

І.А. Крячок
 І.Б. Титоренко
 А.В. Мартинчик
 К.С. Філоненко
 О.М. Алексік
 Т.В. Каднікова
 Г.О. Губарева
 О.І. Новосад
 Є.В. Кущевой
 Я.В. Пастушенко

Національний інститут раку
 МОЗ України, Київ, Україна

Ключові слова:

лімфопроліферативні
 захворювання, хіміотерапія,
 анемія, Епобіокрин.

АНЕМІЧНИЙ СИНДРОМ ПРИ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ: КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

Резюме. Враховуючи дані щодо частоти розвитку анемії у хворих з гемобластозами, досліджено ефективність застосування еритропоєтину (Епобіокрин, виробництва ВАТ «Біофарма»). Позитивного результату досягнуто у 78% пацієнтів: у 60% усунена необхідність проведення гемотрансфузій і підвищено рівень гематокриту до $\geq 30\%$, у 18% отримано часткову відповідь, величина гематокриту збільшилася на 6–29%.

Анемія (А) — це патологічний процес, що характеризується зменшенням кількості еритроцитів (Е) і зниження концентрації гемоглобіну (Hb) в одиниці об'єму крові та розвитком гіпоксії тканин організму. Синдром А часто відзначають у практиці лікаря будь-якої спеціальності. А є частим проявом злоякісних новоутворень та виявляється майже у 50% пацієнтів такого профілю з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями. Зокрема, А відзначають у 35% пацієнтів із вперше встановленим діагнозом, у 49% — після протипухлинної терапії, у 31% — у стадії ремісії [1–4].

Нормальним рівнем Hb вважається від 120 до 160 г/л у жінок та від 140 до 180 г/л у чоловіків. Згідно з критеріями токсичності (Common Terminology Criteria for Adverse Events) за рівнем Hb розрізняють А 4 ступенів тяжкості: I ст. — $n=100$ г/л; II ст. — 100–80 г/л; III ст. — 80–65 г/л; IV ст. — < 65 г/л. Згідно з рекомендаціями ВООЗ та Національного інституту раку США (WHO/NCI) виділяють наступні ступені тяжкості А: 0 ст. — рівень Hb нормальний (120–160 г/л у жінок, 140–180 г/л у чоловіків); I ст. (А помірного ступеня) — Hb 100 г/л– n ; II ст. (А середнього ступеня) — Hb 80–99 г/л; III ст. (А тяжкого ступеня) — Hb 65–79 г/л; IV ст. — (А небезпечна для життя) — Hb < 65 г/л.

За рахунок гіпоксії А може порушувати функції життєво важливих органів, погіршувати перебіг основного захворювання та якість життя пацієнта. **Патогенетичні механізми розвитку А:** зменшення строку життя Е; зменшення реулізації заліза кістковим мозком (КМ); неадекватна реакція еритропоєтину (ЕПО) на наявність А, супресія ранніх еритроїдних клітин; аутоімунний гемоліз; витіснення еритроїдного паростка метастазами в КМ; вплив цитостатичних препаратів на КМ та порушення функцій нирок.

ЕПО — глікопротеїн, що секретується в плазму крові нирками і печінкою. Ген, що відповідає за синтез людського ЕПО, міститься на 7-й хромосомі в ділянці 11g–22g і кодує продукцію білка 193 амінокислот. Гіпоксична регуляція експресії гена ЕПО є суттєвим механізмом зворотного зв'язку, що контролює продукцію Е. ЕПО стимулює

ділення еритроїдних клітин, синтез Hb, сприяє дозріванню Е, підтримує клітини в життєздатному стані та попереджує апоптоз клітин. ЕПО не стимулює проліферацію чи ріст пухлинних клітин та не впливає на перебіг пухлинного процесу [8, 9]. У хворих онкологічного профілю А може бути зумовлена як злоякісним новоутворенням і мієлосупресивною терапією, так й іншими причинами (кровотеча, гемоліз, дефіцит харчування, спадкові фактори, порушення функції нирок, дефіцит заліза, променева терапія (ПТ)). При А, що зумовлена іншими факторами, лікування проводять відповідно до причин, які призвели до розвитку анемічного синдрому [13].

