

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

MAINTENANCE THERAPY

Анемии в онкологии: современные возможности поддерживающей терапии

А.В. Снеговой, В.Б. Ларионова, Л.В. Манзюк, И.Б. Кононенко

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

Anemias in Oncology: Potential of Maintenance Therapy

AV Snegovoi, VB Larionova, LV Manzyuk, IB Kononenko

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

РЕФЕРАТ

Развитие анемии в период химио- или химиолучевой терапии злокачественных опухолей является серьезным нежелательным явлением, отрицательно влияющим на качество жизни и эффективность проводимого лечения. В связи с этим ведущие консенсусные комиссии NCCN, ESMO, ASCO, RUSSCO разработали и постоянно обновляют рекомендации по диагностике и лечению анемии у онкологических больных. В статье представлены современные данные о патогенезе и методах лечения анемии у онкологических больных, в т. ч. использование стимуляторов эритропоэза: рекомбинантных эритропоэтинов и внутривенных препаратов железа, витаминов, трансфузий эритроцитной массы.

Ключевые слова: рак, анемия, эритропоэтины, препараты железа для внутривенного введения, трансфузия эритроцитной массы.

Получено: 29 февраля 2016 г.

Принято в печать: 31 марта 2016 г.

Для переписки: Антон Владимирович Снеговой, канд. мед. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-41-09; e-mail: anvs2012@gmail.com

Для цитирования: Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Манзюк Л.В., Кононенко И.Б. Анемии в онкологии: современные возможности поддерживающей терапии. Клиническая онкогематология. 2016;9(3):326–35.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-326-335

ABSTRACT

Development of anemia during chemotherapy or chemoradiotherapy of malignancies is a serious adverse event negatively affecting the quality of life and effectiveness of the treatment. In this regard, the leading consensus committees of NCCN, ESMO, ASCO, and RUSSCO have prepared and are regularly updating recommendations for diagnosing and treatment of anemia in cancer patients. The article presents recent data on the pathogenesis and methods of treatment of anemia in cancer patients, including administration of erythropoiesis stimulating agents: recombinant erythropoietins, intravenous iron products, vitamins, and red blood cell transfusions.

Keywords: cancer, anemia, erythropoietins, intravenous iron products, red blood cell transfusions.

Received: February 29, 2016

Accepted: March 31, 2016

For correspondence: Anton Vladimirovich Snegovoi, PhD, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(499)324-41-09; e-mail: anvs2012@gmail.com

For citation: Snegovoi AV, Larionova VB, Manzyuk LV, Kononenko IB. Anemias in Oncology: Potential of Maintenance Therapy. Clinical oncohematology. 2016;9(3):326–35 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-326-335

ВВЕДЕНИЕ

Анемия встречается у 30–90 % онкологических больных [1]. Ее частота зависит от стадии злокачественной опухоли. Например, при колоректальном раке I–II стадии анемия развивается в 40 % случаев, а при III–

IV стадии — в 80 %; кроме того, имеет значение тип опухоли [1]. При солидных опухолях анемия наблюдается у 40 % больных (у 30 % — легкая, у 9 % — умеренная и у 1 % — тяжелой степени). При множественной миеломе, лимфомах, лейкозах анемия регистрируется у 70 % больных [2, 3]. Эпидемиологию анемии в онколо-

гической практике изучали в крупном многоцентровом исследовании ECAS более чем у 15 000 больных со злокачественными опухолями [3]. Частота анемии в начале исследования составила 39,3 %, а после 6-месячного наблюдения она увеличилась до 67 %. В этот период возросло и число случаев среднетяжелой и тяжелой анемии (гемоглобин < 100 г/л) с 10 до 16,2 %. Частота анемии зависит от режима химиотерапии: интервала и применения препаратов платины, гемцитабина, кабацитаксела, доцетаксела, энзалутамида [4–7]. Миелосупрессивный эффект при использовании цитостатических препаратов усиливается с каждым последующим курсом химиотерапии. Это подтверждено и в известном исследовании ECAS: доля пациентов с анемией до начала лечения составляла 19,5 %, а к пятому курсу ее частота увеличилась до 46,7 % [3].

Анемия ухудшает качество жизни больных со злокачественными опухолями, вызывает вялость, утомляемость и другие симптомы. Она оказывает неблагоприятное влияние на показатели выживаемости. На повышенную утомляемость не менее 1 дня в месяц жалуется 76 % пациентов, а 24–32 % больных испытывают повышенную утомляемость ежедневно [8].

Гипоксия опухолевой ткани при анемии может быть связана с резистентностью к химио- и лучевой терапии, а также со стимуляцией генетических мутаций и ангиогенеза, что затрудняет контроль опухолевого роста. Снижение парциального напряжения кислорода в тканях приводит к изменению биологии опухолевой клетки. Фактор гипоксии HIF-1 играет важную роль в адаптации тканей к ней. В норме этот фактор подвергается деградации после устранения гипоксии, в то время как у онкологических больных он стабилизируется. Это способствует активации биологических процессов, сигнальных путей и мутации многих генов. В частности, активируется ангиогенез, эпителиально-мезенхимальный

транспорт, наблюдается метаболический дисбаланс энергетического репрограммирования и сигнальных путей стволовых опухолевых клеток. В многочисленных исследованиях с помощью многофакторного анализа подтверждена связь низких показателей гемоглобина и/или гипоксии опухолевой ткани с ухудшением прогноза и показателей общей выживаемости при многих типах опухолей [2]. По данным метаанализа 60 исследований было показано увеличение риска смерти при раке легкого на 19 %, простаты — на 47 %, лимфомах — на 67 %, опухолях головы и шеи — на 75 % [9]. При этом эффективное лечение анемии может способствовать улучшению качества жизни, показателей выживаемости больных со злокачественными опухолями и теоретически приводить к замедлению прогрессирования процесса с повышением эффективности противоопухолевой терапии.

Развитие анемии у онкологических больных обусловлено разными причинами: нарушением метаболизма железа, угнетением эритроидного ростка в костном мозге, повышением уровня воспалительных цитокинов, гемолизом эритроцитов, преобладанием катаболических процессов в результате опухолевой интоксикации, относительным дефицитом эндогенного эритропоэтина (рис. 1) [10].

Необходимо отметить значительную роль цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ) в патогенезе анемии (рис. 2) [11].

У онкологических больных средний период жизни эритроцитов колеблется от 60 до 90 дней по сравнению со 120 днями у здоровых лиц. Аналогичная ситуация наблюдается после трансфузии эритроцитарной массы онкологическим больным, что, возможно, связано с наличием внеэритроцитарных факторов гемолиза, к которым относятся интерлейкин (IL-1), фактор некроза опухолей (TNF- α), интерферон (IFN- γ).

