

# Сопроводительная терапия в онкогематологии

Рукавицын Олег Анатольевич, Поп В.П.  
Главный Военный Клинический Госпиталь им. Н.Н. Бурденко

# Определение понятия «сопроводительная терапия» (СТ)

- **СТ** направлена на уменьшение негативных последствий основного лечения (обычно – химиотерапии, иногда - таргетной терапии или лучевого лечения) или на «коррекцию» его действия<sup>1</sup>
- **«Поддерживающая» терапия** имеет целью сохранение позитивного ответа на основное лечение<sup>2</sup>

# Основные направления СТ<sup>1</sup>

- Профилактика и лечение инфекций  
(антибиотики, антимикотики, противовирусные средства, а также вакцинации)
- Коррекция панцитопении  
(трансфузии гемокомпонентов, стимуляция гемопоэза)
- Другие  
(профилактика мукозита, тромбозов, питание, охранение детородного потенциала, психологическая поддержка и прочие)

# Профилактика инфекций<sup>1</sup> (обычно)

- Бактериальных – ципрофлоксацин
- Грибковых – флуконазол, позаконазол
- Вирусных - ацикловир

OVERALL INFECTION RISK IN PATIENTS WITH CANCER <sup>a</sup>	DISEASE/THERAPY EXAMPLES	FEVER & NEUTROPENIA RISK (See FEV-2)	ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS <sup>d,e,f,g,h,i</sup>
Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>Standard chemotherapy regimens for most solid tumors</li> <li>Anticipated neutropenia less than 7 d</li> </ul>	Incidence low	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bacterial - None</li> <li>Fungal - None</li> <li>Viral - None unless prior HSV episode</li> </ul>
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> <li>Autologous HCT</li> <li>Lymphoma<sup>c</sup></li> <li>Multiple myeloma<sup>c</sup></li> <li>CLL<sup>c</sup></li> <li>Purine analog therapy (ie, fludarabine, clofarabine, nelarabine, cladribine)</li> <li>Anticipated neutropenia 7–10 d</li> </ul>	Incidence usually high, significant variability may exist	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bacterial - Consider fluoroquinolone prophylaxis</li> <li>Fungal - Consider prophylaxis during neutropenia and for anticipated mucositis (See INF-2); consider PCP prophylaxis (See INF-6)</li> <li>Viral - During neutropenia and longer depending on risk (See INF-3, INF-4, INF-5)</li> </ul>
High <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Allogeneic HCT including cord blood</li> <li>Acute leukemia                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Induction</li> <li>Consolidation/maintenance</li> </ul> </li> <li>Alemtuzumab therapy</li> <li>GVHD treated with high-dose steroids (&gt;20 mg daily)</li> <li>Anticipated neutropenia greater than 10 d</li> </ul>	Incidence usually high, significant variability may exist	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bacterial - Consider fluoroquinolone prophylaxis</li> <li>Fungal - Consider prophylaxis during neutropenia (See INF-2); consider PCP prophylaxis (See INF-6)</li> <li>Viral - During neutropenia and longer depending on risk (See INF-3, INF-4, INF-5)</li> </ul>

KEY: CLL = chronic lymphocytic leukemia, GVHD = graft-versus-host disease, HCT = hematopoietic cell transplant, HSV = herpes simplex virus, PCP = *pneumocystis pneumonia*

<sup>a</sup>Categories of risk are based on several factors, including underlying malignancy, whether disease is in remission, duration of neutropenia, prior exposure to chemotherapy, and intensity of immunosuppressive therapy.

<sup>b</sup>In high-risk patients, additional prophylaxis may be necessary; for example, consider penicillin and trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) for allogeneic HCT recipients with GVHD.

<sup>c</sup>This is a heterogeneous disease. Therefore, treatment modalities and the type of malignancy affect risk level.

<sup>d</sup>Pneumocystis prophylaxis (See INF-6).

<sup>e</sup>See [Antibacterial Agents \(FEV-A\)](#) for dosing, spectrum, and specific comments/cautions.

<sup>f</sup>See [Antifungal Agents \(FEV-B\)](#) for dosing, spectrum, and specific comments/cautions.

<sup>g</sup>See [Antiviral Agents \(FEV-C\)](#) for dosing, spectrum, and specific comments/cautions.

<sup>h</sup>Although data support levofloxacin prophylaxis for low- and intermediate-risk patients, the panel discourages this practice in low-risk patients because of concerns about antimicrobial resistance; however, it can be considered in intermediate-risk patients.

<sup>i</sup>For patients who are intolerant to fluoroquinolone, consider TMP/SMX or an oral third-generation cephalosporin (category 2B).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of patients with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

OVERALL INFECTION RISK IN PATIENTS WITH CANCER <sup>a</sup>	DISEASE/THERAPY EXAMPLES	ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS <sup>l,1</sup>	DURATION
INTERMEDIATE TO HIGH	ALL	Consider: • Fluconazole <sup>m</sup> or Micafungin <sup>n</sup> • Amphotericin B products <sup>o</sup> (category 2B)	Until resolution of neutropenia
	MDS (neutropenic)	Consider: • Posaconazole <sup>m</sup> (category 1) • Voriconazole <sup>m</sup> , Fluconazole <sup>m</sup> , Micafungin <sup>n</sup> , or Amphotericin B products <sup>o</sup> (all category 2B)	
	AML (neutropenic)	Consider: • Fluconazole <sup>m</sup> or Micafungin <sup>n</sup> (both category 1)	
	Autologous HCT with mucositis <sup>j</sup>	Consider no prophylaxis (category 2B)	N/A
	Autologous HCT without mucositis	Consider: • Fluconazole <sup>m</sup> or Micafungin <sup>n</sup> (both category 1) • Voriconazole <sup>m</sup> , Posaconazole <sup>m</sup> , or Amphotericin B products <sup>o</sup> (all category 2B)	Continue during neutropenia <sup>p</sup>
	Allogeneic HCT (neutropenic) <a href="#">See Antipneumocystis Prophylaxis (INF-6)</a>	Consider: • Posaconazole <sup>m</sup> (category 1) • Voriconazole <sup>m</sup> , Echinocandin, Amphotericin B products <sup>o</sup> (all category 2B)	Until resolution of significant GVHD
	Significant GVHD <sup>k</sup> <a href="#">See Antipneumocystis Prophylaxis (INF-6)</a>		

KEY: ALL = acute lymphoblastic leukemia, AML = acute myeloid leukemia, MDS = myelodysplastic syndromes, GVHD = graft-versus-host disease, HCT = hematopoietic cell transplant, HSV = herpes simplex virus

<sup>a</sup>Categories of risk are based on several factors, including underlying malignancy, whether disease is in remission, duration of neutropenia, prior exposure to chemotherapy, and intensity of immunosuppressive therapy.  
<sup>l</sup>[See Antifungal Agents \(FEV-B\)](#) for dosing, spectrum, and specific comments/cautions.  
<sup>j</sup>Mucositis is a risk factor for candidemia in patients with hematologic malignancies and HCT recipients not receiving antifungal prophylaxis.  
<sup>k</sup>Consider antifungal prophylaxis in all patients with GVHD receiving immunosuppressive therapy.

<sup>l</sup>There is substantial variability in practice among NCCN Member Institutions. Physicians need to take into account local susceptibility patterns.  
<sup>m</sup>Itraconazole, voriconazole, and posaconazole are more potent inhibitors of hepatic cytochrome P450 3A4 isoenzymes than fluconazole and may significantly decrease the clearance of several agents used to treat cancer (eg, vincristine).  
<sup>n</sup>All three agents in the class (micafungin, caspofungin, and anidulafungin) are considered by many to be interchangeable.  
<sup>o</sup>A lipid formulation is generally preferred based on less toxicity.  
<sup>p</sup>Some studies continue treatment up to day 75.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of patients with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

# Рекомендации 2012 ESCMID по первичной профилактике инвазивного кандидоза у детей\*

Препарат	Алло ТГСК†	Ауто ТГСК†	ОМЛ‡ и рецидив лейкемии
Флуконазол	A-I <sup>1</sup>	A-I <sup>1</sup>	A-I <sup>1</sup>
Микафунгин	A-I <sup>2</sup>	A-I <sup>2</sup>	A-II <sup>2,3</sup>
Вориконазол	A-I <sup>4,5</sup>	-	B-I <sup>4,5</sup>
Итраконазол суспензия	B-II <sup>6</sup>	B-II <sup>6</sup>	B-II <sup>6</sup>
Позаконазол суспензия	B-II <sup>7,8</sup>	-	B-II <sup>7</sup>
Л-АмВ $\Sigma$	-	B-I <sup>5</sup>	B-I <sup>5</sup>

†ТГСК: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ‡ ОМЛ – острый миелолейкоз; Л-АмВ $\Sigma$  липосомальный амфотерицин В.

1. При низкой частоте в ЛПУ инвазивных микозов, вызванных плесневыми грибами или наличии в ЛПУ активных диагностических и лечебных алгоритмов для данных инфекций
2. Спектр активности включает *Aspergillus* spp.
3. Предпочтителен для пациентов, получающих винкристин (отсутствие лекарственного взаимодействия)
4. Дети  $\geq 2$  лет. Важен терапевтический лекарственный мониторинг; целевая концентрация  $\geq 1$  мг/л
5. Спектр активности включает *Aspergillus* spp. и другие грибы
6. Дети  $\geq 2$  лет. Не зарегистрирован для пациентов до 18 лет. Важен терапевтический лекарственный мониторинг; целевая концентрация  $\geq 0,5$  мг/л
7. Дети  $\geq 13$  лет. Не зарегистрирован для пациентов до 18 лет. Важен терапевтический лекарственный мониторинг; целевая концентрация  $\geq 0,7$  мг/л
8. При РТПХ (grade  $\geq$  II)

# Рекомендации 2012 ESCMID по профилактике системной кандидозной инфекции у взрослых\*

У пациентов после аллогенной ТГСК\*\* с нейтропенией флуконазол, вориконазол и Микамин® рекомендуются для снижения заболеваемости вследствие кандидозных инфекций

Противогрибковый препарат	Снижение заболеваемости	Улучшение выживаемости
Флуконазол	AI	AI
Микафунгин	AI	CI
Вориконазол	AI	CI
Позаконазол	AII	BII
Итраконазол	BI	CI
Л-АмВ***	BII	CIII
Каспофунг ин	CII	CIII
Анидулафунгин	Нет рекомендации	Нет рекомендации

**A класс: высокий уровень рекомендации**  
**B класс: средний уровень рекомендации**  
**C класс: низкий уровень рекомендации**

\*European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012. Clin Microbiol Infect 2012; 18 (Suppl. 7): 1–67

\*\*ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

\*\*\*Л-АмВ: липосомальный амфотерицин В



# Рекомендации 2016 NCCN по противогрибковой профилактике\*

Самые убедительные доказательства по применению противогрибковой профилактики во время нейтропенической фазы аллогенной ТГСК\*\* были получены для флуконазола и препарата Микамин

Противогрибковый препарат	Рекомендация
МИКАМИН®	1
Флуконазол	1
Вориконазол	2B
Позаконазол	2B
Амфотерицин В (как правило, предпочтение отдается липидной лекарственной форме)	2B

1 Согласованное мнение, что вмешательство целесообразно, на основании доказательств высокого уровня

2B Консенсус о том, что вмешательство целесообразно, на основании доказательств низкого уровня

\*NCCN (National Comprehensive Cancer Network) / <http://www.nccn.org/about/default.aspx>

\*\*ТГСК: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

**PREVENTION OF HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV) AND VARICELLA ZOSTER VIRUS (VZV) REACTIVATION OR DISEASE<sup>9</sup>**

OVERALL INFECTION RISK IN PATIENTS WITH CANCER <sup>a</sup>	DISEASE/THERAPY EXAMPLES	VIRAL INFECTION OR REACTIVATION	ANTIVIRAL PROPHYLAXIS <sup>9</sup>	MINIMUM DURATION
Low	• Standard chemotherapy regimens for solid tumors	HSV	None unless prior HSV episode	During active therapy including periods of neutropenia
Intermediate	• Autologous HCT • Lymphoma <sup>c</sup> • Multiple myeloma <sup>c</sup> • CLL <sup>c</sup> • Purine analog therapy (eg, fludarabine)	HSV VZV	Acyclovir Famciclovir Valacyclovir	HSV prophylaxis <sup>f</sup> • Consider during active therapy and possibly longer depending on degree of immunosuppression VZV prophylaxis <sup>5</sup> • Consider for at least 6–12 months after autologous HCT
High	• Acute leukemia	HSV	Acyclovir Famciclovir Valacyclovir	HSV prophylaxis during active therapy including periods of neutropenia <sup>f</sup>
	• Proteasome inhibitors	VZV	Acyclovir Famciclovir Valacyclovir	VZV prophylaxis during active therapy including periods of neutropenia <sup>5</sup>
	• Alemtuzumab therapy • Allogeneic HCT • GVHD requiring steroid treatment	HSV VZV	Acyclovir Famciclovir Valacyclovir	HSV prophylaxis <sup>f</sup> • Minimum of 2 mo after alemtuzumab and until CD4 ≥200 cells/mcL VZV prophylaxis <sup>5</sup> • Prophylaxis should be considered for at least 1 y after allogeneic HCT

KEY: CLL = chronic lymphocytic leukemia, CMV = cytomegalovirus, GVHD = graft-versus-host disease, HBV = hepatitis B virus, HCT = hematopoietic cell transplant

<sup>a</sup>Categories of risk are based on several factors, including underlying malignancy, whether disease is in remission, duration of neutropenia, prior exposure to chemotherapy, and intensity of immunosuppressive therapy.

