Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin
Elmi-Tibbi Şurasının 02 dekabr 2021-ci il tarixli
27 nömrəli qərarı ilə təsdiq edilmişdir

HEMOBLASTOZLAR ZAMANI ANEMİYANIN MÜALİCƏSİ ÜZRƏ KLİNİK PROTOKOL

(2-ci nəşr, yeniləşdirilmiş)

Bakı - 2021

H 42

H 42 Hemoblastozlar zamanı anemyanın müalicəsi üzrə klinik protokol (2-ci nəşr, yeniləşdirilmiş). B., 2021. – 44 səh.

Bu klinik protokol t.f.d. Ceyhun Məmmədovun rəhbərliyi altında tərtib edilmiş və Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi kollegiyasının 29 mart 2010-cu il tarixli 04 saylı qərarı ilə təsdiq edilmiş "Hemoblastozlar zamanı anemyanın müalicəsi üzrə klinik protokol"-un yenilənmiş variantıdır.

Klinik protokolun tərtibçilər heyəti:

Ç.Əsədov – Səhiyyə Nazirliyinin baş hematoloqu
Z. X. Əlimirzəyeva - Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzi, Hematologiya şöbəsinin böyük elmi işçisi, t.ü.f.d., dosent
A. H. Şirinova – Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzinin elmi katibi
S.Qazıyeva – İctimai Səhiyyə və İslahatlar Mərkəzinin Tibbi Keyfiyyət Standartları şöbəsinin həkim-metodisti
A. Məmmədova – İctimai Səhiyyə və İslahatlar Mərkəzinin Telimlerin akkreditasiya sobebesinin mütəxəssisi. Səhiyyə Nazirliyinin Büdcədən kənar Tibbi Xidmət İdarəsi 1ci dərərcəli inspektor

İxtisarların siyahısı:

AİHA – autoimmun hemolitik anemiya
ASCO – Amerika Klinik Onkologiya Cəmiyyəti *(American Society of Clinical Oncology)*
ASH – Amerika Hematologiya Cəmiyyəti *(American Society of Hematology)*
ÇM – çoxsaylı mieloma
DDA – dəmir defisitli anemiya
DDL – damardaxili laxtalanma
DFO - deferoksamin (*deferoxamine*)
DFP - deferipron (*deferiprone*)
DFX - deferasiroks (*deferasirox*)
DNT – dezoksiribonukleid turşusu
EORTC – Xərçəngin müalicə və tədqiqinin Avropa təşkilatı *(European Organization for Research and Treatment of Cancer)*
EPO – eritropoetin
ESA - eritropoez stimuləedici aqentlər
FDA – ABŞ-ın qida və dərman administrasiyası*(Food and Drug Administration, US)*
Hb – hemoqlobin
HK – həyat keyfiyyəti
HLA – insan leykosit antigeni (*human leukocyte antigen)*
HTLV-1 – insan T-limfotropik virusu *(human T-lymphotropic virus)*
XİMF – xronik idiopatik mielofidroz
XLL – xronik limfoleykoz
XML – xronik mieloid leykoz **XMML** – xronik mielomonositar leykoz **XXA** – xronik xəstəliklərdə anemiya **İTP** – immun trombositopeniya **KLL** – kəskin limfoblast leykoz
KML – kəskin mieloblast leykoz
Q-KSF– qranulosit koloniyalarının stimulyasiya faktoru (*granulocyte colony stimulating factor)*
QHL – qeyri Hockin limfoması
QİÇS – Qazanılmış İmmun Çatışmazlığı Sindromu
LDQ – laktatdehidrogenaza
MCH – eritrositdə hemoqlobinin orta miqdarı *(mean corpuscular hemoglobin)*

MCV – eritrositlərin orta həcmi (*mean corpuscular volume)*
MDS – mielodisplastik sindrom
NCCN – Geniş milli xərçəng şəbəkəsi *(National Comprehensive Cancer Network)*
NCI – ABŞ-ın Milli Xərçəng İnstitutu *(National Cancer Institute (US)*
RA – refrakter anemiya
RABA – refrakter anemiya blastların artıqlığı ilə
RABA-t – refrakter anemiya blastların artıqlığı ilə transformasiya olunmuş
RAHS – refrakter anemiya həlqəvi sideroblastlarla
rEPO – rekombinant eritropoetin
ŞNF – şiş nekrozu faktoru
VEGF – damar endotelinin böyümə faktoru *(Vascular endothelial growth factor)*
ÜST – Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı

Protokol hematoloqlar üçün nəzərdə tutulmuşdur.

Pasiyent qrupu: qanın bədxassəli xəstəliklərinə düçar olmuş böyüklər.

Protokolun məqsədləri:

► Hemoblastoz xəstəliyi zamanı anemiyanın diaqnostikasının və müalicəsinin təkmilləşdirilməsi

► Hemoblastozlu xəstələrin həyat keyfiyyətinin yaxşılaşdırılması

ÜMUMİ MÜDDƏALAR

Hemoblastozlar zamanı meydana çıxan anemiya bədxassəli proseslərdə xəstəlik və dərman müalicəsi nəticəsində qan sistemində inkişaf edən mürəkkəb simptomokompleks, sindrom və patoloji vəziyyətdir. Hemoqlobinin səviyyəsinin fizioloji normadan aşağı düşməsi xəstənin həyat keyfiyyətinə, xəstəliyin proqnozuna, gedişinə və spesifik müalicənin effektivliyinə təsir edir.

Anemiya qan sisteminin bədxassəli şişlərinin və/və ya onların müalicəsinin ən çox rast gəlinən fəsadı hesab edilir. Hematoloji praktikada hemoblastozların daha çox aşağıdakı variantları rast gəlinir:

► Kəskin limfoblast leykozu (KLL)
► Kəskin mieloblast (qeyri-limfoblast) leykozu (KML)
► Xroniki limfoid leykozu (XLL)
► Xroniki mieloid leykozu (XML)
► Limfoqranulomatoz
► Qeyri-Hockin limfoması (QHL)
► Mielodisplastik sindrom (MDS)
► Xroniki idiopatik mielofibroz (XİMF)
► Çoxsaylı mieloma (ÇM)

Hemoblastozlu xəstələr arasında aparılmış çoxmərkəzli tədqiqatların nəticələrinə əsasən xəstələrin 48%-də ilkin diaqnostika zamanı anemiya aşkar edilmişdir. Spesifik müalicənin aparılması prosesində bu göstərici 72%-dək artmışdır. Belə ki, limfomalarda diaqnoz qoyulan zaman anemiya 40% xəstələrdə, kimyəvi terapiyanın aparılması zamanı isə 70-74% xəstələrdə aşkar edilmişdir. Çoxsaylı mielomada 73% hallarda anemik sindrom debüt təşkil edir, xəstələrin 44%-də əhəmiyyətli dərəcədə anemiya qeyd edilir.

Risk amilləri

Hemoblastozlar zamanı anemiyanın rastgəlmə tezliyi və ağırlıq dərəcəsi asılıdır:

- ✓ şiş prosesinin növündən
- ✓ mərhələsindən
- ✓ müalicənin xarakterindən (kimyəvi terapiya və ya şüa terapiyası)

Hemoblastozlar zamanı anemiyanın inkişafına gətirən amillərə aid edilir:

- ✓ əvvəlcədən hemoqlobinin (Hb) səviyyəsinin aşağı olması
- ✓ qadın cinsi
- ✓ xəstəliyin spesifik müalicəyə refrakterliyi.

Hemoblastozlar zamanı anemiya çox vaxt prosesin debütündə aşkar edilir.

Hemoblastozlar zamanı anemiyanın səbəbləri və inkişaf mexanizmləri

Onkohematoloji xəstələrdə anemiyanın yüksək rastgəlmə tezliyinin səbəblərdən bəziləri "spesifik" sayılır: şişdən qanaxma, sümük iliyinin şişlə zədələnməsi, şiş xəstəliyinin anemiyası və şiş əleyhinə müalicənin toksik təsirləri. Bir qayda olaraq, xəstədə anemiyanın inkişafına səbəb olan bir neçə faktorun kombinasiyasını aşkar etmək olar. Anemiyanın etiologiyasının müəyyən edilməsinin vacibliyi onun müxtəlif variantlarında aparılan müalicə tədbirlərinin əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənməsi ilə şərtlənir. Beləliklə, hemoblastozlar zamanı anemiyanın inkişafına gətirən səbəblər aşağıdakılardır:

- ✓ eritropoezin depressiyası
- ✓ hemoliz
- ✓ qanaxma
- ✓ hipersplenizm
- ✓ hemopoez kofaktorlarının defisiti
- ✓ xroniki böyrək çatışmazlığı
- ✓ kifayət qədər qidalanmamaq və s.

Bir sözlə, anemiyanın əsas səbəbi şiş prosesi və sümük iliyinin şiş hüceyrələri ilə infiltrasiyası, sitostatik dərman vasitələrinin istifadəsi və dəmirin mənimsənilməsinin pozulması, endogen eritropoetinin

hasilinin azalması (endoEPO) və eritrositlərin formalaşmasında iştirak edən kofaktorların funksional aktivliyinin və hasilinin azalmasıdır.

Patogenez

Hemoblastozlar zamanı anemiyanın patogenezinin əsas hissəsinə şiş hüceyrələri və immun sistemin hüceyrələri arasında qarşılıqlı təsir daxildir

Hemoblastozların müalicəsi nəticəsində meydana çıxan anemik sindromu bir qədər şərti olaraq 2 qrupa bölmək olar: qanyaranmanın boğulması və ağır hemorragik sindrom nəticəsində inkişaf edən anemik sindrom. Aktiv sitostatik terapiya eritropoezin tam dayanmasına gətirib çıxarmır, bununla yanaşı, xəstələrin anemiyalaşmasına təsir göstərən güclü əlavə faktor sayılır.

Hemopoezin bu və ya digər sırasının boğulmasının ağırlığı onun kinetikası ilə müəyyən edilir. Məlumdur ki, neytrofillərin yaşama müddəti daha qısadır (6-8 saat), trombositlərin – 5-7 gün, eritrositlərin – 120 gün. 1-2 polikimyəvi terapiya kursunun aparılması klinik əhəmiyyətli anemiyanın inkişafına səbəb olmur. Lakin yüksək dozalı polikimyəvi terapiya kursunun aparılması, xüsusilə də, xəstəliyin başlanğıcında sümük iliyinin zədələnməsi varsa, orta ağırlıqlı anemiyaya gətirib çıxarır.

Kimyəvi terapiya birbaşa eritroid sırasının sələf hüceyrələrinə toksik təsir göstərməklə anemiyanın inkişafına səbəb olur. Kimyəvi dərman vasitələri eləcə də hemopoezdə mühüm rol oynayan sümük iliyinin mikroəhatəsinə birbaşa toksik təsirə malikdirlər. Bəzi dərman vasitələri bilavasitə böyrək kanalcıqlarına təsir göstərir ki, bu da eritropoetinin hasilinin azalmasına səbəb olur.

Qan sisteminin şiş xəstəlikləri olan xəstələrdə hemoqlobinin səviyyəsi proqnozun mühüm faktoru sayılır. Lakin yadda saxlamaq lazımdır ki, hemoqlobinin enməsinin son nəticəsi olan hipoksiya ciddi əhəmiyyət daşıyır. Məhz hipoksiyanın inkişafı ilə əlaqədar olaraq anemiya şişin böyüməsinə və metastaz verməsinə təsir göstərir.

