

**САТЕЛЛИТНЫЙ СИМПОЗИУМ КОМПАНИИ ВИФОР ФАРМА
«МЕНЕДЖМЕНТ КРОВИ ПАЦИЕНТА В ОНКОЛОГИИ» (М. Аапро,
Снеговой А.В., Федорова Т.А.)**

**Лечение анемии и дефицита железа у онкологических
пациентов - международные аспекты (М. Аапро,
Швейцария)**

Актуальность проблемы

Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet, 2016; 388(10053):1545-1602

В 2015 г. было зарегистрировано 2,36 млрд случаев анемии, из них ЖДА - 1,46 млрд.

Muñoz M et al. 'Fit to fly': overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients. Br J Anaesth, 2015; 115(1):15-24

У пациентов, нуждающихся в обширном оперативном вмешательстве, распространенность анемии достигает 75%.

Ludwig H 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(15):2293-306

онкологических пациентов с различной локализацией ЗНО, наиболее часто анемия встречается в случае лейкемии (53%), рака легких (48%), лимфомы/миеломы (47%).

Лечение анемии и дефицита железа (ДЖ) у онкологических пациентов

Crawford J et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. Cancer, 2002; 95(4):888-95

У онкопациентов с анемией на фоне ХТ, получающих терапию эпоэтином альфа, выявлена прямая зависимость между ↑ уровня гемоглобина и ↑ качества жизни.

Переливание эритроцитарной массы - риск и польза

1. Риск:

- трансфузиологических реакций (гемолитических, фебрильных, с повреждением легких);
- ассоциированной с трансфузией перегрузкой кровеносной системы;
- вирусной (гепатиты, ВИЧ) и бактериальной контаминации;
- переизбытка железа;
- развития тромботических событий;
- ↓ выживаемости.

2. Польза:

- быстрое ↑ уровня гемоглобина/гематокрита;
- быстрое улучшение состояния пациента.

Риск развития ВТЭО на фоне приема эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП)

1. Dicato M. Venous Thromboembolic Events and Erythropoiesis-Stimulating Agents: An Update. *Oncologist*, 2008; 13(3):11-15.

2. Tonia T et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 12.

1. Частая встречаемость ВТЭО у онкологических пациентов ассоциирована с:

- основным заболеванием;
- сопутствующей патологией;
- лечением анемии на фоне ХТ, в т.ч., проведением трансфузии и приемом ЭСП (при такой терапевтической цели, как ↑ уровня гемоглобина не > 12 г/дл, ВТЭО развиваются реже).

Рекомендации ESMO по ведению пациентов с анемией, в т.ч. ЖДА

Aapro M et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2018;29(4):96-110

1. Основными причинами анемии у онкопациентов являются:

- ДЖ (абсолютный/относительный);
- дефицит витамина В₁₂/фолатов;
- кровотечения;
- нутритивная недостаточность;
- гемолиз.

2. Критерии ДЖ у онкопациентов:

- относительного - уровень ферритина > 100 нг/мл, TSAT < 20%;
- абсолютного - уровень ферритина < 100 нг/мл.

3. Уровень Hb, требующий вмешательства - 8-10 г/дл, таргетный уровень Hb (при использовании ЭСП) - 12 г/дл.

4. Основные цели лечения анемии:

- ↓ снижение количества трансфузий;
- ↑ качества жизни.

5. В некоторых случаях анемия может быть скорректирована с помощью ЭСП, но в настоящее время нет клинических данных, доказывающих положительное влияние ЭСП на общую выживаемость у больных анемией на фоне ХТ.

6. Пациенты с уровнем Hb < 7-8 г/дл и/или с тяжелыми симптомами анемии нуждаются в немедленном переливании эритроцитарной массы (при отсутствии противопоказаний).

7. У пациентов с уровнем Hb < 10 г/дл на фоне ХТ применение ЭСП может ↑ этот уровень до 12 г/дл.

