

Роль препаратов железа в лечении анемии у онкологических больных

СНЕГОВОЙ А. В.

Проблема анемии у онкологических больных является актуальной и многогранной. Одной из причин развития анемии является дефицит железа. Абсолютная или функциональная нехватка железа снижает эффективность применения рекомбинантного эритропоэтина, используемого для лечения анемии индуцированной химиотерапией. Многочисленные исследования показали, что внутривенные формы железа, в отличие от пероральных, эффективно восполняют дефицит железа необходимый для оптимального эритропоэза. Современные американские и европейские рекомендации (ESMO, NCCN) по лечению анемии у онкологических больных включают обязательное использование внутривенных форм железа.

Ключевые слова: анемия, химиотерапия, железодефицитная анемия, эритропоэз.

Контактная информация:

А. В. Снеговой, ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

Анемия привлекает к себе пристальное внимание ученых в последние годы, так как является частым осложнением опухолевых заболеваний и противоопухолевой цитотоксической терапии. На фоне лекарственного лечения частота анемии средне-тяжелой (Hb 8-10 г/дл) и тяжелой (Hb 6,5-8 г/дл) степени достигает 75%, что отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов [1]. Кроме того, анемия ведет к тканевой гипоксии, снижает чувствительность опухоли к химио- и лучевой терапии и является независимым прогностическим фактором, определяющим выживаемость онкологических больных [2].

В течение многих лет единственным методом лечения тяжелого анемического синдрома в онкологии были гемотрансфузии (ГТ), а точнее переливание донорской эритроцитарной массы. ГТ и сейчас используются при необходимости быстрого повышения уровня гемоглобина, хотя обладают множеством побочных эффектов и, по данным американских авторов, существенно увеличивают риск тромбозов и смерти [3].

Создание и внедрение в практику лечения онкологических больных рекомбинантных человеческих эритропоэтинов (ЭПО) значительно снизило количество ГТ и, обусловленных ими, осложнений. Также отмечено положительное влияние ЭПО на качество жизни па-

циентов [4]. Однако, являясь единственным патогенетическим методом лечения анемии, ЭПО не всегда позволяют достичь желаемого результата. Одной из причин этого может быть дефицит железа.

Целью данного обзора не является обсуждение множества спорных вопросов, касающихся использования ЭПО у онкологических больных, так как они достаточно подробно освещены в ряде отечественных публикаций [5,6]. Наша задача заключается в оценке роли дефицита железа и препаратов для его коррекции в лечении анемии у онкологических больных.

Железо является функциональным компонентом большого числа ферментов, играющих важную роль в основных метаболических процессах. По мнению М. Аapro с соавт. дефицит железа у онкологических больных составляет 30-60% [7].

Этиопатогенетические механизмы развития анемии при злокачественных опухолях многофакторны и сложны. Активация иммунной системы и гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов (интерлейкины — 1 и 6, фактор некроза опухоли, интерферон-гамма и др.) нарушает продукцию эндогенного эритропоэтина, эритроцитов и метаболизма железа [8,9,10].

Гепсидин — гормон синтезируемый печенью, открыт и описан Krause A. с соавт.

как LEAP — liver expressed antimicrobial peptide [11]. Установлено, что гиперпродукция интерлейкина-6 способствует повышенному синтезу гепсидина. Циркулируя в плазме, гепсидин взаимодействует с транспортным белком ферропортином, подавляет всасывание железа в кишечнике, его высвобождение из депо и макрофагов, что приводит к дефициту железа в костном мозге и развитию анемии [12]. При том, что количество железа в организме может быть достаточным и даже повышенным, возникает, так называемый, функциональный дефицит железа (ФДЖ) [13,14].

Таким образом, существует дефицит железа абсолютный и функциональный. **Функциональный дефицит железа** характеризуется нормальным или высоким уровнем ферритина в сыворотке (≤ 800 нг/мл), насыщением трансферрина $< 20\%$, увеличением пропорции гипохромных эритроцитов и ретикулоцитов, низким уровнем среднего объема эритроцитов ($MCV < 80$ fl), низким содержанием гемоглобина в эритроците ($MCH < 27$ pg). Может возникать в результате возросших потребностей костного мозга в железе после стимуляции эритропоэза эритропоэтинами.

