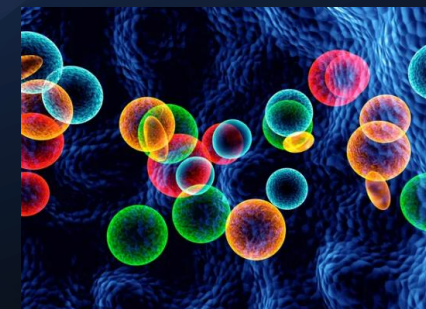


# Современные подходы к коррекции анемии у онкологических пациентов



**Шарафутдинов Марат Гакифович**

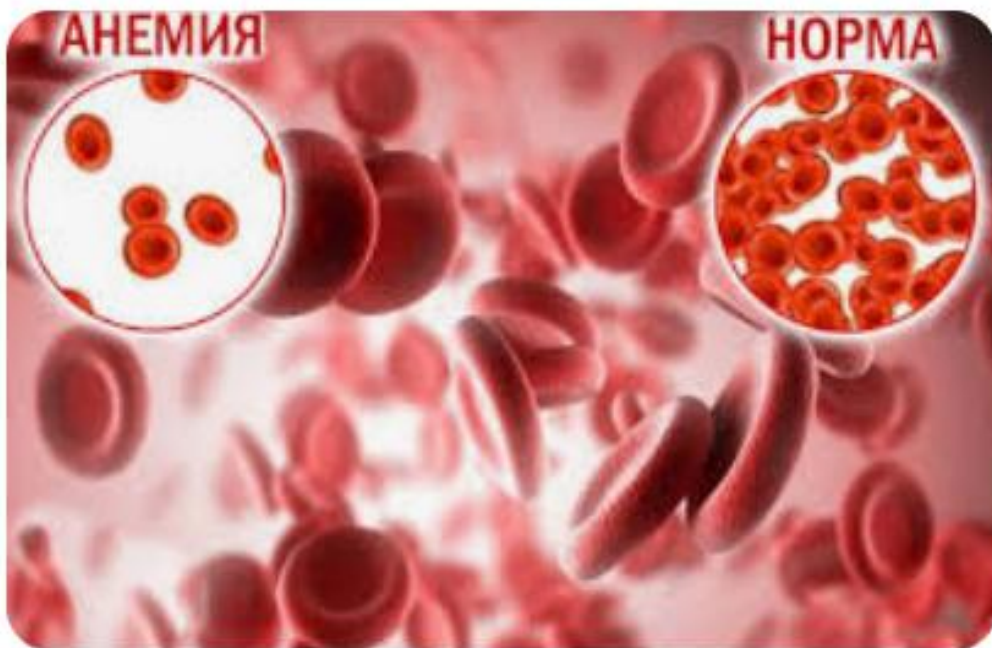
**Ульяновский государственный университет**

**Кафедра онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова**

**20.10.2023**

Лекция подготовлена при поддержке компаний CSL Vifor и Сотекс.  
Информация по лекарственным препаратам компаний предоставляется исключительно в рамках зарегистрированных в РФ показаний.  
Мнение лектора может не совпадать с точкой зрения компаний

# АНЕМИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ (АЗН) D 63.0



**Анемия**  
при злокачественных новообразованиях (АЗН) – это снижение концентрации Hb ниже нормального значения (обычно 120 г/л) или более чем на 20 г/л от исходного значения и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и её лечением.

# НЕОБХОДИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ

## Необходимо провести коррекцию выявленных причин анемии

- до проведения заместительных трансфузий эритроцитов (если нет экстренных показаний)
- или назначения эритропоэз – стимулирующих препаратов (ЭСП) и препаратов железа

## Анемия

- оказывает отрицательное влияние **на качество жизни** онкологических пациентов
- отрицательный прогностический фактор **продолжительности жизни** при большинстве типов опухолей
- может **изменять активность противоопухолевого лечения** (отдельных цитотоксических препаратов и лучевой терапии)

# АНЕМИЯ ТРЕБУЕТ ЛЕЧЕНИЯ

- Гипооксигенированные опухоли **хуже поддаются лечению** (уменьшается доставка лекарств, уменьшается активность перекисного окисления – снижается эффект от лекарственного и лучевого воздействия)
- Гипоксия стимулирует образование новых сосудов в опухоли, **способствуя ее росту и метастазированию**
- Глубокая гипоксия приводит к увеличению частоты спонтанных мутаций (опухолевая прогрессия), что приводит к торможению апоптоза и **уменьшению чувствительности опухоли к цитостатической и лучевой терапии**

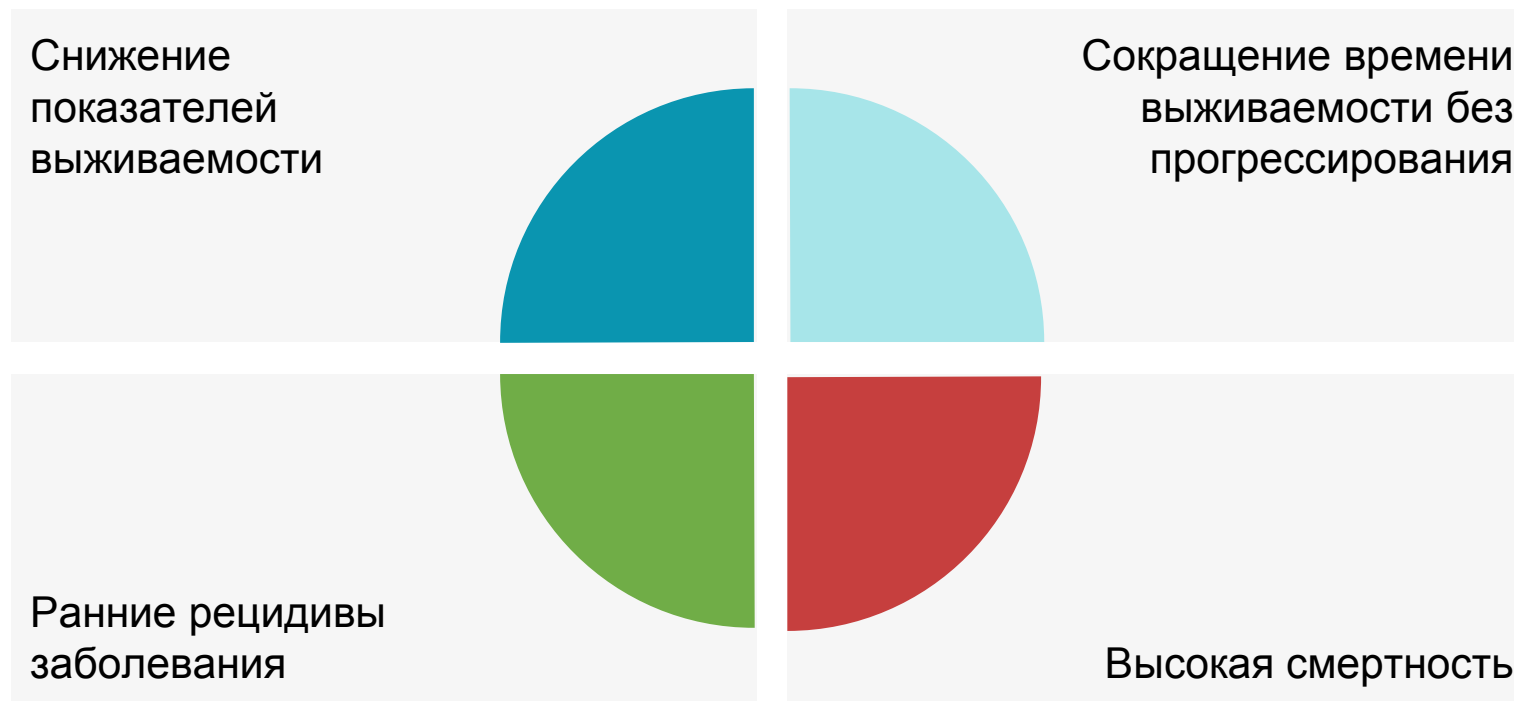
Sasha D., George MJ, Harrison LB Blood 2000; 96: 434a

**«Анемия»** – снижение концентрации гемоглобина, числа эритроцитов или гематокрита ниже нормального уровня

**«Анемический синдром»** – клиническая характеристика анемии с той или иной симптоматикой

# ВЛИЯНИЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ АНЕМИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ПАЦИЕНТОВ

По сравнению с пациентами без анемии, предоперационная анемия у пациентов, перенесших операции по поводу целого ряда онкологических заболеваний\*, ассоциирована с<sup>1–4</sup>:



\*Трансуретральная резекция мочевого пузыря при не мышечно-инвазивном раке<sup>1</sup>, радикальная или частичная нефрэктомия при почечно-клеточной карциноме<sup>2</sup>, радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря<sup>3</sup>, или радикальная нефруретерэктомия, радикальная цистэктомия или трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря или рак кишки<sup>4</sup>  
1. Soria F et al. Urol Oncol 2017;35:113.e9–113.e14; 2. Xia L et al. Anticancer Res 2017;37:3175–3181; 3. Xia L, Guzzo TJ. Clin Genitourin Cancer 2017;15:263–272; 4. Luo F et al. PLoS One 2017;12:e0171701

# ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ ПРИ ЗНО

## Анемия, вызванная опухолью (не связанная с лечением)<sup>3</sup>

- ▶ Инфильтрация костного мозга
- ▶ Цитокины
- ▶ Инфекция
- ▶ Повреждение органов
- ▶ Кровопотеря в месте опухоли
- ▶ Секвестрация железа

## Анемия, индуцированная лечением<sup>4</sup>

- ▶ Химиотерапия
- ▶ Лучевая терапия

## Анемия иного происхождения<sup>1,2,4</sup>

- ▶ Кровотечения
- ▶ Гемолиз
- ▶ Нутриентная недостаточность
- ▶ Наследственность
- ▶ Дисфункция почек
- ▶ Абсолютный дефицит железа

**Одна, несколько или все эти причины могут способствовать развитию анемии у онкологических больных**

1. Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols Am J Health Syst. Pharm 2007;64:S5-13, quiz S28-30; 2. Steensma DP. Is anemia of cancer different from chemotherapy-induced anemia? J Clin Oncol 2008;26:1022-1024; 3. Wilson J, Yao GL, Rafferty J et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. Health Technol Assess 2007;11:1-202, iii-iv; 4. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cancer-and chemotherapy-induced anemia. V3 2009. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/anemia.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf)

# ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АНЕМИИ ПРИ ЗНО



ЗНО=злокачественные новообразования, ЭПО=эритропоэтин, ФДЖ=функциональный дефицит железа

Adamson JW, 2008; 2. Birgegard G, 2005; 3. Grotto HZW, 2008; 4. Weiss G, 2005; 5. Auerbach M, 2004; 6. Bastit L, 2008; 7. Pedrazzoli P, 2008; 8. Henry DH, 2007; 9. Hedenus M, 2007

# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ



Клинические рекомендации

## Анемия при злокачественных новообразованиях

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: D63.0

Год утверждения (частота пересмотра): 2020

Возрастная категория: Взрослые, Дети

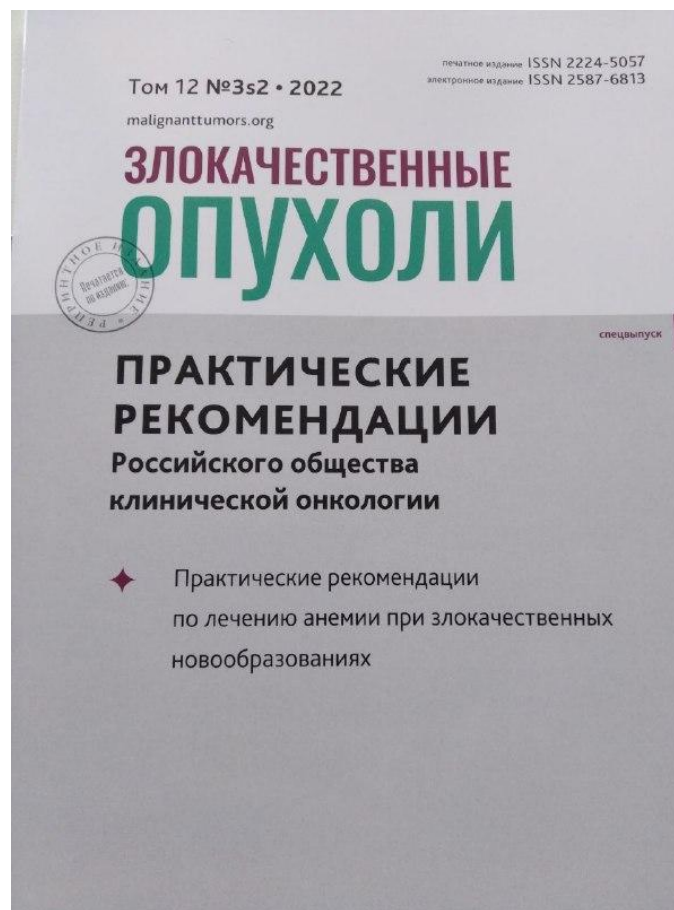
Год окончания действия: 2022

ID: 624

Разработчик клинической рекомендации

- Национальное гематологическое общество
- Национальное общество детских гематологов, онкологов

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ



European Society for Medical Oncology



# ДИАГНОСТИКА АЗН. АНАМНЕЗ

- **При сборе анамнеза у больных с анемией необходимо оценить:**
  - возможность наследственной анемии или гемоглобинопатии;
  - характер и длительность предшествующей противоопухолевой терапии (вид лекарственной терапии, количество курсов, миелотоксичность, включение препаратов платины);
  - наличие острого или хронического кровотечения;
  - хронические воспалительные заболевания почек;
  - наличие аутоиммунных заболеваний.

# ДИАГНОСТИКА АЗН. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

## • **Общий анализ крови**

- определение концентрации Hb,
- количество эритроцитов и ретикулоцитов,
- гематокрит (Hct),
- средний объём эритроцита (MCV),
- среднее содержание Hb в эритроците (MCH),
- средняя концентрация Hb в эритроците (MCHC),
- среднее содержание Hb в ретикулоците;

## • **Оценка показателей обмена железа**

- содержание сывороточного ферритина
- с поправкой на содержание С-реактивного белка (повышение ферритина как белка острой фазы при воспалении),
- насыщение сывороточного трансферрина железом (НТЖ)
- содержание в крови фолатов и витамина B12

## **Дополнительные исследования**

- исследование костного мозга – по показаниям;
- оценка возможности скрытого кровотечения из ЖКТ (пробы на скрытую кровь в кале, эндоскопическое исследование)
- показатели почечной функции (клиренс креатинина <60 мл / мин.) с нарушением продукции эндогенного эритропоэтина
- проба Кумбса (при хроническом лимфолейкозе, неходжкинских лимфомах, аутоиммунных заболеваниях в анамнезе)
- определение концентрации эндогенного эритропоэтина (при подозрении на миелодиспластический синдром)

**Диагностику анемии и выявление причин необходимо проводить до проведения заместительных трансфузий эритроцитов (если нет экстренных показаний) или назначения эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) и препаратов железа.**

# ДИАГНОСТИКА: ЗНАЧЕНИЕ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ

| Параметр крови     | Уровень                              | Значение                                                                                                                          |
|--------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MCH                | < 26 пикограмм/клетка                | Гипохромная анемия                                                                                                                |
| MCV                | < 80 фемтолитров                     | Микроцитарная анемия                                                                                                              |
| MCH/MCV            | MCH <26 пикограмм/клетка             |                                                                                                                                   |
|                    | MCV <80 фемтолитров                  | Анемия из-за дефицита <b>железа</b>                                                                                               |
| MCH                | Норма (26-34 пикограмм/клетка)       |                                                                                                                                   |
| MCV                | Норма (80-94 фемтолитров)            | Анемия из-за дефицита <b>ЭСП</b>                                                                                                  |
| Reticulocyte count | Выше нормы (>75 x10 <sup>4</sup> /л) | Нормальная пролиферативная активность костного мозга, анемия возможна из-за кровопотери, нутритивной недостаточности или гемолиза |
| Reticulocyte count | Ниже нормы (<25 x10 <sup>4</sup> /л) | Возможно снижение продукции эритроцитов красным костным мозгом                                                                    |

MCH = средняя концентрация гемоглобина в эритроците, MCV = средний объем одного эритроцита

1. WHO/CDC report. Assessing the iron status of populations: including literature reviews: report of World Health Organisation and Centers for Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at Population Level. 6-8 April 2004; Appendix 1; 2. National Library of Medicine, National Institute of Health, 2009; <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003648.htm>; 3. Nowrousian MR. Definition, classification and characterization of anemia in cancer, Chapter 5: pp117-148 in Recombinant Human Erythropoietin (rHEPO) in Clinical Oncology. Scientific and Clinical Aspects of Anemia in Cancer. Cancer Ed MR Nowrousian. 2nd Edition (2008), SpringerWienNewYork; 4. Mehta R. Chapter 18: Anemias: Red Blood Cell Morphology and Approach to Diagnosis. pp221 in Hematology: Clinical Principles and Application. Ed Rodak BF, Fritsman GA, Doig K. Ed.3 Published by Elsevier Health Science 2007

# КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИИ ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

- **Слабая степень анемии** представляет собой снижение концентрации Hb в диапазоне от 100 до 119 г/л
- **Анемия средней степени** – концентрация Hb от 80 до 99 г/л
- **Тяжелая анемия** – концентрация Hb ниже 80 г/л

| Классификация анемии по критериям STCAE v.5.0 |                                                                         |                         |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Степень тяжести (grade)                       | Уровень Hb (г/л)                                                        | Комментарии             |
| 1                                             | < 100 г/л                                                               | -                       |
| 2                                             | 80-100 г/л                                                              | -                       |
| 3                                             | < 80 г/л                                                                | Показана гемотрансфузия |
| 4                                             | Жизнеугрожающее состояние, необходимо срочное медицинское вмешательство | -                       |
| 5                                             | Смерть                                                                  | -                       |

# ГЕМОТРАНСФУЗИИ

Согласно приказу Министерства  
Здравоохранения Российской  
Федерации № 183н от 02.04.2013 г.,  
медицинским показанием к  
трансфузии (переливанию) донорской  
крови и эритроцитсодержащих  
компонентов при острой анемии  
вследствие массивной кровопотери  
является потеря 25 - 30% объема  
циркулирующей крови,  
сопровождающаяся снижением  
уровня гемоглобина ниже 70-80 г/л и  
гематокрита ниже 25% и  
возникновением циркуляторных  
нарушений

**При хронических анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей анемию**, и гемотрансфузии назначаются только для коррекции клинически значимых симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения Hb и не поддающихся патогенетической терапии.

