АНЕМИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ



КОМБИНИРОВАННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ (РЕКОМЕНДУЕТСЯ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПОВСЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ И ПОМОГАЕТ ОПРЕДЕЛИТЬ МЕСТО И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ)

- **«Дефицитные» анемии**

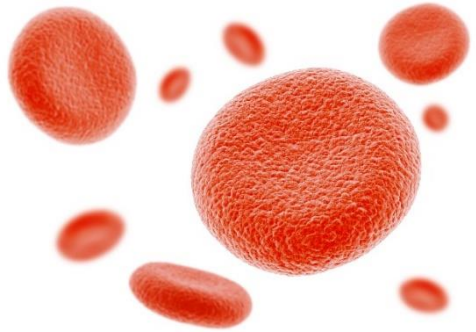
  связанные с недостаточностью железа (включая постгеморрагические) или витамина В12, иногда – фолиевой кислоты

- **Анемии хронических заболеваний или анемии воспаления**

  сопровождают длительно текущие опухолевые, аутоиммунные и инфекционно-воспалительные заболевания

- **«Гематологические» анемии**

  включая анемии у больных гемобластозами и гемолитические анемии



D63.0 – Анемия при новообразованиях

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) представляет собой один из вариантов анемии хронических заболеваний (АХЗ). В основе ее развития лежит многофакторный процесс, запускаемый взаимодействием между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой с образованием ряда цитокинов, ответственных за относительную недостаточность эритропоэза[1]

1. Клинические рекомендации **Анемия при злокачественных новообразованиях, 2022 г.**

АКТУАЛЬНОСТЬ АНЕМИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ОНКОЛОГА

1. Анемия развивается часто
2. Анемия имеет сложный патогенез
3. Является независимым предиктором неблагоприятного исхода:
    - увеличивает резистентность к химиотерапии
    - увеличивает резистентность к лучевой терапии
    - повышает агрессивность опухоли
    - повышает риск развития сопутствующих заболеваний
    - повышает риск смерти на 65%
    - имеется взаимосвязь между тяжестью анемии и стадией заболевания
4. Снижает качество жизни, физическую работоспособность и когнитивные функции
5. **Анемия требует лечения**

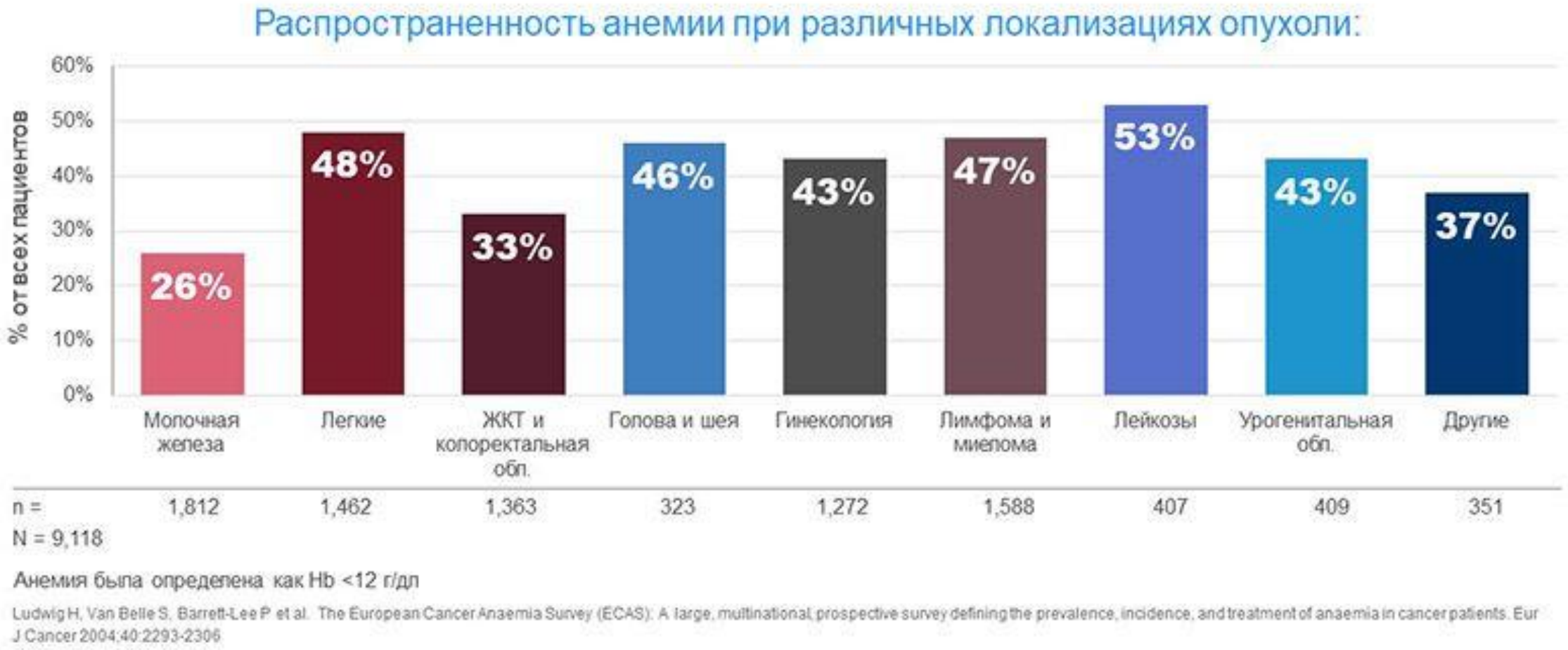


«Своевременная диагностика и адекватная терапия анемии снижает риск осложнений и существенно повышает эффективность противоопухолевой терапии»

Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б. и соавт. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 19–25.
Kassebaum N.J. et al. (2010), Steinbicker A.U. et al (2013), Knight K. et al (2004), Ludwig H. et al (2004), Cella D. (2008)
Бредер, В.В. Анемия при злокачественных опухолях / В.В. Бредер, Н.С. Бесова, В.А. Горбунова // Сопроводительная терапия в онкологии.-2006. Moullet I. et al. Ann Oncol 1998; 9:1109-15.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНЕМИИ

У **20-60%** пациентов анемия выявляется на этапе диагностики онкологического заболевания[1]



Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer 2004;40:2293-2306

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Следствие опухолевого процесса	**Угнетение выработки эндогенного эритропоэтина цитокинами** Неэффективный метаболизм железа - функциональный дефицит железа Опухолевая инфильтрация костного мозга
Осложнение противоопухолевой терапии	• **Супрессия костного мозга (химиотерапия, лучевая терапия)** • Нефропатия (применение нефротоксичных препаратов) • После облучения >20% объема костного мозга
Анемия, связанная с дефицитом	**Абсолютный дефицит железа – кровотечение (железодефицитный эритропоэз)** Фоливой кислоты Витамина В12(железодефицитный эритропоэз)
Анемия, связанная с гемолизом	• Иммунным гемолиз (аденокарционмы, лимфомы, ХЛЛ) • Неиммунный гемолиз (гемолитическая анемия)
Особенности пациента	• Наследственные анемии и гемоглобинопатии • Дефицит питания

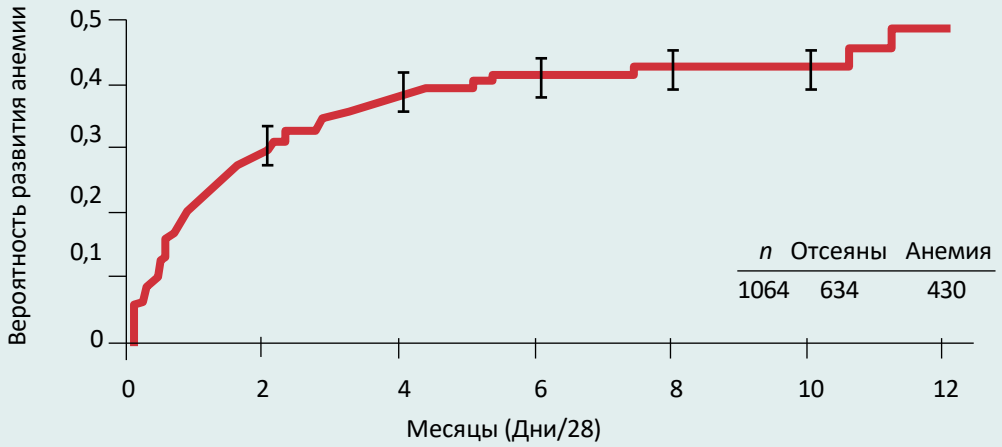
Результаты проведенных исследований постулируют дефектный эритропоэз, как главную причину анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями[1]

1. Клинические рекомендации **Анемия при злокачественных новообразованиях, 2022 г.**

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ХТ И РИСКОМ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ

ХТ является одной из важнейших причин развития анемии у онкологических пациентов. Кроме того, имеется прямая связь между дозой и длительностью ХТ и развитием анемии[1]

Частота развития анемии средней и тяжелой степени после начала ХТ2



- Данные ретроспективного анализа распространенности анемии (Hb ≤120 г/л)[2], проведенного во Франции.
- Пациенты с колоректальным раком, раком молочной железы, легких, яичников, болезнью Ходжкина, НХЛ, получавшие ХТ неплатиновыми препаратами в течение более 3-х циклов или 3 месяцев (N=1 064 чел.)

