



Світ чекає на нього

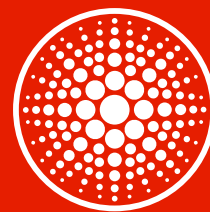
Його світ не повинен залежати від дефіциту заліза.

Його світ має належати його родині, онукові та улюбленим справам.

Ваш вибір феротерапії може визначити, яким саме буде його світ.

Феринжект® ефективно відновить його рівень заліза

та поверне до прогулянок з онуком якнайшвидше.¹⁻³



ФЕРИНЖЕКТ® 50 мг/мл
Заліза карбоксимальтоза

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Феринжект®. Діюча речовина: 1 мл розчину містить 180 мг заліза карбоксимальтози, що еквівалентно 50 мг заліза. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій та інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антианемічні засоби для парентерального введення. Препарати заліза (III). Код АТС В03АС01. **Показання.** Феринжект® застосовують при залізодефіцитних станах пацієнтам, яким не можуть бути призначені пероральні препарати заліза або у разі їх неефективності. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату; анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза, наприклад мікроцитарна анемія; наявність ознак перенасичення організму залізом або порушення процесу утилізації заліза. **Застосування в період вагітності.** Препарат застосовують під час вагітності після оцінки співвідношення ризик/користь та у разі крайньої необхідності. Дефіцит заліза, що виникає у I триместрі вагітності, може лікуватися пероральними формами заліза. Застосування препарату Феринжект® повинно обмежуватися II та III триместром вагітності. **Фармакологічні властивості.** Феринжект® містить залізо у стабільному комплексі легкозасвоюваного заліза, завдяки чому кількість слабозв'язаного заліза (також відомого як нестійке та вільне залізо) дуже невелика. **Побічні реакції.** Часто ($\geq 1/100$, $> 1/10$). З боку нервової системи: головний біль, запаморочення. З боку судинної системи: артеріальна гіпертензія. З боку травного тракту: нудота. Реакції у місці введення: печіння у місці інфузії, біль, гематома, зміна кольору, екстравазація. **Лабораторні показники:** підвищення аланінамінотрансферази. З боку обміну речовин: гіпофосфатемія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія. **Р.п. МОЗ України:** №UA/13356/01/01 від 22.11.2013.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

XIII з'їзд онкологів та радіологів України
26-28 травня 2016 р.

Анемия у онкологических пациентов: современные подходы к диагностике и лечению

27 мая в г. Киеве в рамках XIII Съезда онкологов Украины на заседании секции, посвященной актуальным вопросам медикаментозного лечения злокачественных опухолей и терапии сопровождения, рассматривалась проблема анемии у онкологических больных. Повышенный интерес к этой проблеме неслучаен: анемия практически всегда развивается при злокачественных заболеваниях, в том числе у большинства пациентов, получающих химиотерапию. В настоящее время известно, что анемия не только ухудшает качество жизни пациентов, но и способствует развитию резистентности к химиотерапии, стимулирует возникновение генетических мутаций и ангиогенеза опухоли, то есть в целом затрудняет контроль опухолевого роста. На заседании обсуждались специфические причины развития анемии у онкологических больных, современные возможности ее коррекции, а также международные рекомендации, посвященные этой проблеме.



Профессор кафедры гематологии Льежского университета, старший научный сотрудник Национального фонда научных исследований (г. Льеж, Бельгия) Yves Beguin открыл заседание секции докладом о клинической значимости и главных аспектах диагностики и лечения дефицита железа у онкологических пациентов.

По его словам, дефицит железа диагностируется по следующим показателям: концентрация ферритина в сыворотке крови, коэффициент насыщения трансферрина железом (TSAT), уровень растворимого рецептора трансферрина (sTfR), процент гипохромных эритроцитов (Нуро), содержание гемоглобина в ретикулоцитах (СНг).

Ферритин в сыворотке крови представляет собой депо железа и служит специфическим показателем для диагностики дефицита железа (<20 мкг/л): 1 мкг/л ферритина соответствует 120 мкг/кг железа в депо. Профессор Y. Beguin отметил, что возможно ложное увеличение сывороточного ферритина при воспалении, в том числе при онкологических заболеваниях, почечной недостаточности, поражении печени, гипертиреозе. Поэтому если ферритин у онкологических пациентов находится на нижнем предельном уровне (<100 мкг/л), это указывает на абсолютный дефицит железа (АДЖ). TSAT позволяет оценить состояние транспортного пула железа, в норме составляет 20-50%, а при онкологических заболеваниях снижается вследствие блокировки высвобождения железа из депо. sTfR дает информацию о метаболизме железа и скорости эритропоэза; при анемии, связанной с воспалением, показатель будет в пределах нормы, а при железодефицитной анемии — значительно выше нормы. Процент Нуро является долгосрочным маркером железодефицита, поскольку эритроцит живет 120 сут; в норме показатель меньше 5%, увеличение количества Нуро происходит в условиях дефицита железа. СНг служит краткосрочным маркером, так как ретикулоцит находится в крови до 4 сут. В норме этот показатель составляет 28-32 пг на 1 ретикулоцит, но при дефиците железа снижается.

