

## ФАРМАКОТЕРАПІЯ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ МІЕЛОПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

©С. В. Сергєєв

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

**РЕЗЮМЕ.** У статті представлений аналіз результатів фармакоterapiї анемічного синдрому у хворих на хронічні мієлопроліферативні захворювання. Виявлено, що анемія є частим клініко-лабораторним синдромом і посилюється при проведенні поліхіміотерапії. Запропоновані на сьогодні засоби корекції є недостатніми і не ліквідують прояви гіпоксичного синдрому в повному обсязі. Розглянуто перспективи корекції анемічного синдрому у хворих на лейкемії. **КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічні мієлопроліферативні захворювання, анемічний синдром, фармакокорекція.

**Вступ.** Фармакоterapia ускладнень хронічних мієлопроліферативних захворювань (ХМПЗ) залишається серйозною та актуальною проблемою сьогодення, не зважаючи на значний прогрес у лікуванні цієї групи патологій. Застосування імаїнібу та інших інгібіторів тирозинкіназ при хронічній мієлоїдній лейкемії (ХМЛ) суттєво покращує прогноз, збільшує тривалість життя пацієнтів до 20–25 років, тим самим відкриваючи нову еру в терапії ХМЛ – «еру імаїнібу» [1]. Прогноз для хворого з ХМЛ став визначатись чутливістю до даного виду терапії і є, у більшості випадків, сприятливим для життя та працездатності. Відповідні зміни у тактиці фармакоterapiї, коли з різною успішністю застосовують талідомід, анагрелід та інші медикаментозні препарати, також зафіксовані і при інших ХМПЗ, а саме: ідіопатичному (первинному) мієлофіброзі (ПМФ), справжній поліцитемії (СП) та есенціальній тромбоцитемії (ЕТ) [2].

Водночас залишається складним питання медикаментозної корекції численних ускладнень, які виникають на фоні перебігу ХМПЗ та при застосуванні цитостатичної терапії, зокрема інфекційних ускладнень та анемії. У сучасних рекомендаціях та настановах [6, 7] їх терапія не деталізована і ґрунтується на емпіричному досвіді лікаря, без врахування індивідуальних особливостей організму пацієнта.

Відомо, що анемічний синдром хворі переносять по різному при різних станах та захворюваннях при тому ж рівні гемоглобіну [3]. Тобто, слабкість при хронічних мієлопроліферативних захворюваннях зустрічається у 89,7 % пацієнтів і є частішим симптомом, ніж нічна пітливість, біль у кістках, гарячка та втрата ваги, і, відповідно, суттєвіше впливає на стан пацієнтів. У більшості пацієнтів слабкість асоційована з анемією, особливо при мієлофіброзі, та суттєво впливає на соціальне та

фізичне функціонування. У 34,5 % пацієнтів слабкість обмежує денну активність, а 11,2 % мали потребу в медичній корекції. Слабкість при інших хворобах також була досить вираженою, але менше асоціювалась з анемією. Автори відзначають слабкість як найважливішу клінічну ознаку, яка впливає на стан хворих на хронічні лейкемії, що вимагає повсякчасного контролю за лабораторними показниками, як при стандартному лікуванні, так і при експериментальних методах лікування.

Виходячи з вищезгаданого, для оцінки ефективності фармакоterapiї ХМПЗ може бути запропоновано поєднане використання клініко-лабораторних даних, що дозволяє точніше вибрати та оцінити лікувальну тактику у конкретного пацієнта. Такий підхід є загальноприйнятим у світовій онкологічній практиці при проведенні хіміотерапії цитостатичними засобами [8, 9, 10].

Метою даної роботи було дослідити ефективність фармакоterapiї супутньої патології – анемічного синдрому у хворих на ХМПЗ.

**Матеріал і методи дослідження.** Для вирішення проблеми було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 212 хворих на ХМПЗ (табл. 1.)

