

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Цитирование: Снеговой А. В., Аарто М., Давиденко И. С., Давыдкин И. Л., Королева И. А., Ларионова В. Б. и соавт. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 316–326.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-316-326

Ключевые слова: поддерживающая терапия, анемия, эритропоэтин, железодифицитная анемия, анемия онкологических больных.

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 – от 80 до 99 г/л, тяжелая анемия – ниже 80 г/л.

Уровни доказательности, используемые в руководствах Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO)

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Доказательства получены в результате метаанализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно-корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Степень	Градации
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности.
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными.
C	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые.
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства.

* ЭСП – эритропоэстимулирующие препараты.

Причины развития анемии и ее распространенность

Анемия у онкологических больных может развиваться вследствие самых различных причин, таких как:

- 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.

ДИАГНОСТИКА

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 [D].
- 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 [D] 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 эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП) и препаратов железа [A].

Необходимость лечения анемии определяется ее отрицательным влиянием на качество жизни онкологических больных [I] с развитием слабости. Анемия также является отрицательным прогностическим фактором продолжительности жизни при большинстве типов опухолей [I]. У некоторых больных анемия может изменять активность противоопухолевого лечения (отдельных цитотоксических препаратов и лучевой терапии).

ЛЕЧЕНИЕ

Традиционный метод коррекции сниженного Hb и жизнеугрожающих ситуаций, связанных с кровопотерей (обширные операции и травма) – заместительные трансфузии эритромасты – не являются безопасным и эффективным методом у онкологических больных. Переливания эритромасты могут сопровождаться гемолитическими реакциями, в том числе фатальными (частота – 1:1 000), трансфузионными поражениями легких (частота – 1:5 000), 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 [7]. Наряду с вышеуказанным иммунодепрессия, вызванная переливанием эритроцитов, приводит к повышению риска тромбозов, инфекционных осложнений и снижением безрецидивной и общей выживаемости при ряде опухолевых заболеваний (колоректальный рак, рак мочевого пузыря). Повышение концентрации Hb после трансфузий является кратковременным, и для поддержания его нормального значения их необходимо повторять. В связи с этими фактами ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии и использовать альтернативные методики коррекции Hb.

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.

Альтернативным методом коррекции анемии 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. 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 [1]. При этом применение ЭСП сопровождается значимым сокращением необходимости заместительных гемотрансфузий (относительный риск 0,64; 95% ДИ 0,6-0,68). У больных с солидными опухолями и больных, получающих платиносодержащую химиотерапию, применение ЭСП более эффективно, чем при других типах опухолей и другой химиотерапии [1].

В ряде исследований продемонстрировано повышение качества жизни, оцененное разными способами, при применении ЭСП [11]. Однако в других исследованиях различия в показателях качества жизни признаны недостоверными.

В то же время ЭСП повышают вероятность тромботических осложнений (относительный риск 1,67; 95% ДИ 1,35-2,06). Безопасность применения ЭСП у онкологических больных с точки зрения общей и безрецидивной выживаемости сегодня активно изучается, однако результаты исследований неоднозначны. Существует 3 метаанализа, показывающих негативное влияние ЭСП на общую выживаемость, и 2 метаанализа, не выявивших подобного влияния. Во всех этих метаанализах

не было выявлено значимого негативного влияния применения ЭСП у больных, получающих химиотерапию.

Большинство экспертов считает нецелесообразным применение ЭСП у больных, не получающих химиотерапию, за исключением пациентов с МДС. Последние опубликованные исследования свидетельствуют о возможном позитивном влиянии назначения ЭСП на показатели выживаемости (при их применении в соответствии с принятыми стандартами у больных, получающих химиотерапию). Недавно проведенные метаанализы, включавшие результаты последних исследований, свидетельствуют об отсутствии значимого влияния ЭСП на показатели общей и безрецидивной выживаемости при назначении по зарегистрированным показаниям.

Учитывая высокий риск развития анемии у онкологических больных и доказанную эффективность ЭСП в ее лечении, ЭСП могут быть рекомендованы онкологическим больным с анемией при условии соблюдения указанных ниже принципов назначения.

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ ПРИ СОЛИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ И ЛИМФОМАХ

Применение ЭСП

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.

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 [1, А].

У больных, не получающих химиотерапию, применение ЭСП нецелесообразно, поскольку не исключено негативное влияние на показатели выживаемости при назначении ЭСП при концентрации Hb выше 120 г/л [1, А].

Рекомендации по дозировке препаратов ЭСП представлены в табл. 1.

Если концентрация Hb после 4 недель лечения повысилась как минимум на 10 г/л, доза ЭСП может быть оставлена прежней или снижена на 25-50%.

- Если концентрация Hb за этот период применения повысилась меньше чем на 10 г/л, необходимо исключить наличие функционального дефицита железа. При

наличии функционального дефицита железа показано назначение препаратов железа внутривенно. Увеличение дозы ЭСП нецелесообразно (табл. 1).

