

Применение эритропоэтинов в онкоурологической практике

И.Г. Русаков, А.С. Калпинский

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

USE OF ERYTHROPOIETINS IN ONCOUROLOGICAL CARE

I.G. Rusakov, A.S. Kalpinsky

P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute

Treatment of complications due to both early and end-stage urological cancers and those resulting from chemo- or radiotherapy is currently a topical problem.

Anemia in cancer patients is a complex syndrome that is caused by the disease and may be treatment induced with the blood level of hemoglobin being below the normal physiological range (< 12 g/dl).

A great number of causes of anemia are known in urologic cancer patients. These include chemotherapy for disseminated cancer of the testicle, urinary bladder, and prostate; radiotherapy for prostate cancer; concomitant chronic renal failure in renal cancer; metastatic bone marrow involvement in prostate, renal and urinary bladder cancers; hemorrhages in bladder tumors; profuse bleedings from the bladder and rectum in radiation-induced cystitis and proctitis. A reduction in the level of hemoglobin below the normal physiological range affects not only prognosis and quality of life, but also the course of the disease and the efficiency of specific treatment. Detection of anemia in urological cancer patients and its treatment are required to improve the quality of life and the indices of specific treatment.

In a malignant process, anemia is generally chronic and frequent blood transfusions substantially increase the risk for adverse reactions (transmission of viral infections, allergic and immunological reactions). The use of recombinant human erythropoietin is an alternative approach that has been recently widely used to correct and prevent anemia in cancer patients.

In the past 10 years, numerous prospective and retrospective studies dealing with the treatment of cancer-induced and postcytostatic anemia in patients with solid tumors and lymphoproliferative diseases. They have demonstrated the efficacy of erythropoietin alpha (Eprex®) that considerably increases blood hemoglobin levels and improves life quality indices.

Анемия — хорошо известное осложнение злокачественного заболевания и его лечения. Частота анемии у больных с онкологической патологией колеблется в зависимости от типа опухоли и характера лечения. 50—60% пациентов с солидными злокачественными опухолями (раком легких, мочеполовой сферы, органов женской репродуктивной системы) в течение болезни нуждаются в гемотрансфузии, а легкая и умеренная анемия встречается у них еще чаще [1].

К основным причинам возникновения анемии у онкологических больных относят:

при наличии злокачественного процесса — анемию хронического заболевания, кровотечение, гемолиз, инфильтрацию опухолью костного мозга, метаболические нарушения;

при проведении противоопухолевого лечения — миелосупрессивную химиотерапию, обширную лучевую терапию, хирургическое лечение [2, 3].

Раковая анемия — патологическое состояние организма, развившееся в результате онкологического заболевания; при этом регистрируется снижение уровня гемоглобина крови ниже физиологической нормы. Помимо таких видимых причин, как кровотечение, гемолиз, поражение костного мозга, гиперспленизм и дефицит кофакторов гемопоэза, в основе анемии при злокачественных опухолях ле-

жит патологический процесс, аналогичный наблюдаемому при ревматоидном артрите и ряде хронических инфекций — синдром анемии хронического заболевания [4]. Этот синдром развивается в результате активации опухолевым процессом иммунной системы и воспалительных реакций, что приводит к увеличению концентрации фактора некроза опухоли, интерферона- γ и интерлейкина-1 в крови и тканях. Цитокины нарушают обмен железа, подавляют процесс дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда и негативно влияют на выработку эритропоэтина — ключевого гормона эритропоэза [5]. Медиаторы воспаления уменьшают время жизни эритроцита со 120 дней (здоровый организм) до 90—60 дней как при ревматоидном артрите, так и при анемии злокачественного процесса [6]. Кроме того, нарушается свойственная здоровым людям обратная линейная зависимость между уровнем эритропоэтина плазмы и концентрацией гемоглобина. В результате снижается ответ кислородных тканевых сенсоров на гипоксическую стимуляцию, и синтез эритропоэтина не увеличивается пропорционально тяжести анемии [8]. Противоопухолевое лечение также влияет на количество эритроцитов в крови. Основными патогенетическими факторами, снижающими уровень гемоглобина, являются миелосупрессия и блокирование выработки эритро-

поэтина, продуцируемого интерстициальными клетками коркового слоя почек. Именно этот вариант развития анемии реализуется при химиотерапии производными платины, которым свойственна нефротоксичность [7].

