

29. Lichenstein G.R. Treatment of fistulizing Crohn's disease // *gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119. – №4. – P. 1132-1147.

30. Lu Y., Wu L.Q., Zhang B.Y., Zhang B., Cao J.Y., Shen Z.Y. Treatment of early duodenal fistula after orthotopic liver transplantation: a case report. // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. – 2003. – Vol. 2. – №1. – P. 155–157.

31. Maycel J.A., Fischer J.E. Current management of intestinal fistulas // *Adv. Surg*. – 2003. – Vol. 37. – P. 283-299.

32. Nakagoe T., Sawai T., Tsuji T., Nanashima A., Shibasaki S., Yamaguchi H., Yasutake T. Successful resection of a duodenal fistula complicated with recurrent Crohn's disease at the site of previous ileocolonic anastomosis: report of a case // *Surg Today*. – 2003. – Vol. 98. – №8. – P. 273 –278.

33. Ocamoto K., Watanabe Y., Nakachi T. et al. The use of autologous fibrin glue for the treatment of postoperative fecal fistula following an appendectomy // *Surg. Today*. – 2003. – Vol.33. – №7. – P. 550-552.

34. Rabii R, Benjelloun M, Benlemlih A, Guessous H, Skali K, Fekak H, el Mrini M, Benjelloun S. Renoduodenal fistula. A case report // *Ann Urol (Paris)*. – 2003. – Vol. 12. – №3. – P. 311 –317.

35. Sabharwal T., Hatzidakis A., Papageorgiou G., Dourado R., Adam A. Trans-oral embolization of a post-operative duodenocutaneous fistula. // *Clin Radiol*. – 2004. – Vol. 59. – №1. – P. 52–54.

36. Spinelli F., Mirenda F., Mandolino T., La Spada M., Mondello B., D'Alfonso M., De Caridi G., Stilo F. Primary aortoduodenal fistula including the afferent loop of a Billroth II anastomosis. A case report // *J Cardiovasc Surg (Torino)*. – 2002. – Vol. 43(5). – № 7. – P. 137-142.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНОВ В КОМБИНАЦИИ С ВНУТРИВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА ПРИ ХИМИОИНДУЦИРОВАННОЙ АНЕМИИ В ОНКОЛОГИИ

Л.Н. Кудряшова

ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО
Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа

Кудряшова Любовь Николаевна,
зав. отделением паллиативной помощи РКОД,
доцент кафедры онкологии с курсами онкологии
и патологической анатомии ИПО, канд. мед. наук,
450075, Россия, Республика Башкортостан,
г.Уфа, Пр. Октября, д. 73/1,
тел: 8 (347) 248-53-03,
email: kudryashova-lyubov-777@mail.ru

Анемия, являющаяся частым осложнением химиотерапии в онкологии, значительно снижает качество и продолжительность жизни больных злокачественными опухолями. В статье представлены международные рекомендации по применению эритропозз-стимулирующих агентов при химиоиндуцированной анемии у онкологических больных. Даны понятия абсолютного и функционального дефицита железа. На основании анализа клинических исследований обосновано применение эритропозз-тинов в комбинации с внутривенными препаратами железа.

Ключевые слова: анемия, эритропоззтин, функциональный дефицит железа, абсолютный дефицит железа.

APPLICATION OF ERITROPOETINS IN THE COMBINATION WITH INTRAVENOUS PREPARATIONS OF IRON AT CHEMIOINDUCED ANEMIA IN ONCOLOGY

L.N. Kudryashova

**Bashkir State Medical University, Oncology Chair with Courses of Oncology and Pathological Anatomy
Republican Clinical Oncological Dispansery, Ufa**

The anemia being frequent complication of chemotherapy in oncology, considerably reduces quality and life expectancy of patients with malignant tumors. The international recommendations about application of eritropoetz-stimulating agents are presented in article at chemioinduced anemia at oncological patients. Concepts of absolute and functional deficiency of iron are given. On the basis of the analysis of clinical researches application eritropoetins in a combination with intravenous preparations of iron is proved.