Абсолютный дефицит железа у онкологических больных может развиваться в результате недостаточного поступления с пищей и недостаточной его абсорбции в желудочно-кишечном тракте, а также повышенной потребности организма в ряде клинических ситуаций (хирургическое вмешательство, желудочно-кишечное кровотечение и др.). Развитию железодефицитной анемии предшествуют стадии простого дефицита железа и железодефицитного эритропоэза. Простой дефицит железа характеризуется сниженной концентрацией ферритина в сыворотке (< 30 нг/мл) и железа в костном мозге при нормальном уровне гемоглобина. Клинически отмечается утомляемость, снижение работоспособности, изменение настроения и ухудшение когнитивной функции. Железодефицитный эритропоэз развивается при дефиците железа, доступного для включения в протопорфириновую группу гемоглобина. Отмечается снижение уровня гемоглобина, низкий уровень железа в сыворотке, увеличение свободного протопорфирина в эритроцитах, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки, низкое

насыщение трансферрина ($< 15\%$). Железодефицитная анемия характеризуется снижением запасов железа, низким уровнем железа в сыворотке, повышением общей железосвязывающей способности сыворотки, очень низким уровнем насыщения трансферрина железом и снижением уровня гемоглобина [15].

В онкологии лечение анемии при абсолютном дефиците начинают с применения препаратов железа. При функциональном дефиците их сочетают со стимуляторами эритропоэза. При уровне ферритина ≥ 800 мг/мл и насыщении трансферрина — 20% препараты железа не вводятся.

В клинической практике для внутривенного введения используются следующие препараты: карбоксимальтозат железа (Феринжент), сахарат железа (Венофер), глюконат железа (Ферлицит), декстран железа (Феррумлек, Космофер). Все они представляют собой сферические железо-углеводные коллоидные комплексы, включающие железо- (III) — оксигидроксидное ядро, сходное по структуре с ферритином, которое покрыто углеводной оболочкой. Оболочка придает комплексу стабильность и замедляет выделение железа. Эффективность и переносимость внутривенных препаратов зависит от состава оболочки, молекулярной массы и стабильности комплекса. Глюконаты имеют низкую молекулярную массу, менее стабильны и быстрее высвобождают железо: период полувыведения ($T_{1/2}$) — 1 час. Декстраны имеют большую молекулярную массу, более стабильны — $T_{1/2}$ — 30-60 часов, но наиболее часто дают аллергические реакции, включая анафилактический шок. Сахараты имеют $T_{1/2}$ — 5,3 часа, значительно реже дают аллергические реакции.

Карбоксимальтозат железа (Феринжент) характеризуется медленным физиологическим высвобождением железа из стабильного комплекса с углеводом, что определяет его низкую токсичность. Феринжент после внутривенного введения захватывается ретикулоэндотелиальной системой и распределяется на железо и карбоксимальтозу. После однократного в/в введения препарата в дозах от 100 до 1000 мг максимальная его концентрация в сыворотке (37-333 мкг/мл) достигается через 15 минут-1,21 часа. Время полувыведения составляет 7-12 часов, среднее время

удержания в организме 11-12 часов. Препарат практически не выделяется почками. Феринжект вводится внутривенно струйно в максимальной дозе 200 мг не более трех раз в неделю или в дозе 1000 мг внутривенно капельно 15 минут не чаще 1 раза в неделю. Препарат хорошо переносится, и не требует проведения тест-дозы, возможность возникновения аллергических реакций минимальна [16].

Таким образом, больные со злокачественными опухолями часто страдают анемией, которая может быть железодефицитной. Для лечения этих состояний используют средства стимулирующие эритропоэз и гемотрансфузии. Одновременно необходимо возмещение дефицита железа.

Впервые эффективность комбинации ЭПО с препаратами железа была выявлена в нефрологии, причем было установлено преимущество именно внутривенных форм железа по сравнению с пероральными. В последнее десятилетие проведен ряд исследований по оценке такого лечения у онкологических больных с анемией, индуцированной химиотерапией. Результаты некоторых из них представлены ниже.