Перспективным направлением диагностики является определение концентрации гепсидина в крови. Гепсидин — это полипептид, который вырабатывается гепатоцитами и служит для поддержания баланса железа в организме. Гепсидин связывается с ферропортином, что приводит к снижению поступления железа из макрофагов и гепатоцитов. При дефиците железа уровень гепсидина снижается, при синдроме воспаления и онкологических заболеваниях, наоборот, повышается, что позволяет провести дифференциальную диагностику (Ganz et al., 2008). Это направление исследований в настоящее время находится в разработке.

При хроническом воспалении и онкологических заболеваниях наблюдается так называемый функциональный дефицит железа (ФДЖ), когда происходит нарушение эритропоэза, несмотря на то, что уровень железа в организме нормальный или даже повышенный. Такое состояние встречается довольно часто, около 40% онкологических пациентов на момент постановки диагноза страдают ФДЖ. Так как при воспалении повышается уровень гепсидина, происходит ингибирование высвобождения железа из депо и нарушается абсорбция железа в тонком кишечнике. Если ФДЖ — явление краткосрочное, то в анализе крови можно увидеть нормоцитарную

нормохромную анемию, тогда как при длительном течении ФДЖ развивается гипохромная микроцитарная анемия, для которой характерен низкий уровень железа сыворотки и TSAT, нормальный или повышенный уровень ферритина.

Тактика лечения анемии у онкологических пациентов зависит от вида железодефицита. При АДЖ (железо отсутствует в депо, уровень ферритина <100 нг/мл, гепсидин ниже нормы, по анализу крови — железодефицитная микроцитарная гипохромная анемия) коррекция проводится путем внутривенного введения препаратов железа.

Также профессор отметил, что при ФДЖ (железо присутствует в депо, содержание ферритина >100 нг/мл, высокий уровень гепсидина, микроцитарная гипохромная анемия при хроническом и нормоцитарная нормохромная анемия при остром состоянии) наилучшая терапия представляет собой введение стимулирующего эритропоэза препарата в комбинации с внутривенными препаратами железа.

Терапия эритропоэтином (ЭПО), согласно рекомендациям Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC), проводится при анемии, развившейся на фоне химиотерапии. В случае проведения лучевой терапии или в отсутствие терапии применение ЭПО может спровоцировать прогрессирование заболевания. Терапию ЭПО начинают, когда уровень гемоглобина (Hb) снизился до 9-11 г/дл, и корректируют дозу через месяц. Если уровень Hb повысился на 1 г/дл, то дозу ЭПО снижают насколько возможно; если целевой уровень Hb не достигнут, то повышать дозу ЭПО не рекомендуют. В инструкциях указывают, что при отсутствии эффекта следует удвоить дозу, но исследований, подтверждающих эффективность такой методики, недостаточно. Главные цели терапии ЭПО — это уменьшение количества трансфузий и улучшение качества жизни пациентов. По словам профессора, у 2/3 пациентов должен наблюдаться ответ на терапию ЭПО.

Комбинация ЭПО и внутривенного препарата железа обеспечивает более быстрый ответ, требует меньшего числа инфузий, позволяет снизить дозу ЭПО и уменьшить затраты на лечение (Henry et al., Oncologist, 2007; Bastit et al., 2008; Hedenus et al., 2007). Профессор Y. Beguin рекомендует применять комплекс гидроксида железа (III) с сахарозой (Венофер®) в дозе 300 мг внутривенно, длительность инфузии — 1 час 1 р/неделю в течение 3 недель, карбоксималбозат железа (Феринжект®) в дозе 1000 мг внутривенно (длительность инфузии — 15 мин) однократно или двукратно — при тяжелой анемии. У онкологических пациентов выделение железа макрофагами снижается до 15 мг/сут, поэтому уменьшается TSAT. Внутривенно введенное железо поступает в макрофаги, пополняет депо; высвобождение железа увеличивается до нормальных уровней и показатели TSAT возрастают, преодолевается гепсидиновый блок; больше железа поступает в костный мозг, в результате чего нормализуется эритропоэз (Fillet et al., 1989; Aapro et al., 2012). Профессор Y. Beguin подчеркнул, что не рекомендуется превышать максимальную дозу, так как в крови появится свободное железо, не связанное трансферрином, которое вследствие его окислительных способностей является токсичным для клеток сердца, эндотелия и гепатоцитов. Прием железа следует отменить:

- в день проведения химиотерапии антрациклинами, поскольку такое сочетание имеет кардиотоксический эффект;

- при высоких уровнях насыщения трансферрина и концентрации ферритина ≥ 1000 мкг/л;

- при бактериальных инфекциях, поскольку прием железа продлевает их течение, а также в случае тяжелого нарушения функции печени или сердца.