## ESMO АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ:

| Показатели Hb | Рекомендации                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 – 110 г/л | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ДЖ</b> (СФ &lt; 100нг/мл)_____ В\В Железо 1000 мг</li> <li>• <b>Дефицит В12</b>_____ Вит В12 или Фолат</li> <li>• <b>Другие причины</b>_____ устранить</li> </ul>                 |
| 80 – 100 г/л  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>абсолютный ДЖ</b> (СФ &lt; 100нг/мл)_____ В\В Железо 1000 мг + ЭСП</li> <li>• <b>Функцион. ДЖ</b> (СФ = Норм.)_____ В\В Железо + ЭСП</li> <li>• <b>НЕТ ДЖ</b>_____ ЭСП</li> </ul> |
| 70-80 г\л     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гемотрансфузии и затем алгоритм (см. выше)</li> </ul>                                                                                                                                |

ЭСП=эритропоэзстимулирующие препараты, СФ = Сывороточный ферритин, ДЖ= дефицит железа, в/в - внутривенно

# ЭРИТРОПОЭЗСТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (ЭСП)

- **Когда?**
  - При ХТ: Первично коррекция ДЖ или других причин, добавление препаратов ЭСП при необходимости
- **Кому?**
  - Пациенты с симптомами анемии (при ХТ или ЛТ/ХТ) & Hb <10 г/дл
  - Пациенты без симптомов анемии с Hb <8 г/дл
- **Сколько?**
  - В случае отсутствия эффекта (увеличение Hb менее, чем на 10 г / л при исходном уровне Hb < 100 г / л) лечение ЭСП должно быть прекращено через 8 недель
- **Пациенты без ХТ?**
  - Только при подготовке к ХТ/ЛТ или уже прошедшие курс ХТ/ЛТ
- **Целевой уровень Hb ?**
  - Hb 12 г/дл без ГТ
- **Выбор ЭСП**
  - Эпоэтин - альфа (чаще вводить, но легче контролировать)
  - Эпоэтин – бета (низкая эффективность)
  - Дарбэпоэтин (продолгованное действие, но возможно бесконтрольное превышение эритроцитарной массы)
- **Осложнения**
  - Применение ЭСП повышает вероятность венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО)

# ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ЭПОЭТИНОВ

## Взрослый пациент с немиелоидными опухолями

- получающий химио/химиолучевую/химиотаргетную терапию амбулаторно или в стационаре
- получающий паллиативную химиотерапию, результатом которой не является полное выздоровление



## Особые группы для точного, ориентированного на массу тела, дозирования эпоэтинов

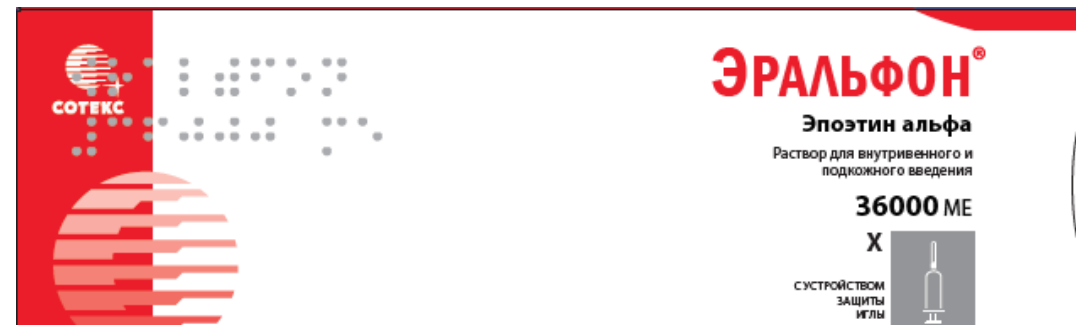
- Пациенты с атеросклерозом (в РФ в среднем ~58% населения. Старше 55 лет – у 75%)
- Пациенты с варикозным расширением вен нижних конечностей (в РФ ~30%)
- Пациенты с сахарным диабетом (в РФ 4,9 млн. человек - 3,34% населения)
- Пациентам с артериальной гипертензией в анамнезе или существующей артериальной гипертензией (повышение АД наблюдается более чем у 30% пациентов с онкологическими заболеваниями)
- Пациентам со сниженной физической активностью или длительной иммобилизацией (лежачий больной, исключая послеоперационный период)
- Пациентам, в анамнезе которых были тромбозы, тромбоэмболии (инфаркты/инсульты)



**Превышение дозировки в особой группе увеличивает риск развития побочных эффектов, недостаточная дозировка снижает эффективность терапии**



# УНИКАЛЬНЫЕ ДОЗИРОВКИ 12 000, 36 000 МЕ (ЛОНЧ)



# ЭРАЛЬФОН® 12 000 МЕ: УДОБСТВО ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ВРАЧА

- это возможность точного дозирования у пациентов средней весовой категории (70-80 кг), что обеспечивает у данного контингента:
  - целевую дозу эритропоэтина в неделю – 1 шприц п/к или в/в 3р.в неделю,
  - максимальную эффективность лечения – достижение целевого уровня Hb в течении 2 недель
  - управляемый подъём гемоглобина и высокий профиль безопасности.

**Разработка 12 000 МЕ была осуществлена специально под клиническую потребность врачей.**

Клинический пример: пациент 80кг, расчёт дозировки:  **$80 \text{ кг} \times 150 \text{ (МЕ/кг)} = 12\,000 \text{ МЕ}$** .

Таким образом, ранее требовалось введение 1 шприца/ампулы по 10 000 МЕ и, для соблюдения точности дозирования, требовалась добавка 2000 МЕ, что технически неудобно. 80 кг это средний вес пациентов в РФ.

**Эральфон 12000МЕ №3 преднаполненный шприц с устройством защиты иглы**

# ВВЕДЕНИЕ 12 000 МЕ 3 РАЗА В НЕДЕЛЮ ПОЗВОЛЯЕТ:

- **проводить терапию пациентам**
  - при впервые выявленной анемии (чаще всего амбулаторно)
  - при длительных госпитализациях (более 5 дней)
  - при амбулаторном посещении медучреждения (не реже 3 раз в неделю)
- **поддерживать стабильный уровень Hb** – максимальная/предсказуемая/управляемая эффективность терапии
- **обеспечить высокий профиль безопасности терапии**
  - минимизировать риски дозозависимых побочных эффектов - короткий период полувыведения позволяет контролировать темпы прироста Hb и не допустить неконтролируемого повышения Hb (более 10 г/л в неделю или на 20 г/л в месяц)
  - позволяет быстрее купировать дозоНЕзависимые нежелательные эффекты, н-р, аллергическую реакцию, так как не будет длительного потенцирования эффекта, как при применении препаратов с длительным периодом полувыведения



Применение Эральфона в дозировке 12 000 МЕ у пациентов со средней массой тела с клинической точки зрения, наиболее предпочтительно, так как точность дозирования позволяет добиться баланса высокой эффективности терапии и минимизации риска побочных эффектов. Данный режим терапии подходит для пациентов с впервые выявленной анемией, пациентов находящихся на длительном стационарном или амбулаторном лечении (с частым посещением медучреждения)

# ЛОНЧ 30 И 36 000 МЕ

Получено РУ – 03.08.2022

Регистрация цены ~ 11.2022

Ввод в гражданский оборот ~ 20.11.2022

30 000 МЕ

36 000 МЕ

Форма выпуска аналогичная Бинокриту  
30 000 МЕ 0,75 мл

- ✓ Уникальная дозировка Сотекс
- ✓ Дозировка 36 000 оптимальный выбор ЭСП длительного действия у пациентов средним весом 75-85 кг.  
 $450 \text{ МЕ/кг} \cdot 80 \text{ кг} = 36\,000 \text{ МЕ}$
- ✓ Включены в практические рекомендации RASSC

# ВВЕДЕНИЕ 36 000 МЕ 1 РАЗ В НЕДЕЛЮ ПОЗВОЛЯЕТ:

- **проводить терапию пациентам**
  - при кратковременных госпитализациях (менее 5 дней)
  - при амбулаторном посещении медучреждения (не чаще 1 раза в неделю)
  - при получении терапии вне медицинского учреждения (удаленное проживание) - препарат вводит пациент самостоятельно или его родственник
- **снизить болевую нагрузку на пациента**
- **снизить риски постинъекционных осложнений**
- **быть уверенным в комплаентности терапии** (комплаентность - приверженность лечению — степень следования пациентом рекомендациям, полученным от врача)



Применение Эральфона в дозировке 36 000 МЕ 1 раз в неделю оптимально у пациентов со средней массой тела, находящихся на амбулаторном лечении или при кратковременных госпитализациях. Данный режим позволяет проводить высокоэффективную терапию, с высоким профилем безопасности и комплаентности.

