельбина (4 цикла химиотерапии (ХТ) 250 пациентам) необходимо 1250 кг свежих листьев растения.

Работы над созданием Навельбина были начаты в конце 70-х годов, препарат выпущен в середине 80-х годов XX ст. В 1989 г. состоялась его официальная регистрация в качестве препарата для лечения больных с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), в 1991 г. — для лечения больных раком молочной железы (РМЖ). С 2001 г. Навельбин официально зарегистрирован для применения при раке предстательной железы (РПЖ), резистентном к гормонотерапии. По состоянию на 2005 г. Навельбин зарегистрирован более чем в 80 странах мира, включая США, где регистрация состоялась в 1994 г., после одобрения Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration). Ежегодно более чем 140 000 пациентов во всем мире получают лечение согласно схемам ХТ, включающим Навельбин.

Навельбин является примером доказательной медицины — эффективность и безопасность препарата как в моно-, так и в полихимиотерапии подтверждена результатами более чем 150 международных исследований, в протоколы которых были включены свыше 10 000 пациентов.

По механизму действия Навельбин, как и другие винкаалкалоиды, является «веретненным ядом», блокирующим полимеризацию тубулина микротрубочек митотического веретена, что приводит к остановке клеточного деления в метафазе (рисунок). В построении нитей веретена деления (микротрубочек) участвует

цитоплазматический белок тубулин. При определенных условиях, в зависимости от потребностей клетки эти белки полимеризуются и образуют линейные цепочки из которых формируются микротрубочки, а из микротрубочек — митотическое веретно. Функция митотического веретена заключается в разрыве хромосомы на сестринские хроматиды. Антимитотическое действие Навельбина, как и других винкаалкалоидов, опосредовано преимущественным действием на микротрубочки: связываясь с молекулами тубулина, они препятствуют полимеризации этого белка, тормозят сборку микротрубочек и образование веретена деления, останавливая митоз на стадии метафазы.



Рисунок. Механизм действия Навельбина

В нейронах пучки микротрубочек участвуют в передаче нервного импульса, поэтому блок полимеризации тубулина обуславливает и нейротоксичность винкаалкалоидов — приводит к спирализации аксональных микротрубочек и нарушению проводимости нервного волокна, клиническим проявлением чего являются нейропатии различной степени. При экспериментальном сравнительном исследовании действия винбластина, винкрестина и винорелбина на микротрубочки митотического веретена и микротрубочки аксонов у эмбрионов мышей на ранней стадии развития нейронов было показано, что винорелбин избирательно действует на микротрубочки митотического веретена. Это происходит благодаря тому, что тропность Навельбина к микротрубочкам митотического веретена в 20 раз больше, чем к аксональным микротрубочкам, поэтому

Навельбин обладает существенно меньшей нейротоксичностью по сравнению с «классическими» винкалкалоидами. Большая специфичность действия Навельбина увеличивает его терапевтический индекс (соотношение между эффективной и токсической дозами препарата). Изучение побочных эффектов Навельбина при еженедельном внутривенном введении пациентам показало, что лимитирующими видами токсичности являются нейтропения и нейротоксичность. Максимальное уменьшение числа нейтрофилов (надир) наблюдалось на 7–10 сут после введения Навельбина с полным восстановлением в сроки от 1 до 3-х нед. Нейтропения была во всех случаях обратимой и редко сопровождалась инфекционными осложнениями. Таким образом, нейтропения на фоне лечения Навельбином кратковременная, обратимая, не наблюдается кумуляция этого эффекта и, как правило, нет необходимости в госпитализации. Основными проявлениями нейротоксичности Навельбина являются периферические нейропатии и запоры. Чаше признаки нейротоксичности появляются после 5-го введения препарата и носят вначале обратимый непостоянный характер. Однако по мере продолжения введения, проявления нейротоксичности могут приобретать постоянный характер, нарастая по степени.

Особенностью Навельбина является его хорошая субъективная переносимость. При использовании Навельбина в монотерапии отмечают невысокую частоту тошноты и рвоты (по классификации относится к препаратам с низким уровнем эметогенности), алопеции, запоров, что не оказывает существенного влияния на качество жизни пациентов.

Навельбин очень легок в использовании. Необходимая доза Навельбина растворяется в 50–150 мл изотонического раствора NaCl и вводится внутривенно быстро капельно (в течение 6–10 мин в США или 5–10 мин в Европе). Время введения препарата было определено экспериментальным путем, методом «проб и ошибок». При увеличении времени введения Навельбина увеличивается риск развития флебитов, т. к. увеличивается время соприкосновения препарата с внутренностью сосуда. Для уменьшения местно-раздражающего действия Навельбина после его введения рекомендуется промыть вену изотоническим раствором NaCl.

Перед началом ХТ Навельбином необходимо убедиться в том, что у больного: 1) отсутствуют симптомы периферической нейропатии (при их наличии увеличивается риск нейротоксичности); 2) показатели кроветворения не ниже: гранулоциты — 1500/мм³, тромбоциты — 100 000/мм³; 3) сохранена удовлетворительная функция печени и почек: содержание в крови АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина не превышает норму более, чем в 1,25 раза.

