

10.21518/2079-701X-2018-10-134-139

О.Е. КОНДРАТЬЕВА, М.Е. АБРАМОВ, к.м.н., Г.В. ВЫШИНСКАЯ, д.м.н., С.Л. ГУТОРОВ, д.м.н., Е.И. БОРИСОВА, к.м.н., Е.В. ЧЕРНОГЛАЗОВА, к.м.н.
 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

РОЛЬ ЭРИТРОПОЭТИНОВ

В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Анемия является распространенным гематологическим осложнением у онкологических пациентов, получающих химиотерапию. Снижение уровня гемоглобина сопровождается значительным ухудшением качества жизни пациентов. В случае развития симптомной анемии с целью быстрого увеличения уровня гемоглобина применяется переливание эритроцитарной массы. Однако большое число рисков ограничивает широкое применение гемотрансфузий. Препаратами, которые позволяют снизить потребность в гемотрансфузиях, являются эритропоэзстимулирующие протеины. Эритропоэтины обеспечивают плавный и пролонгированный подъем уровня гемоглобина, выход в кровь функционально полноценных эритроцитов. Использование эритропоэтинов позволяет значительно улучшить качество жизни онкологических больных, не снижая эффективности проводимой химиотерапии.

Ключевые слова: анемия, эритропоэтины, гемоглобин, химиотерапия, качество жизни.

O.E. KONDRATIEVA, M.E. ABRAMOV, G.V. VYSHINSKAYA, S.L. GUTOROV, E.I. BORISOVA, E.V. CHERNIGLAZOVA
 N.N.Blokhin National Medical Research Cancer Centre of Oncology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow

THE ROLE OF ERYTHROPOIETINS IN CANCER THERAPY

Anemia is a common hematological complication in cancer patients receiving chemotherapy. Reduction of hemoglobin level is accompanied by a significant deterioration in the patients' life quality. A transfusion of erythrocyte mass is used to rapidly increase the hemoglobin level in case of development of a symptomatic anemia. However, a large range of risks limit the wide use of blood transfusions. Erythropoiesis-stimulating proteins are the drugs that reduce the need for blood transfusions. Treatment with erythropoietins provides a smooth and prolonged rise in the hemoglobin level, the release of fully functional red blood cells into the blood. The use of erythropoietins can significantly improve the quality of life of cancer patients without reducing the effectiveness of chemotherapy.

Keywords: anemia, erythropoietins, hemoglobin, chemotherapy, quality of life.

Анемия определяется как снижение концентрации гемоглобина ниже нормального значения и является наиболее распространенным гематологическим осложнением у онкологических пациентов, получающих химиотерапию. В европейском исследовании анемии у онкологических больных (ECAS) было проанализировано 15367 пациентов из 24 стран Европы, среди которых анемия различной степени выраженности на момент постановки первичного диагноза диагностирована у 35%, в процессе лечения у 49% и в период ремиссии у 31% больных [1].

Снижение уровня гемоглобина сопровождается значительным ухудшением качества жизни пациентов, что проявляется в развитии повышенной утомляемости, снижении трудового потенциала, снижении толерантности к физическим нагрузкам, развитии депрессии и, как следствие, приводит к нарушению социализации больного.

Анемия не только меняет общее состояние пациента и переносимость проводимой терапии, но также может приводить к снижению эффективности лечения [2]. Гипоксия опухоли, вследствие индуцированной анемии, вызывает ингибирование апоптоза и стимуляцию неоангиогенеза, что может способствовать прогрессированию заболевания. Таким образом, анемия является самостоятельным неблагоприятным прогностическим фактором.

В зависимости от механизма развития анемии, подходы к ее лечению отличаются (*рис.*) [3].

Основными причинами снижения уровня гемоглобина у онкологических больных являются: нутритивная недостаточность (железа и витаминов), хроническая кровопотеря, применение цитотоксической химиотерапии (особенно производных платины), непосредственное поражение костного мозга и подавление кроветворения, гиперпродукция провоспалительных цитокинов [4]. Среди провоспалительных цитокинов изучен вклад в развитие анемии фактора некроза опухолей, который разрушает мембрану эритроцитов и укорачивает период их жизни.