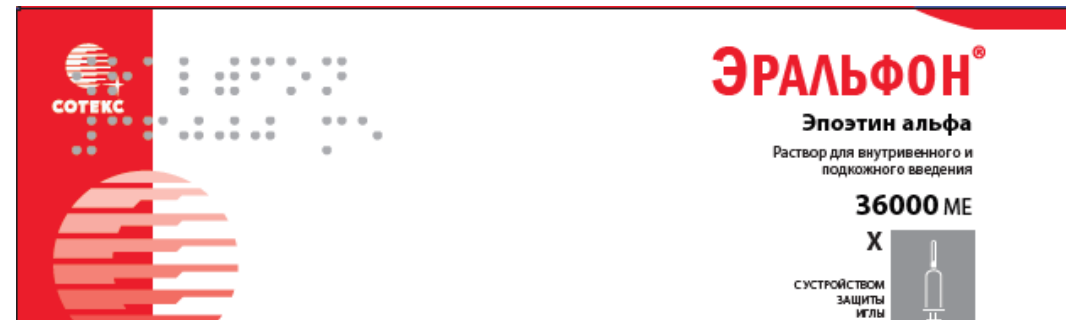


### **ЭСП короткого действия**

**Подходит пациентам у которых уровень гемоглобина 100-90 г/л**

**Пациентам у которых возможно быстрое достижение целевых показателей гемоглобина и которым может потребоваться отмена препарата или коррекция доз.**

**Пациенты, которых госпитализируют на длительное время (инъекции 1 раз 3 раза в неделю)**



### **ЭСП длительного действия**

**Подходит пациентам с выраженной анемией, у которых уровень гемоглобина ниже 85 г/л**

**Пациенты, которых госпитализируют на короткое время (введение ХТ препарата, + ЭСП)**

# МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА, ПОЛУЧАЮЩЕГО ПРЕПАРАТ РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА

| 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: <ul style="list-style-type: none"><li>• гемоглобин</li><li>• гематокрит</li><li>• ретикулоциты</li><li>• лейкоцитарная формула</li></ul> | 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                                                                                                       |

# ПАЛЛИАТИВНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ

## Паллиативная помощь

Цель: Коррекция симптомов, вызванных заболеванием при исчерпанности возможности лечения за счет:

- Оценки и лечения болевого синдрома;
- Оценки лечения физиологических нарушений;
- Психосоциальной и духовной поддержки



**Результат:**

**Улучшение качества оставшейся жизни**



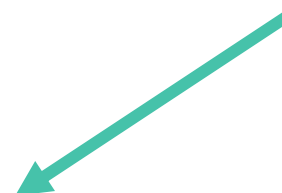
**Анемия**



Вызывает слабость, утомляемость, снижение умственной и физической работоспособности; снижение продуктивности; когнитивные расстройства



**Существенно снижает качество жизни**





# ЖЕЛЕЗО ИГРАЕТ ВАЖНУЮ РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ

- Железо является незаменимым микроэлементом для правильного функционирования организма
- Железо имеет решающее значение для:
  - кроветворения
  - негемопоэтических тканей



| Функция                                                      | Участие железа                                              |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Транспорт кислорода                                          | Компонент гемоглобина                                       |
| Запас кислорода                                              | Компонент миоглобина                                        |
| Метаболизм сердечной и скелетной мышц                        | Компонент окислительных ферментов и белков дыхательной цепи |
| Синтез и деградация белков, липидов, рибонуклеиновой кислоты | Компонент ферментов                                         |

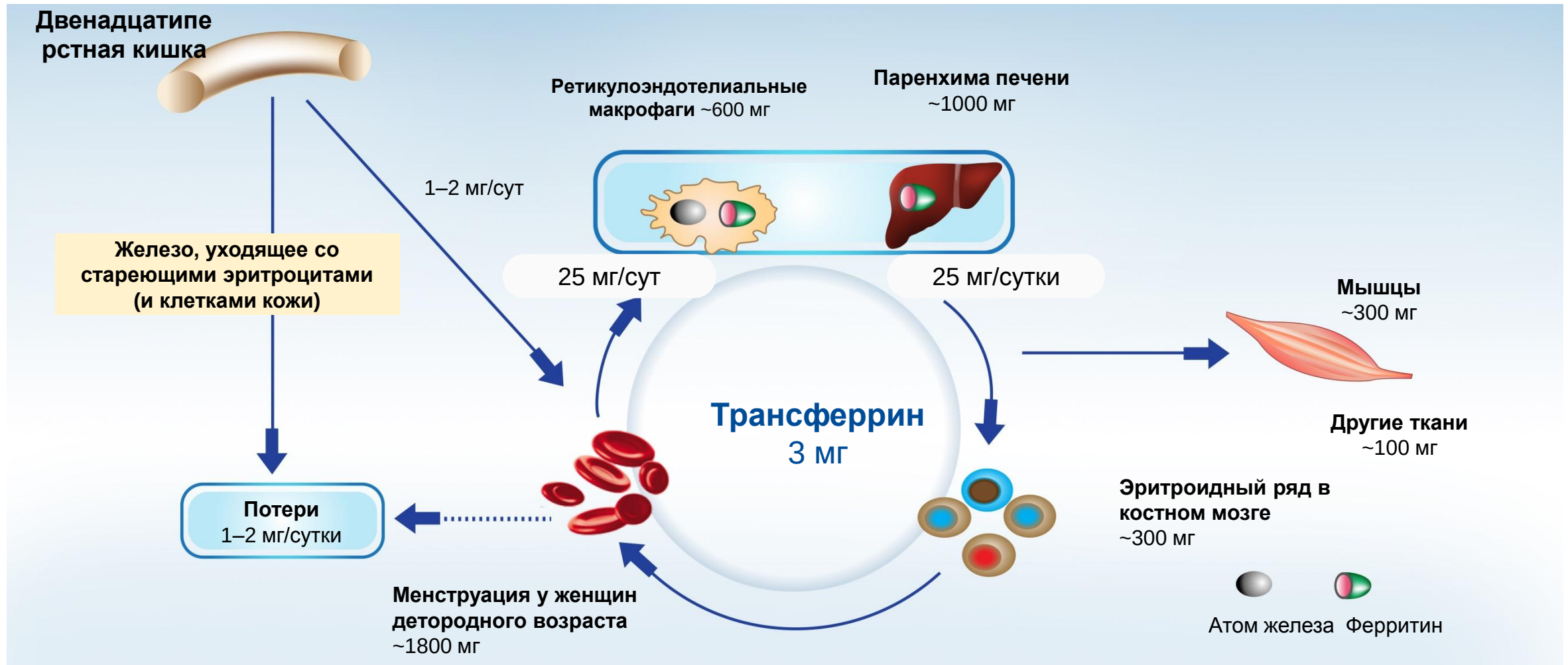
# ЕСЛИ БЫ ЖЕЛЕЗО БЫЛО В СОЦИАЛЬНЫХ СЕТЯХ



Мой статус:

«Меня легко потерять, но непросто  
получить и усвоить!»

# ПОТРЕБНОСТЬ В ЖЕЛЕЗЕ И ОБМЕН У ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА



# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА

Дефицит железа – это состояние, связанное со здоровьем, при котором доступность железа недостаточна для удовлетворения потребностей организма и которое может присутствовать с анемией или без нее



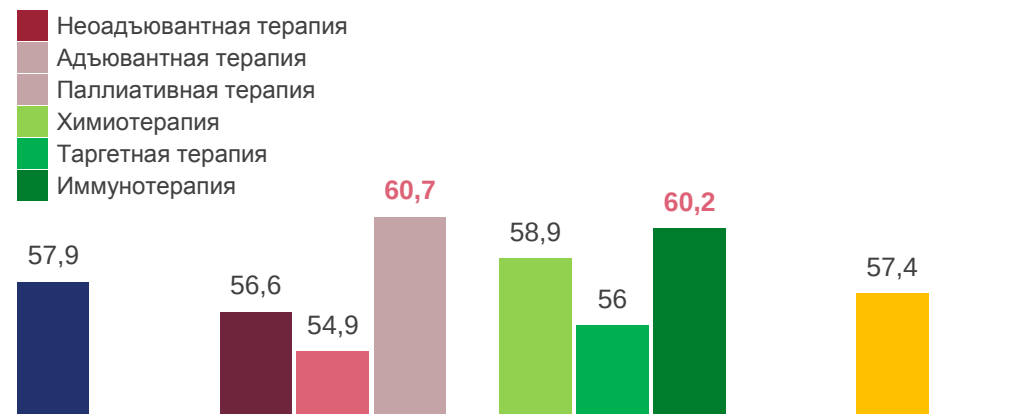
Дефицит железа  $\neq$  анемия

# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗНО

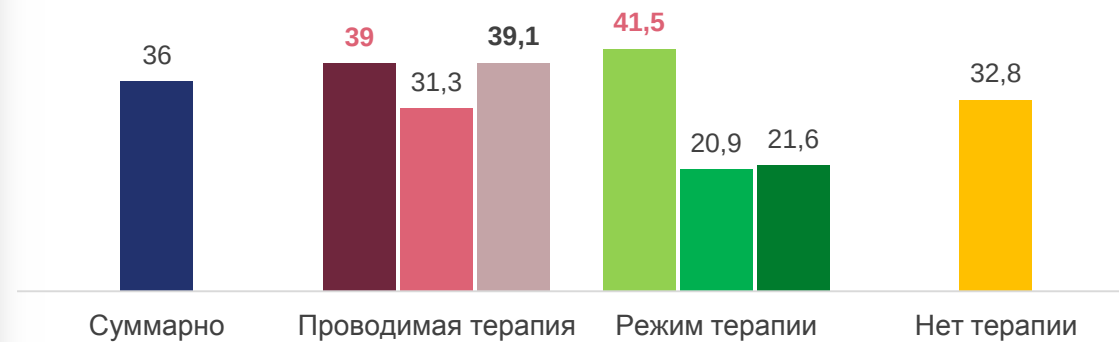
## Характеристика пациентов с раком\*

|                                        | Все пациенты<br>n=1221 |
|----------------------------------------|------------------------|
| Возраст, лет                           | 64,0 (55,0; 71,0)      |
| Мужской пол                            | 545 (44,6%)            |
| Менее 2 лет с момента диагностики рака | 695 (56,9%)            |
| Анемия                                 | 446 (36,0%)            |
| Лечение в настоящее время              | 1091 (89,4%)           |
| • Неоадьювантная терапия               | 143 (13,4%)            |
| • Адьювантная терапия                  | 300 (28,1%)            |
| • Паллиативная терапия                 | 626 (58,6%)            |
| Лучевая терапия                        | 10 (0,9%)              |
| Трансфузии препаратов эритроцитов      | 120 (9,9%)             |
| Стимуляторы эритропоэза                | 24 (2,0%)              |
| Препараты железа                       | 69 (5,8%)              |
| • Внутривенные препараты               | 49 (4,2%)              |

