

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Красноярский
государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.
Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской
Федерации**

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. кафедры: д.м.н., профессор, Зуков Р.А.

Проверил: к.м.н., доцент, Гаврилюк Д.В.

**Реферат на тему
"Профилактика фебрильной нейтропении и анемии на фоне ХТ"**

Выполнил:

Врач - ординатор первого года
обучения кафедры
онкологии и лучевой терапии с
курсом ПО
Рябченко Михаил Владимирович

Красноярск 2019 г.

Оглавление

Введение	2
ПРОФИЛАКТИКА НЕЙТРОПЕНИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ	3
ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХТ	7
Заключение	12
Список литературы	13

Введение

Медикаментозная терапия злокачественных опухолей, несомненно, является одной из наиболее динамично развивающихся областей онкологии. Сегодня целый ряд онкогематологических заболеваний и солидных опухолей отвечают на терапию цитостатических препаратов. К сожалению, современная химиотерапия в онкологии и гематологии постоянно балансирует между возможностью достижения максимального противоопухолевого ответа и переносимостью различных нежелательных побочных эффектов. Цитостатическая терапия в большинстве случаев приводит к развитию гематологической токсичности. Именно этот вид токсичности оказывается дозолимитирующим для большинства противоопухолевых химиопрепаратов. В результате действия цитостатических агентов снижаются показатели крови: число лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов. Наиболее часто онкогематологу и онкологу-химиотерапевту приходится сталкиваться с нейтропенией, анемией и тромбоцитопенией.

ПРОФИЛАКТИКА НЕЙТРОПЕНИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ

Нормальное относительное число нейтрофилов в крови взрослых составляет $2,5-5,4 \times 10^9/\text{л}$. Циркулирующие нейтрофилы живут в среднем 4–10 ч, и система гемопоза вырабатывает постоянно около 50 млн этих клеток в минуту для замещения выбывших. Уменьшение продукции нейтрофилов в костном мозге после воздействия химио препаратов приводит к быстрому снижению их числа в крови вследствие короткой продолжительности жизни этих клеток. К морфологическим проявлениям миелосупрессии в костном мозге относятся уменьшение его клеточности, усиление апоптоза в клетках-предшественницах и снижение дифференцировки молодых форм нейтрофилов в зрелые [1, 2].

У пациентов с онкогематологическими заболеваниями и диссеминированными формами солидных опухолей отмечается снижение числа маркеров миелоидной дифференцировки, в связи с чем коррекция миелосупрессии при проведении химиотерапии (ХТ) должна быть направлена не только на предупреждение гибели клеток, но и на восстановление утраченных функций клеток-предшественниц миелоидных ростков кроветворения.

Нейтропения считается фактором риска летальных исходов от инфекционных осложнений при проведении цитостатической терапии. Фебрильная нейтропения (ФН) — тяжелое осложнение ХТ. При этом инфекции и сепсис могут развиваться уже при проведении первого цикла миелосупрессивной терапии [3–6].

ФН определяется как снижение абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) до менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, если этому предшествовало падение АЧН до $0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 48 ч, в сочетании с фебрильной температурой или клиническими симптомами сепсиса [7].

Диагностированная ФН обычно требует госпитализации пациента, назначения антибактериальной терапии и является, угрожающим жизни состоянием. Международная ассоциация поддерживающего лечения в онкологии (Multinational Association of Supportive Care in Cancer — MASCC) разработала систему определения риска развития осложнений ФН (табл. 1). Пациенты с суммой баллов 21 и выше относятся к группе низкого риска, пациенты с суммой баллов менее 21 имеют высокий риск развития инфекционных осложнений при ФН.

Использование антибиотиков для предупреждения инфекционных осложнений у больных со злокачественными новообразованиями при высоком риске нейтропении остается спорным вопросом. Два метаанализа не показали преимущества назначения антибиотиков перед первичной профилактикой гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ) [7, 5].

При ФН обычно либо редуцируют дозы препаратов до полной отмены

Таблица 1. Риск осложнений фебрильной нейтропении	
Характеристика	MASCC-индекс, баллы
Проявления заболевания	
Нет или умеренные симптомы	5
Выраженные симптомы	3
Нет гипотензии	5
Нет хронического обструктивного заболевания легких	4
Солидная опухоль/лимфома в отсутствие предшествующей грибковой инфекции	4
Нет дегидратации	3
Амбулаторный статус пациента к началу лихорадки	3
Возраст < 60 лет	2

противоопухолевого лечения, либо откладывают начало очередного цикла ХТ. Это может привести к уменьшению эффективности противоопухолевой терапии [1–2].

Концепция «интенсивности дозы» введена W. Hryniuk и M. Levine. Авторам удалось еще в 1986 г. показать прямую связь между дозой

препарата, введенного за единицу времени, и результатами лечения. Интенсивность дозы определяется как количество противоопухолевого препарата, введенного больному на 1 м² площади поверхности тела за единицу времени (мг/м² /нед.) [6].