При А, що пов'язана із солідними пухлинами, необхідно проводити терапію основного захворювання, трансфузійну терапію (ТТ) за потребою згідно з рекомендаціями установи, де проводять лікування. Якщо А виникла внаслідок онкогематологічних захворювань, показана терапія основного захворювання та ТТ за потребою згідно рекомендацій установи, де проводиться лікування. Терапія ЕПО не показана при відсутності проведення хіміотерапії (ХТ). При А, що зумовлена мієлосупресивною терапією, необхідно оцінити такі фактори, як гострота виникнення А, ступінь її тяжкості, вираженість симптомів з боку серцево-судинної та дихальної систем, наявність у пацієнта супутньої патології [7]. Для негайної корекції симптомів А показана ТТ і додаткова оцінка симптомів (периферичні набряки, персистувальна тахікардія, тахіпноє, біль у грудній клітці, диспноє при фізичному навантаженні, ортостатичне запаморочення, напівнепритомний стан, слабкість) [7]. При відсутності перерахованих симптомів необхідно оцінити наступні фактори, що підвищують ризик їх можливого розвитку: наявність трансфузій протягом останніх 6 міс; попередня мієлосупресивна терапія (у тому числі трансплантація КМ); попередня ПТ; мієлосупресивність подальшої терапії (тривалість мієлосупресії, періодичність, вид лікарських засобів); рівень Hb; супутні захворювання (хронічні захворювання дихальної системи, декомпенсація серцево-судинної системи, патологія судин головного мозку).

При асимптоматичній А та відсутності перерахованих вище факторів ризику пацієнту показано спостереження. При клінічному прояві А слід перевірити вміст заліза, феритину та загальну залізов'язувальну здатність сироватки крові. При абсолютному дефіциті заліза (феритин < 30 нг/мл, насичення трансферином < 15%) призначають препарати заліза. При відсутності ефекту показана терапія ЕПО. При функціональному дефіциті заліза (феритин < 300 нг/мл, насичення трансферином < 20%) призначають ЕПО з додавання препаратів заліза. Епоетин альфа призначають у дозі 150 ОД/кг 3 рази на тиждень підшкірно (п/ш) або у дозі 40 000 ОД щотижня п/ш. Якщо підвищення рівня Нв відбувається більше ніж на 10 г/л протягом 2 тиж, дозу препарату необхідно знизити на 25–50%. Дозу епоетину альфа слід подвоїти, якщо рівень Нв через 2 тиж не змінився, знизився або підвищився менше ніж на 10 г/л. Повторну оцінку ефективності терапії проводять через 2–4 тиж; якщо рівень Нв підвищується більше ніж на 10 г/л — дозу необхідно знизити на 25–50%. Дозу ЕПО підбирають таким чином, щоб утримувати найнижчий рівень Нв, при якому можливе уникнення ТТ.

Відсутністю відповіді на терапію ЕПО вважають підвищення рівня Нв менше ніж на 10 г/л протягом 4–6 тиж, а також позитивної динаміки з боку симптомів А. Продовження терапії > 6–8 тиж при відсутності ефекту, не дивлячись на підвищення дози, вважається недоцільним. Після завершення ХТ терапію ЕПО слід продовжувати протягом часу, еквівалентного 1–2 циклам ХТ [13]. Можливі й інші схеми введення препарату: по 80 000 ОД кожні 2 тиж п/ш або по 120 000 ОД кожні 3 тиж п/ш.

Терапію ЕПО призначають, коли рівень Нв хворого < 120 г/л, оскільки дослідженнями доведено зменшення тривалості життя та підвищення ризику смерті у хворих, яким таргетна терапія ЕПО була призначена при рівні Нв > 120 г/л. Також рекомендовано призначення ЕПО пацієнтам у період між курсами лікування онкозахворювання (не отримують ПТ або ХТ). Лікування А як постхіміотерапевтичного ускладнення не повинно тривати > 6 тиж від моменту закінчення ХТ. При призначенні ЕПО-терапії необхідно обов'язково оцінити фактори ризику розвитку тромбозів [6]. До основних таких факторів належать: тромбоемболія в анамнезі, спадкова мутація, гіперкоагуляція, збільшення кількості тромбоцитів перед ХТ, гіпертензія, терапія кортикостероїдними гормонами, тривала іммобілізація хворого, нещодавно перенесена операція, деякі препарати для лікування множинної мієломи (талідомід, леналідомід, бортезоміб). Під час ЕПО-терапії необхідно контролювати артеріальний тиск хворого.

У наукових дослідженнях, проведених за 1998–2004 рр., було зареєстровано 197 випадків парціально-клітинної аплазії у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, що отримували ЕПО [14]. При відсутності ефективності ЕПО-терапії хворого потрібно обстежити на предмет парціально-клітинної аплазії. Якщо виявлена наявність цієї патології, терапію ЕПО слід припинити.