Алгоритм ведения онкопациентов с анемией

1. Оценка наличия ДЖ (абсолютного/относительного), дефицита В₁₂/фолатов (при уровне фолатов < 5 нг/мл, В₁₂ < 200 пг/мл);

2. Уровень Hb 10-11 г/дл:

• при выявлении ДФ либо дефицита витамина В₁₂ → прием высокодозного в/в железа 1000 мг однократно либо фолаты/В₁₂.

3. Уровень Hb 8-10 г/дл:

- при абсолютном ДФ - препараты железа;
- при относительном ДФ - препарат железа + ЭСП.
- при отсутствии дефицита железа - ЭСП.

4. Уровень Hb 7-8 г/дл: однократное переливание эритроцитарной массы + поиск причин.

Основной принцип ведения онкопациентов с анемией: минимальный объем терапии для достижения целевого уровня Hb + постоянный мониторинг состояния и уровня Hb.

Лечение анемии и дефицита железа у онкологических пациентов - российский взгляд (Снеговой А.В.)

Актуальность проблемы

Ludwig H 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(15):2293-306

У онкологических пациентов, имеющих различную локализацию ЗНО, наиболее часто анемия встречается в случае лейкемии (53%), рака легких (48%), лимфомы/миеломы (47%).

Общая заболеваемость взрослого населения в 2017 г. 2018

В РФ в 2017 г. анемия была выявлена среди 8,4% всех взрослых пациентов и 23,3% женщин репродуктивного возраста.

Aapro M et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol, 2018;29(4):96-110

Частота встречаемости ЖДА средней степени тяжести у онкопациентов - ~ 80%.

1. Xia L et al. Prognostic Significance of Preoperative Anemia in Patients Undergoing Surgery for Renal Cell Carcinoma: A Meta-analysis. Anticancer Res, 2017; 37(6):3175-81.

2. Xia L, Guzzo TJ. Preoperative Anemia and Low Hemoglobin Level Are Associated With Worse Clinical Outcomes in Patients With Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy: A Meta-Analysis. Clin Genitourin Cancer, 2017; 15(2):263-72.

По сравнению с пациентами без анемии, предоперационная анемия у пациентов, перенесших операции по поводу ЗНО, связана со следующими исходами:

- ↓ ОВ;

- низкая онкоспецифичная выживаемость;
- ранние рецидивы заболевания;
- высокая общая смертность;
- признаки прогрессирования заболевания/↓ безрецидивной выживаемости.

1. Beattie WS et al. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology*, 2009; 110(3):574-81.

2. Fowler AJ et al. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg*, 2015; 102(11):1314-24.

Предоперационная анемия ассоциировалась с:

- ↑ сроков госпитализации на 22%;
- ↑ риска инфекций ~ в 2 р.;
- ↑ риска повреждения почек в ~ 4 р.;
- ↑ потребности в гемотрансфузии в ~ 3 р.

Лечение анемии и дефицита железа (ДЖ) у онкологических пациентов

Petrelli F et al. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: a meta-analysis of randomized trials. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012; 138(2):179-87

Мета-анализ 1606 пациентов с анемией на фоне ХТ показал:

- ↑ гемопоэтического ответа на 25% при использовании в/в форм по сравнению с пероральными;
- ↓ риска гемотрансфузии на 23% (получено только для в/в форм);
- отсутствие влияния перорального приема железа на ↑ уровня Hb и частоту гемотрансфузий.

Частота использования эритромассы, препаратов железа, эритропоэтинов в зависимости от степени тяжести анемии

Снеговой А.В. Рациональная тактика поддерживающей терапии лекарственного противоопухолевого лечения, 2016 г.

Метод терапии	Частота использования, %			
	1 ст.	2 ст.	3 ст.	4 ст.
Эритромасса	0	3	17	0,8
Препараты железа	4	10	7	0
Эритропоэтины	9	35	14	0,8

Алгоритм ведения онкопациентов с анемией

1. Снеговой А.В., Аапро М. с соавт. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных, 2016.

2. Протокол коррекции анемии у онкологических больных. RASSC, 2020.