Анемия злокачественного процесса может быть определена как сложный симптомокомплекс, синдром, патологическое состояние, развивающееся при злокачественном процессе вследствие болезни и лекарственного лечения. Снижение уровня гемоглобина ниже физиологической нормы влияет на качество жизни пациента, прогноз жизни и течения заболевания и, вероятно, на эффективность специфического лечения [9—15]. Так, в ряде исследований доказано, что низкий уровень гемоглобина у больных раком почки [12] и переходно-клеточным раком мочевыводящих путей [13] ассоциировался с уменьшением общей выживаемости и увеличением относительного риска смерти. Ретроспективный анализ 957 случаев метастатического рака предстательной железы показал, что анемия на момент выявления заболевания ассоциируется с меньшей выживаемостью, более коротким периодом без прогрессирования и меньшей вероятностью нормализации уровня ПСА [15].

Для анемии характерен ряд симптомов, скрывающихся за основными жалобами, предъявляемыми больными в процессе лечения: депрессия и нарушение сна, тахикардия, снижение либидо и головокружение при резком вставании, снижение способности к умственному труду, расстройства памяти и настроения [3]. Степень выраженности этих симптомов зависит от ряда факторов, таких как глубина анемии, скорость развития компенсаторных механизмов, наличие сопутствующей патологии, и особенно от физиологического статуса пациента. По степени выраженности, согласно классификации Национального института рака США (NCI), выделяют легкую, умеренную, выраженную и тяжелую анемию. В табл. 1 показано, как она соотносится с классификациями, принятыми ВОЗ и Европейской организацией по исследованиям и лечению рака (EORTC) [1].

В настоящее время к основным подходам в лечении анемии злокачественного процесса относят:

- лечение опухолевого процесса;
- устранение возможных причин анемии;
- коррекцию дефицита цианкобаламина, железа, фолатов, витаминов;
- уменьшение кровопотери;
- переливание эритроцитарной массы;

- применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина (Эпрекс®).

Гемотрансфузия, или переливание аллогенной эритроцитарной массы, — эффективный и доступный метод лечения анемии. Несомненно, что он незаменим при угрожающих жизни состояниях: острой кровопотере, глубокой анемии и др. Возможность быстрого восполнения числа циркулирующих эритроцитов и резкое увеличение кислородной емкости крови, а также доступность — неоспоримые достоинства этого метода. Однако анемия злокачественного процесса, как правило, носит хронический характер, а частые гемотрансфузии существенно увеличивают риск возникновения побочных эффектов, таких как передача вирусных инфекций, аллергические и иммунологические реакции.

Альтернативным подходом, который в последние годы широко применяется для коррекции и профилактики анемии у онкологических больных, является использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Согласно рекомендациям по применению эритропоэтина Американского общества клинической онкологии (ASCO), основными критериями эффективности препарата следует считать снижение потребности в гемотрансфузиях, увеличение количества гемоглобина и улучшение качества жизни больного [6].

Гликопротеидный гормон эритропоэтин — основной регулятор эритропоэза — стимулирует образование эритроцитов из поздних клеток-предшественников и повышает выход ретикулоцитов из костного мозга. У взрослых он вырабатывается главным образом почками. Небольшое количество эритропоэтина синтезируется в печени. Продукция эритропоэтина зависит от соотношения между потребностями тканей в кислороде и его доставкой: почки и печень секретируют эритропоэтин в ответ на гипоксию.