Hipoksiya damar endoteli böyümə faktorlarının (VEGF) hasilini artırır, bu da şişdə neoangiogenezlə müşayiət olunur və rezistent şiş hüceyrələrin formalaşmasına gətirir. Şişin proqressiv artması və metastazların inkişafı müşahidə olunur. Anemiya xəstələrin yaşamalarının pisləşməsi ilə müşayiət olunur, bu, bir tərəfdən şiş prosesinin proqressivləşməsi, digər tərəfdən isə hemoqlobinin aşağı

səviyyəsində şiş toxumasının oksigenlə təmin olunmasının azalması ilə izah olunur. Hipooksigenləşmiş şiş hüceyrələri kimyəvi terapiyaya qarşı daha rezistent olurlar. Şiş hüceyrələrinin hipoksiyasının artması, şiş prosesinə nəzarətin azalması, hadisəsiz və ümumi yaşama müddəti göstəricilərinin azalması ilə əlaqəlidir.

HEMOBLASTOZLARIN MÜXTƏLİF FORMALARINDA ANEMİYANIN XÜSUSİYYƏTLƏRİ

Kəskin leykozların əksəriyyətinin debütündə anemiyanın inkişaf etməsində əsas rol normal qan yaranmanın bədxassəli hüceyrə klonu tərəfindən boğulması, şiş artımı ilə mexaniki sıxışdırılması, eləcə də hüceyrəarası qarşılıqlı təsirin tənzimlənməsinin pozulması ilə şərtlənən sümük iliyi çatışmazlığına məxsusdur.

1. ***Kəskin promielositar leykoz*** üçün hemoragiyaların, damar daxili hemolizin meydana çıxması ilə ağır damar daxili laxtalanma (DDL) sindromunun inkişafı xarakterikdir. Leykozlu xəstələrin bəzilərinin anemiyalaşmasında dərin trombositopeniya ilə əlaqədar baş verən hemoragik sindrom böyük əhəmiyyət kəsb edir.
2. ***Mielodisplastik sindrom*** (MDS) – anemiyanın uzun müddət aparıcı klinik əlamət olduğu xəstəlikdir. Anemiya bir qayda olaraq normoxrom xarakter daşıyır. Yaşlı şəxslərdə mieloid displaziya B_{12} vitamininin defisiti ilə birgə rast gəlinə bilər.
3. ***Xroniki mieloid leykoz*** (XML) zamanı da anemiya normoxrom xarakter daşıyır, lakin bir qayda olaraq xəstəliyin sonunda – blast krizində inkişaf edir.
4. İmmun hemoliz daha çox ***limfoproliferativ şişlərə*** (xronik limfoleykoz, qeyri-Hockin limfoması) xasdır və çox aydın ifadə oluna bilər.
5. ***Çoxsaylı mieloma*** (ÇM) – 60-70% xəstələrdə ilkin müraciət zamanı bir qayda olaraq normositar, normoxrom anemiya qeyd olunur. Anemiyanın inkişafında bir neçə faktor rol oynayır. Onlardan əsasları: sümük iliyinin mielom hüceyrələri ilə infiltrasiyası, böyrək çatışmazlığı zamanı "uremik" toksinlərin sümük iliyinə toksik təsiri, endogen eritropoetin hasilinin pozulması. Anemiyanın inkişafına eritrositlərin yaşama müddətinin qısalması, hiperözüllük sindromu zamanı qanaxmanın artması dəmir defisitinin əmələ gəlməsinə səbəb olur. Anemiya paraproteinin səviyyəsi yüksək olan xəstələrdə plazmanın həcminin

artması ilə şərtlənən hemodilyusiya nəticəsində dərinləşə bilər.

6. ***Valdentstrem xəstəliyi*** zamanı anemik sindrom ləng inkişaf edir (bəzən bir neçə il ərzində). Onun genezində aparıcı rolu eritropoezin leykemik boğulması, hemoliz (qeyri-tam istilik aqqlütininləri ilə autoimmun hemolitik anemiya 5% hallarda qeydə alınır) oynayır. Valdenstrem xəstəliyi olan pasiyentlərin 25%-də diaqnoz qoyulduğu zaman dəmir defisitli anemiya qeyd olunur. Onun patogenezi kifayət qədər öyrənilməmişdir. Nazik bağırsaqda dəmirin sorulmasının pozulması daha həqiqətə uyğun səbəb sayılır. ÇM-da olduğu kimi anemiya paraproteinin səviyyəsi yüksək olan xəstələrdə plazmanın həcminin artması ilə şərtlənən hemodilyusiya nəticəsində dərinləşə bilər.

AĞIRLIQ DƏRƏCƏSİNƏ GÖRƏ ANEMİYALARIN TƏSNİFATI

Hemoqlobinin səviyyəsindən asılı olaraq anemiyalar ağırlıq dərəcələrinə görə fərqlənirlər. Cədvəl 1-də ağırlıq dərəcəsinə görə anemiyaların təsnifatı verilmişdir.

Cədvəl 1. Hemoqlobinin səviyyəsindən asılı olaraq anemiyanın ağırlıq dərəcəsi

Ağırlıq dərəcəsi	Hb-nin səviyyəsi (q/l)		
	ÜST meyarları	EORTC meyarları	NCI
0 (norma)	≥ 110	> 120	120-160 qadınlar üçün 140-180 kişilər üçün
1 (yüngül)	95-110	100-120	100 – normanın aşağı həddi
2 (orta)	80-94	80-99	80-99
3 (ağır)	65-79	65-79	65-79
4 (həyat üçün təhlükəli)	< 65	< 65	< 65

KLİNİK MƏNZƏRƏ

Anemiya müxtəlif simptomlarla özünü büruzə verir, orqan və toxumalarda hipoksiyanın inkişafı nəticəsində onların funksiyasının pozulması ilə şərtlənir. Bu simptomların ifadə olunma dərəcəsi

anemiyanın dərinliyindən, onun inkişaf tezliyindən, kompensasiya mexanizmlərindən, əsas xəstəlik və yanaşı patologiyadan, ürək- damar və tənəffüs sisteminin fəaliyyətindən, eləcə də pasiyentin fiziki statusundan asılıdır. Xronik anemiya hətta hemoqlobinin səviyyəsinin nisbi yüksək göstəricilərində belə (100 q/l) homeostazda əhəmiyyətli dəyişikliklərə (məsələn, ürəyin artma fraksiyasının artmasına və sol mədəciyin hipertrofiyasına, toxumaların oksigenlə ekstraksiyasının artmasına və metobolik asidoza) və ürək-damar sistemi xəstəliklərinin proqressivləşməsinə (ateroskleroz, ürəyin və digər orqanların işemik xəstəliyi) səbəb olur.

Anemik sindromun klinik əlamətləri yalnız hemoqlobinin səviyyəsindən deyil, onun enmə sürətindən də asılıdır. Gənc xəstələrdə ləng inkişaf edən anemiya uzun müddət, hətta hemoqlobinin səviyyəsinin kifayət qədər və ya kəskin azalmasınadək özünü büruzə verməyə bilər. Eyni zamanda ürək tərəfdən yanaşı patologiyaları olan yaşlı şəxslər hətta hemoqlobinin cüzi, lakin tez dəyişməsini daha pis keçirirlər.

Anemiyanın ən çox rast gəlinən simptomlarından biri xəstələrin həyat keyfiyyətini (HK) xeyli aşağı salan tez yorulmadır (zəiflik). Bu simptom onkohematoloji xəstələrin 75%-də qeyd olunur. Zəifliyin inkişaf riski və ifadə olunma dərəcəsi xəstənin fərdi xüsusiyyətlərindən, şişin xarakterindən, spesifik terapiyanın xarakter və intensivliyindən asılıdır. Bəzən hətta yüngül anemiya xəstələrin HK-nin qeyri-qənaətbəxş olmasına səbəb olur, tez yorulma, əsəbilik, yuxunun pozulması, əhval-ruhiyyənin pisləşməsi ilə özünü büruzə verir. Əmək qabiliyyəti və fiziki aktivlik azalır, diqqətin cəmləşməsinin və seksual fəaliyyətin pozulması qeyd olunur.

DİAQNOSTIKA VƏ DİFFERENSİAL DİAQNOSTİKA

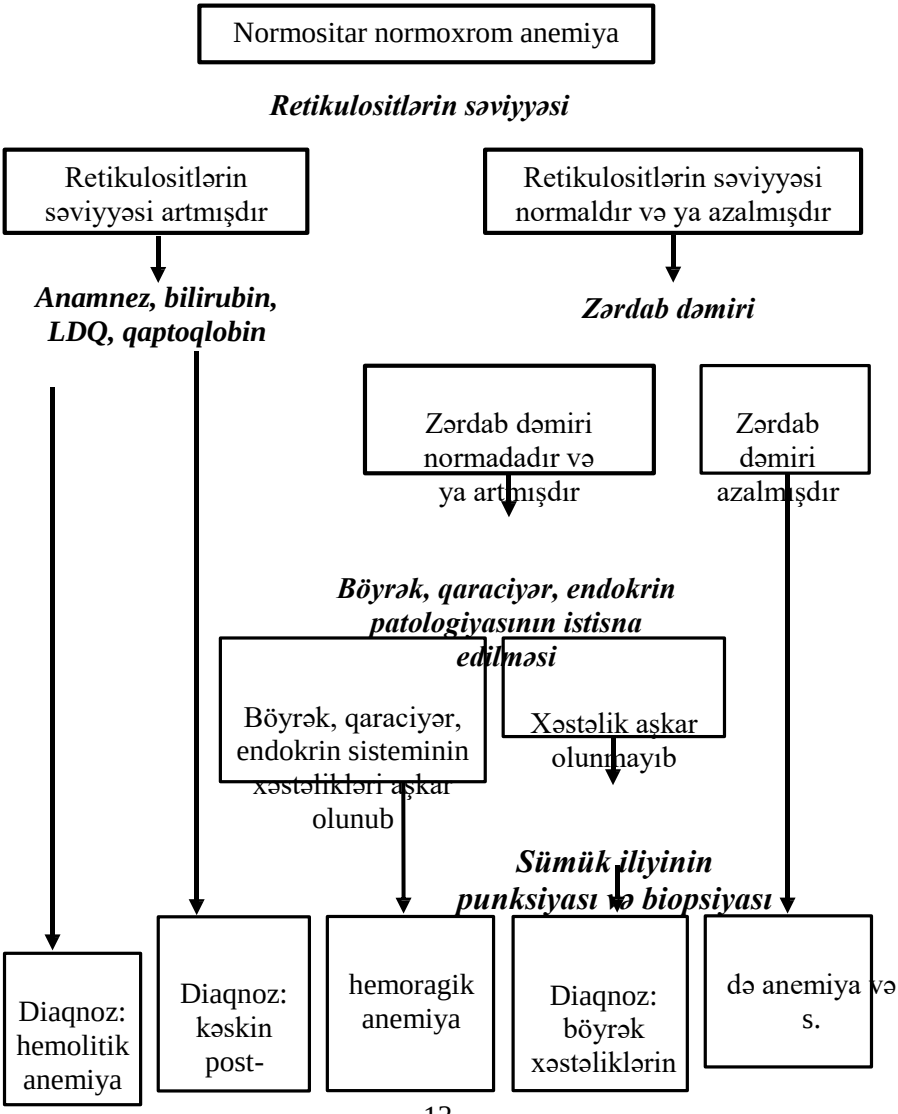
Anemiyanın diaqnostikasını və differensiasiyasını aparmaq üçün eritrositlərin ölçüləri və rənglənməsi səviyyəsinə əsaslanan təsnifatdan istifadə etmək məqsədəuyğundur. Cədvəl 2-də eritrositlərin ölçüləri və rənglənməsi səviyyəsinə əsaslanan təsnifatı verilmişdir.

