

Лечение анемии у онкологических больных

Анемия при злокачественных новообразованиях определяется как снижение концентрации гемоглобина (Hb) ниже нормального значения (обычно 120 г/л) и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и ее лечением. Слабая степень анемии представляет собой снижение концентрации Hb в диапазоне от 100 до 119 г/л, анемия средней степени — концентрация Hb от 80 до 99 г/л, тяжелая анемия — концентрация Hb ниже 80 г/л. Клиническая значимость анемии определяется:

- отрицательным влиянием на качество жизни онкологических больных с развитием слабости;
- отрицательным влиянием на продолжительность жизни при большинстве типов опухолей;
- снижением эффективности противоопухолевого лечения (отдельных цитотоксических препаратов и лучевой терапии [ЛТ]).

Диагностика

Анамнез

При сборе анамнеза у больных с анемией необходимо оценить:

- возможность наследственной анемии или гемоглобинопатии;
- характер и длительность предшествующей противоопухолевой терапии (вид лекарственной терапии, количество курсов, миелотоксичность, включение препаратов платины);
- наличие острого или хронического кровотечения;
- наличие хронических воспалительных заболеваний почек;
- наличие аутоиммунных заболеваний;
- наличие опухоли (инфильтрация костного мозга, кровотечение, гиперспленизм, анемия хронических заболеваний);
- противоопухолевое лечение (обширная ЛТ, индуцированная химиотерапией и другими противоопухолевыми препаратами костномозговая и почечная токсичность, индуцированный препаратами гемолиз);
- сопутствующие заболевания (гемоглобинопатии, заболевания почек и др.).

Лабораторные показатели

- общий анализ крови с определением концентрации Hb, количества эритроцитов и ретикулоцитов, гематокрита, среднего объема эритроцита, среднего содержания Hb в эритроците, средней концентрации Hb в эритроците, среднего содержания Hb в ретикулоците;
- исследование костного мозга – по показаниям;