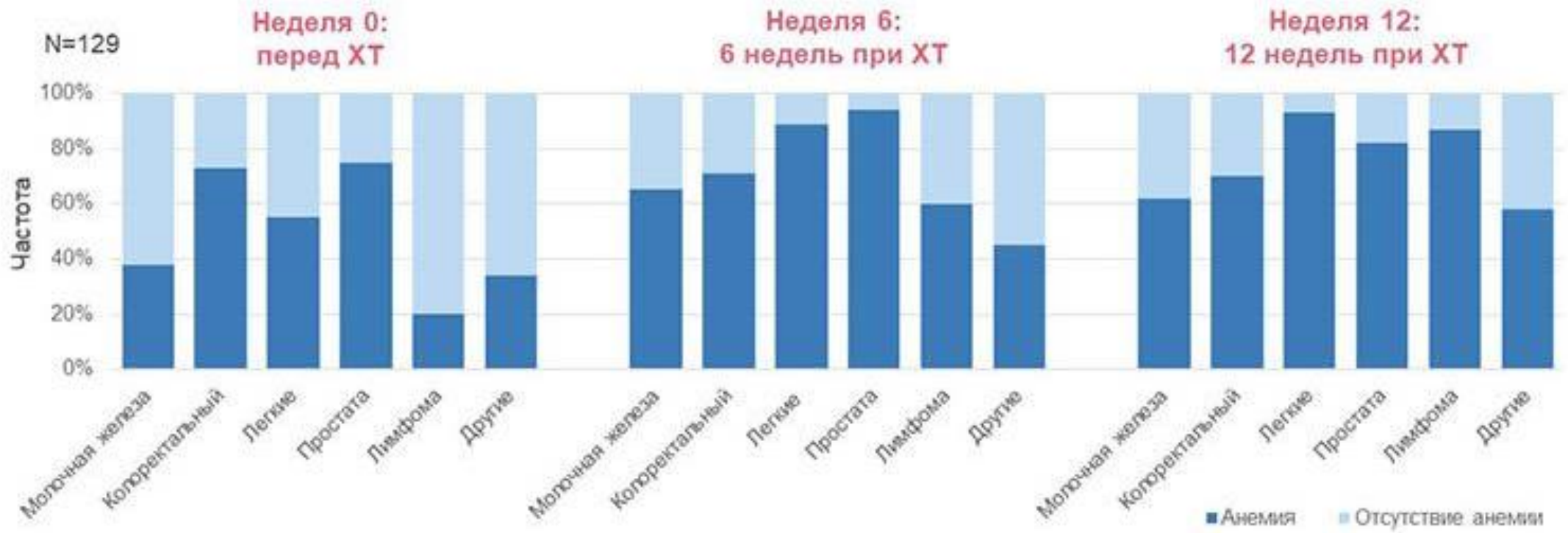
ДЛИТЕЛЬНАЯ ХТ УВЕЛИЧИВАЛА РИСК РАЗВИТИЯ АНЕМИИ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

ХТ – химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; НХЛ – неходжкинская лифмома

1. Spivak JL, et al. Oncologist. 2009;14:43-56;
2. Coiffier B, et al. Eur J Cancer. 2001;37(13):1617-1623.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНЕМИИ И ЕЕ ОЦЕНКА ПРИ ХИМИРТЕРАПИИ (РАСПРОСТРАНЕННЫЕ И МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ)

Частота анемии после ХТ возрастает с числом полученных курсов и затем сохраняется



- Проспективное, многоцентровое когортное исследование, N = 129
- Исследуемая популяция: Локально распространенные или метатстатические опухоли или гематологические опухоли
- Частота анемии возрастала к 6 неделе терапии и затем сохранялась

Saint A et al Supp Care Cancer. 2019; ahead of print

АНЕМИЯ РАЗВИВАЕТСЯ ЧАСТО

Количество пациентов в анализируемой популяции, которые страдали анемией во время проведения исследования:

Tumour type	В целом		Без терапии		Химиотерапия		Радиотерапия		Сочетанная*		Комбинированная**	
	всего (*n*)	%	всего (*n*)	%	всего (*n*)	%	всего (*n*)	%	всего (*n*)	%	всего (*n*)	%
РМЖ	2912	62.2	248	29.4	1651	70.8	335	34.6	29	55.2	649	67.5
Рак легких	1898	77.0	137	42.3	1147	83.3	182	50.5	25	56.0	407	84.0
Рак ЖКТ	2241	60.8	93	43.0	1715	62.4	86	48.8	93	51.6	254	64.2
Рак головы-шеи	625	51.7	56	26.8	102	71.6	251	31.9	68	69.1	148	73.0
Онкогинекология	1563	81.4	52	34.6	1154	88.3	192	53.6	65	75.4	100	83.0
Лимфома/миелома	2178	72.9	283	51.9	1570	79.7	94	41.5	3	33.3	228	65.4
Лейкозы	601	67.7	131	45.0	454	73.6	1	100.0	–	–	15	86.7
Онкоурология	807	50.7	97	25.8	362	71.8	277	25.6	6	66.7	65	75.4
Другой	587	59.8	48	41.7	315	70.2	125	36.0	10	60.0	89	66.3
Всего	13412	**67.9**	1145	**39.7**	8470	**75.0**	1543	**38.2**	299	**61.9**	1955	**71.8**

*Сочетанная - пациенты, получавшие химиотерапию и лучевую терапию одновременно

**Комбинированная - пациенты, получавшие химиотерапию и лучевую терапию в разное время.

[1]Данные исследования по изучению частоты развития анемии у онкологических пациентов (European Cancer Anaemia Survey -ECAS) Ludwig H, et al. Eur J Cancer. 2004;40:229-2306.

АНЕМИЯ ПОВЫШАЕТ РИСК СМЕРТИ

По данным исследований, проведенных на 1,5 миллионах пациентов, обратившихся за медицинской помощью в связи с осложнениями системной или лучевой терапии рака, анемия по частоте обращений **занимает 3 место (7,7%)** после нейтропении (8,9%) и сепсиса (8,4%).

При этом **показатель госпитализации пациентов с анемией, составляет 91,7%, а смертность достигает 3,6%**[24]

Анемия является **негативным прогностическим фактором** выживаемости онкобольных.

Медиана ежегодного риска смерти больных с анемией **в целом на 65% выше,** чем больных без анемии.

Диагноз	Посещения, количество (%)	Количество, %		Общие сборы (млрд.), $
		Госпитализация	Смертность	
нейтропения	136 167 (8,9)	94,6	1,9	5,52
Сепсис	128 171 (8,4)	99,4	17,0	11.21
анемия	117 557 (7,7)	91,7	3,6	6,78
Пневмония	80 451 (5,3)	98,8	7.7	5.11
Тошнота и рвота	58 077 (3,8)	66,9	0,6	1,02
обезвоживание	52 012 (3,4)	86,9	2,5	1,44
Острое повреждение почек	47 830 (3,1)	99,0	8.1	3.10
Кишечная непроходимость (без грыжи)	34 078 (2,2)	97,9	2,9	1,88
Кровотечение из желудочно-кишечного тракта	24 265 (1,6)	93,4	3,9	1.01
Хроническая сердечная недостаточность	23 718 (1,6)	97,8	4.2	1,15

Бредер, В.В. Анемия при злокачественных опухолях / В.В. Бредер, Н.С. Бесова, В.А. Горбунова // Сопроводительная терапия в онкологии.-2006.
Moullet I. et al. Ann Oncol 1998; 9:1109-15.

JAMA Онкол. 2019 июль; 5(7): 1028–1035.
doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0086

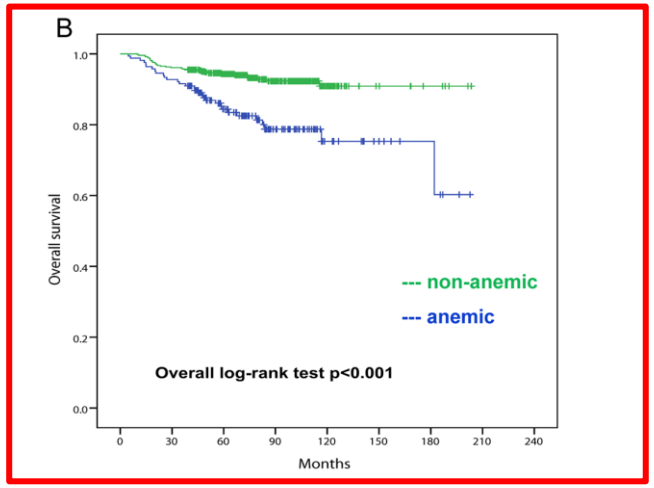
АНЕМИЯ ДО НАЧАЛА НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ снижала частоту достижения полной патоморфологической регрессией опухоли (pCR) и показатель общей выживаемости у больных раком молочной железы

30–90% онкологических больных имеют анемию

Популяционное исследование Zhu et al. (2015)
С января 1999 г. по декабрь 2011 г., 655 пациентов.

Все участники прошли 4–6 циклов ХТ

Doxorubicin 50g/m2 IV day1, Paclitaxel 175mg/m2 IV day2, q21d
или Epirubicin 75g/m2 IV day1, Paclitaxel 175mg/m2 IV day2, q21d



Показатель полного патоморфологического ответа:

- в группе с анемией составил всего **5,4%**
- у лиц без анемии **11,7%**

p = 0,024.