Профессор поделился простым алгоритмом коррекции анемии в зависимости от уровня Hb. При Hb 10-11 г/л — лечение дефицита железа, B₁₂- или фолиевое дефицитной анемии в зависимости от диагноза. Hb 8-10 г/л — коррекция возможных дефицитов, при нормальных уровнях ферритина и TSAT пациент получает ЭПО, при ФДЖ (TSAT <20%, ферритин — 100 мкг/л) — ЭПО в комбинации с препаратами железа, при АДЖ (ферритин <100 мкг/л) — препараты железа. Если Hb остается на уровне <10 г/л, следует начать терапию ЭПО. При Hb 7-8 г/л и необходимости быстрой коррекции его уровня проводится гемотрансфузия.

Пероральный прием препаратов железа возможен, если у пациента только АДЖ и есть время для коррекции состояния.



В докладе, посвященном анемии при химиотерапии солидных опухолей, заведующий отделением химиотерапии Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра, доцент кафедры онкологии и радиологии Львовского национального медицинского университета им. Данилы Галицкого, кандидат медицинских наук Ярослав

Васильевич Шпарик отметил, что в Европе анемия считается недооцененной проблемой. По данным исследования ISIS, проведенного в 2000 году, уровень Hb <120 г/л регистрируется более чем у половины больных, и только часть из них получает лечение. Он напомнил, что анемия не является самостоятельным заболеванием, а сопровождается разными состояниями и характеризуется уровнем Hb <110 г/л или на 20 г/л ниже нормы. Первичная диагностика весьма проста и требует только общего анализа крови и исследования мазка периферической крови.

По результатам международного исследования, в котором участвовали 870 тыс. пациентов, выявлено, что в 60% случаев причиной анемии является химиотерапия, а в 40% анемия связана с другими причинами. Чаще всего анемия встречается при раке яичников и колоректальном раке поздних стадий (J. Groorpmann et al., 1999). Анемия на этапе первичной диагностики у больных солидными опухолями диагностируется реже, чем при онкогематологических заболеваниях, но часто присутствует после 6-месячного курса терапии (H. Ludwig et al., 2002).

Анемия снижает выживаемость пациентов, поскольку уменьшает эффективность цитостатиков, ухудшает местный контроль над опухолью, приводит к гипоксии клетки. Гипоксия клетки повышает способность к инвазии, метастатический потенциал и резистентность к терапии, способствует отбору агрессивного опухолевого фенотипа со сниженным апоптозным потенциалом и нарушает регуляцию транскрипции топоизомеразы Pa (H. Ludwig et al., 2002).

Возможными причинами анемии являются кровотечения, гемолиз эритроцитов, дефицит необходимых для эритропоэза элементов, наследственная анемия, почечная недостаточность, миелосупрессия, облучение. Если конкретная причина не выявлена, то считается, что анемия вызвана синдромом хронического воспаления или проведением миелотоксичной химиотерапии.

Длительное время патогенетическая терапия состояла из гемотрансфузий, в дальнейшем появились стимуляторы эритропоэза, которые позволяют избежать гемотрансфузий и способствуют контролируемому снижению анемической симптоматики. В то же время стимуляторы эритропоэза потенциально способны повышать риск тромбозов, уменьшать выживаемость пациентов,

Продолжение на стр. 44.

Анемия у онкологических пациентов: современные подходы к диагностике и лечению

Продолжение. Начало на стр. 43.

могут сократить время до прогрессирования онкологического заболевания. Недавно полученные результаты рандомизированного исследования III фазы, посвященного изучению применения эпоэтина альфа при анемии, развившейся на фоне стандартной химиотерапии у пациенток с метастатическим раком грудной железы (n=2098), не выявили негативного влияния ЭПО (B. Leyland-Jones et al., 2016).

Гемотрансфузии способствуют быстрому исчезновению симптоматики и повышению уровня Hb, но сопровождаются высоким риском трансфузионных реакций, инфицирования, переизбытка железа, острой циркуляторной перегрузки, снижения выживаемости и возникновения тромбозов.

Поэтому общие принципы коррекции анемии не всегда допустимы в онкологии. Альтернативным методом является применение препаратов железа.