Cədvəl 2. Eritrositlərin ölçüləri və rənglənməsi səviyyəsinə əsaslanan təsnifat

Mikrositar anemiya (+/- hipoxrom; MCH < 27pq MCV < 80 fl)	**Normositar anemiya MCH = 80-100 pq**		**Makrositar anemiya MCV >100fl**	
			Meqalo-blast	***Qeyrimeqalo-blast***
Əsasında həmişə dəmir defisiti durur (ya ehtiyatların azalması, ya da istifadə edilməsinin pozulması səbəbindən)	İnkişafın patogenetik mexanizmləri		Əsasında qan hüceyrələrində DNT-nin sintezinin pozulması durur, sümük iliyində meqaloblastlar mövcuddur	Qan hüceyrələrin- də DNT-nin sintezinin pozulması durur, sümük iliyində meqaloblast- lar mövcud deyil
	Sümük iliyində eritropoe-tin artması ilə	Sümük iliyində eritropoetin azalması ilə		
1.DDA (xronik dəmir defisitli anemiya) 2.XXA (xroniki xəstəliklərdə anemiya) 3.Talassemiya 4.Digər nadir mikrositar anemiyalar	1.Hemoliz 2.Kəskin qan itirmə	1.Sümük iliyinin özəl xəstəlikləri (leykozlar, mieloma, aplastik anemiya) 2.Eritropoeti-nin sintezinin və ya O_2 tələbatın pozulması (böyrəklərin, qaraciyərin, endokrin vəzlərin xəstəlikləri, xroniki xəstəliklərdə anemiya - XXA)	1.Müxtəlif mənşəli B_{12} və/və ya fol turşusu defisiti 2.DNT-nin sintezini pozan dərman vasitələri və toksinlər	.Alkoqolizm 2.Qaraciyər xəstəlikləri 3.Hipotireoz 4.Ağ ciyərlərin xronik obstruktiv xəstəlikləri 5.MDS (mielodisplas-tik sindrom)

Hemoblastozlarda anemiyanın əsasən normosit/normoxrom olduğunu nəzərə alaraq, aşağıdakı Şəkil 1-də normosit/normoxrom anemiyaların differensial diaqnozunun alqoritmi, Cədvəl 3-də isə differensial əlamətləri göstərilmişdir.

Şəkil 1. **Normositar normoxrom anemiyanın differensial diaqnozunun alqoritmi**



Diaqnoz: aplastik anemiya, leykoz, mieloma və s.	Diaqnoz: XXA və ya DDA (ilkin mərhələ)

Cədvəl 3. **Normosit/normoxrom anemiyaların diferensial əlamətləri**

Göstərici	**Hemolitik anemiya**	**Kəskin posthe-moragik anemiya**	**Böyrək xəstəlik-lərində anemiya və s.**	**Sümük iliyi şişlərində və ya aplaziya-sında anemiya**
Periferik qanın və sümük iliyinin morfologiyasının xüsusiyyətləri				
- retikulositlərin səviyyəsi	↑	↑	N və ya ↓	N və ya ↓
- leykositlərin səviyyəsi	N və ya ↑	N və ya ↑	Müxtəlif	Müxtəlif
- trombositlərin səviyyəsi	N və ya ↓	N və ya ↑		↓
- sümük iliyində qırmızı sıranın genişlənməsi	+	+	+/-	-
- sümük iliyinin aplaziyası və ya şişi				+
Qanın biokimyəvi müayinəsi				
- bilirubin	↑ (əsasən qeyri düz)	N		
- LDQ	↑	N		
- zərdab ferritini	↑	N		
- qaptoqlobin	N və ya ↓	N və ya ↓		

Dalağın böyüməsi	+/-	-	-/+	-/+

HEMOBLASTOZLARDA ANEMİYALARIN MÜALİCƏSİ

Hemoblastozlar zamanı anemiyaların müalicəsinin əsas istiqamətləri:

- ► İlk növbədə, hemoblastozun özünün müalicəsi. Remissiyanın alınmasının kriteriyalarından biri hemoqlobinin səviyyəsinin normallaşmasıdır.
- ► Hemoblastozlar zamanı anemik sindromun eritrosit kütləsi ilə əvəzedici müalicəsi.
- ► Rekombinant eritropoetinin istifadəsi.
- ► DNT-nin sintezinin pozulması (metotreksat, melfalan, purinetol, pirimidinlərin antoqonistləri, hidroksi-sidik cövhəri kimi dərman vasitələrin qəbulu nəticəsində) zamanı ehtiyac olduqda B_{12} vitamini və fol turşusunun istifadəsi.

ERİTROSİT KÜTLƏSİNİN TRANSFUZİYALARI

Keçən əsrin 80-ci illərinədək hemoblastozlar zamanı anemiyaların əsas müalicə üsulu eritrositlərin köçürülməsi olmuşdur. Lakin hemotransfuziya terapiyası çox vaxt posttranfuzion reaksiya və fəsadların inkişafı ilə ağırlaşırdı və bu fəsadların baş vermə dərəcəsinin artması qan transfuziyalarının və eyni vaxtda istifadə olunan digər transfuzion mühitlərin miqdarının artması paralel olaraq baş verirdi. Təkrar transfuziyalar zamanı nadir antigenlərə qarşı sensibilizasiya riski artır və hemolitik reaksiyalar baş verə bilər. Qızdırma, ürəkbulanma, qusma, diareya kimi qeyri-hemolitik tipli reaksiyalar HLA sisteminə görə uyğunsuzluqla şərtlənir. Xəstəliyin gedişi xəstələrin həyatı üçün təhlükəli olan bronxospazm, hipotenziya, angionevrotik ödem, kəskin tənəffüs çatışmazlığı ilə ağırlaşa bilər. Baş verən fəsadların tezliyi, HLA-immunizasiya riski, epidemik şəraitin dəyişməsi və xəstələrin virus hepatitləri və QİÇS-ə (HCV (hepatit C virusu), HBV (hepatit B virusu), İİV (insan imundefisiti virusu)), sitomeqalovirusa, HTLV-1 və s. yoluxma riskinin artması transfuziyalara olan tələblərin sərtləşməsinə gətirmişdir.

Hemoqlobinin səviyyəsinin 80 q/l-dən, eritrositlərin miqdarının $2{,}5x10^{12}$/l-dən aşağı olması onkohematoloji xəstəlikləri olan

şəxslərdə eritrositlərin köçürülməsinə göstəriş hesab edilir. Hemoqlobinin səviyyəsinin 80-90 q/l-dək qalxması anemiyanın klinik əhəmiyyətli əlamətlərinin (təngnəfəslik və taxikardiya) və toxumaların hipoksiyasının aradan qaldırılması üçün kifayətdir.

Dəmir xelator terapiyası

Çoxsaylı hematransfuziyalar zamanı dəmir yüklənməsi baş verdikdə xelator terapiya aparılır. Dəmir xelator terapiyası məsələsinə xəstə 5q dəmir aldıqdan sonra baxılmalıdır (25 vahid eritrosit kütləsi aldıqdan sonra). Cədvəl 4-də Dəmir xelator terapiyasında istifadə olunan 3 molekulun müqayisəsi verilmişdir.

Xelator terapiya aparıldığı zaman müxtəlif ağırlaşmalar baş verə bilər. Cədvəl 5-də xelator terapiya zamanı baş verən ağırlaşmalar və onların idarə edilməsi göstərilmişdir.

Cədvəl 4. DFO, DFP və DFX -nin müqayisəsi

	DFO	**DFP**	**DFX**
Təyin etmə yolu	Subkutan və ya intravenoz	Oral tablet və ya maye	Oral suspenziya
Dəmiri xaricetmə yolu	Sidiklə, nəcislə	Sidiklə	Nəcislə
Plazma yarımparçalanma dövrü	20 dəqiqə	1-3 saat	8-16 saat
Standart dozalanma	40 mq/kq/gün	75-100 mq/kq/gün	20-40 mq/kq/gün
Kardial dəmirqovma qabiliyyəti	Uyğunluq problemi; bütün uyğun xəstələrdə təsirli deyil; davamlı infuziya daha təsirli olur	3 xelatordan ən təsirlisi; ürək çatışmazlığında davamlı infuziya DFO ilə birgə istifadə olunur	Qaraciyər dəmir konsentrasiyasını azaldır və qaraciyər patologiyasını yaxşılaşdırır; 3 illik araşdırmada ürək dəmirini azaltması da görülüb.
Əsas əlavə təsirləri	Yerli reaksiyalar, eşitmə, retina, allergiya,	Qastrointestinal, neytropeniya/ agranulositoz, artralgiya,	Qastrointestinal, dəri səpgiləri, böyrək, qaraciyər

	sümük anomaliyaları, Yersinia infeksiyası	qaraciyər fermentinin artması, sink çatışmazlığı	
Üstünlükləri	36 illik təcrübə	Ürəkdən dəmiri qovmaq üçün ən yaxşısıdır	Gündə bir dəfə tətbiq
Çatışmazlıqları	Təyin etmə yolu, uyğunsuzluq	Birinci ildə həftəlik qan sayımı monitorinqi	Maaliyət

Cədvəl 5. DFP və DFX ilə əlaqədar mənfi təsirlər və onların idarə edilməsi

Əlavə təsirləri	**İdarəedilməsi**
DFP ilə əlaqəli	
Qastrointestinal (ürəkbulanma, qusma, və qarın ağrısı)	Yüngül: Dərmana davam edin və ya dozanı azaldın. Şiddətli olarsa, dərmanı müvəqqəti olaraq dayandırın və aşağı dozada yenidən başlayın. Maye formasını sınayın. Xəstələrin 5% -ində dərmanı qalıcı olaraq dayandırılır.
Neytropeniya (neytrofillər <1.5x10^9/L)	Birinci il üçün həftədə bir dəfə, ikinci və sonrakı illərdə iki həftədə bir dəfə qan sayını izləyin. Dərmanları bir neçə həftə dayandırın. Neytrofillər >1.5x10^9/L təhlükəsiz səviyyədə olarsa, dərman qəbulunu başlayın və davam edin.
Agranulositoz (neytrofillər <0.5x10^9/L)	Dərmanı dayandırın, xəstə febril olduqda venadaxili antibiotiklərlə müalicə edin. Neytropeniya uzun müddət davam edərsə və/və ya febril olarsa Q-KSF verin.
Transaminazlarda artım	Dərmanı dayandırmadan izləməyə davam edin. Fermentlər ümumiyyətlə zamanla normaya düşür. Normanın yuxarı həddindən 2 dəfə artırsa (xəstələrin 1% -i) dərmanı dayandırın.
Artropatiya	Bəzi hallarda dəmirin həddindən artıq yüklənməsi ilə əlaqədardır. Dərmanı müvəqqəti olaraq dayandırın və aşağı

	dozada yenidən başlayın. Xəstələrin 2% -i artropatiya səbəbiylə dərmanı birdəfəlik dayandırılır.
Sink çatışmazlığı	Sink əlavələri verin.
DFX ilə əlaqəli	
Qastrointestinal	
Diareya	Xəstələr 2 günə qədər diareya əleyhinə preparat qəbul etməli və hidratasiya təmin olunmalıdır. DFX -i səhər deyil, axşam qəbul etmək olar. Laktaid (xəstə laktoza dözümsüzdürsə) və ya probiyotiklər (asidofil və ya laktobasil) kimi məhsulları qida rejiminə əlavə edilə bilər.
Abdominal ağrılar	Xəstələr su və ya digər mayeləri qurtumla içməli və ilk bir neçə saat ərzində qatı qidalardan uzaq durmalıdırlar. Narkotik ağrıkəsicilərdən və qeyri steroid iltihab əleyhinə preparatlardan çəkinin. DFX -i səhərdənsə, axşam qəbul etmək daha məqsədəuyğundur.
Ürəkbulanma/qusma	Xəstələr elektrolit məhlulları kimi mayeləri az-az və tez-tez qəbul etməli və hidratasiya təmin olunmalıdır.
Dəri səpgiləri	
Yüngül, orta	Spontan sağalır. DFX dozaya düzəliş edilmədən davam etdirilməlidir.
Ağır	DFX kəsilməli və daha aşağı dozada yenidən tətbiq olunmalıdır. Xəstələr qısa müddət ərzində aşağı dozalı oral steroid qəbul etməlidirlər.
Böyrək problemləri	Serum kreatinin səviyyələri müalicədən əvvəl iki dəfə, sonra hər ay qiymətləndirilməlidir. Xəstələrdə əlavə böyrək risk faktorları varsa, serum kreatinin səviyyələri ilk ay ərzində və ya DFX müalicəsi dəyişdirildikdən sonra hər həftə, sonra aylıq olaraq izlənilməlidir.
Ardıcıl 2 ziyarətdə əvvəlcədən müalicə dəyərlərindən > 33% yuxarı	DFX dozası 10 mq/kq azaldılmalıdır

