

Анемия, индуцированная химиотерапией: современные пути коррекции

У больных со злокачественными новообразованиями анемия является одним из наиболее распространенных синдромов. В группе онкологических пациентов она часто сочетается с функциональным или абсолютным дефицитом железа. Результаты международных исследований демонстрируют значимость использования для коррекции анемии внутривенных форм препаратов железа в сочетании с эритропоэтинами (ЭПО). В это же время существуют доказательства эффективности применения при функциональном дефиците внутривенных форм препаратов железа в монотерапии.

Развитие анемического синдрома у онкологических больных часто связано с одновременным воздействием нескольких факторов, таких как угнетение кроветворения, острая и хроническая кровопотеря, гемолитическая болезнь и коагулопатия, нарушение функции почек, мальабсорбция, неадекватное парентеральное питание, метастатическое поражение костного мозга и др. Одной из наиболее распространенных причин анемии, развивающейся у онкологических пациентов, является миелосупрессивное воздействие цитостатиков.

По данным одного из наиболее объемных исследований, посвященных изучению этого вопроса (ECAS, 2004), включившего 15 000 пациентов с различными новообразованиями, у 39% из них наблюдалось снижение содержания гемоглобина (Hb) <120 г/л. В последующие 6 мес лечения анемия среднетяжелой (Hb 80-100 г/л) и тяжелой (Hb 65-80 г/л) степени развивалась у 68% онкологических пациентов и у 88% больных, получавших химиотерапию (ХТ). Миелосупрессивный эффект цитостатиков может накапливаться при повторных циклах ХТ, что приводит к постепенному нарастанию анемии. Так, в этом же исследовании частота анемии увеличилась с 19,5% после первого цикла ХТ до 46,7% после пятого.

Анемия, развивающаяся при любом заболевании, связана с закономерным ухудшением качества жизни пациентов и отрицательно влияет на комплайенс. Однако у онкологических пациентов ее развитие сопряжено с дополнительными серьезными рисками. В течение последнего десятилетия был накоплен внушительный объем данных, свидетельствующих о непосредственном влиянии анемии на ухудшение показателей выживаемости онкологических больных. По данным анализа 40 публикаций, проведенного J.J. Caro и соавт. (2001), средний ежегодный риск смерти онкологических больных с анемией на 65% выше, чем у больных без анемии, и зависит от локализации опухоли (19% — при раке легкого, 47% — при раке простаты, до 75% — при злокачественных опухолях головы и шеи). Данное исследование позволило признать анемию независимым прогностическим фактором, определяющим выживаемость онкологических больных.

Согласно современным данным, клиническими последствиями анемии в онкологии являются снижение эффективности химио- и лучевой терапии, повышение агрессивности роста опухоли и увеличение риска развития сопутствующих заболеваний. Низкий уровень гемоглобина, развивающийся у пациентов в процессе лечения, затрудняет проведение запланированного количества циклов ХТ, вынуждает снижать дозы химиопрепаратов и увеличивать интервалы между курсами. Гипоксия опухоли приводит к снижению эффективности цитостатиков, порождает нестабильность генома раковых клеток и селекцию резистентных клонов, увеличивает продукцию факторов, стимулирующих неоангиогенез.

Наиболее точным тестом для выявления абсолютного или функционального дефицита железа (при условии отсутствия у пациента воспалительного процесса) считается концентрация сывороточного ферритина. Дефицит железа в латентной стадии не сопровождается развитием анемии, однако, если его запасы не будут быстро восполнены, со временем железодефицитная анемия разовьется. При наличии у пациента клинических признаков анемии следует проверить содержание железа, ферритина и общую железосвязывающую способность сыворотки крови. Дефицит железа наблюдается у 32-60% онкологических больных с анемией.

В течение многих лет единственным методом лечения тяжелого анемического синдрома в онкологии было переливание донорской эритроцитарной массы. Этот подход используется и сегодня при необходимости быстрого повышения уровня гемоглобина, однако он обладает множеством побочных эффектов и, по данным американских авторов, существенно увеличивает риск тромбозов и смерти.

Согласно рекомендациям NCCN (2014), при абсолютном дефиците железа (ферритин <30 нг/мл, насыщение трансферрином <20%) назначают препараты железа курсом

длительностью 4 недели. При более высоком уровне ферритина и степени насыщения трансферрина следует предполагать функциональный дефицит железа (ферритин 30-800 нг/мл и насыщение трансферрином 20-50%). В таких случаях целесообразно применение препаратов железа в комбинации с ЭПО. При уровне ферритина >300 нг/мл и степени насыщения трансферрина >20% во введении препаратов железа нет необходимости. Кроме того, не рекомендуется вводить препараты железа пациентам с признаками активной инфекции. Целевой уровень гемоглобина при лечении анемии не должен превышать 12,0 г/дл (120 г/л).

Эксперты FDA считают возможным применение стимуляторов эритропоэза только для лечения анемии, вызванной ХТ. По завершении курса ХТ эти препараты следует отменить. Рекомендации основаны на большом массиве доказательных данных, накопленных к настоящему времени, и касаются терапии анемического синдрома у онкологических больных. В ряде исследований доказано, что совместное применение внутривенных форм препаратов железа и ЭПО у пациентов с анемией, индуцированной противоопухолевым лечением, позволяет быстрее достичь повышения уровня гемоглобина, обеспечивает уменьшение необходимости в гемотрансфузиях и улучшает качество жизни по сравнению с монотерапией ЭПО или их сочетанием с пероральными формами препаратов железа.