Установлено, что снижение интенсивности дозы за счет как редукции суммарной цикло вой дозы цитостатического агента, так и удлинения интервала между курсами существенно влияет на результаты терапии. Очевидно, что наибольшее значение это имеет для пациентов с высокой чувствительностью опухоли к лекарственному противоопухолевому воздействию, когда имеются шансы на длительную ремиссию и продолжительность жизни.

Риск ФН существенно зависит от типа опухоли (лимфомы, рак молочной железы, рак легкого, колоректальный рак, рак яичников), а также режима ХТ [4, 5]. У пациентов, перенесших ФН, крайне высоким остается риск ее развития при проведении последующих циклов ХТ [4].

Профилактика ФН позволяет уменьшить количество дней госпитализации больного, назначение антибиотиков, избежать редукции доз противоопухолевых препаратов и удлинения интервала между циклами ХТ [6, 7]. В большинстве клинических рекомендаций выделяют первичную (при проведении первого цикла ХТ) и вторичную профилактику ФН (при проведении последующих циклов ХТ). Ключевыми для профилактики служат препараты рекомбинантного человеческого Г-КСФ.

Показания для назначения колониестимулирующих факторов с целью первичной профилактики фебрильной нейтропении

- при режимах ХТ с высоким риском ФН ($\geq 20\%$) (табл. 1);
- в других ситуациях, ассоциирующихся с высоким риском ФН:
 - небольшой резерв костного мозга (АЧН
 - ВИЧ-инфекция;
 - пациенты в возрасте ≥ 65 лет, получающие ХТ с целью излечения;
 - агрессивное течение неходжкинской лимфомы при высокоинтенсивных режимах ХТ;
 - для обеспечения оптимальной интенсивности лечения в тех случаях, когда редукция доз цитостатиков может негативно влиять на сроки жизни

Первичная профилактика Г-КСФ не показана во время ХЛТ на область грудной клетки, так как увеличивает частоту миелосупрессии и риск осложнений и смерти.

Показания для назначения колониестимулирующих факторов с целью вторичной профилактики фебрильной нейтропении

- Вероятность возникновения жизнеугрожающей инфекции во время следующего курса ХТ;
- невозможность изменить протокол лечения (редукция доз цитостатиков ниже порогового уровня или увеличение интервала между курсами ХТ);
- нейтропения, не позволяющая начать ХТ;
- модификация режима лечения (интервал, дозы) может привести к уменьшению эффективности (частоты эффектов, времени без прогрессирования и общей выживаемости).
- на фоне ЛТ; показано только при вероятном или очевидном риске смерти пациента из-за угнетения функции костного мозга при облучении в разовых дозах от 3 до 10 Гр.

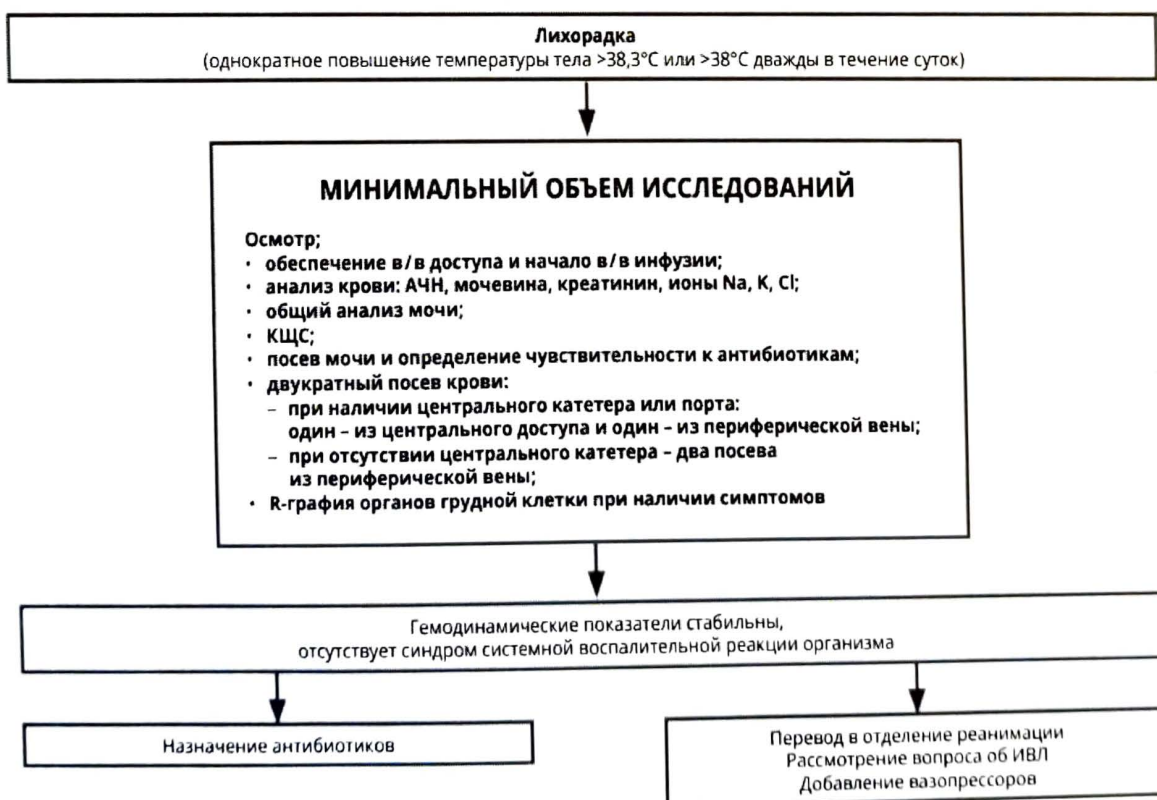
Профилактическое назначение Г-КСФ — филграстима, ленограстима или пэгфилграстима — снижает риск развития ФН [7, 5]. Введение Г-КСФ начинают через 24–72 ч после ХТ. Подкожные инъекции непегилированных Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг 1 раз в сутки осуществляют ежедневно до уровня гранулоцитов $2-3 \times 10^9$ /л. Пегилированный Г-КСФ (пэгфилграстим) вводят однократно после цикла ХТ в фиксированной дозе 6 мг. Применяют также гранулоцитарно-макрофагальные колониестимулирующие факторы (ГМ-КСФ).