Пацієнтам з лімфопрولیферативними захворюваннями (ЛПЗ), у яких на фоні ХТ розвивається А, показана трансфузія еритроцитарної маси або терапія ЕПО. Переваги ТТ полягають у швидкому підвищенні рівня Нв та гематокриту, зменшенні слабкості та інших симптомів А, однак супроводжуються високим ризиком розвитку трансфузійних реакцій (гемоліз, пошкодження легень), застійної серцевої недостатності, а особливо інфікуванням вірусами (ВІЛ, віруси гепатитів) та бактеріальною контамінації [5]. Застосування ЕПО дозволяє скоротити кількість трансфузій крові та поступово зменшити прояви А, а, отже, уникнути низки ускладнень і ризиків ТТ [2, 3, 10].

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У 2008–2009 рр. на базі відділення онкогематології Національного інституту раку проводили вивчення ефективності та переносимості препарату Епобіокрин (розчину для ін'єкцій у флаконах по 1 мл, 10 000 МО, виробництва ВАТ «Біофарма») у пацієнтів з ЛПЗ (неходжкінська лімфома (НХЛ) та лімфома Ходжкіна (ЛХ)) при лікуванні А, що розвинулася внаслідок поліхіміотерапії (ПХТ). У дослідженні взяли участь 22 пацієнта, серед яких 5 чоловіків і 17 жінок віком від 18 до 60 років (середній вік — $36,27 \pm 11,14$ року). Розподіл хворих за діагнозом та стадією захворювання наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за діагнозом і стадією захворювання

Захворювання	ІІВ	ІІІВ	ІVА	ІVВ
ЛХ	3	2	1	10
НХЛ	2	0	2	2

Епобіокрин (ВАТ «Біофарма») призначали п/ш у дозі 10 000 МО 3 рази на тиждень протягом 4 тиж; при відсутності ефекту дозу підвищували в 2 рази протягом наступних 4 тиж. Протипоказаннями до введення препарату були підвищена чутливість до препарату. Критеріями ефективності лікування вважали збільшення величини гематокриту: повна відповідь (нормалізація гематокриту); значна, але неповна відповідь (відсутня необхідність у трансфузіях, досягнуто гематокрит $\geq 30\%$, збільшення гематокриту $\geq 6\%$); незначна відповідь (зменшення необхідності в гемотрансфузіях на 50%, збільшення гематокриту $\geq 6\%$, але величина < 30%); відсутність відповіді.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Середня тривалість терапії Епобіокрином становила від 2 до 8 тиж, у середньому — $5,61 \pm 1,83$ тиж (2 тиж терапію отримували 2 хворих; 4 тиж — 9; 6 тиж — 2; 8 тиж — 9). Одна хвора вибула із дослідження через 2 тиж у зв'язку з переведенням у інше відділення, в іншій хворій було зареєстровано прогресування основного захворювання.

Ступінь вираженості А до початку терапії ЕПО становила: II ст. — 5; III ст. — 11; IV ст. — 6 хворих; пацієнтів з А I ст. до початку терапії не було. Показники червоної крові в динаміці наведені в табл. 2.

Після проведеного лікування препаратом Епобіокрин виробництва ВАТ «Біофарма» у 7 (30,4%) хворих була зареєстрована повна відповідь, у 7 (30,4%) — неповна, у 4 (18,18%) — часткова; у 2 (10%) пацієнтів терапія виявилася неефективною (рисунок).

Гематологічні показники хворих, що отримували Епобіокрин до та після лікування

Термін обстеження	Е, · 10 ¹² /л	р	Нв, г/л	р	Гематокрит	р
До лікування	2,44 ± 0,42		73,00 ± 8,00		19,41 ± 2,37	
Після 2 тиж	2,84 ± 0,47	р ₁ < 0,05	82,75 ± 12,63	р ₁ < 0,05	22,30 ± 3,95	р ₁ < 0,05
Після 4 тиж	2,99 ± 0,66	р ₂ < 0,05	86,36 ± 16,88	р ₂ < 0,05	21,88 ± 3,99	р ₂ < 0,05
Після 6 тиж	2,88 ± 0,63	р ₃ < 0,05	80,18 ± 14,53	р ₃ < 0,05	21,04 ± 4,34	р ₃ < 0,05
Після 8 тиж	2,74 ± 0,63	р ₄ < 0,05	79,44 ± 13,85	р ₄ < 0,05	22,00 ± 3,98	р ₄ < 0,05

р порівняно з відповідним показником до початку лікування.

