A microscopic view of numerous red blood cells, appearing as bright red, biconcave discs against a lighter red background. The cells are scattered across the frame, with some in sharp focus and others blurred in the foreground and background.

АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Сологуб И.А., Стехина К.В.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) определяется как снижение концентрации гемоглобина (Hb) ниже нормального значения, обусловленное как наличием самой опухоли, так и ее лечением.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИИ

ПО СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ (National Cancer Institute (США), 2010 г.)

- I (Легкая) – 119-100 г/л**
- II (Среднетяжелая) – 99-80 г/л**
- III (Тяжелая) – 79-65 г/л**
- IV (Угрожающая жизни) - <65 г/л**

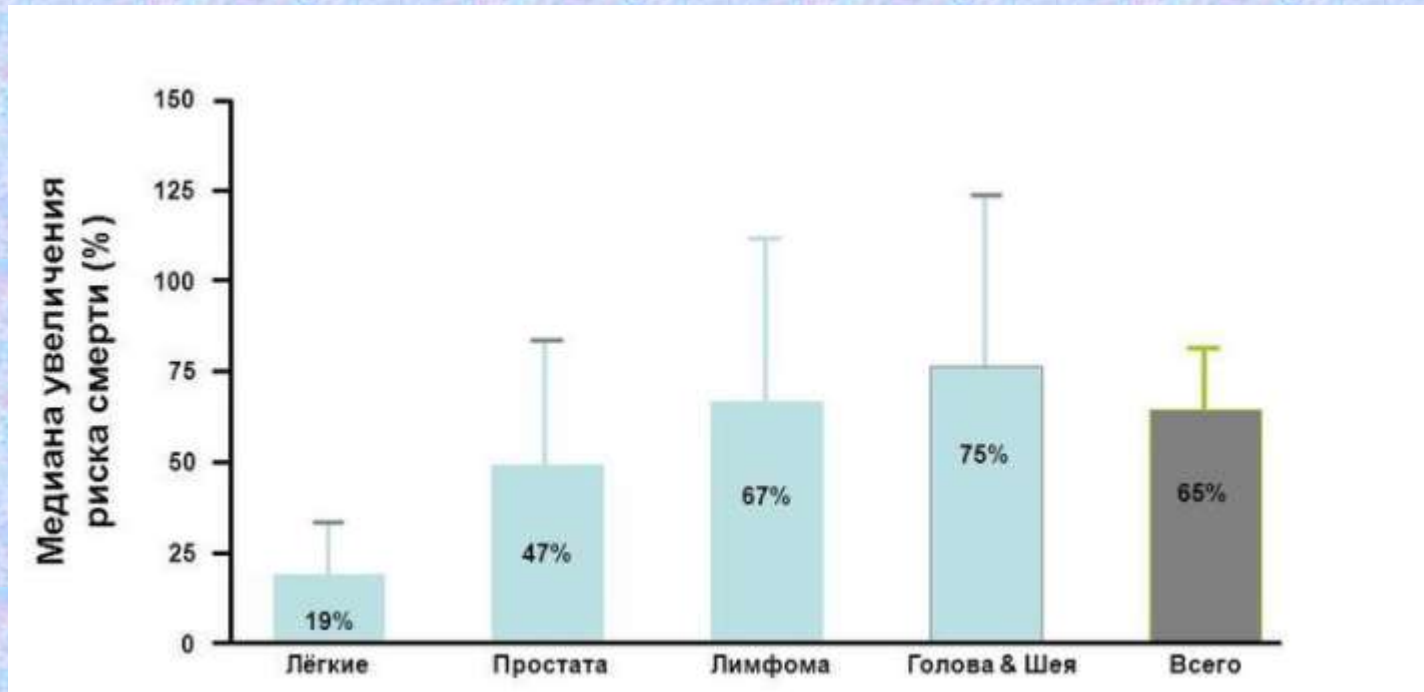
ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ:



МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ У ОНКОБОЛЬНЫХ

- Кровотечение (острое и хроническое).
- Хронические воспалительные процессы.
- Снижение продукции эритроцитов вследствие низкого уровня эритропоэтина (патология или опухолевое поражение печени и почек, а также продукция TNF- α , IL-1,6 и IFN- γ).
- Нарушение метаболизма железа вследствие продукции опухолью цитокинов .
- Следствие ранее проведенного лечения (оперативное лечение, лучевая- /химиотерапия).
- Инфильтрация опухолью костного мозга.