Индивидуальный риск ФН следует оценивать перед каждым курсом ХТ. Применение Г-КСФ сразу после ХТ (в первые 24 часа) или на фоне ХТ может привести к развитию тяжёлой цитопении. Применение Г-КСФ прекращается как минимум за 48 часов до начала ХТ. Введение Г-КСФ необходимо продолжать до необходимого стабильного показателя АЧН, при этом нет необходимости добиваться увеличения АЧН $>10,0 \times 10^9/\square/\square$ л. Г-КСФ не применяются для лечения афебрильной нейтропении, при осложнениях и инфекциях, не связанных с нейтропенией (например, внутрибольничная пневмония), а также не назначаются при отсутствии факторов высокого риска развития ФН

Ряд факторов с большой долей вероятности ведут к развитию инфекционных осложнений у больных с ФН (высокий риск)

- стационарное лечение на момент развития лихорадки;
- декомпенсация сопутствующей патологии или клиническая нестабильность состояния;
- трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток;
- ожидаемая длительность нейтропении >7 дней;
- повышение уровня аминотрансфераз >5 ВГН;
- почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 в мин. неконтролируемая $\square/\square$ прогрессирующая злокачественная опухоль);
- пневмония или иная комплексная инфекция на момент клинической оценки;
- терапия алемтузумабом;
- воспаление слизистых оболочек 3–4 ст.;
- сумма баллов при оценке прогностического индекса MASCC <21 .

Возникновение симптомокомплекса ФН является прямым основанием для проведения ряда диагностических процедур и немедленного (в течение 1 часа!) назначения противомикробной терапии. Диагностические процедуры должны быть проведены до назначения лечения, т.е. практически сразу после выявления ФН.



Основные положения рекомендаций EORTC по лечению и профилактике ФН

1. Индивидуальные факторы риска развития ФН должны быть оценены перед каждым циклом ХТ. Прежде всего, это возраст пациентов 65 лет и старше. Показано, что дальнейшее увеличение возраста от 70 до 80 лет статистически значимо не влияет на риск развития ФН. К другим факторам риска относятся наличие диссеминированной опухоли, ФН при предыдущих циклах ХТ, неприменение Г-КСФ и отсутствие профилактики антибиотиками. Следует отметить, что рабочая группа EORTC не рекомендует профилактику ФН антибиотиками у пациентов с солидными опухолями и лимфомами.

Поскольку ФН при предыдущих циклах считается фактором риска при текущем цикле ХТ, то первичная и вторичная профилактика ФН не только снижает риск ее развития, но и уменьшает продолжительность нейтропении IV степени.

У больных раком молочной железы в рамках проспективного наблюдательного европейского исследования нейтропении риск ФН увеличивался при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ОШ 2,29; 95% ДИ 1,25–4,20; $p = 0,007$) и повышенном уровне билирубина (ОШ 4,38; 95% ДИ 1,25–15,33; $p = 0,021$) [28].

В ряде исследований предложены алгоритмы прогноза ФН. У больных раком молочной железы принимали во внимание возраст, низкую массу тела, интенсивность и число циклов ХТ, сердечно-сосудистые заболевания, низкое число лейкоцитов до начала терапии и высокий уровень билирубина.

2. Риск развития ФН связан с конкретными режимами ХТ. В настоящее время происходит бурное развитие медикаментозной терапии опухолей, наблюдается тенденция к включению в режимы ХТ таргетных препаратов. Новые схемы, включающие таргетные препараты (например, добавление бевацизумаба и цетуксимаба в схемы ХТ при немелкоклеточном раке легкого), продемонстрировали улучшение отдаленных результатов лечения. Таргетные препараты при использовании в монорежиме характеризуются благоприятным профилем токсичности. Иначе выглядит профиль токсичности при сочетании цитостатических и таргетных агентов. В рандомизированных исследованиях продемонстрировано, что добавление цетуксимаба к схеме винорелбин + цисплатин повышает частоту ФН III–IV степени с 15 до 22 % ($p = 0,0086$) и частоту сепсиса III–IV степени с менее 1 до 2 % случаев ($p = 0,053$) [30]. Повышение частоты ФН выявлено у пациентов, получавших бевацизумаб и ХТ, в сравнении с теми, кто получал только ХТ. Добавление ритуксимаба к ХТ при хроническом лимфолейкозе увеличивает частоту ФН [32].