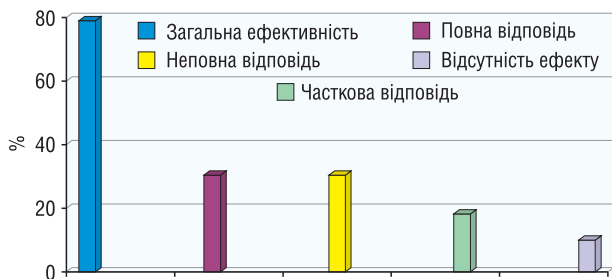


Рисунок. Ефективність застосування Епобіокрину у пацієнтів з ЛПЗ

Усі хворі продовжували лікування основного захворювання та отримували курси ПХТ за різними схемами. Гематологічна токсичність, яка була спричинена проведенням специфічної терапії, підвищувалася з кожним курсом ПХТ, що зумовило зниження рівня Нв після 4 тиж лікування препаратом Епобіокрин. Незважаючи на виражену гематологічну токсичність, усі хворі отримали лікування на фоні терапії супроводу без редукції доз цитостатиків і збільшення терміну між курсами лікування. Таким чином, застосування еритропоєтину для лікування пацієнтів з А, спричиненою дією цитостатичних препаратів, дозволило не порушувати протокол лікування і провести його у повному обсязі.

Необхідність у гемотрансфузіях на фоні терапії становила: у 1 хворої — 14, у 2 хворих — 2, у 18 хворих трансфузії не проводили. Слід відзначити, що значна кількість гемотрансфузій [14] була зумовлена наявністю у хворої ІІ. (ЛХ, стадія ІVВ з ураженням селезінки, заочеревинних лімфатичних вузлів, лімфатичних вузлів середостіння) А ІV ст. у момент встановлення діагнозу. Місцевих та загальних побічних ефектів на фоні терапії Епобіокрином (ВАТ «Біофарма») не відзначали.

ВИСНОВКИ

1. На підставі проведених досліджень встановлено, що терапія А, яка виникла під час ХТ хворих з ЛХ або НХЛ і застосуванням препарату Епобіокрин, є ефективною.

2. Позитивний результат досягнуто у 78%: у 60% була усунена необхідність проведення гемотрансфузій і підвищено рівень гематокриту $\geq 30\%$; у 18% хворих отримано часткову відповідь, величина гематокриту збільшилася на 6–29%.

3. Застосування еритропоєтину для лікування пацієнтів з А, спричиненою дією цитостатичних препаратів, дозволило не порушувати протокол лікування і провести його у повному обсязі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J health Syst Pharm* 2007; **64**: S5–13, S28–30.

2. Steensem DP. Is anemia of cancer different from chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 1022–4.

3. Ludwig H, Van Belle S, Barret-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS). *Eur J Cancer* 2004; **40**: 2293–306.

4. Croopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**: 1616–34.

5. Blajchman MA, Vamvakas EC. The continuing risk of transfusion-transmitted infections. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1303–5.

6. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; **299**: 914–24.

7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Cancer Chemoth Induc An* 2009; **3**: www.nccn.org

8. Гайдуківа С, Выдыборец С. Железододефіцитна анемія. *Гематологія* 2004; **9**: 25–9.

9. Гайдуківа С, Видиборець С. Анемії у лікарський практиці. *Гематологія* 2004; **6**: 21–7.

10. Павлов АВ, Моршаківа ЕФ, Румянцев АГ. Анемія при злокачественных новообразованиях: патогенез и лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином. *Совр онкол* 2002; **2** (2): 1–8.

11. Жуков НВ, Миненко СВ, Птушкин ВВ. Рекормон в лечении анемии у онкологических больных. *Фарматека* 2008: 54–9.

12. Гайдуківа СМ, Видиборець СВ. Эритропоэтин: физиологическая роль и клиническое применение. *Здоров'я України* 2003; **74**.

13. Резолюция экспертного совещания по использованию эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП) в онкологии от 3 ноября 2007 г. *Совр онкол* 2007; **9** (4).

14. Bennett CL, Luminari S, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1403–8.

ANAEMIC SYNDROME IN HEMATOLOGICAL DISEASES CLINICAL RECOMMENDATIONS, PREVENTION AND TREATMENT

I.A. Kryachok, I.B. Tytorenko, A.V. Martynchik, K.S. Filonenko, O.M. Aleksik, T.V. Kadnikova, G.O. Gubareva, O.I. Novosad, Ye.V. Kushchevov, Ya.V. Pastushenko

Summary. According to anemia frequency data in patients with hemoblastoses the study of the efficacy of the anemia treatment with erythropoietin (Epopoicrin, productions by «Biofarma Ltd.») were took in. During the study positive results were achieved in 78%, in 60% necessity of hemotransfusions were removed and the hematocrit level increased on $\geq 30\%$, 18% of the patients reached partial respons, hematocrit level increased on 6–29%.

Key Words: lymphoproliferative diseases, chemotherapy, anemia, Epopoicrin.

Адреса для листування:

Крячок І.А.
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку МОЗ України
E-mail: ipn3411@i.com.ua