(digər səbəblərə aid deyil)	
Normanın yuxarı həddini aşaraq proqressiv artır	Klinik fayda potensial risklərdən üstündürsə, DFX kəsilməli, sonra daha aşağı dozada yenidən başlamalı və tədricən doza artırmalıdır.
Pediatriya, ardıcıl 2 ziyarətdə əvvəlcədən müalicə dəyərlərindən > 33% və yaşa uyğun normanın yuxarı həddindən yüksək	DFX dozası 10 mq/kq azaldılmalıdır
Qaraciyər funksiyasında dəyişikliklər (transaminazların artması)	Qaraciyər funksiyası hər ay izlənilməlidir. Serumda transaminaza səviyyələrində hər hansı bir ciddi və ya davamlı yüksəlişdən sonra dozanın dəyişdirilməsi nəzərdən keçirilməlidir. DFX terapiyası, transaminaz səviyyələri başlanğıc vəziyyətinə qayıtdıqdan sonra ehtiyatla yenidən tətbiq oluna bilər.
Eşitmə və görmə dəyişiklikləri	Eşitmə və görmə funksiyalar müalicəyə başlamazdan əvvəl və bundan sonra hər il test edilməlidir

ERİTROPOETİN STİMULYATORLARINDAN İSTİFADƏ (ÜMUMİ TÖVSİYƏLƏR)

XX əsrin 80-ci illərinin axırlarından qeyri-mieloid hemoblastozlu xəstələrdə eritropoetin stimulyatorları (ES) – rekombinant EPO-lardan (rEPO) istifadəyə başlamaqla vəziyyət köklü surətdə dəyişmişdir. Bu gün üçün rEPO-nun 3 növü daha çox yayılmışdır, onların effektivliyi kifayət qədər sübut etmə gücü olan tədqiqatlarla təsdiq edilmişdir – epoetin alfa (epreks), epoetin beta və darbepoetin alfa. Hər 3 EPO klinik effektivliyə malikdirlər. Azərbaycanda daha geniş istifadə edilən epoetin α – epreksdir. rEPO-nun istifadəsinə dair ASH/ASCO 2007 və 2010-cu ilin tövsiyələri **Əlavə 1-də** göstərilmişdir.

Ağır anemiyaların korreksiyası üçün donor eritrositlərinin transfuziyası ənənəvi və effektiv terapiyadır, lakin müasir şəraitdə yaxşı həyat keyfiyyətini təmin edən hemoqlobinin səviyyəsini (bu isə 120 q/l-dir) saxlamaq üçün müntəzəm təkrari transfuziyalar çətin ki,

seçim növü hesab edilir.

Hemoqlobinin lazımi səviyyədə saxlanılmasını təmin edən rekombinant eritropoetinin istifadəsi (əgər posttransfuzion fəsadların müalicəsinə sərf edilən xərcləri nəzərə alsaq) iqtisadi cəhətdən məqsədə uyğundur və eritropoetinləri onkohematoloji xəstələrdə anemiyaların müalicə standartı etməyə imkan vermişdir.

Aşağıda göstərilən EORTC tövsiyələri bədxassəli solid və ya hematoloji törəmələrdən əziyyət çəkən ahıl yaşlı xəstələrə aiddir.

Tövsiyələrə əsasən hər bir anemiya halı hərtərəfli qiymətləndirilməlidir. Rekombinant eritropoetinin təyinindən əvvəl anemiyanın mümkün əlavə təsirləri aşkar edilməli və korreksiya olunmalıdır, bunlardan ən çox rast gəlinənlərə aiddir: dəmirin mütləq defisiti, qanitirmə, qidalanma pozğunluğu və hemoliz.

Kimyəvi terapiya və ya şüa müalicəsi alan onkohematoloji xəstələrdə eritropoetinin istifadəsinə hemoqlobinin səviyyəsi 90-110 q/l olduqda və anemiya simptomları meydana çıxdıqda başlanılmalıdır.

Kimyəvi terapiya və şüa müalicəsi almayan, anemiyası onkohematoloji xəstəliklə şərtlənən xəstələrdə eritropoetinin istifadəsinə hemoqlobinin səviyyəsi 90-110 q/l olduqda və anemiya simptomları meydana çıxdıqda başlanılmalıdır .

Fərdi faktorlara əsaslanaraq (məsələn, kimyəvi terapiyanın növü və intensivliyi, hemoqlobinin baza səviyyəsi), eritropoetinlər xəstələrə hemoqlobinin 90-110 q/l səviyyəsində və anemiya simptomları olmadıqda hemoqlobinin səviyyəsinin düşməsinin qarşısını öncədən almaq məqsədi ilə təyin edilə bilər .

Eritrosit transfuziyalarına ehtiyacı olan xəstələrə eritropoetinlərin yeridilməsi transfuziyalara əlavə olaraq başlanılmalıdır .

Kimyəvi və şüa müalicəsinə başlamazdan əvvəl hemoqlobinin səviyyəsi normal olan xəstələrdə anemiyanın qarşısını almaq məqsədi ilə eritropoetinlərin “profilaktik” istifadəsi məsləhət görülmür .

Eritropoetinlərlə müalicənin müsbət effektləri pasiyentin yaşından asılı deyil .

Hemoqlobinin məqsədə uyğun səviyyəsi 120-130 q/l hesab edilir.

Eritropoetinlərlə müalicənin başlıca məqsədi həyat keyfiyyətinin yüksəlməsi və transfuziyaların zəruriliyinin qarşısının alınmasıdır .

Eritropoetinlərin “sağalmanın və ya müalicəyə cavabın

yaxşılaşması” məqsədi ilə istifadə edilməsi məsləhət görülmür, belə ki, bu effektlərin olması sübut edilməmişdir .

Bədən çəkisinə uyğun olaraq eritropoetinlərin qeyd olunmuş dozalarından istifadə edilməlidir. Hemoqlobinin qalxma səviyyəsi kifayət qədər olmadıqda (4 həftə müddətində 10 q/l) eritropoetinin dozasının artırılması məsələsi fərdi həll edilməlidir .

Hemoqlobinin səviyyəsinin 120-130 q/l-dən aşağı olaraq qalmasına baxmayaraq xəstənin vəziyyəti davamlı yaxşılaşırsa müalicə davam etdirilməlidir.

Hemoqlobinin məqsədəuyğun səviyyəsi əldə edildikdən sonra dərman vasitəsinin ən aşağı effektiv dozası fərdi olaraq seçilir. Adi praktikada eritropoetinin 40 000 BV həftədə bir dəfə istifadə edilməsinə baxmayaraq, belə yeridilmə rejiminin istifadəsinin effektivliyinin sübutları azdır .

Qeyri-mieloid hematoloji bədxassəli xəstəlikləri olan xəstələrdə eritropoetinin 30 000 BV həftədə bir dəfə istifadə edilməsinin effektivliyi tədqiqatlarda kifayət qədər sübut edilmişdir.

rEPO-nun dozasının təyini üzrə ASH/ASCO tövsiyələri Cədvəl 6-da göstərilmişdir.

Cədvəl 6. rEPO-nun dozasının təyini üzrə ASH/ASCO tövsiyələri

Doza və modifikasiya	**Epoetin alfa***		**Darbepoetin alfa**	
İlkin doza †	150 U/kg SC Həftədə 2 dəfə‡	40,000 TV SC həftəlik§	2.25 µq/kg SC həftəlik‡	500 µg SC Q3W§
Dozanın artırılması	Hb <1 q/dL artarsa və 4 həftəlik müalicədən sonra 10 q/dL -nin altında qalarsa dozanı 300 U/kq SC həftədə 2	HgB <1 q/dL artarsa və 4 həftəlik müalicədən sonra 10 q/dL -nin altında qalarsa, dozanı həftəlik 60.000 TV	6 həftəlik müalicədən sonra HgB <1 q/dL artarsa və 10 q/dL -dən aşağı olarsa, dozanı həftədə 4.5 µq/kq -a qədər artırın.	N/A

	dəfəyə qədər artırın.	SC -ə qədər artırın.		
Dozanın reduksiyası	Hb, transfuziyanın qarşısını almaq üçün lazım olan səviyyəyə çatdıqda və ya 2 həftə ərzində Hb> 1 q/dL artdıqda dozanı 25% azaldın.		Hb, transfuziyanın qarşısını almaq üçün lazım olan səviyyəyə çatdıqda və ya 2 həftə ərzində Hb > 1 q/dL artdıqda dozanı 40% azaldın.	
Dozanın saxlanması	Hb, transfuziyanın qarşısını almaq üçün lazım olan səviyyəni aşarsa, Hb transfuzyanın lazım ola biləcəyi səviyyəyə yaxınlaşdıqda, əvvəlki dozanın 25% -i ilə yenidən müalicəyə başlayın.		Hb, transfuziyanın qarşısını almaq üçün lazım olan səviyyəni aşarsa, Hb transfuzyanın lazım ola biləcəyi səviyyəyə yaxınlaşdıqda, əvvəlki dozanın 40% -i ilə yenidən müalicəyə başlayın.	
Müalicənin dayandırılması	Kimyəvi terapiya kursunu bitirdikdən sonra və ya 8 həftəlik müalicədən sonra heç bir cavab olmadıqda (Hb səviyyələri ilə dəyərləndirilir və ya transfuziya ehtiyacı davam edir)		Kimyəvi terapiya kursunu bitirdikdən sonra və ya 8 həftəlik müalicədən sonra heç bir cavab olmadıqda (Hb səviyyələri ilə dəyərləndirilir və ya transfuziya ehtiyacı davam edir)	

Qida və Dərman Administrasiysı məhsul etiketlərinə 8 İyun 2018 tarixində epoetin (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103234s5363s5366lbl.pdf) və darbepoetin (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103951s5374lbl.pdf)) daxil

edilmişdir.
*Epoetin alfa-epbx daxil olmaqla.
† Yalnız Hb <10 q/dL olduqda və minimum iki aylıq planlı kimyəvi terapiya olduqda başlayın. Miyelodisplastik sindromlu xəstələrdə istifadə və doza fərqlidir
‡ Çəkiyə əsaslanan doza.
§ Sabit dozası.
SC- dərialtı inyeksiya (*subcutaneous injection*)

Eritropoetinlərin təsirini proqnozlaşdıra bilən, klinik praktikada rutin istifadə edilən testlər mövcud deyil; müəyyən qədər qiymətli olan, proqnozun yeganə yoxlanılmış faktoru (xüsusilə bədxassəli hematoloji xəstəliklərdə) – zərdab eritropoetininin aşağı səviyyəsidir. Effektivlik mövcud anemiyanın dərəcəsinə münasibətdə qiymətləndirilməlidir .

Onkohematoloji xəstəlikləri olan şəxslərdə qırmızı qan sırasının nisbi aplaziya təhlükəsi eritropoetinlə müalicədən imtinaya səbəb olmamalıdır .

Onkohematoloji xəstəlikləri olan xəstələrdə anemiyanın müalicəsində eritropoetinlərin istifadəsinə dair məlumatlar toplusunun analizi tromboembolik fəsadlar riskinin bir qədər artmasını aşkar edir. Lakin bu, hemoqlobinin yüksək, məqsədəuyğun səviyyəsinin əldə edilməsi ilə əlaqədar ola bilər, başqa sözlə, hematokritin artması zamanı trombozların əmələgəlmə tezliyi artır .

