

# 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:** 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-494-501

**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) 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. 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).

## 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;**

*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, 2018 (том 8). С. 494–501*

- **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 объёма 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 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 — 1:1 000), трансфузионными поражениями лёгких (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. 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 № 363 от 25.11.2002 г., 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. 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 тромботических осложнений, относительный риск которых увеличивается на 67% 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 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, за исключением пациентов с миелодиспластическим синдромом.

### 2.2.1.2. Противопоказания

- известная гиперчувствительность к ЭСП или их компонентам;
- неконтролируемая АГ;
- высокий риск тромбоэмболических 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. 1.

## 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 приёме 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. 2.

В табл. 3 представлена сводная информация о лекарственных препаратах, рекомендуемых для лечения анемии у онкологических больных.

**Таблица 1.** Рекомендуемые дозы эритропоэз-стимулирующих препаратов и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию

Параметры	Эпоэтин альфа <sup>1</sup>	Эпоэтин бета <sup>1</sup>	Эпоэтин тета <sup>1</sup>	Дарбэпоэтин альфа <sup>1</sup>
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 <sup>2</sup>	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)			

<sup>1</sup> Все эритропоэтины вводятся п/к.

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

**Таблица 2.** Рекомендуемые режимы внутривенного введения препаратов железа

Препарат	Способ введения и дозировка	Тест-доза
Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>В/в струйно: 200 мг × 3 раза в нед.</li> <li>В/в капельно: 7 мг/кг, однократная доза — не более 500 мг железа; минимальное время введения — 3,5 часа</li> </ul>	В/в медленно (в течение 1–2 мин.) 20 мг — для взрослых и детей весом более 14 кг, для детей в весом менее 14 кг — 1,5 мг/кг; ожидание — 15 мин., при отсутствии нежелательных явлений возможно введение полной дозы с рекомендованной скоростью
Железа карбоксимальтоза <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>В/в струйно: 200 мг × 3 раза в нед.</li> <li>В/в капельно 20 мг/кг в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа; минимальное время введения — 15 мин.</li> </ul>	Нет

Препарат	Способ введения и дозировка	Тест-доза
Железа [III] гидроксид декстран <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>В/в струйно: 100–200 мг × 2–3 раза в нед. в зависимости от содержания Hb</li> <li>В/в капельно: 20 мг/кг; минимальное время введения — 4–6 часов</li> </ul>	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

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

**Таблица 3.** Препараты, рекомендованные для лечения анемии у онкологических больных

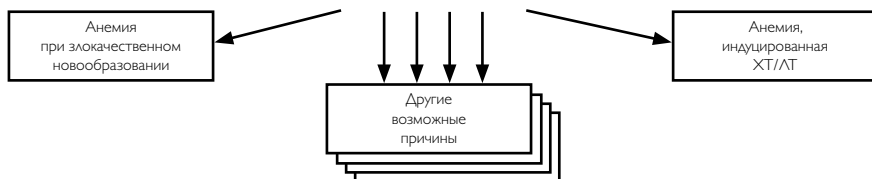
Группа	Препарат, начальная доза
Эритропоэз-стимулирующие препараты	Эпоэтин альфа 150 МЕ/кг × 3 раза в нед. п/к 12 000 МЕ × 3 раза в нед. п/к 40 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к
	Эпоэтинбета 30 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к
	Эпоэтин тета 20 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к
	Дарбэпоэтинальфа 2,25 мкг/кг × 1 раз в нед. п/к 500 мкг × 1 раз в 3 нед. п/к
Препараты железа	Железа [III]гидроксидсахарозныйкомплекс 200 мг × 3 раза в нед. в/в струйно 7 мг железа/кг массы тела, в однократной дозе не более 500 мг железа, в/в инфузия не менее 3,5 часов
	Железакарбоксимальтозат 200 мг железа × 3 раза в нед. в/в струйно 20 мг максимального железа/кг массы тела в однократной дозе не более 1000 мг, в/в капельно не менее 15 мин.
	Железа [III] гидроксид декстран 100–200 мг × 2–3 раза в нед. в/в струйно 20 мг/кг железа в/в инфузия 4–6 часов
Витамины	Цианкобаламин (Витамин В12) 0,5 мг/мл — 1,0 мл, п/к через день
	Фолиеваякислота 2 мг/сут. внутрь

Гемоглобин  $\leq 120$  г/л или снижение на  $\geq 20$  г/л от базового уровня

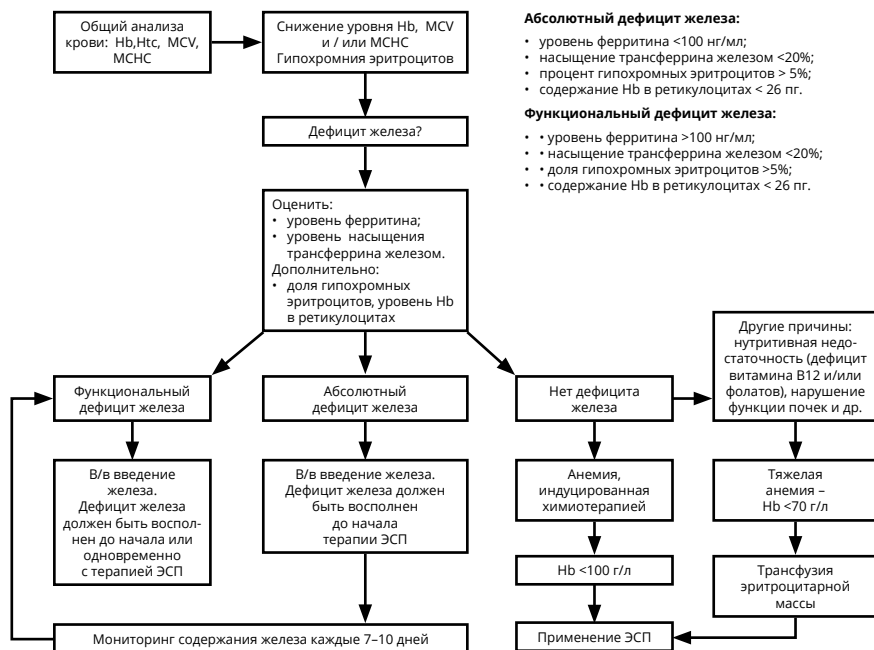
#### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ АНЕМИИ

- общий анализ крови с определением концентрации Hb, гематокрита (Hct), количества эритроцитов и ретикулоцитов, среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания Hb в эритроците (MCH) и средней концентрации Hb в эритроците (MCHC); кровотечение (кал на скрытую кровь, эндоскопическое обследование);
- гемолиз (проба Кумбса, ДВС-панель, гаптаглобин, непрямой билирубин, ЛДГ);
- алиментарная анемия (сывороточное железо, ОЖСС, ферритин, витамин В12, фолиевая кислота);
- наследственность (семейный анамнез);
- почечная дисфункция ( клубочковая фильтрация);
- миелосупрессия, вызванная противоопухолевой терапией (ЛТ, ХТ);
- метастатическое поражение костного мозга

#### 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.