Анемия определяется как снижение концентрации гемоглобина ниже нормального значения и является наиболее распространенным гематологическим осложнением у онкологических пациентов, получающих химиотерапию

Значимая роль принадлежит интерлейкину-6, который в свою очередь приводит к избыточному образованию печени полипептида гепсидина [5]. Гепсидин, связываясь с ферропортином, белком, осуществляющим транспорт железа через мембрану энтероцитов и макрофагов, приводит к интернализации комплекса «гепсидин – ферропортин», способствуя уменьшению концентрации железа в плазме. Таким образом, несмотря на достаточ-

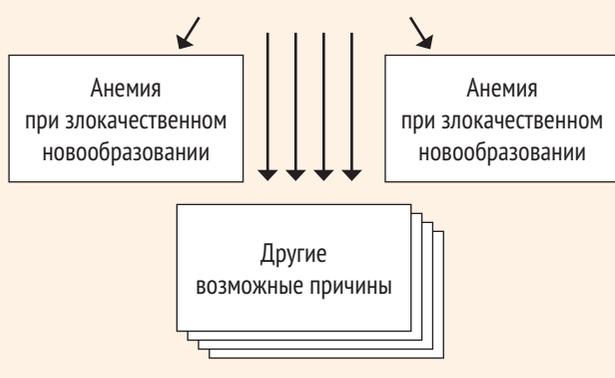
Рисунок. Алгоритм обследования онкологических пациентов с анемией. Практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии (RUSSCO-2017)

Гемоглобин ≤ 120 г/л или снижение на ≥ 20 г/л от базового уровня

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ АНЕМИИ

- общий анализ крови с определением концентрации Hb, гематокрита (Hct), количества эритроцитов и ретикулоцитов, среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания Hb в эритроците (MCH) и средней концентрации Hb в эритроците (MCHC); кровотечение (кал на скрытую кровь, эндоскопическое обследование);
- гемолиз (проба Кумбса, ДВС-панель, гаптаглобин, непрямой билирубин, ЛДГ);
- алиментарная анемия (сывороточное железо, ОЖСС, ферритин, витамин В12, фолиевая кислота);
- наследственность (семейный анамнез);
- почечная дисфункция (клубочковая фильтрация);
- миелосупрессия, вызванная противоопухолевой терапией (ЛТ, ХТ);
- метастатическое поражение костного мозга

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОМИНИРУЮЩЕЙ ПРИЧИНЫ



если те имеют место. В случае симптомной анемии, которая проявляется тахикардией, тахипноэ, болью за грудной и выраженной слабостью, с целью быстрого увеличения уровня гемоглобина и устранения симптомов, как основной метод применяется переливание эритроцитарной массы. Показаниями к гемотрансфузии являются: асимптомная анемия в случае снижения уровня Hb ниже 70 г/л или симптомная анемия. Однако большое число рисков ограничивает широкое применение гемотрансфузий. К таким рискам относятся трансфузионные реакции, вероятность передачи инфекционных заболеваний, аллоиммунизация, гемосидероз (табл. 1) [7].

Основными причинами снижения уровня гемоглобина у онкологических больных являются: нутритивная недостаточность (железа и витаминов), хроническая кровопотеря, применение цитотоксической химиотерапии (особенно производных платины), непосредственное поражение костного мозга и подавление кроветворения, гиперпродукция провоспалительных цитокинов

Препаратами, позволяющими снизить потребность в гемотрансфузиях среди онкологических пациентов, являются эритропоэстимулирующие протеины. Что важно, в отличие от переливаний эритроцитарной массы, эритропоэтины обеспечивают плавный и пролонгированный подъем уровня гемоглобина, выход в кровь функционально полноценных эритроцитов. Следует отметить, что использование эритропоэтинов возможно для коррекции анемии легкой и средней степени тяжести.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы Thomas E. Witzig, Peter T. Silberstein было продемонстрировано статистически значимое повышение уровня гемоглобина и снижение количества гемотрансфузий среди пациентов, полу-

ные запасы железа в организме, необходимое его количество не поступает в костный мозг. Этот механизм известен как функциональный дефицит железа, при котором содержание сывороточного ферритина от 100 до 800 нг/мл и насыщение железом сывороточного трансферрина < 20%. Абсолютный дефицит железа характеризуется содержанием сывороточного ферритина <100 нг/мл и насыщением железом сывороточного трансферрина < 20% [6].