1. Оценка наличия ДЖ (абсолютного/относительного), дефицита В12/фолатов (при уровне фолатов < 5 нг/мл, В12 < 200 пг/мл);

2. Уровень Hb 10-11 г/дл:

- при выявлении ДФ либо дефицита витамина В12 → прием высокодозного в/в железа 1000 мг

однократно либо фолаты/В12.

3. Уровень Hb 8-10 г/дл:

- при абсолютном ДФ - препараты железа;
- при относительном ДФ - препарат железа + ЭСП.
- при отсутствии дефицита железа - ЭСП.

4. Уровень Hb 7-8 г/дл: однократное переливание эритроцитарной массы + поиск причин

Ферринжект® (железа карбоксимальтозат)

1. Эффективная коррекция дефицита железа:

- курсовая доза до 2000 мг (расчет по уровню Hb и массе тела);
- высокая однократная доза (до 1000 мг железа);
- быстрое введение (инъекция - 15 мг/кг, инфузия в течение 15 мин. - 20 мг/кг);
- селективная доставка в органы кроветворения.

2. Низкая иммуногенность:

- не содержит декстрана и его производных (нет перекрестной реакции с АТ);
- нет необходимости в тестовой дозе.

3. Эффективность Ферринжекта® как в/в формы преобладает над эффективностью пероральных форм препаратов железа.

Выводы

1. Частота развития анемии легкой и средней степени тяжести у онкологических пациентов, получающих лекарственное противоопухолевое лечение, составляет 81%, тяжелой степени - 16%.

2. Предоперационная анемия - независимый фактор риска смертности после оперативного лечения, а также ↑ длительности госпитализаций и ↑ расходов на лечение.

3. Наиболее часто в клинической практике используются пероральные формы препаратов железа, что приводит к:

- недостаточному гемопозитическому ответу у онкологических пациентов;
- сохранению/усугублению анемии;
- неэффективному использованию финансовых ресурсов ЛПУ.

4. Несмотря на наличие рекомендаций по поддерживающей терапии (в т.ч. рекомендаций по коррекции анемии на фоне лекарственного противоопухолевого лечения), приверженность онкологов к ним остается низкой.

Менеджмент крови пациента в России: первые шаги

(Федорова Т.А.)

Менеджмент крови пациента (МКП) – научно-обоснованный комплекс мер по оптимизации медицинских и хирургических результатов лечения путем клинического менеджмента и сохранения собственной крови пациента

Leahy MF et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion*, 2017; 57(6):1347-58

1. МКП не является каким-либо видом вмешательства или альтернативой для аллогенной гемотрансфузии.
2. МКП – это медицинская модель и научно-обоснованная клиническая практика.

Althoff FC et al. Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*, 2019; 269(5):794-804

В мета-анализе 17 исследований (n=235779) показано, что реализация 3-хкомпонентной стратегии МКП связана с:

- ↓ количества гемотрансфузий на 39%;
- ↓ времени пребывания в стационаре;
- ↓ общего количества осложнений на 20%;
- ↓ смертности на 11%.

Периоперационный мультидисциплинарный мультимодальный персонализированный командный подход в МКП

I компонент (оптимизация количества эритроцитов пациента)

1. Перед операцией:

- выявление анемии*;
 - выявление основного заболевания, приводящего к анемии и его лечение;
 - оценка результатов лечения при необходимости;
 - восполнение недостаточных запасов железа при ДЖ, анемии, хронических заболеваниях с ДЖ;
 - лечение других дефицитных состояний, ограничивающих гемопоэз;
- *наличие анемии является противопоказанием к плановому хирургическому вмешательству.

2. Во время операции:

- оптимизация гематологических параметров.

3. После операции:

- интенсификация эритропоэза;
- контроль лекарственных взаимодействий, которые могут усугубить анемию.

II компонент (минимизация кровопотери и кровотечения)

1. Перед операцией:

- выявление и корректировка риска развития кровотечения;

- четкое планирование объема и хода операции;
- минимизация ятрогенной потери крови;
- тщательное планирование и репетиция действий персонала.

2. Во время операции:

- тщательный контроль гемостаза;
- кровосберегающие хирургические устройства и техники;
- анестезиологические стратегии сохранения крови;
- использование аутогенных опций;
- поддержание нормотермии;
- фармакологические/гемостатические средства.