Эритропоэтин способствует пролиферации и дифференцировке клеток эритроидного ростка, а также препятствует их апоптозу. Для выполнения последней функции концентрация эритропоэтина должна поддерживаться на определенном, постоянном для каждого человека уровне. До тех пор пока не нарушена оксигенация тканей, концентрация эри-

Таблица 1. *Классификация анемии по степени выраженности (уровень гемоглобина, г/дл)*

Системы	0 (нет)	I (легкая)	II (умеренная)	III (выраженная)	IV (тяжелая)
NCI	≥12,0	12,0—10,0	10,0—8,0	7,9—6,5	<6,5
ВОЗ	≥11,0	<10,9—9,5	<9,4—8,0	7,9—6,5	<6,5
EORTC	≥12,0	<12,0—10,0	10,0—8,0	7,9—6,5	<6,5

тропоэтина, так же как и объем циркулирующих эритроцитов, остается постоянной.

Выработка эритропоэтина регулируется на уровне транскрипции его гена. Единственным физиологическим стимулом, увеличивающим количество синтезирующих эритропоэтин клеток, является гипоксия. Следовательно, ни выработка, ни метаболизм эритропоэтина от его концентрации в плазме не зависят.

Рекомбинантные препараты эритропоэтина (эпоэтин альфа, эпоэтин бета) успешно лечат состояния, сопровождающиеся недостаточной секрецией этого гормона [17, 18].

Антианемический эффект препаратов эритропоэтина заключается в быстрой нормализации числа эритроцитов, гемоглобина и гематокрита крови. К ранним признакам эффективности лечения относятся: 2—3-кратное увеличение количества ретикулоцитов крови и быстрое снижение уровня сывороточного ферритина, отражающее мобилизацию запасов железа организма больного [8].

Использование эритропоэтинов в лечении анемии злокачественного процесса — безопасный, удобный и эффективный способ коррекции уровня гемоглобина. Это пример патогенетического лечения, восполняющего дефицит эндогенного гематогормона [16].

Два рекомбинантных эритропоэтина были одобрены для лечения анемии у онкологических пациентов в России: эпоэтин альфа и эпоэтин бета. Эпоэтин альфа одобрен для лечения пациентов с солидными и немиелоидными гематологическими опухолями. Эпоэтин бета назначают пациентам с немиелоидными гематологическими опухолями, а также с солидными опухолями на фоне платиносодержащей химиотерапии [19].

Основными показаниями к применению эритропоэтинов в онкологии являются:

- лечение с использованием интенсивных режимов химиотерапии;
- низкий уровень эндогенного эритропоэтина и хроническая симптомная анемия, сопровождающая онкологическое заболевание;
- предупреждение индуцированной лечением (химиотерапия) анемии у больных, для которых проявления анемии могут иметь серьезное значение (например, коронарная недостаточность);
- перед забором крови для предполагаемой аутогенной гемотрансфузии;
- коррекция анемии у больных, отвергающих гемотрансфузии по различным (например, религиозным) соображениям.

Основные противопоказания к применению эритропоэтинов включают:

- неконтролируемую артериальную гипертензию;
- кровотечение/кровопотерю;

- тяжелые коагулопатии;
- гемоглобинопатии;
- активные инфекции;
- нарушение белково-синтетической функции печени;
- значительное снижение резервов костномозгового кроветворения после многократных курсов химиотерапии и лучевого лечения;
- метастазирование в костный мозг;
- неблагоприятный прогноз жизни (<8 нед), кахексию.

К побочным эффектам эритропоэтинов относятся:

- артериальная гипертензия (необходим регулярный контроль артериального давления);
- аплазия красного кровяного ростка (характеризуется быстрым и глубоким снижением числа эритроцитов, обусловлена выработкой аутоантител к эритропоэтину, отмечена при длительном (в среднем более 6 мес) применении рекомбинантных эритропоэтинов у пациентов с ХПН, характерна для всех представителей данного класса препаратов, имеет особое значение в случае применения препаратов-дженериков);
- гриппоподобный синдром;
- повышение вязкости крови;
- болезненность подкожных инъекций, сыпь, раздражение, зуд [3, 21].

