

Ніженковська І.В.,  
Вельчинська О.В.,  
Ягунова А.С.

## ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНОСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПОХІДНИХ УРАЦИЛУ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

**Резюме.** В огляді представлені дані літератури про особливості протипухлинної активності, біотрансформації та токсичності лікарських засобів, створених на основі фторпіримідину, а саме капецитабіну. Детально описана схема ферментативної активації капецитабіну, порівняльна характеристика доклінічних та клінічних досліджень його з іншими протипухлинними лікарськими засобами.

**Ключові слова:** капецитабін, пухлина, урацил, фторпіримідин.

Актуальність досліджень щодо пошуку засобів лікування пухлинної хвороби підтверджується чисельними роботами вітчизняної та світової літератури 1–3. Після синтезу похідних урацилу, а особливо, 5-фторурацилу та фторафуру, які продемонстрували високу протипухлинну активність, значно зросла кількість досліджень з цього напрямку. Відомо, що пухлини використовують молекули урацилу активніше, ніж нормальні клітини. Оскільки ван-дер-ваальсові радіуси водню та фтору близькі, можна очікувати, що 5-фторурацил, або його похідні, будуть виконувати роль субстрату та/або інгібітору ферментів і переважно поглинатися тканинами пухлини. Молекули 5(6)-фтор(галоген)заміщених урацилів та їх похідних, здатні виконувати роль фтор(галоген) вмісних синтонів в органічному синтезі, тому їх активно використовують для створення оригінальних біологічно активних молекул. Крім того, введення фтор(галоген) вмісних фармакофорів в гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук в ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспортування в організмі [4]. Зазначена увага до фторвмісних фрагментів в нових молекулах викликана також підсиленням антиметаболітних властивостей цих сполук.

Капецитабін (N<sup>4</sup>-пентоксикарбоніл-5'-дезоксипіримідин) – карбамат фторпіримідину, цілеспрямовано розроблений як пероральний цитостатик, здатний імітувати безперервну інфузію 5-FU, має здатність до вибіркової активації в тканині пухлини завдяки існуючим там високим концентраціям тимідинфосфорилази (ТФ). Капецитабін (N-

[1-(5-дезоксипіримідин-2-ил)-5-фтор-1,2-дигідро-2-окси-4-піридиніл]-n-пентилкарбамат) – кристалічна субстанція, розчинна у воді, перебуває в стабільному стані в таблетованій формі як мінімум 9 місяців (схема 1) [5].

Пероральні фторпіримідини розроблено для імітації безперервної інфузії 5-FU та одночасного запобігання необхідності у застосуванні постійних судинних катетерів або інфузорів/дозаторів, а також виключення тривожності й дискомфорту у пацієнтів при внутрішньовенному введенні препаратів. Після перорального прийому капецитабін швидко та повністю всмоктується, після чого проходить біотрансформацію в метаболіти 5'-дезоксипіримідин (5'-ДФЦТ) і 5'-ДФУР. Прийом їжі зменшує швидкість всмоктування капецитабіну, проте не має значного впливу на величину площини під кривою "концентрація–час" (AUC) 5'-ДФУР і наступного метаболіту 5-FU. При призначенні препарату після прийому їжі у дозі 1250 мг/м<sup>2</sup> на 14-й день мак-

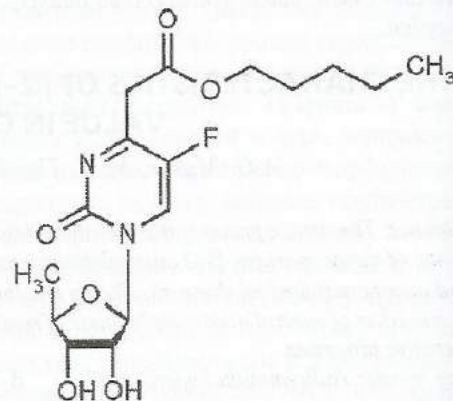


Схема 1



максимальні концентрації  $C_{max}$  капецитабіну, 5'-ДФЦР, 5'-ДФУР, 5-FU і ФБАЛ становили відповідно 4,47; 3,05; 12,1; 0,95 і 5,46 мкг/мл. Час досягнення максимальної концентрації  $T_{max}$  дорівнює 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 і 3,34 год, а  $AUC$  - 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 і 36,3 мкг · год/мл, відповідно [6–9]. Для капецитабіну, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР і 5-FU зв'язок з білками (головним чином з альбуміном) становить відповідно 54%, 10%, 62% і 10% [10–12].