По мнению докладчика, изучение гепсидина позволило расширить знания о патогенезе анемии, и именно этот белок изменил тактику лечения. Гепсидин является негативным регулятором поступления железа из клеток (макрофаги, клетки эпителия кишечника) в межклеточное пространство и плазму. Железо, поступающее из перевариваемых в кишечнике пищевых продуктов, проникает через апикальную мембрану энтероцитов двенадцатиперстной кишки. Далее оно должно преодолеть еще один барьер — базолатеральную мембрану энтероцитов. Точно так же макрофаги ретикулоэндотелиальной системы, поглощающие поврежденные эритроциты, должны высвободить из них железо и передать его через мембрану клетки назад в плазму. В обоих случаях только после выхода из клетки железо переходит в транспортную форму и может поступать в костный мозг, чтобы в дальнейшем использоваться в процессах эритропоэза (E. Nemeth et al., 2004).

Ферропортин-1 представляет собой протеин, который отвечает за транспорт железа из эритроцитов и макрофагов, осуществляет перенос двухвалентного железа через мембрану клетки, после чего железо связывается с трансферрином плазмы. Ферропортин является рецептором гепсидина — его основного регулятора. Их связывание на мембране приводит к интернализации комплекса «гепсидин—ферропортин» с дальнейшим разрушением в лизосомах. Таким образом, гепсидин позволяет быстро и значительно уменьшить концентрацию железа в плазме. Вследствие снижения представительства ферропортина в макрофагах и блокады поступления железа из клеток кишечника сокращаются запасы железа, доступные для процессов эритропоэза. Возможно, в ходе эволюции гепсидин выполнял антимикробную роль, сокращая поступление железа в микробные клетки, поэтому его ген очень чувствителен к медиаторам воспаления. При длительных воспалительных процессах, в том числе при онкологических заболеваниях, вследствие высокого уровня гепсидина блокируется доступ железа к организму, что негативно сказывается на течении заболевания.

Итак, существует АДЖ-ферритин (<30 мкг/л и сатурация трансферрина TSAT <20%) и ФДЖ-ферритин (30-800 мкг/л, TSAT 20-50%). Лечение проводится в зависимости от вида железодефицита, но в обоих случаях рекомендуется применение внутривенных препаратов железа.

В результате международных исследований была достоверно доказана большая эффективность применения внутривенных форм железа по сравнению с приемом его вовнутрь. Пероральные препараты железа малоэффективны в монотерапии анемии при злокачественных процессах (эффект около 5%) и не оказывают существенного влияния на результативность использования ЭПО (M. Auerbach et al., 2004; D.H. Henry et al., 2007).

Можно рассчитывать на улучшение результатов применения ЭПО у онкологических больных при адекватном использовании препаратов железа по двум причинам:

- у части больных запасы железа ограничены, они быстро иссякают при активации эритропоэза;
- распространенность ФДЖ среди онкологических больных.

Введение железа внутривенно позволяет обойти блокаду макрофагов, которая возникает из-за повышенной концентрации гепсидина (железо переходит

непосредственно в транспортную форму и доставляется к органам эритропоэза).

В качестве препарата выбора можно использовать Феринжент®, представляющий собой стабильный комплекс гидроксида железа (III) с углеводным лигандом. При применении этого препарата значительно реже, в сравнении с другими препаратами железа, возникают реакции гиперчувствительности. Может осуществляться введение до 1000 мг железа в виде разовой быстрой инфузии в течение 15 мин, либо болюсная инъекция в дозе до 200 мг. Повторно вводить железо можно каждые 1-3 недели. Эти режимы хорошо подходят для терапии онкологических больных с анемией, развившейся вследствие хронического угнетения костного мозга на фоне повторных курсов химиотерапии.



Заведующая отделением онкогематологии с группой адъювантных методов лечения Национального института рака, врач-гематолог высшей категории Татьяна Викторовна Кадникова посвятила свое выступление стандартам лечения анемии у онкологических больных в Украине и мире. Она отметила, что анемия влияет на работу всех органов и систем. Поэтому у боль-

ных анемией определяют следующую симптоматику: утомляемость, головокружение, одышку, тахикардию, сердцебиение, депрессию, нарушение познавательных процессов, анорексию, тошноту, нарушение менструального цикла, снижение либидо. Вследствие развития анемии у онкологических больных снижается эффективность противоопухолевой терапии, удлиняются интервалы между циклами химиотерапии, возрастает риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, возникает хроническая слабость, увеличивается количество осложнений при проведении гемотрансфузий. Гипоксия влияет на биологию опухолевой клетки: увеличивается количество спонтанных мутаций, снижается апоптоз, вследствие чего уменьшается чувствительность опухоли к цитостатической и лучевой терапии. Кроме того, гипоксия приводит к активации генов семейства *HIF-1-a*, *Hf-k-b*, *AP-1* и стимуляции ангиогенеза из-за повышенной продукции фактора роста эндотелия сосудов, что в свою очередь способствует ускорению роста и метастазирования опухоли.

