

medac

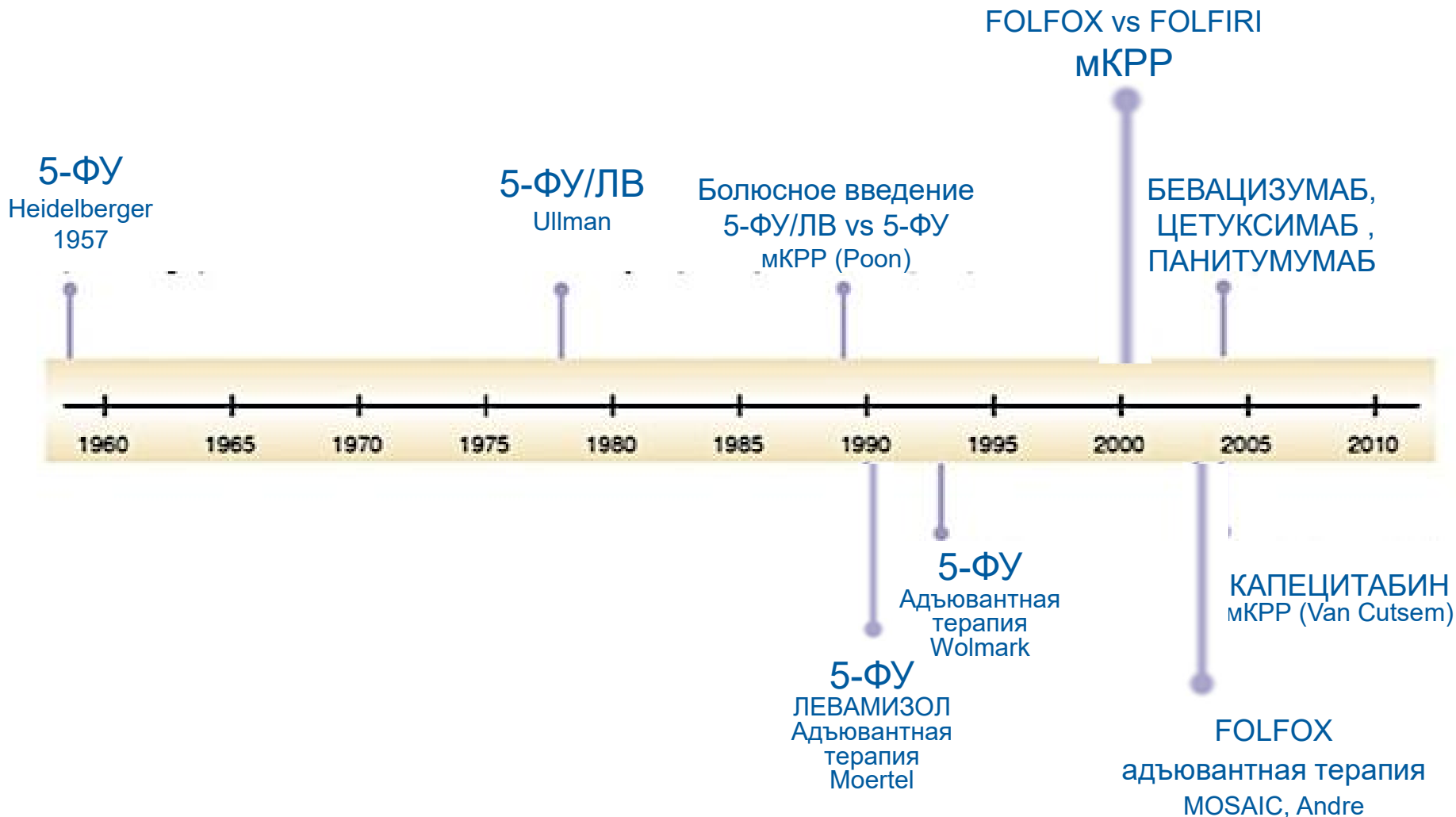
oncology



Натриофолин медак

Возможна ли оптимизация
лекарственной терапии
колоректального рака?

Эволюция лекарственной терапии колоректального рака (КРР)



5 Фторурацил (5-ФУ) и биомодуляторы

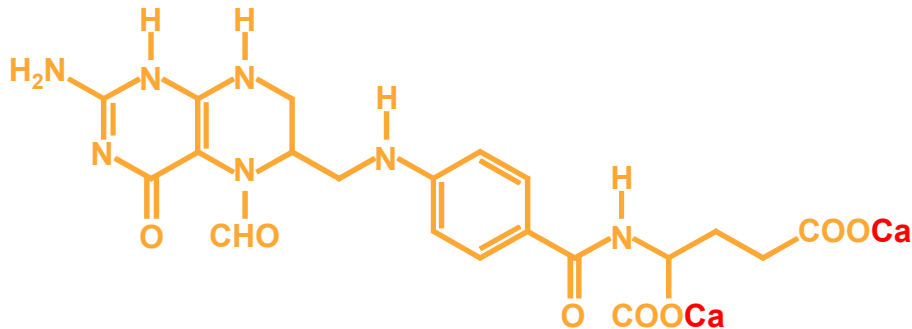


- до сих пор 5-ФУ является важнейшим препаратом в лечении большинства опухолей ЖКТ (как антиметаболит урацила, воздействующий на тимидилатсинтетазу)
- основной стратегией повышения противоопухолевой активности 5-ФУ являются **продолжительные инфузии и биомодуляция**
- фолиниевая кислота является самым эффективным биомодулятором 5-ФУ; **совместный, длительный режим** ее введения с 5-ФУ является **наиболее эффективным**