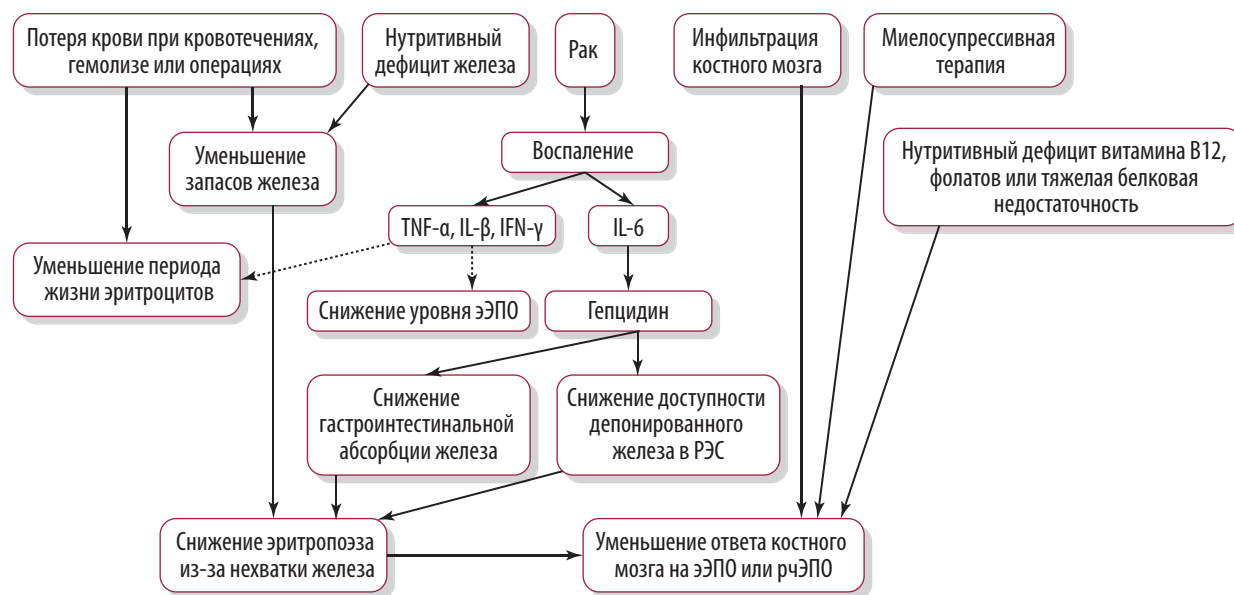


Рис. 1. Причины развития анемии

IFN — интерферон; IL — интерлейкин; TNF — фактор некроза опухолей; рчЭПО — рекомбинантный человеческий эритропоэтин; РЭС — ретикулоэндотелиальная система; эЭПО — эндогенный эритропоэтин.

Fig. 1. Causes of anemia

IFN — interferon; IL — interleukin; TNF — tumor necrosis factor; рчЭПО — recombinant human erythropoietin; РЭС — reticuloendothelial system; эЭПО — endogeneous erythropoietin.

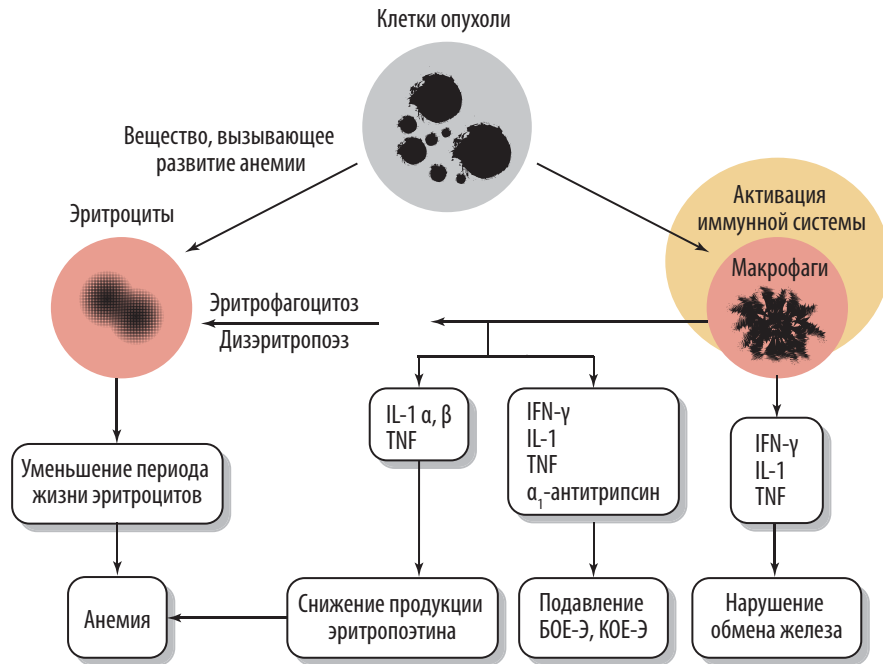


Рис. 2. Роль цитокинов в развитии анемии (цит. по [11])

IFN — интерферон; IL — интерлейкин; TNF — фактор некроза опухолей; БОЕ — бурстобразующая единица; КОЕ — колониобразующая единица; Э — эритроцитарный.

Fig. 2. The role of cytokines in the development of anemia (cited according to [11])

IFN — interferon; IL — interleukin; TNF — tumor necrosis factor; БОЕ — burst-forming unit; КОЕ — colony-forming unit; Э — erythrocytic.

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 Т-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. Мы подвергли анализу показатели уровня эЭПО у 42 онкологических больных в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (рак тела матки — 9, яичников — 8, немелкоклеточный рак легкого — 5, рак шейки матки — 1, мелкоклеточный рак легкого — 1, рак молочной железы — 12, колоректальный рак — 2, рак почки — 1, лимфома Ходжкина — 2, рак слюнной железы — 1) с анемией разной степени при проведении химиотерапии.

Результаты анализа:

1. Уровень эЭПО, соответствующий степени выраженности анемии, выявлен у 3 пациентов.
2. Избыток эЭПО (> 300 МЕ/мл) обнаружен у 5 больных.
3. Недостаток эЭПО выявлен:
 - при легкой степени анемии с уровнем гемоглобина 95–110 г/л констатирован у 11 пациентов;
 - при анемии средней степени тяжести с уровнем гемоглобина 80–95 г/л — у 17;

— при тяжелой анемии с уровнем гемоглобина 65–80 г/л — у 6.