The key words: anemia, eritropoetin, functional deficiency of iron, absolute deficiency of iron.

Анемия, сопровождающая развитие злокачественных новообразований (ЗН), является одним из наиболее частых симптомов, что подтверждено многочисленными наблюдательными и регистрационными исследованиями [2,3,4,17]. Так, по данным одного из наиболее значимых регистрационных исследований ECAS (2004), проведенного в странах Евросоюза и включившего данные наблюдения 15000 пациентов с различными ЗН показало, что снижение содержания гемоглобина (менее 12 г/дл) имело место у 39% пациентов. При этом было установлено, что если у больных не было анемии на момент постановки диагноза, то с высокой вероятностью (62%) она развивалась в процессе лечения, а при проведении химиотерапии имело место в 88% случаев [23].

Многочисленные исследования свидетельствуют о проявлении слабости уже при незначительном снижении содержания гемоглобина крови. А слабость приводит к повышенной утомляемости, снижению способности к физической и умственной нагрузке и как следствие – к ухудшению качества жизни [2,5,30].

Crawford и соавт. провели исследование среди 4382 случаев анемии у больных раком, подвергавшихся химиотерапии и доказали, что имеется прямая связь между повышением уровня гемоглобина в диапазоне от 8-14 г/дл и улучшением качества жизни, причем наибольший прирост качества жизни происходит с повышением гемоглобина от 11 до 12 г/дл [13].

Sago и соавт. провели анализ данных, содержащихся в 40 публикациях по проблеме оценки влияния анемии на выживаемость онкологических больных. Этот анализ показал, что среднее значение ежегодного риска смерти больных с анемией в целом на 65% выше, чем больных без анемии. Причем уровень смертности этой категории больных зависел от локализации опухоли и колебался от 19% при раке легкого до 75% у больных со злокачественными опухолями головы и шеи [12].

Анемия и, как следствие – тканевая гипоксия могут оказывать влияние на эффективность лекарственного и лучевого лечения рака. Это связано с тем, что клетка, находящаяся в состоянии кислородного голодания, с одной стороны, меняет пути метаболизма, а с другой включает механизмы приспособления. В частности, это происходит в результате активации генов семейства HIF-1, запускающих серию молекулярных изменений, одним из которых является продукция сосудистого эндотелиального

фактора роста (VEGF), который, в свою очередь, отвечает за образование новых сосудов в опухоли, способствуя ее росту и метастазированию [3]. Глубокая гипоксия также приводит к росту спонтанных мутаций. Следствием такого гипермутабельного состояния клетки являются поломки гена p53, определяющего апоптоз. Торможение апоптоза может уменьшить чувствительность опухоли к цитостатической и лучевой терапии [5].

Анемия при ЗН определяется как снижение уровня гемоглобина ниже 12,0 г/дл, связанное как с заболеванием, так и с его лечением. Слабая степень анемии представляет собой снижение гемоглобина в диапазоне от 10 до 11,9 г/дл, средней степени – от 8,0 до 9,9 г/дл, тяжелая – ниже 8,0 г/дл [17].

Причинами анемии у онкологических больных могут быть: основное заболевание (инфильтрация костного мозга, инфекция, кровопотеря в месте локализации опухоли, гиперспленизм); противоопухолевое лечение (обширная лучевая терапия, индуцированная химиотерапией костно-мозговая и почечная токсичности, индуцированный препаратами гемолиз); сопутствующие заболевания (например, гемоглобинопатии, талассемия, сниженное питание, наследственные причины) [17,20,27].

Статистические исследования показали, что анемия, ассоциированная химио- или лучевой терапией, составляет 54%, причем ранжирование по степени тяжести следующее: слабая степень анемии – 39%, средняя – 14% и тяжелая – 1% [17,28].

