

*В.В. ПАЛАМАРЧУК***ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ НОВИХ ФОРМ  
ПРИМІДИНОВИХ АНТИМЕТАБОЛІТІВ В КОМПЛЕКСНОМУ  
ЛІКУВАННІ ОНКОТОЛАРИНГОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ*****Повідомлення 1***

*Держ. установа “Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка  
АМН України” (дир. – чл.-кор. АМН України, проф. Д.І. Заболотний)*

Пероральний шлях прийому препаратів являється кращим для пацієнтів, ніж парентеральний. Проте в зв'язку з непередбачуваною і непостійною абсорбцією оральний 5-FU не використовувався декілька десятиріч. Перш за все це пов'язано з різним рівнем дегідропіримідин дегідрогенази в шлунково-кишковому тракті. З метою виключення впливу цього ферменту на катаболізм 5-FU дослідження проводилися в декількох напрямках. Це призвело до створення нових флуоропіримідинових препаратів, які дозволяють “обійти” активність гастроінтестинальної дегідропіримідин дегідрогенази шляхом застосування оральних попередників 5-FU, які всмоктуються в шлунково-кишковому тракті у вигляді незмінних молекул і в подальшому перетворюються в 5-FU. Прикладом таких сполучень може бути кселода (капецитабін).

**Кселода (капецитабін)** – перший представник принципово нового класу препаратів туморактивованих цитостатиків для ефективного лікування при раку верхніх дихальних шляхів, який дозволяє провести повний курс хіміотерапії в домашніх або амбулаторних умовах. Препарат перетворюється в 5-ФУ безпосередньо в тканині новоутворення під дією специфічного пухлинного ферменту тимідинфосфорилази, що забезпечує високу протипухлинну активність і низьку системну токсичність. Пероральний прийом дозволяє проводити хіміотерапію в амбулаторних умовах і запобігати розвитку катетерасоційованих ускладнень.

Кселода сама по собі не здатна убивати ракові клітини. Спочатку це сполучення повинно пройти три етапи перетворень в організмі людини. Причому останній етап перетворень, в результаті якого і утворюється кінцевий продукт з цитотоксичною активністю, відбувається в раковій пухлині, яка таким чином перетворюється у “фабрику” по виробництву отрути проти самої себе. Це не тільки збільшує ефективність дії препарату, а й зменшує загальний негативний вплив на організм в цілому. Ці унікальні якості кселоди дозволяють говорити про зовсім новий клас протиракових препаратів, які були названі туморактивувачами. На даний час кселода є першим і поки що єдиним представником цього прогресивного класу ліків. Кселода здатна змінити уявлення лікарів і пацієнтів щодо хіміотерапії, яка завжди асоціюється з випаданням волосся, пригніченням функції кровотворної системи і пов'язаними з цим іншими ускладненнями. Крім того, при раку верхніх дихальних шляхів раніше препарати доводилося вводити внутрішньовенно, іноді у вигляді тривалих за часом інфузій. Кселода є єдиним препаратом для лікування хворих на рак, який випускається у вигляді таблеток для прийому всередину. Через це лікування кселодою дозволяє пацієнтам знаходитися вдома, а не в стаціонарі, не порушує їх звичайної повсякденної активності. Установка і тривала наявність катетера у вені хворого для введення стандартних препаратів з метою хіміотерапії може призвести до розвитку тяжких інфекцій у ослаблених осіб та виникнення інших ускладнень. В дослі-

дженнях було підтверджено, що лікування кселодою зменшує потребу у госпіталізації, а також частоту розвитку тяжких ускладнень, які іноді є загрозою для життя.

Потенційною групою хворих, яким може бути показана терапія пероральними фторпіримідинами, є особи похилого віку або ослаблені, які не можуть отримувати комбіноване лікування з приводу супутніх захворювань.

### **Механізм дії кселоди**

Кселода має унікальний туморактивний механізм дії, завдяки якому більша кількість препарату, що знищує ракові клітини (5-фторурацил), попадає безпосередньо в пухлину, в порівнянні з внутрішньовенною хімотерапією 5-фторурацилом / лейковорином.

Це препарат нового класу фторпіримідинів, молекула якого (фторпіримідину карбонат) була створена так, щоб мати наступні властивості:

- можливість пероральної терапії (здатність імітувати безперервну інфузію 5-ФУ, зручний і орієнтований на хворого метод лікування);

- активація переважно в тканині пухлини, що може підвищувати ефективність лікування та зменшувати токсичність.

