

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Коллектив авторов: Орлова Р.В., Гладков О.А., Жуков Н.В., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б., Моисеенко В.М., Поддубная И.В., Птушкин В.В.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-36

Ключевые слова: поддерживающая терапия, анемия, эритропоэтин, железодефицитная анемия, анемия онкологических больных

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) определяется как снижение концентрации Hb ниже нормального значения (обычно 120 г/л) или более чем на 20 г/л от исходного значения и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и её 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, тяжёлая анемия — концентрация Hb ниже 80 г/л.

Согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0 выделяют 5 степеней тяжести анемии (табл. 1).

Таблица 1. Классификация анемии по критериям CTCAE v 5.0

Степень тяжести (grade)	Уровень Hb (г/л)	Комментарии
1	< 100 г/л	–
2	80–100 г/л	–
3	< 80 г/л	Показана гемотрансфузия
4	Жизнеугрожающее состояние, необходимо срочное медицинское вмешательство	–
5	Смерть	–

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 ЛТ).

Цитирование: Орлова Р.В., Гладков О.А., Жуков Н.В., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б. и соавт. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).36

1. ДИАГНОСТИКА

1.1. 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;
- хронические воспалительные заболевания почек;
- наличие аутоиммунных заболеваний.

1.2. Лабораторные показатели

- Общий анализ крови с определением концентрации Hb, количества эритроцитов и ретикулоцитов, гематокрита (Hct), среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания Hb в эритроците (MCH), средней концентрации Hb в эритроците (MCHC), 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 B12;
- оценка возможности скрытого кровотечения из ЖКТ (пробы на скрытую кровь в кале, эндоскопическое исследование), 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 причин необходимо проводить до проведения заместительных трансфузий эритроцитов (если нет экстренных показаний) или назначения эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) и препаратов железа. Алгоритм диагностики анемии у онкологического больного представлен на рис. 1.

2. ЛЕЧЕНИЕ

2.1. Гемотрансфузии

Традиционным методом коррекции сниженного Hb и жизнеугрожающих ситуаций, связанных с острой кровопотерей (обширные операции), являются заместительные трансфузии эритромаcсы. Однако для лечения анемии, связанной с опухолевым процессом (распад опухоли, интоксикация) и противоопухолевым лечением, гемотрансфузии не являются безопасным и эффективным методом. Переливания эритромаcсы могут сопровождаться гемолитическими реакциями, в том числе фатальными (частота — 1 : 1000), трансфузионными поражениями лёгких (частота — 1 : 5000), бактериальной контаминацией, в том числе фатальным сепсисом (частота — 1 : 10000), передачей вирусов гепатита В (частота — 1 : 30000), гепатита С и вируса иммунодефицита человека (частота — 1 : 1000000). 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 (колоректальный рак, рак мочевого пузыря). 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 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 03.06.2013 г. № 348Н, гемотрансфузии при снижении концентрации Hb < 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.

2.2. Лекарственная терапия

2.2.1. Эритропоэз-стимулирующие препараты

2.2.1.1. Показания

Альтернативным методом коррекции АЗН является назначение ЭСП в монотерапии или в комбинации с препаратами железа. Их применение показано при симптомной анемии и Hb < 100 г/л и всем пациентам с анемией тяжелой степени. В случае отсутствия эффекта (увеличение Hb менее, чем на 10 г/л при исходном уровне Hb < 100 г/л) лечение ЭСП должно быть прекращено через 8 недель. Использование ЭСП позволяет повысить продукцию эритроцитов

костным мозгом и увеличить содержание Hb без переливания донорских эритроцитов. Результаты контролируемых исследований показали, что применение ЭСП при АЗН, а также при анемии, вызванной ХТ, повышает концентрацию Hb в 60–70 % случаев и сопровождается существенным снижением потребности в заместительных гемотрансфузиях (относительный риск 0,64; 95 % 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 венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО), относительный риск которых увеличивается на 67 % по сравнению с плацебо (ОР 1,67; 95 % ДИ: 1,35–2,06). Однако назначение эритропоэтинов не требует дополнительной профилактики ВТЭО. Влияние ЭСП на выживаемость онкологических больных изучается, однако результаты исследований неоднозначны. Данные трёх 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 у больных, получающих ХТ. В связи с этим большинство экспертов считает нецелесообразным применение ЭСП у больных, не получающих ХТ или ХЛТ, за исключением пациентов с миелодиспластическим синдромом.

