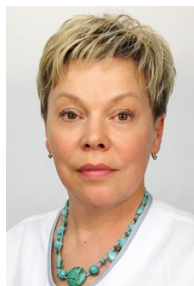


Коррекция анемии: выполняем ли мы клинические рекомендации?



И. А. Королева

И. А. Королева, д.м.н., проф. кафедры клинической медицины последипломного образования

М. В. Копп, д.м.н., проф. кафедры клинической медицины, врач-онколог

А. М. Королева, врач-онколог многопрофильной клиники

ЧУ ООВО «Медицинский университет „РЕАВИЗ“», г. Самара

Correction of anemia: do we follow clinical guidelines?

I. A. Koroleva, M. V. Kopp, A. M. Koroleva

Medical University 'REAVIZ', Samara, Russia

Резюме

Наблюдательное исследование 228 пациентов с анемией при злокачественных новообразованиях (АЗН). 192 пациента получали химиотерапию, 16 — гормонотерапию, 20 — таргетную терапию. У 118 больных анемия была расценена как железодефицитная. 49,1 % больных терапия АЗН была назначена онкологом, 50,9 % назначение терапии проводили врачи других специальностей. 51,7 % больных получали пероральные препараты железа для коррекции АЗН, 42,6 % не получали никакой терапии АЗН. У 43,2 % больных был отложен хотя бы один цикл химиотерапии по причине АЗН. Назначение 67 больным монотерапии железа карбоксимальтозатом 500–1000 мг один раз в неделю, позволило за 14 дней увеличить уровень гемоглобина на 16,2 [4,0–19,1] г/л.

Ключевые слова: анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН), внутривенные препараты железа, железа карбоксимальтозат, эритропоэзстимулирующие препараты (ЭСП).

Summary

It is an observational study of 228 patients with cancer and chemotherapy-induced anaemia (CIA). 192 patients received chemotherapy, 16 patients — hormone therapy, 20 patients — target therapy. In 118 patients with CIA were considered as iron deficiency. 49.1 % of patients with therapy was prescribed by an oncologist, 50.9 % of the therapy was administered by physician of other specialties. 51.7 % of patients received oral iron for the correction of CIA, 42.6 % patients did not receive any therapy of CIA. In 43.2 % of patients, at least one cycle of chemotherapy was postponed due to CIA. The appointment of the 67 patients monotherapy ferric carboxymaltose 500–1000 mg once a week, has allowed 14 days to increase the level of hemoglobin 16.2 [4.0–19.1] g/L.

Key words: cancer and chemotherapy-induced anaemia (CIA), intravenous iron, ferric carboxymaltose, erythropoiesis-stimulating agents (ESAs).

Введение

Анемия является одним из наиболее часто встречающихся симптомов при распространенных злокачественных опухолях. Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) относится по Международной классификации болезней (МКБ-10) к болезням крови, кроветворных органов и отдельным нарушениям, вовлекающим иммунный механизм (раздел III) под кодом D63.0 «Анемия при новообразованиях». АЗН определяется как снижение концентрации гемоглобина (Hb) ниже нормального значения (обычно 120 г/л) и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и ее лечением [1]. При этом может также наблюдаться снижение числа эритроцитов или гематокрита ниже нормального уровня. Различают степени тяжести анемии: слабую (Hb = 100–119 г/л), среднюю (Hb = 80–99 г/л), тяжелую (Hb < 80 г/л).

Анемия различной степени тяжести выявляется у 30–90 % больных различными злокачественными новообразованиями [2]. В исследовании European Cancer Anaemia Survey (n = 15367), у 49 % пациенток с опухолями женских половых органов анемия выявлялась уже в момент постановки диагноза [3].