## Распространенность ДЖ у пациентов с раком, %



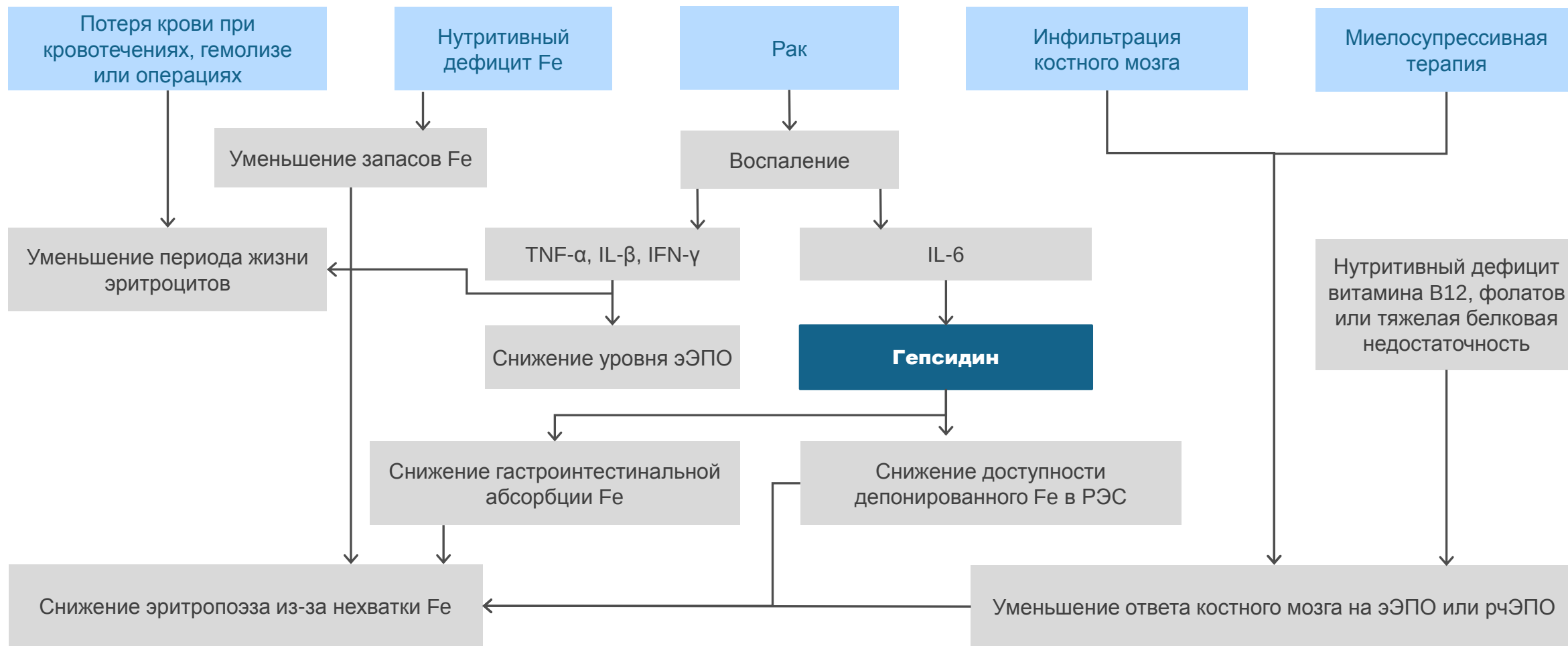
## Распространенность анемии у пациентов с раком, %



\*данные представлены в виде n (%) или медианы (межквартильный размах)

ДЖ – дефицит железа; КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СН – сердечная недостаточность  
Luporsi E, et al. BMJ Support Palliat Care. 2021;bmjpspcare-2021-002913. doi: 10.1136/bmjpspcare-2021-002913. Accessed Apr 11th, 2022

# ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ



# АНЕМИЯ ТРЕБУЕТ ЛЕЧЕНИЯ

- Подробное изложение механизмов, участвующих в патогенезе анемии, и детальное их понимание позволит врачу-клиницисту для большинства пациентов подобрать **эффективную патогенетическую терапию**
- Детальная оценка факторов, участвующих в патогенезе анемии, обусловленной опухолевым или хроническим заболеванием, позволит врачу-клиницисту строить **грамотную тактику коррекции анемического синдрома**, которая своевременно предотвратит развитие клинической симптоматики и усугубления тяжести онкологического пациента

# МЕЖДУНАРОДНЫЕ РУКОВОДСТВА ПО ЛЕЧЕНИЮ ДЖ И ЖДА У ПАЦИЕНТОВ С ЗНО



## NCCN Guidelines Version 1.2022 Management of Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia

### Оценка дефицита железа

Исследование железа:  
железо сыворотки крови,  
общая  
железосвязывающая  
способность сыворотки,  
сывороточный ферритин

### Статус железа

Абсолютный дефицит  
железа (ферритин  
<30 нг/мл, КНТЖ <20%)

Функциональный дефицит  
железа у пациентов,  
получающих ЭПО (ферритин  
30-500 нг/мл и КНТЖ <50%)

Возможный функциональный  
дефицит железа (ферритин  
>500-800 нг/мл и КНТЖ <50%)

Нет дефицита железа  
(ферритин >800 нг/мл  
или КНТЖ ≥50%)

### Алгоритм

Рассмотреть  
возможность введения  
в/в или перорального  
железа

Рассмотреть  
возможность в/в  
железа+ЭПО

Не требуется добавление препаратов железа  
или  
рассмотреть необходимость в/в препаратов железа для отдельных пациентов

В/в или пероральные препараты железа не требуются

Увеличение Hb  
через 4 недели

→ Периодическая оценка  
уровня ферритина и КНТЖ

Нет увеличения  
Hb через 4 недели

→ Смотрите алгоритм для  
функционального дефицита железа

Смотрите раздел обсуждения  
клинических примеров статуса железа



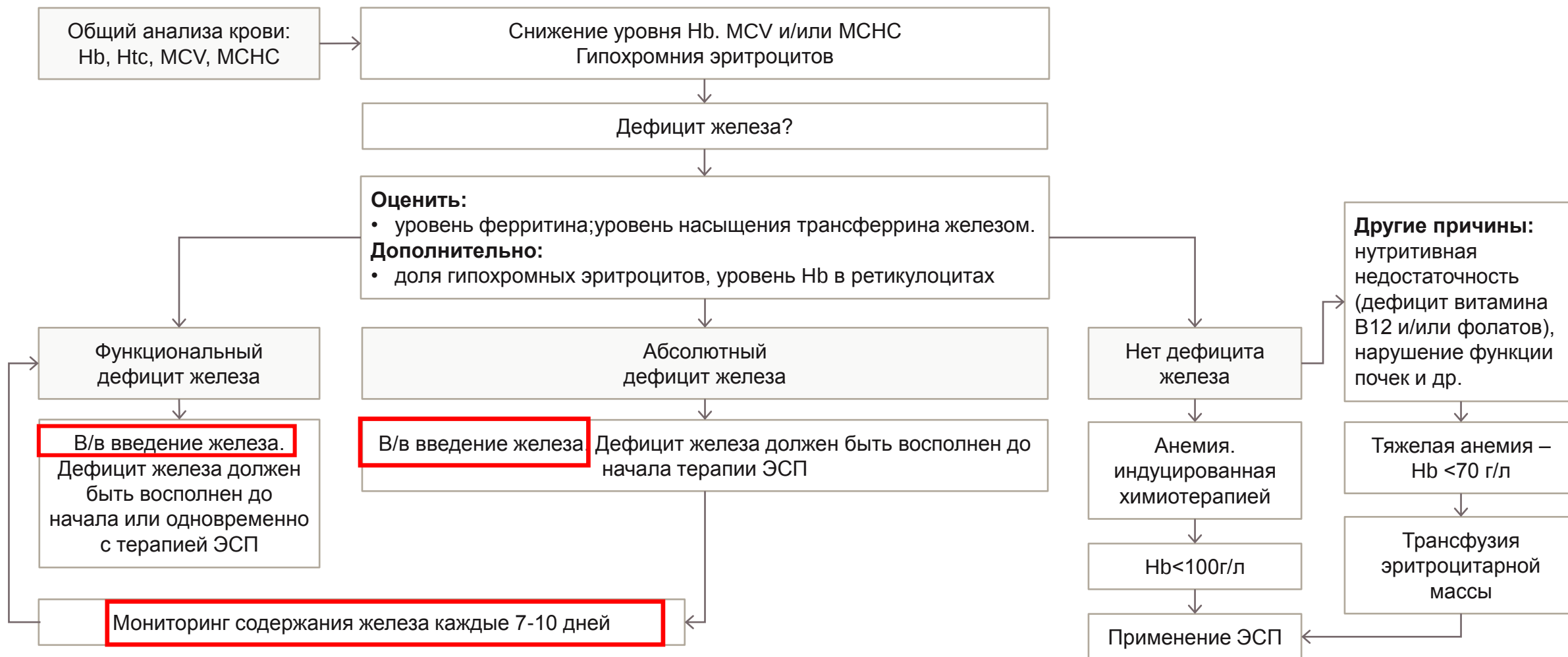
# ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Коллектив авторов: Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б., Моисеенко В.М., Поддубная И.В., Птушкин В.В.