В процессе лечения гематологический контроль, сбор жалоб и осмотр пациента необходимо производить перед каждым введением Навельбина, контроль биохимических показателей функции печени и почек через каждые 4 введения.

В случае регистрации гематологической токсичности рекомендуется тактика, представленная в табл. 1, в случае регистрации нарушения функции печени — в табл. 2. При появлении симптомов нейротоксичности необходим осмотр невропатолога, в случае установления I ст нейротоксичности лечение продолжается, при II и более степени лечение прерывается. Если длительность нейротоксичности II и более степени превышает 4 нед, введение Навельбина прекращают. При запоре применяют раствор прозерина в течение 48–72 час, при отсутствии эффекта — лечение прекращают.

Таблица 1

Модификация дозы Навельбина в зависимости от гематологической токсичности

Гранулоциты (10 ⁹ /л)	Тромбоциты (10 ⁹ /л)	Доза Навельбина	Доза цитостатика, применяемого вместе с Навельбином
> 1,5	> 100	100%	100%
< 1,5	< 100	Введение откладывают на 1 или более нед до восстановления содержания гранулоцитов (> 1500/мм ³) и тромбоцитов (> 100000/мм ³). При длительности гранулоцитопении и/или тромбоцитопении более 4-х нед лечение прекращают.	

Таблица 2

Модификация дозы Навельбина при нарушении функции печени

Билирубин (N-верхняя граница нормы)	Доза Навельбина, %
1,26–2,5 x N	100
2,6–5,0 x N	50
5,1–10 x N	25
> 10 x N	0

Экстравазация Навельбина, как и других винкалкалоидов, вызывает подкожные некрозы. При подозрении на экстравазацию необходимо немедленно прекратить инъекцию, попытаться максимально экстрагировать препарат шприцем с тонкой иглой, после чего, по возможности, промыть вену 5–10 мл физиологического раствора NaCl. При подтверждении экстравазации можно ввести под кожу кортикостероиды и/или гиалуронидазу (150–200 ЕД в 2–6 мл физиологического раствора NaCl) с последующим наложением теплового компресса.

Схема полихимиотерапии **Навельбин + цисплатин** (Навельбин 30 мг/м² в 1 и 8 день + цисплатин 80 мг/м² в 1 день, каждые 3 недели) существует более 10 лет, ее эффективность подтверждена результатами, более чем в 10 исследованиях III фазы и на сегодняшний день является единственной схемой, которая дает воспроизводимые результаты лечения пациентов с НМРЛ (табл. 3). На большом массиве пациентов показано, что эта комбинация в первой линии ХТ обеспечивает общий эффект (ОЭ) 35–44% медиану выживаемости (МВ) 8–11,6 мес, однолетнюю выживаемость (I-YS) 33–48%, двухлетнюю — 15%. В настоящее время ни один из режимов ХТ не показал лучших результатов. Поэтому комбинация **Навельбин + цисплатин** принята в качестве стандарта первой линии ХТ при НМЛР во многих странах мира.

Отсутствие кумулятивной токсичности, благоприятный профиль безопасности, его хорошая субъективная переносимость позволяет использовать Навельбин у пациентов в возрасте старше 60 лет, и достигнуть объективного и симптоматического эффекта,

сравнимого с эффективностью противоопухолевой терапии у более молодого контингента больных, что подтверждено результатами исследований III фазы MILES (Gridelli C, et al, 2003), ELVIS (Gridelli C, et al, 1999) у пожилых пациентов. Обобщив результаты этих исследований можно сказать следующее: 1) полихимиотерапия не имеет преимуществ перед монотерапией у этой когорты пациентов; 2) использование Навельбина у пожилых пациентов в монотерапии в дозе 30 мг/м² в 1-й и 8-й день цикла каждые 3 нед позволяет увеличить в 2 раза однолетнюю выживаемость по сравнению с нелечеными пациентами, а по сравнению с монотерапией гемцитамбином получить преимущество как по МВ (8,3 против 6,5 мес), так и по однолетней выживаемости (38 против 28%).

Таблица 3
Исследования III фазы эффективности схемы Навельбин +
цисплатин при лечении пациентов с НМЛР

Авторы, источник, год публикации	Сравниваемые схемы ХТ
Le Chevalier T, et al (JCO 1994; 12 (2): 360–7)	NAVELBINE + CDDP > VDS + CDDP
Wozniak AJ, et al (JCO; 1998; 16 (7): 2459–65)	NAVELBINE + CDDP > CDDP
Kelly K, et al (JCO2001; 19 (13): 3210–8)	NAVELBINE + CDDP ≥ PCT + CBDCA
Scagliotti GV, et al (JCO; 2002; 20 (21): 4285–91)	NAVELBINE + CDDP ≥ PCT + CBDCA NAVELBINE + CDDP ≥ GEM + CBDCA
Souquet PJ, et al (Ann Oncol; 2002; 13 : 1853–61)	NAVELBINE + CDDP ≥ NVB + IFO + CDDP
Fossella F, et al (JCO 2003; 21 (16))	NAVELBINE + CDDP ≥ DCT + CDDP
Gebbia V, et al (Lung Cancer, 2003)	NAVELBINE + CDDP ≥ GEM + CDDP
Martoni A, et al (Eur J Cancer 2005; 41 : 81–92)	NAVELBINE + CDDP ≥ GEM + CDDP
Kubota K, et al (ASCO, 2004)	NAVELBINE + CDDP ≥ CPT11 + CDDP