Согласно рекомендациям EORTC, схемы ХТ при опухолях различной локализации разделены по риску развития ФН на три группы: более 20, 10–20 и менее 10 %.

Режимы химиотерапии с высоким (>20 %) риском развития фебрильной нейтропении (см. табл ниже)

НОЗОЛОГИЯ	РЕЖИМ
Рак мочевого пузыря	Метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин Паклитаксел, цисплатин
Рак молочной железы	Дозо-уплотнённые режимы (доксорубицин, циклофосфамид□/□паклитаксел 1 раз в 2 нед.)
Рак шейки матки	Паклитаксел, цисплатин
Немелкоклеточный рак лёгкого	Доцетаксел, карбоплатин
Мелкоклеточный рак лёгкого	Циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
Саркомы	Доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин
Рак яичников	Топотекан 1,5 мг□/□м ² (1–5-й дни)
Опухоли яичка	Этопозид, ифосфамид (+ месна), цисплатин

Рак головы и шеи	Паклитаксел, ифосфамид, цисплатин
Рак желудка	Доцетаксел, фторурацил, цисплатин

3. В тех случаях, когда снижение дозы противоопухолевых препаратов приводит к изменению режима интенсивности ХТ с ухудшением прогноза заболевания, необходимо использовать Г-КСФ для первичной профилактики ФН. Важнейший фактор, влияющий на риск ФН, — интенсивность ХТ. Для улучшения результатов ХТ применяются режимы с более коротким интервалом между циклами (dose-dense) и режимы с эскалацией доз препаратов (dose-intense). В ряде исследований показано, что поскольку время восстановления числа нейтрофилов в среднем составляет 12 дней, назначение пэгфилграстима обязательно при ХТ с продолжительностью цикла 14 дней [4, 5]. При проведении интенсивных режимов ХТ необходимо профилактическое назначение Г-КСФ. При проведении адъювантной ХТ или ХТ при потенциально излечиваемых опухолях редукция доз цитостатических агентов или удлинение интервала между циклами обуславливают ухудшение прогноза заболевания. В таких случаях профилактическое назначение Г-КСФ позволяет выполнить программу лечения в полном объеме.

4. Риск развития ФН должен оцениваться индивидуально перед каждым циклом ХТ начиная с первого. Профилактическое назначение Г-КСФ обязательно при риске ФН > 20 %. При риске ФН 10–20 % следует оценить индивидуальные факторы риска у пациента.