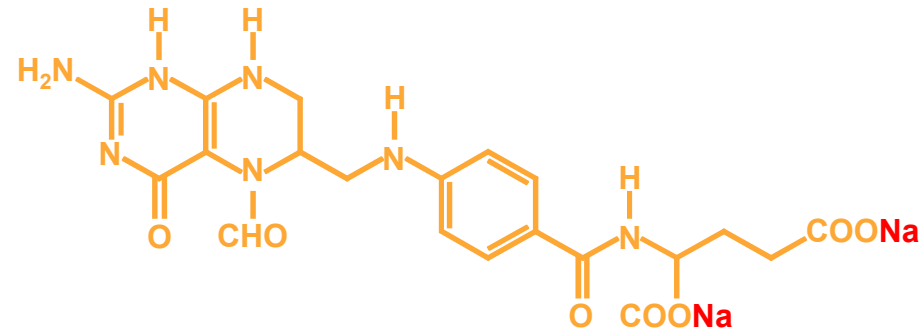
Эффективные биомодуляторы соли фолиниевой кислоты

Фолиниевая кислота

КАЛЬЦИЯ ФОЛИНАТ



НАТРИЯ ФОЛИНАТ



**БИОЭКВИВАЛЕНТНЫ
ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМЫ
ПРИМЕНЯЮТСЯ В ОДИНАКОВЫХ
ДОЗИРОВКАХ**

КАЛЬЦИЯ ФОЛИНАТ

- при смешивании в одной инфузионной системе 5-ФУ и кальция фолинат могут наблюдаться нарушения проходимости венозных катетеров, вплоть до полной блокады в связи с образованием карбонатов кальция^{1,2,3,4,5}
- при клиническом применении больших доз кальция фолината или при быстрой скорости его введения возможно повышение уровня кальция в сыворотке крови, которое способно приводить к нарушениям ритма сердца, вплоть до остановки сердца в систолу (кардиотоксичность)^{6,7}

1. Ardalan B, Fores MR; Cancer. 1995; 75(8): 2165-8

2. Brush HR, Esser M. Oncologie. 2003; 26: 469-72

3. D.Lüftner, D.Jozereau, K,Possinger.Onkologie 2003;26:425–426

4. Fackler-Schwalbe I, Schwalbe B, Epple M et al. Wien Med Wochenschr.2004;154: 182-5

5. Lipp Hans-Peter. *Krankenhauspharmazie* 2016; 37:305-9

6. Chanan-Khan et al., 2004

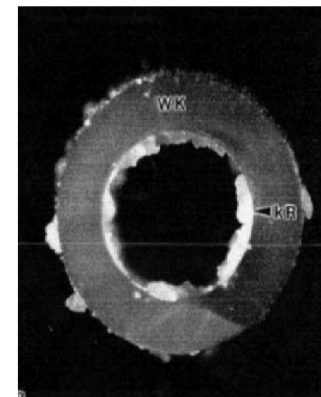
7. Ceyhan et al., 2004

Исследование Ardalan et al. (1995):

Длительная совместная инфузия 5-ФУ и кальция фолината

- 5-ФУ и кальция фолинат смешивались в одной инфузионной системе и вводились пациентам в виде 24-часовой инфузии через постоянный венозный катетер.
- у 11 из 22 пациентов было отмечено нарушение проходимости катетера или его полная блокада, связанные с образованием в его просвете карбонатов кальция

**При совместном введении
кальция фолината и 5-ФУ возможны
нарушения проходимости венозных
катетеров**



Исследования Ardalan et al. (1998) :

Длительная одновременная инфузия 5-ФУ и кальция фолината

- 24-часовая инфузия кальция фолината обеспечивала значительное увеличение концентрации активного метаболита фолиниевой к-ты - 5,10 МТНФ в опухоли (в 3 раза), что усиливало ингибирование фермента тимидилатсинтетазы в течение всего времени введения препаратов
- режим длительного введения кальция фолината приводил к потенцированию противоопухолевого эффекта 5-ФУ и повышал эффективность лечения по сравнению с 2-х часовой его инфузией

НО: в таком режиме введения кальция фолината и 5-ФУ, препараты должны вводиться отдельно, чтобы исключить возможную преципитацию солей кальция

Ardalan B, Raez I., Marchan J, Dido F., *Cancer Investig*,16(4),237-251, (1998)

Ardalan B, Chua L, Er-ming T, et al., *J Clin Oncol* 9 : 625-630, (1991)

Ardalan B, Flores MR., *Cancer* 1995;75(8):2165-8.

