

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**



2 марта 2006 г.

Регистрационный № 105-0905

**КОМБИНИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ
ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЖЕЛУДКА С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДВОЙНОЙ БИОМОДУЛЯЦИИ ЭФФЕКТА 5-
ФТОРУРАЦИЛА И НАВЕЛЬБИНА**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова

Авторы: д-р мед. наук, проф. Э.А. Жаврид, канд. мед. наук Н.В. Сачивко, канд. мед. наук Т.В. Ходина

Основу большинства используемых для лечения рака желудка комбинаций противоопухолевых средств составляет 5-фторурацил, остающийся на протяжении примерно 50 лет одним из наиболее активных агентов в лечении опухолей желудочно-кишечного тракта.

Одним из путей повышения эффективности содержащих фторпиримидины комбинаций является использование метода длительного непрерывного введения препарата. Как известно, 5-фторурацил действует на опухолевые клетки в фазе синтеза ДНК, которые составляют только незначительную часть клеточного пула опухоли. Поскольку период полураспада 5-фторурацила равен лишь 10–12 мин при болюсном введении, при непрерывной длительной инфузии возрастает вероятность действия лекарства в наиболее уязвимой фазе клеточного цикла. Кроме того, такой метод введения является менее токсичным, что позволяет безопасно применить более высокие дозы 5-фторурацила и таким образом повысить его эффективность.

Другим путем повышения эффективности 5-фторурацила является дополнительное включение в схемы веществ, усиливающих противоопухолевое действие фторпиримидинов. В отличие от других цитостатических средств, 5-фторурацил обладает способностью к биомодуляции. Его противоопухолевая активность под влиянием определенных веществ в результате изменения метаболизма цитостатика может повышаться. Для реализации этого второго пути оказались пригодными лейковорин (фолинат кальция) и метотрексат. Оба препарата, первый из которых не является противоопухолевым средством, имеют в принципе один механизм действия — блокаду (связывание) тимидилатсинтетазы — фермента, участвующего в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, необходимых для синтеза ДНК.

В последние годы в лечении аденогенного рака хорошо зарекомендовал себя новый представитель группы винкаалкалоидов — навельбин (винорельбин), что является веским основанием для включения этого препарата в схемы комбинированной химиотерапии диссеминированного рака желудка.

В ходе научного исследования для лечения метастатического рака желудка были апробированы 3 схемы химиотерапии, основанные на режиме длительной непрерывной инфузии 5-фторурацила. Наиболее приемлемой для практического использования представляется комбинация 5-фторурацил

+ лейковорин + метотрексат + навельбин. Клинически значимый эффект (объективный ответ + стабилизация) при использовании этой схемы достигнут в 64 % случаев, а медиана времени до прогрессирования составила 7,3 мес.

Все больные удовлетворительно переносили лечение по этой схеме. Наблюдавшиеся побочные эффекты относились к I-II степени токсичности и не требовали специального лечения для их купирования.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Предлагаемая схема химиотерапии может использоваться для лечения:

- больных с впервые установленным диссеминированным раком желудка;
- больных с рецидивом болезни;
- в качестве химиотерапии II линии у больных, не ответивших на ранее применяемые режимы химиотерапии.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- навельбин;
- 5-фторурацил;
- лейковорин;
- метотрексат;
- 0,9 % раствор хлористого натрия;
- центральный венозный рентгеноконтрастный катетер;
- инфузионный насос.

ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Поскольку длительное введение растворов и лекарственных препаратов в периферические вены больных сопровождается развитием флебитов и тромбофлебитов, инфузию желательно осуществлять в крупный венозный ствол. С этой целью перед началом каждого курса полихимиотерапии производят катетеризацию подключичной вены по методу Сельдингера. Правильное положение кончика катетера (место впадения верхней полой вены в правое предсердие) контролируют с помощью рентгенологического исследования.

Постоянное введение всех препаратов и растворов производят с помощью инфузионных насосов. При отсутствии условий для

осуществления постоянной непрерывной инфузии 5-фторурацила допустимо введение препарата в периферическую вену через интравенозную канюлю (венфлон). Длительность инфузии при этом не должна быть менее 6 ч.

Схема полихимиотерапии:

Навельбин 25 мг/м² день 1 и 4;

Метотрексат 40 мг/м² день 1;

5-фторурацил 1000 мг/м² день 1, 2, 3;

Лейковорин 200 мг/м² день 2 и 3.

В первый день лечения расчетную дозу навельбина растворяют в 200 мл 0,9 % раствора хлористого натрия и вводят в вену струйно на протяжении 5-10 мин. После окончания введения препарата с целью предупреждения флебита осуществляют 15–20-минутную инфузию 150–200 мл 0,9 % раствора хлористого натрия.

Необходимое количество метотрексата растворяют в 100 мл изотонического раствора хлористого натрия и вводят в вену струйно. Затем начинают 24-часовую инфузию 5-фторурацила. Рассчитанную суточную дозу препарата разбавляют в 0,9 % растворе хлористого натрия. Объем вводимого раствора составляет 1000 мл/м² в сутки.

Во второй и третий дни химиотерапии расчетную дозу лейковорина разбавляют в 200 мл 0,9 % раствора хлористого натрия и вводят на протяжении 2 ч. Сразу же после окончания его введения инфузируют необходимое количество 5-фторурацила в 0,9 % растворе хлористого натрия в течение 22 часов. Объем вводимой жидкости составляет 1000 мл/м² в сут.

В четвертый день применяют навельбин, который вводится таким же образом, как и в первый день лечения.

Флакон с разведенным 5-фторурацилом должен быть защищен от света путем оборачивания его черной бумагой или светонепроницаемой тканью.

Интервал между курсами полихимиотерапии составляет 3–4 недели. С учетом эффекта лечения проводят до 6 курсов терапии.

ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ

1. При катетеризации подключичной вены возможно развитие пневмоторакса вследствие повреждения (ранения) верхушки легкого. Поэтому после каждой катетеризации необходимо рентгенологическое исследование для контроля как положения кончика катетера, так и состояния плевральной полости.

2. Для предупреждения тошноты и рвоты следует использовать антиэметические средства, отдавая предпочтение антагонистам рецепторов серотонина (ондансетрон, трописетрон, гранисетрон). Первый прием (в вену или внутрь) осуществляется за 30 мин до начала инфузии цитостатиков. Назначение антиэметиков для усиления противорвотного эффекта может сочетаться с кортикостероидными гормонами (дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон) и седативными средствами.

3. Основным мероприятием для предупреждения возможных стоматитов является соблюдение гигиены полости рта. Для лечения язвенно-некротического стоматита может применяться полоскание полости рта антисептическими растворами, 1-2 % раствором перекиси водорода, отваром ромашки, шалфея, коры дуба, зверобоя. Поскольку нередко в возникновении стоматитов значительная роль принадлежит грибковой и герпетической инфекции, целесообразно использовать местно противогрибковые антибиотики и противовирусные средства.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- тяжелое общее состояние (индекс ECOG > 2);
- кровотечение из опухоли;
- нарушение функции печени, почек, легочно-сердечная недостаточность;
- острые тромбозы любой локализации;
- нарушение мозгового кровообращения с сохраняющейся органической неврологической симптоматикой.