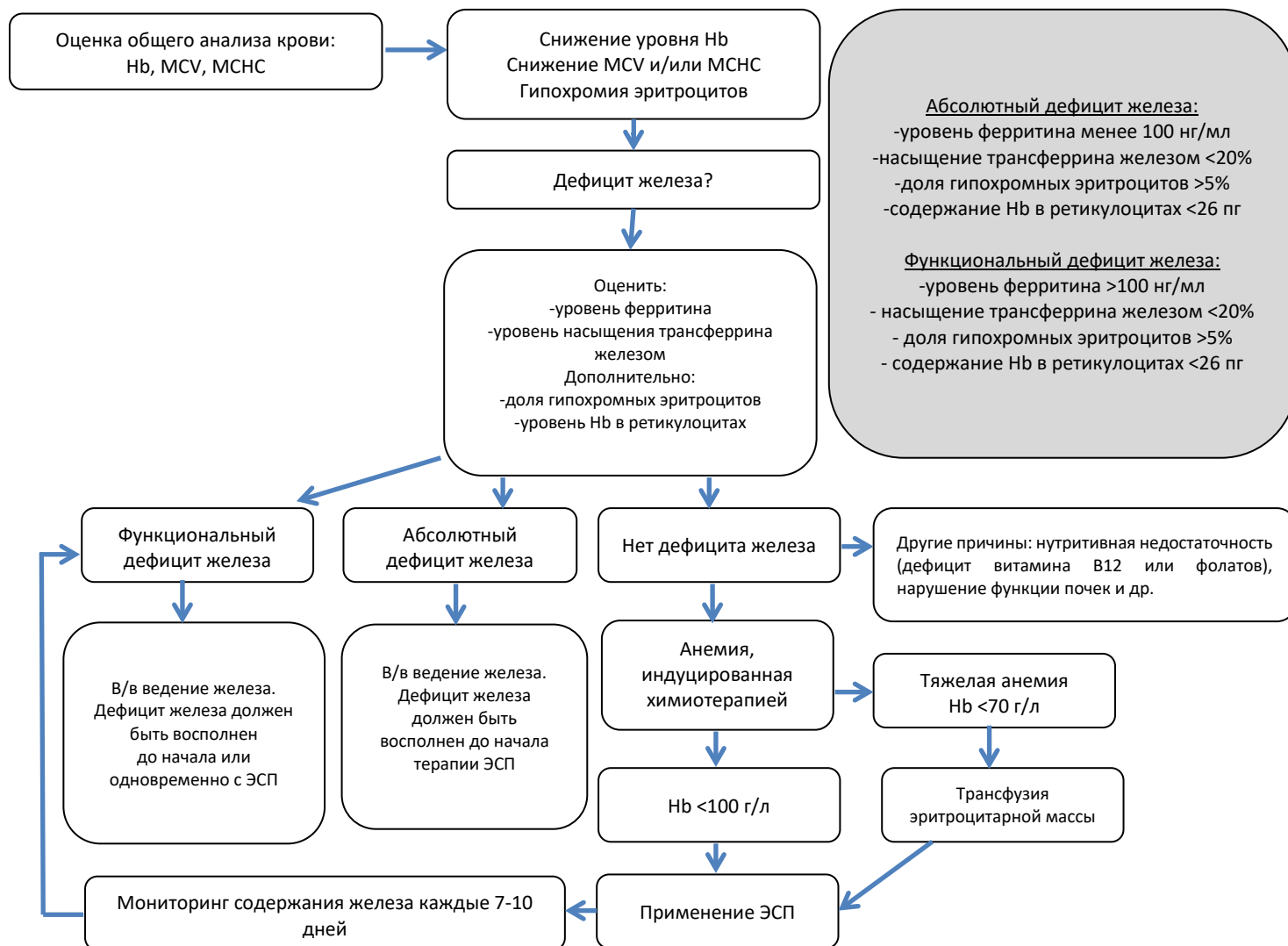
- оценка показателей обмена железа: содержание сывороточного ферритина с поправкой на содержание С-реактивного белка (повышение ферритина как белка острой фазы при воспалении), насыщение сывороточного трансферрина железом, содержание в крови фолатов и витамина В12;
- оценка возможности скрытого кровотечения из ЖКТ (пробы на скрытую кровь в кале, эндоскопическое исследование), наличия почечной недостаточности (клиренс креатинина <60 мл/мин) с нарушением продукции эндогенного эритропоэтина;
- проба Кумбса (при хроническом лимфолейкозе, неходжкинских лимфомах, аутоиммунных заболеваниях в анамнезе);
- определение концентрации эндогенного эритропоэтина (при подозрении на миелодиспластический синдром).

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

Лечение

Рисунок 1

Рекомендуемый алгоритм лечения анемии у онкологических больных



Гемотрансфузии

Традиционным методом коррекции сниженного Hb и жизнеугрожающих ситуаций, связанных с острой кровопотерей (обширные операции) являются заместительные трансфузии эритромассы. Однако, для лечения анемии, связанной с опухолевым процессом (распад опухоли, интоксикация) и противоопухолевым лечением, гемотрансфузии не являются безопасным и эффективным методом. Переливания эритромассы могут сопровождаться гемолитическими реакциями, в том числе фатальными (частота – 1:1000), трансфузионными поражениями легких (частота – 1:5000),

бактериальной контаминацией, в том числе фатальным сепсисом (частота – 1:10 000), передачей вирусов гепатита В (частота – 1:30 000), гепатита С и вируса иммунодефицита человека (частота – 1:1 000 000). Кроме того, многие потенциально опасные вирусные инфекции в настоящее время у доноров не тестируются. Наряду с вышесказанным, иммунодепрессия, вызванная переливанием эритроцитов, приводит к повышению риска тромбозов, инфекционных осложнений и снижением безрецидивной и общей выживаемости при ряде опухолевых заболеваний. Повышение концентрации Hb после гемотрансфузий является кратковременным и для поддержания его нормального значения их необходимо повторять. В связи с этим ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии у онкологических больных и использовать альтернативные методики коррекции Hb.

Согласно приказу МЗ РФ №363 от 25.11.2002, гемотрансфузии при снижении концентрации гемоглобина <70-80 г/л показаны только в случае острых постгеморрагических анемий при одномоментном снижении гематокрита до $\leq 25\%$. При хронических анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей анемию, и гемотрансфузии назначаются только для коррекции клинически значимых симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения Hb и не поддающихся патогенетической терапии.