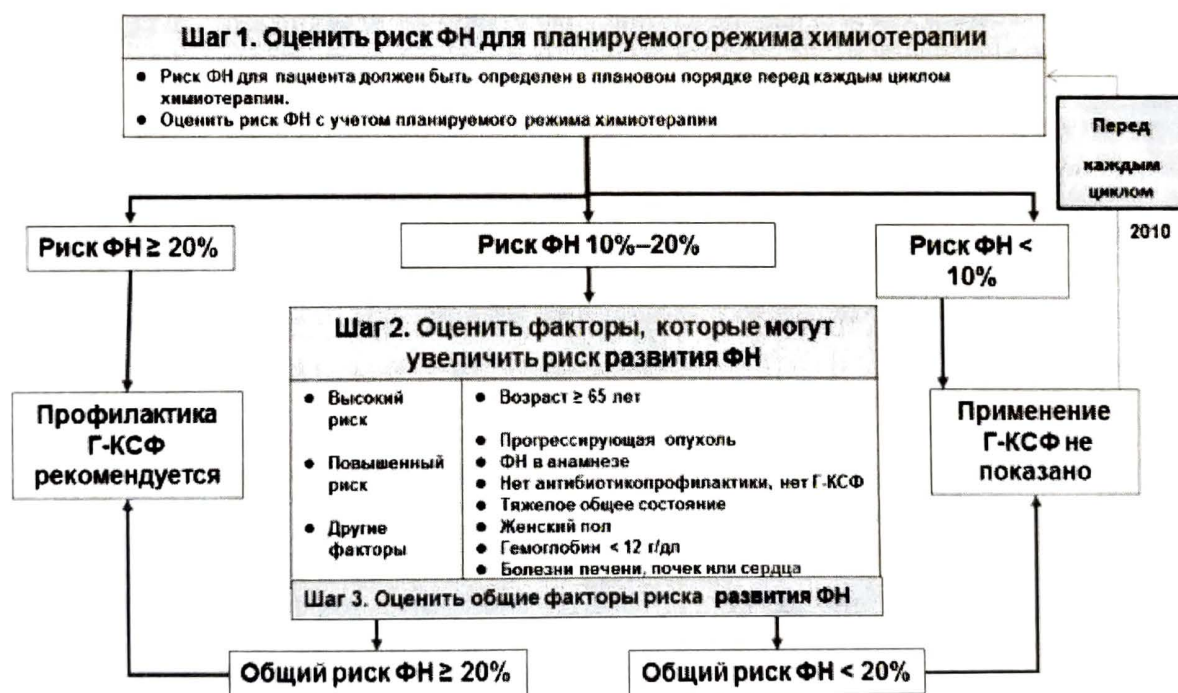
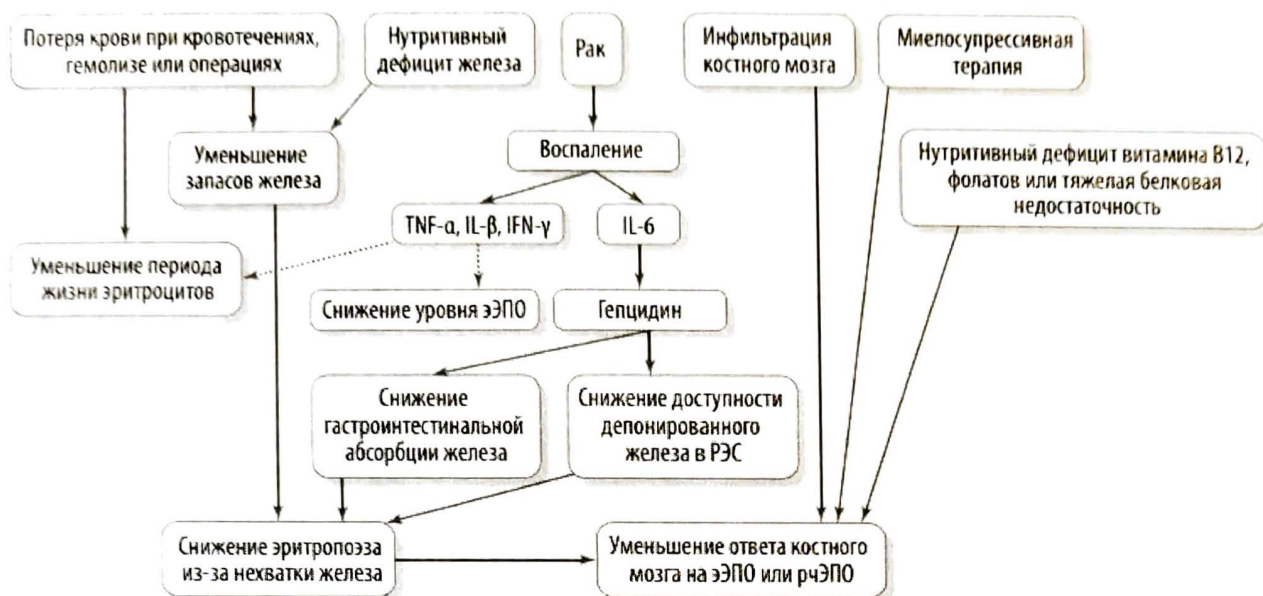


Рис. 1. Оценка риска фебрильной нейтропении (ФН) на основе рекомендаций EORTC и ASCO по применению гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ)

5. Лечение Г-КСФ у пациентов с солидными опухолями и злокачественными лимфомами при продолжающейся ФН показано только в определенных ситуациях. Г-КСФ следует назначать только пациентам при неэффективной терапии антибиотиками и развитии угрожающих жизни осложнений (тяжелый сепсис и септический шок).

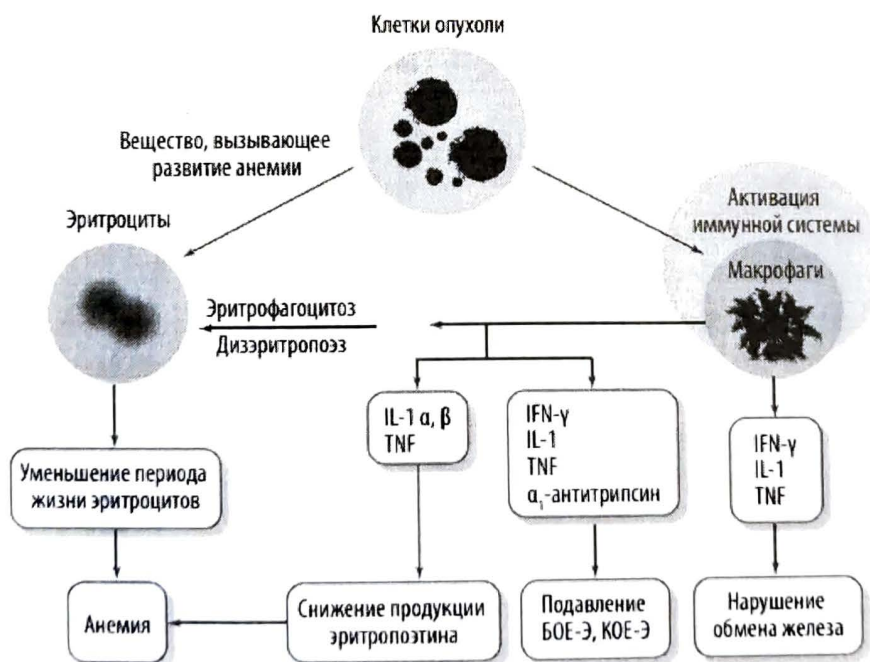
ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХТ

Анемия в онкологической практике — это патологическое состояние, обусловленное рядом (комплексом) причин. Кроме кровотечения, гемолиза, поражения костного мозга, дефицита железа и кофакторов гемопоэза имеет место синдром анемии хронического заболевания.