<sup>c</sup>This is a heterogenous disease. Therefore, treatment modalities and the type of malignancy affect risk level.

<sup>9</sup>See [Antiviral Agents \(FEV-C\)](#) for dosing, spectrum, and specific comments/cautions.

<sup>9</sup>For CMV antiviral prophylaxis, [see INF-4](#). For HBV, HCV, and HIV antiviral prophylaxis, [see INF-5](#).

<sup>f</sup>HSV prophylaxis is indicated in seropositive children.

<sup>5</sup>For pediatric patients, prophylaxis for VZV is not routinely given unless there is a history of recurrent zoster infections or after first zoster while on myelosuppressive therapy, even if they are seropositive or vaccinated children.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of patients with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

# Коррекция панцитопении

- **Анемия** – трансфузии эритроэвзвеси, эритропоэз-стимулирующие агенты<sup>1</sup>
- **Тромбоцитопения** – концентрат тромбоцитов, агонисты рецептора тромбопоэтина<sup>2</sup>
- **Концентрат гранулоцитов???**<sup>3</sup>  
(трудности с подготовкой донора, невозможность хранения)

# Анемия у пациентов со злокачественными заболеваниями (солидные опухоли и гемобластозы)<sup>1</sup>

- Связана с неблагоприятным прогнозом
- Существенно ухудшает качество жизни пациентов

# Комбинированная классификация анемий<sup>1</sup>

(рекомендуется для использования в повседневной практике и помогает определить место и способ лечения)

- **«Дефицитные» анемии** – связаны с недостаточностью железа (включая постгеморрагические) или витамина В12 (иногда – фолиевой кислоты)
- **Анемии хронических заболеваний (АХЗ)** – сопровождают длительно текущие опухолевые, аутоиммунные и инфекционно-воспалительные заболевания
- **«Гематологические» анемии** – включая анемии у больных гемобластозами и гемолитические анемии

# Возможен смешанный генез!

НЕСМОТря НА ТО, ЧТО ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИДА  
АНЕМИИ ПО ПРЕДЛОЖЕННОЙ КЛАССИФИКАЦИИ  
ВСЕГДА ВОЗМОЖНО И БЕЗУСЛОВНО ПОЛЕЗНО,  
НЕРЕДКО ВСТРЕЧАЕТСЯ СМЕШАННЫЙ ГЕНЕЗ  
АНЕМИЙ

# Анемия при злокачественных новообразованиях<sup>1</sup> (частный случай анемии хронических заболеваний).

## Основные механизмы:

1. Нарушение продукции эритропоэтина
2. Нарушение иммунного гомеостаза
3. Нарушения в гомеостазе железа
4. Прямое и опосредованное действие химиолучевой терапии на гемопоэз

# Возможные пути коррекции анемии хронических заболеваний<sup>1</sup>

- Использование эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА)
- Трансфузии препаратов крови
- Использование препаратов железа



# Осложнения гемотрансфузий<sup>1</sup>

- Инфекционные:

- Вирусные гепатиты (В и С)
- Вирусы семейства герпес (ЦМВ, вирус Эпштейна-Барра)
- Ретровирусы (ВИЧ)

- Иммунологические:

- Сифилис, малярия и др.
- Аллергические (от крапивницы до РТПХ)
- Трансфузионные реакции (повышение температуры тела)
- Острый или хронический гемолиз (в том числе с нарушением функции почек)
- Образование антител к форменным элементам крови

# Показания к началу применения эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА)<sup>1</sup>

- наличие выраженных клинических симптомов анемии
- уровень Ht < 30 - 33%, либо уровень Hb < 100 - 110 г/л
- зависимость больных от гемотрансфузий

# Применение ЭСА у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Целевые группы:

- Пациенты с поражением почек
- Получающие паллиативную помощь в любом варианте
- Получающие миелосупрессивную полихимиотерапию

# Применение ЭСА с осторожностью<sup>1</sup>:

- У пациентов с высокой вероятностью полного выздоровления
- На ранних стадиях заболевания
- Не получавших миелосупрессивную терапию
- Со склонностью к тромбозам
- Страдающих раком головы и шеи

# Доступны разные формы выпуска препарата. Какую выбрать?<sup>1</sup>

- Возможно введение:
  - 10 000 МЕ x 3 раза в неделю,
  - 20 000 МЕ x 2 раза в неделю или
  - 40 000 МЕ 1-2 раза в неделю

12 000 МЕ:

- позволяет более эффективно воздействовать на эритропоэз, чем 10 000 МЕ, сохраняя минимальным риск тромбообразования

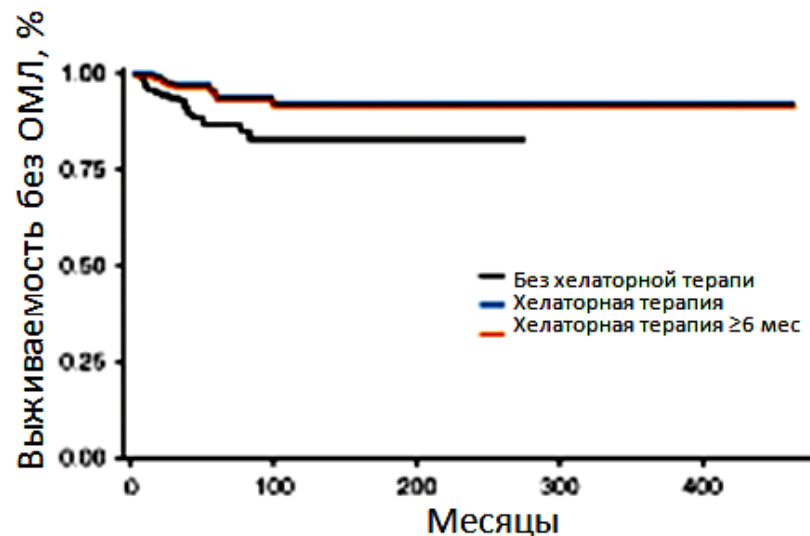
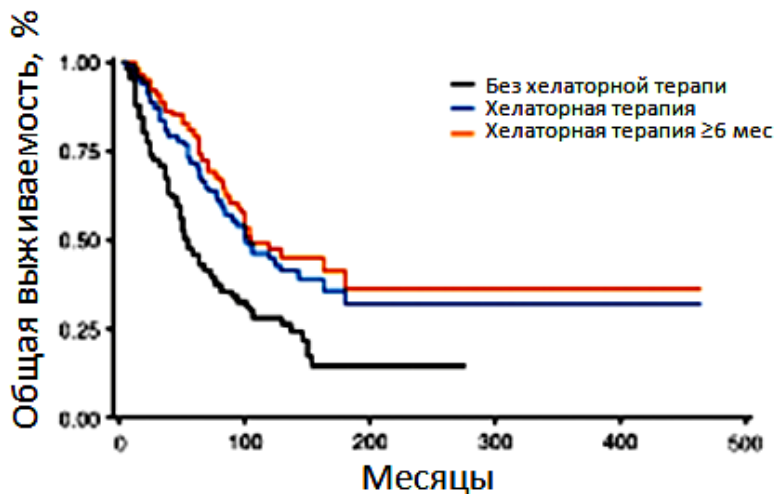
# Часто задаваемые вопросы

- Не стимулируют ли препараты эритропоэтина – эритропоэз стимулирующие агенты - (ЭСА) развитие опухоли?
- Необходимо ли назначать препараты железа при лечении препаратами ЭСА?
- Следует ли назначать препараты ЭСА, если уровень эндогенного эритропоэтина в пределах нормы?

# Ответы

- Общепризнанные достоверные данные о стимулирующем влиянии препаратов эритропоэтина на опухоль отсутствуют
- Препараты железа для внутривенного введения обычно необходимы
- Вне гематологии уровень эндогенного эритропоэтина не имеет значения.

# Хелаторная терапия увеличивает выживаемость больных МДС низкого риска



**Общая выживаемость от диагностики МДС до смерти**

без хелации	- 52,2 мес
с хелацией	- 99,3 мес
с хелацией ≥6 мес	- 104,4 мес

$p < 0,0001$

**Выживаемость без прогрессии в ОМЛ (тенденция)**

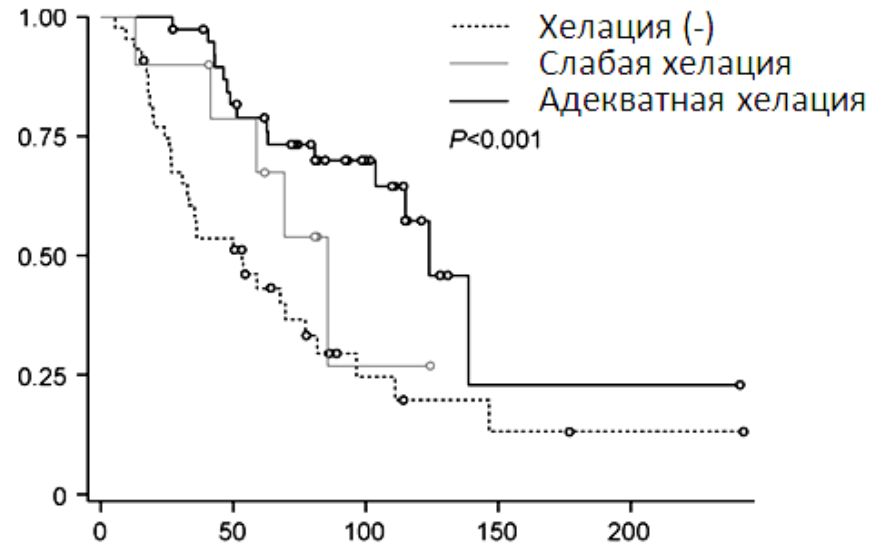
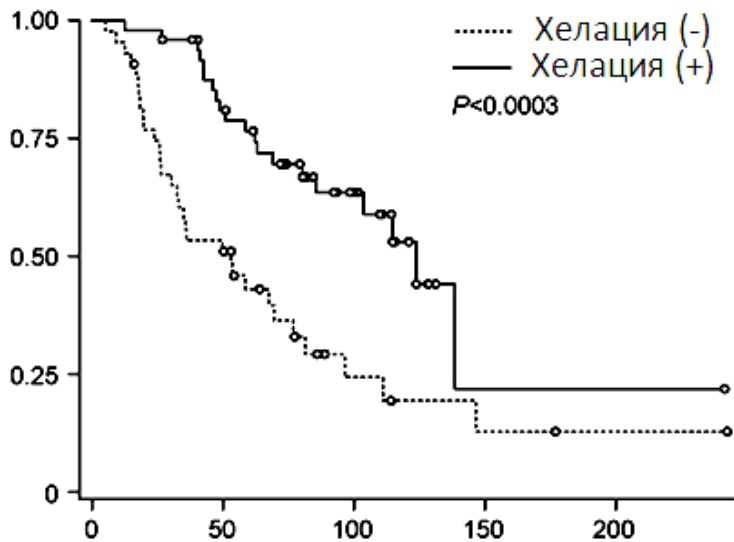
без хелации	- 27,3 мес	8,9%
с хелацией	- 40,6 мес	4,6%
с хелацией ≥6 мес	- 40,8 мес	5,2%