Возвращаясь к способам коррекции анемии, зарубежные и российские руководства рекомендуют в первую очередь выяснить лидирующую причину снижения гемоглобина и устранить нутритивные факторы,

Таблица 1. Сравнительная характеристика эритропоэтинстимулирующих протеинов и гемотрансфузий (NCCN Guidelines версия 1.2018)

	Эритропоэтины	Эритроцитарная масса
Риски	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение частоты тромбозов • Возможное снижение уровня выживаемости • Возможное уменьшения времени до прогрессирования 	<ul style="list-style-type: none"> • Трансфузионные реакции • Циркуляторная перегрузка • Риск передачи инфекций (гепатиты, ВИЧ и др.) • Бактериальная контаминация трансфузионных сред • Гемосидероз • Увеличение частоты тромбозов • Возможное снижение уровня выживаемости • Аллоиммунизация
Преимущества	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение частоты гемотрансфузий • Постепенное уменьшение симптомов, обусловленных анемией 	<ul style="list-style-type: none"> • Быстрое увеличение уровня гемоглобина • И уменьшение симптомов, связанных с анемией

чавших эпоэтин альфа. В данное исследование было включено 344 пациента, которые были распределены в группу плацебо и группу, получавшую эпоэтин альфа еженедельно в дозе 40000 МЕ подкожно в течение 16 недель. В группе плацебо среднее значение повышения уровня Hb составило 0,9 г/дл в сравнении с 2,8 г/дл в группе, получавшей препарат ($p < 0,001$). Частота переливаний эритроцитарной взвеси в группе плацебо и в группе эпоэтина составила 39,6 и 25,3% соответственно ($p = 0,005$). Спектр и частота побочных эффектов в двух группах были одинаковы. В данном исследовании изменение качества жизни в разных группах не достигло статистически значимой разницы [8].

Однако в дальнейшем проведенные исследования показывали, что рост уровня гемоглобина достоверно улучшает качество жизни больных.

В метаанализе J. Vohlius, T. Tonja, целью которого было выявить взаимосвязь между применением эритропоэз-стимулирующих протеинов и улучшением качества жизни пациентов, было показано клинически значимое снижение выраженности симптомов анемии. В метаанализ было включено 37 рандомизированных исследований (10581 пациент), 21 исследование было плацебо-контролируемое. Для оценки качества жизни использовались опросники FACT-F (отслеживание динамики утомляемости в процессе лечения) и FACT-A (оценка выраженности симптомов анемии). Согласно опроснику FACT-F, средняя разница составила 2,41 (95% доверительный интервал 1,39–3,43, $p < 0,0001$, 23 исследования, $n = 6108$), что было ниже клинически значимого порога. Но было продемонстрировано, согласно FACT-A, клинически значимое уменьшение выраженности симптомов, связанных с анемией, средняя разница составила 4,09 (95% доверительный интервал 2,37–5,80, $p = 0,001$, 14 исследований, $n = 2765$) среди всех пациентов, а в группе пациентов, получавших химиотерапию, средняя разница была 4,50 (95% доверительный интервал 2,55–6,45, $p < 0,0001$, 11 исследований, $n = 2436$), что достигло клинически значимой границы [9].

Препаратами, позволяющими снизить потребность в гемотрансфузиях среди онкологических пациентов, являются эритропоэзстимулирующие протеины

Также был проведен ряд исследований с целью изучения зависимости ответа на терапию эритропоэтином от типа опухоли, применения химиотерапии в качестве опции лечения и выбранного режима химиотерапии.

Исследование Quirt I., Robeson C. включало две когорты пациентов: больные, которые получали химиотерапию по поводу солидных опухолей, и вторая когорта, в которой проводилось только симптоматическое лечение в течение 16 недель. На протяжении данного периода всем пациентам, включенным в исследование, проводилась терапия эпоэтином альфа в дозе 150 МЕ/кг подкожно три раза в неделю (для пациентов, которые не отвечали на

терапию, доза удваивалась через 4 недели). Авторами было продемонстрировано повышение уровня гемоглобина, значимое улучшение качества жизни и снижение потребности в гемотрансфузиях [10].

В исследовании Demetri GD, Kris M, включавшем 2370 пациентов, рост уровня гемоглобина у пациентов, получавших химиотерапию по поводу солидных опухолей, коррелировал со значительным улучшением качества жизни вне зависимости от эффективности химиотерапии [11].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы Thomas E. Witzig, Peter T. Silberstein было продемонстрировано статистически значимое повышение уровня гемоглобина и снижение количества гемотрансфузий среди пациентов, получавших эпоэтин альфа

Эффективность эпоэтина альфа не зависит от выбранного режима химиотерапии, что было показано в поданализе двух объединенных исследований (Glaspy, $n = 2342$ и Demetri, $n = 2370$). Всего в поданализ было включено 4298 пациентов (1601 из них получал лечение препаратами платины, 2697 больным проводилась терапия бес-платиновыми режимами). В обеих группах наблюдалось повышение уровня гемоглобина, снижение количества требуемых гемотрансфузий и улучшение качества жизни, независимо от применения препаратов платины [12].