1. Причины развития анемии

Под воздействием опухоли происходит увеличение концентрации цитокинов (фактора некроза опухоли, интерферона- γ , интерлейкина-1) и, как следствие, подавление выработки эритропоэтина. Медиаторы воспаления снижают время жизни эритроцитов со 120 до 90–60 дней [3, 4]. При проведении ХТ анемия развивается вследствие миелосупрессии, нарушения выработки факторов гемопоэза, в т. ч. эритропоэтина в почках. Развитие анемии за счет нефротоксичности характерно прежде всего для препаратов платины [5, 6].



Роль цитокинов в развитии анемии (цит. по [11])

Перечисленные интерлейкины ингибируют эритропоэз:

- TNF- α индуцирует снижение числа эритробластов на зрелых стадиях, повышает уровень апоптоза эритробластов на незрелых стадиях (путем прямого воздействия через рецепторы TNF) и обеспечивает синтез керамидов (биоактивных липидов, способствующих апоптозу);

- IL-1 стимулирует T-лимфоциты к выработке IFN- γ ;

- IFN- γ повышает экспрессию рецепторов гибели Fas-L/Fas и тем самым индуцирует апоптоз. В норме продукция эндогенного эритропоэтина (ЭЭПО) повышается с уменьшением содержания гемоглобина (уровень ЭЭПО обратно пропорционален степени анемии). У онкологических больных эта взаимосвязь отсутствует

Анемия — неблагоприятный прогностический фактор. При ее развитии продолжительность жизни пациентов со злокачественными новообразованиями короче в сравнении с больными, имеющими нормальный уровень гемоглобина [7]. Уровень гемоглобина влияет также на результаты противоопухолевого лечения. ХТ и лучевая терапия более эффективны при достаточном насыщении тканей кислородом [48]. Проведение гемотрансфузий на территории Российской Федерации регламентируется приказом Минздравсоцразвития РФ № 363 от 25.11.2002 г. «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови». Согласно данной инструкции, показанием к переливанию эритроцитной массы служит потеря 25–30 % объема циркулирующей крови, сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70–80 г/л, гематокрита — ниже 25 % и выраженными циркуляторными нарушениями. При анемиях переливание эритроцитной массы направлено на восполнение объема циркулирующих эритроцитов и поддержание нормальной кислородтранспортной функции крови. Эффективность переливания эритроцитов, оцениваемая по уменьшению одышки, тахикардии, повышению уровня гемоглобина, зависит от исходного состояния пациента. Переливание 1 ед. эритроцитной массы (т. е. количества эритроцитов, полученных из 450 мл донорской крови) повышает, как правило, уровень гемоглобина примерно на 10 г/л и гематокрита на 3 % [49]. Переливание эритроцитной массы при хронической анемии связано, с одной стороны, с организационными проблемами, а с другой стороны, с тем, что у целого ряда пациентов уровень гемоглобина составляет 85–100 г/л, что недостаточно (согласно действующей инструкции) для назначения гемотрансфузий, но значительно влияет на состояние больного. Длительный опыт применения эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП) в онкологической практике подтверждает их эффективность и безопасность. Использование ЭСП позволяет уменьшить необходимость в гемотрансфузиях и восстановить уровень гемоглобина у больных во время и после миелосупрессивной ХТ.

Перед назначением ЭСП необходимо провести: сбор анамнеза, физикальное исследование, ряд диагностических тестов для исключения иных, кроме цитостатической терапии и онкогематологических заболеваний, причин анемии.

Минимальное обследование:

- λ лекарственный анамнез;

- λ общий клинический анализ крови (в некоторых случаях — исследование костного мозга);

- λ при наличии показаний — изучение обмена железа, фолата, витамина В12;

- λ определение числа ретикулоцитов, необходимо также исключить скрытую кровопотерю и патологию почек.

Возможны дополнительные обследования:

- λ тест Кумбса для больных хроническим лимфолейкозом, неходжкинскими лимфомами или с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе;

- λ определение уровня эндогенного эритропоэтина для пациентов с миелодиспластическим синдромом;

λ оценка риска тромбоэмболии.

Использование эпоэтина и дарбэпоэтина рекомендовано для лечения анемии, вызванной ХТ, при уровне гемоглобина менее 100 г/л для уменьшения частоты гемотрансфузий. Уровень снижения гемоглобина, при котором необходимо начинать терапию ЭСП, не определен. В каждом конкретном случае следует определять риск и пользу от использования ЭСП и учитывать предпочтения пациента. Назначение ЭСП позволяет не только отменить гемотрансфузии, но и улучшить качество жизни (КЖ) больных

Внутривенное введение препаратов железа рекомендуется как стандартная терапия. В рандомизированных контролируемых исследованиях было показано улучшение результатов терапии эритропоэтинами при одновременном внутривенном введении препаратов железа (использовался глюконат или сахарат) по сравнению с группой пациентов, получавших препараты железа внутрь или не принимавших их вообще [2].