EPO terapiyasının aparılması zamanı əsaslı, bəzən də həlledici sayılan faktor orqanizmdə dəmir ehtiyatlarının vəziyyəti və eritropoez üçün vacib olan bu elementin metabolizmidir. rEPO ilə müalicə fonunda eritropoezin sürətlənməsi hesabına dəmirə olan tələbat artır, bu da onun defisitinə gətirib çıxara bilər. Sümük iliyinin rEPO-ya cavab reaksiyası EPO – həssas hüceyrələrin dəmir təminatından asılıdır. Əgər yeridilən rEPO dozaları yüksəkdirsə və mövcud funksional dəmirə uyğun deyilsə, o zaman bu sümük iliyinin zəif reaksiyasına və dərmanın lazımsız yerə itirilməsinə səbəb olur.

EPO-terapiyasının aparılması zamanı xəstələrdə dəmir çatışmazlığının meydana çıxmasının mümkünlüyünü nəzərə almaq lazımdır. Dəmir çatışmazlığı nisbi, funksional, mütləq və həqiqi ola bilər.

Dəmirin funksional çatışmazlığı – bu elə bir vəziyyətdir ki, orqanizmdə dəmir ehtiyatı normal və ya hətta yüksəkdir, lakin dəmirin

sümük iliyinə çatdırılması eritroid sələf hüceyrələrin ona olan tələbatına qeyri-adekvatdır. Həqiqi çatışmazlıq uzun müddət rEPO-nun yeridilməsi və dəmirin depodan eritron hüceyrələrinə keçməsinin proqressivləşməsi zamanı inkişaf edə bilər. Funksional dəmir defisiti normal dəmir ehtiyatı olan xəstələrdə rEPO-ya eritropoetik reaksiyanın başlanğıc mərhələsində qeyd edilir. Bu mərhələdə zərdab dəmirinin səviyyəsi normal və ya aşağıdır və transferrinin doyması bu vəziyyət üçün qeyri-adekvat aşağıdır. Anemiyalı xəstələrdə rEPO-ya zəif cavabın daha çox rast gəlinən səbəbi dəmirin funksional çatışmazlığıdır. Bununla əlaqədar olaraq, rEPO ilə müalicəyə başlamazdan əvvəl və müalicə dövründə bütün xəstələrdə dəmirin miqdarının yoxlanılması məsləhət görülür.

Ən sadə üsul zərdabda dəmirin tədqiqidir, lakin bəzi hallarda bu göstərici norma daxilində və ya hətta yüksəlmiş olsa da, dəmirin utilizasiyası pozulmuş olur. Gizli dəmir defisitini (funksional) qiymətləndirmək üçün əlavə müayinələrin aparılması vacibdir (ferritinin zərdab konsentrasiyasının və transferrinin doyma əmsalının təyini).

Ferritinin 100 mkq/l-dən və ya transferrinin doyma əmsalı 20%-dən aşağı olduqda dəmirin təyin edilməsi EPO-terapiyasını aparan həkimlər üçün bir qayda olmalıdır.

Əvəzedici terapiya qismində gündə 200-300 mq Fe^{2+} (elementar dəmir) daxilə və ya 100 mq Fe^{3+} həftədə bir dəfə vena daxilinə məsləhət görülür. Lakin göstərilən parametrlər iltihabi reaksiyanın təsirinə məruz qalır, buna görə də, son vaxtlar dəmirin statusunu qiymətləndirmək məqsədi ilə çox zaman ***daha spesifik göstəricilərdən istifadə edilir. Transferrinin həll olan reseptorunun zərdab konsentrasiyası (sTFR), hipoxrom eritrositlərin faizi (>5- 10%), bir eritrositdə Hb orta miqdarı (MCH<28) və retikulositdə Hb konsentrasiyası (<29).*** Hətta bu göstəricilər barədə məlumatlara malik olmaqla belə xronik xəstəliklərlə bağlı anemiyalarda dəmirin həqiqi statusunu həmişə qiymətləndirmək mümkün olmur. Dəmir defisitinin diaqnostikasında qızıl standart kimi qiymətləndirilən daha bir göstəricinin – Berlin lazuru ilə boyanmış sümük iliyi aspiratının müayinəsi təklif olunur.

EPO ilə müalicənin effektivliyinə təsir edən proqnostik faktorlar. EPO-nun istifadəsinin uyğunluğu haqda əsaslandırılmış

qərarların qəbul edilməsi məqsədi ilə müalicənin effektivliyinə təsir edən proqnostik faktorların təyin edilməsi vacibdir.

Əvvəllər EPO-nun qan zərdabında başlanğıc (bazal) konsentrasiyasına böyük diqqət verilirdi. Bu kriteriyanın istifadəsi ona əsaslanmışdır ki, endo EPO çatışmazlığı olan anemiyalı xəstələr rEPO-ya daha yaxşı cavab verməlidirlər, nəinki anemiyalı, lakin adekvat EPO hasili olan xəstələr. Bu fərziyyə bütün tədqiqatçılar tərəfindən təsdiq edilməmişdir və buna görə də, rEPO ilə müalicənin proqnozunun universal üsulu ola bilməmişdir. ASH/ASCO 2010 konsensusuna müvafiq olaraq, endo EPO-nun miqdarının təyini yalnız MDS xəstələrində tələb olunur (effektivliyi əvvəlcədən deməyə imkan verir).

rEPO istifadəsinin effektivliyini proqnozlaşdırmağa imkan verən bir neçə model işlənib hazırlanmışdır. Bu modellərin əsasında iki kriteriya durur: endo EPO-nun səviyyəsinin anemiyanın dərəcəsinə uyğunsuzluğu və rEPO istifadəsinin ilkin mərhələlərində ilk terapevtik effektlərin qiymətləndirilməsi. rEPO-ya adekvat cavab M/Q nisbəti ilə təyin edilir, burada M – qan zərdabında EPO-nun müşahidə olunan səviyyəsi, Q – EPO-nun hipotetik artmış səviyyəsi, hansı ki, anemiyanın bu dərəcəsində güman oluna bilər. Əgər xəstədə M/Q 0,9-dan çoxdursa, çox güman ki, rEPO-nun istifadəsi qeyri- effektiv olacaq, bu da ÇM və QHL xəstələrində böyük çoxmərkəzli tədqiqatlarla sübut edilmişdir. M/Q < 0,9 nisbəti olan 60-80% xəstələrdə rEPO-ya cavab alınmışdır, M/Q > 0,9 nisbətində isə yalnız 10-41% xəstədə cavab qeyd olunmuşdur.

İlkin terapevtik cavabın əlamətlərinin qiymətləndirilməsinə əsaslanan modeldə effektivlik kriteriyası qismində retikulositlərin miqdarının artması istifadə olunur. Əgər müalicədən iki həftə sonra (paralel olaraq kimyəvi terapiya alan xəstələr üçün dörd həftə) xəstədə retikulositlərin sayı 40 000/ml və daha çox artırsa, o zaman yüksək əminliklə rEPO istifadəsinin effektivliyini proqnozlaşdırmaq olar. Əgər birinci 4 həftə ərzində xəstədə Hb-nin səviyyəsinin 10 q/l və daha çox qalxması müşahidə edilirsə, bu əminlik daha çox artır.

rEPO ilə terapiyadan bir-iki həftə sonra qan zərdabında həll olan trasferrinin səviyyəsinin kifayət qədər qalxması proqnozun əlverişli faktoru sayılır. Əgər konkret xəstədə bu proqnostik faktoru EPO-nun ilkin səviyyəsi ilə birgə nəzərə alsaq, proqnozun dəqiqliyi 88%-ə çatır.

Proqnostik faktorların hərtərəfli təhlilinin aparılması zamanı müəyyən edilmişdir ki, Hb>5 q/l və EPO-nun ilkin səviyyəsinin <100 v/ml daxil olduğu kombinə olunmuş göstərici rEPO istifadəsinin effektivliyini ≥95% dəqiqliklə proqnozlaşdırmağa imkan verir.

İki həftə müalicədən sonra zərdab EPO-sunun, ferritin və dəmirin, eləcə də, C reaktiv zülalın artması da sümük iliyinin rEPO- ya müsbət cavab reaksiyası ilə korrelyasiya edir.

Əgər endo EPO-nun miqdarı məlum deyilsə, müalicənin ilkin mərhələsində Hb-nin konsentrasiyasının artması və ferritinin <400 nq/ml ilkin səviyyəsi daxil olan kombinə edilmiş göstəricidən istifadə etmək olar, bu da dəqiq proqnoz verməyə imkan yaradır.

Hipoxrom eritrositlərin miqdarı <5%, retikulositlər >50 000/ml, zərdab ferritininin 100 nq/ml-dən və transferrinin doymasının 20%-dən az olmaması da rEPO terapiya üçün əlverişlidir.

MDS-li xəstələrdə rEPO-ya cavab reaksiyası haqda fikir söyləmək cəhdləri göstərdi ki, proqnostik faktorlar nə yaşa, nə cinsə,

MDS diaqnozunun qoyulduğu və ya hemotransfuziyaların başlandığı vaxta aid deyil. Bu kateqoriyalı xəstələrdə daha qiymətli proqnostik faktor – endo EPO-nun ilkin konsentrasiyasıdır. rEPO-ya cavab reaksiyası qan zərdabında EPO-nun səviyyəsi ≤500 BV/l olduqda daha dəqiqdir. rEPO ilə müalicəyə daha çox cavab verən MDS-li xəstələrin fərqləndirici əlamətləri aşağıdakılardır: döş sümüyü punktatının göstəricilərinə əsasən blastoz <5%, eritroid hüceyrələrinin kifayət qədər həcmi və normal kariotip.

Eritropoetin (EPO)+/–qranulosit koloniyalarının stimulyasiya faktoru (Q-KSF). Bir çox tədqiqatlar aydın göstərdi ki, EPO±Q–KSF hemoqlobinin konsentrasiyasını artıra bilər və MDS xəstələrində eritrositlərin köçürülməsinin tamamilə dayandırılmasına səbəb ola bilər.

Bu tədqiqatlar güman etməyə imkan verirki, RAHS (*RARS*) olan xəstələr EPO+Q-KSF kombinasiyasına daha yaxşı cavab verirlər. RA və ya RABA (*RAEB*) ilə olan xəstələr tək EPO-ya yaxşı cavab verir. Ümumilikdə lazımi qaydada seçilmiş pasiyentlərdə EPO+Q-KSF terapiyanın effektivliyi barədə kifayət qədər sübutlar mövcuddur.Tövsiyə olunurki, simptomatik anemiya mövcud olan RA və RABA olan xəstələrdə (kimyəvi terapiya/kök hüceyrələrinin transplantasiyasına məruz qalmayan), eritrositlərin köçürülməsinə

tələbat yoxdursa və ya bu tələbat aşağıdırsa (ayda 2 vahiddən az) və EPO-nun əsas səviyyəsi 200U/L-dən aşağıdırsa EPO-nun 10000 vahid gündə bir dəfə, altı həftə müddətində yalnız tək şəkildə istifadəsinə baxılmalidir. Cavab verməyənlərə ya Q-KSF (hər gün) istifadəsini əlavə etmək və ya EPO dozasını 2 dəfə artırmaq lazımdır, hər iki yanaşma altı həftə müddətində aparılmalıdır.Q-KSF-nin dozasını leykositləri $6\text{-}10x10^{9}/l$ səviyyəsində saxlamaq üçün hər həftə qaldırmaq lazımdır–75lg-dən150lg, 300lg-dək. Cavab verən xəstələrdə Q-KSF həftədə birdəfəyədək və EPO beş günədək, sonra dörd gün və üç günədək– həftədə azaldılmalıdır,dörd həftəlik fasilələrlə cavabı saxlayacaq aşağı dozaya qədər.

