

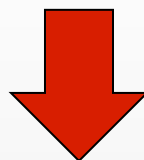
**Проект рабочей группы RUSSCO по поддерживающей терапии:  
индивидуализация поддерживающей терапии  
(коррекция анемии, нейтропении и назначение остеомодифицирующих агентов)**

# **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**

Рабочая группа RUSSCO по поддерживающей терапии  
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. Версия 2014 г.

# АНЕМИЯ

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) определяется как снижение концентрации гемоглобина (Hb) ниже нормального значения, обусловленное 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

# ПОСЛЕДСТВИЯ АНЕМИИ

1. Риск гемотрансфузий
2. Плохое качество жизни
3. Увеличение интервала введения и частоты редукций доз препаратов
4. Развитие резистентности к лечению
5. Увеличение риска тромбозов

# ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ

- ❑ недостаток железа и витаминов (чаще всего);
- ❑ наличие опухоли (инфильтрация костного мозга, кровотечение, гиперспленизм, анемия хронических заболеваний);
- ❑ противоопухолевое лечение (обширная лучевая терапия, индуцированная химиотерапией и другими противоопухолевыми препаратами костномозговая и почечная токсичность, индуцированный препаратами гемолиз);
- ❑ сопутствующие заболевания (гемоглобинопатии, заболевания почек и др.).

# Анемия у больных с солидными опухолями

- Анемия, ассоциированная с хроническими заболеваниями, присутствует у 40% больных с солидными новообразованиями.
- Слабая степень анемии встречается в 30%, средняя степень — в 9% и тяжелая анемия — в 1% случаев.
- Частота развития анемии во время химио- или лучевой терапии составляет 54% (слабая степень — 39%, средняя — 14% и тяжелая 1%).
- Анемия чаще встречается при раке легкого (71%) и опухолях женской репродуктивной системы (65%) и возрастает с числом полученных курсов лечения.

# Анемия у больных с новообразованиями кроветворной системы

- Анемия может присутствовать:
- ✓ при миелодиспластических синдромах (МДС; частота 60–80%),
- ✓ всех типах лейкозов (острых и хронических, лимфоидных и миелоидных),
- ✓ множественной миеломе и лимфомах (до 71,6% на момент диагностики).
- Она также может быть следствием химиотерапии по поводу неопластического процесса, возникать после трансплантации аутологичных или аллогенных стволовых клеток.

# Обследование больных с анемией (I)

- ✧ При сборе анамнеза у больных с анемией необходимо обратить внимание на возможность наследственной анемии или гемоглобинопатии, а также на характер и длительность предшествующей противоопухолевой терапии (вид лекарственной терапии, количество курсов, миелотоксичность, включение препаратов платины).
- ✧ Затем следует оценить мазок крови, определить число ретикулоцитов и при необходимости выполнить исследование костного мозга.
- ✧ Важной является оценка показателей обмена железа — содержание сывороточного ферритина (СФ) с поправкой на содержание С-реактивного белка (повышение ферритина как белка острой фазы при воспалении), насыщение трансферрина железом (НТЖ), содержание фолатов крови и витамина В12.
- ✧ Необходимо оценить возможность скрытого кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (пробы на скрытую кровь в кале, эндоскопическое исследование) и наличие почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 60 мл/мин), которая может отражать поражение почек со снижением содержания эритропоэтина (ЭПО) крови.

# Обследование больных с анемией (II)

- ✧ У больных хроническим лимфолейкозом, неходжкинскими лимфомами и у больных с аутоиммунным заболеванием в анамнезе следует выполнить пробу Кумбса.
- ✧ Концентрация эндогенного эритропоэтина (ЭПО) может предсказать ответ на лечение у больных миелодисплазией и должна определяться только в этой группе больных.
- ✧ При возможности необходимо провести коррекцию выявленных причин анемии до проведения заместительных трансфузий эритроцитов (если нет экстренных показаний) или назначения эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) и препаратов железа.
- ✧ Необходимость лечения анемии определяется ее отрицательным влиянием на качество жизни онкологических больных с развитием слабости. Анемия также является отрицательным прогностическим фактором продолжительности жизни при большинстве типов опухолей. У некоторых больных анемия может изменять активность противоопухолевого лечения (отдельных цитотоксических препаратов и лучевой терапии).



# ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ

Согласно рекомендациям RUSSCO по лечению анемии у больных злокачественными новообразованиями необходимо использовать

**ЭРИТРОПОЭТИНЫ**

**ПРЕПАРАТЫ  
ЖЕЛЕЗА**

**ГЕМОТРАНСФУЗИИ**

# Эритропоэтины (I)

- ❖ Использование ЭСП позволяет повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и увеличить содержание Hb без переливания донорских эритроцитов.
- ❖ Систематические анализы результатов контролируемых исследований свидетельствуют о том, что применение ЭСП у онкологических больных с анемией, получающих химиотерапию, а также при АЗН повышает концентрацию Hb в 60–70% случаев
- ❖ При этом применение ЭСП сопровождается значимым сокращением необходимости заместительных гемотрансфузий (относительный риск 0,64; 95% ДИ 0,6–0,68).

## Эритропоэтины (II)

- ❖ Большинство экспертов считает нецелесообразным применение ЭСП у больных, не получающих химиотерапию, за исключением пациентов с МДС
- ❖ Недавно проведенные метаанализы, включавшие результаты последних исследований, свидетельствуют об отсутствии значимого влияния ЭСП на показатели общей и безрецидивной выживаемости при назначении по зарегистрированным показаниям.

## Эритропоэтины (III)

- ❖ Показанием к назначению ЭСП является лечение клинически значимой анемии, вызванной химиотерапией, у взрослых больных с немиелоидными новообразованиями.
- ❖ Целью лечения является предотвращение гемотрансфузий и их возможных осложнений (перегрузка железом, передача инфекции, связанная с трансфузиями иммуносупрессия) и повышение качества жизни путем повышения концентрации Hb.

## Эритропоэтины (IV)

- ❖ Ориентировочной концентрацией гемоглобина, которая является безопасной и в то же время обеспечивает удовлетворительное качество жизни больного, является 120 г/л, однако главной целью является снижение потребности в переливаниях эритроцитарной массы.
- ❖ Применение ЭСП может считаться целесообразным у больных с умеренной анемией (концентрация Hb менее 100 г/л), получающих химиотерапию, при наличии симптомов анемии или для предотвращения дальнейшего снижения концентрации Hb, а также у больных с быстро снижающейся концентрацией гемоглобина вследствие химиотерапии

# Эритропоэтины (V)

Дозы и модификация доз препаратов эритропоэтинов у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию

|  | ЭПО альфа*   | ЭПО бета*   | Дарбэпоэтин альфа*                                |
|--|--|---|---|
| Начальная доза   | 150 МЕ/кг х 3<br>р./нед.<br>40 000 МЕ х 1<br>р./нед. | 30 000 МЕ х 1<br>р./нед.  | 2,25 мкг/кг х 1 р./нед.<br>500 мкг х 1 р./3 нед.  |
| Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина** | 25–50% дозы  | 25–50% дозы   | 25–50% дозы                                       |
| Остановка в назначении                                     | Нв более 130 г/л<br>остановка до<br>менее 120 г/л    | Нв более 130 г/л<br>остановка до менее<br>120 г/л   | Нв более 130 г/л<br>остановка до менее<br>120 г/л |
| Отмена препарата   |  | После окончания химиотерапии или если нет ответа после 8 нед. лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях) |   |

\* Все эритропоэтины вводятся подкожно.

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

# Эритропоэтины (VI)

**Эритропоэтины с  
длительным  
периодом  
полувыведения**

Дарбэпоэтин  
альфа

1 раз в 21  
день п/к

**Эритропоэтины с  
коротким  
периодом  
полувыведения**

ЭПО альфа  
или бета

Через день  
или 1 раз в 7  
дней

# Препараты железа (I)

- ❖ Алгоритм исследования обмена железа должен включать определение НТЖ (насыщение трансферрина железом) и СФ (сывороточный ферритин).
- ❖ Ориентировочными показателями являются содержание СФ менее 100 нг/мл и НТЖ менее 20%.
- ❖ У онкологических больных при содержании СФ менее 100 нг/мл речь идет об абсолютном дефиците железа и необходимости терапии препаратами железа, предпочтительно внутривенно, т. к. пероральное железо плохо всасывается и не восполняет недостаток железа.



## Препараты железа (II)

- ❖ При более высоком СФ (100–800 нг/мл) и НТЖ менее 20% можно думать о функциональном дефиците железа, и лечение ЭСП необходимо дополнить внутривенными препаратами железа.
- ❖ Дополнительными маркерами дефицита железа может служить содержание гипохромных эритроцитов в периферической крови более 5% и концентрации Hb в ретикулоцитах менее 26 пикограмм.