При этом целевой уровень гемоглобина был достигнут при внутривенном введении препаратов железа у 73 vs 45 % пациентов при пероральном приеме препаратов железа и у 41 % больных, получающих эритропоэтин-α без препаратов железа, соответственно [1]. При использовании дарбэпоэтина одновременное внутривенное введение препаратов железа позволило достичь целевого уровня гемоглобина у 86 % больных [2].

В настоящее время доступно четыре препарата железа для внутривенного введения: комплекс гидроксида железа с низкомолекулярным декстраном, железоглюконатный комплекс, железа гидроксид сахарозный комплекс, карбоксимальтозат железа.

Все препараты железа для внутривенного введения являются коллоидными растворами и состоят из гидроксида железа (III) и стабилизирующей карбогидратной оболочки. Препараты отличаются размером частиц, составом оболочки.

Оболочка, предохраняющая организм от токсического воздействия железа (III), обеспечивает постепенное его высвобождение. Она может состоять из декстрана, полимеров, глюконата, сахара, карбомальтозата. Клиренс препаратов железа зависит от молекулярной массы. Наибольшую молекулярную массу имеет комплекс гидроксида железа с низкомолекулярным декстраном (период полувыведения из плазмы составляет 30–60 ч) Наименьшую молекулярную массу имеет железоглюконатный комплекс, соответственно период полувыведения его из плазмы составляет всего 1 ч [2]. Это необходимо учитывать при определении уровня сывороточного железа.

Какова оптимальная доза препаратов железа при одновременном применении ЭСП? Максимальная доза для железа гидроксид сахарозного комплекса — 200 мг 2 или 3 раза в неделю, для железоглюконатного комплекса — 125 мг 1 раз в неделю, для комплекса гидроксида железа с низкомолекулярным декстраном и карбоксимальтозат железа — 200 мг 1–3 раза в неделю.

Чаще всего используют 100–200 мг внутривенного препарата железа 1 раз в неделю. Внутривенное введение препаратов железа в целом хорошо переносится. Тяжелые анафилактические реакции описаны для комплекса гидроксида железа с низкомолекулярным декстраном, и поэтому необходимо введение тестовой дозы.

Не рекомендуется введение препаратов железа на фоне продолжающихся инфекционных заболеваний. Следует отметить, что все препараты железа могут увеличивать риск кардиоваскулярных осложнений. Не рекомендовано применять эритропоэтины у больных с анемией, связанной со злокачественной опухолью, которые не получают миелосупрессивную ХТ. Применение эритропоэтинов у больных с миелодиспластическим синдромом низкого риска для уменьшения частоты трансфузий служит исключением из данной рекомендации

В отношении риска тромбоэмболии при назначении ЭСП рекомендации следующие: Врачу необходимо тщательно оценить риск тромбоэмболии у пациентов, получающих эпоэтин или дарбэпоэтин. В рандомизированных контролируемых

исследованиях показано повышение риска тромбозмболических осложнений у больных, получающих ЭСП. К факторам риска тромбозмболии относятся тромбозы в анамнезе, варикозная болезнь, хирургические вмешательства, длительный период иммобилизации или ограниченной активности

Если на фоне терапии эпоэтином- α или дарбэпоэтином- α в течение 6–8 нед. уровень гемоглобина вырос менее чем на 10–20 г/л или сохраняется необходимость в гемотрансфузиях, лечение следует прекратить. Отсутствие ответа на лечение может быть связано с прогрессированием опухоли, дефицитом железа или другими причинами анемии.

Перед началом комбинированного лечения и затем периодически в процессе его проведения следует определять уровень железа, трансферрина, ферритина. В период использования эритропоэтинов прием препаратов железа рекомендуется только при его дефиците. Дефицит железа может быть одной из причин отсутствия ответа на терапию ЭСП [1, 2].



. Алгоритм диагностики дефицита железа

С режимами приёмов препаратов для коррекции анемии можно ознакомиться в таблице ниже.

Группа препаратов	Применение
Эпоэтин- α	150 ЕД/кг3 раза в неделю либо 40000 ЕД 1 раз в неделю подкожно. Лечение продолжают весь период ХТ + длительность 1 -2 курсов ХТ
Эпоэтин- β	150 ЕД/кг3 раза в неделю либо 30000 ЕД 1 раз в неделю подкожно. Лечение продолжают весь период ХТ + длительность 1 -2 курсов ХТ