Говоря о патофизиологии АЗН, можно выделить три основных механизма: 1) уменьшение продукции полноценных эритроцитов, 2) увеличение деструкции эритроцитов, 3) кровопотерю. Несомненно, АЗН полиэтиологична, прежде всего причинами анемии являются кровопотеря,

поражение костного мозга опухолью, дефицит железа, дефицит эритропоэтина, вызванный заболеванием почек, цитостатическая терапия и др. [4]. Под воздействием опухолевого процесса происходит увеличение концентрации цитокинов (фактора некроза опухоли, интерферона-γ, интерлейкина-1) и, как следствие, подавление выработки эритропоэтина. Медиаторы воспаления снижают время жизни эритроцита со 120 до 90–60 дней [5, 6]. Дополнительный непрямой вклад в развитие АЗН могут давать дефицит питания, вызванный снижением аппетита, иммуноопосредованный гемолиз, нарушения коагуляции и др. Важно понимать, что у одного и того же пациента АЗН может быть вызвана одновременно несколькими причинами.

Отдельными авторами предпринималась попытка разделить АЗН на опухолевую анемию и анемию, индуцированную химиотерапией. Грань повести трудно, так как химиотерапия предполагает длительное лечение с перерывами, которые могут быть обусловлены как достижением ответа, так и неприемлемой токсичностью. Анемия, выявленная у пациента, в период без химиотерапии может быть вызвана и самой опухолью, и быть последствием влияния цитостатика. С другой стороны, на фоне противоопухолевой терапии причиной АЗН может быть как опухоль, так и химиопрепарат [7].

При проведении химиотерапии анемия развивается вследствие миелосупрессии, нарушения факторов гемопо-

эза, в том числе эритропоэтина, вырабатываемого почками. Механизм развития анемии за счет нефротоксичности характерен, прежде всего, для препаратов платины [8, 9].

Наиболее часто анемия регистрировалась в исследованиях, в которые включались больные раком легкого и гинекологическими опухолями, при которых используются препараты платины [3]. Платиносодержащие режимы терапии, обычно применяемые при терапии рака легкого, яичников, опухолей головы и шеи, хорошо изучены, для них показано комбинированное воздействие на эритропоэз: прямое действие на костный мозг и опосредованное за счет почечной токсичности [10]. Большую роль в развитии анемии играет число циклов химиотерапии. Так, было продемонстрировано, что если частота развития анемии на одном цикле химиотерапии составила 19,5%, то на пятом цикле анемия уже наблюдалась у 46,7% больных [3].

Лучевая терапия на значительную площадь костей скелета также может вызывать анемию. Так, в ретроспективном анализе терапии 210 пациентов, которым проводилось краниоспинальное облучение, у 33% больных развилась гематологическая токсичность 3–4-й степени [11].

Таргетные препараты также оказывают важное влияние на эритропоэз. Например, почти у 90% пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями развивается анемия различной степени тяжести во время терапии иматинибом, в том числе у 10% анемия 3–4-й степени тяжести [12]. Монотерапия сунитинибом метастатического рака почки приводит к развитию клинически значимой анемии у 26% больных [13].

Иммуноонкологические препараты также могут индуцировать анемию, хотя опубликованные данные в настоящее время довольно скудные [14]. Опубликованы описания нескольких случаев развития аутоиммунной гемолитической анемии при терапии антиPD-1 и антиCTLA4 препаратов [15–19].

Анемия является прогностическим фактором меньшей продолжительности жизни больных злокачественными новообразованиями по сравнению с больными, имеющими нормальный уровень гемоглобина [20]. Уровень гемоглобина влияет и на результаты лечения, так как эффективность химиотерапии и лучевой терапии выше при хорошем кислородном насыщении тканей [21, 22].

АЗН вовлекает в патологический процесс практически все системы организма. Утомляемость и слабость, которую врачи часто расценивают как симптом диссеминированной опухоли, чаще всего является симптомом АЗН, также наблюдаются тахикардия, тахипноэ, гипотензия. Исследование N. Vogelzang и соавт. у группы из 419 пациенток с различными онкологическими заболеваниями, выбранных случайно из 100 тысяч домохозяек при телефонном опросе, показало, что 78% больных испытывали утомляемость в процессе болезни и лечения. Более того, 61% пациенток отмечали, что утомляемость была основным симптомом, ухудшающим повседневную жизнь [23]. Влияние анемии на качество жизни пациентов было подтверждено клиническими исследованиями. В исследовании (n = 2289) по терапии АЗН на фоне противоопухолевой

химиотерапии эпоэтином альфа было продемонстрировано, что эффективная коррекция анемии при использовании рекомбинантного эпоэтина достоверно улучшала качество жизни больных ($p < 0,001$) [24]. Опросник для оценки влияния АНЗ на качество жизни пациента FACT-Ап является общепринятым инструментом для оценки качества жизни при изучении терапии анемии [25].