Всі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в гематологічному відділенні ВОКЛ ім. М. І. Пирогова, та отримували лікування згідно з клінічними протоколами надання медичної допомоги хворим зі спеціальності “Гематологія” затверджених МОЗ України ([www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20100630\\_647.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100630_647.html)).

Серед досліджених хворих ми виділили дві групи пацієнтів – з ХМЛ і ПМФ – відповідно, 43 пацієнти з ХМЛ (середній вік – 46 років) та 36 з ПМФ (середній вік – 57 років), у яких на фоні основного захворювання була виявлена анемія й проводилось її лікування (табл. 2). Для корекції

Таблиця 1. Розподіл хворих за нозологією та основними показниками

Нозологія	Загальна кількість	Чоловіки	Жінки	Середній вік	Тривалість захворювання (роки)
ХМЛ	84	46	38	47	5
ПМФ	67	34	33	56	6

анемії у пацієнтів з тяжким ступенем застосовували гемотрансфузії до рівня помірної анемії, у 10 пацієнтів з ПМФ був використаний рекомбінатний еритропоетин в дозуванні 2 000 МО п/к 3 рази на тиждень. Для корекції проявів анемічного синдрому у 15 пацієнтів з кожної групи застосовували триметазидин – у дозі 40 мг 3 рази на добу курсом в середньому 15 діб.

Розподіл за ступенем тяжкості анемії проводили згідно з рекомендаціями ВООЗ (А. И. Воробьев (ред.), 2004) [9]:

Статистичну оцінку отриманих даних проводили в пакеті Excel.

**Результати й обговорення.** На початку лікування розподіл хворих згідно зі ступенем анемії був наступним:

Таблиця 2. Розподіл хворих за ступенем тяжкості анемії на початку лікування

Ступінь анемії \ Патологія	ХМЛ (43)	ПМФ (36)
I	12	7
II	17	19
III	14	10

Хворі протягом комплексного лікування отримували терапію, направлену на корекцію анемічного синдрому – гемотрансфузії, глюкокортикоїди, анаболічні стероїди, але у жодного пацієнта анемія не була ліквідована (табл. 3): Тому можна констатувати, що хоча у більшості пацієнтів досягнуто клініко-лабораторного покращення, повністю негативний вплив гіпоксичного синдрому у жодного пацієнта ліквідувати не вдалось.

Таблиця 3. Динаміка ступеня тяжкості анемії після проведення лікування

Ступінь тяжкості анемії	Патологія	
	ХМЛ (n=43)	ПМФ (n=36)
I	15	8
II	24	23
III	4	3
Всього	43	36

Оцінюючи отримані результати лікування як позитивні у більшості випадків за формальним зменшенням кількості пацієнтів з III ступенем анемії, неможливо не відмітити відсутність повної корекції анемії. Варто зазначити, що загальна кількість анемічних пацієнтів не змінилась. Хворі впродовж лікування отримували терапію, направлену на корекцію анемічного синдрому, але в жодного пацієнта анемія не була ліквідована. Корекція анемії супроводжувалась покращенням якості життя, але цей

показник був нижчим від норми і при легкому ступені анемії.

Аналізуючи отримані дані, відмітимо, що анемія була наявна у всіх пацієнтів і не зникла протягом часу лікування, що вказує на неефективність стандартних підходів в корекції анемічного синдрому. При будь-якому ступені анемії виникає необхідність в корекції рівня гемоглобіну, на що вказують знижені показники у всіх досліджуваних хворих. Відмінності в переносимості анемії при ХМЛ і ПМФ можна пояснити різною тривалістю захворювань, і, можливо, різним їх патогенезом, що потребує подальшого вивчення.

Тобто, індивідуальна корекція анемічного синдрому у всіх випадках при застосуванні стандартної терапії і методів корекції анемії була відсутня. Зменшення анемічного синдрому супроводжувалось поліпшенням стану у кожного пацієнта, але цей показник був нижчим від показників групи контролю і при легкому ступені анемії, який традиційно вважають таким, що не потребує корекції. Таким чином, можна стверджувати, що застосоване цитостатичне лікування може суттєво впливати не тільки на пухлинний клон а й на здорові клітини гемопоєзу, а саме еритропоєзу, посилюючи цитопенічний синдром та анемію.