В исследовании Auerbach с соавт. 157 пациентов, получавших эритропоэтин альфа еженедельно в течение 6 нед., были рандомизированы на три группы: 1 — дополнительно вводился декстран железа внутривенно струйно или капельно; 2 — получала препарат железа внутрь, а 3 — была контрольной. Все пациенты имели исходный уровень $Hb \leq 105$ г/л и низкое насыщение трансферрина $\leq 19\%$. При оценке через 6 нед. лечения в контрольной группе средний уровень $Hb \leq 105$ г/л (анемия сохраняется), во 2 группе Hb — 112 г/л, целевой уровень не достигнут, существенной разницы с контролем нет. В первой группе с внутривенным железом достигнут максимальный уровень гемоглобина — 119-122 г/л, отличий при струйном и капельном введении нет. Дополнительно оценивали частоту гематологического ответа — процент больных, достигших уровня $Hb \geq 120$ г/л или имевших увеличение $Hb \geq 20$ г/л. В группе внутривенного железа гематологический ответ значимо превышал показатели групп перорального железа и контроля: 68%, 36% и 25% соответственно ($p < 0,01$) [17].

В исследовании Henry с соавт. 187 пациентов получали лечение эритропоэтином альфа 1

раз в неделю в течение 12 нед., 129 из них были рандомизированы на три группы: 1 — получала дополнительно глюконат железа внутривенно; 2 — сульфат железа внутрь; 3 — была контрольной. Включались больные с исходным уровнем $Hb \leq 110$ г/л и с насыщением трансферрина $\leq 15\%$. При оценке через 8 нед. лечения прирост уровня Hb в 1 группе составил 24 г/л, а во 2 и 3 группах 16-15 г/л. Гематологический ответ в группе внутривенного железа составил 73%, в группе перорального железа и в контроле соответственно 45% и 41%. Разница была статистически значима как между внутривенным и пероральным железом ($p = 0,009$), так и между внутривенным железом и контролем ($p = 0,0044$) [18].

В 2008 г. опубликованы результаты крупного ($n = 396$) открытого рандомизированного исследования III фазы. Пациенты с исходным уровнем

$Hb \leq 105$ г/л и насыщением трансферрина $\geq 15\%$ получали лечение дарбэпоэтином альфа по 500 мкг 1 раз в 3 недели в течение 16 недель. Сравнивались две группы: исследовательская — дополнительно внутривенно 1 раз в нед. вводился сахарат железа; контрольная — железо вводилось перорально или не вводилось. Частота гематологического ответа в группе с внутривенным железом составила 86%, а в контрольной — 73%. Дополнительно оценивалась потребность в заместительных гемотрансфузиях, которая в группе комбинированного лечения значимо отличалась от контроля (9% vs 20% соответственно, $p = 0,005$) [19].

В другом, сходном по дизайну исследовании ($n = 149$), дарбэпоэтин вводился по 150 мкг 1 раз в неделю с внутривенным железом или без него. Авторы показали статистически значимое преимущество комбинированного лечения с включением внутривенного железа [20]. Интересные данные получил Hedenus с соавт., оценивший не только гематологический ответ, но и количество израсходованного ЭПО. Было установлено, что комбинированное применение эритропоэтина с внутривенным железом в среднем на 25% снижает расход ЭПО по сравнению с контролем [21].

В литературе имеются публикации, указывающие на возможность достижения целевого уровня гемоглобина и снижения потребности в гемотрансфузиях у онкологических больных

с анемией, при использовании только внутривенных форм железа. В 2010 г. Dangsuван с соавт. опубликовали результаты локального исследования (n=44), в котором сравнивались сахарат железа и пероральные препараты у пациенток с анемией на фоне химиотерапии без дополнительного введения ЭПО. Потребность в заместительных гемотрансфузиях в группе внутривенного сахарата железа составила 22,7%, по сравнению с пероральным препаратом железа — 63,6% [22]. Существуют данные, показавшие эффективность внутривенных препаратов железа для лечения анемии у онкологических больных, без применения средств, стимулирующих эритропоэз. В 2010 г. T. Steinmetz с соавт. опубликовали результаты исследования по оценке эффективности и переносимости карбоксимальтозата железа у онкологических больных с анемией и абсолютным или функциональным дефицитом железа. Оценка эффективности проведена у 420 пациентов, которые были рандомизированы в группу внутривенного железа, без средств стимулирующих эритропоэз (n=347), и группу получавших этот же препарат в комбинации со стимуляторами эритропоэза (n=73). Через 5 недель лечения гемоглобин в обеих группах повысился до 11-12 г/дл. Нежелательные явления (в основном тошнота и диарея), возможно, связанные с карбоксимальтозатом железа, составили 2,3%. Препарат в обоих случаях эффективно повышал и стабилизировал уровень гемоглобина у онкологических больных [23].