Капецитабін метаболізується в активну речовину 5-FU за допомогою потрійного ферментативного каскаду. Після всмоктування в кишечнику капецитабін метаболізується у печінці за допомогою ферменту карбоксилестерази з подальшим утворенням 5'-дезоксидефторцитидину (5'-ДФЦ). 5'-ДФЦ під дією цитидиндезамінази, яка високо активна в печінці, плазмі і пухлинній тканині, перетворюється в 5'-дезоксидефторуридин (5'-ДФУ). Тимідинфосфорилаза, високоактивна в пухлинній тканині (її активність в 3–10 разів більша в злоякісних пухлинах у порівнянні зі здоровими тканинами), перетворює 5'-ДФУ в кінцевий продукт 5-FU [10–13]. Внаслідок перетворення капецитабіна у 5-FU безпосередньо в тканині пухлини під дією специфічного пухлинного ферменту, препарат має низьку системну токсичність у порівнянні із введенням 5-FU [12–15]. Краща активація препаратів капецитабіну в тканині пухлини забезпечує більш високі концентрації 5-FU в клітинах пухлини у порівнянні із здоровими тканинами, що дозволяє уникнути надлишкового системного впливу і може поліпшити переносимість при збере-

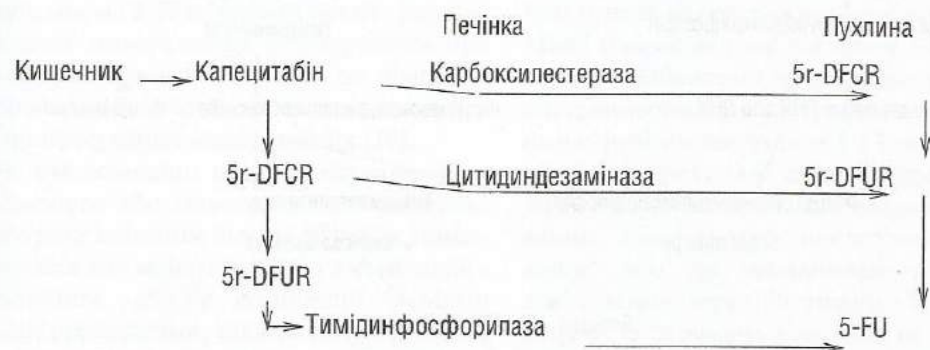
женні високої протипухлинної активності. Щоб домогтися селективної активації капецитабіну, при розробці препаратів був врахований унікальний розподіл ферменту ТФ. Капецитабін та його проміжні метаболіти 5'-дезоксидефторцитидин (5'-ДФЦР) і 5'-дезоксидефторуридин (5'-ДФУР) не мають цитотоксичної дії. Вони стають активними тільки після швидкого перетворення в активну речовину 5-FU та його цитотоксичні анаболіти (схема 2) [14, 15].

Для вивчення селективного перетворення капецитабіну в 5-FU в тканині пухлини було проведено фармакокінетичне дослідження для порівнювання концентрації 5-FU в пухлині, здоровій тканині і плазмі 19 хворих на колоректальний рак (рис. 1) [12].