Кселода в незмінному вигляді всмоктується в тонкому кишечнику, потім в печінці під впливом карбоксилестерази гідролізується з утворенням проміжного метаболіту – 5-дезоксидезамінази, який під дією цитидиндезамінази в тканині печінки і/або пухлини перетворюється в 2-й проміжний метаболіт – 5-дезоксидезамінази, і під дією тимідинфосфорилази 5-ДФУР перетворюється в 5-FU в тканинах новоутворення. При визначенні активності тимідинфосфорилази, карбоксилестерази і цитидиндезамінази у зразках нормальних і пухлинних клітин, взятих у хворих, було виявлено, що активність тимідинфосфорилази в пухлинних клітинах суттєво вища, ніж у здорових тканинах, взятих у того ж пацієнта. Карбоксилестераза спостерігалася переважно в печінці, її активність в пухлинних і нормальних тканинах відрізнялась мало. В той же час цитидиндезаміназа була більш активною в пухлині і печінці, ніж в

нормальних тканинах, які знаходяться навколо новоутворення. Ці особливості розподілу активності ферментів забезпечують значно більш високу концентрацію 5-FU в пухлині, ніж в будь-якому іншому місці, і, відповідно, забезпечують мінімізацію побічних ефектів.

Таким чином, переважна активація препарату в тканині новоутворення забезпечує більш високі концентрації 5-ФУ в клітинах пухлини, ніж в здорових тканинах, що дозволяє уникнути надмірного системного впливу і може покращити переносимість при збереженні високої протипухлинної активності.

Щоб добитися селективної активації кселоди, при її розробці був врахований унікальний розподіл ферменту тимідинфосфорилази (ТФ). Кселода і її проміжні метаболіти – 5'-дезоксидезамінази (5'-ДФЦР) і 5'-дезоксидезамінази (5'-ДФУР) не мають цитотоксичної дії. Вони стають активними тільки після швидкого перетворення в активну речовину 5-ФУ і його цитотоксичні анаболіти.

**Показання до застосування кселоди:** рак верхніх дихальних шляхів.

### **Дозування кселоди.**

Рекомендується доза 2500 мг/м<sup>2</sup> на добу перорально, яка розподіляється на 2 прийоми (з інтервалом між ними приблизно 12 год). Приймається препарат не пізніше, ніж через 30 хв після їжі і запивається тільки водою. Кселода призначається у вигляді 3-тижневих циклів, причому кожний цикл включає прийом препарату на протязі 2 перших тижнів, а останній тиждень – без прийому препарату.

В клінічних дослідженнях хворі приймали кселоду до тих пір, поки зберігався об'єктивний ефект або відмічався стабільний перебіг захворювання.

**Протипоказання до застосування кселоди:**

- підвищена чутливість до препарату;
- пізня стадія хвороби;
- гостра кровотеча;
- тяжкі порушення функції нирок та печінки;
- лейкопенія (менше  $3 \cdot 10^9$ /л), тромбоцитопенія (менше  $100 \cdot 10^9$ /л) та анемія (рівень гемоглобіну – менше 30 од.).

Розрахунок дози кселоди на площу поверхні тіла

Добова доза 2500 мг/м <sup>2</sup>		Число таблеток на кожний прийом (вранці та ввечері)		
Площа поверхні, м <sup>2</sup>	Сумарна добова доза, мг	150 мг	500 мг	
< 1,24	повна	3000	0	3
	75%	2300	1	2
	50%	1600	2	1
1,25-1,36	повна	3300	1	3
	75%	2300	2	2
	50%	1600	2	1
1,37-1,51	повна	3600	2	3
	75%	2600	2	2
	50%	2000	2	2
1,52-1,64	повна	4000	0	4
	75%	3000	0	3
	50%	2000	0	2
1,65-1,76	повна	4300	1	4
	75%	3300	1	3
	50%	2300	1	2
1,77-1,91	повна	4600	2	4
	75%	3600	2	3
	50%	2300	1	2
1,92-2,04	повна	5000	0	5
	75%	3600	2	3
	50%	2600	2	2
2,05-2,17	повна	5300	1	5
	75%	4000	0	4
	50%	2600	2	2
>2,18	повна	5600	2	5
	75%	4300	1	4
	50%	3000	0	2

**Можлива побічна дія кселоди:**

- нудота, блювання, слабкість;
- долонно-підшвенний синдром;
- стоматит, дерматит;
- за хворими з тяжкою діареєю потрібний суворий нагляд з компенсацією їм рідини і електролітів у випадку дегідратації;
- у хворих віком понад 80 років підвищений ризик розвитку побічних явищ 3-4 ступеня токсичності;
- лабораторні відхилення 3-4 ступеня можуть включати гіпербілірубінемію (11%), нейтропенію (4%), тромбоцитопенію (4%), лімфопенію (59%);
- призначення кселоди разом з антикоагулянтами кумаринового ряду може призводити до порушення параметрів згортання крові і/або кровотечі.

В якості 1-ої лінії терапії у хворих, які раніше не лікувалися цитостатиками або закінчили ад'ювантну хіміотерапію більше 6 міс назад, потрібно застосовувати фторурацил з лейковорином або інші інгібітори тимідилатсинтетази. Можлива їх комбінація з іринотеканом, оксаліплатином.