Simptomatik anemiya ilə müşayiət olunan RAHS xəstələr üçün (EPO-nun əsas səviyyəsi <500U/L və ayda 2 vahiddən az transfuziya tələb olunur),EPO və Q-KSF ilə kombinə olunmuş terapiya tövsiyə edilir.

RA/RABA xəstələrdə kompensasiya dövründə EPO-nun dozasının altı həftəyədək artırılması,cavab verməyənlərdə isə daha altı həftə artırmaq tövsiyə edilir.

HEMOBLASTOZLARIN MÜXTƏLİF FORMALARINDA ANEMİYALARIN MÜALİCƏ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

Yuxarıda hemoblastozlar zamanı anemiyaların müalicəsinə dair ümumi tövsiyələr verilmişdir. Aşağıda isə hemoblastozların müxtəlif formalarında meydana çıxan anemiyaların müalicəsindən danışılacaq.

Mieloid leykozlar zamanı anemiyaların müalicəsi. Mieloid şişlər – XML və XİMF zamanı rEPO-nun effektiv istifadəsi haqqında tək-tək işlər mövcuddur. Bu xəstəliklər zamanı inkişaf edən anemiyanın patogenezində əsas faktor şiş hüceyrələri tərəfindən ifraz edilən sitokinlərlə endo EPO və reseptorlarının supressiyasıdır. Belə tədqiqatların sayı azdır, görünür bu da bədxassəli prosesin güman edilən riski ilə bağlıdır.

Mieloid leykozlar zamanı rEPO-nun istifadəsində ilk müsbət nəticələr XX əsrin 90-cı illərinin əvvəllərində alınmışdır. EPO-terapiyanın hemotransfuziyalardan aşkar üstünlüyü sonrakı tədqiqatların nəticələri ilə sübut edilmişdir. Nəticələr göstərdi ki, XİMF zamanı anemiyalı xəstələrin 55%-də rEPO-nun istifadəsi

müsbət cavab almağa imkan verir.

XLL zamanı anemiyanın müalicəsi. XLL zamanı autoimmun sitopeniyaların səviyyəsi ümumi əhalidə olduğundan çoxdur. İstilik autoimmun hemolitik anemiyası (AİHA), immun trombositopeniya (İTP) və parsial qırmızı hüceyrəli aplaziya 4-40%, 1-2% və <1% səviyyəsinə müvafiq baş verir. Bu fəsadlar xüsusilə xəstəliyin yayılmış mərhələsi olan xəstələrdə diaqnoz qoyulan zaman, xəstəliyin gedişi boyu müəyyən edilə bilər.

Bir neçə tədqiqat AİHA ilə purin analoqları ilə müalicə arasında əlaqə olduğunu təsdiq edir. İstilik AİHA aşkar edilən xəstələri idiopatik AİHA-lı xəstələrin müalicəsində istifadə edilən protokollarla müalicə etmək tövsiyə edilir .

Purin analoqları ilə terapiyadan sonra inkişaf edən autoimmun sitopeniyalar çox zaman ciddi olur və ölümlə nəticələnə bilər. Postfludarabin AİHA inkişaf edən xəstələrin böyük əksəriyyətində fludarabinin təkrar qəbulu zamanı hemolizin residiv verməsi qeyd olunmuşdur. Siklosporin A almış az sayda xəstələrdə fludarabinlə təkrar terapiyanın müvəffəqiyyətlə aparılması barədə məlumatlar yer almışdır. Purin analoqları ilə əlaqədar əvvəllər immun sitopeniya
inkişaf etmiş xəstələrə purin analoqları ilə təkrar müalicə məsləhət görülmür .

Purin analoqları ilə müalicə ilə bağlı hemolizsiz, düz antiqlobulin testlərinin müsbət olduğu xəstələrdə AİHA riski məlum deyildir. Hemoliz bütün hallarda baş verməsə də, purin analoqları ehtiyatla, hemoqlobinin səviyyəsinin və düz antiqlobulin testinin müntəzəm nəzarəti ilə istifadə edilməlidir.

Bu yaxınlarda AİHA-lı xəstələrdə rituksimabın effektiv ola biləcəyini güman etməyə imkan verə bilən hallar haqqında məlumatlar dərc edilmişdir.

ÇM zamanı anemiyanın müalicəsi. Diaqnozun qoyulduğu vaxtda xəstələrin 2/3 anemiya qeyd olunur və xəstəliyin proqressivləşən və residivləşən formaları olan pasiyentlərdə daha çox yayılmış olur. Anemiya bir qayda olaraq kimyəvi terapiyaya cavab olduqda yaxşılaşır. Digər faktorlar da diqqətdən kənarda qalmamalıdır (qanaxma, hemoliz, dəmir, vitamin B12 və fol turşusu defisiti).

Paraproteinlərin səviyyəsi yüksək olan xəstələrdə artmış özüllülüyün güclənməsi təhlükəsinə görə eritrositlərin köçürülməsi ehtiyatla təyin edilməlidir.

Adətən ÇM zamanı anemiyalarda eritrosit kütləsi köçürülərdi. Hal-hazırda ÇM zamanı meydana çıxan anemiyalarda rekombinant insan eritropoetininin (EPO - epreks) effektivliyinin sübutları daha çoxdur. Mielomalı xəstələr qanın qeyri-mieloid bədxassəli xəstəliklərinə görə kimyəvi terapiya alan anemiyalı xəstələrdə EPO-nun istifadəsi ilə bağlı aparılan müşahidə tədqiqatlarına daxil edilmişdir. Tədqiqatların nəticələri EPO alan xəstələrdə hemoqlobinin konsentrasiyasının statistik dürüst əhəmiyyətli qalxmasını, eritrosit kütləsi transfuziyalarına tələbatın azalmasını və xəstələrin həyat keyfiyyətinin yaxşılaşmasını göstərmişdir.

Lakin kimyəvi terapiya almayan simptomatik anemiyası olan ÇM xəstələrində EPO-nun istifadəsinin mümkün üstünlükləri barədə nəzarət olunan tədqiqatlar mövcud deyil. Hazırki dövrdə onun istifadəsinə müsbət cavabın etibarlı proqnostik əlamətləri yoxdur. Zərdab EPO-sunun aşağı həqiqi səviyyəsinin müsbət cavab ehtimalını artırması barədə məlumatlar mövcuddur. EPO ilə müalicədən əvvəl ağır anemiya (Hb <90q/l), eritrosit kütləsinin köçürülməsinə yüksək tələbat (əvvəlki 3 ay ərzində 3 vahiddən çox) və trombositlərin aşağı konsentrasiyası ($100x10^9$/l) mənfi proqnostik əlamətlər hesab edilir.

Bu yaxınlarda buraxılmış EPO-nun istifadəsinə dair ASCO⁄ASH- in rəhbər prinsiplərində transfuziyaların nəticələri və hemoqlobinin qalxması üçün sübutlar həyat keyfiyyətinə olanlara nisbətən daha güclü hesab edilir. Onkohematoloji xəstələrdə tövsiyələr ondan ibarətdir ki, EPO-nun istifadəsi məsələsinə baxmazdan əvvəl adi terapiyaya başlamaq və hematoloji cavabı gözləmək lazımdır.

Hazırkı vaxtadək ÇM xəstələrində EPO terapiyasının istifadəsi və eritrositlərin köçürülməsi zamanı fayda və xərclərin müqayisəli analizi bir dəfə belə aparılmamışdır.

Xroniki böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə anemiyanın idarə olunması sahəsində Avropanın müasir təcrübəsinin rəhbər prinsiplərinə əsasən EPO ÇM və xronik böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə anemiyanın müalicəsi üçün göstərişdir.

Tövsiyələr:

- Yeni diaqnoz qoyulmuş ÇM xəstələrində adətən kimyəvi terapiyaya cavab qiymətləndirilməmişdən əvvəl EPO-nun istifadəsi məsələsinə baxılmamalıdır ;
- EPO-nun istifadəsi məsələsinə kimyəvi terapiya alan, anemiya simptomları olan ÇM xəstələrində baxmaq olar. Bu baxış üçün əsasların bir hissəsi kimi zərdabda EPO-nun konsentrasiyası qiymətləndirilməlidir. Zərdabda EPO-nun 200 BV/ml-dən çox olması, eritrositlərin köçürülməsinə yüksək tələbat və trombositlərin aşağı səviyyəsi EPO-ya müsbət cavabın mənfi proqnostik faktorlarıdır;
- Əgər 4-6 həftədən sonra heç bir effekt əlamətləri yoxdursa, EPO-nun dozası 2 dəfə artırılmalıdır ;
- Əgər 6-8 həftədən sonra hemoqlobin 10-20 q/l qalxmayıbsa effekt ehtimalı aşağıdır və EPO-nun istifadəsi dayandırılmalıdır;
- Əgər hemoqlobinin səviyyəsi 120 q/l-dən yuxarı qalxarsa EPO-nun istifadəsi dayandırılmalıdır və ya doza azaldılmalıdır ;
- Kimyəvi terapiya almamış xəstələrdə də EPO-nun istifadəsinə baxıla bilər, lakin simptomatik anemiyalı xəstələrdə ;
- ► EPO ilə müalicə zamanı dəmir mübadilisi yoxlanılmalıdır .

MDS xəstələrində anemiyanın müalicəsi. MDS diaqnozu qoyulan zaman 80% hallarda hemoqlobinin konsentrasiyası 100 q/l-dən aşağı səviyyədə təyin edilir. MDS zamanı anemiya qeyri-effektiv eritropoez nəticəsində meydana çıxır, lakin anemiyanı fəsadlaşdıra bilən digər faktorlar da mövcuddur (məsələn: qidalanma çatışmazlığı, qanaxma, hemoliz və infeksiya).

MDS-in təsnifatı. Periferik qan və sümük iliyinin morfoloji xarakterisitikasına görə MDS-in 5 forması ayrılmışdır (1982-1985-ci illərdə FAB (Fransa, Almaniya, Britaniya) təsnifatına əsasən):

- ► RA (refrakter anemiya);
- ► RAHS (refrakter anemiya həlqəvi sideroblastlarla);
- ► RABA (refrakter anemiya blastların artıqlığı ilə);
- ► XMML (xronik mielomonositar leykoz);
- ► RABA-t (refrakter anemiya blastların artıqlığı ilə transformasiya olunmuş)

RA zamanı xəstələrin qanında anemiya, retikulositopeniya aşkar edilir, orta dərəcəli leyko- və/və ya trombositopeniya mümkündür,

blast hüceyrələri 1%-i keçmir. Mileoqrammada – eritroid sıra hüceyrələrinin artması və dizeritropoez əlamətləri ilə normo- və/və ya hiperhüceyrəli sümük iliyi, nüvə ətrafında həlqəvi yerləşmiş siderin dənəcikli 15%-dən az olmayan miqdarda sideroblastların olması (həlqəvi sideroblastlar) aşkar edilir. Sümük iliyində blastların miqdarı 5%-dən çox deyil.

RAHS – əsas diaqnostik əlamət 15%-dən çox həlqəvi formalı eritroblastların olmasıdır.

RABA – bu qrup xəstələrdə aşkar dizmielopoez əlamətləri ilə iki və ya üç şaxəli sitopeniya qeyd edilir, həlqəvi sideroblastlara da rast gəlinə bilər, bu zaman sümük iliyində blastların miqdarı 5%-dən 20%-dək dəyişə bilər, hemoqrammada onların səviyyəsi 5%-i keçmir.

RABA–t – qanda blastların miqdarı 5%-dən çox olur, sümük iliyi punktatında blastlar 20%-dən 30%-dək təşkil edir, dizmielopoez əlamətləri bütün qanyaranma sıralarında aşkar edilir.

XMML – qanda mütləq monositozla ($1x10^9$/l-dən çox) xarakterizə olunur, çox zaman dizqranulopoez əlamətləri olan yetkin qranulositlərin miqdarının artması ilə müşayiət olunur, blastların miqdarı 5%-i keçmir.