- Предпочтительны внутривенные лекарственные формы, т. к. при приёме внутрь железо плохо всасывается
- У больных с анемией и дефицитом железа парентеральное введение препаратов железа приводит к **значительно большему повышению концентрации Hb**, чем без применения железосодержащих препаратов или при назначении препаратов железа внутрь. Поддержка препаратами железа **уменьшает также число больных, нуждающихся в трансфузиях эритроцитов**

# RUSSCO: Рекомендуемый алгоритм лечения анемии у онкологических пациентов



# ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ. ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА

## Химиотерапия

При анемии и АДЖ =  $Hb < 11$  г/дл или быстрым снижением уровня  $Hb > 2$  г/дл (при других уровнях  $Hb$ ) или Ферритине сыворотки  $< 100$  нг/мл. ФДЖ (TSAT  $< 20\%$  и Ферритин сыворотки  $> 100$  нг/мл): **монотерапия препаратами в/в железа или с применением препаратов ЭСП (не использовать препараты ЭСП без препаратов в/в железа)**

## Ферротерапия

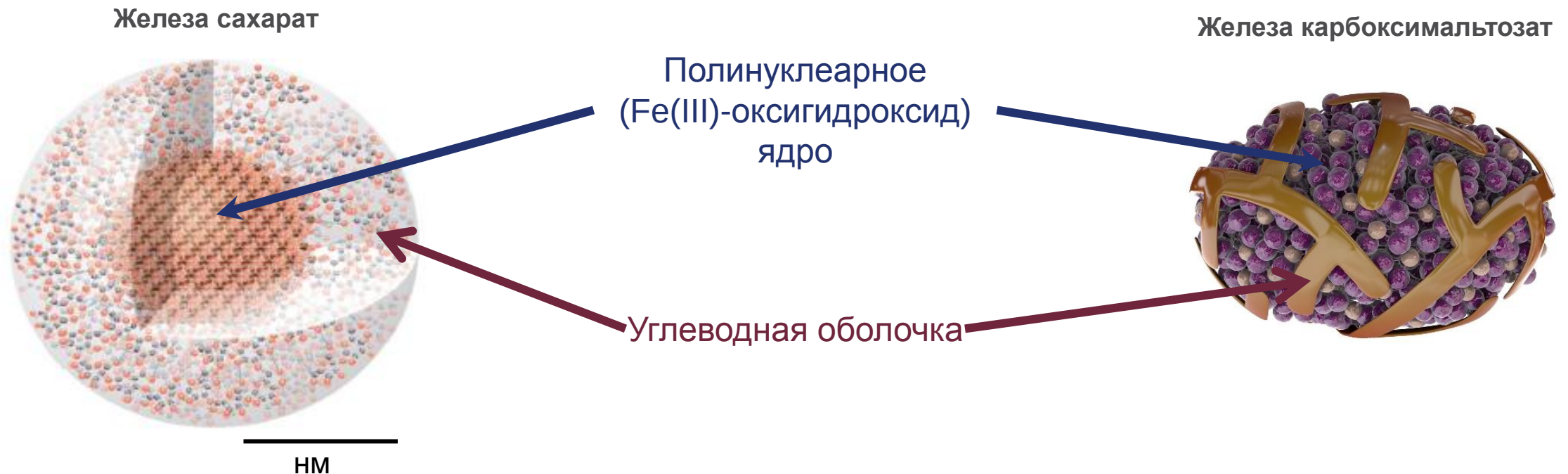
**1000 мг** при подтвержденном ФДЖ (однократно или многократно) АДЖ: применение препаратов в/в железа до полной коррекции ДЖ Поддержка препаратами железа **уменьшает также число больных, нуждающихся в трансфузиях эритроцитов.**

## Порядок введения В/В Железа

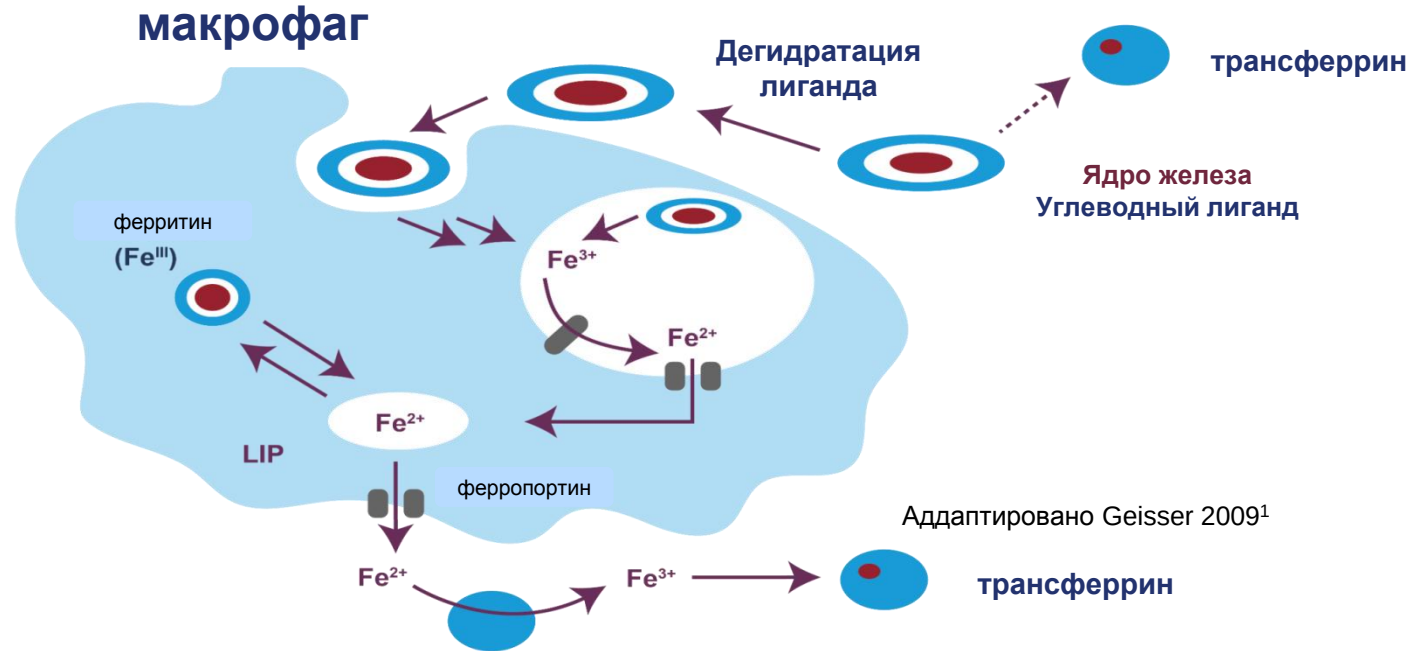
В связи с возможным взаимодействием железа и некоторых цитостатиков (антрациклины, препараты платины) необходимо **воздерживаться от введения препаратов железа в дни введения противоопухолевых препаратов.**

# ЧТО ТАКОЕ ПРЕПАРАТЫ В/В ЖЕЛЕЗА?

Коллоидные суспензии железо-углеводных комплексов, состоящие из полинуклеарного железного ядра, окруженного и стабилизированного углеводной оболочкой<sup>1,2</sup>



# СТАБИЛЬНОСТЬ УГЛЕВОДНОЙ ОБОЛОЧКИ: БИОДОСТУПНОСТЬ ЖЕЛЕЗА



## Слабый железо-углеводный комплекс (железа сахарат)<sup>2, 3</sup>

Углеводная оболочка в значительной степени диссоциирует от железного ядра в плазме