Таким образом, у 34 (80,9 %) из 42 больных выявлен недостаток продукции эЭПО в зависимости от степени выраженности анемии. В экспериментальных исследованиях [12], проведенных на клеточных линиях гепатом (НерG2 и Нер3В), инкубированных в условиях гипоксии с добавлением IL-1, также было показано снижение экспрессии мРНК эЭПО и выделения эЭПО в культуральную среду. Степень супрессии выработки эЭПО зависела от концентрации IL-1 в культуре.

У онкологических больных наблюдаются нарушения утилизации и/или обмена железа, которые проявляются низким уровнем сывороточного железа и общей железосвязывающей способностью сыворотки, низким насыщением трансферрина (при адекватных запасах железа, измеренных по уровню сывороточного ферритина или растворимых рецепторов трансферрина). Ведущая роль в этих патологических процессах отводится гепцидину — ключевому регулятору гомеостаза железа. Гепцидин открыт в 2000 г., является пептидным гормоном, продуцируется клетками печени и моноцитами, состоит из 25 аминокислот. В печени экспрессия гена гепцидина регулируется посредством двух путей: первый зависит от доступности железа и сигнала с поверхности гепатоцитов; второй связан с любыми хроническими заболеваниями, включая онкологические. Воспаление способствует выработке провоспалительных цитокинов (особенно IL-6), что приводит к активации синтеза гепцидина в печени [13]. Гепцидин блокирует ферропортин-опосредованный выход железа из кишечника, макрофагов, в результате чего снижается сывороточная концентрация железа и насыщение трансферрина (рис. 3).

При краткосрочном блоке развивается функциональный дефицит железа — состояние, при котором

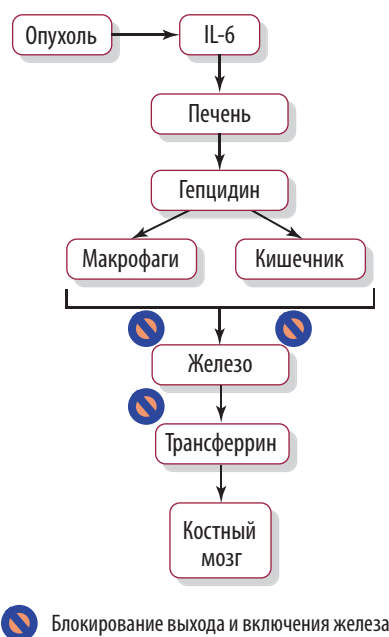


Рис. 3. Влияние гепцидина на обмен железа
IL-6 — интерлейкин 6.

Fig. 3. The effect of hepcidin on iron exchange
IL-6 — interleukin 6.

микроэлемент не может мобилизоваться из депо ретикулоэндотелиальной системы (системы макрофагов) в достаточном количестве. Дальнейшее нарушение функционирования ферропортина в течение длительного времени приводит к развитию абсолютного дефицита железа, т. е. к недостаточности железа в депо (рис. 4).

В результате развивается железодефицитный эритропоэз с появлением микроцитарных гипохромных эритроцитов. Алгоритм диагностики дефицита железа у онкологических пациентов основан на определении уровня сывороточного ферритина и степени насыщения трансферрина. Он может быть дополнен определением относительного числа гипохромных эритроцитов в крови и содержанием гемоглобина в ретикулоцитах (рис. 5) [14].

В лечении анемии можно выделить несколько важных периодов (табл. 1).

Трансфузия эритроцитной массы (ЭМ) долгое время была единственным методом лечения анемии.

К достоинствам трансфузии ЭМ относятся:

- быстрое достижение эффекта (увеличение уровня гемоглобина и снижение усталости);
 - относительно невысокая стоимость.
- Недостатки трансфузий ЭМ:
- кратковременность эффекта и, как следствие, необходимость частых повторных трансфузий ЭМ;
 - трансфузиологические реакции;
 - возможность передачи инфекции (ВИЧ, вирусные гепатиты и др.);
 - бактериальная контаминация;
 - перегрузка железом;
 - увеличение количества тромбоемболических осложнений;
 - возможные рецидивы болезни.

А.А. Кнога и соавт. [15] показали, что трансфузия ЭМ у онкологических больных значительно увеличивает риск смерти (относительный риск [ОР] 1,34; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,29–1,38) и тромбо-

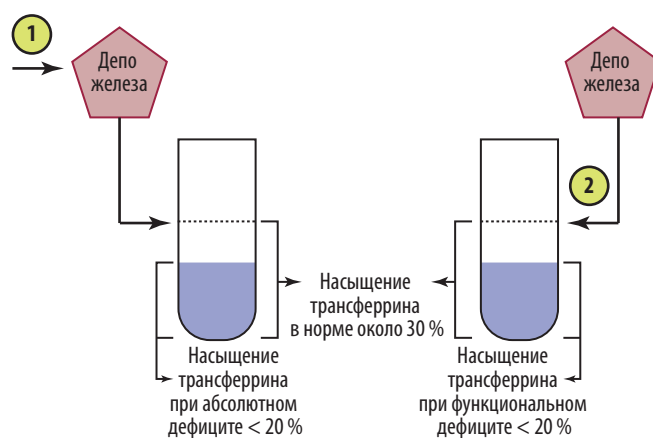


Рис. 4. Дефицит железа, этапы развития:

1 — снижение поступления железа в депо; 2 — блокирование выхода железа из депо

Fig. 4. Iron deficiency, phases:

1 — decreased influx of iron into depot; 2 — suppressed efflux of iron from depot

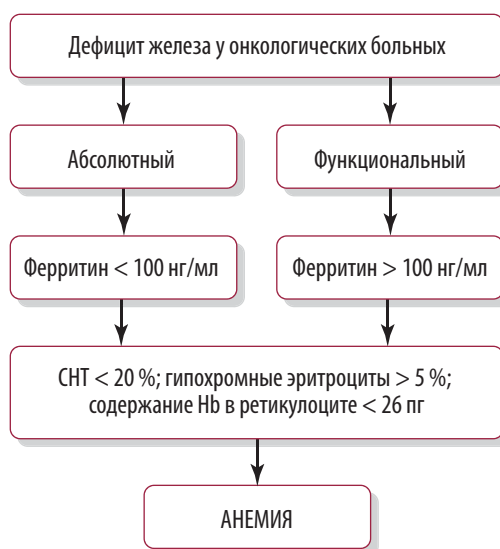


Рис. 5. Алгоритм диагностики дефицита железа
СНТ — степень насыщения трансферрина.

Fig. 5. Algorithm of iron deficiency diagnosing
СНТ — transferrin saturation.