Наиболее часто АЗН является железодефицитной [26]. Для диагностики анемии при сборе анамнеза необходимо оценить возможность наследственной анемии или гемоглобинопатии, характер и длительность цитостатической терапии, наличие острого или хронического кровотечения, хронические воспалительные заболевания почек, наличие аутоиммунных заболеваний. Кроме общего анализа крови, необходима оценка показателей обмена железа: содержание сывороточного ферритина, насыщение сывороточного трансферрина железом [1, 26].

Для коррекции АЗН при проведении химиотерапии рекомендованы гемотрансфузии, эритропоэстимулирующие препараты (ЭСП) и препараты железа.

Проведение гемотрансфузий на территории Российской Федерации регламентируется приказом Минздрава РФ № 363 от 25.11.2002 «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови». Согласно данной инструкции показанием к переливанию эритроцитарной массы является потеря 25–30% объема циркулирующей крови, сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70–80 г/л, снижением гематокрита ниже 25% и выраженными циркуляторными нарушениями. Введение донорских переносчиков газов крови направлено на восполнение объема циркулирующих эритроцитов и поддержание нормальной кислородтранспортной функции крови при анемии. Эффективность переливания переносчиков газов крови, о которой можно судить по уменьшению одышки, тахикардии, повышению уровня гемоглобина, зависит от исходного состояния пациента, уровня гемоглобина. Переливание одной единицы эритроцитарной массы (т.е. количества эритроцитов из одной кроводачи объемом 450 мл) повышает, как правило, уровень гемоглобина примерно на 10 г/л и уровень гематокрита на 3% [27]. Тактика введения переносчиков газов крови безусловна при острой постгеморрагической анемии (например, после кровотечения из опухоли). Переливание эритроцитарной массы при АЗН связано, с одной стороны, с рядом организационных проблем, а с другой стороны — с тем, что у целого ряда пациентов уровень гемоглобина составляет 85–100 г/л, что является недостаточным (согласно действующей инструкции) для назначения гемотрансфузии, но значительно влияет на состояние больного. Кроме того, у пациентов с хронической анемией данное состояние может клинически проявляться (тахикардия, тахипное, обмороки и т.д.), а может протекать почти бессимптомно (утомляемость выявляется только при тщательном расспросе больного), последнее характерно для молодых пациентов без сопутствующей патологии.

Альтернативным методом коррекции анемии является назначение ЭСП в монотерапии или в комбинации с препаратами железа [1, 26]. Применение ЭСП позволяет уменьшить число гемотрансфузий и предотвра-

тить потенциальные осложнения гемотрансфузий. Эта единственная польза ЭСП для пациентов была показана в систематических обзорах [28, 29]. Применение ЭСП показано только больным, получающим химиотерапию [1, 26]. В пяти мета-анализах было показано увеличение относительного риска тромботических осложнений при терапии ЭПС [28, 30–33].