Ludwig с соавт. в своем исследовании установили, что анемия чаще встречается при раке легкого (83%) и опухолях женской репродуктивной системы (88%) [24]. Эти данные согласуются с клиническими рекомендациями европейского общества медицинской онкологии (2010), где указано, что анемия в 71% случаев встречается при раке легкого и в 65% – при опухолях женской репродуктивной системы, а также отмечено, что число больных с анемией повышается с увеличением числа курсов химиотерапии [17].

Анемия, ассоциированная с хроническими заболеваниями, присутствует у 40% онкологических больных, при этом слабая степень анемии встречается в 30%, средняя степень – в 9% и тяжелая – в 1% случаев [17,28].

Анемия, связанная с лечением в онкологии, ранжируется в соответствии с критериями токсичности Национального Института Рака (CTCAE v3), которые приведены в таблице 1 [17].

Таблица 1

Ранжирование анемии в соответствии с критериями токсичности Национального Института Рака (CTCAE v3)

Степень	Уровень гемоглобина, г/дл
Степень 0 (норма)	в пределах нормы
Степень 1 (легкая)	от 10,0 до 11,9
Степень 2 (средняя)	от 8,0 до 9,9
Степень 3 (тяжелая)	от 6,5 до 7,9
Степень 4 (угрожающая жизни)	до 6,5

Основные варианты лечения анемий, индуцированных химиотерапией у онкологических больных, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Варианты лечения химиоиндуцированной анемии

Лечение	Результаты
Переливание крови	Немедленная коррекция анемии, временный эффект, риск развития осложнений.
ЭПО без препаратов железа	50-70% уровень ответа, снижение потребности в трансфузиях, улучшение качества жизни.
ЭПО с пероральными препаратами железа	Те же преимущества, что и без перорального железа, однако больше побочных эффектов.
ЭПО с внутривенными препаратами железа	До 90% уровень ответа, коррекция железодефицита, снижение потребности в трансфузиях, улучшение качества жизни.

При значительном снижении гемоглобина (менее 8 г/дл) пациентам показано проведение гемотрансфузий (ГТ). Последние позволяют быстро поднять уровень гемоглобина и тем самым уменьшить симптомы анемии. Однако переливание эритроцитарной массы дает кратковременный эффект и сопровождается риском развития целого ряда нежелательных явлений, что отражено в ряде международных исследований [27]. В частности, Williamson и соавт. провели анализ 366 случаев серьезных нежелательных реакций и смертельных исходов в Великобритании и Ирландии, связанных с ГТ и установили, что: в 52% случаев переливались недоброкачественные компоненты крови; в 15% – отмечались острые, а в 14% – отсроченные трансфузионные реакции; в 8% – острая легочная недостаточность; в 6% – посттрансфузионная пурпура; в 3% – инфекции, передаваемые при ГТ; в 2% – реакции «трансплантат против хозяина» [32]. Кроме того, существует риск инфекционных осложнений и развития таких заболеваний, как вирусные гепатиты, ВИЧ и др. [3].

Khogana и соавт. в исследовании, проведенном с 1995 по 2003 гг. в 60 медицинских центрах США, показали, что ГТ значительно увеличивают риски смерти и тромбоэмболических осложнений [22].

Таким образом, переливание крови быстро повышает концентрацию гемоглобина, но не воздействует на основную причину анемии и не подходит для терапии хронической анемии у онкологических больных, что отмечено в NCCN (2010) [27].

До 1987 года считалось, что единственным доступным методом лечения химиоиндуцированной анемии тяжелой и угрожающей жизни формами были ГТ. Только после внедрения в клиническую практику эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА) появилась возможность контролировать анемию и уменьшить потребность в переливаниях эритроцитарной массы [1].

Первый опыт успешного применения ЭСА у больных с терминальной стадией заболеваний почек, находящихся на гемодиализе, показал, что ГТ является не единственным методом коррекции анемии, и что анемия обратима. Этот факт послужил толчком для организации аналогичных исследований в онкологии для больных с анемией, индуцированной цитостатиками.