В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании изучено влияние эритропоэтина альфа на клинические показатели у 375 больных с анемией (исходное содержание гемоглобина менее 105 г/л или более 105 г/л, но менее 120 г/л при условии, что содержание гемоглобина снизилось более чем на 15 г/л в течение предшествующего месяца), получавших режимы химиотерапии, не содержащие препаратов платины, по поводу солидных опухолей и гематологических новообразований немиелоидной природы [14]. Основной задачей данного исследования было изучить влияние эритропоэтина альфа на необходимость проведения заместительных гемотрансфузий, содержание гемоглобина крови, качество жизни больных и степень безопасности применения препарата. Исходно пациенты рандомизировались на прием эритропоэтин альфа в дозе 150—300 ед/кг 3 раза в неделю в течение 24 нед ($n=251$) или плацебо ($n=124$). У пациентов, получавших эритропоэтин альфа, потребность в заместительных гемотрансфузиях была значительно снижена ($p=0,0057$), кроме того, у них повышалось содержание гемоглобина крови ($p<0,001$), улучшались показатели качества жизни ($p<0,05$) по сравнению с группой плацебо. Медиана продолжительности жизни составила 17 мес для больных, получавших эритропоэтин альфа,

против 11 мес в группе плацебо. Актуриальная выживаемость по Каплану — Майеру на 12 мес имела тенденцию к более высоким показателям общей выживаемости в группе получавших эритропоэтин альфа ($p=0,13$, log-rank тест).

В систематическом исследовании с метаанализом J. Seidenfeld и соавт. [22] оценивали влияние применения эпоэтина в качестве препарата для лечения анемии на частоту гемотрансфузий и на качество жизни онкологических больных. Кроме того, одной из целей обзора являлась оценка результатов лечения эпоэтином у больных с более высоким порогом уровня гемоглобина крови на начало применения препарата. 22 исследования (общее количество больных — 1927), отвечающие критериям включения, и 12 исследований (всего 1390 больных), отнесенные авторами к низкокачественным, были объединены для оценки частоты переливания эритроцитарной массы. По данным авторов, применение эпоэтина уменьшило число больных, которым требовались гемотрансфузии, на 9—45% в группе со средней концентрацией гемоглобина крови перед началом исследования 10 г/дл или менее (7 исследований, 1080 больных), на 7—47% в группе с уровнем гемоглобина выше 10 г/дл, но менее 12 г/дл (7 исследований, 431 больной) и на 7—39% в группе с концентрацией гемоглобина 12 г/дл или выше (5 исследований; 308 пациентов). При анализе чувствительности отношение шансов для группы больных, применявших эпоэтин, которым потребовались переливания крови, по сравнению с группой контроля составило 0,45 (95% доверительный интервал — ДИ — 0,33—0,62) в высококачественных исследованиях и 0,14 (95% ДИ 0,06—0,31) в низкокачественных. Среднее количество пациентов, которое должно быть пролечено, чтобы предотвратить одно переливание крови, составило 4,4 для всех исследований, 5,2 — для высококачественных и 2,6 — для низкокачественных. Только в исследованиях со средней концентрацией гемоглобина 10 г/дл и менее сообщалось о статистически достоверном улучшении качества жизни; данных для метаанализа качества жизни было недостаточно. На основании проведенного систематического исследования можно заключить, что эпоэтин уменьшает частоту гемотрансфузий у онкологических больных.

В канадском открытом нерандомизированном проспективном исследовании I. Quirt и соавт. [23] оценивали эффективность, безопасность эпоэтина альфа и влияние его применения на качество жизни больных с немиелоидными опухолями, получавших ($n=183$) и не получавших ($n=128$) химиотерапию в течение 16-недельного исследования. Всем больным первоначально делали инъекцию эпоэтина альфа подкожно 150 МЕ/кг 3 раза в неделю. Пациентам,

у которых препарат не давал достаточного эффекта, после 4 нед лечения дозу удваивали. В группе без химиотерапии наблюдалось статистически и клинически значимое улучшение качества жизни, связанное с применением эпоэтина альфа, подтвержденное FACT-An опросниками и линейной аналоговой шкалой оценки. Уровень гемоглобина значительно увеличивался ($p<0,001$; увеличение на 2,5 г/дл от начала до конца исследования), это увеличение коррелировало с улучшением качества жизни и изменением оценки по опросникам ECOG. Наблюдалось существенное сокращение процента пациентов, которым требовалась гемотрансфузия. В группе получавших химиотерапию также наблюдались значимое улучшение качества жизни, уменьшение частоты переливаний крови и увеличение уровня гемоглобина крови, что коррелировало с улучшением качества жизни (оценка по ECOG). Больные обеих групп хорошо переносили лечение эпоэтином альфа.