АНЕМИЯ СНИЖАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ!!!



СИСТЕМНЫЙ ОБЗОР 60 ИССЛЕДОВАНИЙ (Caro et al. *Cancer* 2010;91:2014-2021)

МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ

- ТРАНСФУЗИИ ЭРИТРОЦИТАРНОЙ МАССЫ
- ВИТАМИНЫ И ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА
- СТИМУЛЯЦИЯ ЭРИТРОПОЭЗА

ГЕМОТРАНСФУЗИИ

- Показаны при снижении гемоглобина менее 70 г/л
- Основное преимущество перед другими методами - быстрое повышение уровня гемоглобина и гематокрита.
- Относительно невысокая стоимость.

Онкологические больные с анемией (National Comprehensive Cancer Network 2016 г.) :

- бессимптомная анемия, не сопровождающаяся серьезными сопутствующими заболеваниями.
- бессимптомная анемия, в сочетании с серьезными сопутствующими заболеваниями (застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хронические заболевания легких) или ассоциирующаяся с высоким риском (прогрессирующее снижение уровня гемоглобина после интенсивной химиотерапии или лучевой терапии).
- анемия, сопровождающаяся клиническими симптомами (стойкая тахикардия, одышка, боль в груди, головокружение, обмороки, выраженная утомляемость), которые ограничивают трудоспособность или повседневную активность.

Осложнения при гемотрансфузиях:

- Гемотрансфузионные реакции (пирогенные, аллергические, анафилактические)
- Гемотрансфузионный шок
- Осложнения при несовместимости по группе крови и Rh фактору
- Синдром массивных гемотрансфузий
- Цитратная интоксикация
- Калиевая интоксикация
- Осложнения инфекционного характера
- Перегрузка железом

**Гемотрансфузии быстро повышают
уровень гемоглобина, но не
устраняют основную причину
анемии и не целесообразны для
лечения хронической анемии у
больных злокачественными
новообразованиями!**

ЦЕЛИ НАЗНАЧЕНИЯ

эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП):

- Повышение концентрации гемоглобина до целевых значений и ее поддержание.
- Снижение потребности в гемотрансфузиях.
- Улучшение качества жизни пациентов.

Эритропоэз-стимулирующие препараты (ЭСП):

- эритропоэтин альфа и бета
- препараты пролонгированного действия – дарбэпоэтин альфа и метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (активатор рецепторов эритропоэтина)

Назначение ЭСП показано:

- больным с умеренной анемией (концентрация Hb менее 100 г / л), получающих химиотерапию, при наличии симптомов анемии или для предотвращения дальнейшего снижения концентрации гемоглобина
- больным с быстро снижающейся концентрацией гемоглобина вследствие химиотерапии
- У больных, не получающих химиотерапию, применение ЭСП считается нецелесообразным!!!

Дозы и модификация доз ЭСП у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию (рекомендации RUSSCO по лечению анемии у онкологических больных 2016 г.)

	ЭПО альфа*	ЭПО бета*	ЭПО тета*	Дарбэпоэтин альфа*
Начальная доза	150 МЕ/кг × 3 р./нед. 12000 МЕ × 3 р./нед. 40000 МЕ × 1 р./нед.	30000 МЕ × 1 р./нед.	20000 МЕ × 1 р./нед.	2,25 мкг/кг × 1 р./нед. 500 мкг × 1 р./3 нед.
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина**	25–50% дозы			
Остановка в назначении	Нв более 130 г/л – остановка до уровня менее 120 г/л			
Отмена препарата	После окончания химиотерапии или если нет ответа после 8 нед. лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях)			

* Все эритропоэтины вводятся подкожно.

** Достижение уровня гемоглобина 120 г/л или увеличение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л за 2 недели.