Первое же рандомизированное исследование продемонстрировало эффективность ЭСА в качестве корректора анемии у онкологических больных, получающих химиотерапию. Результаты трех крупных открытых нерандомизированных исследований: Glaspy с соавт. (1997); Demetri с соавт. (1998); Gabrilove с соавт. (2001) подтвердили этот вывод. Было доказано, что применение ЭСА приводит к повышению уровня гемоглобина, снижению потребности в ГТ и, соответственно, улучшению качества жизни больных, даже в случаях неэффективной химиотерапии. Одним из наиболее важных результатов этих исследований явилось установление оптимального уровня гемоглобина (12 г/дл), при котором достигается максимальное улучшение качества жизни. Именно этот уровень гемоглобина (12 г/дл) признан оптимальным всеми комитетами по выработке клинических рекомендаций и до настоящего времени считается целевым при лечении ЭСА [15,16,19].

Организованные в дальнейшем клинические испытания подтвердили эффективность ЭСА и показали в целом хорошую переносимость их в сочетании с химиотерапией, но были выявлены побочные эффекты: тромбоэмболические осложнения, негативное влияние на общую выживаемость и прогрессирование опухоли.

В то же время, при более тщательном анализе полученных результатов шести крупных исследований с дарбэпоэтином (мета-анализ Glaspy и соавт., 2001) было установлено, что во всех исследованиях, указывающих на побочные эффекты, целевой уровень гемоглобина превышал 12 г/дл или отмечался его быстрый прирост – более 1 г/дл за 24 дня, что значительно увеличивало риск осложнений и смертности. В группе больных, в которой целевой уровень гемоглобина был ниже 12 г/дл, общая выживаемость и смертность практически не отличались от таковых в контрольной группе (плацебо) [18].

Ludwig и соавт., обобщив данные в большом мета-анализе, включившем 60 исследований, в которых участвовало 15 323 пациента с анемией, индуцированной химиотерапией и получавших дарбэпоэтин, указали на отсутствие значимого уменьшения выживаемости больных и влияния на прогрессирование опухоли на фоне применения ЭСА. Было установлено, что наиболее неблагоприятное влияние эритропоэтинов на выживаемость возникло у тех больных, которым введение этих препаратов продолжалось, несмотря на отсутствие реакции (уровень гемоглобина на фоне применения дарбэпоэтина оставался на исходном уровне, либо повышался незначительно), особенно у пациентов, которым на этом фоне проводились ГТ [25].

В настоящее время мнения экспертов NCCN (2012) по оценке нежелательных побочных эффектов ЭСА неоднозначны. Ведущие эксперты рекомендуют при назначении эритропоэтинов обсуждать с пациентом возможные риски и осложнения при их использовании. Согласно клиническим рекомендациям, выделяется несколько категорий пациентов, которым ЭСА не рекомендуется назначать. Во-первых, это больные, получающие миелосупрессивную химиотерапию, а во вторых – пациенты с шансами на последующее излечение при наличии ранней стадии рака молочной железы, лимфомы Ходжкина, неходжкинских лимфом, рака яичка, ранней стадии немелкоклеточного рака легкого [28].

При назначении ЭСА онкологическим больным с анемией, связанной с проведением химиотерапии, следует руководствоваться рекомендациями Европейского общества онкологов (ESMO, 2010):

1) назначение ЭСА показано для лечения симптомной анемии, индуцированной химиотерапией у взрослых пациентов, страдающих немиелоидными злокачественными опухолями, с целью предупреждения ГТ, связанных с ними осложнений и возможности улучшения качества жизни за счет повышения уровня гемоглобина;

2) назначение ЭСА показано больным, получающим химиотерапию, при уровне гемоглобина менее 10 г/дл в целях повышения его концентрации до уровня не более 12 г/дл или предупреждения дальнейшего его снижения;

3) больным, получающим химиотерапию, уровень гемоглобина которых составляет 10–12 г/дл, ЭСА могут быть назначены при наличии симптомов анемии или для предупреждения дальнейшего снижения концентрации гемоглобина. Однако это выходит за рамки инструкций по использованию ЭСА;

4) пациентам, не получающим химиотерапию, ЭСА не показаны ввиду возможного повышения риска смерти;

5) больным, получающим лечение с целью излечения, ЭСА должны назначаться с осторожностью.