Наступним етапом наших спостережень було виявити відмінності у динаміці показників анемічного синдрому між пацієнтами з ХМПЗ, яким проводилась корекція анемічного синдрому гемотрансфузіями з групою, де лікування відбувалося за допомогою рекомбінантного еритропоєтину (рЕп) по 2000 МО 3 рази на тиждень. Як видно з таблиці 4, при проведенні порівняльного аналізу серед 46 пацієнтів з ХМПЗ із наявною анемією, яким проводилась корекція гемотрансфузіями та застосуванням рЕп, встановлено відсутність різниці між показниками обох груп. Для пояснення отриманих результатів, можемо припустити, що застосування рЕп в даному випадку виявилось неефективним з кількох загальновідомих причин [8], а саме: неадекватної дози, недоведеності еритропоєтиндефіциту та не виключених дефіцитних станів.

При застосуванні рЕп у хворих з ХМПЗ не було зафіксованого суттєвої відмінності з показниками групи пацієнтів, у яких проводилась корекція гемотрансфузіями. Це може бути пояснено тим, що

Таблиця 4. Динаміка показників на фоні застосування гемотрансфузій та рЕп

Показник	ХМПЗ + рЕп (n=21)		ХМПЗ + гемотрансфузії (n=25)	
	Гемоглобін (г/л)	78±7	82±8	76±6
Побічні реакції	3		5	

доза препарату була неефективна і, можливо, відсутністю еритропоетиндефіциту, що є важливою передумовою ефективності застосування рЕп при всіх анемічних станах [8].

Побічним ефектом у 3 пацієнтів при застосуванні рЕп була короткочасна гіпертензія, яка не змушувала припиняти прийом препарату. При застосуванні гемотрансфузій у 5 пацієнтів виникли посттрансфузійні реакції у вигляді лихоманки, гіпертермії, що вимагало введення глюкокортикоїдів.

Виявлені нами позитивні результати таких методів лікування дозволяють запропонувати відповідну оптимізацію терапії хворих на ХМПЗ при наявності анемічного синдрому. Особливо привабливою в цьому напрямку є можливість застосування препаратів без особливих застережень, характерних для використання гемотрансфузій або рЕп, коли можливі побічні дії можуть викликати ускладнення, які суттєво погіршують якість життя або навіть створюють небезпеку для самого пацієнта. Оцінюючи можливості корекції анемії цими препаратами, завжди треба враховувати співвідношення ризик–користь.

Так, якщо для гемотрансфузій ми вже зазначили можливі побічні ефекти, то для рЕп найбільш суттєвим може бути ризик розвитку червоноклітинної аплазії або алергічних чи анафілактичних реакцій, а також можливість розвитку тромбозу, що є синергічним проявом ХМПЗ.

Враховавши практично однакову частоту зафіксованих ранніх побічних ефектів при застосуванні рЕп (3 з 21) та при застосуванні гемотрансфузій (5 з 25), ми не можемо за цим параметром надати перевагу якомусь з 2 видів корекції анемічного синдрому у хворих з ХМПЗ.

Відсутність динаміки рівня гемоглобіну в обох обстежених групах вказує на недостатню ефек-

тивність корекції анемічного синдрому лише замінними чи стимулювальними засобами, особливо приймаючи до уваги можливі побічні ефекти.

Тому, на наш погляд, може бути перспективним доповнити вищезгадані стандартні методи корекції анемії застосуванням метаболічних препаратів (кораргіну, триметазидину) для адаптації організму пацієнта до гіпоксичного стану.