2-л прогр-я в ОМЛ

Lyons R. *Leuk Res* 2014,38:149-54



# Деферазирокс и МДС



## Заключение

**Хелаторная терапия существенно улучшает выживаемость больных МДС низкого и промежуточного-1 IPSS риска**

# Хелаторная терапия увеличивает выживаемость: больные МДС живут на >5 лет дольше чем без хелаторной терапии



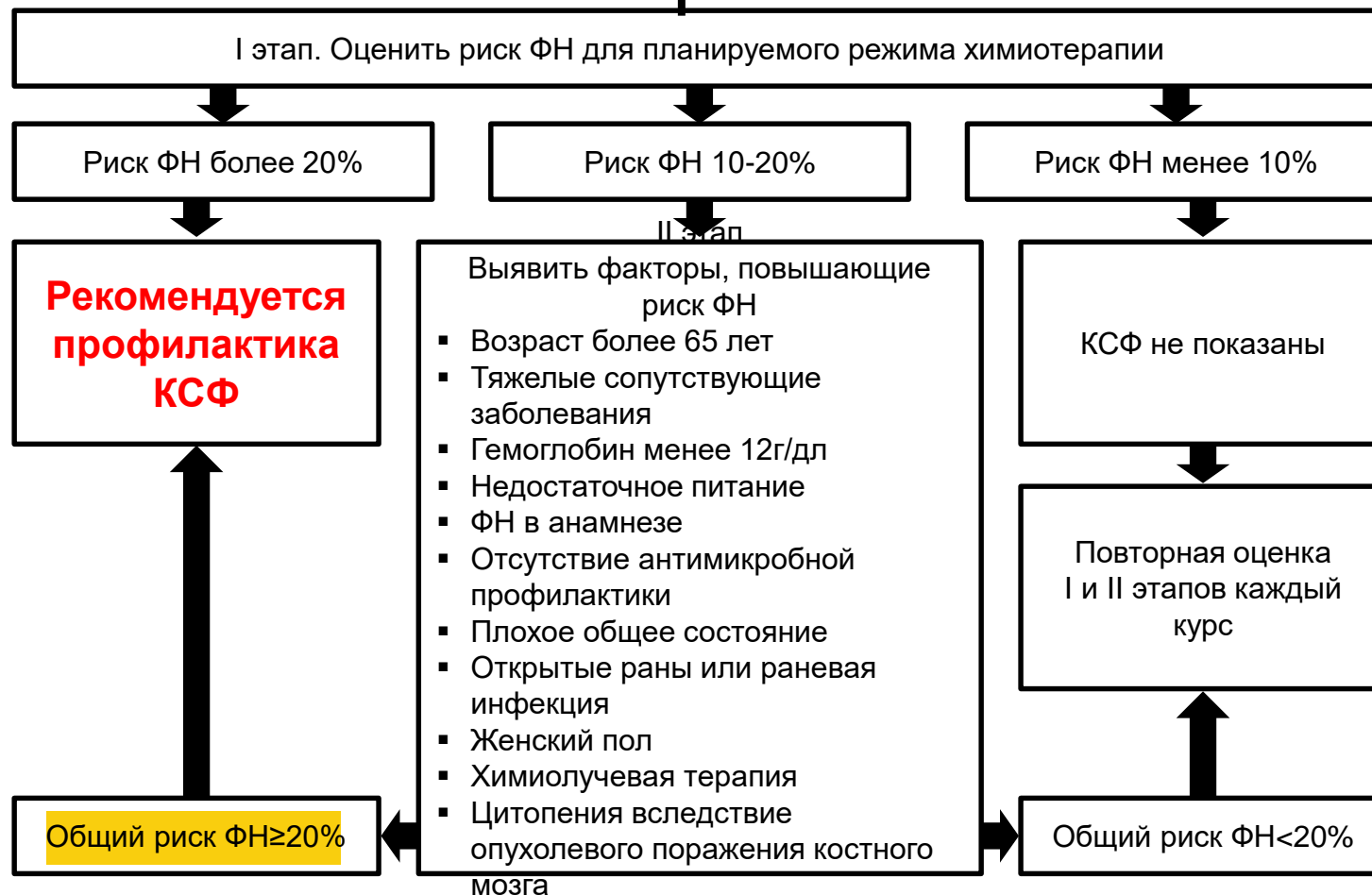
# Тромбоцитопения<sup>1</sup>

- Использование тромбоконцентрата
- Использование стимуляторов тромбоцитопоэза (агонистов рецептора тромбопоэтина)

# Гранулоцитопения<sup>1</sup>

- Стимуляторы гранулоцитопоэза
- Переливание гранулоцитов  
(экспериментальный метод, в рутинной клинической практике не используется)

# RUSSCO рекомендует назначение Г-КСФ для профилактики фебрильной нейтропении



# Экстимия® - первый оригинальный российский онкологический препарат

Экстимия® (эмпэгфилграстим), раствор для п/в 7,5 мг/мл, 1 мл

Показание: для снижения продолжительности нейтропении, частоты возникновения фебрильной нейтропении и инфекций, проявляющихся фебрильной нейтропенией, при цитостатической терапии по поводу злокачественных новообразований

Вводится п/к, однократно, не менее, чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов

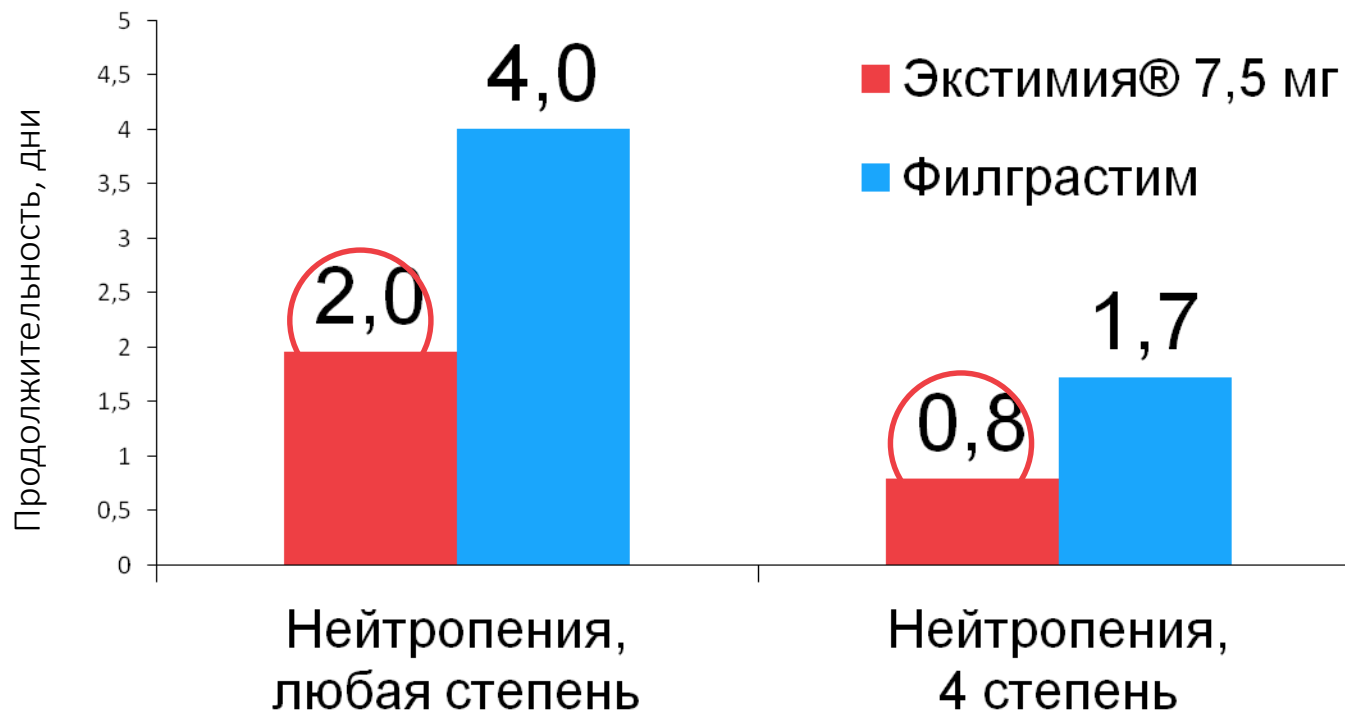
Цена: 42 000 рублей



# Исследование III фазы показало, что применение Экстимии в 2 раза сокращает продолжительность нейтропении любой степени

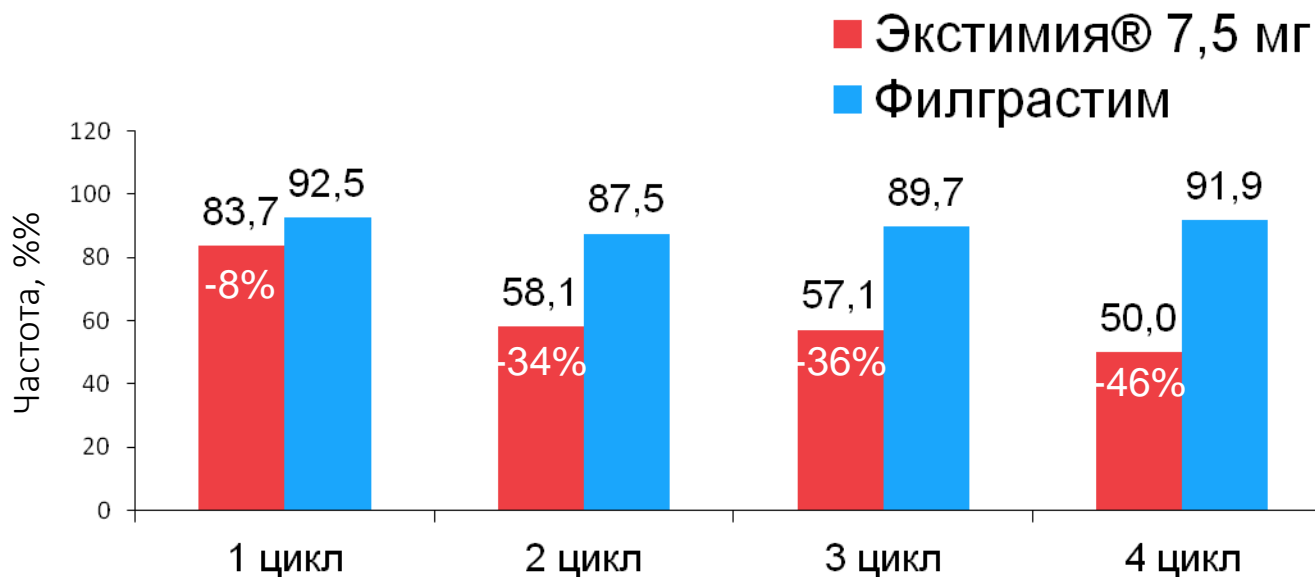
---

**Первичная конечная точка:** продолжительность нейтропении 4 степени после одного цикла химиотерапии



Применение Экстимии согласно результатам исследования III фазы сокращает риск развития нейтропении на ТРЕТЬ начиная со 2 цикла терапии