Рекомендации по лечению химиоиндуцированных анемий ЭСА у больных ЗН представлены в таблице 3.

Таблица 3

Рекомендации по лечению анемий эритропоэз-стимулирующими агентами (Европейское Медицинское Агентство (ЕМЕА))

	Эпоэтин α	Эпоэтин β	Дарбэпоэтин
Начальное лечение	150 МЕ/кг п/к x 3 р/неделю 450 МЕ/кг п/к 1р/неделю	30000 МЕ п/к 1р/неделю	2,25 мкг/кг п/к x 1 р/неделю 500 мкг (6,75 мкг/кг) п/к 1 р/3 недели
Повышение дозы	300 МЕ/кг п/к x 3 р/неделю	60000 МЕ п/к 1 р/неделю	Не рекомендуется
Снижение дозы	Если результат достигнут: 25-50% Если Hb > 12 г/дл: 25-50% Если Hb растет 2 г/дл/4 недели: 25-50%	Если результат достигнут: 25-50% Если Hb > 12 г/дл: 25-50% Если Hb растет 2 г/дл/4 недели 25-50%	Если результат достигнут: 25-50% Если Hb > 12 г/дл: 25-50% Если Hb растет 2 г/дл/ 4 недели: 25-50%
Отмена лечения	Если Hb > 13 г/дл: до 12 г/дл	Если Hb > 13 г/дл: до 12 г/дл	Если Hb > 13 г/дл: до 12 г/дл

Прокомментируем содержание таблицы 3.

1. При повышении концентрации гемоглобина на 1 г/дл по сравнению с исходной после 4-х недель применения ЭСА вводимая доза может быть оставлена такой же или редуцирована на 25–50%.

2. При повышении концентрации гемоглобина менее чем на 1 г/дл по сравнению с исходной после 4-х недель применения ЭСА, вводимая доза должна быть увеличена. Если после 4-х недель применения ЭСА уровень гемоглобина повышается не менее чем на 1 г/дл, вводимая доза может быть оставлена такой же или редуцирована на 25–50%.

3. В случае эффективного лечения ЭСА их применение должно быть прекращено через 4 недели после прекращения химиотерапии.

4. При повышении концентрации гемоглобина менее чем на 1 г/дл по сравнению с исходным уровнем, после 8-9 недель применения терапия с применением ЭСА считается неэффективной и должна быть прекращена.

5. Если прирост гемоглобина превышает 2 г/дл за 4 недели или уровень гемоглобина превышает 12 г/дл, вводимая доза должна быть редуцирована на 25–50%.

6. Если уровень гемоглобина превысил 13 г/дл, введение ЭСА необходимо прекратить, дождаться снижения уровня гемоглобина ниже 12 г/дл, после чего следует возобновить введение ЭСА в дозе, сниженной на 25% по сравнению с предыдущей.

7. Концентрация гемоглобина не должна превышать 12 г/дл на фоне лечения ЭСА.

В отношении эффективности и безопасности применения указанных ЭСА различия не установлены.

Таким образом, эффективность лечения химиоиндуцированной анемии у онкологических пациен-

тов с использованием ЭСА (таблица 3) отмечается в 50-70% случаев [15,16,19,23]. При этом снижается потребность в ГТ, повышается качество жизни пациентов [11,23,31].