Заключение

Анемия часто встречается у больных со злокачественными новообразованиями и связана как с основным заболеванием, так и с его лечением: цитотоксическая и лучевая терапия оказывает прямое подавляющее действие на кроветворение. Анемия при злокачественных опухолях по патогенезу ассоциируется с анемией хронических заболеваний и нередко сочетается с дефицитом железа — функциональным или абсолютным. Результаты международных исследований показали необходимость использования внутривенных форм железа с гемостимулирующей терапией эритропоэтинами для лечения анемии, возникшей

на фоне химиотерапии. Одновременно существуют указания на эффективность внутривенного железа в монотерапии при функциональном его дефиците. Это явилось основанием для включения в международные рекомендации (NCCN, ESMO) по проведению гемостимулирующей терапии у онкологических больных внутривенных форм железа [15, 24]. При отсутствии дефицита железа (ферритин > 800 нг/мл и насыщение трансферрина $\geq 20\%$), вводить его не рекомендуется, также как пациентам с признаками активной инфекции [15]. Целевой уровень гемоглобина при лечении анемии не должен превышать 12,0 г/дл (120 г/л), его достижение сопровождается улучшением качества жизни пациентов, и, возможно, результатов противоопухолевого лечения и выживаемости. Надеемся, что дальнейшее проведение хорошо спланированных международных исследований позволит ответить на многие вопросы, еще существующие в этой проблеме.

Недавно в клинической практике появился новый препарат для внутривенного введения — железа карбоксимальтозат (Феринжент), показавший высокую эффективность, как в комбинации с ЭПО, так и в монорежиме. Феринжент не требует проведения тест-дозы, обладает хорошей переносимостью и минимальным риском развития аллергических реакций.

Литература

1. Ludwig H, Van Bells S, Barret-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: 2293-306.
2. Caro JJ, Salas M, Ward A et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91: 2214-21.
3. Khorana A, Francis C, Blumberg N, et al. Blood transfusions, thrombosis and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008;168:2377-81.
4. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: update meta-analysis of 57 studies

- including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:708-14.
5. Абрамов М. Е. Анемия на фоне химиотерапии. Пути коррекции. *Фарматека* 2012; № 8:50-54.
 6. Птушкин В. В. Анемия в онкологии: подходы к лечению. *Современная онкология* 2012; т. 14; № 1:58-63.
 7. 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. doi:10.1093/annonc/mds112.
 8. Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф., Румянцева А. Г. Анемия при злокачественных новообразованиях: патогенез и лечение рекомбинантными человеческим эритропоэтином. *Современная онкология* 2002; № 4:50-54.
 9. Dührsen U, Augener W, Zwingers T, Brittinger G. Spectrum and frequency of autoimmune derangements in lymphoproliferative disorders: analysis of 637 cases and comparison with myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* 1987; 67 (2): 235-9.
 10. De Rienzo DP, Saleem A. Anemia of chronic disease: a review of pathogenesis. *Tex Med* 1990; 86: 80-3.
 11. Krause A, Neitz S, Magert H et al. LEAP-1, a novel highly disulde-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Letters* 480 (2000) 147-150.
 12. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276: 7806-10.
 13. Милованов Ю. С., Милованова Л. Ю., Козловская Л. В. Нефрогенная анемия: патогенез, прогностическое значение, принципы лечения. *Клиническая нефрология*. 2010; 6:7-18.
 14. Дворецкий Л. И. Железодефицитная анемия в практике терапевта. *Русский медицинский журнал*. 2009; 23:1517-21.
 15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cancer- and chemotherapy-induced Anemia. Version 2.2012 (R). www.NCCN.org.
 16. Crichton R, Danielson G, Geisser P. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration. *Science* 2008, 1-127.
 17. Auerbach M, Ballard H, Trout R 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; 22:1301-7.
 18. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M et al. Intravenous ferric gluconate improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 2007; 12: 231-42.
 19. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alfa administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1611-8.
 20. 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 alfa. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1619-25.
 21. Hedenus M, Birgegard G, Nasman P et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia* 2007; 21: 627-32.
 22. Dangsuwan P, Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2010; 116 (3):522-25.
 23. Steinmetz T, Tschechne B, Virgin G. Ferric Carboxymaltose for the Correction of Cancer- and Chemotherapy-Induced Anaemia in Clinical Practice. *J. Support Cancer Care* 2010; 19:261.
 24. D. Schrijvers, H. De Samblanx, F. Roila. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v244 — v247, 2010 doi:10.1093/annonc/mdq202.