Проведен анализ результатов лечения более чем 4000 пациентов с опухолями, получающих химиотерапию и рекомбинантный человеческий эритропоэтин 3 раза в неделю [24, 25]. Была продемонстрирована существенная корреляция между улучшением качества жизни (оценка по линейной аналоговой шкале) и увеличением уровня гемоглобина крови по сравнению с таковым до лечения. Энергия, уровень активности и оценка общего качества жизни улучшались, в то время как частота гемотрансфузий уменьшалась. Важно, что улучшение качества жизни было ничтожным, если был получен полный, частичный ответ опухоли на лечение или стабилизация опухолевого процесса. Увеличение уровня жизненной энергии у больных с прогрессированием болезни было существенным [24]. В исследовании G.D. Demetri и соавт. [25] наибольшее улучшение качества жизни отмечено при среднем увеличении уровня гемоглобина на 2 г/дл или более. У пациентов, у которых повышение среднего уровня гемоглобина было менее 2 г/дл, также значимо улучшилась общая оценка по шкале FACT-An при полном, частичном ответе опухоли или стабилизации опухолевого процесса. По данным обоих исследований, улучшение качества жизни больных было наиболее ощутимым при повышении уровня гемоглобина крови в промежутке с 11 до 12 г/дл [24, 25], что свидетельствует о важности выявления и лечения умеренной анемии.

J.L. Gabrilove и соавт. [26] оценивали предполагаемую эффективность и клиническую значимость рекомбинантного человеческого эритропоэтина при применении 1 раз в неделю. Улучшение качества жизни больных статистически достоверно ($p<0,001$) коррелировало с увеличением уровня гемоглобина крови, а также с уменьшением потребности в переливании крови.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у больных ($n=344$) с распространенным опухолевым процессом и анемией после миелосупрессивной химиотерапии при использовании эпоэтина альфа в дозе 40000 МЕ подкожно еженедельно в течение 16 нед отмечены достоверно большее повышение уровня гемоглобина ($p<0,0001$) и больший процент больных, достигших увеличения концентрации гемоглобина на 2 г/дл (72,7 против 31,7 в группе плацебо; $p<0,0001$) при достоверном уменьшении частоты гемотрансфузий (25,3 против 39,6%; $p=0,005$) количества перелитой эритроцитарной массы (127 ед. против 256 ед.; $p<0,0001$), сопоставимых токсичности и средней оценке качества жизни в начале и конце исследования [27]. У больных, ответивших на проводившееся лечение подъемом уровня гемоглобина крови (независимо от группы лечения), среднее изменение оценки по опросникам FACT с начала исследования составило 5,1 по сравнению с -2,1 для группы, не отреагировавшей на проводимую терапию ($p=0,006$). На основании проведенного исследования авторы заключают, что еженедельное применение эпоэтина альфа показано при раковой анемии [27].

J. Vohlius и соавт. [28] представили обновленный систематический обзор 57 исследований (9353 больных), опубликованных в период с 1 января 1985 г. по 30 апреля 2005 г., об эффектах эпоэтинов. В обзор включали рандомизированные контролируемые исследования, сравнивающие эпоэтины с переливанием эритроцитарной массы крови для профилактики или лечения анемии у онкологических больных без параллельной противоопухолевой терапии. Авторы заключают, что лечение эпоэтинами статистически значимо уменьшало риск переливания эритроцитарной массы крови (относительный риск — ОР — 0,64, 95% ДИ 0,60—0,68; 42 исследования, 6510 пациентов) и улучшало показатели крови (ОР 3,43, 95% ДИ 3,07—3,84; 22 исследования, 4307 пациентов). Исследователи отмечают увеличение риска тромбоэмболических осложнений у больных, получавших лечение эпоэтинами или дарбэпоэтином (ОР 1,67, 95% ДИ 1,35—2,06; 35 исследований, 6769 пациентов). При этом не было подтверждено отрицательного влияния эпоэтинов на общую выживаемость (ОР 1,08, 95% ДИ 0,99—1,18; 42 исследования, 8167 пациентов). Авторы советуют с осторожностью использовать эпоэтины в комбинации с тромбогенными химиотерапевтическими препаратами у онкологических больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений. Кроме того, исследовались побочные эффекты, включая тромботические состояния, артериальную гипертензию, кровотечение, тромбоцитопению, сыпь, раздражение, зуд и судороги. На основании данных,