По данным многочисленных исследований, распространенность анемии у онкологических пациентов составляет 88%, независимо от вида получаемой ими химиотерапии (H. Ludwig et al., 2004). При опросе онкологических больных 61% из них отметили, что утомляемость оказывала более выраженное воздействие на повседневную жизнь, чем боль (N.J. Vogelzang, W. Breitbart, D. Cella et al., 1997). Как известно, обследование больных с анемией включает в себя сбор анамнеза, анализ мазка крови, определение числа ретикулоцитов, при необходимости — исследование костного мозга. Также проводится оценка показателей обмена железа (содержание сывороточного ферритина, насыщение трансферрина железом, содержание фолатов в крови и витамина B₁₂).

При обследовании пациентов в первую очередь исключают скрытое кровотечение из ЖКТ. Согласно рекомендациям Европейского общества медицинских онкологов (ESMO), необходимо провести пробу на скрытую кровь в кале. Также возможными причинами могут быть проведение химиотерапии, почечная недостаточность, гемолиз эритроцитов, миелодиспластический синдром. Т.В. Кадникова подчеркнула важность коррекции причин анемии до проведения заместительных трансфузий эритроцитов или назначения препаратов, стимулирующих эритропоэз, и препаратов железа.

Вследствие проведения гемотрансфузий быстро повышаются гематокрит и Hb, резко улучшается состояние пациентов. Согласно рекомендациям Национальной онкологической сети США (NCCN) от 2016 г., показаниями к гемотрансфузиям являются:

- гемодинамически стабильная хроническая анемия — поддержание Hb на уровне 70-90 г/л;
- острое кровотечение с признаками гемодинамической нестабильности или неадекватной доставкой кислорода (трансфузии производятся для коррекции гемодинамики и поддержания адекватной доставки кислорода);

— симптоматическая анемия (тахикардия, тахипноэ, постуральная гипотензия) Hb<100 г/л (трансфузии производятся для поддержания Hb 80-100 г/л, чтобы предотвратить симптомы);

— анемия с острым коронарным синдромом или острым инфарктом миокарда (трансфузии для поддержания Hb≥100 г/л).

Сегодня в мире существует два подхода в отношении асимптоматической анемии:

— ограничительная стратегия, когда переливание начинают при Hb<70 г/л;

— либеральная стратегия, когда трансфузии проводят при Hb<90 г/л.

Датские ученые сравнили эти стратегии. Масштабный анализ результатов 31 исследования, проведенного в 1986-2014 гг. (10 000 пациентов), показал отсутствие разницы в смертности, общей заболеваемости и частоте возникновения инфаркта миокарда. Ограничительная стратегия переливания крови является более безопасной, так как меньше единиц эритроцитарной массы вводится меньшему количеству пациентов, тогда как либеральная не демонстрировала преимуществ для пациентов (L.B. Holst, M.W. Petersen, N. Haase et al., 2015).

Другой группой препаратов для коррекции анемии являются ЭПО. Преимущества их применения заключаются в снижении потребности в переливании эритроцитарной массы, постепенном повышении уровня Hb и, как следствие, улучшении качества жизни.

Согласно рекомендациям ESMO от 2010 г., оценка эффективности ЭПО проводится через 4 недели от начала терапии:

— при повышении концентрации Hb на 1 г/дл дозу ЭПО можно оставить неизменной или редуцировать на 25-50%;

— при повышении концентрации Hb менее чем на 1 г/дл дозу ЭПО следует увеличить на 25-50%;

— при повышении концентрации Hb менее чем на 1 г/дл после 8-9 недель терапии ЭПО дальнейшее лечение следует считать неэффективным и прекратить.

Если терапия ЭПО эффективна, ее прекращают через 4 недели после окончания химиотерапии. Концентрация Hb не должна превышать 120 г/л на фоне лечения препаратами, стимулирующими эритропоэз.

Ведущие международные организации рекомендуют применение ЭПО для лечения анемии у пациентов с онкологической патологией в качестве стандартной терапии, но обновленные данные о безопасности этих препаратов указывают на необходимость пересмотра подхода к терапии анемии в онкологии и схем применения ЭПО. Согласно новейшим исследованиям, применение ЭПО снижает общую выживаемость и/или ускоряет рост опухоли у некоторых групп онкологических пациентов, а также может стать причиной осложнений, таких как тромбоз, инфаркт миокарда, инсульт. Назначать ЭПО можно только тем пациентам, которые дали на это информированное согласие. Применение ЭПО может считаться целесообразным у больных с умеренной анемией (концентрация Hb<100 г/л), получающих химиотерапию, при наличии симптомов анемии или для предотвращения дальнейшего снижения концентрации Hb, а также у больных с быстро снижающейся вследствие химиотерапии концентрацией Hb.