Лекарственная терапия

Эритропоэз-стимулирующие препараты (ЭСП)

Показания

Альтернативным методом коррекции анемии при злокачественных новообразованиях является назначение ЭСП в монотерапии или в комбинации с препаратами железа. Использование ЭСП позволяет повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и увеличить содержание Hb без переливания донорских эритроцитов. Результаты контролируемых исследований показали, что применение ЭПС при анемии злокачественных новообразований, а также при анемии, вызванной химиотерапией (ХТ), повышает концентрацию Hb в 60-70% случаев и сопровождается существенным снижением потребности в заместительных гемотрансфузиях (относительный риск [ОР] 0,64; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,6-0,68). У больных с солидными опухолями и больных, получающих платиносодержащую ХТ, применение ЭСП более эффективно, чем при других типах опухолей и других видах ХТ. В ряде исследований продемонстрировано улучшение качества жизни при применении ЭСП. Однако в других исследованиях различия в показателях качества жизни признаны незначимыми.

Применение ЭСП повышает вероятность тромботических осложнений по сравнению с плацебо (ОР 1,67; 95% ДИ 1,35-2,06). Влияние ЭСП на выживаемость онкологических больных изучается, однако результаты исследований неоднозначны. Данные трех мета-анализов показали негативное влияние ЭСП на общую выживаемость, а результаты двух других мета-анализов подобного влияния не выявили. Однако во всех мета-анализах не было выявлено значимого негативного влияния ЭСП в подгруппах онкологических больных, получающих ХТ. В связи с этим большинство экспертов считает

нецелесообразным применение ЭСП у больных, не получающих ХТ, за исключением пациентов с миелодиспластическим синдромом.

Противопоказания

- известная гиперчувствительность к ЭСП или их компонентам;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- высокий риск тромбоэмболических осложнений (тромбоз в анамнезе, обширное хирургическое вмешательство, длительная иммобилизация или ограничение активности, лечение леналидомидом в комбинации с доксорубицином и ГСК); данные о роли профилактического использования антикоагулянтов или аспирина отсутствуют;
- хроническая почечная недостаточность (возможны случаи истинной эритроцитарной аплазии, вызванной нейтрализующими антиэритропоэтиновыми антителами; случаев истинной эритроцитарной аплазии среди онкологических больных не описано).

Осложнения

- редкие аллергические реакции, включая удушье, кожную сыпь и крапивницу;
- артралгии;
- периферические отеки;
- незначительная и преходящая боль в месте инъекции.

Рекомендуемые дозы ЭСП и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных представлены в табл. 1.

Таблица 1

Рекомендуемые дозы ЭСП и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию

Параметры	Эпоэтин альфа*	Эпоэтин бета*	Эпоэтин тета*	Дарбепоэтин альфа*
Начальная доза	150 МЕ/кг × 3 раза в нед. 12000 МЕ × 3 раза в нед. 40 000 МЕ × 1 раз в нед.	30 000 МЕ × 1 раз в нед.	20 000 МЕ × 1 раз в нед.	2,25 мкг/кг × 1 раз в нед. 500 мкг × 1 раз в 3 нед.
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина**	25-50% дозы			
Остановка в назначении	При Hb >130 г/л следует приостановить введение препарата до снижения Hb до уровня <120 г/л			

Отмена препарата	Окончание ХТ или отсутствие эффекта после 8 нед. лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях)
------------------	--

* Все эритропоэтины вводятся подкожно.

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

Препараты железа

У части больных на фоне терапии ЭСП быстро развивается абсолютный или функциональный дефицит железа, в связи с чем необходимо исходное и периодическое измерение насыщения железом сывороточного трансферрина, содержания сывороточного ферритина <100 нг/мл и насыщения железом сывороточного трансферрина <20%. Содержание сывороточного ферритина <100 нг/мл у онкологического больного свидетельствует об абсолютном дефиците железа и необходимости терапии препаратами железа; предпочтительны в/в лекарственные формы, т. к. при приеме внутрь железо плохо всасывается. Более высокое содержание сывороточного трансферрина <20% свидетельствует о функциональном дефиците железа.