- В случае достижения эффекта (достижение нормальной концентрации Hb) применение ЭСП должно быть остановлено в течение 4 недель после окончания химиотерапии.
- Если повышение концентрации Hb < 10 г/л после 8-9 недель лечения, ответ на ЭСП маловероятен и лечение следует прекратить.
- Если концентрация Hb увеличивается > 20 г/л за 4 недели или превышает 120 г/л, доза должна быть редуцирована на 25-50%.
- Если концентрация Hb превышает 130 г/л, лечение следует прекратить до снижения Hb ниже 120 г/л и далее возобновить с редукцией дозы на 25%.

Продолжение применения ЭСП свыше 6-8 недель при отсутствии эффекта в виде повышения Hb на 10-20 г/л или снижения потребности в гемотрансфузиях нецелесообразно [1, А].

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ МДС И ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧИВШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Применение ЭСП

У больных МДС низкого/промежуточного-I и низкого риска, оцененного на основании шкалы IPSS, ЭСП с или без Г-КСФ могут использоваться для коррекции анемии. В рандомизированных исследованиях применение ЭСП чаще приводило к нормализации концентрации Hb (36,8-42%) по сравнению с контролем (0-10,8%) [II]. У больных с более высокой исходной концентрацией ЭПО (≥ 500 Е/л) отмечен меньший эффект (27,3%), по сравнению с больными с более низкой исходной концентрацией ЭПО (39,4%). Лечение ЭСП проводится в дозе 40 000-60 000 МЕ/нед. для эритропоэтина и 150-300 мкг/нед. для дарбепоэтина, по крайней мере, в течение 8-10 недель [B]. При концентрации кольцевых сидеробластов более 15% к терапии ЭСП целесообразно добавить Г-КСФ. Предикторами ответа на ЭСП являются низкая потребность в заместительных трансфузиях эритроцитарной массы (менее 2 ед. в месяц), концентрация эндогенного ЭПО менее 100-200 МЕ/мл и подтип МДС – рефрактерная анемия.

Сразу после аутологичной трансплантации ответ на ЭПО снижен, несмотря на то, что эндогенный ЭПО продуцируется почками в повышенном количестве. Позже чувствительность трансплантированных клеток к ЭПО восстанавливается, и необходимость в гемотрансфузиях уменьшается.

После аллогенной трансплантации ответ костного мозга на стимуляцию ЭПО наступает быстрее. Однако воспалительные цитокины, реакция трансплантата против хозяина и иммуносупрессивная терапия вызывают не только снижение продукции эндогенного ЭПО, но и снижают ответ на ЭПО. Применение ЭСП оказалось эф-

фективным после аллогенной трансплантации, однако они должны использоваться в более высоких дозах (до 60 000 МЕ/нед.) [B].

Сравнительная характеристика ЭСП

Данных относительно различий эффективности и безопасности между различными ЭСП не существует [I].

Тем не менее, в Российской Федерации отсутствует законодательная необходимость проведения клинических исследований для биоаналогов, и к ним применяются такие же требования, как к дженерикам. В связи с высокой сложностью молекул биоаналогов и возможностью существенных изменений эффективности и иммуногенности при применении биоаналогов по сравнению с оригинальными молекулами совет экспертов предупреждает о необходимости осторожности при применении препаратов, не прошедших формализованные исследования.

Безопасность и переносимость ЭСП

ЭСП не должны использоваться у больных с известной гиперчувствительностью к ним или к их компонентам, а также у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией [B]. Их действие на больных с нарушенной функцией печени неизвестно, поэтому у больных с заболеваниями печени их следует применять с осторожностью [D].

Относительный риск тромбоэмболических осложнений повышается на 67% при использовании ЭСП по сравнению с плацебо (ОР 1,67; 95% ДИ: 1,35-2,06) [I]. Использование ЭСП должно быть тщательно обдумано у больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений, например с тромбозом в анамнезе, после хирургического пособия, при длительной иммобилизации или ограниченной активности, а также у больных с множественной миеломой, получавших талидомид или леналидомид в комбинации с доксорубицином и кортикостероидами [D]. Данные о профилактическом использовании антикоагулянтов или аспирина отсутствуют.

У больных с хронической почечной недостаточностью описаны случаи истинной эритроцитарной аплазии при применении ЭСП, вызванной нейтрализующими анти-ЭПО антителами [V]. Случаев истинной эритроцитарной аплазии среди онкологических больных не описано [II, B].

Другими осложнениями лечения ЭСП являются редкие аллергические реакции, включая удушье, кожную сыпь и крапивницу, артралгии, периферические отеки, незначительную и преходящую боль в месте инъекции [I].