Sümük iliyində dizmielopoez əlamətləri aşkar edilir, eləcə də promonositlər rast gəlinə bilər.

2016-cı ildə ÜST təsnifatına əsasən nomenklaturaya aşağıdakı dəyişikliklər əlavə edilmişdir:

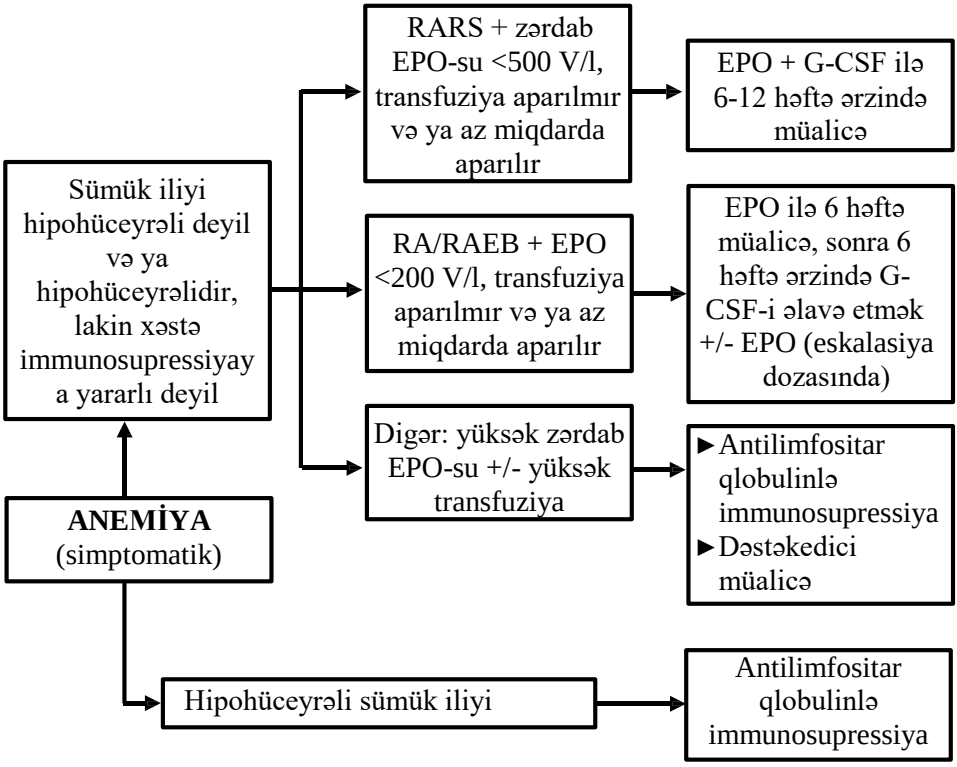
- ✓ Sümük iliyində blast hüceyrələri 20%-dən çox olduqda kəskin mieloid leykoz diaqnozu qoyulur.
- ✓ Xromosomların 5q-anomaliyası ilə birgə 2-dən çox hemopoez sırasında dizplaziya olduqda MDS-in sərbəst bir forması ayırd edilir (izolə edilmiş del (5q) ilə assosiasiya olunmuş MDS).
- ✓ Blast hüceyrələrinin miqdarından asılı olaraq RABA yarım variantlara bölünür: 5-9%-lə (RABA 1) və ya 10-19% və ya Auer cisimcikləri ilə (RABA 2).
- ✓ XMML mielodisplastik/mieloproliferativ xəstəliklər kateqoriyasına aid edilir.

Mielodisplastik sindromların yeni ÜST təsnifatı hələ bir çox ölkələrdə, o cümlədən Azərbaycanda öz istifadəsini tapmamışdır.

MDS xəstələrində xronik anemiya az hallarda xəstələrin həyatı üçün təhlükə yaradır, lakin xəstəliyin əhəmiyyətli şəkildə

dərinləşməsinə gətirə bilər, deməli həyat keyfiyyətinin qalxmasında mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Şəkil 2-də MDS-in müxtəlif formaları zamanı anemiyaların müalicə alqoritmi verilmişdir.

Şəkil 2. **MDS-də simptomatik anemiyanın müalicəsi üzrə alqoritm**



Əlavə 1.

rEPO-nun istifadəsinə dair ASH/ASCO 2007 və 2010-cu ilin tövsiyələri

Tövsiyələrin kateqoriyaları	2007-ci il tövsiyələri	2010-cu il tövsiyələri
I. Ümumi tövsiyələr	rEPO-nun istifadəsinə başlamazdan əvvəl anemiyanın səbəblərini aydınlaşdırmaq – anamnezi öyrənmək, xəstənin fiziki vəziyyətini qiymətləndirmək və nə kimyəvi terapiya, nə şiş prosesi ilə əlaqədar olmayan anemiyanın səbəbini aydınlaşdırmaq məqsədi ilə müayinələrin aparılması vacibdir. Müayinələrin minimal siyahısı: qan yaxmalarının (bəzi hallarda sümük iliyinin), dəmir mübadiləsinin, B_{12} və folatların səviyyəsinin müayinəsi, qanaxma mənbəyinin və böyrək çatışmazlığı əlamətlərinin aşkar edilməsi, XLL və QHL zamanı autoimmun xəstəlikləri inkar etmək məqsədi ilə Kumbs sınağı aparılır. MDS-li xəstələrdə endo EPO-nun miqdarı cavabın proqnostik parametri ola bilər. Tromboembolik hallar olan yüksək riskli xəstələrdə ESA-ların istifadəsi	ESA -nın istifadəsi ilə bağlı hər hansı bir qərar verilməzdən əvvəl, kimyəvi terapiya və ya əsas hematopoetik bədxassəli xəstəliklərdən başqa anemiyanın alternativ səbəblərini müəyyən etmək üçün müvafiq anamnez, fiziki müayinə və diaqnostik testlərin aparılması tövsiyə olunur.
		Ən azından bura aşağıdakılar daxildir: hərtərəfli dərman qəbulu anamnezi; periferik qan yaxması (və bəzi hallarda sümük iliyi müayinəsi); göstəriş olan hallarda, dəmir, fol turşusu və ya B_{12} vitamini çatışmazlığı üçün analizlər; və retikulositlərin sayının, gizli qan itkisinin və böyrək çatışmazlığının qiymətləndirilməsi.
		Buraya aşağıdakılar da daxil ola bilər: XLL, QHL və ya autoimmun xəstəlik tarixi olan

	məhdudlaşdırılmalıdır. Bu haqda Tövsiyə 4-də geniş izahat verilmişdir.	xəstələr üçün Coombs testi; və miyelodisplastik sindromlu xəstələr üçün endogen eritropoetin səviyyələrinin qiymətləndirilməsi.
		Görünən tromboemboliya risklərini (bax IV Tövsiyə), ölüm ehtimalını və ESA -nın istifadəsinin minimuma endirilməsini, xüsusən də bədxassəli xəstəliyi radikal müalicə olunan xəstələrdə xüsusilə nəzərə almaq lazımdır.
		Xüsusi Qeyd: *FDA etiketi, yenilənmiş ədəbiyyatda və müzakirədə təsvir edildiyi kimi, palliativ niyyətli müalicə alan xəstələrdə ESA -nın istifadəsinə dair göstərişləri məhdudlaşdırsa da: Zərərlə fayda müqayisəsi, heç bir araşdırma, kimyəvi terapiya ilə müəyyən edilmiş alt qruplar üzrə ESA müalicəsinin nəticəsini qiymətləndirməmişdir. Bir çox hallarda müalicənin məqsədinin müəyyən edilməsi klinik mülahizəni tələb edir.*

II. Epoetin və Darbepoetinin müqayisəli effektivliyinə xüsusi şərh	Kimyəvi terapiya ilə əlaqədar anemiyası, identik göstərişləri və fəsadları olan xəstələrdə epoetin və darbepoetinin effektivliyinin müqayisəsinin sübutlu müşahidələrinə əsaslanaraq FDA (*Food and Drug Administration*) onların ekvivalent effektivlik və oxşar toksiklik profili olan dərman vasitələri kimi istifadəsinə razılıq vermişdir	**2007 -ci ildən dəyişmədi**
IIIa. Kimyəvi terapiya ilə əlaqədar baş verən anemiya: ESA Terapiyasına başlamaq üçün göstəriş.	Kimyəvi terapiya ilə əlaqəli anemiya zamanı Hb konsentrasiyasını artırmaq və transfuziyanı azaltmaq və **Hb ≤10 q/dL** olan xəstələr üçün epoetin və ya darbepoetinin istifadəsi tövsiyə olunur. Anemiyanın şiddətindən və ya klinik vəziyyətdən asılı olaraq eritrosit köçürülməsi də seçilə bilər.	Kimyəvi terapiya ilə əlaqəli anemiya zamanı transfuziyanı azaltmaq üçün **Hb < 10 q / dL**-dən aşağı düşmüş xəstələr üçün epoetin və ya darbepoetinin istifadəsi tövsiyə olunur. Anemiyanın şiddətindən və ya klinik vəziyyətdən asılı olaraq eritrosit köçürülməsi də seçilə bilər.
IIIb. Kimyəvi terapiya ilə əlaqədar baş verən anemiyada göstərici 12 q/dl ≥ Hb ≥100 q/l olan zaman rEPO ilə müalicə.	Hb səviyyəsi aşağı düşən, lakin daha az şiddətli anemiyası olan xəstələr üçün (Hb <12 q/dL olan, lakin heç vaxt Hb 10 q/dL səviyyəsinə enməmiş olanlar üçün) dərhal epoetin və ya darbepoetin istifadə etmək və ya Hb səviyyəsinin 10 q/dL -ə	Anemiya və hemoglobin səviyyəsi 100 ilə 120 q / L arasında olan xəstələrdə ESA müalicəsinin başlanmasının optimal səviyyəsi mövcud məlumatlardan dəqiq müəyyən edilə bilməz. Bu vəziyyətdə, ESA müalicəsinin başlanıb -

	yaxın azalmasını gözləmək klinik vəziyətlə müəyyən edilməlidir (ürək -ağciyər çatmazlığı olan yaşlı xəstər, simptomatik stenokardiya xəstələri və ya əmək qabiliyyəti əhəmiyyətli dərəcədə aşağı olanlar) Eritrosit transfuziyası, klinik vəziyyət tələb edərsə aparıla bilər.	başlamayacağı klinik mülahizə, ESA -nın riskləri və faydaları və xəstənin üstünlükləri nəzərə alınmaqla təyin olunmalıdır (bax: Tövsiyələr I və IV). Qırmızı qan hüceyrələrinin köçürülməsi klinik cəhətdən zəmanət verildikdə seçilə bilər.
IV. Tromboemboliya riski	Klinisistlər, epoetin və ya darbepoetin təyin olunan xəstələrdə tromboemboliya risklərini diqqətlə ölçməlidirlər. Randomizə edilmiş klinik tədqiqatlar və mövcud randomizə edilmiş klinik tədqiqatların sistematik təhlili, epoetin və ya darbepoetin alan xəstələrdə tromboemboliya riskinin artdığını göstərir. Bu tədqiqatlarda tromboemboliya üçün xüsusi risk faktorları müəyyən edilməmişdir; bu səbəbdən klinisistlər bu preparatların istifadəsini düşünərkən ehtiyatlı olmalı və kliniki mülahizədən istifadə etməlidirlər. Tromboemboliya halları üçün müəyyən edilmiş ümumi risk faktorlarına əvvəlki tromboz	**2007 -ci ildən dəyişmədi** *Bəzi xəstəliklər və müalicə rejimləri də venoz tromboemboliya riski ilə əlaqələndirilir.*

	anamnezi, əməliyyat və uzun müddət immobilizasiya və ya məhdud fəaliyyət daxildir. Talidomid və ya lenalidomid və doksorubisin və ya kortikosteroidlərlə müalicə olunan bir çox mielomalı xəstələr xüsusilə yüksək risk altındadır. Bu riski tənzimləmək üçün antikoagulyantların və ya aspirinin eyni vaxtda istifadəsi ilə bağlı heç bir məlumat yoxdur.	
V. Başlanğıc doza və onun modifikasiyası	FDA tərəfindən təsdiqlənmiş epoetinin başlanğıc dozası həftədə üç dəfə 150 U/kq və ya subkutan olaraq həftədə 40.000 U təşkil edir. FDA tərəfindən təsdiqlənmiş darbepoetinin başlanğıc dozası həftədə 2.25 μq/kq və ya hər 3 həftədə 500 mkq dərialtıdır. Dozanın artırılması FDA tərəfindən təsdiqlənmiş cədvələ uyğun olmalıdır (Cədvəl 2). Alternativ dozaların effektivliyi eynidir.	ESA-nın başlanğıc və ***modifikasiya*** dozalarının FDA təlimatlarına uyğun olması tövsiyə olunur: FDA tərəfindən təsdiqlənmiş epoetinin başlanğıc dozası həftədə üç dəfə 150 U/kq və ya subkutan olaraq həftədə 40.000 U; FDA tərəfindən təsdiqlənmiş darbepoetinin başlanğıc dozası həftədə 2.25 μq/kq və ya hər 3 həftədə 500 mkq dərialtıdır; dozanın dəyişdirilməsi Cədvəl 2 -də göstərildiyi kimi FDA tövsiyələrinə uyğun olmalıdır; kimyəvi terapiya bitdikdə ESA müalicəsini dayandırın.