В тоже время учитывая, что у оставшейся части онкологических больных (30-50%) не удается добиться ответа на фоне приема ЭСА, а также низкую скорость повышения уровня гемоглобина, европейские и американские руководства рекомендуют:

- перед проведением терапии препаратом, стимулирующим эритропоэз, устранить дефицит железа в организме;

- для устранения железодефицита в организме применять внутривенные препараты железа, так как пероральные, хотя и больше распространены, но менее эффективны [6,27,29].

Восполнение железа у больных ЗН, получающих химиотерапию, зависит от вида железодефицитной анемии: абсолютный или функциональный. В рекомендациях NCCN (2012) абсолютный дефицит железа предлагается диагностировать при снижении уровня ферритина менее 30 нг/мл и степени насыщения трансферрина менее 15%. При более высоком уровне ферритина и степени насыщения трансферрина менее 20% следует предполагать функциональный дефицит железа (таблица 4). При абсолютном железодефиците лечение анемии целесообразно начинать с препаратов железа, при функциональном – их применение в сочетании со стимуляторами эритропоэза. Если уровень ферритина превышает 300 нг/мл, а степень насыщения трансферрина – 20% и более, то введение препаратов железа не требуется [27].

Таблица 4

Критерии абсолютного и функционального дефицита железа

Показатели	Норма	Дефицит железа	
		абсолютный	функциональный
Ферритин сыворотки, нг/мл	Муж. – 30-300 Жен. – 30-100	<30	>30
Степень насыщения трансферрина, %	20 - 45	<15	<20
Гемоглобин, г/дл	≥12	< 12	≥12

Как было отмечено, препараты железа можно назначить перорально или внутривенно. Таблетированные препараты железа удобнее парентеральных, однако они оказывают медленное действие и часто вызывают нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (10-40% пациентов) [6,27].

В то же время, по данным многочисленных исследований, внутривенные препараты железа значительно увеличивают эффективность ЭСА у пациентов с анемией, обусловленной химиотерапией. Для внутривенного введения в России в настоящее

время применяют карбоксимальтозат железа (Феринжент®), сахарат железа (Венофер), глюконат железа (Феррлецит) и декстран железа (КосмоФер) [2].

Auerbach и соавт. провели анализ девяти рандомизированных проспективных контролируемых исследований, в которых у онкологических пациентов с анемией сравнивались внутривенные (декстран железа по 100 мг, 6 недель), пероральные препараты железа (сульфат железа 65 мг, 2 раза в день, 6 недель) и плацебо. В 8 из 9 исследований показано, что только внутривенные препараты железа в сочетании с ЭСА (эпоэтин альфа 40 000 Ед, 1 раз в неделю) статистически значимо способствуют приросту уровня гемоглобина и уменьшают потребность в ГТ [7,8,9].

В открытом многоцентровом исследовании, проведенном Henry и соавт., 187 онкологических больных анемией были рандомизированы в три группы. Пациенты первой группы в течение 8-и недель получали внутривенно глюконат железа 1 раз в неделю, второй группы – сульфат железа перорально 3 раза в день, третьей – плацебо. Всем больным проводили химиотерапию и подкожно вводили эпоэтин альфа по 40000 Ед 1 раз в неделю. Прирост уровня гемоглобина в первой группе (с внутривенным препаратом железа) составил 2,4 г/дл, во второй группе (с пероральным препаратом железа) – 1,6 г/дл, в группе плацебо – 1,5 г/дл. Увеличение содержания гемоглобина в группе с применением внутривенного глюконата железа было достоверно больше, чем в группах, где применялся сульфат железа перорального ($p=0,0092$) и плацебо ($p=0,0044$) [21].