Перед терапией ЭПО необходима коррекция дефицита железа. Алгоритм Российского общества онкологов основан на определении параметров дефицита и обмена железа, дефицита B₁₂ и фолиевой кислоты. При АДЖ (ферритин <30 нг/мл + TSAT <20%) рекомендовано назначение пероральных или внутривенных форм препаратов железа. Пациентам с ФДЖ, получающим ЭПО (ферритин 30-800 нг/мл + TSAT 20-50%), одновременно назначают внутривенные формы препаратов железа. Следует заметить, что внутримышечный путь введения не рекомендован ни в одном из случаев.

Преимуществом применения внутривенных форм препаратов железа по сравнению с пероральными является возможность повысить уровень Hb у большего количества пациентов, значительно улучшить качество жизни, избежать побочных реакций со стороны ЖКТ, быстро восполнить дефицит железа при хорошем профиле безопасности, снизить количество / избежать применения гемотрансфузий, значительно уменьшить применение ЭПО (I.C. Macdougall, 2009).

Показаниями для назначения внутривенных препаратов железа онкологическим пациентам (помимо упомянутых выше) являются:

- хроническая кровопотеря, которая не компенсируется приемом пероральных препаратов железа;
- синдром нарушения всасывания железа в кишечнике (острые и хронические энтериты, обширные резекции тонкой кишки);
- непереносимость препаратов железа при приеме внутрь;
- эрозивные процессы в желудке и двенадцатиперстной кишке;
- лечение ЭПО (повышается эффективность).

Одним из первых препаратов железа был железо гидроксид декстран, его преимущество — низкая стоимость, а недостатки — низкая стабильность, высокая токсичность, риск анафилактических реакций и выделение свободного железа. Суммарная доза рассчитывается индивидуально, в соответствии с общим дефицитом железа, по формуле Ganzoni 2. Препарат вводится в виде внутривенных капельных инфузий и внутривенных инъекций в дозе 100–200 мг 2–3 раза в неделю; перед применением необходимо провести тест.

Более 10 лет назад на рынке Украины появился железо гидроксид сахарозный, который характеризуется высокой стабильностью, низкой токсичностью и отсутствием декстран-индуцированных анафилактических реакций. Суммарная доза также рассчитывается индивидуально, в соответствии с общим дефицитом железа, по формуле Ganzoni 2. Препарат вводится внутривенно струйно или капельно при строгом соблюдении скорости введения. Доза при струйном введении — 200 мг железа 3 раза в неделю, при капельном введении — 7 мг/кг. Минимальное время введения составляет 3,5 ч, тест перед применением необходим.

Наиболее инновационный препарат — карбоксимальтозат железа, преимуществами которого являются максимальная стабильность соединения, низкая токсичность, отсутствие аллергических реакций, простая и удобная схема дозирования. Применение этого препарата не требует введения тест-дозы, струйное введение — 200 мг железа 3 раза в неделю, капельное введение — до 1000 мг препарата 1 раз в неделю в течение 15 минут. Кумулятивная доза для восполнения запасов железа определяется на основании массы тела пациента и уровня Hb. Пациентам с массой тела 35–70 кг при уровне Hb < 100 г/л вводится 1500 мг, при уровне Hb > 100 г/л — 1000 мг. Пациентам с массой тела > 70 кг с Hb < 100 г/л вводится 2000 мг, при Hb > 100 г/л — 1500 мг. Карбоксимальтозат железа применяется при железодефицитной анемии в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Препараты железа не должны применяться в дни введения противоопухолевых препаратов.

Сегодня в Украине не существует стандартов лечения анемии для онкологических пациентов. Как отметила Т.В. Кадникова, в настоящее время разрабатываются протоколы по сопроводительной терапии у онкологических больных. Проект «Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной), третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи. Профилактика и лечение осложнений химиолучевой терапии онкологических заболеваний», инициатором создания которого является доктор медицинских наук И.А. Крячок, в ближайшее время появится в общем доступе для обсуждения.

Таким образом, анемия представляет собой важную проблему, так как влияет на все органы и системы и способствует прогрессированию опухоли. Для коррекции анемии используют внутривенные препараты железа, ЭПО и гемотрансфузии. Внутривенное введение препаратов железа считают терапией выбора не только при АДЖ, но и при лечении ЭПО. Внутривенное введение железа улучшает ответ на ЭПО, позволяя снижать дозы и затраты; быстрее нормализуется уровень Hb и преодолеваются последствия анемии, вызванной хроническими заболеваниями. Поэтому очень важен выбор безопасного и эффективного препарата. В качестве препарата выбора можно использовать карбоксимальтозат железа (Феринжект®) — высокомолекулярный и стабильный железоуглеводный комплекс. При применении этого препарата значительно реже, в сравнении с другими препаратами железа, возникают реакции гиперчувствительности. Его преимуществами также являются низкая токсичность, простая и удобная схема дозирования, возможность повторных введений каждые 1–3 недели. Этот препарат оптимален в лечении онкологических больных с ЖДА, развившейся вследствие хронического угнетения костного мозга на фоне повторных курсов химиотерапии.