2.2.1.2. Противопоказания

- Известная гиперчувствительность к ЭСП или их компонентам;
- неконтролируемая АГ;
- высокий риск тромбоемболических осложнений (тромбоз в анамнезе, обширное хирургическое вмешательство, длительная иммобилизация или ограничение активности, лечение талидомидом или леналидомидом в комбинации с доксорубицином и ГКС; 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).

2.2.1.3. Осложнения

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

Рекомендуемые дозы ЭСП и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих ХТ, представлены в табл. 2.

2.2.2. 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 и С-реактивного белка. Показателями нарушения обмена железа являются содержание 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 ферритина (100–800 нг/мл) и насыщение железом 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. 3.

В табл. 4 представлена сводная информация о лекарственных препаратах, рекомендуемых для лечения анемии у онкологических больных.

Таблица 2. Рекомендуемые дозы эритропоэз-стимулирующих препаратов и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию

Параметры	Эпоэтин альфа1	Эпоэтин бета1	Эпоэтин тета1	Дарбэпоэтин альфа1
Начальная доза	150 МЕ/кг × 3 раза в нед. 12 000 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 нед.
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина ¹	25–50% дозы			
Остановка в лечении	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)			

¹ Все эритропоэтины вводятся п/к.

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

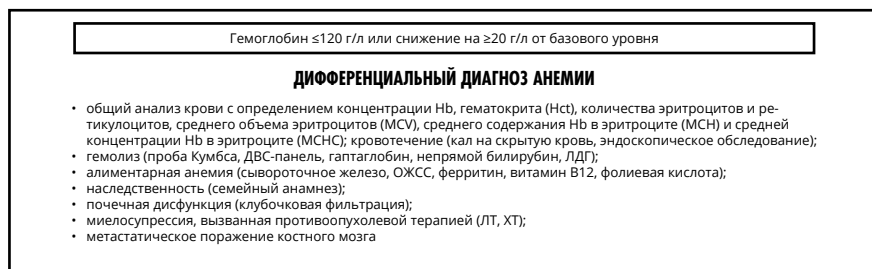
Таблица 3. Рекомендуемые режимы внутривенного введения препаратов железа

Препарат	Способ введения и дозировка	Тест-доза
Железа [II] гидроксид сахарозный комплекс ¹	<ul style="list-style-type: none"> 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 ¹	<ul style="list-style-type: none"> 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 ¹	Зависит от точного типа декстрана, см. инструкцию по применению. Минимальное время инфузии 240–360 мин. (4–6ч.).	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 рекомендованной скоростью
Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат ¹	<ul style="list-style-type: none"> До 500 мг внутривенно струйно до 3 раз в неделю со скоростью до 250 мг железа/мин. Препарат в дозах до 1000 мг вводят строго в течение более 15 мин. Препарат в дозах выше 1000 мг вводят строго в течение более 30 мин. 	Нет

¹ Препараты железа не должны вводиться в дни введения противоопухолевых препаратов.