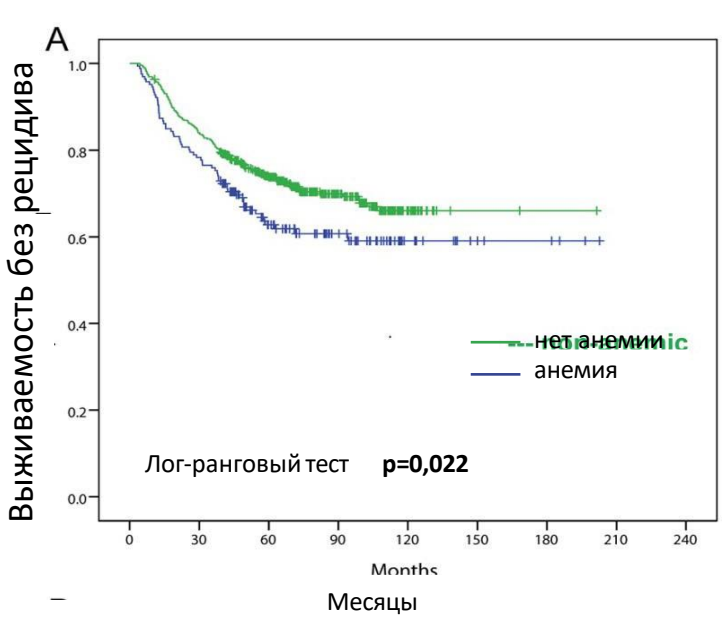
Общая выживаемость:

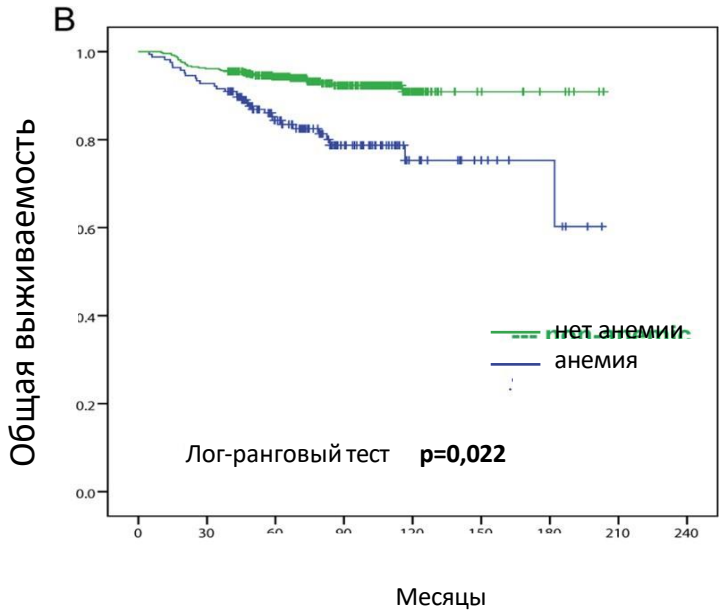
- в группе пациентов с анемией **75.3%**
- в группе пациентов без анемии **90.9%**

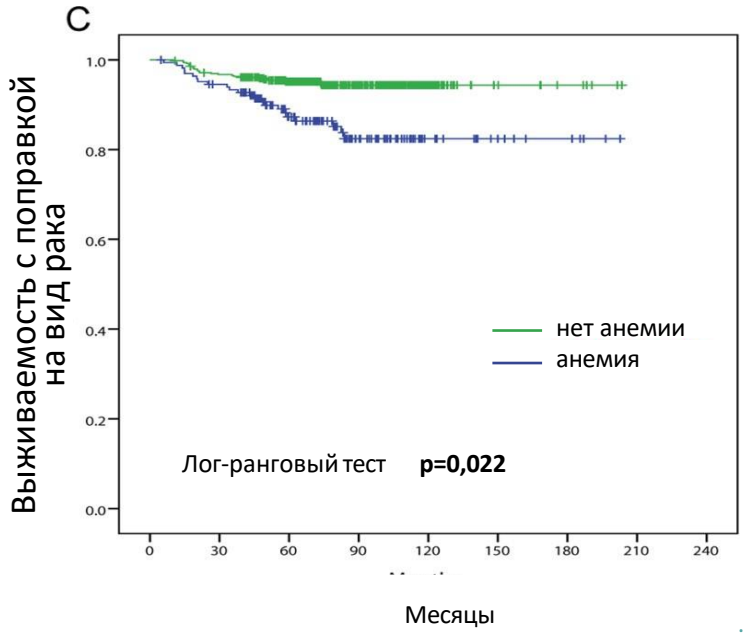
p<0.001.

Zhu. Association of Pretreatment Anemia with Pathological Response and Survival of Breast
Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: A Population-Based Study. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0136268 August 20, 2015

АНЕМИЯ ДО НАЧАЛА НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ БЫЛА СВЯЗАНА С ХУДШИМ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИМ ОТВЕТОМ И ПОКАЗАТЕЛЕМ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ







Zhu. Association of Pretreatment Anemia with Pathological Response and Survival of Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: A Population-Based Study. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0136268 August 20, 2015

АНЕМИЯ ЯВЛЯЕТСЯ ПЛОХИМ ПРОГНОСТИЧЕСКИМ ПРИЗНАКОМ ПРИ ТЕРАПИИ ОНКОПАЦИЕНТОВ

Согласно многочисленным клиническим исследованиям, терапия, ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) приводит к устойчивым ответам и длительной выживаемости пациентов с распространенным НМРЛ

нормальный уровень гемоглобина у больных немелкоклеточным раком легкого является маркером благоприятного прогноза при лечении ИКТИО



Zhang et al. Pretreatment hemoglobin level as a predictor to evaluate the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. Ther Adv Med Oncol 2020, Vol. 12: 1–10.

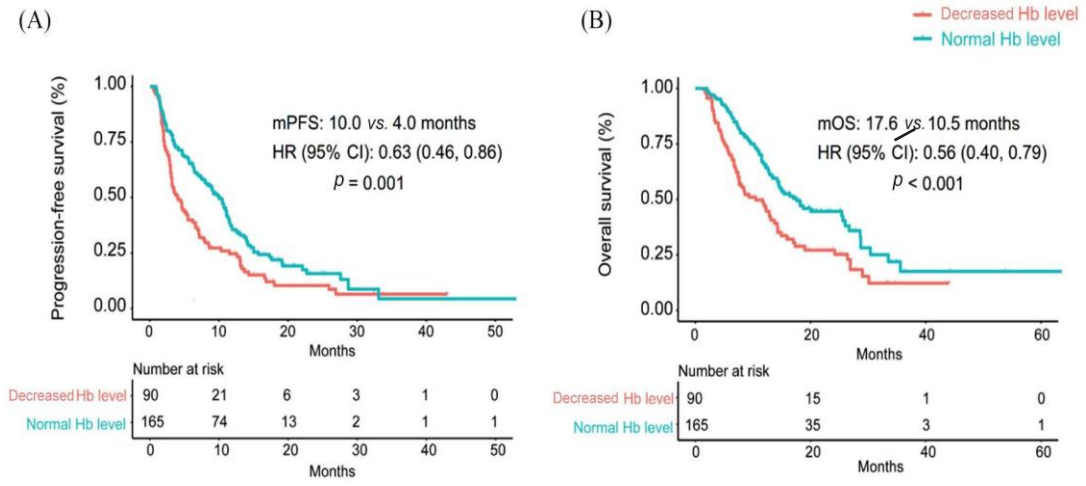
АНЕМИЯ ЯВЛЯЕТСЯ ПЛОХИМ ПРОГНОСТИЧЕСКИМ ПРИЗНАКОМ ПРИ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Zang et al. (2020)
Когортный анализ

310 пациентов
с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получавших ИКТИО в период с января 2015 г. по март 2019 г.

Медиана времени до прогрессирования (mPFS):
в группе пациентов без анемии **10.0 мес.**
в группе пациентов с анемией **4.0 мес.**
HR (95% CI): 0.63 (0.46, 0.86) p = 0.001

Медиана общей выживаемости (mOS):
в группе пациентов без анемии **17.6 мес.**
в группе пациентов с анемией **10.5 мес.**
HR (95% CI): 0.56 (0.40, 0.79) p < 0.001



Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Durvalumab

Нормальная концентрация Hb > 110g/l до лечения, благоприятный прогностический маркер у пациентов с мНМРЛ, получавших ИКТИО

Zhang et al. Pretreatment hemoglobin level as a predictor to evaluate the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. Ther Adv Med Oncol 2020, Vol. 12: 1–10.

АНЕМИИ ВЛИЯЕТ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

1. **В ретроспективном исследовании прослежена долговременная выживаемость**
   889 больных с чешуйчато-клеточным раком головы и шеи, получавших радиотерапию.

   Пятилетняя выживаемость:
   - мужчин с гемоглобина более 130 г/л и женщин более 120 г/л составила 58,2 %,
   - у больных, у которых гемоглобин оказалось ниже - 28,4 %

2. **Исследование на модели фибросаркомы у мышей**
   На опухолевые клетки, находящиеся в состоянии гипо- и нормоксии, воздействовали различными цитотоксичными препаратами.

   Оказалось, что клетки, находящиеся в состоянии гипоксии, были в 2—6 раз более резистентными, чем опухолевые клетки, находящиеся в состоянии нормальной оксигенации.

https://meduniver.com/Medical/gematologia/anemia_pri_opuxoliax.html

ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ АНЕМИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Слабость осложняет проведение химиотерапии у 76 % больных, тошнота — у 54 % и боль у 24 % больных.



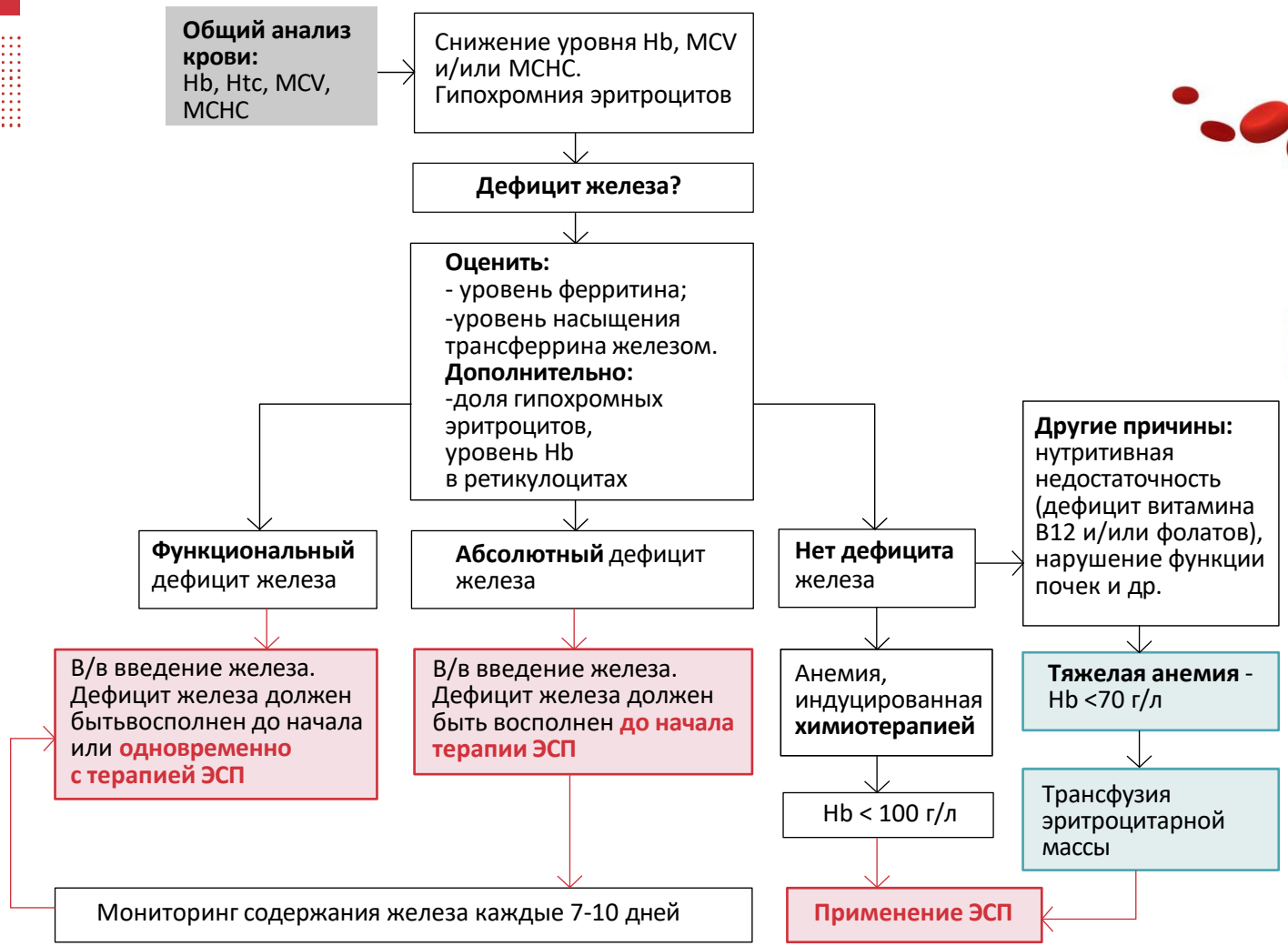
Слабость, снижение физической и социальной активности часто недооцениваются врачами, которые не склонны считать эти проблемы важными по сравнению с болью, рвотой или инфекцией.