Прием препаратов железа рекомендован при использовании эритропоэтинов при дефиците железа. Рекомендуется перед началом лечения и затем в процессе терапии проверять уровень железа, трансферрина, ферритина. Дефицит железа может быть одной из причин отсутствия ответа на терапию ЭСП [34]. К сожалению, пероральные препараты железа плохо всасываются на фоне воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта или при хронических болезнях почек. Тем не менее высокие дозы пероральных препаратов железа вызывают гастроинтестинальную токсичность, что в ряде случаев приводит к отказу больных от терапии. Внутривенное введение препаратов железа рекомендовано как стандартная терапия [1, 26]. В рандомизированных контролируемых исследованиях было показано увеличение ответа на терапию эритропоэтинами при одновременном внутривенном введении препаратов железа (использовался глюконат или сахарат железа) по сравнению с группой пациентов, получавших железо внутрь или без приема железа [35–37]. При этом целевой уровень гемоглобина был достигнут при применении внутривенного введения препарата железа у 73 % больных против 45 % пациентов при пероральном приеме препаратов железа и 41 % больных, получающих эритропоэтин альфа без препаратов железа [37]. При использовании дарбепоедина одновременное внутривенное введение препаратов железа позволило достичь целевого уровня гемоглобина у 86 % больных [35]. Мета-анализ 11 клинических исследований ($n = 1681$) показал, что добавление внутривенного препарата железа к ЭСП значительно увеличивает ответ на терапию без увеличения нежелательных явлений и влияния на смертность [38].

В настоящее время в клинической практике Российской Федерации доступны три препарата железа для внутривенного введения: железа (III) гидроксид декстран, железа (III) гидроксидсахарозный комплекс, карбоксимальтозат железа. Все внутривенные препараты железа являются коллоидными растворами и состоят из гидроксида железа (III) и стабилизирующей карбогидратной оболочки. Внутривенное введение препаратов железа в целом хорошо переносится. Для комплекса с декстраном и гидроксид сахарозного комплекса необходимо введение тестовой дозы, так как возможно развитие аллергической реакции. Тяжелые анафилактические реакции описаны для комплекса гидроксида железа с низкомолекулярным декстраном. Не рекомендуется введение препаратов железа на фоне продолжающихся инфекционных заболеваний и в дни введения химиопрепаратов [1]. Следует отметить, что все препараты железа могут увеличивать риск кардиоваскулярных осложнений. Железа карбоксимальтозат показал высокую эффективность у пациентов, которые не отвечали на пероральные препараты железа [39].

С практической точки зрения представляет интерес наблюдательное исследование Т. Steinmetz с соавт. В исследовании были включены 619 больных различными злокачественными опухолями, которым с целью коррекции анемии вводили только железа карбоксимальтозат в суммарной дозе от 600 до 1500 мг и 46 больных, которые получали железа карбоксимальтозат и ЭСП. Авторами было показано, что увеличение уровня гемоглобина при назначении одного железа карбоксимальтозата составило 1,4 г/дл [0,2–2,3], а при назначении железа карбоксимальтозата в сочетании с ЭСП — 1,5 г/дл [0,7–2,4 г/дл]. У 233 больных, которым были под последующим наблюдением, сохранялся уровень $Hb > 11$ г/дл в течение 5 недель [40]. Во втором наблюдательном исследовании были проанализированы результаты терапии железа карбоксимальтозатом 367 пациентов с АЗН. Большинство пациентов получило одно введение железа карбоксимальтозата (69,2 %) без введения ЭСП (ЭСП — 64,3 %). Медиана суммарной дозы железа составляла 1000 мг на пациента. У пациентов, получавших только железа карбоксимальтозат и железа карбоксимальтозат в сочетании с ЭСП был выявлен близкий уровень прироста уровня гемоглобина (1,3 [0,4–2,1] г/дл и 1,4 [0,4–2,5] г/дл соответственно). Серьезных нежелательных реакций и реакций гиперчувствительности не было зарегистрировано [41].

Действующие клинические рекомендации по коррекции АЗН указывают на необходимость коррекции дефицита железа до начала терапии ЭСП, оптимальным является внутривенный путь введения [1, 26].

Материалы и методы

Нами проанализирована терапия больных различными диссеминированными и распространенными злокачественными опухолями с АЗН. С июля 2016-го по ноябрь 2018 года на прием обратились 228 больных злокачественными опухолями с АЗН. Женщин было 136 (59,6 %), мужчин — 92 (40,4 %). Медиана возраста больных составила 55 лет (32–76 лет). Степени тяжести анемии оценивались согласно рекомендациям RUSSCO: слабая ($Hb = 100–119$ г/л), средняя ($Hb = 80–99$ г/л), тяжелая ($Hb < 80$ г/л). Пациентам выполняли следующие лабораторные исследования: общий анализ крови, ферритин, насыщение трансферрина железом. Всем пациентам был назначена терапия АЗН. Прошли назначенную терапию и контрольное обследование 86 пациентов, была назначена терапия АЗН. В качестве препарата железа использовался железа карбоксимальтозат 500–1000 мг один раз в неделю.