## Стабильный железо-углеводный комплекс (железа карбоксимальтозат)<sup>2,3</sup>

Углеводная оболочка частично разлагается в плазме под действием α-амилазы

## Сильный железо-углеводный комплекс (низкомолекулярные декстраны железа)<sup>2</sup>

Углеводная оболочка не подвергается деградации в плазме

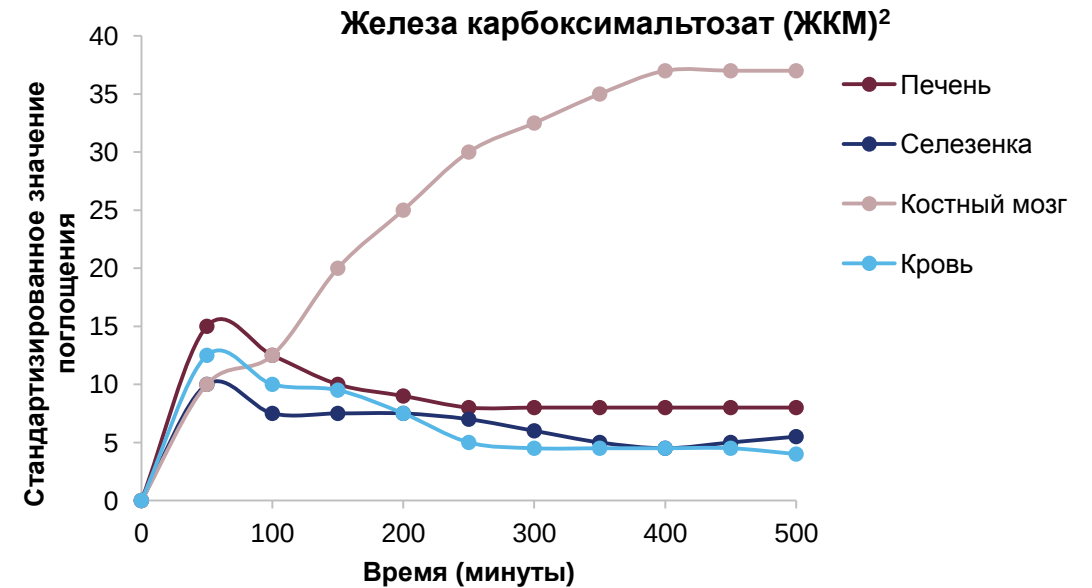
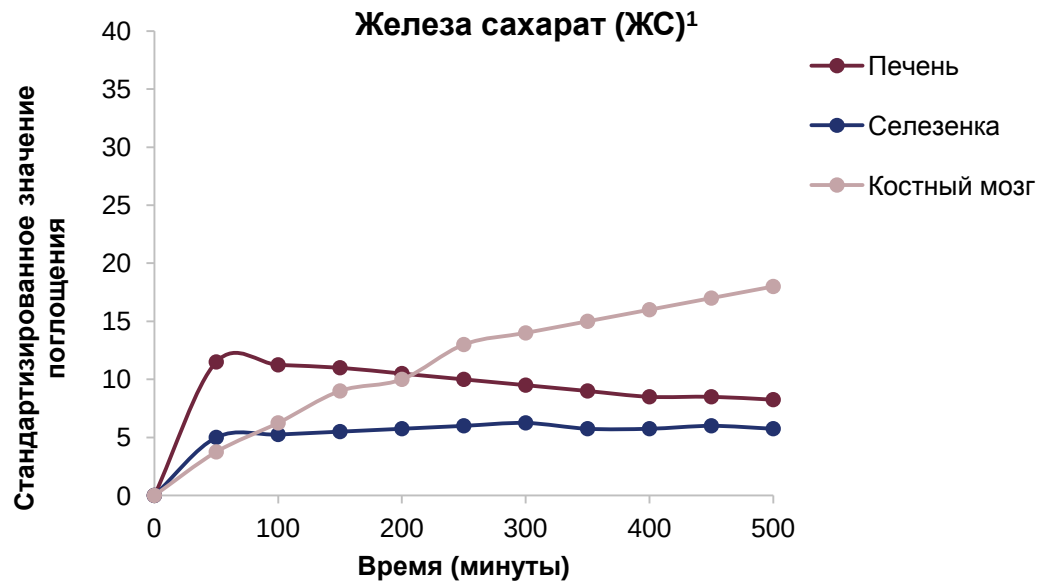
LIP – пул нестабильного железа

1. Geisser P. Port J Nephrol Hypert 2009; 23:11–16 2. Koskenkorva-Frank TS et al. Free Radic Biol Med 2013; 65:1174–1194;

3. Geisser P & Burckhardt S. Pharmaceutics 2011;3:12–33.

# ФАРМАКОКИНЕТИКА ПРЕПАРАТОВ В/В ЖЕЛЕЗА: РАЗЛИЧНЫЕ ПРОФИЛИ ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ

- Кинетика распределения и биодоступность железа у ЖС и ЖКМ различны<sup>1,2</sup>
- ЖКМ показывает гораздо более быстрое и значимое поглощение железа костным мозгом по сравнению с печенью и селезенкой в сравнении со схемой поглощения комплекса ЖС<sup>1,2</sup>



ЖКМ, железа карбоксимальтозат; ЖС, железа сахарат

1. Beshara et al. *Br J Haematol.* 1999; 104: 296-302;

2. Beshara et al. *Br J Haematol.* 2003 ;120: 853-859.

# В ЖКМ УЧТЕНЫ ОГРАНИЧЕНИЯ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

- ▶ ЖКМ – уникальный и стабильный недекстранный высокодозный препарат железа для внутривенного введения<sup>1</sup>
- ▶ До 90% введенного железа поступает в созревающие эритроциты в течение 6-9 дней<sup>\*1,2</sup>
- ▶ Стабильная оболочка предотвращает выделение свободного (токсичного) железа<sup>3,4</sup>
- ▶ Возможность ввести единовременно до 1000 мг железа<sup>5</sup>



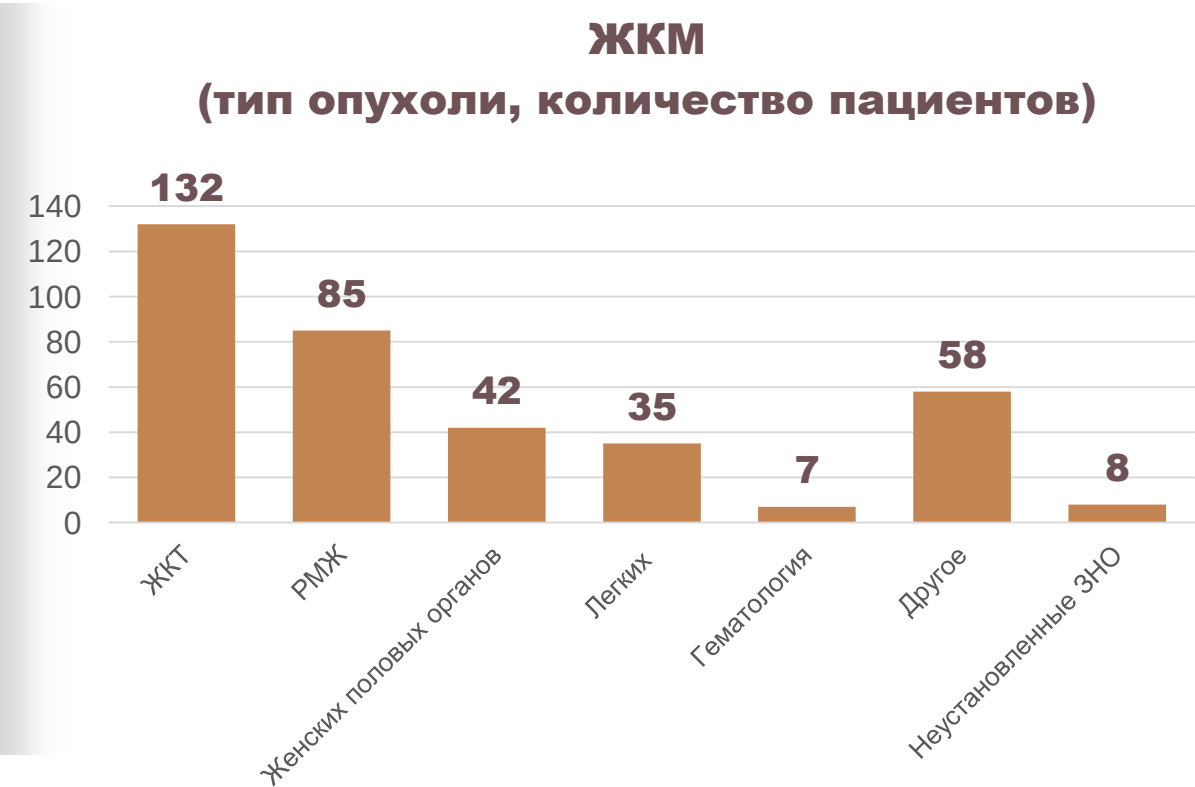
\*у пациентов с дефицитом железа и железодефицитной анемией

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЖКМ ампулы, раствор для внутривенного введения 50 мг/мл). ЛСП-008848/10\_12.10.2020; 2. Beshara S, et al. Br J Haematol. 2003;120:853-859; 3. Neiser S, et al. Biometals. 2015;28:615-635; 4. Jahn MR, et al. Eur J Pharm Biopharm. 2011;78:480-491; 5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЖКМ ампулы, раствор для внутривенного введения 50 мг/мл). ЛСП-008848/10\_12.10.2020

# ЖЕЛЕЗА КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТ ОБЛАДАЕТ ВЫСОКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И ХОРОШЕЙ ПЕРЕНОСИМОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ С ЗНО

Обсервационное проспективное исследование пациентов с солидными опухолями и гематологическими злокачественными новообразованиями