Таблица 1. Этапы и методы лечения анемии в онкологии

Период, годы	Метод лечения
1907–1991	Переливание эритроцитной массы при уровне Нb < 80 г/л
1991–1997	Применение рчЭПО для уменьшения потребностей в гемотрансфузиях и профилактики развития тяжелой анемии
1998–2003	Применение рчЭПО для улучшения качества жизни, уменьшения потребности в гемотрансфузиях, профилактики развития анемии легкой и умеренной тяжести (Нb 100–120 г/л)
2004 — по настоящее время	Применение рчЭПО строго по показаниям. Препараты железа для в/в введения

рчЭПО — рекомбинантный человеческий эритропоэтин.

эмболические осложнения (ТЭО: 7,2 % — тромбозы вен и тромбоемболия легочной артерии, 5,2 % — тромбозы артерий; $p < 0,001$). В другом метаанализе 36 исследований ($n = 12\ 127$) оценивалось влияние периопе-

рациональных гемотрансфузий на частоту рецидивов при колоректальном раке T1–3aN0–1M0. Было показано, что у пациентов, получавших гемотрансфузии, частота рецидивов была статистически значимо выше, чем в группе без гемотрансфузий (отношение шансов [ОШ] 1,42; 95% ДИ 1,20–1,67). Однако данные этого исследования необходимо оценивать критически из-за гетерогенности наблюдений, в т. ч. связанных с особенностями методики оперативного вмешательства [16].

Настороженность в отношении переливания ЭМ была продемонстрирована в 2 других исследованиях: DANANCA 5 и 7 ($n = 1166$). В исследования включены пациенты, получавшие лучевую терапию по поводу плоскоклеточного рака головы и шеи с низким уровнем гемоглобина (< 130 г/л для женщин и < 145 г/л для мужчин) до начала лечения. Пациенты были рандомизированы на две группы: получавшие и не получавшие трансфузии ЭМ. Показатели общей выживаемости оказались лучше в группе пациентов с низким уровнем гемоглобина и без гемотрансфузии по сравнению с получавшими переливание ЭМ для поддержания оптимального уровня гемоглобина (36 vs 28 %; $p = 0,07$) [17]. К настоящему времени связь между гемотрансфузиями и выживаемостью больных, а также риском развития рецидивов опухоли окончательно не установлена. Возможный риск неблагоприятных исходов не может служить основанием для отказа от переливаний ЭМ в тех случаях, когда это необходимо.

Ситуация с гемотрансфузиями как единственным эффективным методом коррекции анемии изменилась после того, как в 1983 г. Fu-Kuen Lin впервые изолировал и клонировал ген человеческого эритропоэтина (ЭПО). После этого был синтезирован рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО), имеющий последовательность из 165 аминокислот. Он применялся у больных с терминальной стадией почечной недостаточности. Было достигнуто увеличение уровня гемоглобина, что позволило уменьшить необходимость в гемотрансфузиях [18]. Эффективность применения рчЭПО исследовалась у онкологических больных. Результаты представлены в многочисленных публикациях. В метаанализе J. Bohlius и соавт. [19] сравнивалась эффективность рчЭПО в профилактике и лечении анемии у 9353 онкологических больных. Было показано, что применение ЭПО снизило трансфузии ЭМ на 36 % (ОР 0,64; 95% ДИ 0,60–0,68) в результате улучшения гематологического ответа (ОР 3,43; 95% ДИ 3,07–3,84). В другом метаанализе 52 исследований установлено, что применение рчЭПО у онкологических больных с анемией на фоне химиотерапии способствует улучшению качества жизни. Однако отмечено увеличение риска ТЭО (ОР 1,48–1,69) [19–23]. Показано, что риск ТЭО и смерти значительно увеличивается при уровне гемоглобина более 120 г/л. При исключении этих данных из анализа риск смерти от ТЭО не отличался от такового в группе плацебо (ОР 0,91) [23]. Зависимость риска ТЭО от уровня гемоглобина при применении рчЭПО продемонстрирована и в обзоре комитета по онкологическим препаратам (ODAC). При уровне гемоглобина 130 г/л ОР ТЭО составляет 0,7, при уровне 130–140 г/л — 1,7, при 150 г/л — 1,92 [24].

Для того чтобы избежать ТЭО [25]:

- уровень гемоглобина не должен превышать 120 г/л;
- необходимо проводить мониторинг уровня гемоглобина у пациентов с быстрым его повышением (> 10 г/л за 14 дней).

Назначение рчЭПО на фоне химиотерапии должно быть тщательно взвешено у пациентов из группы риска [26]:

- с тромбозом в анамнезе;
- после хирургического лечения;
- при длительной иммобилизации или ограниченной активности;
- в период лечения множественной миеломы талидомидом или леналидомидом в комбинации с доксорубицином и кортикостероидами.

В 2003 г. М. Ненке и соавт. опубликовали результаты применения ЭПО у пациентов с опухолями головы и шеи на фоне лучевой терапии. Предполагалось, что улучшение оксигенации тканей в результате увеличения уровня гемоглобина повысит эффективность лучевой терапии. Однако ожидаемые результаты не подтвердились. Время до прогрессирования в группе рчЭПО было хуже по сравнению с плацебо (ОР 1,62; 95% ДИ 1,22–2,14; $p = 0,0008$) [27]. Подобные отрицательные результаты были получены и в исследовании BEST. Общая выживаемость за 12 мес. составила 70 % в группе рчЭПО и 76 % в группе плацебо (отношение рисков 1,37; $p = 0,01$) [28].

При попытке объяснить эти данные были сформулированы две гипотезы.

- *Первая* — в опухолевых блоках пациентов были найдены рецепторы ЭПО. Однако при попытке их идентификации стало ясно, что стандартизованных методик для их определения не существует. Кроме того, ни один из всех найденных типов рецепторов ЭПО у онкологических больных не был связан с ядром клетки, а их экспрессия не отличалась от нормы.
- *Вторая* — при увеличении уровня гемоглобина опухолевые клетки из состояния гипоксии переходили в нормоксию, а затем опять в гипоксию. Причина этого заключается в избытке эритроцитов и гемоглобина.