Капецитабін призначався в дозі 1255 мг/м<sup>2</sup> двічі на добу перорально не пізніше, ніж через 30 хвилин після прийому їжі, протягом 5–7 днів перед проведенням оперативного втручання. У досліджуваних тканинах оцінювалися концентрації капецитабіну та його метаболітів, а також ферменти, які приймають участь у його трансформації. Активність ТФ у пухлині була в 4 рази вища, ніж у здоровій тканині. Тому, концентрації 5-FU були у 3,2 рази вищі в тканинах колоректальної пухлини, у порівнянні з навколишніми здоровими тканинами ( $p = 0,002$ ). Співвідношення активної речовини в пухлинній тканині та плазмі складало 21,4, а у здорових тканинах і плазмі – 8,89.

Фторурацил піддається катаболізму під дією ферменту дигідропіримідиндегідрогенази, або анаболізму – тимідинфосфорилази. Під впливом тимідинфосфорилази відбувається

#### Ферментативна активація Капецитабіну



де 5r-DFCR = 5r-deoxy-5-fluorocytidine, 5r-DFUR = 5r-deoxy-5-fluorouridine

Схема ферментативної активації Капецитабіну [цит. за 14]



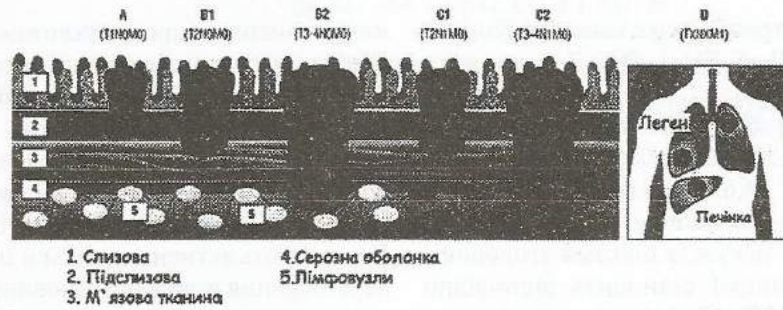


Рис. 1. Порівняння систем стадіювання за Дюксом та TNM відносно інфільтрації пухлини в стінку кишечника, ураження лімфатичних вузлів при наявності віддалених метастазів [рис. та цит. за 12]

детоксикація та наступна елімінація 5-FU, у той час як у результаті анаболічного шляху трансформації утворюються сполуки, що мають цитостатичну дію. При розпаді фторурацилу, що відбувається під дією дигідропіримідиндегідрогенази, утворюється дигідрофторурацил, який перетворюється на фтораланін перед виведенням із сечею. Дані метаболіти 5-FU не мають антипроліферативної дії. Хворі з дефіцитом дигідропіримідиндегідрогенази, які становлять близько 2–4% населення, відносяться до групи підвищеного ризику розвитку токсичних явищ на фоні терапії FU [5]. Перший механізм цитотоксичності 5-FU опосередкований фтордезоксисуридин монофосфатом – продуктом ферментативного перетворення 5-FU тимідинкіназою. Фтордезоксисуридин монофосфат утворює ковалентно з'єднаний третинний комплекс із тимідилат-

синтетазою та фолієвою кислотою. Це з'єднання пригнічує утворення тимідилату. Тимідилат є обов'язковим попередником тимідинтрифосфату, що у свою чергу, вкрай важливий для синтезу ДНК, так що недостатність цієї речовини може призвести до пригнічення клітинного розподілу. Крім того, 5-FU може активуватися за допомогою ферментів в РНК у вигляді фторуридин трифосфату. Це призводить до порушення синтезу ДНК і апоптозу [5]. За структурою і функцією ТФ ідентична присутнім у пухлинній тканині ангіогенному фактору й фактору тромбоцитарно-ендотеліального росту. Активність ТФ висока в більшості солідних пухлин і корелює з швидким злоякісним ростом і агресивною інвазією пухлини. Крім того, ТФ перешкоджає переходу пухлинних клітин на етап апоптозу [11, 12]. Встановлено, що виражена експресія ТФ у пухлинних клітинах раку