Побочные эффекты ЭСП

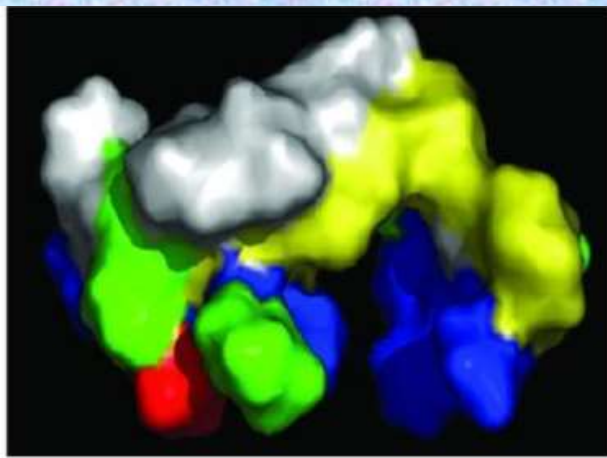
- Венозные тромбозы/тромбоэмболии
- Гриппоподобная симптоматика (в начале лечения)
- Аллергические реакции
- Дозозависимое повышение АД, ухудшение течения артериальной гипертензии (чаще всего у пациентов с ХПН).
- Местные реакции: гиперемия, жжение, слабая или умеренная болезненность в месте введения.

- До назначения ЭСП необходимо выявить и провести коррекцию других причин анемии (кровотечение, дефицит железа и витаминов (В12, фолиевая кислота), гемолиз и т.д).
- При назначении ЭСП оценивать наличие индивидуальных факторов риска развития тромботических осложнений.

Причины неэффективности терапии ЭСП:

- Многофакторная природа анемии
- Имеющийся дефицит железа
- Стимуляция ЭПО рецепторов опухоли (прогрессия) и эндотелия (неоангиогенез, прогрессия)

ГЕПСИДИН – РЕГУЛЯТОР ГОМЕОСТАЗА ЖЕЛЕЗА

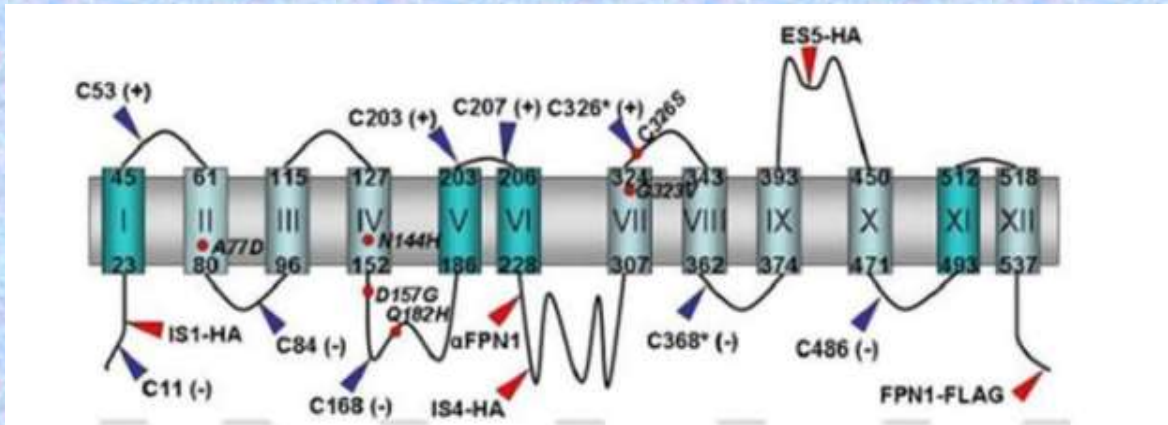


Полипептид, содержащий 25 аминокислотных остатков и 4 дисульфидные связи, богат цистеином.

Снижает содержание железа в плазме 2 путями:

1. Снижает всасывание железа энтероцитами кишечника.
2. Блокирует железо в макрофагах, снижая реутилизацию.