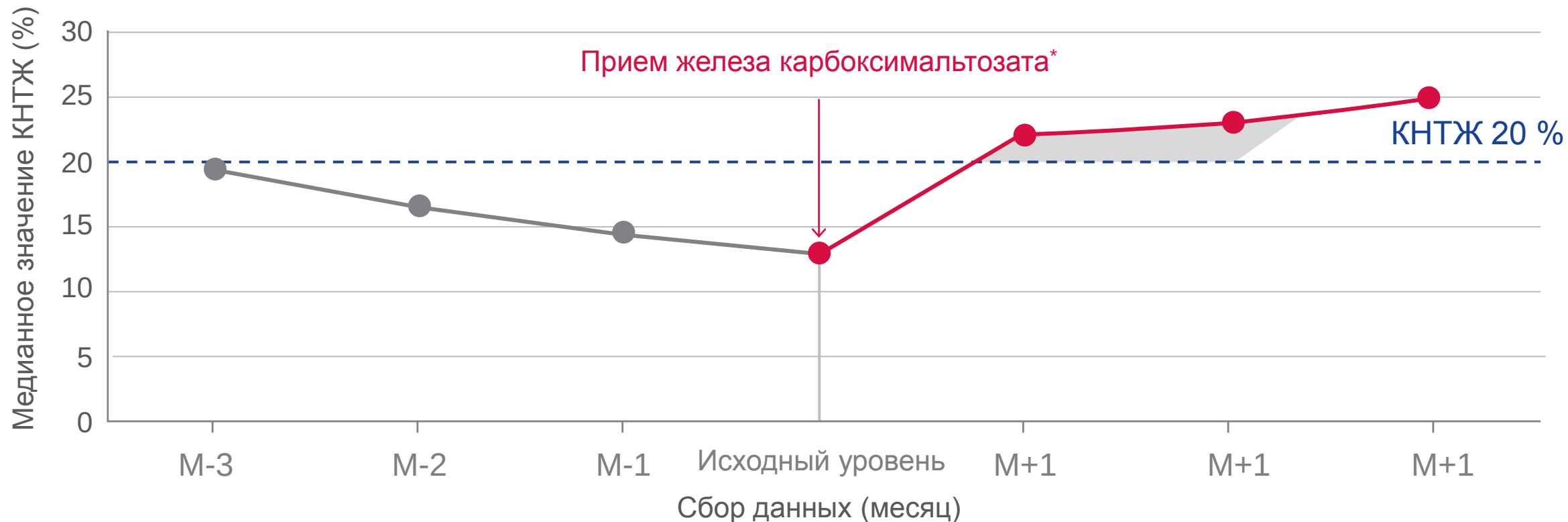
| Характеристика пациентов (n=367)                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Критерии включения:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>■ возраст ≥18 лет</li><li>■ солидная злокачественная опухоль или гематологическое злокачественное новообразование</li></ul> | <b>Критерии исключения:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>■ пациенты, получающие исследуемую терапию анемии/ активно включенные в другое исследование анемии/ не завершившие такое исследование по крайней мере за 30 дней</li></ul> |
| Терапия ЖДА – ЖКМ однократно в/в (69,2%) и без дополнительных стимуляторов эритропоэза (ЭСП, 64,3 %). Средняя общая доза железа составила 1000 мг на пациента                                |                                                                                                                                                                                                                                              |



М = месяц; КНТЖ = коэффициент насыщения трансферрина железом  
Toledano A, Luporsi E, Morere JF, Scotte F, Laribi K, et al.: Clinical use of ferric carboxymaltose in patients with solid tumours or haematological malignancies in France. Support Care Cancer 24, 67-75, 2016.



# ЖЕЛЕЗА КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТ - БЫСТРОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ГОМЕОСТАЗА ЖЕЛЕЗА



**Быстрое обеспечение функциональным железом  
с помощью перпарата железа карбоксимальтозат**

M = месяц; КНТЖ = коэффициент насыщения трансферрина железом

\* Проспективное наблюдательное исследование с участием 367 пациентов, получавших железа карбоксимальтозат. Все пациенты получали железа карбоксимальтозат, 64,3% в качестве исключительной терапии анемии. Пациенты, у которых определение КНТЖ имелось в соответствующий момент измерения.

Toledano A, Luporsi E, Morere JF, Scotte F, Laribi K, et al.: Clinical use of ferric carboxymaltose in patients with solid tumours or haematological malignancies in France. Support Care Cancer 24, 67-75, 2016.

# ПРЕИМУЩЕСТВА ЖЕЛЕЗА КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТА У ПАЦИЕНТОВ С ЗНО

**Результаты обсервационного исследования подтверждают эффективность и хорошую переносимость ЖКМ при применении в реальной клинической практике в качестве монотерапии ЖДА или в сочетании с ЭСП:**

- ЖКМ снижает необходимость гемотрансфузий
- ЖКМ повышает уровень Hb (до  $\geq 11$  г/дл) и КНТЖ ( $>20\%$ ) в течение 1 месяца после начала лечения
- Повышение Hb не зависит от его исходного уровня, а средний уровень гемоглобина остается стабильным между 11 и 12 г/дл.
- Пациенты, получающие ЭСП, имеют более низкие исходные уровни Hb. Более раннее начало терапии ЖДА с помощью ЖКМ в этой подгруппе помогает избежать необходимости в дополнительном и дорогостоящем лечении ЭСП
- ЖКМ хорошо переносится (средняя доза – 1 000 мг железа)

# СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ ЖЕЛЕЗА ФЕРИНЖЕКТА®

Карбоксимальтозат железа (50 мг/мл):

одной инфузией/инъекцией можно ввести до 1000 мг элементарного железа в течение 15 мин., введения тест-дозы не требуется



100 мг железа / 2 мл флакон  
500 мг железа/ 10 мл флакон

Определение потребности в железе с учетом уровня Hb и массы тела:

| Hb (г/л)      | Масса тела от 35 кг до <70 кг | Масса тела >70 кг |
|---------------|-------------------------------|-------------------|
| <100          | 1500 мг железа                | 2000 мг железа    |
| от 100 до 140 | 1000 мг железа                | 1500 мг железа    |
| ≥140          | 500 мг железа                 | 500 мг железа     |

Режим дозирования препарата Феринжект® при в/в инфузии

| Феринжект®  | Доза                    | Количество стерильного 0,9% раствора натрия хлорида для инъекции <sup>1</sup> | Минимальное время введения |
|-------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| > 2 - 4 мл  | От 100 до 200 мг железа | 50 мл                                                                         | -                          |
| 4 - 10 мл   | >200 до 500 мг железа   | 100 мл                                                                        | 6 минут                    |
| >10 - 20 мл | >500 до 1000 мг железа  | 250 мл                                                                        | 15 минут                   |

При разовом введении препарата Феринжект® не должны превышать следующие уровни:

- 15 мг железа/кг массы тела (при в/в инъекции) или 20 мг железа/кг массы тела (при в/в инфузии);
- 1000 мг железа (20 мл препарата Феринжект®).

**Максимальная рекомендуемая суммарная доза препарата Феринжект® составляет 1000 мг железа в неделю**

1. Наведите камеру вашего телефона на QR-код справа

2. Пройдите по нему на сайт **[www.irondose.com](http://www.irondose.com)**

3. Ответьте на «секретный» вопрос»

*подсказка: верный ответ – IV группа 😊*

4. Сохраните сайт как иконку на экран своего телефона



 Непосредственно перед инфузионным введением препарат необходимо развести стерильным 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций

Пожалуйста, выберите планируемую дату первой инфузии:

**Вся информация о дозировании, разведении, режиме введения и дате контрольного исследования**

|           | Дата                                                                                          | Доза карбоксимальтозат железа | Количество стерильного 0,9% раствора натрия <sup>1</sup> | Минималы введения |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------|
| 1 инфузия | 26/09/2022  | 1000 мг / 20 мл               | 250 мл                                                   | 15 минут          |
| 2 инфузия | 03/10/2022                                                                                    | 500 мг / 10 мл                | 100 мл                                                   | 6 минут           |

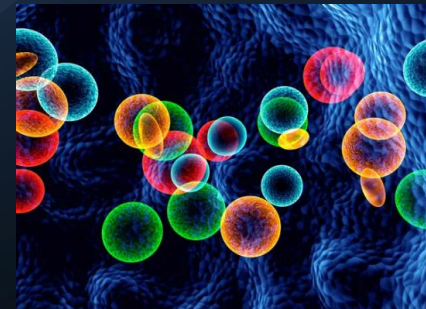
Контроль уровня Hb **31/10/2022**

# Выводы



- Анемия нарушает качество жизни онкологических пациентов
- Анемия и дефицит железа негативно влияют на течение заболевания и его прогноз
- Анемия и дефицит железа снижают эффективность терапии, включая современное противоопухолевое лечение (лучевая терапия, иммунотерапия, таргетная терапия)
- Альтернативным гемотрансфузиям методом коррекции АЗН является назначение ЭСП в монотерапии или в комбинации с препаратами железа
- Железодефицитные состояния требуют обязательного лечения
- Фармакокинетика препаратов в/в железа различна и оказывает влияние на их эффективность и переносимость
- Эффективность и безопасность карбоксимальтозата железа подтверждена в различных терапевтических областях

# **СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**



Благодарим за помощь в подготовке доклада специалистов  
компаний CSL Vifor и Сотекс

Ульяновск  
20.10.2023 г.