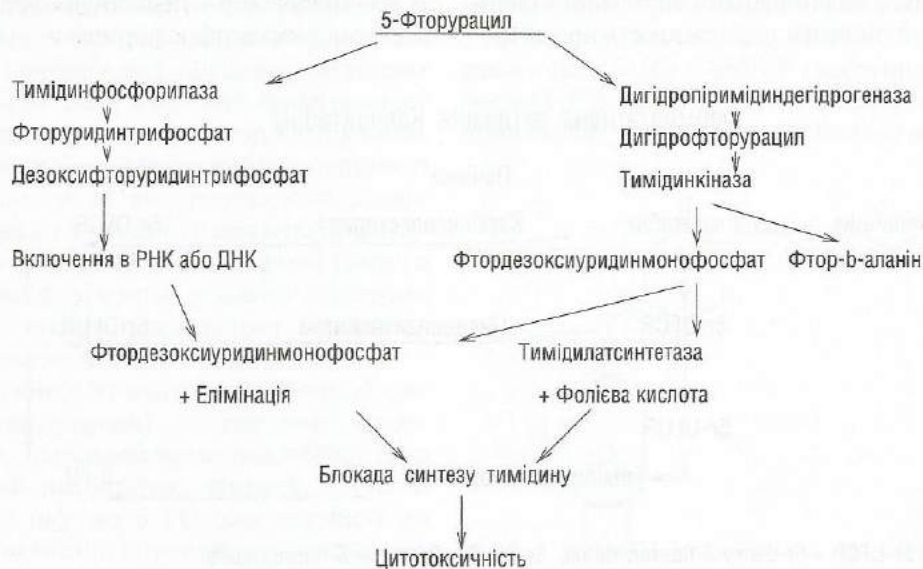


Схема 3



молочної залози, товстої кишки, шлунку, сечового міхура, яєчника та нирки корелює з підвищеним ангиогенезом і з поганим прогнозом (схема 3) [9, 13, 14].

Період напіввиведення  $T_{1/2}$  капецитабіну, 5'-ДФЦР, 5'-ДФУР, 5-FU і ФБАЛ становить відповідно 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 і 3,23 годин. Фармакокінетичні параметри капецитабіну, 5'-ДФЦР і 5'-ДФУР на 1-й і 14-й день однакові. АUC 5-FU збільшується до 14-го дня на 30-35%, і більше не підвищується (22 день). В діапазоні терапевтичних доз фармакокінетичні параметри капецитабіну і його метаболітів, за винятком 5-FU, мають дозозалежний характер. Екскреція в сечю – 95,5%, з калом – 2,6%. Основним метаболітом в сечі є ФБАЛ, який становить 57% прийнятої дози. Приблизно 3% прийнятої дози виводиться з сечю у незмінному стані.

Капецитабін схвалений FDA США як перша лінія терапії метастатичного раку товстої кишки, а також для застосування у монотерапії для хворих з метастатичним раком молочної залози, при неефективності хіміотерапії таксанами або препаратами антрациклінового ряду, або при наявності протипоказань до терапії антрациклінами; а також комбінованої терапії з доцетакселом при неефективності попередньої хіміотерапії, яка включала препарат антрациклінового ряду [13]. Основним критерієм ефективності в багатьох дослідженнях був рівень загальної відповіді. Під рівнем загальної відповіді мали на увазі сумарну кількість хворих, у яких було досягнуто повна або часткова відповідь. Повна відповідь була визначена як зникнення пухлини. Часткова відповідь була визначена як зменшення діаметра пухлини більш, ніж на 50%. Прогресування захворювання визначалося як збільшення діаметра пухлини більш, ніж на 25% або поява нових уражень. Стабілізація захворювання реєструвалася при відсутності змін або якщо зміна не підпадала під визначення повної або часткової відповіді, а також прогресування захворювання [10].