В современных работах по выявлению значимости основных жалоб больных с опухолевыми заболеваниями слабость и социальная дезадаптация занимают лидирующее место.

В одном из исследований на вопрос, что следует лечить в первую очередь: слабость или боль, большинство больных выбрали слабость.
На тот же самый вопрос 95 % врачей ответили противоположным образом.

https://meduniver.com/Medical/gematologia/anemia_pri_opuxoliax.html

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ RUSSCO



ЭРИТРОПОЭТИНЫ -

препараты, позволяющие повысить уровень гемоглобина и снизить потребность в гемотрансфузиях среди онкологических пациентов

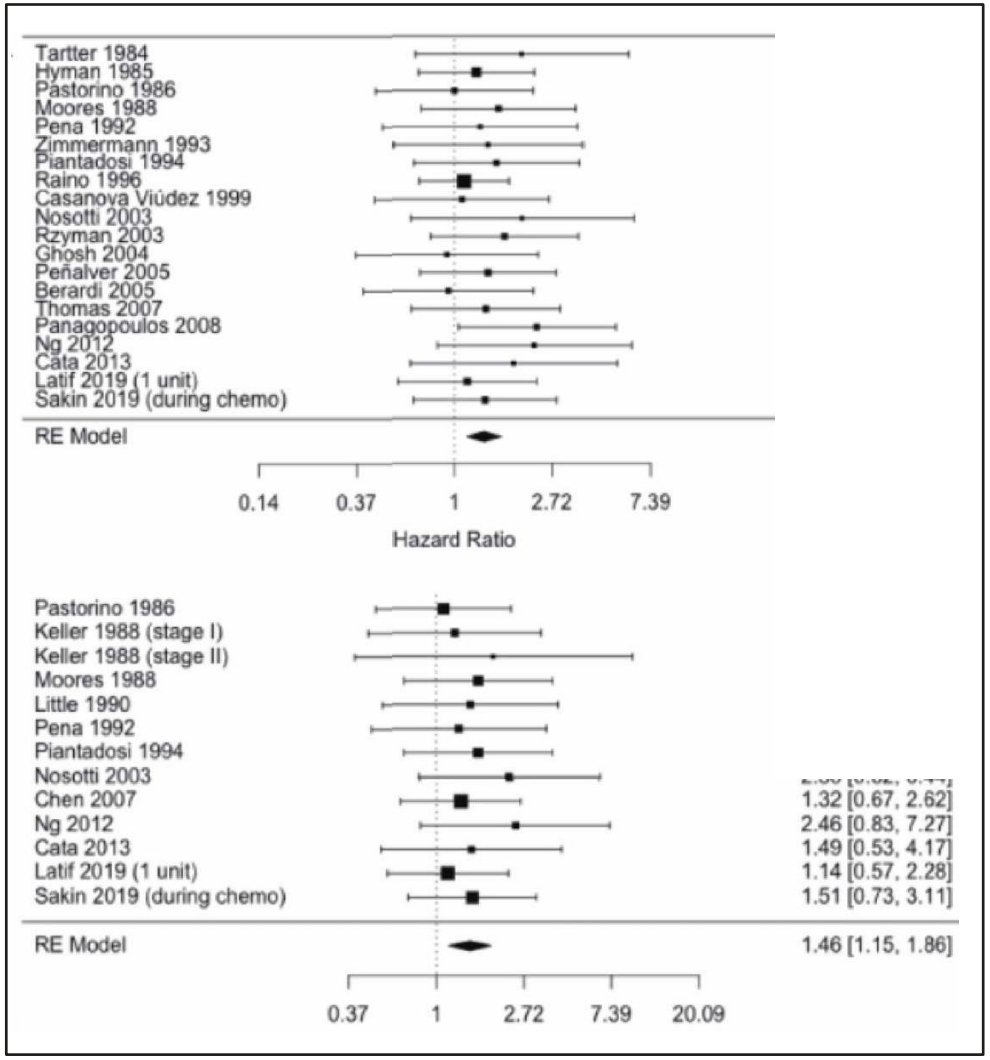
ДАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ ГОВОРЯТ О ТОМ, ЧТО ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ ОНКОБОЛЬНЫМ В ЦЕЛОМ СВЯЗАНЫ С УМЕНЬШЕНИЕМ ПОКАЗАТЕЛЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ

Систематический обзор и мета-анализ Cho et al. (2021)

2 **Когортных исследования**

123 **больных раком легкого**

175 Поддерживающая терапия пациентам с онкозаболеваниями должна быть основана на ограничительной стратегии по трансфузии.



Cho et al. (2021). Blood transfusions may adversely affect survival outcomes of patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Transl Lung Cancer Res 2021;10(4):1700-1710. doi: 10.21037/tlcr-20-933

ТРАНСФУЗИИ ЧАСТО ЯВЛЯЮТСЯ НЕИЗБЕЖНОЙ МЕРОЙ В ХИРУРГИЧЕСКОМ И НЕХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

! К ВОПРОСУ О ПЕРЕЛИВАНИИ КРОВИ ОНКОБОЛЬНЫМ СЛЕДУЕТ ОТНОСИТЬСЯ С БОЛЬШОЙ ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Аналитический обзор Goubran et al. (2016)

Колоректальный рак	→	уменьшение выживаемости без рецидива у больных, получавших гемотрансфузии / (32 мес) в сравнении с больными без гемотрансфузий (72 мес), p=0,008
Рак пищевода	→	общая выживаемость и период без рецидива были достоверно менее продолжительными у больных, получавших гемотрансфузии по сравнению с больными без гемотрансфузий
Рак желудка	→	схожие результаты
Печеночноклеточная карцинома	→	гемотрансфузии коррелировали с нежелательными результатами у оперированных больных, включая смерть, рецидив и другие
Рак яичника	→	у больных, которым поводились гемотрансфузии, срединное время до рецидива и смерти было короче
Рак шейки матки	→	у больных, которым поводились гемотрансфузии, более высокая частота удаленных метастазов и сниженная выживаемость
Саркомы мягких тканей конечностей	→	схожие результаты

Goubran et al. (2016). Impact of Transfusion on Cancer Growth and Outcome. Cancer Growth and Metastasis 2016:9

ДАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ ГОВОРЯТ О ТОМ, ЧТО ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ ОНКОБОЛЬНЫМ В ЦЕЛОМ СВЯЗАНЫ С УМЕНЬШЕНИЕМ ПОКАЗАТЕЛЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ

Hoff et al. (2011)
Рандомизированные исследования DAHANCA 5 и 7

Плоскоклеточный рак области головы и шеи: переливания крови до или во время лучевой терапии **не улучшали исход лечения и не увеличивали уровень гемоглобина**, но могли оказывать отрицательное влияние на показатель выживаемости