Конгресс ASCO: новые исследования в онкологии

3-6 июня в г. Чикаго (США) состоялся ежегодный конгресс Американского общества клинических онкологов (ASCO). Результаты последних исследований представляли на сессиях, охватывающих все области онкологии. Рассмотрим некоторые исследования, вызвавшие заметный резонанс и отражающие разные аспекты современной онкологии.

От местоположения первичной опухоли при метастатическом колоректальном раке зависят продолжительность жизни пациента и выбор тактики лечения

Результаты исследования показывают, что пациенты, у которых первичные опухоли возникают в левой части толстой кишки (нисходящая ободочная кишка, сигмовидная кишка и прямая кишка), живут значительно дольше, чем те, у кого опухоли возникают на правой стороне (слепая кишка и восходящая ободочная кишка).

За минувший период исследователи сравнили данные из клинических исследований III фазы CALGB/SWOG 80405. Финансируемые из федерального бюджета США исследования были предназначены для сравнения бевацизумаба и цетуксимаба в сочетании с химиотерапией в качестве начальной терапии метастатического колоректального рака (мКРР).

В рамках первичного анализа были проанализированы данные 293 пациентов с правосторонними первичными опухолями и 732 больных с левосторонними первичными опухолями. Этот анализ включал только пациентов без мутантного гена KRAS, который является известным биомаркером чувствительности к определенному виду терапии мКРР (цетуксимаб разрешен только для лечения опухолей с «диким» типом KRAS).

В исследуемой категории пациентов средняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с опухолями левой части толстой кишки была дольше (33,3 мес), по сравнению с пациентами с правосторонними опухолями (19,4 мес). Эта тенденция сохранялась независимо от применяемого таргетного препарата (цетуксимаба или бевацизумаба). Показатели ОВ в группе больных, получавших цетуксимаб, составили 36 и 16,7 мес соответственно при левосторонней и правосторонней локализации первичных опухолей. В группе пациентов, получавших бевацизумаб, данные показатели составили 31,4 и 24,2 мес (при левостороннем и правостороннем КРР).

В то время как ранее исследование не показало существенных преимуществ в ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов, получавших бевацизумаб или цетуксимаб, текущий анализ демонстрирует, что относительная эффективность терапии цетуксимабом и бевацизумабом может отличаться в зависимости от локализации первичной опухоли кишечника. В настоящее время исследователи занимаются изучением молекулярно-биологических особенностей, которые предположительно лежат в основе этого явления. Таким образом, первичное расположение злокачественного новообразования кишечника потенциально может спрогнозировать оптимальный выбор тактики лечения.

Химиотерапия улучшает результаты лечения у некоторых больных с редкой формой опухолей мозга

Предварительные результаты исследования III фазы CATNON, проведенного Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) в 118 клиниках Европы, Северной Америки и Австралии, свидетельствуют: пациенты с анапластической глиомой, при отсутствии в опухолевых клетках совместной делеции хромосом 1p/19q, получают преимущество от дополнительной химиотерапии.

Показатели общей выживаемости за 5 лет наблюдения составили 56% у тех, кто получал лучевую терапию (ЛТ) и темозоломид в адьювантном режиме, по сравнению с 44% у тех, кто не получал терапию темозоломидом. Увеличение дозы темозоломида также сдерживало прогрессирование заболевания более чем на 2 года.

Совместная делеция плеч хромосом 1p и 19q происходит при определенном типе опухолей мозга. Пациенты, у которых присутствует эта генетическая аномалия, как правило, лучше реагируют на химиотерапию и живут дольше. В исследовании CATNON были целенаправленно включены только те пациенты, у которых не было совместной делеции 1p/19q (отдельное испытание фокусируется на пациентах, у которых есть этот маркер).

В рамках исследования 748 пациентов были рандомизированы в четыре различные группы, получавшие, соответственно:

- только ЛТ;
- темозоломид во время ЛТ;
- темозоломид до и после ЛТ;
- темозоломид после ЛТ (в адьювантном режиме).

В итоге у пациентов, получавших темозоломид после ЛТ с или без параллельного применения темозоломида, прогрессирование заболевания происходило медленнее, чем у пациентов, вообще не получавших адьювантной терапии: медиана ВБП была более чем в 2 раза выше у пациентов, получавших темозоломид (42,8 и 19 мес соответственно).

Медиана ОВ не была достигнута у пациентов, получавших темозоломид. Долгосрочная оценка выживаемости также подтверждает эффективность темозоломида в адьювантном режиме: в этой группе 56% пациентов были живы через 5 лет (по сравнению с 44% пациентов, получавших только ЛТ или темозоломид во время ЛТ). Результаты лечения темозоломидом только во время лучевой терапии еще не известны. Окончательные данные этого исследования ожидаются к 2020 г.