Таблица 4. Препараты, рекомендованные для лечения анемии у онкологических больных

Группа	Препарат, начальная доза
Эритропоэз-стимулирующие препараты	Эпоэтин альфа 150 МЕ/кг × 3 раза в нед, п/к 12 000 МЕ × 3 раза в нед, п/к 40 000 МЕ × 1 раз в нед, п/к
	Эпоэтин бета 30 000 МЕ × 1 раз в нед, п/к
	Эпоэтин тета 20 000 МЕ × 1 раз в нед, п/к
	Дарбэпоэтин альфа 2,25 мкг/кг × 1 раз в нед, п/к 500 мкг × 1 раз в 3 нед, п/к
Препараты железа	Железа [III] гидроксидсахарозный комплекс 200 мг × 3 раза в нед, в/в струйно 7 мг железа на кг массы тела, в однократной дозе не более 500 мг железа × 1 раз в неделю, в/в инфузия не менее 3,5 часов
	Железа карбоксимальтозат 200 мг железа × 3 раза в нед, в/в струйно 20 мг максимального железа на кг массы тела в однократной дозе не более 1000 мг, × 1 раз в неделю в/в капельно не менее 15 мин.
	Железа [III] гидроксид декстран зависит от точного типа декстрана, см. инструкцию по применению. Минимальное время инфузии 240–360 мин. (4–6ч.).
	Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат до 500 мг × 3 раз в нед, в/в струйно со скоростью до 250 мг железа/мин.; максимально 20 мг/кг массы тела. В дозах выше 1000 мг вводят строго в течение более 30 мин.
Витамины	Цианкобаламин (Витамин В12) 0,5 мг/мл — 1,0 мл, п/к через день
	Фолиевая кислота 2 мг/сут. внутрь



ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОМИНИРУЮЩЕЙ ПРИЧИНЫ

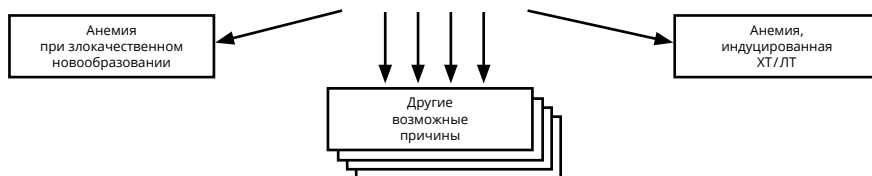


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм обследования онкологического больного с анемией.

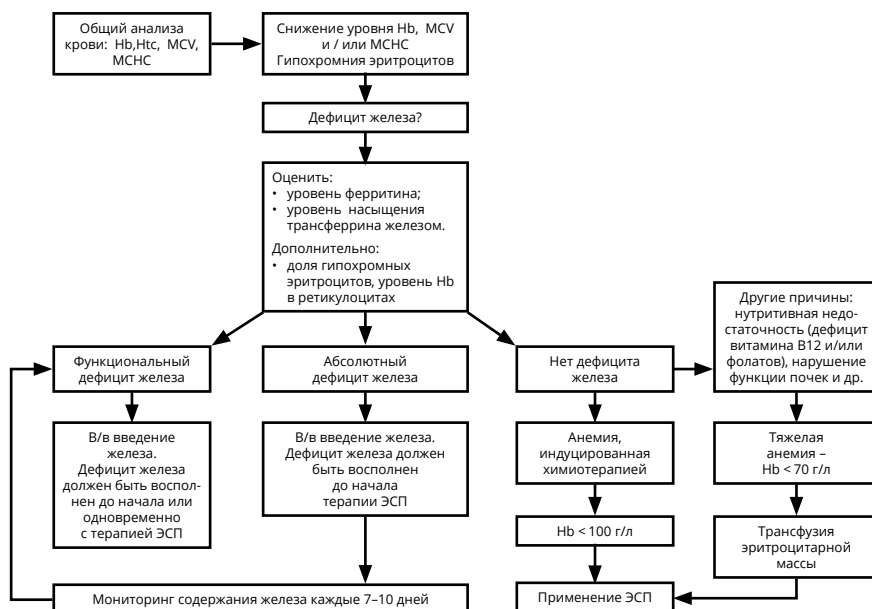


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения анемии у онкологических больных.