Результаты

В момент обращения на консультацию все пациенты находились в процессе противоопухолевой терапии, большинство из них получали химиотерапию (рис. 1). Из 192 пациентов, получающих цитостатическую терапию, 117 больным проводились различные режимы на основе препаратов платины. Это наблюдение было ожидаемым, так как именно препараты платины наиболее часто вызывают развитие АЗН как за счет прямого миелосупрессивного действия, так и за счет нефротоксичности. 16 больных

Противоопухолевая терапия

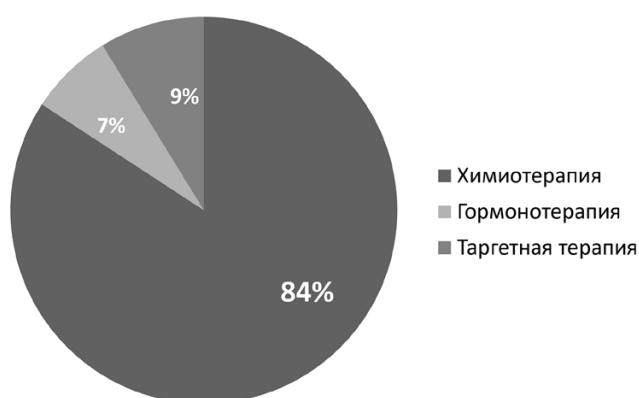


Рисунок 1. Противоопухолевая терапия, в процессе которой у больных развилась АЗН (n = 228).

с АЗН на фоне гормонотерапии получали данный вид терапии по поводу диссеминированного рака предстательной железы, и нам представляется, что наибольший вклад в развитие АЗН у этих больных внесло поражение костного мозга.

Нами проведен анализ степени выраженности анемии в зависимости от локализации опухоли (табл. 1). Наиболее часто АЗН наблюдалась у больных раком яичников и раком легкого. Доля пациентов с различными опухолями желудочно-кишечного тракта составила 32%. Наиболее часто выявлялась слабая степень анемии — 130 (57%) больных. АЗН тяжелой степени в момент обращения была лишь у 17

(7%) пациентов. В группе больных с АЗН тяжелой степени при сборе анамнеза 6 больных немелкоклеточным раком легкого, получавшим противоопухолевую химиотерапию, указали на наличие кровохарканья в течение относительно длительного времени, а у 4 пациентов с опухолями желудка (3 — рак желудка, 1 — ГИСО) в анамнезе имелись данные об эпизоде желудочного кровотечения. У 5 больных раком предстательной железы с тяжелой АЗН имели место множественные метастазы в кости.

В момент обращения лишь 23 (10,1%) пациента с АЗН слабой степени тяжести не предъявляли никаких жалоб, связанных с анемией (табл. 2). Наиболее частой жалобой пациентов была утомляемость, ее отмечали 205 (89,9%) больных.

Кроме этого, пациентов беспокоили одышка и сердцебиение при небольшой физической нагрузке, сухость кожи. При сборе анамнеза отмечалось, что данные жалобы у пациентов были не менее 1 месяца до обращения на консультацию.

Пациенты обращались для проведения коррекции анемии к врачам различных специальностей (рис. 2). Поскольку подавляющее число больных получали цитостатическую химиотерапию, было бы логично предположить, что именно химиотерапевт будет заниматься коррекцией АЗН у большинства больных, но в реальной клинической практике терапию АЗН химиотерапевты назначали 27,2% больных, онкологи поликлиник — 21,9%, в остальных случаях — врачи других специальностей. К хирургу больные преимущественно обращались при