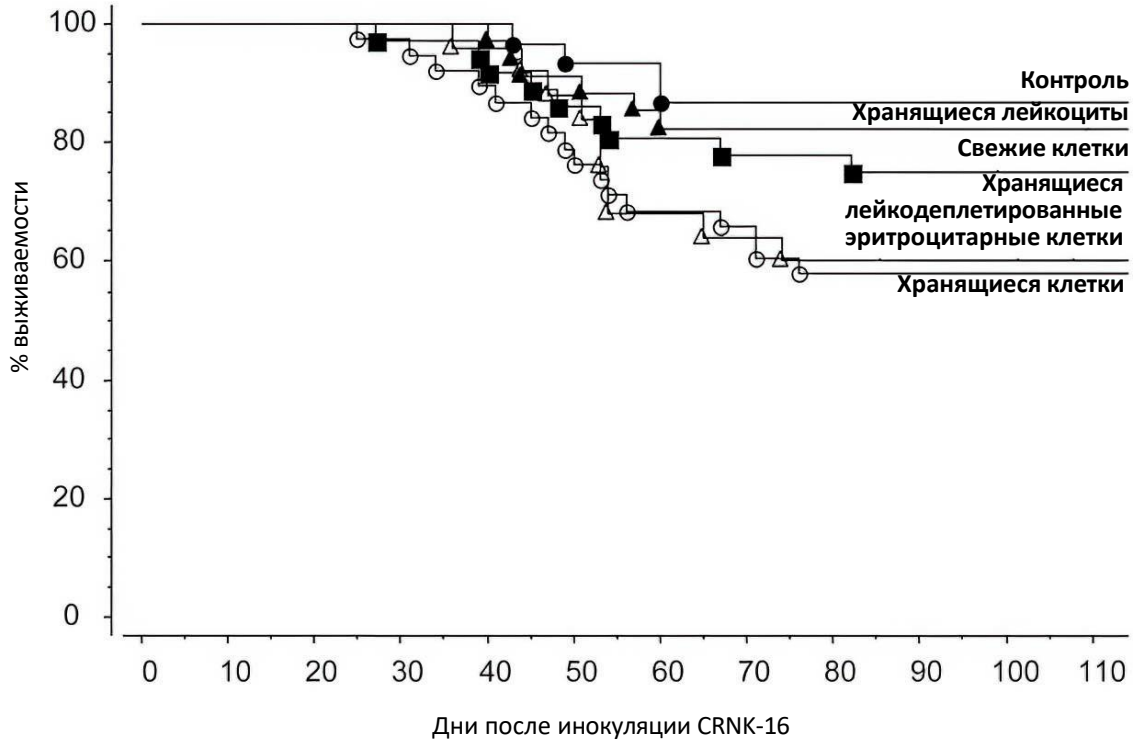
Hoff et al. Does transfusion improve the outcome for HNSCC patients treated with radiotherapy? – Results from the randomized DAHANCA 5 and 7 trials. Acta Oncologica, 2011; 50: 1006–1014

ДАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ ГОВОРЯТ О ТОМ, ЧТО ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ ОНКОБОЛЬНЫМ В ЦЕЛОМ СВЯЗАНЫ С УМЕНЬШЕНИЕМ ПОКАЗАТЕЛЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ

Shir Atzil et al. (2008)
Экспериментальное исследование на крысах

У крыс переливание свежей крови менее вредоносно, чем переливание крови, хранящейся в течение длительного времени (эритроциты хранились 9 дней и дольше).

Таким образом, **эритроциты, хранящиеся в течение длительного времени (в отличие от лейкоцитов), должны рассматриваться как возможный фактор риска**



Shir Atzil et al. Blood Transfusion Promotes Cancer Progression: A Critical Role for Aged Erythrocytes. Anesthesiology. 2008 December ; 109(6): 989–997

ТРАНСФУЗИИ ЧАСТО ЯВЛЯЮТСЯ НЕИЗБЕЖНОЙ МЕРОЙ В ХИРУРГИЧЕСКОМ И НЕХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Таким образом, очевидно, что переливание эритроцитов, тромбоцитов или плазмы могут оказывать нежелательное влияние на лечение онкологических больных, **способствуя опухолевому росту и метастазированию**.

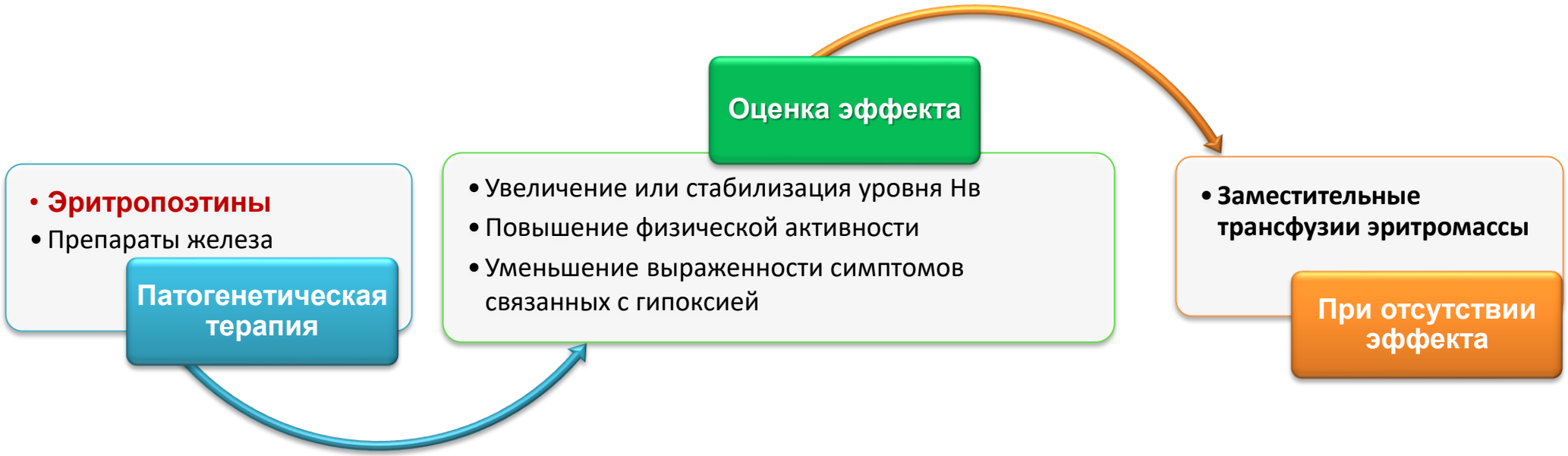
→ **К вопросу о переливании крови онкобольным следует относиться с большой осторожностью.**

ЖЕСТКОЕ РЕГЛАМЕНТИРОВАНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНЫХ ТРАНСФУЗИЙ

ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии у онкологических больных и использовать альтернативные методики коррекции Hb.

Согласно приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 2 апреля 2013 г. N 183н:

- ✓ Гемотрансфузии при снижении концентрации Hb < 70–80 г/л показаны ***только в случае острых постгеморрагических анемий*** при одномоментном снижении гематокрита ≤ 25%.
- ✓ При хронических анемиях главная задача- устранение причины, вызвавшей анемию, и гемотрансфузии назначаются только ***для коррекции клинически значимых симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения Hb и не поддающихся патогенетической терапии***



ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ ЭСП

1. МНН эпоэтин альфа входит в перечень ЖНВЛП

2. Стандарт медпомощи взрослым при анемии, обусловленной злокачественным новообразованием (диагностика, лечение), Приказ 884н 17 сентября 2021 г.

3. «Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO», 2023 г.

4. Клинические рекомендации «Анемия при злокачественных новообразованиях», 2020 г.

5. M. Aapro, Y. Beguin, et.al. Management of Anaemia and Iron Deficiency in Patients With Cancer**: ESMO Clinical Practice Guidelines**. Ann Oncol (2018) 29 (Suppl 4): iv96–iv110]

6. Проект клинических рекомендаций «Анемия при злокачественных новообразованиях», 2023 г.





ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ЭРИТРОПОЭЗ-СТИМУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ОНКОЛОГИИ

Пациенты с немиелоидными (солидными) опухолями:

- **Пациентам с симптоматической анемией** при уровне гемоглобина < 100 г/л
- **Пациентам с бессимптомной анемией** при уровне гемоглобина < 80 г/л

→

- Получающим амбулаторно или в стационаре:
  - химиотерапию
  - химиолучевое лечение
  - химиотерапию с таргетной терапией
- Получающим паллиативную химиотерапию, результатом которой не является полное выздоровление



[1]RASSC. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 2021.12.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ЭРИТРОПОЭЗ-СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Рекомендуемые дозы эритропоэз-стимулирующих препаратов и принципы их коррекции у взрослых онкологический больных, получающих химиотерапию[1]

Параметры	Эпоэтин альфа	Эпоэтин бета	Эпоэтин тета	Дарбэпоэтин альфа
Начальная доза	150 МЕ/кг х 3 раза в нед. **12000 МЕ х 3 раза в нед.** **36 000 МЕ х 1 раз в нед.** 40 000 МЕ х 1 раз в нед. 450 МЕ/кг х 1 раз в нед. [2]	30 000 МЕ 1 раз в нед.	20 000 МЕ 1 раз в нед.	2,25 мкг/кг 1 раз в 3 нед. 500 мкг/кг 1 раз в 3 нед.
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина2	25-50% дозы			
Остановка в лечении	При Hb > 130 г/л следует приостановить введение препарата до снижения Hb до уровня < 120 г/л			
Отмена препарата	Окончание ХТ или отсутствие эффекта после 8 недель лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях)			

Наибольший выбор доз для эффективности и безопасности. Подход ориентированный на массу тела

1. Орлова Р. В., Гладков О. А., Кутукова С. И., Копп М. В., Королева И. А., Ларионова В. Б. и соавт. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 22–28
2. Aapro M, Beguin Y, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv96-iv110. doi: 10.1093/annonc/mdx758. Erratum in: Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv271. PMID: 29471514.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ЭРИТРОПОЭЗСТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ.
ЭПОЭТИН АЛЬФА - САМЫЙ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫЙ ПРЕПАРАТ ЭСП



Зарегистрированные препараты для лечения пациентов с массой тела 75-85 кг

	Эпоэтин альфа1
Эральфон 12 000 МЕ	150 МЕ/кг х 3 раза в нед. 12000 МЕ х 3 раза в нед.
Эральфон 36 000 МЕ	450 МЕ/кг х 1 раз в нед. 36 000 МЕ х 1 раз в нед.

ЭРАЛЬФОН® 36 000 МЕ:
УДОБСТВО ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ВРАЧА





ЭРАЛЬФОН® 36 000 МЕ:

это возможность **точного** дозирования у пациентов средней весовой категории (75-85 кг), что обеспечивает у данного контингента:

- **максимальную эффективность лечения**
- **высокий профиль безопасности – снижен риск дозозависимого повышения артериального давления**

Разработка 36 000 МЕ была осуществлена специально под клиническую потребность

Клинический пример:
Средняя масса пациента 80 кг, расчет дозировки:
80 кг х 450 (МЕ/кг) = 36 000 МЕ.

Таким образом, ранее требовалось введение 1 шприца / ампулы по 40 000 МЕ и, что повышало риск дозозависимых побочных эффектов.

Теперь точность дозирования соблюдается с помощью 1 инъекции 36 000 МЕ.