Рекомендации по контролю содержания железа и применению препаратов железа

Необходимы исходное и периодическое измерение НТЖ, СФ и С-реактивного белка [D] в связи с тем, что у части больных на фоне терапии ЭСП быстро разви-

вается абсолютный или функциональный дефицит железа. У больных с анемией и дефицитом железа введение препаратов железа приводит к значительно большему повышению концентрации Hb, чем без применения железосодержащих препаратов или при назначении препаратов железа перорально [11, А].

Поддержка препаратами железа также уменьшает число больных, нуждающихся в трансфузиях эритроцитов [1].

Дозировка и кратность назначения препаратов железа для в/в введения представлены в табл. 2.

Алгоритм исследования обмена железа должен включать определение НТЖ и СФ. 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, так как пероральное железо плохо всасывается и не восполняет недостаток железа. 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.

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

Безопасность и переносимость препаратов железа для внутривенного введения

Семь крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований не показали различий в частоте возникновения нежелательных явлений между группами, получавшими железо внутривенно, и контрольными группами.

Возникновение аллергических и анафилактикоидных реакций в основном связано с применением декстрансодержащих препаратов, даже низкомолекулярных (европейские данные).

Использование препаратов, содержащих декстран, возможно только в стационаре, с условием доступности оказания противошоковой терапии. Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением врача во время введения препарата и непосредственно после него в течение 1 часа.

Согласно европейским данным, общая частота развития нежелательных явлений на миллион при дозировке 100 мг железа составила 68,9 у низкомолекулярных декстранов, 12,8 – у сахарозы железа, 3,5 – у железа натрий-глюконата.

Риск развития инфекций: на сегодняшний день у пациентов, получавших препараты железа внутривенно для лечения анемии, ассоциированной с онкологическими заболеваниями, повышения риска развития инфекций не отмечено.

У пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе: показано снижение частоты госпитализаций, связанных с инфекциями (относительный риск 0,54, $P < 0,001$), и смертности (относительный риск = 0,61, $P = 0,08$), по сравнению с общей популяцией. Несмотря на это, следует избегать назначения в/в препаратов железа у больных с активным инфекционным процессом.

Таблица 1. Дозы и модификация доз препаратов эритропоэтинов у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию.

	ЭПО альфа*	ЭПО бета*	Дарбэпоэтин альфа*
Начальная доза	150 МЕ/кг × 3 р/нед. 40000 МЕ × 1 р/нед.	30000 МЕ × 1 р/нед.	2,25 мкг/кг × 1 р/нед. 500 мкг × 1 р/3 нед.
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина**	25-50% дозы	25-50% дозы	25-50% дозы
Остановка в назначении	Нб более 130 г/л – остановка до менее 120 г/л	Нб более 130 г/л – остановка до менее 120 г/л	Нб более 130 г/л – остановка до менее 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.

Таблица 2. Дозировка и кратность назначения препаратов железа для в/в введения.

Препарат	Железа III гидроксид декстран I
Наименование производителя, страна	Фармакосмос А/С, Дания
	Внутривенные капельные инфузии. Внутривенные инъекции.
Способ применения	Внутривенная инъекция 100-200 мг 2-3 раза в неделю в зависимости от содержания гемоглобина. Внутривенная капельная инфузия 20 мг железа/кг массы тела. Если общая необходимая доза превышает максимум допустимой суточной дозы, введение должно проводиться в несколько приемов. Минимальное время введения – 4-6 часов. Сумарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони ² .
Необходимость введения тест-дозы	Да 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.

- ¹ Препараты железа не должны вводиться в дни введения противоопухолевых препаратов.
- ² Формула Ганзони: Кумулятивный дефицит железа (мг) = масса тела [кг] × (целевой Hb* – текущий Hb) [г/дл] ** × 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 1,61 145.
- *** Коэффициент 2,4 = 0,0034 × 0,07 × 10000;
0,0034: содержание железа в гемоглобине ≈ 0,34%;
0,07: масса крови ≈ 7% массы тела;
10000: коэффициент 1 г/дл = 10000 мг/л.
- **** Депо железа у человека с массой тела < 35 кг = 15 мг/кг массы тела.
Депо железа у человека с массой тела ≥ 35 кг = 500 мг.

Железа III гидроксид сахарозный комплекс¹	Железа карбоксималтозат¹
1. Риверо П.Л. и Сиа С.А., Аргентина 2. ЗАО «ФармФирма «Сотекс» 3. Вифор (Интернэшнл) Инк. Швейцария	Вифор (Интернэшнл) Инк. Швейцария
В/в струйно или капельно при строгом соблюдении скорости введения препарата	В/в струйно или капельно
Струйное введение 200 мг железа 3 раза в неделю Капельное введение 7 мг железа/кг массы тела, в однократной дозе не более 500 мг железа Минимальное время введения – 3,5 часа Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони ²	Струйное введение 200 мг железа 3 раза в неделю Капельное введение 20 мл максимального железа/кг массы тела в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа Минимальное время введения – 15 минут Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони ²
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)	

Рисунок 1. Алгоритм лечения анемии у онкологических больных.