Таблица 1
Степень тяжести АЗН в зависимости от локализации опухоли

Локализация опухоли	Степень тяжести АЗН			Всего
	Слабая	Средняя	Тяжелая	
Рак легкого	19	10	6	35
Рак желудка	10	8	3	21
ГИСО	4	1	1	6
Рак поджелудочной железы	16	11	2	29
Колоректальный рак	12	5	0	17
Рак яичников	17	21	0	38
Рак почки	8	6	0	14
Рак предстательной железы	14	12	5	31
Другие	30	7	0	37
Итого	130 (57%)	81 (36%)	17 (7%)	228

Таблица 2
Жалобы пациентов в зависимости от степени тяжести АЗН

Локализация опухоли	Степени тяжести АЗН			n = 228
	Слабая n = 130	Средняя n = 81	Тяжелая n = 17	
Отсутствие жалоб	23 (17,6%)	0	0	23 (10,1%)
Утомляемость	107 (82,4%)	81 (100%)	17 (100%)	205 (89,9%)
Одышка при небольшой физической нагрузке	62 (47,6%)	80 (98,7%)	17 (100%)	159 (69,7%)
Сердцебиение при небольшой физической нагрузке	34 (26,1%)	45 (55,5%)	17 (100%)	96 (42,1%)
Сухость кожных покровов	36 (27,6%)	42 (51,8%)	17 (100%)	95 (41,6%)

признаках кровотечения или кровохаркания. Таким образом, половина больных АЗН обращались для назначения терапии АЗН не к онкологам.

В момент обращения не консультацию 97 (42,6%) пациентов не получали какой-либо терапии по поводу АЗН, у большинства из них АЗН была слабой степени тяжести, но менее 110 г/л. Большинство пациентов — 118 (51,7%) получали различные пероральные препараты железа в различных дозировках,

Средняя продолжительность приема препаратов железа внутрь составила 23 дня. Прием пероральных препаратов железа сопровождался гастроинтестинальной токсичностью: диарея I степени — 24 (20,3%) пациентов, боли в животе I степени — 26 (22%) пациентов, тошнота I степени — 13 (11%) пациентов. В целом препараты железа переносились удовлетворительно, прием не сопровождался более выраженной токсичностью, но ряд пациентов отмечали затруднения приема препаратов внутрь в течение 3–8 дней после введения цитостатиков. Восемью пациентам в течение последнего месяца проводились гемотрансфузии, 5 больных получали комбинацию внутривенных препаратов железа и ЭСП.

Анализ влияния АЗН на соблюдение интервалов между циклами химиотерапии в течение последних 6 месяцев показал, что при проведении режимов на основе препаратов платины более чем у половины больных был отложен хотя бы один цикл терапии в связи с АЗН (табл. 3) Среднее время откладывания начала цикла составило 12 с половиной дней, что, несомненно, повлияло на интенсивность дозового режима. При проведении бесплатиновых режимов химиотерапии врачам реже приходилось откладывать начало цикла, хотя бы один цикл был отложен у 28% больных, среднее время откладывания цикла составило 13 с половиной дней.

При оценке анемии 228 пациентов у 10 больных анемия была расценена как постгеморрагическая, а 118 больным был поставлен диагноз АЗН. У 118 пациентов анемия была железодефицитной с абсолютным дефицитом железа (ферритин < 100 нг/мл; насыщение трансферрина железом < 20%), из них у 105 больных имела место нормоцитарная анемия, а у 13 — микроцитарная.



Рисунок 2. Специальности врачей, к которым обращались пациенты для коррекции АЗН.

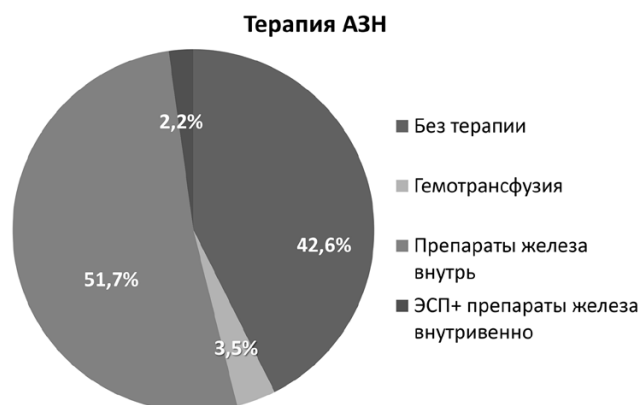


Рисунок 3. Терапия АЗН, которую получали пациенты в момент обращения в клинику.