доступных для этого анализа, статистически значимого увеличения относительных рисков этих побочных эффектов не выявлено.

В настоящее время в программах лечения анемии у онкологических больных широко применяют препарат Эпрекс®. Эпрекс® (эпоэтин альфа) — рекомбинантный эквивалент молекулы эндогенного эритропоэтина. Применение препарата приводит к увеличению числа ретикулоцитов и повышению уровня гемоглобина, стимулируя пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников эритроидного ряда. Показана высокая эффективность Эпрекса® при профилактике и лечении анемии у пациентов с солидными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями [10, 16, 29, 30].

В двух крупнейших исследованиях [29, 30], проведенных при участии практических онкологов США, обобщен опыт применения Эпрекса® при анемии на фоне химиотерапии более чем у 4000 пациентов, страдавших немиелоидными злокачественными заболеваниями. Применение эпоэтина альфа в режиме 150 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю в течение 16 нед позволило получить значимый (> 2 г/дл) прирост уровня гемоглобина у 53,4 % пациентов при среднем приросте от начального уровня 1,8 г/дл [30] и 2,1 г/дл [29]. Зарегистрировано более чем 50% уменьшение числа гемотрансфузий и количества доз перелитой эритроцитарной массы в расчете на 1 пациента за 1 мес. Отмеченное улучшение основных параметров качества жизни (энергия, ежедневная активность, качество жизни в целом) наблюдалось независимо от эффективности противоопухолевого эффекта и прямо зависело от степени прироста концентрации гемоглобина. Максимальное статистически достоверное улучшение параметров качества жизни наблюдалось при приросте гемоглобина более чем на 2 г/дл.

Опубликованы результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования эффективности лечения анемии у 375 больных, получавших химиотерапию. Помимо снижения потребности в гемотрансфузиях отмечена четкая тенденция к повышению выживаемости в группе, получавшей эпоэтин альфа (Эпрекс®) [14].

В отделении химиотерапии РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН было проведено исследование эффективности Эпрекса® в лечении анемии, индуцированной препаратами платины. Больные раком легкого, яичников и молочной железы ($n=24$), у которых на фоне химиотерапии, содержащей производные платины, отмечалась анемия II степени (уровень гемоглобина $< 9,6$ г/дл), получали в течение 8 нед терапию Эпрексом® в дозе 10 тыс. МЕ 3 раза в неделю подкожно. Запланированный прирост

уровня гемоглобина (>2 г/дл) к окончанию лечения был достигнут у 14 (66,7%) из 21 больного. Прогностически значимый прирост уровня гемоглобина (> 1г/дл) к 5-й неделе отмечался у 17 пациентов, 3 из них закончили терапию Эпрексом® досрочно в связи с окончанием химиотерапии (прогрессирование заболевания) [31].

Проспективное исследование, проведенное N. Rosenblum и соавт. [32], подтвердило безопасность двукратного приема эпоэтина альфа в дозе 600 МЕ/кг в предоперационном периоде перед радикальной позадилонной простатэктомией с целью повышения гематокрита для уменьшения необходимости в аллогенном переливании крови. Единственным побочным эффектом со стороны сердечно-сосудистой системы была неосложненная послеоперационная легочная эмболия.

По результатам открытых нерандомизированных и рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, уменьшение кратности введения (1 раз в неделю) при одновременном увеличении разовой дозы Эпрекса® и дозовой интенсивности (300 МЕ/кг и более) эффективно повышает уровень гемоглобина крови в 68—80% случаев и значительно уменьшает потребность в гемотрансфузиях [33, 34].