		Alternativ başlanğıc dozalar, doza sxemləri və ya dozanın dəyişdirilməsi sxemləri ilə effektivliyin artmasını və ya təhlükəsizliyi dəstəkləyən sübutlar yoxdur.
VI. Cavab olmayan hallarda müalicənin dayandırılması	6-8 həftədən sonra cavab olmadıqda (Hb<10-20 q/l qalxması və ya hemotransfuziyalardan asılılığın qalması) müalicənin davam etdirilməsi əlverişsizdir, müalicə dayandırılmalıdır. Cavab verməyən xəstələr şiş proqresiyasını, dəmir defisitini və anemiyanın digər səbəblərini aşkar etmək məqsədi ilə müayinə olunmalıdırlar.	**2007 -ci ildən dəyişmədi**

VII. Hemoqlobinin məqsədə uyğun səviyyəsi	Hb-nin səviyyəsi 120 q/l-dək qalxmalıdır (və ya buna yaxınlaşmalıdır), daha sonra rEPO-nun dozasının titrlənməsinə, sonra isə saxlayıcı müalicəyə başlanılmalıdır. Əgər 2 həftə ərzində Hb>10 q/l qalxarsa və ya bu müddət ərzində Hb>110 q/l-ə çatarsa, dozanın reduksiya edilməsi məsləhət görülür. Venoz trombemboliya riski də dozanın reduksiyası üçün əsas sayılır.	Hb, transfuziyaların qarşısını almaq üçün lazım olan ən aşağı konsentrasiyaya qədər artırıla bilər. BUxəstəyə və vəziyyətə görə dəyişə bilər. Məhdudlaşdırma bəyanatı: Mövcud ədəbiyyatdan optimal Hb konsentrasiyası qəti şəkildə müəyyən edilə bilməz. ESA dozasının azaldılması üçün dəyişiklik, ESA riskini nəzərə alaraq, Hb, transfuziyanın qarşısını almaq üçün yetərli səviyyəyə çatdıqda və ya ESA-nın həddindən artıq təsirini aradan qaldırmaq üçün hər 2 həftədə 1 q/dL-dən çox qalxdıqda aparıla bilər (bax V Tövsiyə). Xüsusi doza azaltma tövsiyələri Cədvəl 2-də verilmişdir.
VIII. Dəmirin monitorinqi və onun defisitinin aradan götürülməsi	Dəmirin, ümumi dəmir bağlama qabiliyyətinin, transferrin saturasiyasının və ya ferritin səviyyəsinin başlanğıcda və dövri monitorinqi və göstəriş olan zaman dəmirlə müalicənin başlanması, epoetinə olan ehtiyacı məhdudlaşdırmaq, xəstələr üçün simptomatik yaxşılaşmanı maksimum	**2007 -ci ildən dəyişmədi**

	dərəcədə artırmaq və epoetinə adekvat cavab verməməyin səbəbini təyin etmək baxımından dəyərli ola bilər. Bu cür monitorinq üçün optimal vaxt, dövrilik və ya test rejimini müəyyən etmək üçün yetərli məlumat yoxdur.	
IX. Kimyəvi terapiya almayan zaman xəstələrdə anemiya	Aşağı riskli miyelodisplaziya ilə əlaqəli anemiyalı xəstələrdə epoetin və ya darbepoetinin istifadəsini dəstəkləyən sübutlar mövcuddur. Mieloma, qeyri-Hockin limfoması və ya xroniki limfoleykoz olan və kimyəvi müalicə almayan anemiyalı xəstələrdə ESA-ların istifadəsini dəstəkləyən yüksək keyfiyyətli tədqiqatlar nəşr edilməyib. 2007 -ci ilin mart ayında FDA -ya təqdim edilən 20010103 tədqiqatından əldə edilən ilkin məlumatların təhlili, solid və ya miyeloid olmayan hematoloji bədxassəli xəstəlikləri olan kimyəvi müalicə almayan xəstələrdə bədxassəli xəstəlik və ya xərçəng anemiyasını müalicə etmək üçün ESA -nın istifadəsinin əleyhinədir. Bu tövsiyə, 2007 -ci ilin mart ayında	Miyelosupressiv kimyəvi müalicə qəbul etməyən xəstələrdə bədxassəli xəstəliklərlə əlaqədar anemiyanın müalicəsində ESA -ların istifadə edilməməsi tövsiyə olunur. Aşağı riskli miyelodisplastik sindromu olan xəstələrdə transfuziyaların qarşısını almaq üçün ESA -ların istifadəsi bu tövsiyədə istisnasıdır.

	həm epoetin alfa, həm də darbepoetin üçün resept məlumatlarına əlavə edilmiş qara qutu xəbərdarlığına bu şəkildə əlavə edilmişdir: "ESA -ların istifadəsi, kimyəvi və radiasiya müalicəsi almayan aktiv bədxassəli xəstəliyi olan xəstələrdə Hb səviyyəsini 12 q/dL-ə qaldırmaq üçün təyin edildikdə ölüm riskini artırdı". ESA-lar bu populyasiyada göstəriş deyil.	
X. Qeyri-mieloid şişləri olan, kimyəvi terapiya alan xəstələrdə anemiyanın müalicəsi	ÇM, QHL, XLL-nin müalicəsinə kimyəvi terapiya (heç olmasa, 2-4 dövr aparılmalıdır) və/və ya kortikosteroidlərlə başlamaq, şişin reduksiyasına nail olmaq və epoetini düşünməzdən əvvəl yalnız şişlərin azalması ilə əldə edilən hematoloji nəticələri müşahidə etmək tövsiyə olunur. Kimyəvi terapiyadan sonra Hb-də artım müşahidə edilmirsə, kimyəvi terapiya ilə əlaqədar anemiya yaşayan mielomalı, qeyri-Hockin limfoma və ya xroniki limfoleykoz olan xəstələr üçün epoetin və ya darbepoetinlə müalicə əvvəllər göstərilən tövsiyələrə riayət etməklə aparılmalıdır. Epoetin və	**2007 -ci ildən dəyişmədi** ***Xüsusi Qeyd:*** *FDA etiketi, yenilənmiş ədəbiyyatda və müzakirədə təsvir edildiyi kimi, palliativ niyyətli müalicə alan xəstələrdə ESA -nın istifadəsinə dair göstərişləri məhdudlaşdırsa da: Zərərlə fayda müqayisəsi, heç bir araşdırma, kimyəvi terapiya ilə müəyyən edilmiş alt qruplar üzrə ESA müalicəsinin nəticəsini qiymətləndirməmişdir. Çoxsaylı mieloma və xroniki limfoleykoz olan xəstələr tez-tez birinci və ya sonrakı müalicəyə*

	ya darbepoetinin kimyəvi preparatlarla eyni vaxtda və tromboemboliya riskinin artdığı xəstəliklərdə istifadə edilməsinə xüsusi diqqət yetirilməlidir. (IV Tövsiyəyə baxın.) Qan köçürülməsi də müalicəvi seçimdir.	*cavab versələr də, bu bədxassəli xəstəliklər əksər xəstələrdə təkrarlanır, ona görə də, müalicə məqsədinin müəyyən edilməsi fərdi xəstənin vəziyyətinin klinik mülahizəsini tələb edir*.

Ədəbiyyat:

1. Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. Julia Bohlius, MD, MScPH; Kari Bohlke, ScD; Roberto Castelli, MD, PhD; University of Bern, Bern, Switzerland, American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA, University of Milan, Milan, Italy. Journal of Clinical Oncology, may 10 2021
2. How I treat transfusional iron overload A. Victor Hoffbrand, Ali Taher and Maria Domenica Cappellini Department of Haematology, University College London and Royal Free Hospital, London, United Kingdom; Department of Medicine, American University of Beirut, Beirut, Lebanon; and Department of Internal Medicine, Polyclinico Ca Granda Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Foundation, University of Milan, Milan, Italy. Blood, 1;120(18):3657-69. doi: 10.1182/blood-2012-05-370098. Epub 2012 Aug 23.
3. Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. Am J Hematol. 2014 Feb; 89(2):203–12.
4. Rodgers GM. A perspective on the evolution of management of cancer- and chemotherapy-induced anemia. J Natl Compr Canc Netw. 2012 Apr;10(4):434–7
5. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018 Oct; 29 Suppl 4:iv96–110.
6. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al; American Society of Hematology and the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update Committee. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. Blood. 2010 Nov 18;116(20):4045–59.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cancer- and Chemotherapy-induced Anemia (v.2.2011) May 2012 Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN 10(5):628-

653.Authors:G.M. Rodgers III, P.S. Becker,Morey Blinder
8. Bohlius, J., et al., Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2006. **3**: p. CD003407.
9. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. Eur J Cancer. 2004; 40:2201-16.
10. Cazzola M, Beguin Y, Kloczko J et al. B. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. Br J Haematol. 2003; 122:386-93.
11. Dammacco F, Castoldi G, Roedjer S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. Br J Haematol. 2001; 113:172-9.
12. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. Eur J Cancer. 2007 Jan; 43(2):258-70.
13. INT-3. Study of epoetin supportive care in multiple myeloma.
14. Reported in Food and Drug Administration Oncologic Drugs Advisory Committee May 4, 2004 Meeting Briefing Information (available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4037b2.htm) and Slides (available at http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/slides/4037s2.htm). Online sources last accessed July 26, 2005.
15. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology-v. 2.2006. Cancer- and treatment-related anemia. [monograph on the Internet]. 2006 [cited 2006 Mar 2] Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf.
16. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Practice Guidelines in Oncology: Cancer- and Treatment-Related Anemia. Available online at www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf. Last accessed January 25, 2006.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraisal consultation document – erythropoietin for anaemia induced by cancer treatment [monograph on the Internet]. 2005 [cited 2006

Mar 2]. Available from: http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=263492.
18. Osterborg A, Brandberg Y, Hedenus M. Impact of epoetin-β on survival of patients with lymphoproliferative malignancies: long-term follow up of a large randomized study. Br J Haematol. 2005; 12:206-9.
19. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL et al. American Society of Hematology /American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin. Blood, 1 January 2008, Vol. 111, No. 1, pp. 25-41
20. Shehata N. et al., Treatment for anemia with erythropoietic agents in patients with non-myeloid hematologic malignancies: A clinical practice guideline (http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc6-12f.pdf). 2007, Cancer Care Ontario - Program in Evidence-based Care.