Всем 228 больным были даны рекомендации по коррекции анемии. Получили терапию 86 больных (табл. 4), остальные пациенты продолжили ранее назначенную терапию. Семи пациентам с уровнем Hb < 70 г/л была проведена трансфузия эритроцитов, 12 больным была назначена терапия эпоэтином бета в сочетании с железа карбоксимальтозатом внутривенно. Железа карбоксимальтозат в качестве монотерапии был назначен 67 больным. Препарат вводился еженедельно в дозе 500–1 000 мг в виде краткой 15-минутной внутривенной инфузии. Препарат хорошо переносился, нежелательных явлений не было.

Таблица 3
Частота откладывания начала цикла химиотерапии в связи с АЗН

Режимы химиотерапии	n	Отложено начало хотя бы одного цикла терапии из-за АЗН в течение 6 мес.	Число дней, на которое был отложен цикл терапии
На основе препаратов платины	117	62 (52,9%)	12,5 ± 4,5
Бесплатиновые режимы	75	21 (28%)	13,5 ± 5,5
Всего	192	83 (43,2%)	

Таблица 4
Терапия АЗН

Терапия АЗН	n
Железа карбоксимальтозат внутривенно 500 мг в неделю	67
Железа карбоксимальтозат внутривенно 500 мг + эпоэтин бета 30 000 МЕ раз в неделю	12
Гемотрансфузия (пациентам с Hb < 70 г/л)	7
Всего	86

При контрольном анализе через 14 дней среднее увеличение уровня гемоглобина составило 16,2 [4,0–19,1] г/л. Достигнутый уровень гемоглобина позволил не назначать пациентам ЭСП.

Выводы

1. Влияние АЗН на качество лечения онкологических пациентов остается явно недооцененным. Коррекция АЗН проводится врачами самых разных специальностей или зачастую не проводится вообще.
2. Для коррекции АЗН в рутинной практике преимущественно используются пероральные, а не внутривенные препараты железа.
3. У ряда пациентов коррекция АЗН внутривенно железа карбоксимальтозатом была достаточной для коррекции анемии, и назначения ЭСП не потребовалось.
4. Необходима организация образовательных мероприятий для врачей разных специальностей по лечению анемии.
5. Представляется целесообразным более широкого внедрение введения внутривенных препаратов железа в условиях дневных стационаров поликлиник.