Интересные данные были получены М. Hedenus и соавт. (2007), которые в своем исследовании оценили не только гематологический ответ, но и количество ЭПО, необходимых для коррекции анемии. Было установлено, что добавление внутривенных форм препаратов железа к ЭПО снижает расход последнего в среднем на 25% по сравнению с данными контрольной группы пациентов, получавших монотерапию стимуляторами эритропоэза.

В 2008 г. L. Bastit и соавт. опубликовали результаты крупного (n=396) открытого рандомизированного исследования III фазы. Пациенты с исходным уровнем Hb <105 г/л и насыщением трансферрина >15% получали лечение ЭПО; одновременно пациентам в исследуемой группе дополнительно внутривенно вводили сахарат железа (1 р/нед), в контрольной группе использовали пероральные формы препаратов железа или вообще их не применяли. Частота гематологического ответа в группе, внутривенно получавшей сахарат железа, составила 86% по сравнению с 73% в контрольной. Дополнительно оценивалась потребность в заместительных гемотрансфузиях, которая достоверно различалась в группе комбинированного лечения и группе контроля (9% и 20% соответственно, p=0,005).

В исследовании Н.Т. Steinmetz и соавт. (2010) оценивалась эффективность терапии анемии более чем у 300 онкологических больных при дифференцированном применении ЭПО, внутривенной формы препарата железа или их сочетания. Повышение концентрации Hb было отмечено у 56% больных, получавших только ЭПО, у 56% больных с исходной нормохромной анемией, получавших только внутривенный препарат железа, а также у 73% больных с исходной гипохромной анемией, внутривенно получавших только препарат железа. Вместе с тем повышение Hb было отмечено у всех пациентов в группе комбинированного лечения.

Пероральный прием препаратов железа обычно малоэффективен: быстрого результата не наблюдается в условиях сохраняющихся факторов, вызвавших анемию у онкологического больного. В связи с этим парентеральное введение препаратов железа приобретает основное клиническое значение, поскольку позволяет доставлять микроэлемент в достаточном количестве, минуя нарушенные метаболические пути.

В некоторых публикациях указана возможность достижения целевого уровня Hb и снижения потребности в гемотрансфузиях у онкологических больных с анемией при использовании только внутривенных форм железа. Так, в 2010 г. P. Dangsuvan и соавт. опубликовали результаты локального исследования (n=44), в котором сравнивалась эффективность внутривенного введения сахарата железа и пероральных форм препаратов железа у пациентов

с анемией на фоне ХТ без дополнительного введения ЭПО. Потребность в заместительных гемотрансфузиях в группе внутривенного применения сахарата железа составила 22,7% по сравнению с 63,6% в группе, получавшей препарат железа перорально.

Современные американские и европейские рекомендации (NCCN, ESMO), посвященные лечению анемического синдрома у онкологических больных, указывают на обязательное использование внутривенных форм препаратов железа. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях было показано, что внутривенное введение препаратов железа позволяет увеличить частоту ответа на терапию ЭПО с 25-70 до 68-93%. Назначение ЭПО в сочетании с препаратами железа обязательно при уровне ферритина <100 мкг/л и/или насыщении трансферрина <20%.

Несмотря на разнообразие пероральных форм, для внутривенного введения используют только некоторые химические соединения железа. Все они являются собой сферические железо-углеводные коллоидные комплексы, включающие железо-(III)-оксигидроксидное ядро, сходное по структуре с ферритином, покрытое углеводной оболочкой, которая придает комплексу стабильность и замедляет выделение железа. От молекулярной массы и стабильности железосодержащего комплекса, а также от состава оболочки зависят эффективность и переносимость внутривенных форм препаратов железа. Глюконаты имеют низкую молекулярную массу, наименее стабильны и быстрее высвобождают железо: период полувыведения составляет 1 ч. Декстраны имеют большую молекулярную массу и являются наиболее стабильными, однако, по данным G.R. Bailie и соавт. (2005), чаще всего вызывают аллергические реакции, в том числе анафилактический шок. Содержащие сахарозу соединения железа (сахараты) имеют средний период полувыведения (5,3 ч) и значительно реже вызывают аллергические реакции. Сахарат и карбоксимальтозат железа в настоящее время чаще всего используют при коррекции анемии у онкологических больных, получающих ХТ.

Активный компонент сахарата железа состоит из многоядерных центров железа (III) гидроксида, окруженных снаружи множеством нековалентно связанных молекул сахарозы. Масса комплекса отражает среднюю молекулярную массу (около 43 кДа), что является достаточно высоким показателем и препятствует его выделению почками. Многоядерный центр железа имеет структуру подобную структуре центра ферритина, который является физиологическим железосодержащим протеином. Комплекс был разработан для обеспечения контролируемого усвоения железа, его транспортировки и сохранения в организме трансферрина и ферритина. После внутривенного введения железо из комплекса захватывается преимущественно печенью, селезенкой и костным мозгом. На втором этапе железо используется для синтеза гемоглобина, миоглобина и других железосодержащих ферментов или хранится в печени в виде ферритина. Сахарат железа (Суфер) доказал свою эффективность в клинических ситуациях, сопровождающихся необходимостью быстрого восполнения железа (в том числе при тяжелой постгеморрагической анемии), как в монотерапии, так и в сочетании со стимуляторами эритропоэза.

В условиях дефицита железа назначение заместительной терапии является основой патогенетического лечения анемии. Использование внутривенных форм препаратов железа эффективно как при абсолютном, так и функциональном его дефиците. Сахарат железа является одним из эффективных соединений, которое может применяться у онкологических больных, у которых дефицит железа развивается на фоне противоопухолевой терапии.

Целевой уровень гемоглобина при лечении анемии не должен превышать 120 г/л. Его достижение сопровождается улучшением качества жизни пациентов и, вероятно, результатов противоопухолевого лечения.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Катерина Котенко**