3. После операции:

- тщательный мониторинг и контроль послеоперационных кровотечений;
- предотвращение повторного кровотечения;
- быстрое прогревание/поддержание нормотермии;
- сохранение аутологичной крови;
- минимизация ятрогенных кровотечений;
- контроль гемостаза/коагуляции;
- профилактика кровотечений из верхних отделов ЖКТ;
- оценка побочных эффектов лекарственной терапии.

III компонент (управление и оптимизация физиологическими резервами анемии)

1. Перед операцией:

- оценка и оптимизация физиологических ресурсов пациента и факторов риска;
- сопоставление предположительно вероятной потери крови с индивидуально допустимой для данного пациента;
- составление индивидуализированного плана лечения с использованием приемлемых технологий сохранения крови с целью минимизации кровопотери, оптимизации массы красной крови и лечения.

2. Во время операции:

- нормализация сердечного выброса;
- ↑ вентиляции и оксигенации.

3. После операции:

- оптимизация методов лечения анемии;
- max ↑ оксигенации;
- незамедлительное лечение/профилактика инфекций;
- ограничение показаний для гемотрансфузий.

Международный Фонд МКП

Международный Фонд МКП – многофункциональная организация, основной задачей которой является ↑ безопасности, качества и эффективности медицинской помощи путем оптимального МКП во всем мире.

1. Роль:

- создание и развитие международной профессиональной сети лидеров в области МКП.

2. Цели:

- улучшение результатов лечения пациентов путем поощрения, расширения и совершенствования основанного на доказательствах МКП в клинической практике;
- образование и обучение в области МКП на основе научных данных и практики.

Национальная Ассоциация специалистов МКП (НАС МКП)

1. Цели деятельности (с 2011 г.):

- объединение различных специалистов здравоохранения на добровольной основе на условиях членства для представления и защиты общих, в т.ч., профессиональных интересов;
- координация их деятельности для ↑ уровня и качества оказания медицинской помощи населению РФ путем внедрения в клиническую практику принципов МКП.

2. Основные направления работы:

- создание КР;
- создание практических инструментов (протоколы, стандарты и т.д.);
- разработка и реализация системы и плана образовательных мероприятий МКП;
- разработка и реализация плана коммуникационных мероприятий;
- совершенствование и гармонизация системы информатизации, обеспечивающей прозрачность полного цикла оборота компонентов крови;
- анализ эпидемиологических и экономических выгод при внедрении МКП в практику российского здравоохранения;
- взаимодействие с министерствами и ведомствами, определяющими политику в здравоохранении и социально-экономической сфере.

Комитет по МКП в онкологии (НАС МКП):

- разработка алгоритмов применения методов МКП в периоперационный период у онкологических больных;
- оценка эффективности (клинической и экономической) МКП в онкологии.

Реализация МКП в реальной клинической практике

1. Маршрутизация пациента, нуждающегося в оперативном вмешательстве:

- выявление и лечение анемии на поликлиническом этапе (4 нед.).

2. Госпитализация и операция:

- оптимальное анестезиологическое пособие;
- рациональная хирургическая тактика;
- применение современных гемостатических средств и ингибиторов фибринолиза;
- проведение интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов;
- введение современных кристаллоидных и коллоидных растворов;
- своевременная заготовка и рациональное переливание качественных компонентов донорской крови.

Выводы

1. Широкое внедрение МКП на уровне системы здравоохранения позволяет улучшить общие достигаемые показатели у пациентов и значительно ↓ расходы и частоту применения продуктов крови.

2. МКП оказывает положительные эффекты на уровне конкретного пациента и на социальном уровне, т.к. позволяет улучшить общественное здоровье и ↓ использование ресурсов.

3. Применение методов МКП в периоперационный период у онкологических пациентов с анемией:

- позволяет избежать или минимизировать трансфузии донорских эритроцитсодержащих сред;
- способствует ↓ частоты инфекционно-воспалительных осложнений, тяжелой анемии и времени в стационаре;
- ↑ качество оказанной медицинской помощи.