Ферропортин



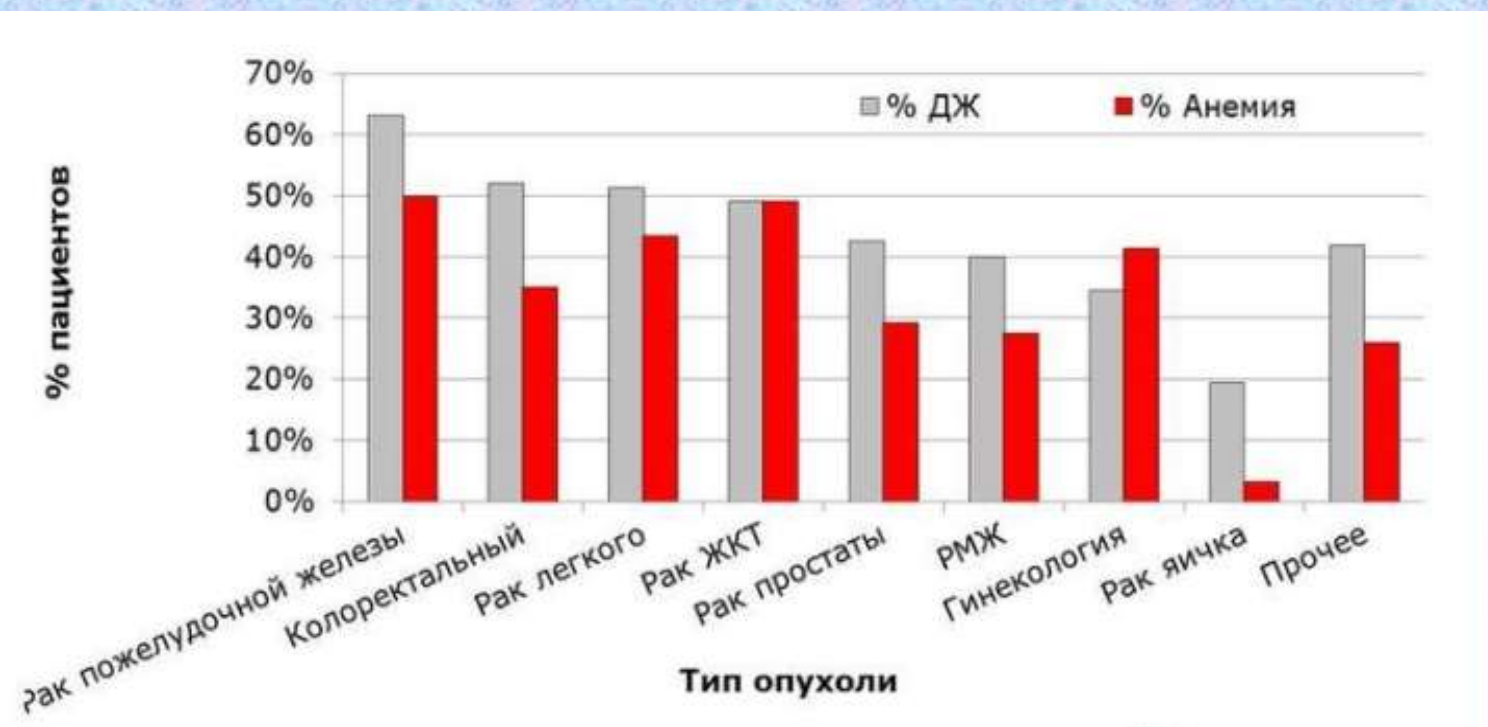
- Единственный клеточный экспортер железа у позвоночных животных.
- Обнаружен в 12-перстной кишке, гепатоцитах, макрофагах, плаценте.

Влияние гепцидина на обмен железа



Высокая частота дефицита железа у онкологических больных!!!

Из 1053 больных с солидными новообразованиями (48% с метастазами): 46% больных имели дефицит железа и 33% имели анемию



Adapted from Ludwig H et al.
Haematologica 2016;96:abstract 982

Типы дефицита железа

- Абсолютный дефицит: снижение/отсутствие запасов Fe в печени (низкий уровень ферритина)
- Функциональный дефицит: недостаточная мобилизация Fe из депо (низкая степень насыщения трансферрина)

Алгоритм диагностики дефицита железа (рекомендации RUSSCO по лечению анемии у онкологических больных 2016 г.)