Согласно рекомендациям FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США), в настоящее время эритропоэтины активно используются для коррекции анемии только среди пациентов, получающих химиотерапию с паллиативной целью. Однако указывается, что нет достоверных данных, подтверждающих вред их использования у больных, получающих неоадьювантную химиотерапию [6].

В рандомизированном исследовании третьей фазы Jens-Uwe Blohmer, Stefan Paepke and et al. продемонстрировали возможность безопасного применения эритропоэтина альфа при проведении адьювантной химиотерапии с последовательной лучевой терапией. В исследование были включены пациенты с IB до II стадии рака шейки матки, которым была проведена радикальная гистерэктомия. Всего 257 пациентов были распределены в две группы: группа химиолучевой терапии (ХЛТ – 4 курса карбоплатин + ифосфомид с последовательной лучевой терапией) и группа химиолучевого лечения + эритропоэтин альфа (ХЛТ + ЭПО). Первичной конечной точкой была безрецидивная выживаемость. Вторичными конечными точками являлись: общая выживаемость, изменения уровня гемоглобина на фоне лечения и безопасность применения (включая тромбозы).

При оценке 5-летней безрецидивной выживаемости получены следующие результаты – 78% в группе ХЛТ + ЭПО и 70% в группе только ХЛТ. Результаты не достигли статистически значимой разницы, однако в группе ХЛТ +

ЭПО наблюдалась тенденция к повышению безрецидивной выживаемости (относительный риск 0,66, 95% доверительный интервал, 0,39–1,12, $p = 0,06$). Общая выживаемость была одинакова в обеих группах ($p = 0,63$). Однако пациенты, которые получали терапию эритропоэтином в процессе лечения, имели более высокий уровень гемоглобина. Также следует отметить: частота возникновения побочных эффектов, в том числе тромбозов (2%), в обеих группах была одинаковой [13].

Также безопасность применения эритропоэтинов, относительно безрецидивной и общей выживаемости, была показана при адъювантной терапии рака молочной железы. В исследовании Volker Moebus, Christian Jackisch было включено 1284 пациента, которые были распределены в две группы: дозоуплотненной адъювантной химиотерапии в режиме эпирубицин + паклитаксел + циклофосфамид каждые 2 недели или в группу стандартной терапии в режиме эпирубицин + циклофосфамид с последующим применением паклитаксела (каждые 3 недели). В свою очередь, пациенты ($n=658$) из группы дозоуплотненной химиотерапии были рандомизированы на две когорты: первая – адъювантное лечение сопровождалось терапией эпоэтином альфа ($n=324$), во второй не получали эритропоэтин на фоне лечения ($n=319$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость, общая выживаемость и частота местных рецидивов была одинакова в обеих группах, что демонстрирует отсутствие влияния эритропоэтинов на прогрессирование заболевания. В то же время было показано отсутствие снижения уровня гемоглобина (отсутствие снижения в группе эпоэтина в сравнении со снижением на 2,2 г/дл в контрольной группе, $p < 0,001$) и сокращение более чем в два раза частоты гемотрансфузий в группе эпоэтина (12,8% против 28,1% соответственно, $P < 0,0001$). Однако было отмечено более частое возникновение тромбозов в группе, получавшей терапию эритропоэтином (7% против 3% в контрольной группе) [14].

С целью изучения эффективности комбинированной терапии препаратами железа и эритропоэтином был проведен ряд исследований, которые показали большую эффективность комбинации в сравнении с монотерапией эритропоэтином. Данное преимущество было продемонстрировано как среди пациентов с дефицитом железа (как с абсолютным, так и с функциональным его дефицитом), так и у больных с нормальным уровнем железа [6, 15–18]. В работе Hengy DH, Dahl NV [15] основными критериями включения являлись: уровень гемоглобина менее 11 г/дл, уровень ферритина больше или равен 100 нг/мл, а насыщение трансферрина более или равно 15%. Все пациенты получали в качестве основного лечения химиотерапию, а также эпоэтин альфа. Было сформировано три группы больных: первая – дополнительно получали 125 мг глюконата железа в/в еженедельно на протяжении 8 недель, вторая группа – пациенты принимали дополнительно по 325 мг сульфата железа 3 раза в день ежедневно, третья группа не получала железа.