С этой точки зрения результаты исследований М. Ненке и BEST, скорее всего, связаны с уровнем гемоглобина более 120 г/л. Точного ответа не получено, что дает возможность для обсуждения, в частности, амплификации локусов рецепторов ЭПО и их транскрипции, взаимосвязи с JAK2 и влияния на опухолевые клетки и их апоптоз. Все эти гипотезы носят предварительный характер и имеют как доказательства, так и контраргументы. Учитывая важность вопроса, были проведены крупные исследования. В одном из них J. Glaspy и соавт. на основании анализа 26 исследований установили увеличение риска прогрессирования опухоли на 1 % при использовании рчЭПО (ОШ 1,01; 95% ДИ 0,90–1,14) у онкологических больных с анемией. При исключении из этого анализа исследований, в которых ЭПО применялись не по показаниям (паллиативная помощь или вне химиотерапии), риск прогрессирования опухоли перестал отличаться от группы плацебо (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,85–1,06) [23]. В исследовании R. Delague и соавт. ($n = 602$) оценивали лечение по схеме R-СНОР ± дарбэпоэтин у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Выживаемость без прогрессирования при сроке наблюдения 2 года была лучше в группе дарбэпоэтина (66 vs 58 % в группе плацебо; отношение рисков 0,77; 95% ДИ 0,59–0,99; $p = 0,04$) с тенденцией к улучшению показателей общей выживаемости (отношение рисков 0,81;

95% ДИ 0,60–1,09; $p = 0,16$) [29]. В другом исследовании ($n = 1234$) пациентки с ранним раком молочной железы получали вместе с адьювантной химиотерапией (ТАС, FEC) дарбэпоэтин 500 мкг 1 раз в 3 нед. (DA+) или заместительные гемотрансфузии (DA–). Выживаемость без прогрессирования в течение 3 лет в группе дарбэпоэтина составила 89,2 vs 87,6 % в группе сравнения ($p = 0,97$). Общая 3-летняя выживаемость была 95,4 % в группе DA+ и 95,1 % в группе DA– [30].

В ноябре 2014 г. в Великобритании состоялось заседание комиссии NICE, определяющее и регулирующее использование препаратов для лечения больных на основании данных клинических исследований. Одним из важных решений было отклонение ограничений для использования ЭПО у онкологических больных с анемией на фоне химиотерапии [31].

Несмотря на полученные результаты, эксперты Российского профессионального общества клинической онкологии (RUSSCO) сошлись во мнении, что безопасность применения рчЭПО у онкологических больных с точки зрения общей и безрецидивной выживаемости сегодня остается предметом активной дискуссии [26]. ЭПО могут быть рекомендованы онкологическим больным с анемией для снижения риска гемотрансфузий и улучшения качества жизни только при условии соблюдения указанных ниже принципов назначения [26].

Принципы назначения рчЭПО:

- рчЭПО используются для лечения клинически значимой анемии, вызванной химиотерапией, у взрослых больных с немиелоидными новообразованиями;
- при умеренной степени тяжести анемии ($Hb < 100$ г/л) использование рчЭПО целесообразно у больных, получающих химиотерапию, для предотвращения дальнейшего снижения Hb , а также при быстро снижающемся уровне гемоглобина на фоне химиотерапии;
- ориентировочным, но не целевым уровнем гемоглобина является 120 г/л;
- применение рчЭПО нецелесообразно у больных, не получающих химиотерапию (за исключением пациентов с миелодиспластическим синдромом);
- перед назначением рчЭПО необходимо исключить другие факторы, влияющие на развитие анемии, в частности, провести диагностику дефицита железа.

К настоящему времени имеются единичные публикации о распространенности дефицита железа у онкологических больных (табл. 2) [32].

У пациентов с колоректальным раком дефицит железа отмечается в 60 % наблюдений [33], при других типах опухолей — в 7–46 % [34–37], что подчеркивает необходимость использования препаратов железа.

В клинической практике применяют пероральные, внутримышечные и внутривенные формы препаратов железа. Однако, учитывая патогенетические особенности нарушений метаболизма железа у онкологических больных, целесообразно использование препаратов железа для в/в введения. В настоящее время ведутся исследования о роли парентерального железа в качестве единственного метода лечения анемии у онкологических больных. Наиболее ранние из них показали, что у больных раком женской репродуктивной системы с анемией, вызванной химио- или химиолучевой терапией, монотерапия

Таблица 2. Распространенность дефицита железа у онкологических больных

Автор, год	Заболевание	Частота дефицита железа, %	Критерии дефицита железа
S. Kuvibidila, 2004	Рак простаты ($n = 34$)	35	УФ < 12 нг/мл, СНТ < 16 %
A. Beale, 2005	Колоректальный рак ($n = 130$)	60	УФ < 15 нг/мл и/или СНТ < 14 %
H.T. Steinmetz, 2010	АИХ ($n = 286$)	29	ФИ > 3,2 или СНг ≤ 28 пг
Y. Beguin, 2009	АИХ ($n = 481$)	43	УФ < 100 нг/мл и/или СНТ < 20 %
H. Ludwig, 2011	Солидные опухоли ($n = 1053$)	46	УФ < 30 нг/мл, СНТ < 20 %

СНг — содержание гемоглобина в ретикулоцитах; АИХ — анемии, индуцированные противоопухолевой химиотерапией; СНТ — степень насыщения трансферрина; УФ — уровень ферритина; ФИ — ферритиновый индекс.

в/в препаратами железа значительно уменьшает количество гемотрансфузий [38, 39]. В другом исследовании [40] под наблюдением было 420 онкологических больных с железodefицитной анемией. Химиотерапию проводили 74,3 % пациентам, 17,1 % больных лекарственного лечения не получали. У 82,6 % пациентов на протяжении 12 нед. исследования применяли только карбоксимальтозат железа (Феринжент), а у 17,4 % — комбинацию рчЭПО + Феринжент. Ко времени окончания исследования медиана повышения уровня гемоглобина на 14 г/л была сходной в обеих группах и не зависела от начального уровня гемоглобина (рис. 6). Однако время достижения эффекта ($Hb > 110$ г/л) было разным (рис. 7):

- при высоком уровне ферритина (≥ 500 нг/мл) потребовалось 9 нед. лечения;
- при умеренном (100–500 нг/мл) — 7 нед.;
- при низком (< 100 нг/мл) — 4 нед.

В период с 2004 по 2011 г. опубликованы результаты 8 крупных исследований по оценке эффективности в/в препаратов железа при лечении анемии у онкологических больных (табл. 3) [40]. В 7 исследованиях изучались анемии на фоне химиотерапии [37, 41–46], в 1 — снижение гемоглобина было вызвано другими причинами [47]. Во всех работах (за исключением одного с нестандартным режимом дозирования железа [45]) было продемонстрировано увеличение уровня гемоглобина на 13–40 % при использовании в/в препаратов железа по сравнению с пероральными формами [36, 41–46, 47]. В то же время значимых различий в эффективности между пероральным приемом железа и плацебо не выявлено [36, 43].