## Дозировка и кратность назначения препаратов железа для в/в введения

|   |  |
|---|--|
| <b>Препарат</b>                           | <b>Железа III гидроксид декстран<sup>1</sup></b>   |
| <b>Наименование производителя, страна</b> | Фармакосмос А/С,<br>Дания  |
|   | Внутривенные капельные инфузии<br>Внутривенные инъекции  |
| <b>Способ применения</b>                  | <b>Внутривенная инъекция</b><br>100–200 мг 2–3 раза в неделю в зависимости от содержания гемоглобина<br><br><b>Внутривенная капельная инфузия</b><br>20 мг железа/кг массы тела. Если общая необходимая доза превышает максимум допустимой суточной дозы, введение должно проводиться в несколько приемов<br>Минимальное время введения — 4–6 часов<br>Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони <sup>2</sup> |
| <b>Необходимость введения тест-дозы</b>   | Да<br><br>25 мг или 0,5 мл препарата вводится медленной в/в инъекцией в течение 1–2 минут. При отсутствии нежелательных реакций в течение 15 минут можно продолжить введение оставшейся дозы препарата   |

<sup>1</sup> Препараты железа не должны вводиться в дни введения противоопухолевых препаратов.

<sup>2</sup> Формула Ганзони: Кумулятивный дефицит железа (мг) = масса тела [кг] x (целевой Hb\* – текущий Hb) [г/дл]\*\* x 2,4\*\*\* + содержание депонированного железа [мг]\*\*\*\*

\* Целевой уровень Hb у человека с массой тела < 35 кг = 13 г/дл

Целевой уровень Hb у человека с массой тела ≥ 35 кг = 15 г/дл.

\*\* Для перевода Hb [ммоль] в Hb [г/дл] необходимо умножить Hb [ммоль] на коэффициент 1,61145.

| <b>Железа III гидроксид сахарозный комплекс<sup>1</sup></b>  | <b>Железа карбоксимальтозат<sup>1</sup></b>  |
|--|--|
| 1. Риверо П. Л. и Сиа С. А., Аргентина<br>2. ЗАО «ФармФирма «Сотекс»<br>3. Вифор (Интернэшнл) Инк.<br>Швейцария  | Вифор (Интернэшнл) Инк.<br>Швейцария   |
| Внутривенно струйно или капельно при строгом соблюдении скорости введения препарата  | Внутривенно струйно или капельно   |
| <b>Струйное введение</b><br><br>200 мг железа 3 раза в неделю<br><br><b>Капельное введение</b><br><br>7 мг железа/кг массы тела, в однократной дозе не более 500 мг железа<br><br>Минимальное время введения — 3,5 часа<br><br>Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони <sup>2</sup>   | <b>Струйное введение</b><br><br>200 мг железа 3 раза в неделю<br><br><b>Капельное введение</b><br><br>20 мл максимального железа/кг массы тела в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа<br><br>Минимальное время введения — 15 минут<br><br>Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони <sup>2</sup> |
| Да   | Нет  |
| В/в инъекция 20 мг для взрослых и детей с весом более 14 кг, для детей весом менее 14 кг тест-доза — 1,5 мг/кг в течение 1–2 минут (ожидание 15 мин, при отсутствии НЯ возможно полное введение дозы с рекомендованной скоростью)  |  |
| <p>*** Коэффициент <math>2,4 = 0,0034 \times 0,07 \times 10000</math>;<br/> 0,0034: содержание железа в гемоглобине <math>\approx 0,34\%</math>;<br/> 0,07: масса крови <math>\approx 7\%</math> массы тела;<br/> 10000: коэффициент <math>1 \text{ г/дл} = 10000 \text{ мг/л}</math>.</p> <p>**** Депо железа у человека с массой тела <math>&lt; 35 \text{ кг} = 15 \text{ мг/кг}</math> массы тела.<br/> Депо железа у человека с массой тела <math>\geq 35 \text{ кг} = 500 \text{ мг}</math>.</p> |  |

# Гемотрансфузии

- ❖ Согласно приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 363 от 25.11.2002, гемотрансфузии при снижении концентрации гемоглобина менее 70–80 г/л показаны в случае острых постгеморрагических анемий, при одномоментном снижении гематокрита до 25% и менее.
- ❖ При хронических же анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей анемию, и гемотрансфузии назначаются только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения гемоглобина и не поддающихся основной патогенетической терапии.

# ВАЖНО ПОМНИТЬ!!!

- Оценка общего анализа крови должна проводиться перед каждым курсом химиотерапии
- При снижении уровня гемоглобина и/или показателей MCV, MCHC необходимо использовать алгоритм лечения анемии согласно рекомендациям RUSSCO
- Анемия является серьезным нежелательным явлением отрицательно влияющим не только на качество жизни больных, но и эффективность лечения