ЧАСТОТА НЕЙТРОПЕНИИ, ИНФЕКЦИЙ И ПРИМЕНЕНИЯ АБ\*



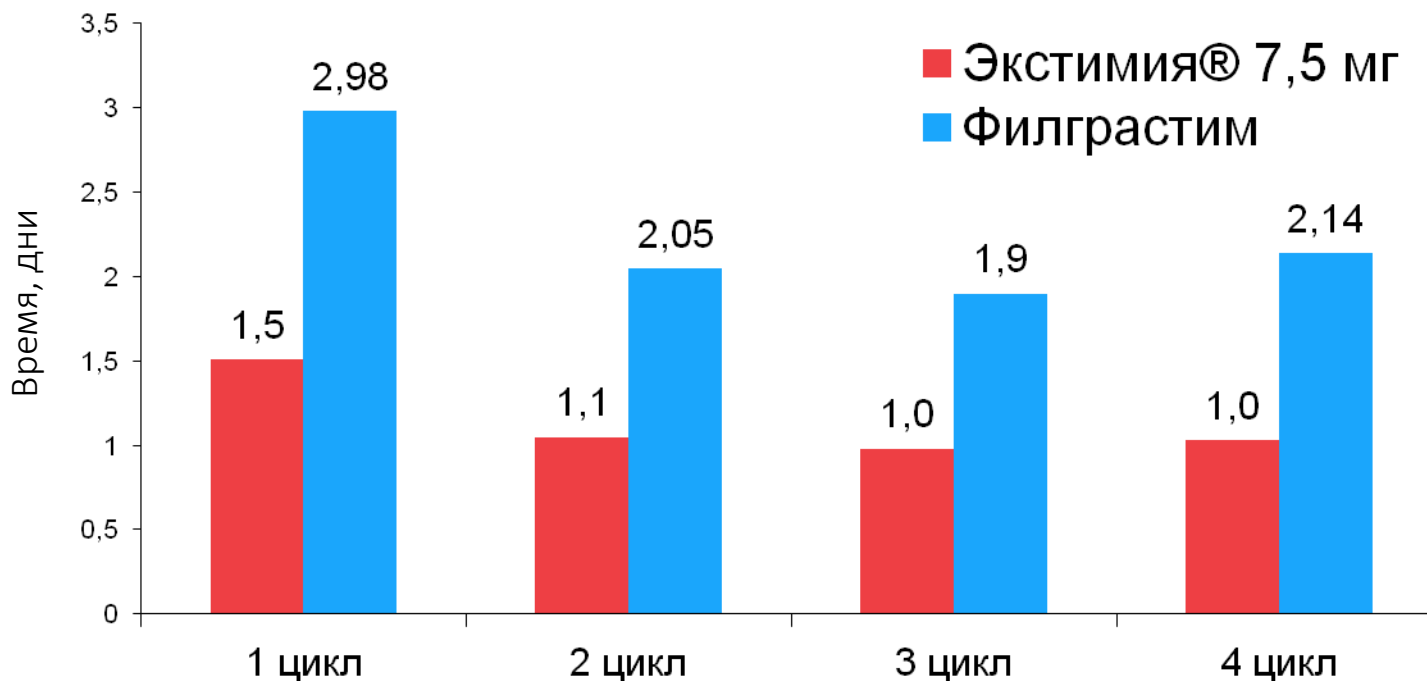
\*Антибиотики. **Случаев применения антибиотиков:** Лейкостим® - 4, Экстимия® - 4

**Случаев бактериальных инфекций:** Лейкостим® - 4, Экстимия® - 0



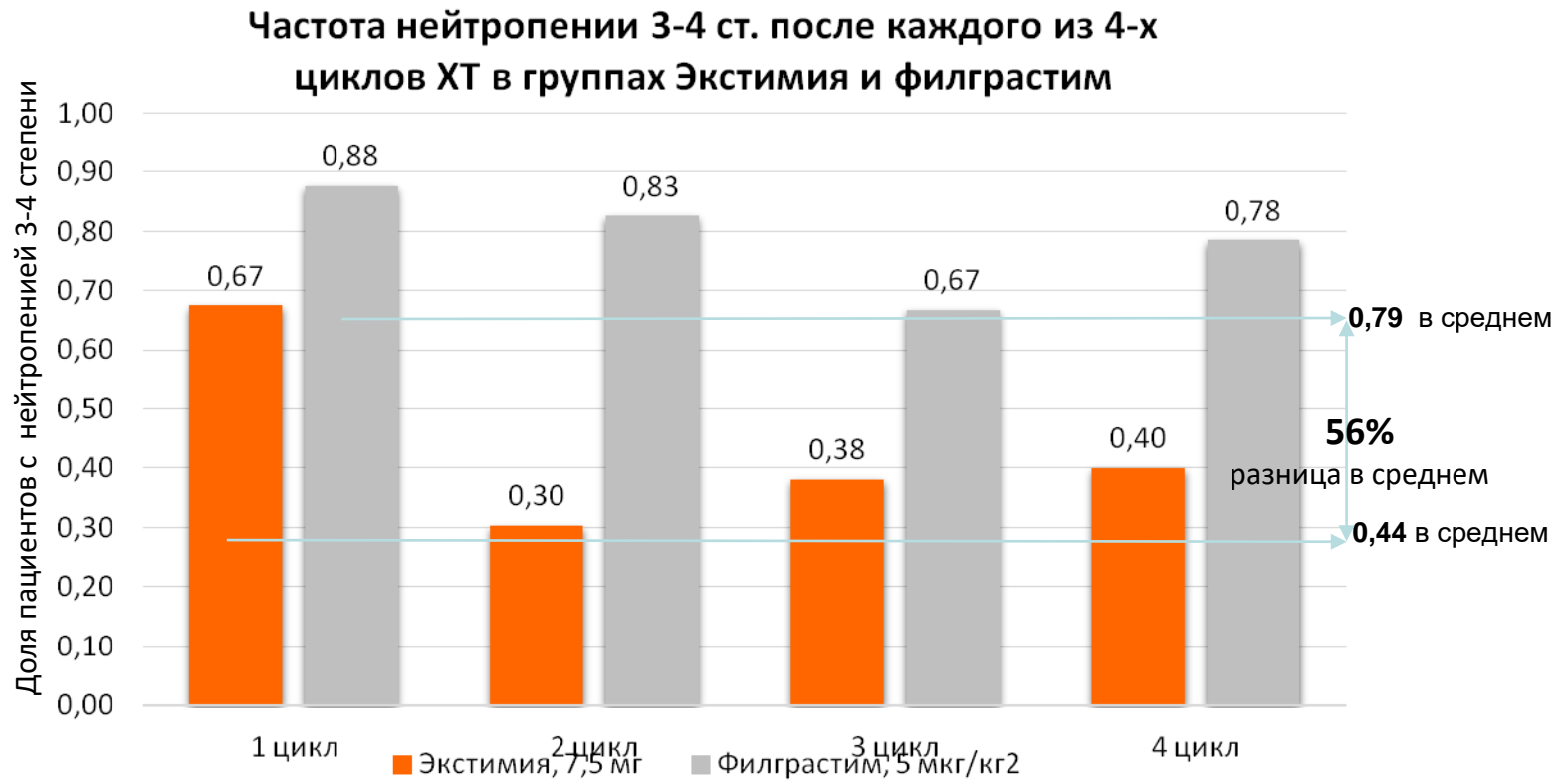
Исследование III фазы показало, что Экстимия в 2 раза быстрее восстанавливает АЧН\* по сравнению с применением обычного филграстима

### ВРЕМЯ ДО ДОСТИЖЕНИЯ АЧН $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$



\*Абсолютное число нейтрофилов

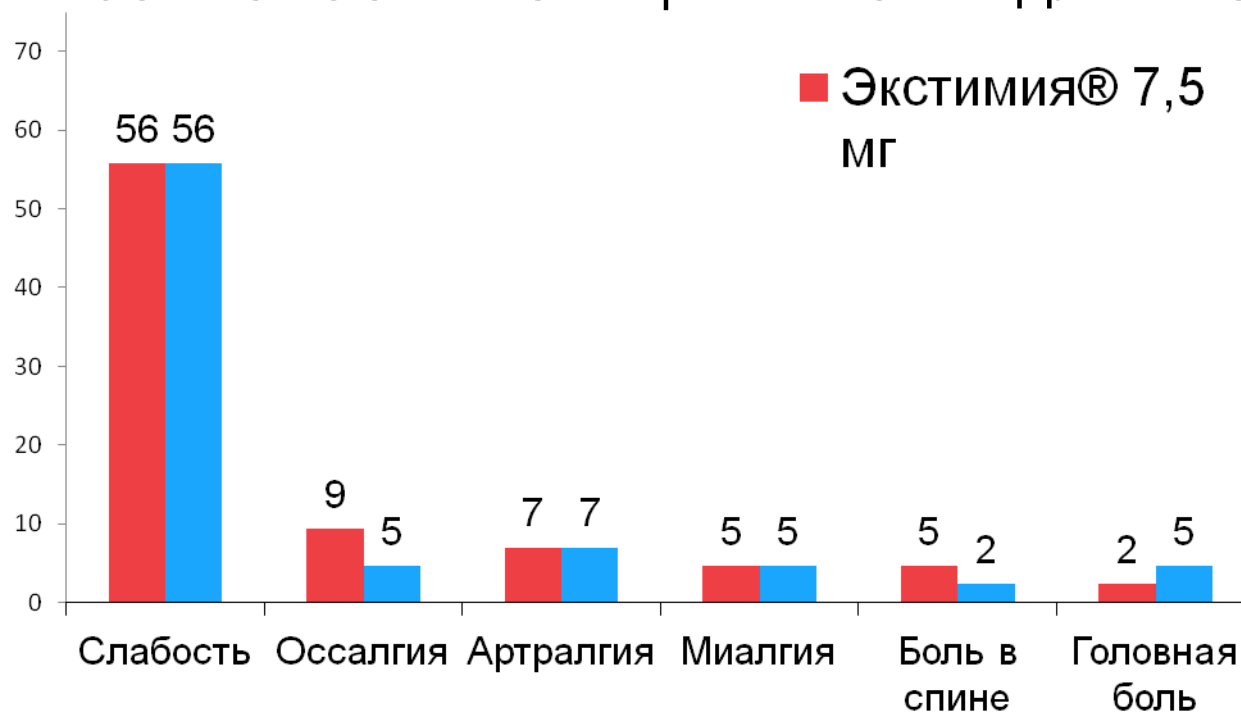
# Экстимия на 56% снижает частоту развития нейтропении 3-4 степеней в сравнении с филграстимом