Препарат эффективен, удобен в использовании, побочные эффекты отмечаются редко и, как правило, не имеют клинического значения, что позволяет использовать его амбулаторно у больных с сопутствующими заболеваниями на фоне противоопухолевого лечения [11].

Эпрекс® следует назначать при анемии I—III степени, при быстром (1 г/дл за 1 мес) снижении уровня гемоглобина на фоне химиотерапевтического лечения при наличии противопоказаний к гемотрансфузии. Стандартный дозовый режим предполагает подкожное введение 10 тыс. МЕ Эпрекса® 3 раза в неделю (300 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю; табл. 2). Длительность применения препарата ограничивается его эффективностью. В случае эффекта (повышение уровня гемоглобина крови на 1 г/дл за 4 недели лечения в дозе 10 тыс. МЕ 3 раза в неделю) терапия продолжается до достижения границы физиологической нормы уровня гемоглобина крови (> 12 г/дл). Далее лечение Эпрексом может быть продолжено с редукцией дозы на 25% до уровня гемоглобина 14 г/дл. В последующем препарат можно использовать повторно при рецидиве анемии [3, 16].

При назначении эритропоэтина необходимо помнить, что эффекта следует ожидать не ра-

нее чем через 2—4 нед. Если перед началом терапии или в течение первых 2—4 нед лечения возникают показания к заместительным гемотрансфузиям, они должны быть осуществлены. Потребность в трансфузиях в указанные сроки не является признаком неэффективности препарата [10].

Заключение

Результаты проспективных и ретроспективных исследований, проведенных за последнее десятилетие, убедительно свидетельствуют, что проблема анемии и ее значение для больного явно недооценены. Внедрение в клиническую практику ряда новых цитостатиков, активное использование агрессивных режимов лечения, включая одновременную химио- и лучевую терапию, использование высоких доз интерферонов и интерлейкинов позволяют повысить эффективность лечения злокачественного заболевания. Но интенсификация лечения ухудшает качество жизни пациентов и требует активной поддерживающей терапии, одной из составляющих которой является своевременная коррекция анемии с применением современных препаратов — стимуляторов эритропоэза. Достижимое при этом улучшение функционального статуса больного может рассматриваться как резерв повышения эффективности противоопухолевого лечения [9].

В контролируемых рандомизированных исследованиях [14] и в крупных популяционных открытых контролируемых исследованиях [24—26] продемонстрировано, что применение эритропоэтина альфа (Эпрекс®) позволяет значительно увеличить содержание гемоглобина крови и при этом безопасно и эффективно улучшить качество жизни больных. Показано, что эритропоэтин альфа эффективно увеличивает уровень гемоглобина крови у больных, получающих лучевую терапию, а также комбинированное лечение (химиотерапия/радиотерапия).

Эпрекс® является оптимальным выбором для лечения и профилактики раковой и постцитостатической анемии у онкоурологических больных.

Таблица 2. Эпрекс®: дозы, модификация дозовых режимов [3]

Начальная доза	При неэффективности	При эффекте
Эпоэтин альфа 10 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю	Увеличение дозы эпоэтина альфа до 20 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю	Прирост Hb>1г/дл за 2 нед лечения: доза эпоэтина альфа может быть уменьшена на 25% (например 10 000 МЕ 1 раз в 3 дня или 30 000 ЕД 1 раз в неделю)
Эпоэтин альфа 40 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю	Увеличение дозы эпоэтина альфа до 60 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю	Уровень Hb>12 г/дл: остановить лечение. Повторное начало терапии при Hb<12 г/дл с редукцией дозы эпоэтина альфа на 25% (от исходной)