Метаанализ 8 публикаций и тезисов исследований ($n = 1555$) продемонстрировал увеличение частоты гематологического ответа на 31 % в группе пациентов, получавших комбинацию рчЭПО + в/в препараты железа, по сравнению с больными, которые получали железо внутрь или плацебо [48]. В другом метаанализе [49] продемонстрировано снижение необходимости проведения гемотрансфузий на 23 % при увеличении уровня гемоглобина. Кроме доказанной эффективности в/в формы железа позволяют избежать побочных эффектов, связанных с пероральным приемом препаратов железа (диарея, метеоризм и т. д.) или внутримышечным его введением (абсцессы). Сегодня для парентерального введения при-

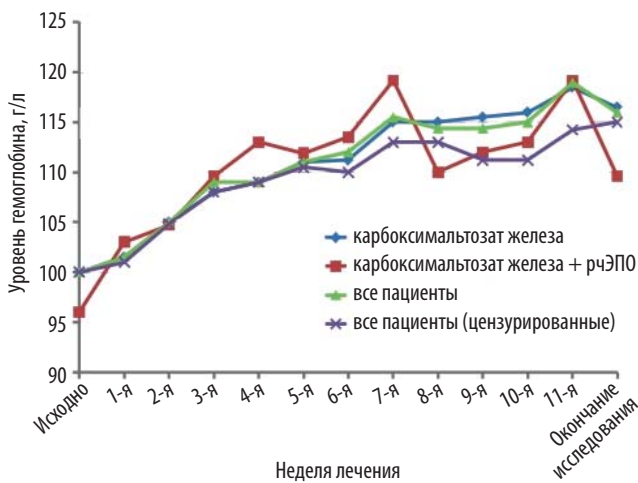


Рис. 6. Медиана повышения уровня гемоглобина ко времени окончания исследования (цит. по [35])
рчЭПО — рекомбинантный человеческий эритропоэтин.

Fig. 6. Median of the increase in the hemoglobin level by the end of the study (cited according to [35])
рчЭПО — recombinant human erythropoietin.

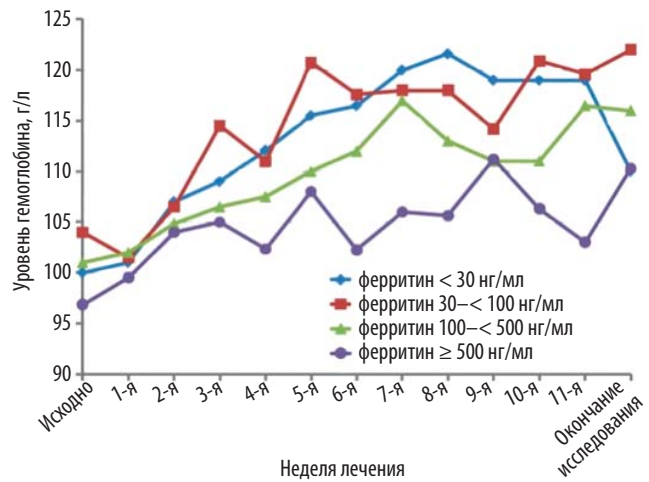


Рис. 7. Время достижения эффекта в зависимости от уровня ферритина [35]

Fig. 7. The time to achieve the effect depending on the ferritin level [35]

меняют следующие препараты железа: карбоксимальтозат железа (Феринжект), сахарат железа, глюконат железа и декстран железа, которые представляют собой сферические железосодержащие коллоиды. Коллоидная оболочка придает комплексу стабильность, замедляет высвобождение железа и поддерживает образующиеся формы в коллоидной суспензии.

Декстран железа обладает высокой молекулярной массой и стабильностью, но его недостатком является повышенный риск аллергических реакций (до 13,5 % случаев). В настоящее время препарат применяется редко [50]. Значительно меньше осложнений наблюдается при применении натриевого комплекса глюконата железа в сукрозе. Однако быстрое высвобождение железа в плазму может активировать перекисное окисление липидов, катализировать образование реактивных форм кислорода и вызывать повреждение тканей [50].

Сахарат железа был первым препаратом для лечения железодефицитной анемии с хорошим профилем безопасности и высокой переносимостью. Максимальная разовая парентеральная доза составляет 500 мг, предпочтительно развести препарат в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида для в/в введения в течение 4,5 ч (следует помнить, что высокая скорость инфузии связана с риском развития гипотензивной реакции). В зависимости от исходного уровня гемоглобина в/в введение повторяют 1–3 раза в неделю до повышения уровня гемоглобина более 105 г/л [50].

Карбоксимальтозат железа — новый недекстрановый комплекс железа (Феринжект). Сочетает положительные свойства высокомолекулярных комплексов железа, но не вызывает реакции гиперчувствительности, наблюдающейся при применении декстрановых препаратов. Может вводиться в более высокой дозе (в отличие от сахарата и глюконата железа) до 1000 мг за 1 введение, в короткий промежуток времени (на 1 инфузию требуется 15 мин), без использования тест-дозы. Это позволяет сократить необходимое число инфузий и затраты на лечение [50, 51].

Кумулятивную дозу, необходимую для восстановления уровня гемоглобина в крови и восполнения запасов железа в организме, вычисляют по формуле Ганзони [51]:

$$\text{Кумулятивный дефицит железа [мг]} = \text{масса тела [кг]} \times (\text{целевой Hb}^* - \text{фактический Hb}) [\text{г/л}] \times 2,4 + \text{запасное депо железа [мг]**}.$$

* Целевой Hb для массы тела менее 35 кг = 130 г/л. Целевой Hb для массы тела 35 кг и более = 150 г/л.

** Железо депо для массы тела менее 35 кг = 15 мг/кг, для массы тела 35 кг и более = 500 мг/кг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анемия у онкологических больных — это сложный симптомокомплекс, включающий не только количественные, но и качественные показатели крови, отражающие нарушения метаболизма железа и адекватность эритропоэтинового ответа организма. 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.

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.