Дарбэпозтин- а	В расчетной дозе 6,75 мкг/кг 1 раз в 3 нед либо в фиксированной дозе 500 мкг 1 раз в 3 нед подкожно. Лечение продолжают весь период ХТ + длительность 1 -2 курсов ХТ
Препараты железа для приема внутри	Назначают только в случае доказанного железодефицита! Железа (III) гидроксид полимальтозат в суточной дозе 10-30 мл сиропа или 1 -3 таблетки в течение 3-5 мес до нормализации уровня гемоглобина и еще несколько недель. <u>Железа сульфат</u> + (аскорбиновая кислота) по 1 капсуле 2 раза в день в течение 3 мес до восстановления уровня гемоглобина
Препараты железа для внутривенного введения	Применяют, когда препараты для приема внутрь неэффективны. Индивидуальные дозы рассчитывают по формуле <i>Ganzoni</i>: Общий дефицит железа (мг) = масса тела (кг) x (нормальный уровень Hb - Hb больного) (г/л) x 0,24 + депонированное железо (мг). При массе тела более 35 кг: нормальный уровень Hb = 150 г/л, количество депонированного железа = 500 мг. Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс разводят 0,9% раствором натрия хлорида (1:20) и вводят капельно со скоростью 100 мг железа не менее чем за 15 мин. Перед первым введением терапевтической дозы вводят тест-дозу - 20 мг железа в течение 15 мин. Стандартная доза - 5-10 мл (100-200 мг железа) 1 - 3 раза в неделю в зависимости от уровня гемоглобина. Можно вводить и струйно со скоростью 10 мл препарата не менее 10 мин. <u>Железа карбоксимальтозат</u> вводят внутривенно капельно в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа (20 мл) не более 1 раза в неделю. 10-20 мл препарата разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Струйно вводят в дозе не более 4 мл (200 мг железа) в день, не чаще 3 раз в неделю. Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат вводят в дозе 100-200 мг внутривенно струйно до 3 раз в неделю со скоростью до 50 мг/мин. Препарат разводят в 10-20 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Внутривенно капельно применяют в дозах 200-1000 мг 1 раз в неделю до тех пор, пока не будет введена полная доза железа. Препарат разводят в 100-500 мл 0,9% раствора натрия хлорида
Препараты крови	При снижении уровня гемоглобина менее 8 г/дл и/или при выраженных симптомах анемии используют трансфузии эритроцитсодержащих сред

Заключение

Профилактика нейтропении и анемии стала отдельной проблемой в терапии онкологических (онкогематологических) заболеваний. Знание и применение на практике

самых последних рекомендаций онкологических сообществ позволят минимизировать осложнения медикаментозной противоопухолевой терапии.

Концентрация гемоглобина у онкологических больных считается важным фактором прогноза, влияющим на показатели выживаемости и резистентность к лучевой и химиотерапии.

Внедрение в клиническую практику ряда новых препаратов, активное использование интенсивных режимов противоопухолевого лечения, включая комбинированную химиолучевую терапию, позволяют повысить эффективность лечения злокачественных новообразований. Такой подход нередко отрицательно влияет на качество жизни пациентов и требует активной поддерживающей терапии, одной из важных составляющих которой является своевременная коррекция анемии и ФН.

Большое разнообразие факторов, лежащих в основе развития анемии у онкологических больных, делает важным вопрос дифференциальной диагностики и выбора оптимальной тактики лечения. Рациональное использование препаратов железа, витаминов, компонентов крови, рекомбинантных форм ЭПО позволяет увеличить уровень гемоглобина, а также улучшить функциональный статус больного, что может рассматриваться как резерв повышения эффективности противоопухолевого лечения.

Список литературы

1. Королева И. А., Копл М. В., Шаплыгин Л. В. Профилактика и коррекция нейтропении и анемии, вызванных противоопухолевой химиотерапией // Клиническая онкогематология. 2012. №3. URL:

<https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-i-korreksiya-neytropenii-i-anemii-vyzvannyh-protivoopuholevoy-himioterapiey>

2. Снеговой Антон Владимирович, Ларионова В.Б., Манзюк Л.В., Кононенко И.Б. Анемии в онкологии: современные возможности поддерживающей терапии // Клиническая онкогематология. 2016. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/anemii-v-onkologii-sovremennye-vozmozhnosti-podderzhivayushey-terapii>
3. Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Ларионова В.Б., Манзюк Л.В. Индивидуализация поддерживающей терапии (коррекция анемии, нейтропении и назначение остеомодифицирующих агентов). Злокачественные опухоли. 2015;(4s2):28-34. <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/164#>
4. ВНЕДРЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ МИЕЛОТОКСИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
Пензин О.В.
В сборнике: Цифровое здравоохранение труды XIX Международного конгресса. 2018. С. 21-23 <https://elibrary.ru/item.asp?id=37015463>
5. ЛЕЧЕНИЕ НЕЙТРОПЕНИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
Абрамов М.Е., Даренская А.Д.
Фарматека. 2012. № 8 (241). С. 45-50. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18246680>
6. Давыдов М.И., Рациональная фармакотерапия в онкологии [Электронный ресурс] / под ред. М.И. Давыдова, В.А. Горбуновой - М. : Литтерра, 2017. - 880 с. (Серия "Рациональная фармакотерапия") - ISBN 978-5-4235-0244-7 - Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502447.html>
7. Сакаева Д. Д., Орлова Р. В., Шабаетова М. М. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ И НАЗНАЧЕНИЮ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
<https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-37.pdf>
8. 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. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-34.pdf>