5-FU був основним засобом лікування розповсюдженого або метастатичного колоректального раку протягом більше 40 років, і використовувався для монотерапії або в комбінації з лейковорином, або в комбінації з більш новітніми препаратами, такими як іринотекан і оксалиплатин [7]. У двох дослідженнях III фази порівнювали ефективність монотерапії капецитабіном і комбінованої терапії фторурацилом і лейковорином як лікування першої лінії терапії

хворих на метастатичний рак товстої кишки, а також з іринотеканом і оксалиплатином [14, 15]. Для порівняння ефективності капецитабіну з внутрішньовенним введенням 5-FU й лейковорину як терапії першої лінії хворих з метастатичним колоректальним раком були проведені рандомізовані несліпі дослідження III фази [14, 15]. Проведені випробування були порівняні за дизайном дослідження, основним і вторинним критеріями ефективності, критеріями включення й виключення з дослідження, проведення та моніторингу. Перше дослідження проводилося у 61 центрі США, Канади, Бразилії та Мексики, і включало 605 хворих [8]. У другому дослідженні брали участь 602 пацієнта з 59 центрів Європи, Австралії, Нової Зеландії, Тайваню та Ізраїлю [14, 15]. Основним критерієм ефективності був рівень загальної відповіді. Мета дослідження полягала в тому, щоб продемонструвати, що капецитабін є, принаймні, таким ж ефективним, як 5-FU/лейковорин в індукції пухлинної відповіді. Оцінка відповіді проводилася авторами дослідження й Незалежним рецензійним комітетом (Independent Review Committee), що складався із групи радіологів, не інформованих про те, які препарати приймають хворі. Фахівці оцінювали відповідь пухлини по її знімках. Вторинні критерії ефективності включали: час до прогресування захворювання, загальну виживаність, тривалість відповіді, час до першої відповіді, час до неефективності лікування, безпека терапії та якість життя. Пацієнти були розподілені за допомогою комп'ютеризованої системи рандомізації на групи прийому капецитабіну або 5-FU/лейковорину. Капецитабін приймали в дозі 1250 мг/м<sup>2</sup> перорально протягом 30 хвилин після прийому їжі два рази на день на протязі 2 тижнів, з наступною тижневою перервою (три тижневі цикли). Під схемою Майо малося на увазі введення 5-FU та лейковорину. Лейковорин призначався у дозі 20 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно з наступним внутрішньовенним струйним введенням 5-FU в дозі 425 мг/м<sup>2</sup> в 1–5 дні через кожні 28 днів. Лікування проводилося до виникнення прогресування захворювання, або розвитку нестерпних токсичних явищ, або до запланованого закінчення дослідження через 30 тижнів. У пацієнтів, у яких була отримана відповідь на терапію, або стабілізація захворювання, тривалість лікування могла бути збільшена на розсуд дослідників [13–16]. Рівень загальної відповіді склав 26% у порівнянні з 17% ( $p < 0,001$ ) (по оцінці авторів



дослідження), і 22% у порівнянні з 13% ( $p < 0,001$ ) (по оцінці Незалежного рецензійного комітету) у групі лікування капецитабіном і 5-FU/лейковорином, відповідно. Субгруповий аналіз показав, що більш високі показники загальної відповіді досягнуті у пацієнтів з групи терапії капецитабіном, які перед дослідженням одержували ад'ювантну терапію (21,1% у порівнянні з 9,0%,  $p < 0,05$ ), у хворих з переважним метастазуванням у легені (33,3% у порівнянні з 10,3%,  $p < 0,05$ ), і у хворих з наявністю метастазів тільки в одному з органів (37,8% у порівнянні з 21,8%,  $p < 0,05$ ). Середня тривалість лікування була порівняна у двох групах лікування: 4,5 місяці для капецитабіну та 4,6 місяців для 5-FU/лейковорину. Середній час до розвитку відповіді був коротшим у групі терапії капецитабіном (1,7 міс. у порівнянні з 2,4 міс.;  $p$  не проводилось). Середній час до прогресування у групі капецитабіну склав 4,6 місяців, у групі 5-FU/лейковорина – 4,7 місяці ( $p = 0,95$ ). Середній рівень виживаності становив 12,9 міс. і 12,8 міс. у хворих, що приймали капецитабін і 5-FU/лейковорин, відповідно. Профіль безпеки був більш сприятливим у групі капецитабіну: діарея (47,7% у порівнянні з 58,2%), стоматит (24,3% у порівнянні з 61,6%), нудота (37,9% у порівнянні з 47,6%), алопеція (6,0% у порівнянні з 20,6%), нейтропенія 3–4 ступеня важкості (2,3% у порівнянні з 22,8%), сепсис (0,2% у порівнянні з 3,4%). Долонно-підшовний синдром частіше виникав на фоні лікування капецитабіном (53,5% у порівнянні з 6,2%). Зменшення дози внаслідок виникнення несприятливих ефектів у групі прийому капецитабіну було необхідним для 27,3% пацієнтів, 40,5% хворих. [14, 15]. У відповідних дослідженнях зниження дози 5-FU відзначене у 35,1% і 49,3% пацієнтів. Найбільш частими побічними ефектами, що спрощували зниження дози, були долонно-підшовний синдром і діарея у хворих, що приймали капецитабін, і діарея й стоматит – що приймали 5-FU [17].