Запропонований нами метод корекції анемічного синдрому дозволяє уникнути багатьох ускладнень, притаманних застосуванню гемотрансфузій: гемолітичний шок, гемотрансмісивні інфекції, індивідуальна несумісність, ранні та віддалені посттрансфузійні реакції [11], які значно ускладнюють терапію основного захворювання та можуть погіршити стан пацієнта. Корекція гіпоксичного стану запропонованими нами препаратами відкриває новий напрям лікування анемічного синдрому шляхом адаптації метаболізму організму анемічного хворого на ХМПЗ з покращенням показників його життєдіяльності. На сьогодні існують лише одиничні теоретичні розробки щодо використання метаболічних препаратів в якості коректорів загальної гіпоксії [11].

**Висновки.** Застосування поєднаної оцінки клініко-лабораторних даних є показником ефективності фармакотерапії у хворих на ХМПЗ. Анемічний синдром по різному впливає на стан пацієнтів при різних ХМПЗ, більше при ХМЛ, і вимагає індивідуальної корекції. Застосування триметазидину у хворих з анемією на фоні ХМПЗ покращує стан пацієнтів.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним напрямом подальших досліджень є розробка нових методів корекції ускладнень та раціоналізація існуючих з урахуванням оцінки якості життя для лікування хворих з ХМПЗ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon- $\alpha$  treatment / A. Hochhaus, B. Druker, C. Sawyers [et al.] // *Blood*. – 2008. – № 111. – P. 1039–1043.
2. Mesa R. A. Navigating the Evolving Paradigms in the Diagnosis and Treatment of Myeloproliferative Disorders / R.A. Mesa // *Hematology*. – 2007. – № 1. – P. 355–362.
3. Advances in the therapy of chronic idiopathic myelofibrosis / C. Arana-Yi, A. Quintas-Cardama, F. Giles [et al.] // *Oncologist*. – 2006. – №11(8). – P. 929–943.
4. Finazzi G. How I treat patients with polycythemia vera / G. Finazzi, T. Barbui // *Blood*. – 2007. – № 109(12). – P. 5104–5111.
5. Green A. R. The myeloproliferative disorders / A. R. Green // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – № 355. – P. 2452–2466.

6. IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia / S. G. O'Brien, F. Guilhot, R. A. Larson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – № 348(11). – P. 994–1004.
7. Pardanani A. JAK2 inhibitor therapy in myeloproliferative disorders: rationale, preclinical studies and ongoing clinical trials / A. Pardanani // *Leukemia*. – 2008. – №22. – P.23–30.
8. Quality-of-life and health benefits of early treatment of mild anemia: a randomized trial of epoetin alfa in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies / D. J. Straus, M. A. Testa, B. J. Sarokhan [et al.] // *Cancer*. – 2006. – № 107. – P. 1909–1917.
9. Методи фармакоекономічних досліджень, що використовуються в онкології / О. А. Мендрік, Ю. Й. Михайлович, А. В. Гайсенко, О. М. Заліська // *Клінічна онкологія*. – 2011. – № 4 (4). – 4–7.

10. Мендрік О. А. Аналіз факторів, які впливають на витрати на лікування онкологічних захворювань, за результатами систематичного огляду / О. А. Мендрік // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 2. – С. 155–159.

11. Руководство по гематологии / [М. Г. Абрамов, М. Д. Бриллиант, М. И. Бронштейн и др.] ; под ред А. И. Воробьева. – М. : Ньюдиамед. – Т. I – 2002; Т. II – 2003. – 280 с.

## **PHARMACOTHERAPY OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASES**

©**S. V. Serhieyev**

*Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov*

SUMMARY. The paper presents an analysis of the results of pharmacotherapy anemic syndrome in patients with chronic myeloproliferative disease. It was found out that anemia is a common clinical laboratory syndrome in creases during chemotherapy. The proposed today means correction is inadequate and does not fully eliminate the manifestations of hypoxic syndrome. The prospects correction of anemic syndrome in patients with leukemia are considered.

KEY WORDS: chronic myeloproliferative disease, anemic syndrome pharmacocorrection.