ВЕДУЩИЕ ЭКСПЕРТНЫЕ КОМИССИИ ESMO, NCCN, EORTC

- РЕКОМЕНДУЮТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ ЖЕЛЕЗА ПРИ АБСОЛЮТНОМ И ФУНКЦИОНАЛЬНОМ ДЕФИЦИТЕ ЖЕЛЕЗА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
- ПЕРОРАЛЬНЫЕ ФОРМЫ НЕ РЕКОМЕНДУЮТСЯ, Т.К. ВСАСЫВАНИЕ ИЗ КИШЕЧНИКА БЛОКИРОВАНО
- ВНУТРИМЫШЕЧНОЕ ВЕДЕНИЕ ПРИВОДИТ К НАКОПЛЕНИЮ ЖЕЛЕЗА В РЕТИКУЛО-ГИСТИОЦИТИРНОЙ СИСТЕМЕ В ВИДЕ ГЕМОСИДЕРИНА, КОТОРЫЙ **ОЧЕНЬ МЕДЛЕННО** ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ДЛЯ ГЕМОПОЭЗА

Рекомендуемые дозы и кратность назначения препаратов железа при внутривенном пути введения (рекомендации RUSSCO по лечению анемии у онкологических больных 2016 г.)

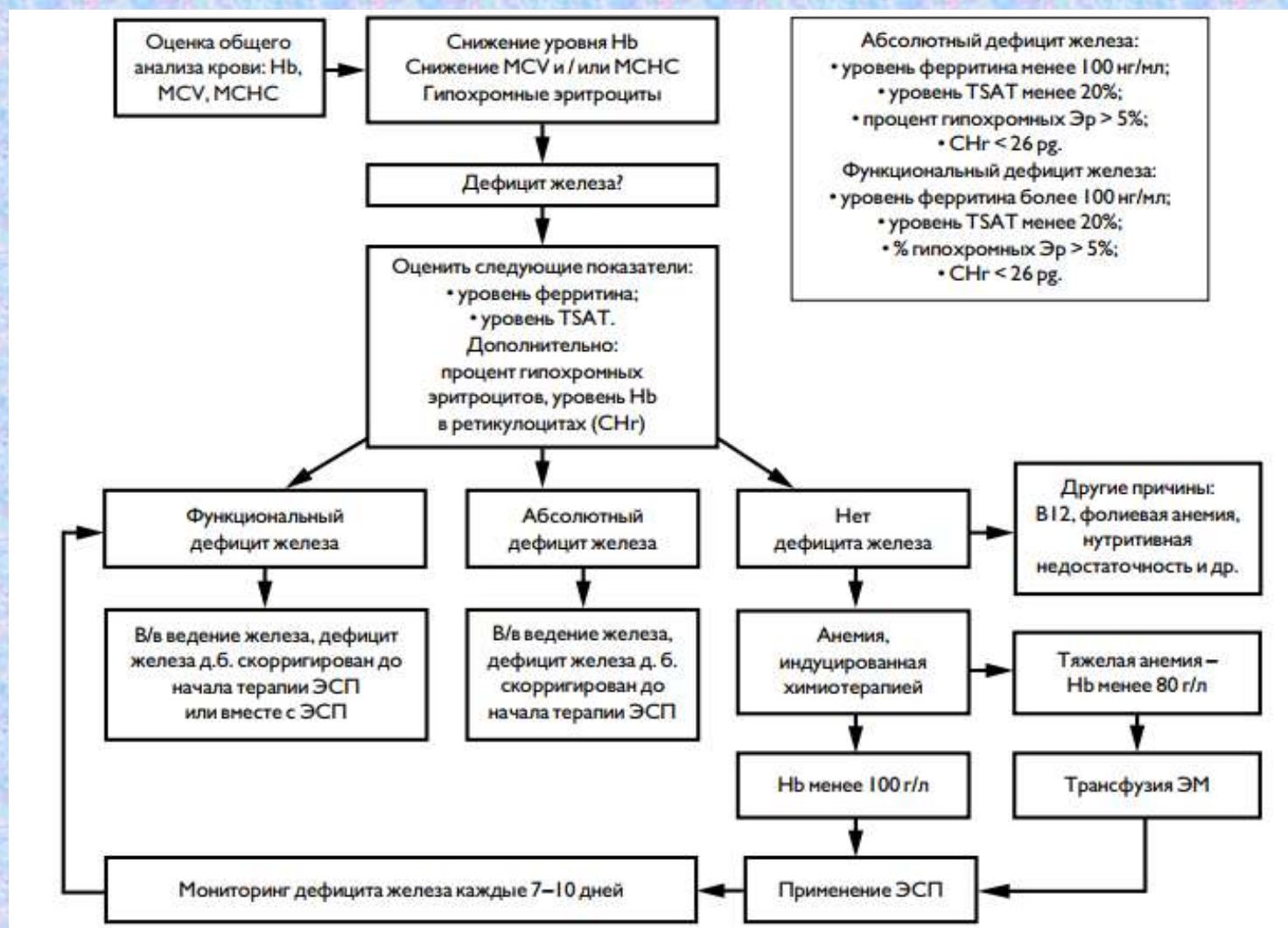
Железа III гидроксид сахарозный комплекс¹	Железа карбоксимальтозат¹
Внутривенно, струйно или капельно, при строгом соблюдении скорости введения препарата.	Внутривенно, струйно или капельно.
Струйное введение 200 мг железа 3 раза в неделю. Капельное введение 7 мг железа/кг массы тела, в однократной дозе не более 500 мг железа. Минимальное время введения – 3,5 часа.	Струйное введение 200 мг железа 3 раза в неделю. Капельное введение 20 мл максимального железа/кг массы тела в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа. Минимальное время введения – 15 минут.
Необходимость введения тест-дозы:	
Да	Нет
В/в инъекция 20 мг для взрослых и детей с весом более 14 кг, для детей весом менее 14 кг тест-доза – 1,5 мг/кг в течение 1–2 минут (ожидание 15 мин, при отсутствии НЯ возможно полное введение дозы с рекомендованной скоростью)	