# Профиль безопасности Экстимии не уступает филграстиму согласно результатам РКИ III фазы

---

## БЕЗОПАСНОСТЬ – СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ДЛЯ Г-КСФ ЛЕЧЕНИЯ



# По сравнению с филграстимом, Экстимия® обладает большей эффективностью и удобнее в применении

---



Выводится около 4-5 часов

Вводится каждый день

Нейтропения IV степени продолжается 1,75 дней\*



Выводится около 240 часов

Вводится однократно

Нейтропения IV степени продолжается 0,79 дней\*

\*Согласно данным многоцентрового исследования III фазы препарата Экстимия®

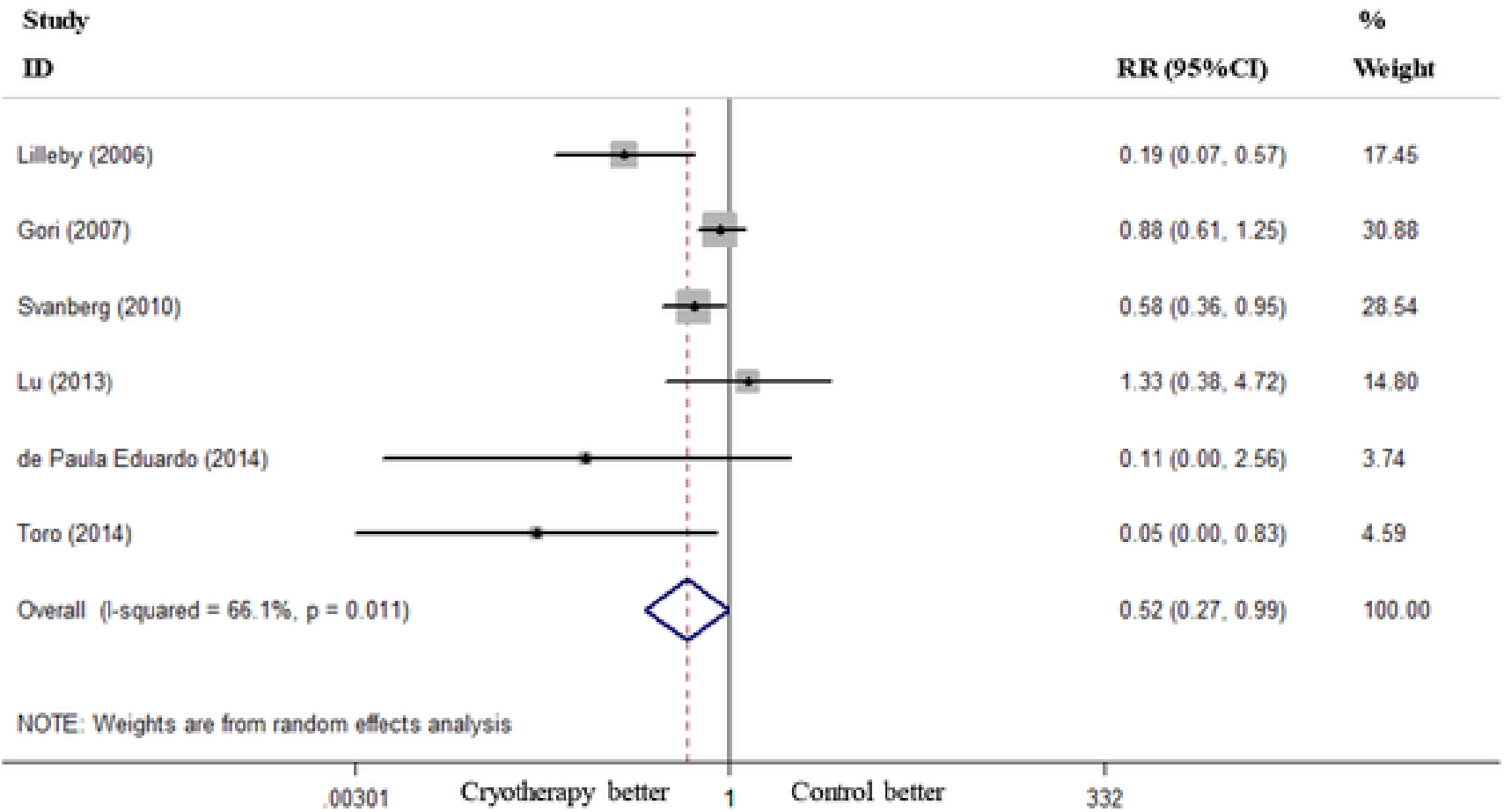
# Другие важные аспекты<sup>1</sup>

- профилактика мукозита установка центрального
- венозного катетера и уход за ним
- инфузионная терапия и парентеральное питание
- противорвотные средства
- многое другое ...

# Профилактика и лечение мукозита<sup>1</sup>

- Криотерапия
- Капосол (гипернасыщенный кальций-фосфатный буфер)
- Палифермин (рекомбинантный фактор роста кератоцитов) и т.д.

# Влияние оральной криотерапии на частоту орального мукозита у больных с гематологическими заболеваниями, получающих ТГСК<sup>1</sup>



1. Wang L et al. 2015. PLOS ONE 10(5): e0128763.

# Инвазивный кандидоз - лечение

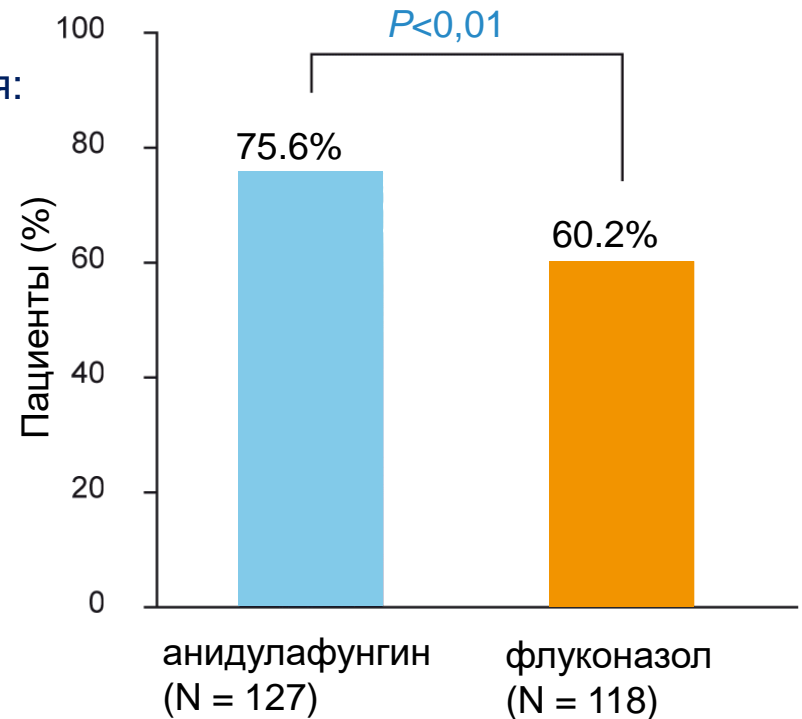
- Было показано, что анидулафунгин превосходит флуконазол

Процентное различие для общего показателя успеха лечения между двумя группами лечения: 15.4% (95% ДИ: от 3.9% до 27.0%)

Медиана продолжительность в/в терапии:

- флуконазол: 12,1 (11) дня
- анидулафунгин: 13,5 (14) дня

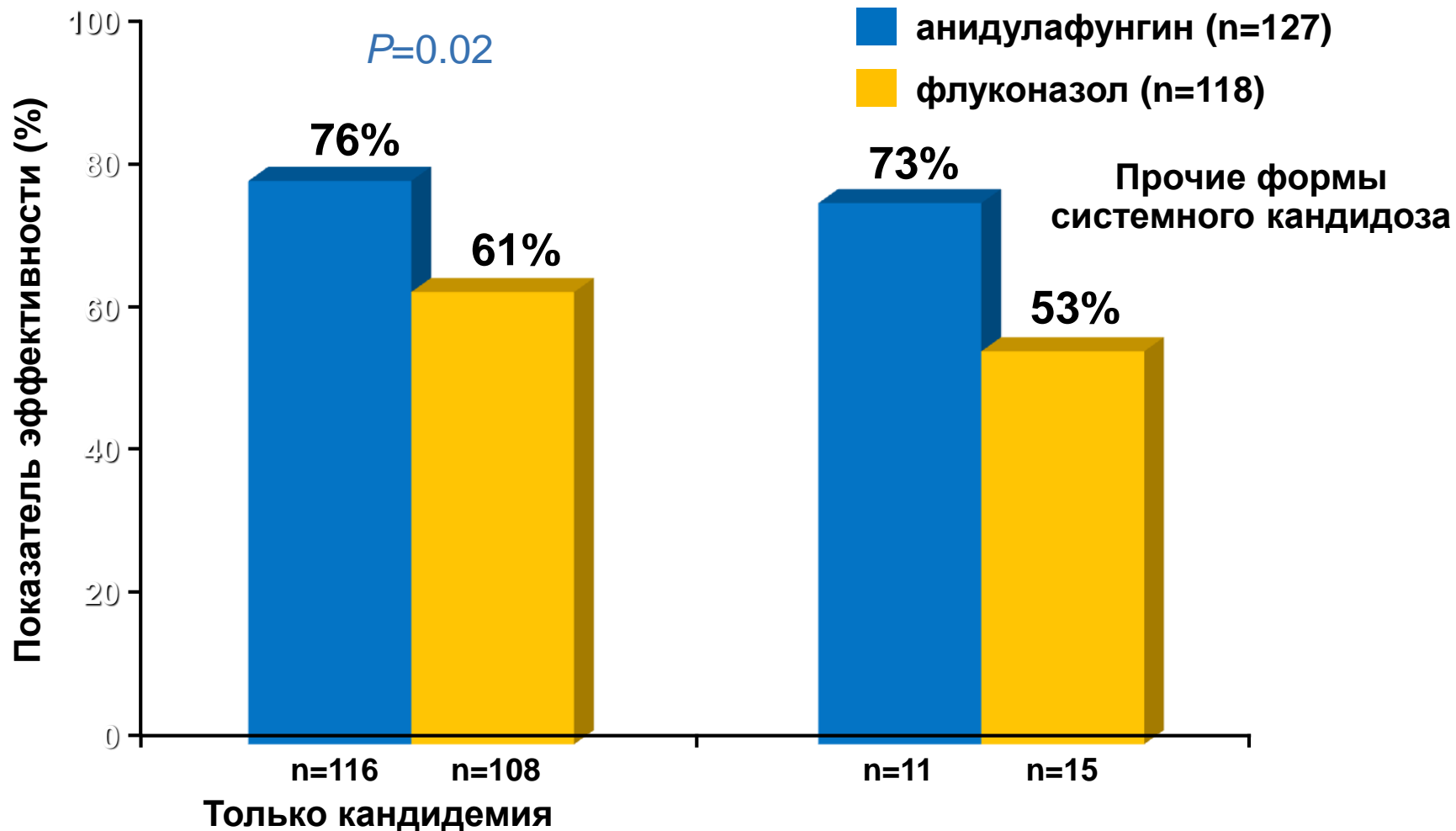
Основная конечная точка лечения при завершении в/в терапии





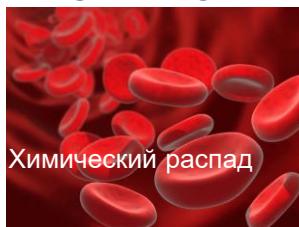
# Вторичная конечная точка: локализация

Анидулафунгин был более эффективен, чем флуконазол, независимо от очага инфекции



- По сравнению с другими эхинокандинами анидулафунгин обладает уникальным профилем выведения<sup>1-5</sup>

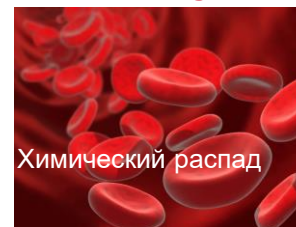
### анидулафунгин



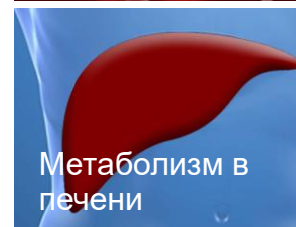
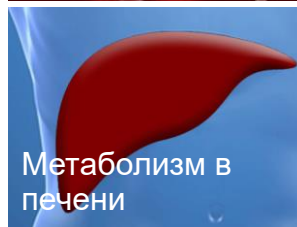
### микафунгин



### каспофунгин



- Поэтому не требуется коррекция дозы вне зависимости от почечной и печёночной недостаточности, а также сопутствующей терапии!



ЕСІL: Европейская группа по изучению инфекций при лейкозах.

Рекомендации для иммунокомпрометированных пациентов.