Исследование Hartung G et al.:

Длительная совместная инфузия 5-ФУ и натрия фолината

- пациентам с колоректальным раком в качестве первой линии терапии был использован режим, описанный Ardalan et al. (1991)
- кальция фолинат был заменен на натрия фолинат
- при длительном совместном введении 5-ФУ и натрия фолината в одной инфузионной системе (24 часа) не было зарегистрировано ни одного случая преципитации солей кальция или нарушения проходимости венозных катетеров (выполнено 1178 циклов ХТ).

Преимущества одновременного длительного введения 5-ФУ и солей фолиниевой кислоты

- Hartung et al.(2001): 5-ФУ и натрия фолинат вводились совместно в одной инфузионной системе в течение 24-х часов. Авторы отметили увеличение времени до прогрессии заболевания, что может означать повышение эффективности этого режима терапии.
- Bleiberg et al.(2012): промежуточный анализ результатов исследования продемонстрировал преимущества в отношении частоты общего ответа и медианы выживаемости в группе совместного длительного введения (46 часов) 5-ФУ/натрия фолината и хорошую переносимость данного режима
- Di Paolo et al.(2016): одновременная длительная инфузия солей фолиниевой кислоты (кальция и натрия фолината) с 5-ФУ потенцирует противоопухолевую активность 5-ФУ in vitro и значительно улучшает показатели эффективности лечения. Авторы отметили, что фолинаты должны вводиться на протяжении всего времени инфузии 5-ФУ, а не 2 часа, как это принято в клинической практике

Преимущества Натриофолина медак (фолиниевая кислота)

- **Натриофолин медак** может безопасно смешиваться с 5-ФУ в одной инфузионной системе для последующего длительного совместного введения.
Именно такой режим введения может улучшать показатели эффективности лечения
- Использование **Натриофолина медак** при совместном введении с 5-ФУ в одной инфузионной системе исключает риски преципитации солей кальция и возможные нарушения проходимости венозных катетеров
- Применение **Натриофолина медак** позволяет снизить токсичность режимов терапии с 5-ФУ и улучшить их переносимость
- Отсутствие кардиотоксического риска, связанного с повышением уровня кальция в крови, в отличие от кальция фолината;
- Удобная лекарственная форма облегчает и упрощает работу мед. персонала (раствор 50 мг/мл: флаконы 100 мг/2мл и 400 мг/8мл, в отличие от кальция фолината - 25мг, 50мг)

Натриофолин медак

- Регистрационное удостоверение: ЛСР-006467/08 от 11.08.2008
- МНН: фолиниевая кислота
- Показания к применению
 - ✓ Колоректальный рак (в составе комбинированной терапии в качестве биомодулятора 5 фторурацила).
 - ✓ Интоксикация антагонистами фолиевой кислоты (метотрексатом, триметопримом и пириметамином)
 - ✓ Профилактика токсического действия метотрексата при применении его в повышенных и высоких дозах.
- Форма выпуска: раствор для в/в введения 50 мг/мл: Флаконы по 100мг/2мл или 400мг/8мл №1
- Условия хранения – 2-8⁰ С
- Срок годности: 2 года

Способ применения Натриофолина медак

- Внутривенно струйно или в виде инфузии;
- Можно применять неразведенным в случае инъекций, либо разведенным в случае инфузий;
- Препарат можно разводить 0.9% раствором хлорида натрия;
- Вводится в дозах, согласно рекомендованным (эквивалентным) для препаратов кальция фолината

Дозы фолиниевой кислоты (FOL*) в основных ХТ- режимах КРР

Основные режимы ХТ при КРР	дозы	потребность FOL на курс (S=1,75м ²)	Необходимое кол-во фл. Натриофолина медак
5FU/FOL (Roswell Park); Режим AIO	FOL* - 500 мг/м ² в/в 2-х часовая инфузия перед введением 5 FU, 1 раз в нед, 6 недель	875мг	400 мг – 2 фл +100мг – 1 фл
De Gramont, FOLFOX 4	FOL* - 200 мг/м ² в/в 2-х часовая инфузия перед введением 5 FU, 1 и 2 день	700мг	400мг - 2 фл или 100мг - 7 фл.
FOLFOX 6 FOLFOX 7 FOLFIRI	FOL* - 400 мг/м ² в/в 2-х часовая инфузия перед введением 5 FU, 1-й день	700мг	400мг - 2 фл или 100мг - 7 фл.

* FOL – препараты фолиниевой кислоты – натрия фолинат или кальция фолинат

Заключение

Одновременная длительная инфузия 5-ФУ и Натриофолина медак в одной инфузионной системе является безопасной, легко выполнимой, хорошо переносимой и может быть использована в качестве базовой комбинации в химиотерапии большинства опухолей ЖКТ в сочетании с другими цитостатическими препаратами или моноклональными антителами