**Рекомендуемые дозы и кратность
назначения препаратов железа при
внутривенном пути введения
(рекомендации RUSSCO по лечению анемии у
онкологических больных 2016 г.)**

Препарат	Железа III гидроксид декстран¹
	Внутривенные капельные инфузии Внутривенные инъекции
Способ применения	Внутривенная инъекция 100–200 мг 2–3 раза в неделю в зависимости от содержания гемоглобина. Внутривенная капельная инфузия 20 мг железа/кг массы тела. Если общая необходимая доза превышает максимум допустимой суточной дозы, введение должно проводиться в несколько приемов. Минимальное время введения – 4–6 часов.
Необходимость введения тест-дозы	Да 25 мг или 0,5 мл препарата вводится медленной в/в инъекцией в течение 1–2 минут. При отсутствии нежелательных реакций в течение 15 минут можно продолжить введение оставшейся дозы препарата.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

(Клинические рекомендации по лечению анемии у больных злокачественными новообразованиями 2014 г.(ассоциация онкологов России))



ВЫВОДЫ:

- Анемия - частое осложнение течения опухолевого заболевания и проводимого лечения.
- Анемия существенно ухудшает качество жизни онкологических больных и переносимость физической нагрузки
- Анемия способствует повышению агрессивности опухоли
- Современные методы коррекции анемии не идеальны: трансфузии могут сокращать выживаемость, а ЭСП повышают риск тромбозов и не безопасны у больных, не получающих химиотерапию
- Препараты железа для перорального приема мало эффективны в онкологии из за «блокады железа»
- Внутривенные препараты железа повышают эффективность ЭСП и могут быть эффективны в монотерапии

A microscopic view of numerous red blood cells, appearing as biconcave discs, scattered across the frame. The cells are rendered in various shades of red and pink, with some showing a distinct central indentation. The background is a soft, out-of-focus light pink, creating a sense of depth and movement.

***БЛАГОДАРИМ ЗА
ВНИМАНИЕ!!!***