У больных с анемией и дефицитом железа парентеральное введение препаратов железа приводит к значительно большему повышению концентрации Hb, чем без применения железосодержащих препаратов или при назначении препаратов железа внутрь. Поддержка препаратами железа уменьшает также число больных, нуждающихся в трансфузиях эритроцитов.

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

Рекомендуемые дозы и режим введения препаратов железа представлены в табл. 2.

Таблица 2

Рекомендуемые дозы ЭСП и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих ХТ

Препарат	Способ введения и дозировка	Тест-доза
Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс*	- в/в струйно: 200 мг × 3 раза в нед. - в/в капельно: 7 мг/кг, однократная доза – не более 500 мг железа, минимальное время введения – 3,5 часа	В/в медленно (в течение 1-2 мин.) 20 мг – для взрослых и детей весом более 14 кг, для детей весом менее 14 кг – 1,5 мг/кг; ожидание 15 мин, при отсутствии нежелательных явлений возможно введение полной дозы с рекомендованной скоростью

Железа карбоксимальтоза*	- в/в струйно: 200 мг × 3 раза в нед. - в/в капельно 20 мг/кг в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа; минимальное время введения – 15 мин.	Нет
Железа [III] гидроксид декстран*	- в/в струйно: 100-200 мг × 2-3 раза в нед. в зависимости от содержания Hb - в/в капельно: 20 мг/кг, минимальное время введения – 4-6 часов	В/в медленно (в течение 1-2 мин) 25 мг или 0,5 мл препарата; время ожидания – 15 мин, при отсутствии нежелательных явлений возможно введение полной дозы с рекомендуемой скоростью.

* Препараты железа не должны вводиться в дни введения противоопухолевых препаратов.

Библиография

1. Blanc B, Finch CA, Hallberg L et al. Nutritional anemias. Report of a WHO Scientific Group. WHO. Tech Rep Ser. 1968;405:1-40
2. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst. 1999;91:1616-1634
3. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, et al. Anemia in cancer: pathophysiology and treatment. Cancer Treat Rev. 2000;26:303-311
4. Пушкин В.В. Анемия в онкологии: подходы к лечению. Современная онкология. 2012;1:58-63
5. Бабицева Л.Г., Поддубная И.В. Анемия и способы ее коррекции у онкологических больных. Современная онкология. 2010;3:89-93
6. Wilson J, Yao GL, Raftery J, et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. Health Technol Assess. 2007;11:1-202
7. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee, et al. The European Cancer Anemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients. Eur J Cancer 2004;40:2293-2306
8. Jabbour E, Kantarjian HM, Koller C, Taher A. Red blood cell transfusions and iron overload in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. Cancer. 2008;112:1089-1095
9. Birgegard G, Gascoyn P, Ludwig H. Evaluation of anemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey. Eur J Haematol. 2006;77:378-386
10. http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc_archive.html (last accessed 8 May 2009).
11. Harper P, Littlewood T. Anemia of cancer: impact on patient fatigue and longterm outcome. Oncology. 2005;69 (Suppl 2):2-7
12. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, et al. Mechanisms of cancer-related fatigue. Oncologist. 2007;12 (Suppl 1):22-34

13. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review. *Cancer*. 2001;91:2214-2221
14. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR> (last accessed 17 March 2008).
15. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD003407.
16. Glaspy JA. Erythropoietin in cancer patients. *Ann. Rev Med*. 2009;60:181-192
17. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood*. 2004;104:321-327
18. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized double blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1998;103:1070-1074
19. Ross SD, Allen IE, Probst CA, et al. Efficacy and safety of erythropoiesis stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Oncologist*. 2007;12:1264-1273
20. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:1301-1307
21. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 2008;26:1611-1618
22. Smith RE, Aapro M, Ludwig H, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2008;26:1040-1050
23. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patient level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009;27:2838-2847
24. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2009;373:1532-1542
25. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180:E62-E71
26. Bennett CL, Luminari S, Nissen AR, et al. Pure red cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med*. 2004;351:1403-1408