Дальнейшие исследования будут сосредоточены на том, чтобы выявить пациентов, которые с наибольшей степенью вероятности получат преимущества от применения темозоломида в адьювантном режиме. Исследователи планируют оценить или пересмотреть

дополнительные генетические аномалии, имеющие прогностическое значение, такие как метилирование промотора гена MGMT и мутация IDH.

Инновационные антитела продлевают жизнь пациентам с раком желудка поздних стадий

Инъекции нового, первого в своей группе антитела IMAB362 в сочетании со стандартной химиотерапией позволяют значительно увеличить медиану ОВ (13,2 мес против 8,4 мес) у пациентов с раком желудка (РЖ) на терминальной стадии.

Инновационное антитело воздействует на белок под названием клаудин (claudin18.2). IMAB362 — первое антитело, действующее на данный белок. Механизм действия антитела состоит в активации процессов антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC) и комплементзависимой цитотоксичности (CDC).

В настоящее время стандартом лечения прогрессирующего или рецидивирующего РЖ является химиотерапия. Добавление к химиотерапии антител против HER2 обеспечивает определенные преимущества для больных HER2-позитивным РЖ, но только 15% всех опухолей желудка являются таковыми.

В исследовании II фазы, посвященном изучению нового таргетного препарата, участвовали 161 пациент с прогрессирующим или рецидивирующим РЖ и определенным минимальным уровнем экспрессии клаудина18.2 в клетках опухоли. Эти пациенты ранее не получали терапии и не были кандидатами на анти-HER2-терапию. Больные были рандомизированы на 2 группы, которые, соответственно, получали только стандартную химиотерапию (эпирубин, оксалиплатин и капецитабин) или химиотерапию в сочетании с IMAB362. В результате показано, что добавление IMAB362 позволило увеличить медиану ВБП с 4,8 до 7,9 мес и медиану ОВ с 8,4 до 13,2 мес. В подгруппе пациентов, у которых определялись самые высокие уровни экспрессии белка-мишени, при получении IMAB362 медиана ОВ достигала 16,7 мес против 9 мес при лечении только химиотерапией.

Терапия инновационным препаратом хорошо переносилась; количество серьезных побочных эффектов увеличивалось на фоне лечения антителом IMAB362 по сравнению с применением только химиотерапии. В начале 2017 г. запланирован набор пациентов в исследование III фазы. Кроме того, планируется исследование II фазы, посвященное изучению IMAB362 у пациентов с раком поджелудочной железы.

Тандемная трансплантация стволовых клеток улучшает результаты лечения у детей с нейробластомой высокого риска

Менее 50% детей с нейробластомой высокого риска живут 5 или более лет после постановки диагноза. В ходе исследования III фазы, проведенного Национальным институтом рака США, обнаружено, что добавление второй аутологичной трансплантации стволовых клеток (АТСК) к стандартной терапии улучшает результаты лечения таких пациентов.

В течение трех лет 61,4% пациентов, которые перенесли двойную (тандемную) трансплантацию, были живы и не имели признаков прогрессирования заболевания; в группе пациентов, получивших одну трансплантацию, этот показатель составил 48,4%. Побочные эффекты были одинаковыми в обеих группах.

В исследование были включены дети с впервые выявленной нейробластомой с высокой степенью риска (средний возраст детей — 3,1 года). Большинство пациентов (88%) имели IV стадию заболевания и 38,2% имели опухоль с высоким риском генетических аномалий (амплификация MYCN).

Все пациенты получали 6 циклов многокомпонентной индукционной химиотерапии, включая 2 цикла с высокими дозами циклофосфида/топотекана с последующим забором из крови стволовых клеток, которые использовали в дальнейшем для трансплантации. Завершив индукционную терапию, пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациенты из 1 группы получали одну АТСК и режим химиотерапии СЕМ (карбоплатин-этопозид-мелфалан). Пациенты из 2 группы получали режим тиотетпа-циклофосфамид до первой АТСК и модифицированный режим СЕМ до второй АТСК. В группе тандемной АТСК пациентам провели две трансплантации в диапазоне от 6 до 8 недель.

Среди всех участников исследования показатель 3-летней бессобытийной выживаемости составил 51%, 3-летней ОВ — 68,3%. Трехлетняя бессобытийная выживаемость со времени рандомизации была значительно выше после тандемной трансплантации (61,4%) по сравнению с одной АТСК (48,4%). Общий 3-летний показатель выживаемости был несколько выше в группе тандемной АТСК, чем в группе сравнения (74% против 69,1%), однако разница не была статистически значимой.

Меньшее количество смертей, связанных с терапией, было отмечено среди пациентов, получавших тандемную трансплантацию (2 против 8). Наблюдение за пациентами в данном исследовании продолжится в течение еще 10 лет.