## Рекомендации ЕСІL-6 для терапии ИК / кандидемии: первая линия.

Терапия	Уровень
Анидулафунгин	<b>A II</b> (был A III)
Микафунгин	<b>A II</b>
Каспофунгин	<b>A II</b>

Согласно последним рекомендациям ЕСІL, Анидулафунгин имеет такой же высокий (A II) уровень доказательности, как и другие **ЭХИНОКАНДИНЫ**.

# Инвазивный аспергиллёз (все виды):

**200 000 случаев в год!\***

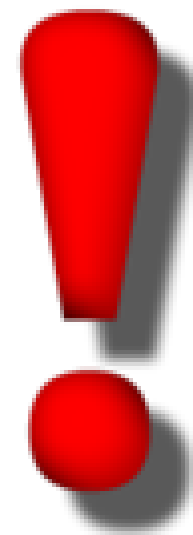
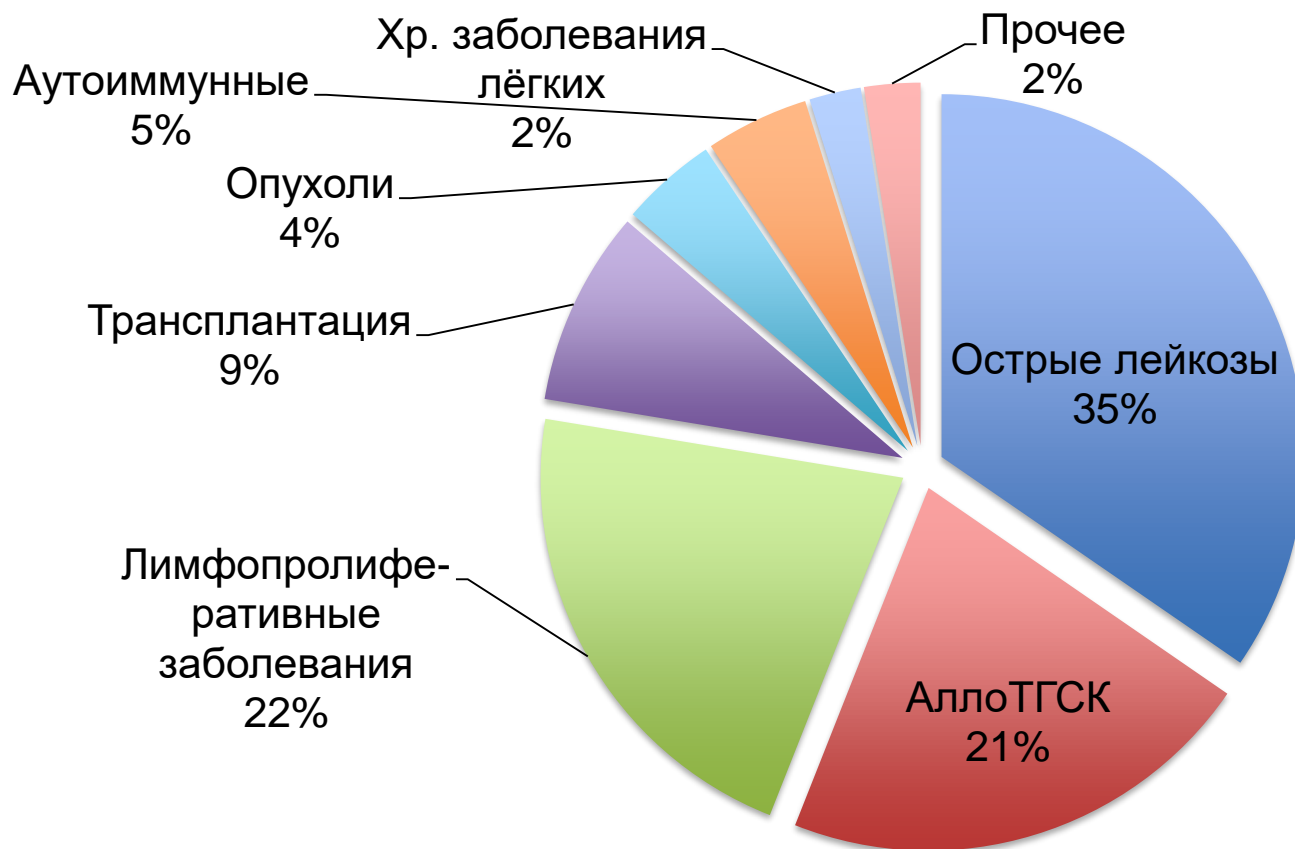


**Острый ИА в РФ: около 3500  
в год (2,3/100.000)\*\***

\* Brown G. et al. Hidden Killers: Human Fungal Infections [www.ScienceTranslationalMedicine.org](http://www.ScienceTranslationalMedicine.org) 2012 Vol 4 Issue 165 165rv13

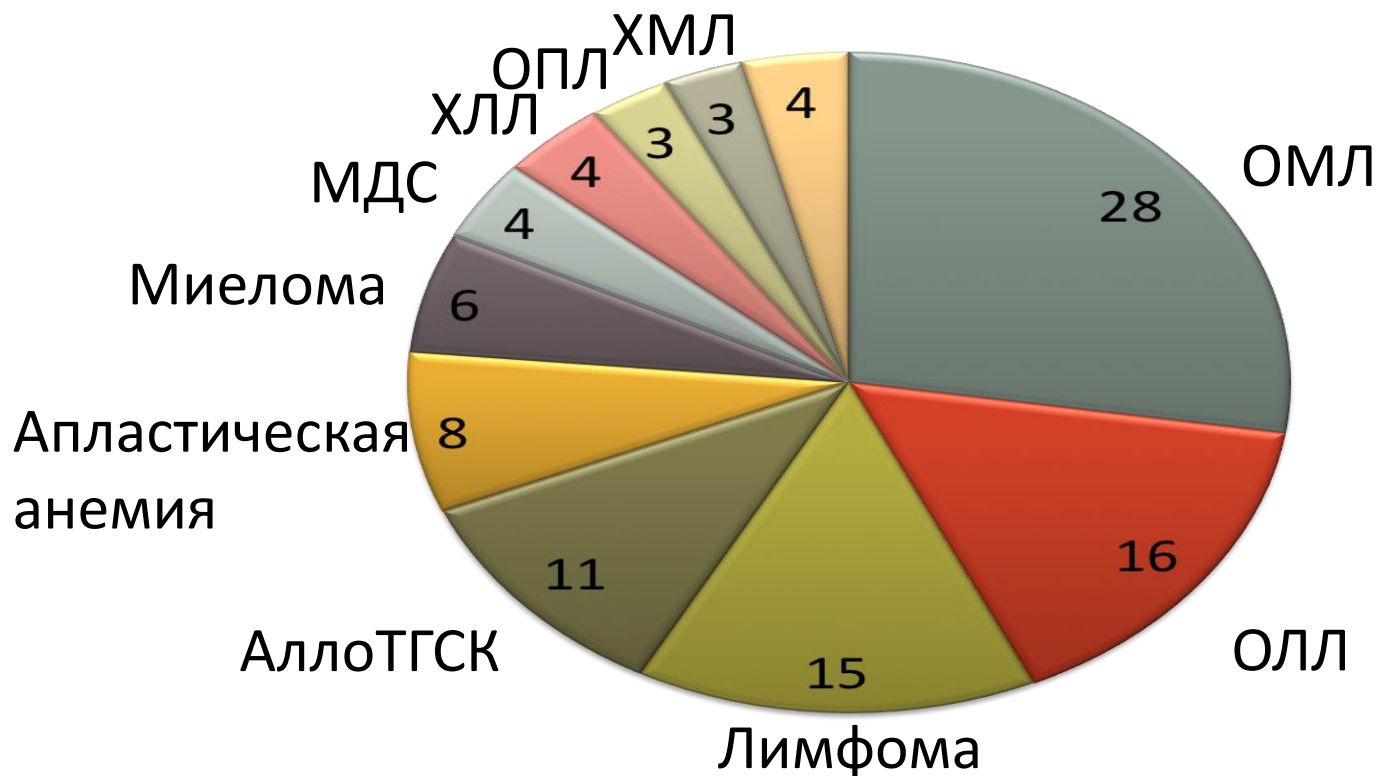
\*\* официальные данные LIFE program, 2012

# Инвазивный аспергиллёз: где?



**В онкогематологии: 79%!**

## В онкогематологии – где?



**Острые лейкозы, ТГСК, лимфома: 70%.**

# **В онкогематологии – почему?**

**Инвазивный аспергиллёз развивается там, где ресурсы клеточного и гуморального иммунитета полностью истощены.**

**Наиболее часто это встречается при острых лейкозах, на фоне интенсивной цитотоксичной химиотерапии и/или аллогенной трансплантации костного мозга.**

**В группе высокого риска также реципиенты трансплантации лёгких и других органов, ВИЧ-инфицированные и т.п.**



## **Вориконазол: доказательность A I в терапии ИЛА!**

Препараты резерва: липосомальный Ам В, каспофунгин, позаконазол, итраконазол, микафунгин (**уровень A II**), препарат выбирается с учётом предыдущей терапии.

**Пациентам, успешно прошедшим терапию ИЛА, должна быть проведена профилактика при плановой иммуносупрессии, используется тот же препарат: A II**

Длительность терапии, в зависимости от глубины и уровня иммуносупрессии, не менее 6-12 недель (**A III**)



**Вориконазол в 1-й линии терапии показан при всех формах ИА.**

<b>Инвазивный внелёгочный аспергиллёз, терапия первой линии</b>	<b>Уровень рекомендации</b>
<b>ЦНС: <u>Вориконазол</u></b>	<b>A II</b>
<b>Эндокардит, перикардит, миокардит: <u>Вориконазол</u> или липо Am B (плюс ранее хирургическое вмешательство)</b>	<b>A III</b>
<b>Остеомиелит или септический артрит: <u>Вориконазол</u> + хирургическое вмешательство, если применимо</b>	<b>A II</b>

Национальное гематологическое общество  
Национальное общество детских гематологов и онкологов

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

## ПРОТИВОГРИБКОВАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТК

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2010

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
«ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ» (ФАР)

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ (РАСХИ)

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ  
И АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (МАКМАХ)

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИКОЗОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2010

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ)

Российское Общество Хирургов

Межрегиональная общественная организация  
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Общероссийская общественная организация  
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

## СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИИ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2012

## Вориконазол: доказательность А I в терапии ИЛА!

Терапия пациентов с подозрением на ИЛА должна быть начата рано, до получения результатов диагностики (уровень А I).

Эмпирическая терапия: Липо Ам В, **Вориконазол**, Каспофунгин.

Инвазивный аспергиллёз лёгких, терапия	Уровень рекомендации
<u>Вориконазол</u> , первая линия; в/в старт терапии	А I
Альтернативная терапия: липосомальный (!) Ам В	А II
<p><b>Альтернативная терапия: изавуконазол</b></p> <p>препараты резерва. Липосомальным Ам В, микафунгин, каспофунгин, позаконазол, <b>Альтернатива (уровень А II), другие варианты в виде формулы</b> следующей терапии.</p> <p>Ам В</p>	А II
<p>Пациентам, успешно прошедшим терапию ИЛА, должна быть проведена профилактика при плановой иммуносупрессии, используется тот же препарат: уровень А II</p>	

Длительность терапии, в зависимости от глубины и уровня иммуносупрессии, не менее 6-12 недель (уровень А III).

# Суспензия: новая лекарственная форма Вориконазола!



ИС интенсификацией режимов химиотерапии злокачественных опухолей, широким распространением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при лейкозах, развитии трансплантации солидных органов и т.д., наблюдается значительный рост пациентов с длительно сохраняющейся глубокой нейтропенией и иммунодепрессией. В настоящее время самым частым, до 80%, инвазивным микозом у пациентов онкогематологического профиля является инвазивный аспергиллез (ИА) [1], [2], [3].