Bastit и соавт. опубликовали результаты многоцентрового открытого рандомизированного исследования, в котором сравнивали эффективность применения дарбэпоэтина с препаратами железа (железа глюконат внутривенно, 200 мг 1 раз в неделю) и без них. В исследование были включены 396 пациентов с солидными опухолями и уровнем гемоглобина менее 11 г/дл, получавших дарбэпоэтин по 500 мкг, 1 раз в 3 недели (16 недель). Ответ на терапию (гемоглобин до и более 12 г/дл или его прирост на 2 г/дл и более) был статистически значимо выше ($p=0,011$) при применении внутривенных препаратов железа: 86% против 73%. Потребность в проведении ГТ в группе пациентов, получавших внутривенное железо, составила 9% против 20% ($p=0,005$) в группе пациентов, получавших только дарбэпоэтин [10].

Dangsuwan и соавт. в рандомизированном исследовании сравнивали эффективность внутривенных (сахарат железа) и пероральных препаратов железа для больных, не получавших ЭСА. В исследование были включены 44 пациентки со ЗН женской репродуктивной системы и анемией, обусловленной химиотерапией. Потребность в проведении ГТ в группе, получающих внутривенный препарат, составила 22,7% против 63,6% в группе, получающих пероральный препарат железа. Учитывая полученные результаты, авторы ставят вопрос о

возможности использования в некоторых случаях внутривенных препаратов железа без ЭСА [14].

Мооре и соавт. провели мета-анализ 14 рандомизированных клинических исследований, в которых 2348 пациентов получали карбоксимальтозат железа в дозе до 1000 мг в неделю по различным показаниям, в том числе и при химиоиндуцированной анемии. Пациентам групп сравнения назначали соответственно: внутривенно препараты железа (n=384), пероральные препараты железа (n=832) и плацебо (n=762). Длительность лечения составляла от 1-й до 24-х недель. По сравнению с пероральными препаратами, внутривенное введение карбоксимальтозата железа привело к более значительному увеличению средних уровней гемоглобина (средняя разница между группами 0,48 г/дл), ферритина (разница 163 мкг/л) и степени насыщения трансферрина (разница 5,3%). При применении внутривенного препарата чаще удавалось достичь предусмотренного протоколом увеличения уровня гемоглобина. В группе принимавших Феринжент® по сравнению с группой, получающей таблетированное железо, наблюдалось достоверно значимое снижение частоты желудочно-кишечных расстройств (13% и 32%, соответственно), в том числе запора (3% и 13%), тошноты/рвоты (3% и 10%) и диареи (2% и 5%). В целом результаты мета-анализа подтвердили более высокую эффективность и улучшенную переносимость карбоксимальтозата железа по сравнению с пероральными препаратами железа [2,26].

Таким образом, сочетание ЭСА с внутривенными препаратами железа при лечении химиоиндуцированной анемии у онкологических больных, позволяет добиться успеха у 90% пациентов, что согласуется с данными в клинических рекомендациях ESMO, NCCN и ASCO. При этом отмечается высокая скорость коррекции гемоглобина, снижение потребности в ГТ, значительное улучшение качества жизни [5,10,14,21].