Jelkmann W. Renal erythropoietin: properties and production. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 1986;104:139-217; Iain C Macdougall, Kai-Uwe Eckardt, Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia, Lancet 2006; 368: 947–53, August 15, 2006 DOI:10.1016/S0140-6736(06)69120-4; M.P. Abracchio, A. Zanella. Therapy perspectives. L'eritropoietina e la regolazione della massa eritroide. ISBN 88 7556 167 2. Adis a Wolter Kluwer business, 2006

ЭРАЛЬФОН® 12 000 МЕ:
УДОБСТВО ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ВРАЧА





ЭРАЛЬФОН® 12 000 МЕ:

это возможность **точного** дозирования у пациентов средней весовой категории (75-85 кг), что обеспечивает у данного контингента:

- **максимальную эффективность лечения**
- **управляемый подъем гемоглобина и высокий профиль безопасности**
- **целевую дозу эритропоэтина в неделю (450 МЕ/нед - 36 000 МЕ)**

Разработка 12 000 МЕ была осуществлена специально под клиническую потребность

Клинический пример:
Средняя масса пациента 80 кг,
расчет дозировки:
80 кг х 150 (МЕ/кг) = 12 000 МЕ.

Таким образом, ранее требовалось введение 1 шприца / ампулы по 10 000 МЕ и, для соблюдения точности дозирования, требовалась добавка 2000 МЕ, что технически неудобно.

Теперь точность дозирования соблюдается с помощью 1 инъекции 12 000 МЕ.

Jelkmann W. Renal erythropoietin: properties and production. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 1986;104:139-217; Iain C Macdougall, Kai-Uwe Eckardt, Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia, Lancet 2006; 368: 947–53, August 15, 2006 DOI:10.1016/S0140-6736(06)69120-4; M.P. Abracchio, A. Zanella. Therapy perspectives. L'eritropoietina e la regolazione della massa eritroide. ISBN 88 7556 167 2. Adis a Wolter Kluwer business, 2006

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЭРАЛЬФОНОМ

В норме *существует задержка в 2-3 недели* *между введением ЭСП и появлением стимулированных эритропоэтином эритроцитов*.

Доза ЭРАЛЬФОНА адекватна, если после 4 недель лечения:

- содержание гемоглобина повысилось не менее чем на 10 г/л
- количество ретикулоцитов увеличилось более чем на 40 000 клеток/мкл выше исходного количества

Средняя длительность терапии 8 - 16 нед[1]

Терапия препаратом Эральфон® должна продолжаться в течение 1 месяца после окончания курса химиотерапии[2]

Мониторинг состояния пациента,

получающего препарат рекомбинантного эритропоэтина[1]

Вид исследования	Частота исследования
Измерение АД	2 раза в неделю или чаще, в зависимости от клинической ситуации (артериальная гипертензия или гипертоническая болезнь)
Клинический анализ крови: • гемоглобин • гематокрит • ретикулоциты • лейкоцитарная формула	1 раз в 2 недели
Общий билирубин, фракции	1 раз в месяц
Железо сыворотки крови	1 раз в месяц
Ферритин	1 раз в 3 месяца

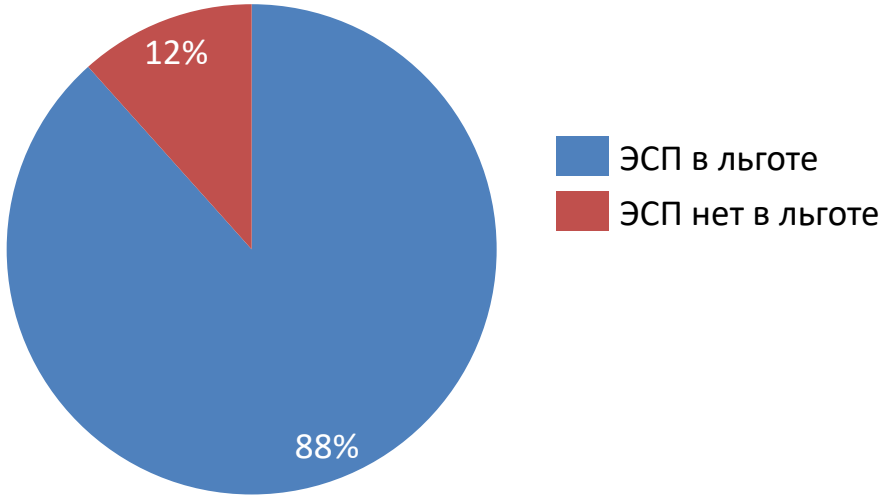
При начале терапии в стационаре, рекомендуется ее продолжить амбулаторно. **Эральфон** вводится подкожно, может вводиться амбулаторно. В инструкции по применению есть «инструкция по самостоятельному выполнению подкожной инъекции препарата Эральфон[2]

[1]. Н.А. Романенко, С.В. Грицаев, С.С. Бессмельцев
Анемия при онкогематологических и онкологических заболеваниях:патогенез, классификация, клиника, терапия. Непрерывное образование. Учебное пособие, 2021г.

2. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=54bef798-f5bd-4615-af18-e4c3e266c0d6 - ИПП

НАЛИЧИЕ ЭСП В ФЕДЕРАЛЬНОЙ И РЕГИОНАЛЬНОЙ ЛЬГОТЕ

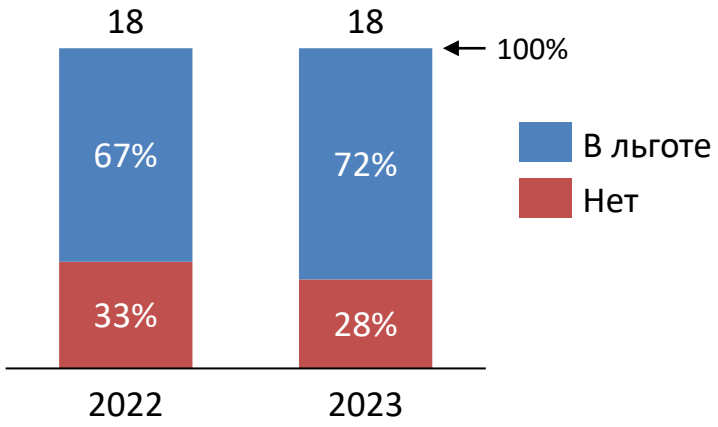
Россия, 2023 г.



Нет льготных закупок ЭСП

2023 - 2023 год
Брянская область
Ивановская область
Костромская обл
Курская область
Орловская область
Республика Бурятия
Республика Калмыкия
Республика Марий Эл
Республика Мордовия
Чеченская республика

ЦФО



Нет льготных закупок ЭСП

2022 год	2023 год
Брянская область	Брянская область
Ивановская область	Ивановская область
Костромская обл	Костромская обл
Курская область	Курская область
Орловская область	Орловская область
Тамбовская область	
Тверская область	

БЕЗОПАСНОСТЬ ЭСП
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ЯВЛЕНИЯ

Венозный тромбоэмболизм (ВТЭ) часто встречается у онкологических пациентов

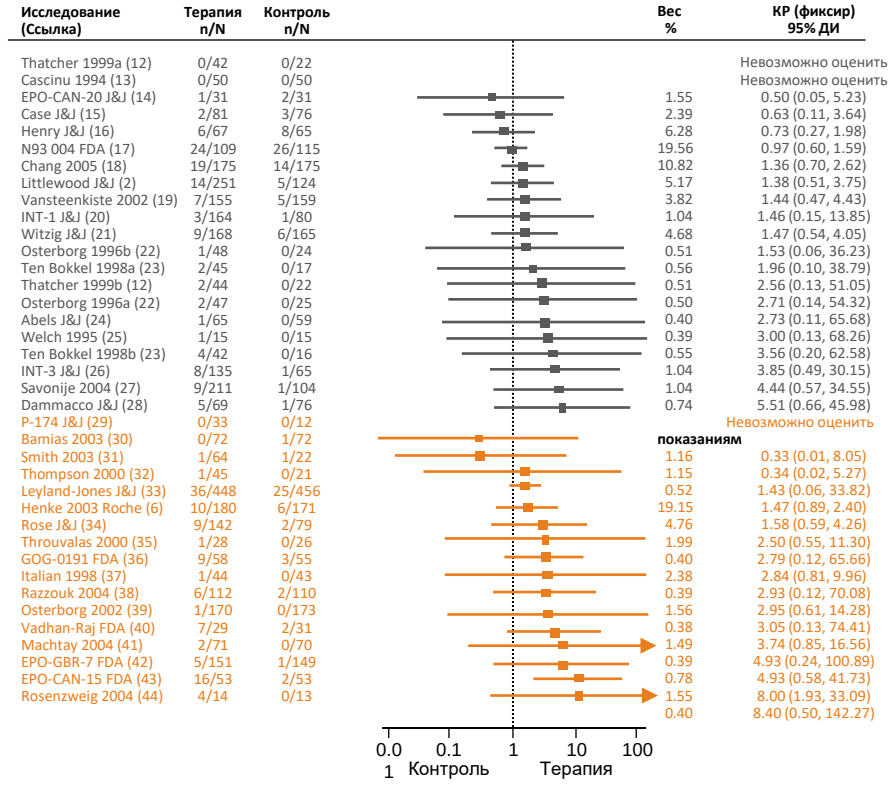
Причины:

- особенности протекания злокачественного заболевания
- особенности противоопухолевой терапии
- наличие сопутствующих заболеваний

Использование ЭСП может быть связано с повышенным риском развития ВТЭ, но ***при не правильном их применении***:

- Превышение уровня Hb выше, чем рекомендованные значения (выше 120 г/л)
- Применение у пациентов с высоким риском тромбообразования без назначения антикоагулятнов

Мета-анализ относительных рисков развития тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов, получающих стимуляторы эритропоэза или стандартную терапию



Рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, 2021 г. (Стр. 17, пункт 5.2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в процессе противоопухолевой терапии

Dicato M, et al. *Oncologist.* 2008;13(suppl 3):11-15.