Присоединение ИА часто нивелирует усилия, затраченные на лечение основной патологии (например, острого лейкоза), а также значительно увеличивает финансовые затраты на комплексную терапию больного. Кроме того, в случае неправильного выбора препарата для I-й линии лечения ИА, крайне высокая летальность (до 100%) практически не оставляет шансов на терапию II-й линии. Без своевременной специфической терапии летальность при ИА достигает 80-100 % [1], [2], [3], [4].

В связи с этим, в настоящее время потребность в высокоэффективных противогрибковых препаратах с доказанной эффективностью чрезвычайно актуальна. Важно также своевременное начало лечения: позднее начало антимикотиков значительно повышает летальность, поэтому терапия должна быть начата незамедлительно, с последующей коррекцией при необходимости.

Поскольку пациенты с инвазивными микозами, находятся в тяжёлом состоянии, согласно международным и отечественным рекомендациям [1], [2], [3] терапию следует начинать с внутривенной лекарственной формы. При стабилизации состояния, большой переводится на пероральные формы; при этом обязательно продолжение терапии препаратом с тем же МНН (международным непатентованным названием) [1], [2], [3].

Однако, использование твёрдых форм (таблетки, капсулы) нередко затруднено: у абсолютного большинства пациентов комплексная терапия осложняется развитием мукозитов верхних отделов ЖКТ, а также стрессовых язв желудка [5]. Мукозит — одно из наиболее частых осложнений противоопухолевого лечения. Мукозит характеризуется воспалительным (эритематозным и эрозивно-язвенным) поражением слизистой рта, глотки, пищевода и в целом желудочно-кишечного тракта. Это делает болезненным, а часто и невозможным, глотание лекарственных препаратов в виде таблеток.

Наличие мукозита и невозможность глотания обуславливают применение энтерального катетера. При этом действующими инструкциями по медицинскому применению дробление многих твердых таблетированных форм запрещено, т.к. может приводить к потерям действующего вещества, изменению фармакокинетики и проч.

Лекарственный препарат МНН Вориконазол (ТН ВИФЕНД) зарегистрирован в РФ по следующим показаниям:

- инвазивный аспергиллез;
- тяжелые инвазивные кандидозные инфекции (включая *C. krusei*);
- кандидоз пищевода;
- тяжелые грибковые инфекции, вызванные *Scedosporium spp* и *Fusarium spp.*;

# **Инвазивный аспергиллез**

**Инвазивный аспергиллез – частое осложнение химиотерапии и/или ТРПХ в онкогематологии**

До четверти пациентов с острыми лейкозами имеют риск ИА

**Летальность без терапии: до 100%**

**ВОРИКОНАЗОЛ – золотой стандарт терапии ИА во всех международных клинических рекомендациях.**

**ВОРИКОНАЗОЛ – стандарт вторичной профилактики ИА, которая должна проводиться весь срок терапии о. лейкоза.**

**ВОРИКОНАЗОЛ – альтернативный препарат первичной профилактики ИА, с соответствующим показанием в ИМП.**

# Вакцинопрофилактика<sup>1</sup>

- Активно разрабатывается (особенно применительно к ТКМ)
- Возможные направления: пневмококк, инфекция *Haemophilus influenzae*, корь, грипп, гепатит В и т.д.

# Предпосылки для вакцинации после ТГСК<sup>1</sup>

- Количество В-клеток после ТГСК возвращается к норме через 3-12 мес., а после терапии ритуксимабом – через 6 мес. от последней дозы препарата
- Восстановление Т-клеток зависит от возраста: у реципиентов до 18 лет без хронической РТПХ количество CD4+ более 200 в 1 мкл выявляется через 6-9 мес. после ТГСК, тогда как у взрослых, особенно с хронической РТПХ, это может занять > 2 лет
- После ауто-ТГСК Т- и В-лимфоциты способны обеспечить иммунный ответ, если они были введены реципиенту в достаточном количестве
- В то же время для реципиентов ауто-ТГСК, перенесших множество циклов химиотерапии перед ТГСК, также характерна выраженная потеря иммунитета
- Адаптивный иммунитет (Т- и В-клеточный) после трансплантации должен быть, как минимум, частично замещен

# Предпосылки для вакцинации после ТГСК-2<sup>1</sup>

- Титр антител против заболеваний, предотвращаемых вакцинопрофилактикой (столбняка, полиомиелита, кори, паротита, краснухи), снижается в течение 1-10 лет после ауто- или алло-ТГСК, если реципиент не ревакцинируется
- Для реципиентов ТГСК повышенный риск составляют определенные инфекции, предотвращаемые с помощью вакцинации:
  - Пневмококковые инфекции
  - Инфекция *Haemophilus influenzae* типа В
  - Корь
  - Ветряная оспа
  - Грипп
- Имеются данные, подтверждающие уменьшение частоты инфекций у вакцинированных реципиентов алло-ТГСК по сравнению с невакцинированными
- Вакцинация доноров может улучшить пост-ТГСК иммунитет у реципиентов (получение «иммунного» трансплантата), однако рекомендации в этом направлении еще не разработаны



**RECOMMENDED VACCINATION SCHEDULE AFTER AUTOLOGOUS OR ALLOGENEIC HCT**

<u>Inactivated Vaccines<sup>nn</sup></u>	<u>Recommended Timing After HCT</u>	<u>Number of Doses</u>
DTaP (Diphtheria/Tetanus/Acellular Pertussis)	6–12 mo	3
Haemophilus influenzae type b (Hib)	6–12 mo	3
Pneumococcal vaccination • Conjugated 13-valent vaccine • Upon completion of PCV13 series, then PPSV23	6–12 mo ≥12 mo	3 1
Hepatitis A <sup>oo</sup> (Hep A)	6–12 mo	2
Hepatitis B <sup>oo</sup> (Hep B)	6–12 mo	3
Meningococcal conjugate vaccine <sup>pp</sup>	6–12 mo	1–2
Influenza (injectable)	4–6 mo	1, annually <sup>ss</sup>
Inactivated Polio vaccine	6–12 mo	3

<u>Live Vaccines</u>		
Measles/Mumps/Rubella (MMR) <sup>qq</sup>	≥24 mo (if no GVHD or ongoing immunosuppression and patient is seronegative for measles, mumps, and/or rubella)	1–2
Varicella vaccine <sup>qq</sup>	≥24 mo (if no GVHD or ongoing immunosuppression and patient is seronegative for varicella)	1
Zoster vaccine <sup>qq,rr</sup> (category 3)	May be considered at ≥24 mo (if no GVHD or ongoing immunosuppression)	1

<sup>nn</sup>Inactivated vaccines may be given as a combined vaccine. Vaccination may be postponed for patients receiving >20 mg of prednisone.

<sup>oo</sup>Strongly consider if clinically indicated. May consider Hep A and B combined vaccine if immunization for both is needed.

<sup>pp</sup>Meningococcal B vaccine should be considered for high-risk patients such as patients with asplenia or complement deficiency or patients receiving eculizumab.

<sup>qq</sup>MMR and varicella/zoster vaccines may be given together or 4 weeks apart.

<sup>rr</sup>Because of insufficient data on safety and efficacy of zoster vaccine among HCT recipients, physicians should assess the immune status of each recipient on a case-by-case basis and determine the risk for infection before using the vaccine.

<sup>ss</sup>Use of live virus vaccine is contraindicated.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of patients with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

# Коррекция нарушений микрофлоры кишечника<sup>1</sup>

- Рациональная антибиотикотерапия
- Диета
- Про – и пребиотики

# Интестинальная микробиота модулирует противоопухолевый эффект циклофосфамида<sup>1,2</sup>

- Экспериментально установлено, что циклофосфамид изменяет состав микрофлоры в тонкой кишке и вызывает перемещение отдельных видов Грам+ бактерий (*Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus murinus* и *Enterococcus hirae*) во вторичные лимфоидные органы (мезентериальные лимф. узлы, селезенку, слепую кишку)
- Это стимулирует выработку специального подвида «патогенных» Т-хелперов (pTh17) и клеток памяти Th1, что способствует противоопухолевому эффекту циклофосфамида
- Назначение антибиотиков против Грам+ бактерий приводит к снижению pTh17 ответа и резистентности к циклофосфамиду, а адаптивный трансфер pTh17 частично восстанавливает противоопухолевый эффект препарата
- Грам– бактерия *Barnesiella intestinihominis* также участвует в улучшении противоопухолевого ответа циклофосфамида, в то время как назначение колистина способствовало компрометации противоопухолевого эффекта циклофосфамида. Восстановление количества *B. Intestinihominis* приводило к восстановлению Т-клеточного противоопухолевого ответа

# Негативное влияние антибиотиков против Грам+ бактерий на противоопухолевый ответ циклофосфамида и цисплатина<sup>1,2</sup>

- ХЛЛ (FCR и FC), n=800, исследование CLL8
- Рецидивирующие лимфомы (схемы с цисплатином), n=122
- 45/800 и 21/122 пациентов получали анти-Грамм+ антибиотики
- ↓ ВБП (2,3 vs. 11,5 мес., p=0,001) и ухудшение общего ответа (42,9% vs. 70,3%, p =0.016)
- ↓ ОВ (HR 7,8, p < 0.001)
- Помимо циклофосфамида и цисплатина, изучены возможности микробиоты модулировать эффект 5-фторурацила, оксалиплатина, гемцитабина, метотрексата, иринотекана, анти-PD-L1 и анти-CLTA-4 препаратов посредством нескольких ключевых механизмов (TIMER): Транслокация, Иммуномодуляция, Метаболизм, Ферментативное разрушение и Снижение разнообразия и экологической вариации

*ХЛЛ (CLL) – хронический лимфолейкоз, ОВ – общая выживаемость, ВБП – выживаемость без прогрессирования, HR-hazard ratio, FCR - (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб); FC - (флударабин, циклофосфамид)*

# Медико-социальные аспекты сопроводительной терапии<sup>1</sup>

- Психологическая реабилитация
- Коррекция образа жизни
- Обучение пациента основам мониторинга состояния здоровья
- Работа с родственниками

# Коррекция нарушений микробиоты<sup>1-5</sup>

- Диета – главный модулятор структуры и функции микробиоты
- Медленное восстановление микробиоты:
  - Пребиотики («диета» для микробов – напр., неперевариваемые волокна, которые метаболизируются комменсалами и, в результате, производят необходимые метаболиты для функционирования кишки, напр., короткоцепочечные жирные кислоты)
  - Пробиотики (живые непатогенные бактерии: *Lactobacillus per os* улучшает выживаемость и уменьшает оРТПХ и энтеропатию после ТГСК)
  - Синбиотики (комбинация пре- и пробиотиков)
  - Индивидуализация режима пре- и пробиотиков на основе базового энтеротипа пациента для поддержки микробного гомеостаза в посттрансплантационном периоде

ТГСК – трансплантация гематопозитических стволовых клеток, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»

# Поколения препаратов, которые нормализуют микрофлору кишечника

- **1 поколение - монокомпонентные препараты:**  
содержат только 1 штамм бактерий - колибактерин, лактобактерин, бифидумбактерин
- **2 поколение - антагонисты-самоэлиминирующиеся:**  
споробактерин, биоспорин, бактисубтил
- **3 поколение - поликомпонентные препараты:**  
включают комбинацию нескольких штаммов бактерий и добавки - Линекс, аналоги Аципол, Бифилиз, Ацилакт, Бифиформ и пр.
- **4 поколение — сорбированные бифидосодержащие пробиотики:**  
живые бактерии нормофлоры, иммобилизированные на сорбенте - Пробифор, Бифидумбактерин Форте, Флорин Форте

# Сопроводительная терапия при проведении трансплантации стволовых клеток<sup>1</sup>

- Общие принципы – одинаковы, интенсивность воздействия выше

## Особенности:

- Иммуносупрессивная терапия при аллотрансплантации (циклоsporин А, АТГ, микофенолат мофетила и т.д.)
- Профилактика токсичности консерванта