Лейковорин почали застосовувати в комбінації з 5-FU з метою стабілізації третинного комплексу з тимідилатсинтетазою і продовження цитотоксичної дії 5-FU [5]. Ефективність лейковорину в комбінації з капецитабіном вивчалася в дослідженні II фази [14]. Хворі з прогресивним колоректальним раком були рандомізовані на 2 групи лікування: капецитабін у дозі 1255 мг/м<sup>2</sup> два рази на день ( $n = 34$ ) і капецитабін у дозі 828 мг/м<sup>2</sup> два рази на день

у комбінації з лейковорином 30 мг/день, розділеної на 2 прийоми ( $n = 35$ ) протягом 14 днів з наступною семиденною перервою. Загальний рівень відповіді в групі монотерапії капецитабіном склав 24% і 23% у групі комбінованої терапії. Середній час до прогресування був більшим у групі лікування капецитабіном (230 днів у порівнянні з 165 днями). У хворих, що приймали капецитабін у комбінації з лейковорином, частіше виникала діарея (будь-якого ступеня важкості: 44% у порівнянні з 57%; 3 або 4 ступеня важкості: 9% у порівнянні з 20%) і долонно-підшовний синдром (долонно-підшовний синдром: 44% у порівнянні з 55%; 3 ступеня важкості: 15% у порівнянні з 23%). Комбінована терапія з лейковорином не забезпечувала додаткових переваг лікування відносно загальної відповіді або часу до прогресування, і супроводжувалася виникненням більшої кількості несприятливих явищ [15]. Комбіноване лікування за схемою 5-FU/лейковорин з іринотеканом або оксалиплатіном продемонструвало позитивні результати відносно досягнення загальної відповіді у хворих з метастатичним колоректальним раком, і часто застосовувалася як перша лінія терапії [8]. Ці препарати вивчалися в комбінації з капецитабіном у численних непорівняльних дослідженнях II фази [18, 19].

Було показано, що оксалиплатін регулює активність ТФ, що може призвести до синергізму з капецитабіном. Хоча безпосереднього порівняння не проводилося, отримані результати були тотожні за ефективністю за схемою 5-FU/лейковорин та оксалиплатін відносно рівня загальної відповіді (37%–55% у порівнянні з 34%–49%, відповідно) і середньої виживаності (17–20 мес. у порівнянні з 16–21 мес., відповідно) [19, 20]. Найчастішими несприятливими ефектами, пов'язаними з терапією оксалиплатіну, були сенсорна нейропатія, нудота та блювання. На фоні прийому капецитабіну найчастіше виникала діарея [20]. При комбінованій терапії іринотеканом і капецитабіном були отримані результати, порівняні з ефективністю 5-FU/лейковорин у комбінації з іринотеканом при оцінці рівня загальної відповіді (44%–47% у порівнянні з 39% – 54%, відповідно) і середньої виживаності (13,4–15,6 міс. у порівнянні з 14,8–20 міс., відповідно) [9–12]. Найчастіше виникали такі несприятливі ефекти як діарея, нудота, блювання, нейтропенія [11]. Терапія капецитабіном як препа-



ратом першої лінії вивчалася на раніше пролікованих хворих з прогресивним і метастазним раком молочної залози, як у режимі монотерапії, так і в комбінації з іншими хіміопрепаратами (найчастіше з таксанами) [17–20].