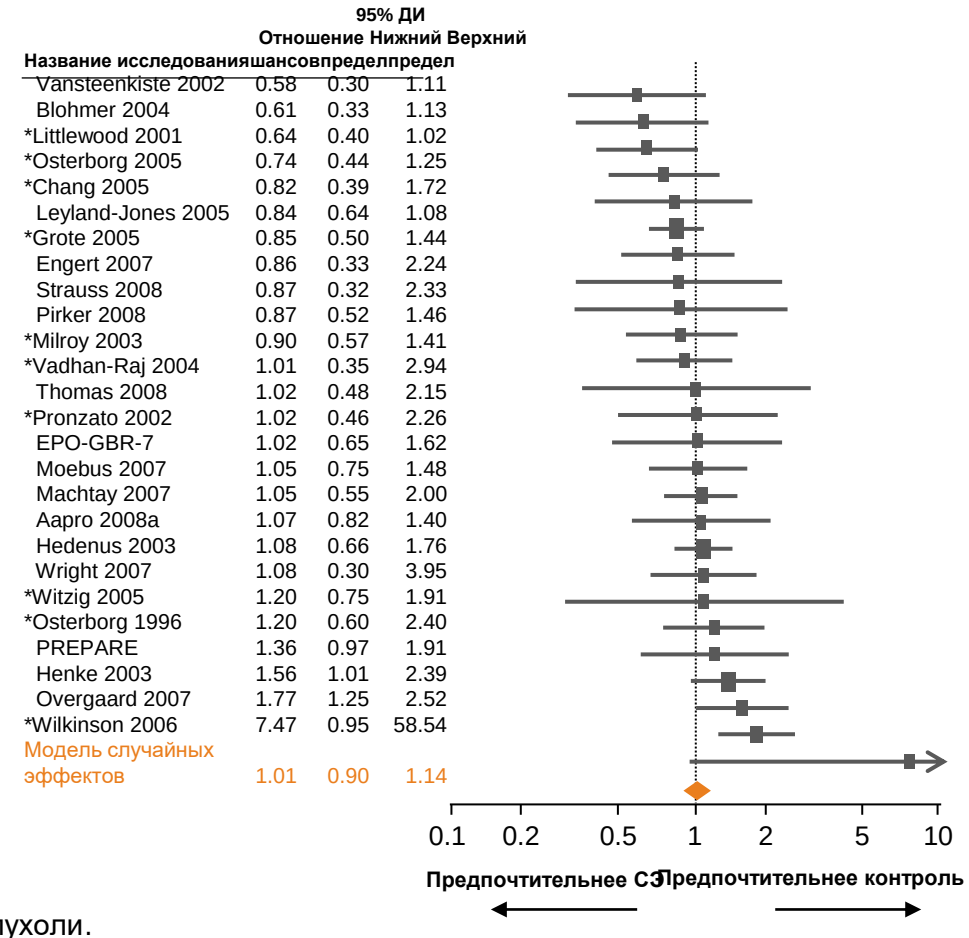
БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ЭСП
ВЛИЯНИЕ НА ПРОГРЕССИЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Проведенный мета-анализ не подтвердил воздействия ЭСП на прогрессию заболевания[1]

В систематическом обзоре Cochrane не выявлено влияния ЭСП на рост опухоли (КР 1.02; 95% ДИ 0.98–1.06; 15 исследований, N=5,012)[2]

В настоящее время клинические данные позволяют говорить о том, что препараты ЭСП не влияют на прогрессирование заболевания у пациентов, получающих химиотерапию[1]

Влияние ЭСП на прогрессию заболевания (N=9,646)[3]



КР - коэффициент риска.
*Исследования в которых прогрессия заболевания оценивалась только как часть оценки опухоли.

1. Aapro M, et al. *Br J Cancer.* 2012;106:1249-1258; 2. Tonia T, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD003407; 3. Glaspy J, et al. *Br J Cancer.* 2010;102(2):301-315.

ПО МНЕНИЮ ПРОФ. СТУКЛОВА Н.И.
ЭПОЭТИН НЕ ВЫЗЫВАЕТ ОСЛОЖНЕНИЙ.

- Тромбозы связаны не с применением эритропоэтина, а с активацией гемостаза при прогрессии опухоли и анемии.
- Прогрессия опухоли связана не с использованием эритропоэтина, а с низкой выявляемостью метастазов при рутинном обследовании и уже существующими метастазами на момент развития анемии.

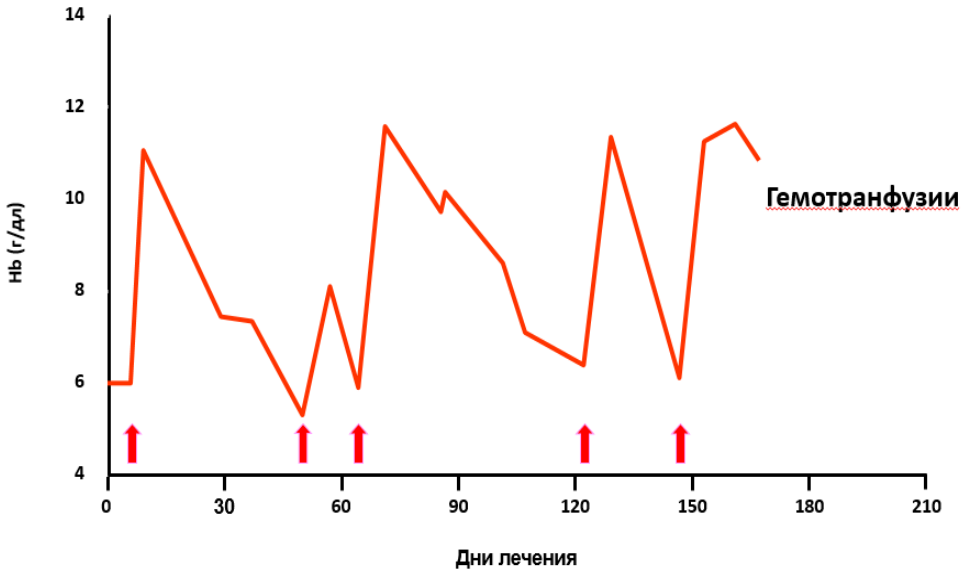
ЭПОЭТИНЫ ДОЛЖНЫ НАЗНАЧАТЬСЯ ПАЦИЕНТАМ ЗНАЧИТЕЛЬНО В БОЛЕЕ ШИРОКОМ ДИАПАЗОНЕ:

- Пациентам с анемией любой степени тяжести без высоких тромботических рисков (не госпитализированных, не находящихся на хирургическом лечении, не имеющих тромботических осложнений, сопутствующей патологии).
- Пациентам с гемоглобином менее 100 г/л и высокими рисками тромботических осложнений (кроме показаний, указанных в инструкции), которым следует назначать антикоагулянтную профилактику (кроме пациентов с высоким риском кровотечений).

Стуклов Николай Игоревич, руководитель курса гематологии кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского факультета РУДН, главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, д.м.н., профессор

ГЕМОТРАНСФУЗИИ НЕ ОБЕСПЕЧИВАЮТ ДЛИТЕЛЬНОГО ПОДЪЁМА УРОВНЯ ГЕМОГЛОБИНА

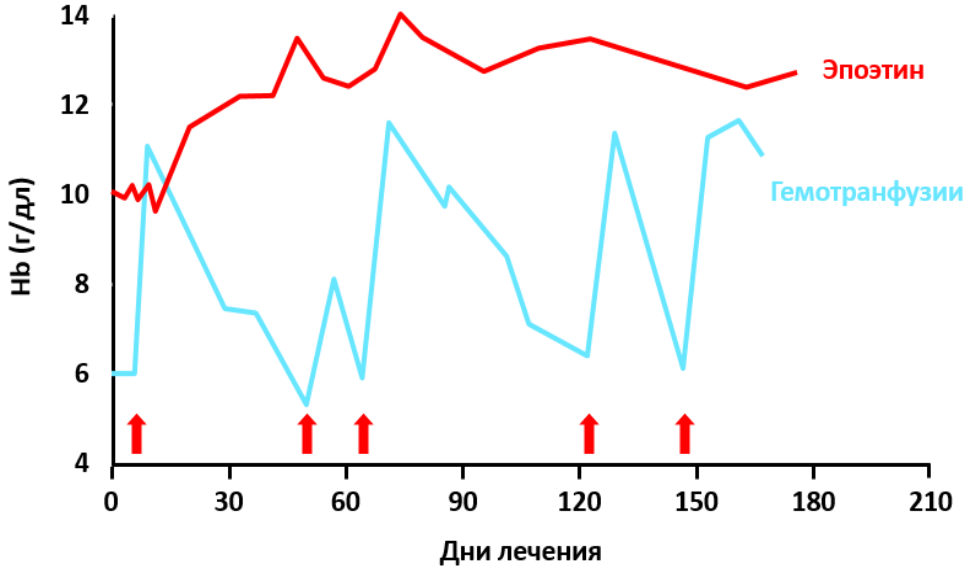
Повышение концентрации гемоглобина после **гемотрансфузий** является ***кратковременным***, и для поддержания его нормального значения их необходимо повторять.



= проведение гемотрансфузии

Österborg. *Med Oncol* 1998; 15 (Suppl 1): S47–9
Ludwig et al. *N Engl J Med* 1990; 322: 1693–9

Эпоэтин-альфа обеспечивает **плавный и пролонгированный подъём** гемоглобина



= проведение гемотрансфузии

Österborg. *Med Oncol* 1998; 15 (Suppl 1): S47–9
Ludwig et al. *N Engl J Med* 1990; 322: 1693–9

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭСП

Применение ЭСП у онкологических пациентов с анемией, получающих химиотерапию, способствует повышению гемоглобина в 60–70 % случаев (уровень доказательности I)
и сопровождается существенным **снижением потребности в заместительных гемотрансфузиях** (относительный риск 0,64; 95% ДИ 0,6–0,68)[1]



Эффективность ЭСП снижается[2]:

- при недостатке в организме **железа**, фолиевой кислоты или витамина B_{12}
- при наличии сопутствующих инфекционных заболеваний, симптомов воспаления
- скрытой кровопотери
- гемолиза
- сопутствующих гематологических заболеваний или фиброза костного мозга
- интоксикация алюминием

1 Практ ические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях (RUSSCO)/Р. В. Орлова, О. А. Гладков, С. И. Кутукова, М. В. Копп, И. А. Королева, В. Б. Ларионова, В. М. Моисеенко, И. В. Поддубная, В. В. Птушкин- 2022

2. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a43c61a9-d9ba-403a-b2b6-03277d63dd87 - ИПП

НАЗНАЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

При анемии хронических заболеваний **препараты железа вводятся внутривенно!**
Препараты железа для внутримышечного введения менее эффективны, так как более 30% поступающего железа в этом случае остаётся в макрофагах ягодичной области.