Виявилось ефективним застосовувати в якості хіміотерапії 2-ої лінії капєцитабін у дозі 1000 мг/м<sup>2</sup> + оксаліплатину в дозі 130 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день перорально 2 рази на день з 1-го по 14-й день з повторенням циклу після 22-го (часткова ремісія складала 52%).

5-FU для інфузійного введення в комбінації з іринотеканом або оксаліплатином (±бєвацизумаб) є широко прийнятим стандартом терапії більшості пацієнтів. Фторпі-

римідини для перорального застосування являються терапією вибору у певній групі хворих, у яких проведення комбінованої терапії не бажане. У випадку, якщо пероральні фторпіримідини в комбінації з іриноте-

каном або оксаліплатином ( $\pm$ бевацизумаб) виявляться такими ж ефективними, як і 5-FU для інфузійного введення, капецитабін може замінити інфузійний 5-FU в комбінованих схемах лікування.

#### Оцінка ступеня тяжкості (токсичності) побічних явищ

Побічне явище	I ступінь	II ступінь	III ступінь	IV ступінь
Діарея	1-3 рази на добу	4-6 разів на добу або в нічний час	7-9 разів на добу або невтримання і малабсорбція	10 і більше разів на добу або геморагічна діарея та необхідність в парентеральній підтримуючій терапії
Нудота	без суттєвого впливу на прийом їжі	прийом їжі значно утруднений, але здатність приймати їжу збережена	неможливість прийому їжі	
Долонно-підшвенний синдром (клінічні прояви)	заніміння, поколювання, еритема і набряк без болю	еритема і набряк з болем	волога десквамація, виразки, везикульоз і виражений больовий синдром	
Долонно-підшвенний синдром (функціональний аспект)	дискомфорт, який не порушує щоденної функціональної активності	дискомфорт, який знижує щоденну функціональну активність	виражений дискомфорт, неможливість трудових та щоденних дій	
Стоматит	еритема без болю	еритема з болем, набряк, виразки, здатність до прийому їжі збережена	еритема з болем, що обмежує можливість прийому їжі	

#### Рекомендована модифікація дози кселоди при розвитку побічних явищ II-IV ступеня тяжкості

Ступінь тяжкості	Поява під час циклу терапії	Модифікація дози для наступних циклів терапії
I ступінь		
	доза не міняється	доза не міняється
II ступінь		
перший епізод	прийом переривається до зниження токсичності до 0-1 ступеня	доза не міняється
другий епізод	прийом переривається до зниження токсичності до 0-1 ступеня	75% від стандартної дози
третій епізод	прийом переривається до зниження токсичності до 0-1 ступеня	50% від стандартної дози
четвертий епізод	лікування відміняється	
III ступінь		
перший епізод	прийом переривається до зниження токсичності до 0-1 ступеня	75% від стандартної дози
другий епізод	прийом переривається до зниження токсичності до 0-1 ступеня	50% від стандартної дози
третій епізод	лікування відміняється	
IV ступінь		
перший епізод	прийом переривається до зниження токсичності до 0-1 ступеня	50% від стандартної дози

Ефективність і низьку токсичність капецитабіну підтверджує також ряд багаточентрових досліджень у осіб з метастатичним раком верхніх дихальних шляхів, які раніше отримували терапію із застосуванням таксанів. Опубліковані результати демонструють високу активність капецитабіну в цьому складному для лікування контингенті. Монотерапія з призначенням капецитабіну має переваги як з точки зору ефективності, так і з точки зору профілю безпеки, в порівнянні з паклітакселом. Монотерапія з використанням капецитабіну є альтернативою внутрішньовенним схемам ПХТ

для пацієнтів, яким не підходить комбінація капецитабін/доцетаксел.

У пацієнтів, які отримували кселоду для лікування з приводу раку ротової частини глотки, спостерігається більше зменшення розмірів пухлини і менша кількість побічних ефектів (таких як діарея, виразки слизової рота, випадання волосся), ніж у хворих, яким вводився внутрішньовенно 5-фторурацил.

Пероральний прийом дозволяє проводити хіміотерапію в амбулаторних умовах і запобігти розвитку катетерасоційованих ускладнень.

1. de Gramont A., Banzi M., Navarro M., Taberero J., Hickish T., Bridgewater J., Rivera F., Figer A. Oxaliplatin/5-FU/Lvin adjuvant colon cancer: Results of the international randomized mosaic trial // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2003. – 22:253 [Abstr. No. 1015].
2. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S., et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase II trial results // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P.2812-2823.
3. Blum J.L., Jones S.E., Buzdar A.U., et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 485-493.
4. Blum J.L., Dieras V., Lo Russo P. M., et al. Multicenter phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients // Cancer. – 2001. – Vol. 92. – P. 1759-1768.
5. Fumoleau P., Larjillier R., Trillet-Lenoir V. et al. Phase II study of capecitabine (Xeloda) in pts with advanced breast cancer (ABC), previously treated with anthracyclines and taxanes // Breast cancer Res. Treat. – 2001. – Vol. 69. – P. 285a.

Надійшла до редакції 24.04.07.