Простота застосування капецитабіну обумовила його вивчення у хворих похилого віку з метастазним раком молочної залози [20]. У дослідженнях були включені хворі, що раніше одержували хімотерапевтичні препарати й/або гормональні засоби. Капецитабін приймали в дозі 750 мг/м<sup>2</sup> два рази на день протягом 14 днів з наступною семиденною перервою до появи ознак прогресування захворювання або нестерпних токсичних ефектів. У дослідженні приймали участь 63 хворі з середнім віком 70 років (діапазон 65–78 років). Рівень загальної відповіді склав 27%. Стабілізація захворювання була досягнута у 43% хворих. Середній період спостереження склав 16,3 місяці. Найчастіше виникали небажані ефекти з боку шлунково-кишкового тракту й опорно-рухової системи [20].

Токсикологію Капецитабіну вивчено в дослідженнях з багаторазовим прийомом препарату у мавп роду *Супомолгус* і мишей [20]. Щоденний пероральний прийом препарату супроводжувався побічними ефектами з боку травного каналу, лімфатичної системи й кро-

вотворних органів. Ці побічні ефекти були оборотними. Препарат не мав токсичної дії на печінку, серцево-судинну й центральну нервову систему. У дослідженнях фертильності й загального репродуктивного статусу у мишей пероральне застосування Капецитабіну у дозі 760 мг/кг на добу порушувало еструс і, як наслідок, – фертильність [15]. Якщо ж вагітність наступала, всі ембріони у мишей, що одержали препарат у цій дозі, гинули. У самців мишей зазначена доза викликала дегенеративні зміни в яєчках, у тому числі, зниження числа сперматозоїтів і сперматид [9].

Отже, показаннями до призначення Капецитабіну можуть бути: місцевий розповсюджений чи метастатичний рак молочної залози в поєднанні з доцетакселом після неефективної хімотерапії, що включає препарати антрациклінового ряду; місцевий розповсюджений чи метастатичний рак молочної залози після неефективної хімотерапії, що включає таксани і препарати антрациклінового ряду або при наявності протипоказання до терапії антрациклінами; рак ободової кишки в ад'ювантній терапії. Крім того, Капецитабін може розглядатися як препарат першого ряду для лікування колоректального раку з метастазами та для лікування розповсюдженого раку шлунка.

## ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ - ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА

*Ниженковская И.В., Вельчинская Е.В., Ягупова А.С.*

*Резюме. В обзоре представлены данные литературы об особенностях противоопухолевой активности, биотрансформации и токсичности лекарственных средств, созданных на основе фторпиримидина, а именно капецитабина. Детально описана схема ферментативной активации капецитабина, сравнительная характеристика доклинических и клинических исследований его с другими противоопухолевыми лекарственными средствами.*

*Ключевые слова: капецитабин, опухоль, урацил, фторпиримидин.*

## ANTITUMOUR ACTIVITY OF MEDICAL DRUGS - DERIVATIVES OF URACILE

*Nizhenkovska I.V., Welchinska E.V., Yagupova A.S.*

*Abstract. In a review the data of literature about the features of antitumour activity, biotransformation and toxicity of medical drugs, which based on the fluoropyrimidine, such as capecitabine, are presented. In detail the described capecitabine's fermentative activation scheme, comparative characteristic of its pre-clinical and clinical investigations with other antitumour medical drugs.*

*Key words: capecitabine, tumour, uracile, fluoropyrimidine.*

*Список літератури у редакції: visnyk\_nmu@mail.ru*