АБСОЛЮТНЫЙ ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА: • уровень ферритина < 100 нг/мл • насыщение трансферрина железом < 20% • процент гипохромных эритроцитов > 5% • содержание Hb в ретикулоцитах < 26 пг	в/в препараты железа (по инструкции)	Если нет ответа на лечение в течение 4 недель, предполагается **функциональный дефицит - добавляются стимуляторы эритропоэза** (эпоэтин альфа - Эральфон)
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА: • уровень ферритина > 100 нг/мл • насыщение трансферрина железом < 20% • процент гипохромных эритроцитов > 5% • содержание Hb в ретикулоцитах < 26 пг	в/в препараты железа (в дозе 1000 мг кратность по инструкции) + стимуляторы эритропоэза (эпоэтин альфа - Эральфон)	
Нет дефицита железа • Ферритин > 800 нг/мл • Насыщение трансферрина >50%	Препараты железа не показаны, применяют только стимуляторы эритропоэза (Эральфон)	

Адаптировано из: Орлова Р.В. и соавт. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. RUSSCO 2017

БЕЗОПАСНОСТЬ ЭРАЛЬФОНА

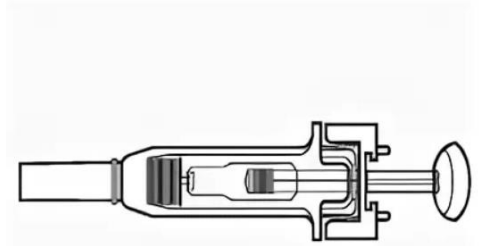
- Эральфон хорошо переносится пациентами
- Короткий период полувыведения **Эральфона** (19,4 ч.) и длительность развития эффекта (в течение 2-3 нед.) минимизирует риск развития побочных эффектов - можно вовремя скорректировать терапию
- Применение **Эральфона** безопасно у пациентов с наличием злокачественного новообразования. Клинически доказано, что препараты ЭСП не влияют на прогрессирование заболевания у пациентов, получающих ХТ.
- При правильном применении (не превышать уровень гемоглобина 120 г/л) **Эральфон** не повышает риск тромбозов и у пациентов с низким риском тромбообразования не требует введения антикоагулянтов. У пациентов с высоким риском тромбообразования Эральфон применяют с одновременным назначением антикоагулянтов
- **Эральфон** выпускается в преднаполненных шприцах с устройством защиты иглы - нет риска уколоться иглой. Препарат могут вводить как медперсонал, так и сам пациент или его родственники. Эральфон можно/безопасно вводить в домашних условиях (в ИПП есть «инструкция по самостоятельному выполнению подкожной инъекции препарата Эральфон)[1]

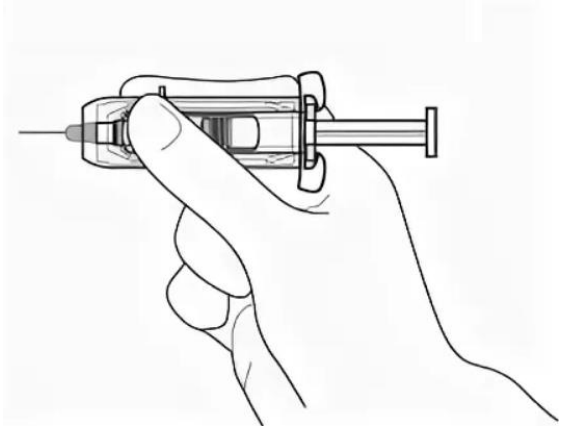
1. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3ef14e65-c569-4fc0-94a5-48676c5ac00c - ИПП

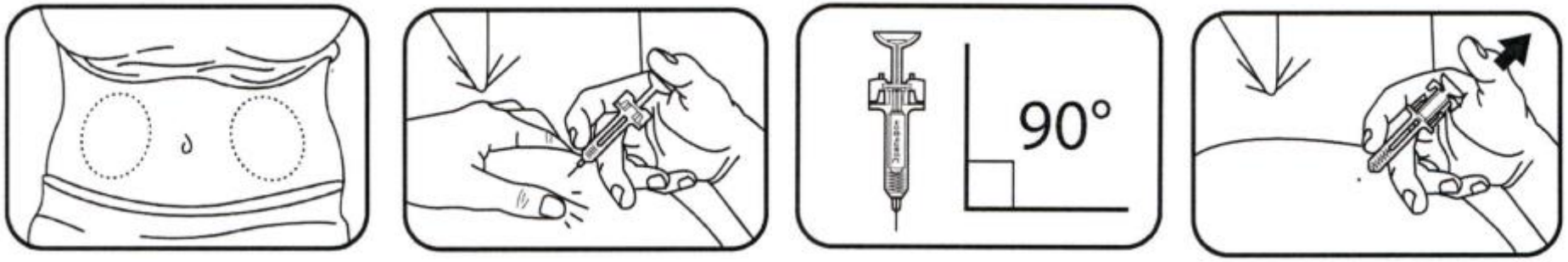
УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ ЭРАЛЬФОНА

- **Эральфон** сразу готов к введению - препарат выпускается в преднаполненных шприцах с устройством защиты иглы

- **Эральфон** вводится подкожно, может применяться амбулаторно (в ИПП есть «инструкция по самостоятельному выполнению подкожной инъекции препарата Эральфон)[1]







1. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=54bef798-f5bd-4615-af18-e4c3e266c0d6 - ИПП

ДОСТУПНОСТЬ ЭРАЛЬФОНА

- **Эральфон** входит в список ЖНВЛП и доступен пациенту бесплатно в случае закупки препарата стационаром или по региональной/федеральной льготе

- **Эральфон** можно по рецепту приобрести в аптеке

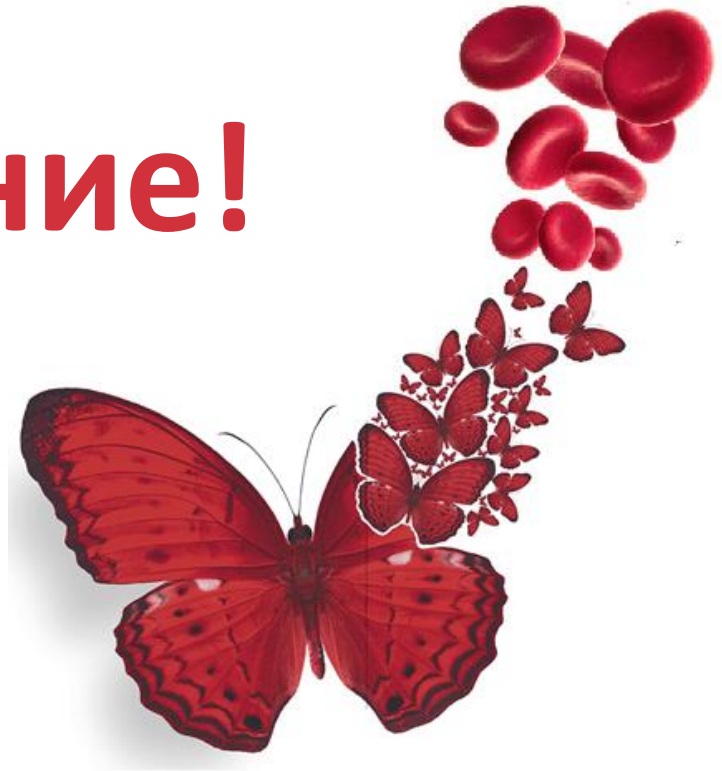


ЭПОЭТИН АЛЬФА
РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЭРИТРОПОЭТИН - СТИМУЛЯТОР ЭРИТРОПОЭЗА



- **Эпоэтин альфа** корригирует анемию за счет физиологической стимуляции эритропоэза – патогенетический метод коррекции анемии
- Снижает потребность гемотрансфузий (ОР 0,65; 95% ДИ)
- Дает длительный ответ на терапию и возможность его поддержания
- Снижает риск развития химио- и лучевой резистентности, что повышает эффективность лечения онкологических пациентов и способствует их лучшей выживаемости
- Повышает качество жизни пациентов (улучшение самочувствия повышение аппетита, повышение физической активности)
- Обладает хорошей переносимостью

Спасибо за внимание!



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭПОЭТИНОВ АЛЬФА

Гриппоподобный синдром чаще всего наблюдался в первые 1-2 дня терапии.	• Лечения не требует либо симптоматическое
Дозозависимое повышение артериального давления или ухудшение течения уже существующей артериальной гипертензии	•Необходим адекватный контроль АД, особенно в начале терапии. •Может понадобиться назначение гипотензивной терапии, снижение дозы препарата. • При невозможности снизить давление гипотензивными средствами и снижением дозы ЭСП - терапию ЭСП следует прекратить
Тромбозы – риск возрастает при превышении уровня гемоглобина выше 120 г/л.	• При повышение уровня гемоглобина ≥ 120 г/л лечение приостанавливают. Пациентам с повышенным риском тромбообразования терапию проводят на фоне антикоагулянтов.
Местные реакции – жжение при введении, гиперемия, слабая болезненность в месте введения.	• Лечения не требует
Тромбоцитоз- дозозависимое относительное повышение количества тромбоцитов, в редких случаях отмечается абсолютное повышение	• требуется регулярный контроль количества тромбоцитов, особенно в первые 8 недель • нормализуется в дальнейшем без отмены терапии; • при повышении уровня тромбоцитов более 450 х 109/л назначают антиагреганты • **Положительное влияние при тромбоцитопениях**