Таблица 3. Рандомизированные контролируемые исследования по оценке эффективности внутривенных форм железа у онкологических больных с анемией

	M. Auerbach et al., 2004	D.H. Henry et al., 2007	M. Hedenus et al., 2007	L. Bastit et al., 2008	P. Pedrazzoli et al., 2008	Y. Beguin et al., 2008	D.P. Steensma et al., 2009	M. Auerbach et al., 2010
Число больных	157	187	67	398	149	127	502	238
Тип опухоли	Солитарный	Солитарный	Лимфопротрофиеративный	Солитарный	Рак молочной железы, легкого, органов малого таза, колоректальный рак	Лимфопротрофиеративный	Солитарный	Солитарный
Вид лечения опухоли	ХТ	ХТ	Без ХТ	ХТ	ХТ	Аутологичная трансплантация	ХТ	ХТ
Рандомизация по применению препаратов железа	В/в Fe vs Per os Fe vs Без Fe	В/в Fe vs Per os Fe vs Без Fe	В/в Fe vs Per os Fe vs Без Fe	В/в Fe vs Per os Fe или Без Fe	В/в Fe vs Без Fe	Без лечения vs рчЭПО vs рчЭПО + в/в Fe	рчЭПО + в/в Fe vs рчЭПО + per os Fe vs рчЭПО	В/в Fe vs 2 дозы рчЭПО
Период лечения, нед.	6	9	16	16	16	18	16	15
Критерии включения по Hb, г/л	≤ 105	< 110	< 90–110	< 110	≤ 110	—	< 110	< 100
Критерии исключения по СНТ/ФС	ФС ≤ 200 нг/мл или ФС ≤ 300 нг/мл или СНТ ≤ 19 %	ФС ≥ 100 нг/мл или СНТ ≥ 15 %, или ФС ≤ 900 нг/мл или СНТ ≤ 35 %	ФС ≤ 800 нг/мл железа в костном мозге	ФС ≥ 10 нг/мл или СНТ ≥ 15 %, или ФС ≤ 800 нг/мл	ФС ≥ 100 нг/мл или СНТ ≥ 20 %, ФС ≤ 800 нг/мл или СНТ ≤ 40 %	ФС 100–250 нг/мл, СНТ < 60 %	ФС > 20 нг/мл, СНТ < 60 %	ФС ≥ 10 нг/мл, СНТ ≥ 15 %
Доза в/в железа	Максимальная доза декстрана Fe в/в	Глюконат Fe 125 мг еженедельно, 8 нед.	Сахарат Fe 100 мг еженедельно, 6 нед.; затем через каждые 2 нед. до 4 нед.	Глюконат или сахарат Fe 200 мг 1 раз в 3 нед.	Глюконат Fe 125 мг еженедельно, 6 нед.	Сахарат Fe 200 мг в 28, 42 и 56-й дни после трансплантации	Глюконат Fe 187,5 мг 1 раз в 3 нед.	Низкомолекулярный декстран Fe 400 мг 1 раз в 3 нед.
Доза рчЭПО	40 000 ЕД 1 раз в неделю	40 000 ЕД 1 раз в неделю	30 000 ЕД 1 раз в неделю, начиная с 15 нед. — 10 000 ЕД	500 мкг 1 раз в 3 нед.	Дарбэпоэтин α 150 мкг 1 раз в неделю, 12 нед.	Дарбэпоэтин α 300 мкг еженедельно с 28-го дня (7 доз)	Дарбэпоэтин α 500 мкг 1 раз в 3 нед, до Hb > 110 г/л, затем 300 мкг 1 раз в 3 нед.	Дарбэпоэтин α 300–500 мкг 1 раз в 3 нед.
Увеличение Hb	В/в Fe: 68 % Per os Fe: 36 % Без Fe: 25 %	В/в Fe: 73 % Per os Fe: 45 % Без Fe: 41 %	В/в Fe: 93 % Без Fe: 53 %	В/в Fe: 86 % Без Fe/per os Fe: 73 %	В/в Fe: 77 % Без Fe: 62 %	Без Fe: 24 % рчЭПО: 81 % рчЭПО + Fe: 92 %	рчЭПО + в/в Fe: 70 % рчЭПО + per os Fe: 67 % рчЭПО + без Fe: 65 %	В/в Fe: 82 % Без Fe: 63 %
Частота гемотрансфузий	В/в Fe: 12 % Per os Fe: 7 % Без Fe: 19 %	В/в Fe: 3 % Per os Fe: 8 % Без Fe: 11 %	В/в Fe: 7 % Без Fe: 3 %	В/в Fe: 9 % Без Fe/per os Fe: 20 %	В/в Fe: 3 % Без Fe: 7 %	Без Fe: 8 % рчЭПО: 8 % рчЭПО + Fe: 4 %	рчЭПО + в/в Fe: 12 % рчЭПО + per os Fe: 13 % рчЭПО + без Fe: 13 %	В/в Fe: 36 % Без Fe: 40 %

per os Fe — формы железа для приема внутрь; без Fe — плацебо; в/в Fe — внутривенные формы препаратов железа; СНТ — степень насыщения трансферрина железом; рчЭПО — рекомбинантный эритропоэтин; ФС — ферритин сыровотки; ХТ — химиотерапия.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. В.Б. Ларионова, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа не имела спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.В. Снеговой.

Сбор и обработка данных: И.Б. Кононенко, Л.В. Манзюк.

Предоставление материалов исследования: А.В. Снеговой.

Анализ и интерпретация данных: А.В. Снеговой.

Подготовка рукописи: А.В. Снеговой, В.Б. Ларионова.

Окончательное одобрение рукописи: В.Б. Ларионова.

Административная поддержка: В.Б. Ларионова.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcome of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116(7);11–26. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.008.
2. Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 5):v244–v247. doi: 10.1093/annonc/mdq202.
3. 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(15):2293–306. doi: 10.1016/j.ejca.2004.06.019.
4. Groopman J, Itri L. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(19):1616–34. doi: 10.1093/jnci/91.19.1616.
5. Food and Drug Administration. Jevtana (cabazitaxel) Injection Label Information. [Internet] Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201023lbl.pdf. (accessed 12.11.2015).
6. Food and Drug Administration. Taxotere (docetaxel) Injection Label Information. [Internet] Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020449s059lbl.pdf. (accessed 12.11.2015).
7. Food and Drug Administration. Xtandi (enzalutamide) Capsules Label Information. [Internet] Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203415lbl.pdf. (accessed 12.11.2015).
8. Cella D. Quality of life and clinical decisions in chemotherapy-induced anemia. *Oncology (Williston Park).* 2006;20(8 Suppl 6):25–8.
9. 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(12):2214–21. doi: 10.1002/1097-0142(20010615)91:12<2214::aid-cnrc1251>3.0.co;2-p.
10. Glaspy J. Update on Safety of ESAs in Cancer-Induced Anemia. *J Natl Compr Cancer Network.* 2012;10(5):659–66.
11. Nowrousian M, Smyth JF, et al, eds. *rhErythropoietin in cancer supportive treatment.* New York: Marcel Dekker Inc; 1996. pp. 13–34.
12. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 304 с.
[Pavlov AD, Morshchakova EF, Rummyantsev AG. Eritropoez, eritropoetin, zhelezo. Molekulyarnye i klinicheskie aspekty. (Erythropoiesis, erythropoietin, and iron. Molecular and clinical aspects.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2011. 304 p. (In Russ)]
13. Grotto HZ. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol.* 2008;25(1):12–21. doi: 10.1007/s12032-007-9000-8.
14. Aapro M, Osterborg A, Gascon P, et al. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol.* 2012;23(8):1954–62. doi: 10.1093/annonc/mds112.
15. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, et al. Blood transfusions, thrombosis and mortality in hospitalized cancer patients. *Arch Int Med.* 2008;168(21):2377–81. doi: 10.1001/archinte.168.21.2377.
16. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane database syst.rev.* 2006;25(1):CD005033. doi: 10.1002/14651858.cd005033.pub2.
17. Hoff CM, Lassen P, Eriksen JG, et al. Does transfusion improve the outcome for HNSCC patients treated with radiotherapy? Results from the ran-

domized DAHANCA 5 and 7 trials. *Acta Oncologica.* 2011;50(7):1006–14. doi: 10.3109/0284186X.2011.592650.

18. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer.* 2001;84(Suppl 1):3–10. doi: 10.1054/bjoc.2001.1746.

19. 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;98(10):708–14. doi: 10.1093/jnci/djj189.

20. 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(11):E62–E71. doi: 10.1503/cmaj.090470.

21. Bennett C, Silver S, 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(8):914–24. doi: 10.1001/jama.299.8.914.

22. Ludwig H, Crawford J, Osterborg 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(17):2838–47. doi: 10.1200/jco.2008.19.1130.

23. 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(2):301–15. doi: 10.1038/sj.bjc.6605498.

24. Oncologic Drug Advisory Committee (ODAC) Meeting Information Package. Darbepoetin alfa (BLA #103951) and Epoetin alfa (BLA #103234). [Internet] Available from: <http://www.scribd.com/doc/1117102/US-Food-and-Drug-Administration-20074301b20101Amgen>. (accessed 20.02.2016).

25. 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.* 2007;5(4):147–8. doi: 10.1016/s1359-6349(07)70639-0.

26. Снеговой А.В., Аapro М., Давиденко И.С. и др. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2015;4:316–26. doi: 10.18027/2224-5057-2015-4s-316-326. [Snegovoi AV, Aapro M, Davidenko IS, et al. Practical recommendations for management of anemia in cancer patients. *Zlokachestvennyye opukholi.* 2015;4:316–26. doi: 10.18027/2224-5057-2015-4s-316-326. (In Russ)]

27. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2003;362(9392):1255–60. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14567-9.

28. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):5960–72. doi: 10.1200/jco.2005.06.150.

29. Delarue R, Haioun C, Coiffier B, et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNH03-6B study. *J Clin Oncol.* 2011;29: Abstract 9048.

30. Nitz U, Gluz O, Oberhoff C, et al. Adjuvant chemotherapy with or without darbepoetin alpha in node-positive breast cancer: survival and quality of life analysis from the prospective randomized WSG ARA plus trial. *Cancer Res.* 2012;71(24 Suppl):PD07-06. doi: 10.1158/0008-5472.sabcs11-pd07-06.

31. National Institute for Health and Care Excellence. Health Technology Appraisal Programme. Equality impact assessment – Guidance development. MTA Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people having cancer treatment (including review of TA142). [Internet] Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta323/documents/anaemia-cancertreatment-induced-erythropoiesisstimulating-agents-epoetin-and-darbepoetin-inc-rev-ta142-equality-impact-assessment-guidance-development2>. (accessed 06.06.2016).

32. Aapro M, Osterborg A, Gascon P, et al. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol.* 2012;23(8):1954–62. doi: 10.1093/annonc/mds112.

33. Beale AL, Penney MD, Allison MC. The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2005;7(4):398–402. doi: 10.1111/j.1463-1318.2005.00789.x.

34. Kuvibidila S, Gauthier T, Rayford W. Increased levels of serum transferrin receptor and serum transferrin receptor/log ferritin ratios in men with prostate cancer and the implications for body-iron stores. *J Lab Clin Med.* 2004;144(4):176–82. doi: 10.1016/j.lab.2004.03.017.

35. Steinmetz HT, Tsamaloukas A, Schmitz S, et al. A new concept for the differential diagnosis and therapy of anaemia in cancer patients. *Supp Care Cancer.* 2010;19(2):261–9. doi: 10.1007/s00520-010-0812-2.

36. Beguin Y, Lybaert W, Bosly A. A prospective observational study exploring the impact of iron status on response to darbepoetin alfa in patients with chemotherapy induced anemia. *Blood.* 2009;114(22): Abstract 2007.

37. Ludwig H, Muldur E, Ender 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;96: Abstract 982.

38. Dangsuan P, Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):522–5. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.12.004.

- 39.** Kim YT, Kim SW, Yoon BS, et al. Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol.* 2007;105(1):199–204. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.11.014.
- 40.** Steinmetz HT. The role of intravenous iron in the treatment of anemia in cancer patients. *Ther Adv Hematol.* 2012;3(3):177–91. doi: 10.1177/2040620712440071.
- 41.** Henry DH. Parenteral Iron Therapy in Cancer-Associated Anemia. *Hematology.* 2010;2010(1):351–6. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.351.
- 42.** Auerbach M, Silberstein PT, Webb RT, et al. Darbepoetin alfa 300 or 500 µg once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *Am J Hematol.* 2010;85(9):655–63. doi: 10.1002/ajh.21779.
- 43.** 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;26(10):1611–8. doi: 10.1200/jco.2006.10.4620.
- 44.** Henry DH, Dahl NV, 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. *The Oncologist.* 2007;12(2):231–42. doi: 10.1634/theoncologist.12-2-231.
- 45.** 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(10):1619–25. doi: 10.1200/jco.2007.12.2051.
- 46.** Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR, et al. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol.* 2011;29(1):97–105. doi: 10.1200/jco.2010.30.3644.
- 47.** Beguin Y, Maertens J, De Prijck B, et al. Darbepoetin-alfa and I.V. iron administration after autologous hematopoietic stem cell transplantation: a prospective randomized multicenter trial. *Am J Hematol.* 2013;88(12):990–6. doi: 10.1002/ajh.23552.
- 48.** 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. doi: 10.1038/sj.leu.2404562.
- 49.** Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of cancer-related anemia—systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica.* 2013;52(1):18–29. doi: 10.3109/0284186x.2012.702921.
- 50.** Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: a meta-analysis of randomized trials. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(2):179–87. doi: 10.1007/s00432-011-1072-3.
- 51.** Сельчук В.Ю., Чистяков С.С., Толокнов Б.О. и др. Железодефицитная анемия: современное состояние проблемы. *Русский медицинский журнал.* 2012;3(1):1–8.
- [Sel'chuk VYu, Chistyakov SS, Toloknov BO, et al. Iron-deficiency anemia: state-of-the-art of the problem. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2012;3(1):1–8. (In Russ)]