VDS – виндезин, CDDP – цисплатин, CBDCA – карбоплатин, PCT – паклитаксел, GEM – гемцитабин, DCT – доцетаксел, IFO – ифосфамид, CPT11 – иринотекан.

JCO – Journal of Clinical Oncology, Ann Oncol – Annual Oncology.

В структуре онкологической заболеваемости женского населения Украины РМЖ занимает 1-е место и характеризуется устойчивой тенденцией к росту. Несмотря на положительные сдвиги в ранней диагностике этого заболевания, выявляют большое число больных с запущенными формами. Возможности хирургического и лучевого лечения метастатического РМЖ ограничены, поэтому ХТ является основным методом лечения в этой группе пациенток. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что применение ХТ при запущенном РМЖ позволяет не только увеличить продолжительность жизни практически обреченных больных, но и избавляет их от моральных и физических страданий. Основным прогресс в лечении метастатического РМЖ в последние годы связан с внедрением в клиническую практику ряда новых противоопухолевых лекарственных средств, в том числе и Навельбина. ОЭ при использовании Навельбина в монотерапии составляет 43% доксорубицина 35%, эпирубицина 39%, доцетаксела 41%, паклитаксела 35% (Hortobagyi G, ASCO, 2003).

Обоснованием использования комбинации *Навельбина с антрациклинами* (Навельбин 25 мг/м² в 1 и

8 день + доксорубицин 25 мг/м² в 1 и 8 день, каждые 3 недели; Навельбин 25 мг/м² в 1 и 8 день + эпирубицин 60–80 мг/м² в 1 день, каждые 3 недели) в первой линии ХТ метастатического РМЖ послужили высокая активность каждого из компонентов схемы, отсутствие у Навельбина кардиотоксичности, несовпадение профилей негематологической токсичности и механизмов действия. По данным клинических исследований комбинация Навельбина с антрациклинами (*Навельбин + доксорубицин или Навельбин + эпирубицин*) в первой линии ХТ при метастатическом РМЖ позволяет достичь ОЭ у 68–80% больных, в том числе полной регрессии — у 7–35% больных. Медиана длительности ремиссии составляет 9–16 мес, а МВ — от 22 до 31 мес (Spielman M, et al, 1994, Arca R, et al, 1998, Piquet D, et al, 2000, Garcia-Lopez MJ, et al, 2000, Pawlicki M, et al, 2002, Vici P, et al, 2002, Nistico C, et al, 1999, Baldini E, et al, 1998). Таким образом, сочетание Навельбина с антрациклинами дает на сегодняшний день максимальную медиану длительности ремиссии, т. е. максимальную продолжительность жизни пациентки с наилучшим ее качеством.

Более высокая эффективность комбинации *Навельбин + доксорубицин* по сравнению со схемой САФ в первой линии ХТ у пациенток с висцеральными метастазами РМЖ была подтверждена в рандомизированном исследовании III фазы (Blajman C, et al, 1999). Получены следующие результаты: ОЭ при применении комбинации Навельбин + доксорубицин — 71%, САФ — 62%; МВ больных — 13,2 и 8,5 мес соответственно.

У антрациклинрезистентных и антрациклинрефрактерных больных можно использовать комбинацию *Навельбина с таксанами*. Эффективность комбинации *Навельбин + доцетаксел*: ОЭ 58–70%, МВ 17–20 мес (Rodriguez J, et al, 1999, Gralow JR, et al, 2000, Kornek GV, et al, 2001, Rodriguez J, et al, 2002, Brugnattilli S, et al, 2001). Эффективность комбинации *Навельбин + паклитаксел*: ОЭ — 60–67%, МВ — 17 мес (Jaremtchuk A, et al, 1998, Romero-Acuna L, et al, 1999, Martin M, et al, 2000). У антрациклинрезистентных и таксанрезистентных больных можно использовать комбинацию *Навельбин + флуороурацил*: ОЭ — 61% (при метастазах в печень — 50%, в легкое — 67%), медиана длительности ремиссии — 15 мес, МВ — 22,5 мес (Berrutti A, et al, 2000). Комбинация *Навельбин + капецитабин* имеет следующую эффективность: ОЭ — 68% (при метастазах в печень — 58%, легкое — 69%), МВ — 18 мес (Ghosn M, et al, 2003).

Выбор терапевтической тактики может определять судьбу больного, а стоимостные различия схем полихимиотерапии компенсируются месяцами сохраненной жизни.

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