# Прогностические факторы плохой или неудачной мобилизации<sup>1-8</sup>:

- Возраст > 60 лет
- Сопутствующие заболевания
- Ранее проводимая лучевая терапия
- Множественные циклы химиотерапии
- Ранее проводимое лечение мелфаланом, флударабином
- Новые стратегии индукционной терапии (например, леналидомид при ММ)
- Низкое исходное количество CD34+ клеток в ПК
- Содержание тромбоцитов <150 ×10<sup>9</sup>/л

**После начала мобилизации пациенты определяются как плохие мобилизаторы если:**

- Количество циркулирующих в крови CD34+ клеток <20/мкл на 4-6 дни после мобилизации Г-КСФ или до 20 дня СУ+ Г-КСФ
- Собрано <2×10<sup>6</sup> CD34+ клеток/ кг после 3 аферезов

*ММ – множественная миелома, ПК – периферический кровоток, Г-КСФ- гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; СУ - циклофосфамид*

# Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2016г.)<sup>1</sup>

*Для улучшения мобилизации ГСК в периферическую кровь применяют антагонист CXCR4 плериксафор<sup>2</sup>:*

- **CD34+ клеток в мкл  $\geq 20$**  - плериксафор не рекомендуется
- **CD34+ клеток в мкл  $< 10$**  - рекомендуется терапия плериксафором
- **$10 < \text{CD34+}$  клеток в мкл  $< 20$  + наличие факторов риска:**

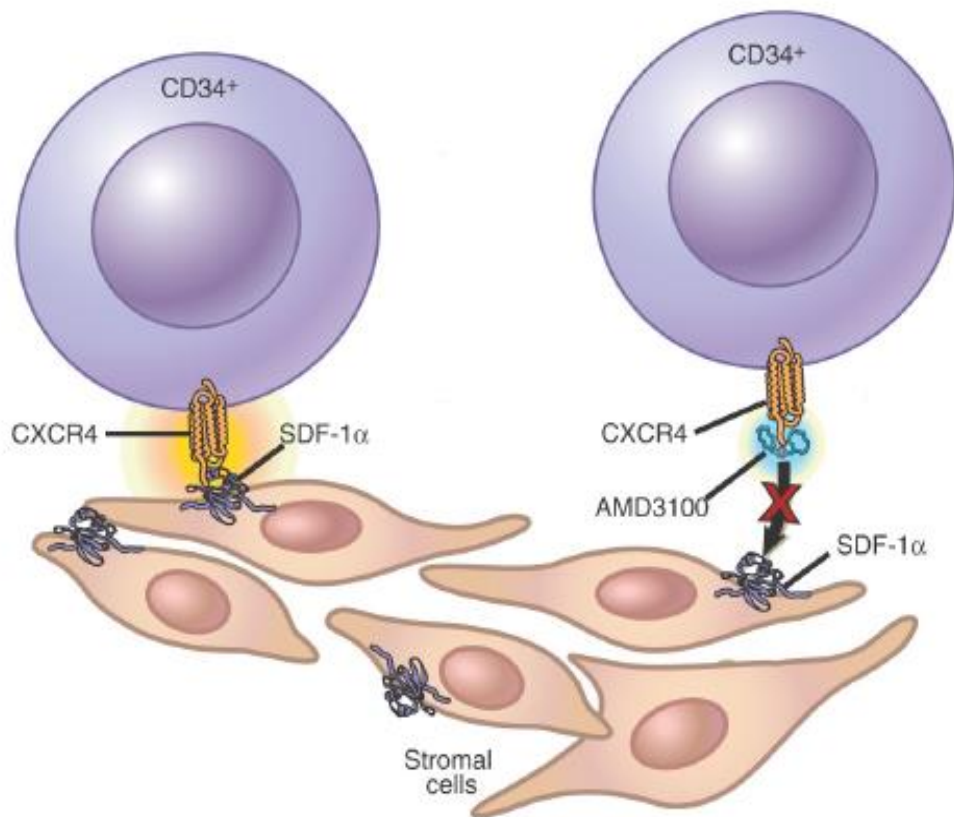
*предлеченность пациента, возраст, активность основного заболевания, лучевая терапия в анамнезе, терапия мелфаланом, флударабином, леналидомидом в анамнезе – рекомендуется терапия плериксафором*

*ГСК – гематопозитические стволовые клетки*

*1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний 2016г. (под руководством И.В. Поддубной, В.Г. Савченко, стр.140-141); 2. Инструкция по применению лекарственного препарата МОЗОБАИЛ ЛП-002352 от 14.09.2016*

# Плериксафор: препарат, улучшающий мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток<sup>1</sup>

Показание: Для усиления мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровоток с целью их сбора и последующей аутотрансплантации пациентам с лимфомой и множественной миеломой в сочетании с Г-КСФ<sup>1</sup>



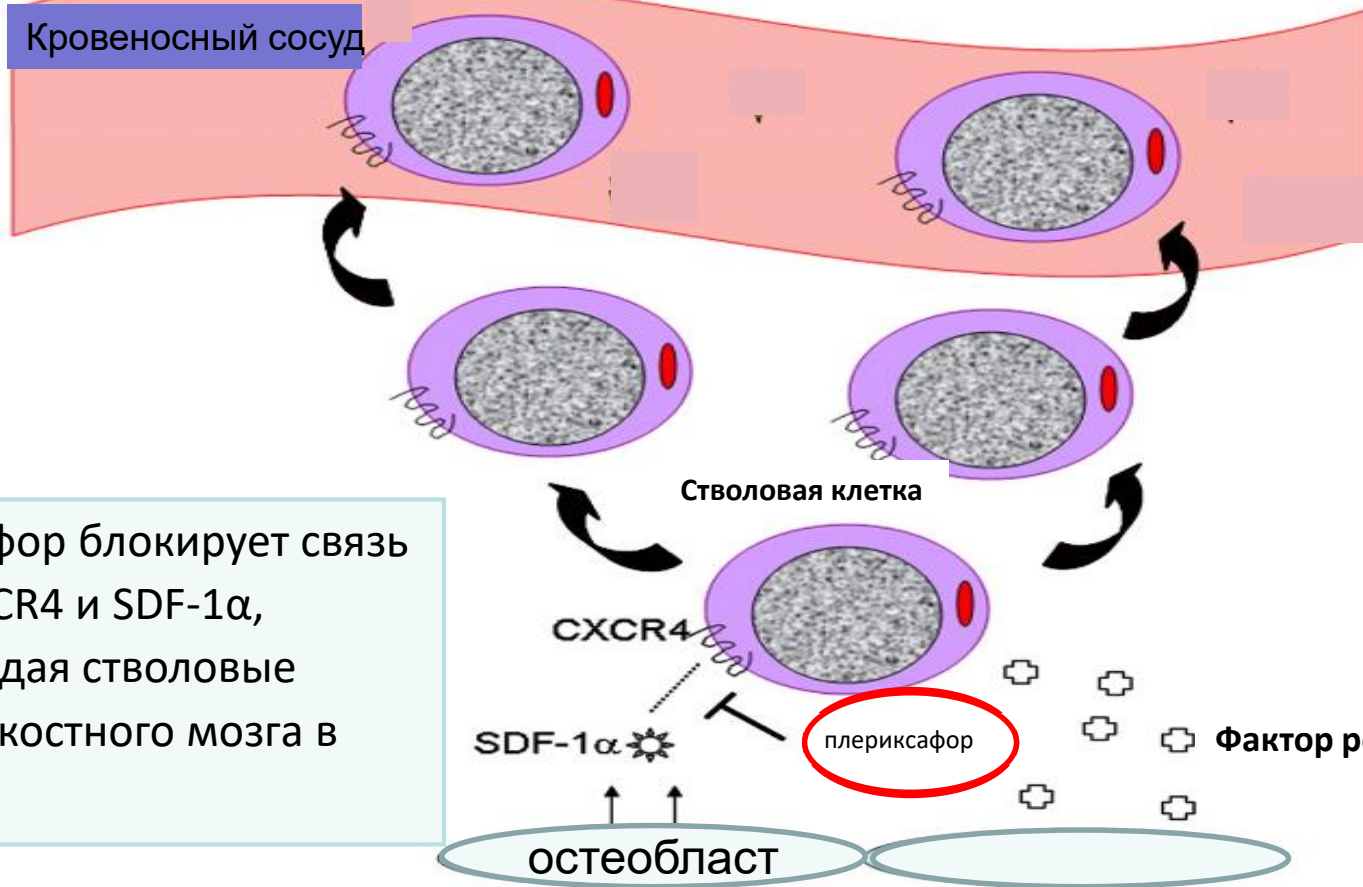
SDF-1 $\alpha$  и CXCR4 играют ключевую роль в миграции стволовых клеток и удержании их в костном мозге<sup>2</sup>

Плериксафор блокирует связь между CXCR4 и SDF-1 $\alpha$ , высвобождая стволовые клетки из костного мозга в кровоток<sup>3</sup>

Г-КСФ- гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

# Механизм действия плериксафора<sup>1</sup>

Кровеносный сосуд



Плериксафор блокирует связь между CXCR4 и SDF-1α, высвобождая стволовые клетки из костного мозга в кровотоки



# ТЕРАПИЯ СПАСЕНИЯ ПЛЕРИКСАФОРОМ У ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫМ ИЗНАЧАЛЬНО ПРОВОДИЛАСЬ МОБИЛИЗАЦИЯ ТОЛЬКО Г-КСФ<sup>1</sup>

Множественная  
миелома (n=33)

Неходжкинская  
лимфома (n=29)

## Характеристика CD34<sup>+</sup> клеток/мл, медиана:

День 4 (перед Плериксафором)

9(1-19)

7(1-18)

День 5 (после Плериксафора)

53(2-161)

24(5-105)

## Пациентам собрано, n (%) :

> 2x10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> клеток/кг,

32 (97%)

29 (100%)

> 2x10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> клеток/кг за 1 аферез

28 (85%)

16 (55%)

Общее количество собранных CD34<sup>+</sup>  
клеток/кг, медиана

8,2 (0-21,5)

4,2 (2,07 -7,2)

# Профилактика нарушений питания<sup>1</sup>

- Постоянный контроль нутритивного статуса пациентов!
- Контроль тошноты и рвоты
- Питательные смеси
- Парентеральное питание.

# Информационные технологии (ИТ) – дополнение к сопроводительной терапии, значительно улучшающее результат ТГСК<sup>1</sup>

- Постоянный рост количества ТГСК – как в госпитальных, так и в поликлинических условиях
- Увеличение количества живущих после ТГСК
- Увеличение количества мониторируемых показателей по различным органам и системам
- Необходимость оценки инфекционного статуса, иммуносупрессии, связанных с трансплантацией дисфункции различных органов, оценки и лечения отдаленных последствий ТГСК
- Множество стандартов и рекомендаций по улучшению сопроводительной терапии
- Необходимость заполнения множества медицинских и сопутствующих документов
- Недостаточное количество медицинских работников
- Использование ИТ (медицинские информационные системы, мобильные приложения для врачей и пациентов) позволит улучшить качество сопроводительной терапии

# Заключение

- Современная сопроводительная терапия позволяет максимально предотвратить или минимизировать возможные осложнения химиотерапии<sup>1</sup>
- Разработаны подробные рекомендации и инструкции по различным направлениям сопроводительной терапии, однако единых стандартов не существует<sup>2,3</sup>
- Имеет место вариативность подходов к применению гемопэтических факторов роста, эмпирической антибактериальной терапии, коррекции микробиоты, ограничений внешней среды и социальных контактов<sup>4</sup>
- Повышение эффективности использования ресурсов и качества сопроводительной терапии в будущем возможно на основе новых медицинских информационных технологий и улучшения цифровой инфраструктуры между врачом и пациентом



# Спасибо спонсорам!!

- Пфайзер
- Новартис
- Биокад
- Сотекс
- Санофи
- Астеллас

**Спасибо за внимание!**