Список литературы

1. Абрамов М.Е. Анемия на фоне химиотерапии. Пути коррекции / М.Е. Абрамов // Фарматека. - №8. - 2012. - С. 50-54.
2. Моисеев С.В. Железо карбоксимальтозат – новый внутривенный препарат для лечения железодефицитной анемии / С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. - 2012. - № 21(2). - С. 2-7.
3. Новик А.В. Анемия и метаболические расстройства у онкологических больных / А.В. Новик // Практическая онкология. - 2009. - Т.10. - №3. - С. 131-139.
4. Павлов А.Д. Анемия при злокачественных новообразованиях: патогенез и лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином / А.Д. Павлов, Е.Ф. Морщакова, А.Г. Румянцев // Современная онкология. - 2002. - №4. - С. 50-54.
5. Птушкин В.В. Анемия в онкологии, подходы к лечению / В.В. Птушкин // Современная онкология. - №1. - Т. 14. - 2012. - С. 14-18.
6. Aapro M., Osterborg A., Gasco P. et al. Prevalence and management of cancer related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron // Ann. Oncol. - 2012. - №10.
7. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial // J Clin Oncol. - 2004. - Vol. 22. - P. 1301-1307.
8. Auerbach M., Silberstein P., Webb R. et al. Darbepoietinalfa 500 mcg or 300 mcg once every three weeks with or without iron in patients with chemotherapy-induced anemia // Am J Hematol. - 2010. - Vol. 85(9). - P. 655-663.
9. Auerbach M., Ballard H., Glaspy J. et al. Clinical update: intravenous iron for anaemia // Lancet. - 2007. - Vol. 369. - P. 1502-1504.
10. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia // J Clin Oncol. - 2008. - Vol. 26(10). - P. 1611-1618.
11. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients // J. Natl. Cancer Inst. - 2006. - Vol. 98. - P. 708-714.
12. Caro J.J., Salas M., Ward A. et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review // Cancer. - 2001. - Vol.91. - №12. - P. 2214 - 2221.
13. Crawford J., Cella D., Cleeland C.S. et al. Relationship between Changes in Hemoglobin Level and Quality of Life During Chemotherapy in Anemic Cancer Patients Receiving Epoetin Alfa Therapy // Cancer. - 2002. - Vol. 95. - P. 888-895.
14. Dangsuan P., Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy // Gynecol Oncol. - 2010. - Vol. 116(3). - P. 522-525.
15. Demetri G.D., Kris M., Wade J. et al. 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 // J Clin Oncol. - 1998. - Vol. 16. - P. 3412-3425.
16. European Society for Medical Oncology (ESMO). - Milan, 2010. - С. 369-374.
17. Gabrilove J.L., Cleeland C.S., Livingston R.B. et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvement in haemoglobin and Quality of life are similar to three-times-weekly dosing // J Clin Oncol. - 2001. - Vol. 19. - P. 2875-2882.
18. 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. - Vol. 102. - P. 1-315.
19. Glaspy J., Osterborg A., Ludwig H. et al. Evaluation of the association between (Hb) events and safety outcomes in cancer patients with chemotherapy

induced anemia: an integrated analysis of patient-level data from 6 randomized, placebo-controlled trials of darbepoetin // *Eur J Cancer Suppl.* – 2007. – Vol. 5. – P.

20. Groopman J, Itri L. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment // *J Nat Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91. – P. 1616–1634.

21. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetinalfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. – *Oncologist.* – 2007. – Vol. 12. – P. 231–242.

22. Khorana A., Francis C., Blumberg N. et al. Blood transfusions, thrombosis and mortality in hospitalized patients with cancer // *Arch Intern Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 2377–2381.

23. Littlewood T.J., Baretta E., Nortier J.W. et al. Effects of erythropoietin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a randomised, double-blind, placebo controlled trial // *J Clin Oncol* 2001. – Vol. 19. – P. 2865–2884.

24. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. et al. 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. – №40. – P. 2293–2306.

25. Ludwig H., Muldur E., Endler G. et al. High prevalence of iron deficiency across different tumors correlates with anemia, increases during cancer treatment and is associated with poor performance status // *Haematologica.* – 2011. – Vol. 96. – P.

26. Moore R., Gaskell H., Rose P., Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. – *BMC Blood Disord.*, 2011.

27. NCCN clinical practice guidelines. Cancer and chemotherapy-induced anemia. – 2010/ – Vol. 2: Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf.

28. NCCN clinical practice guidelines. Cancer and chemotherapy-induced anemia. – 2012. – Vol. 2. – P.

29. Stasi R., Abriani L., Beccaglia P. et al. Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment // *Cancer.* – 2003. – Vol. 98. – P. 1786–1801.

30. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. Double-blind, placebo controlled, randomized phase III trial of darbepoetinalfa in lung cancer patients receiving chemotherapy // *J Natl Cancer Inst.* – 2001. – Vol. 94. – P. 1211–1220.

31. Williamson L.M., Lowe S., Love E.M. et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports // *BMJ.* – 1999. – Vol. 319. – P. 16–19.