Список литературы

1. Орлова Р.В., Гладков О.А., Жуков Н.В. и соавт. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 494–501.
2. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004 Apr 5; 116 Suppl. 7A: 11–26.
3. Ludwig H, Van Belle S, Barlett-Lee P. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2004 Oct; 40 (15): 2293–306.
4. Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol.* 2014 Feb; 89 (2): 203–212.
5. Means RT Jr. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. *Stem Cells* 1995; 13: 32–37.
6. Salvarini C, Casali B, Salvo D, et al. The role of interleukin-1, erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in the anemia of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 9: 2414–2416.
7. Steensma D.P. Is Anemia of Cancer Different From Chemotherapy Induced Anemia? *J Clin Oncol.* 2008 Mar 1; 26 (7): 1022–1024.
8. Canaparo R, Casale F, Muntoni E, et al. Plasma erythropoietin concentration in patients receiving intensive platinum or nonplatinum chemotherapy. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 146–153.
9. Pivot X, Guardiola E, Etienne M, et al. An analysis of potential factors allowing an individual prediction of cisplatin-induced anaemia. *Eur J Cancer* 2000; 36: 852–857.
10. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Oct 6; 91 (19): 1616–1634.
11. Jefferies S, Rajan B, Ashley S. Haematological toxicity of cranio-spinal irradiation. *Radiother Oncol.* 1998 Jul; 48 (1): 23–27.
12. Duffaud F, Lecesne A, Ray-Coquard I, et al. Erythropoietin for anemia treatment of patients with GIST receiving imatinib. *J Clin Oncol* 22, 2004 (suppl. abstr).
13. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 295: 2006: 2516–2524.
14. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol.* 2015 Jun 20; 33 (18): 2092–2099.
15. Palla AR, Kennedy D, Mosharraf H, Doll D. Autoimmune Hemolytic Anemia as a Complication of Nivolumab Therapy. *Case Rep Oncol.* 2016 Nov 7; 9 (3): 691–697.
16. Khan U, Ali F, Khurram MS et al. Immunotherapy-associated autoimmune hemolytic anemia. *J Immunother Cancer.* 2017 Feb 21; 5: 15.
17. Kong BY, Micklethwaite KP, Swaminathan S, et al. Autoimmune hemolytic anemia induced by anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2016 Apr; 26 (2): 202–204.
18. Schwab KS, Heine A, Weimann T et al. Development of Hemolytic Anemia in a Nivolumab-Treated Patient with Refractory Metastatic Squamous Cell Skin Cancer and Chronic Lymphatic Leukemia. *Case Rep Oncol.* 2016 Jun 27; 9 (2): 373–378.
19. Nair R, Gheith S, Nair SG. Immunotherapy-Associated Hemolytic Anemia with Pure Red-Cell Aplasia. *N Engl J Med.* 2016 Mar 17; 374 (11): 1096–1097.
20. Wagner W, Hermann R, Hartlapp J. Prognostic value of hemoglobin concentrations in patients with advanced head and neck cancer treated with combined radio-chemotherapy and surgery. *Strahlentherapie und Onkologie* 2000; 176: 73–80.
21. Brizel DM, Sibley GS, Prosnitz LR, et al. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38 (2): 285–289.
22. Hockel M, Schlenger K, Hockel S et al. In: Vaupel P, Kelleher DK (eds): *Tumor Hypoxia.* Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, 1999; 65–74.
23. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *The Fatigue Coalition. Semin Hematol* 1997; 34: 4–12.
24. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumour type: results from a prospective community oncology study. *Procrit Study Group. J Clin Oncol* 1998; 16: 3412–3425.
25. Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue // *Semin Hematol.* — 1997 — Vol. 34 (3 Suppl 2). — P. 13–19.
26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. Version 3. 2018 — August 3, 2018. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf.
27. Приказ Минздрава РФ № 363 от 25.11.2002 «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови». www.transfusion.ru/doc/363.htm.
28. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: A meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: E62–71.
29. Shehata N, Walker I, Meyer R, et al. The use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with non-myeloid hematological malignancies: A systematic review. *Ann Hematol* 2008; 87: 961–973.
30. 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: 914–924.
31. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: A study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 2010; 102: 301–315.
32. Ludwig H, Crawford J, Osterbord A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2838–2847.
33. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD003407.
34. Cavali I, et al. Iron and the anaemia of chronic disease: a review of strategic recommendations. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 731–737.
35. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of the darbepoethin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1611–1618.
36. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1619–1625.
37. Henry D.H, Dahl N.V, Auerbach M, et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist.* 2007; 12: 231–242.
38. Gaffer-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia — systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol.* 2013 Jan; 52 (1): 18–29.
39. Qunibi WY. The efficacy and safety of current intravenous iron preparations for the management of iron-deficiency anaemia: a review. *Arzneimittelforschung.* 2010; 60 (6a): 399–412.
40. Steinmetz T, Tschenechne B, Harlin O, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Ann Oncol.* 2013 Feb; 24 (2): 475–482.
41. Toledano A, Luporsi E, Morere JF, et al. Clinical use of ferric carboxymaltose in patients with solid tumours or haematological malignancies in France. *Support Care Cancer.* 2016 Jan; 24 (1): 67–75.

Для цитирования. Королева И.А., Копп М.В., Королева А.М. Коррекция анемии: выполняем ли мы клинические рекомендации? // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». — 2019. — Т. 1. — 10 (385). — С. 35–40.