Литература

1. Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616—34.
2. Ludwig H., Birgegard G., Barrett-Lee P. et al. Prevalence and management of anemia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: results from the European Cancer Anaemia Survey. *Blood* 2002;100:234a—5a.
3. National Comprehensive Cancer Network, Cancer- and Treatment-Related Anemia, Practice Guidelines in Oncology. Vol. 2. 2006.
4. Nowrousian M.R. et al. Pathophysiology of cancer-related anemia. In: Smythe J. et al. *Rh-erythropoietin in Cancer Supportive Treatment*. NY, Marcel Dekker; 1996. p. 13—34.
5. Means R.T. Jr. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. *Stem Cells* 1995;13:32—37.
6. Salvarini C., Casali B., Salvo D. et al. The role of interleukine-1, erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in the anemia of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;9:2414—6.
7. Canaparo R., Casale F., Muntoni E. et al. Plasma erythropoietin concentrations in patients receiving intensive platinum or nonplatinum chemotherapy. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:146—53.
8. Николаев А.Ю., Козловская Л.В. Эритропоэтин: применение на ранней и диализной стадиях хронической почечной недостаточности. *Consilium Medicum, Нефрология* 2001; 3(7).
9. Бредер В.В., Горбунова В.А., Бесова Н.С. Анемия при злокачественных опухолях. *Совр онкол* 2002;4(3).
10. Бредер В.В., Бесова Н.С., Горбунова В.А. Анемия при химиотерапии злокачественных опухолей: эффективность Эпрекса® (Эпоэтин альфа), Фарматека, Онкология 2006;18(95).
11. Harrison L., Blackwell K. Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy. *Oncologist* 2004;9:31—40.
12. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(3): 454—63.
13. Sengelov L., Kamby C., Schou G., von der Maase H. Prognostic factors and significance of chemotherapy in patients with recurrent or metastatic transitional cell cancer of the urinary tract. *Cancer* 1994;74(1):123—33.
14. Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier W.R. et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:2865—74.
15. Bland L.B., Tangen C.M., Thompson I.M. et al. Prognostic value of anemia in untreated metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of SWOG 8894. *ASCO* 2004; abstr 4574.
16. Rizzo D., Lichtin A., Woolf S. et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002;20(19):4083—107.
17. Fisher J.W. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med* 2003;228:1—14.
18. Hardee M.E., Arcasoy M.O., Blackwell K.L. et al. Erythropoietin biology in cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:332—9.
19. Engert A. Recombinant human erythropoietin in oncology: current status and further developments. *Ann Oncol* 2005;16(10):1584—95.
20. Cersosimo R.J., Epoetin alfa versus darbepoetin alfa in chemotherapy-related anemia. *Ann Pharmacother* 2005;40(1):58—65.
21. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 (Suppl 5):1—50.
22. Seidenfeld J., Piper M., Flamm C. et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(16):1204—14.
23. Quirt I., Robeson C., Lau C.Y. et al.; the Canadian Eprex Oncology Study Group. Epoetin alfa therapy increases hemoglobin levels and improves quality of life in patients with cancer-related anemia who are not receiving chemotherapy and patients with anemia who are receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19(21):4126—34.
24. Glaspy J., Bukowski R., Steinberg D. et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997;15:1218—34.
25. Demetri G.D., Kris M., Wade J. et al. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *Procrit Study Group. J Clin Oncol* 1998;16:3412—25.
26. Gabrilove J.L., Cleeland C.S., Livingston R.B. et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001;19:2875—82.
27. Witzig T.E., Silberstein P.T., Loprinzi C.L. et al. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(12): 2606—17.
28. 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.
29. Demetri G.D., Kris M., Wade J. et al. for the Procrit Study Group. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: Results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol* 1998;16:3412—25.
30. Glaspy J., Bukowski R., Steinberg D. et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997;15:1218—34.
31. Gorbounova V., Breder V., Besova N. Eprex in the treatment of cisplatin-induced anemia in cancer patient. 11th International Congress on Anti-Cancer Treatment; Paris, February 6-9, 2001. p. 274 (abstr AB35).
32. Rosenblum N., Levine M.A., Handler T., Lepor H. Impact of preoperative intake epoetin alfa in patients who have transferred radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2000;193:829—33.
33. Gabrilove J.L., Cleeland C.S., Livingston R.B. et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001;19:2875—82.
34. Crawford J., Cella D., Cleeland C.S. et al. Relationship between changes in haemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anaemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002;95: 888—95.