Данное исследование продемонстрировало значимо больший рост уровня гемоглобина и ответ на лечение

эритропоэтином среди пациентов, которые получали железо парентерально. Так, среднее значение прироста уровня гемоглобина составило 2,4, 1,6 и 1,5 г/дл соответственно для трех групп. Ответ на лечение эритропоэтином (то есть увеличение уровня гемоглобина более или равное 2 г/дл) был достигнут у 73% пациентов, которые получали железо внутривенно ($p=0,009$ в сравнении с группой с пероральным применением железа, $p=0,0029$ в сравнении с группой, не получавшей железосодержащую терапию), у 46% больных в группе, получавшей препараты железа перорально ($p=0,6687$ в сравнении с группой без терапии препаратами железа) и у 41% в третьей группе. В исследовании была отмечена хорошая переносимость глюконата железа для парентерального введения. Таким образом, разница между группой пациентов, не получавших терапию препаратами железа, и группой с пероральным его применением не являлась статистически достоверной, хоть и наблюдалась тенденция к увеличению частоты ответов на терапию ЭПО в группе с пероральными препаратами железа. Данный факт можно объяснить нарушением всасывания железа, а именно нарушением его высвобождения из эритроцитов. Делая вывод, что применение препаратов железа является одним из способов повышения частоты ответа на терапию эритропоэтином, национальная сеть по изучению рака США NCCN (версия 1.2018) [7] рекомендует применение парентеральных препаратов железа при функциональном его дефиците совместно с ЭПО, оставляя место пероральным формам только при абсолютном дефиците железа.

В исследовании Demetri GD, Kris M, включавшем 2370 пациентов, рост уровня гемоглобина у пациентов, получавших химиотерапию по поводу солидных опухолей, коррелировал со значительным улучшением качества жизни вне зависимости от эффективности химиотерапии

Однако при применении парентеральных форм железа следует оценивать не только пользу, но и риски, а именно учитывать возможность развития тяжелых реакций гиперчувствительности (преимущественно с препаратами на основе декстрана железа), потенциальную способность железа стимулировать инфекционные процессы, вероятное взаимодействие с некоторыми цитостатическими средствами. Необходимо избегать одновременного назначения препаратов железа и кардиотоксичных цитостатиков, учитывая опасность развития оксидативного стресса, оставляя между ними интервал в несколько дней.

С целью определения наиболее эффективного режима введения эритропоэтина альфа было проведено несколько работ. Одна из них сравнивала эффективность дозы, фиксированной с дозой, рассчитанной на массу тела пациента. Авторы Granetto C., Ricci S. показали, что введение эпоэтина альфа в дозе 10000 МЕ или в дозе 150 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю является

равноэффективным, что делает применение эпоэтина более удобным как для врача, так и для пациента. В двух группах была продемонстрирована равнозначная эффективность: снижение необходимости в гемотрансфузиях, повышение уровня гемоглобина и улучшение качества жизни, которое было непосредственно связано с ростом гемоглобина [19]. В другом исследовании целью являлось сравнить два режима применения эпоэтина альфа: 80000 МЕ 1 раз в две недели со стандартным режимом 40000 МЕ еженедельно. В обеих группах была достигнута сопоставимая эффективность (повышение уровня гемоглобина) и безопасность (одинаковая частота возникновения побочных эффектов, в том числе тромбозов) [20].

Основными противопоказаниями к применению эпоэтина альфа являются: неконтролируемая артериальная гипертензия, известная гиперчувствительность к препарату или его компонентам, парциальная красноклеточная аплазия

В настоящее время выделяют три поколения эритропоэстимулирующих протеинов (табл. 2).

К первому поколению относят: эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин зета и тета. Второе поколение представлено дарбэпоэтином альфа, третье – метоксиполиэтиленгликолем эпоэтин бета. Эпоэтин альфа и эпоэтин бета биологически идентичны нативному ЭПО, имеют иден-

Таблица 2. Зарегистрированные лекарственные препараты рекомбинантных эритропоэтинов в Российской Федерации, странах ЕС, США

МНН	Торговое наименование		
	РФ	Страны ЕС (EMA)	США (FDA)
Epoetin alfa	Эпрекс Эпокомб Бинокрит Эпокрин Аэприн	Abseamed Binocrit Epoetin	Erogen
Epoetin beta	Рекормон Эпостим Эритростим Эритропоэтин Веро-Эпоэтин	NeoRecormon	
Epoetin theta		Biopoin Eporatio	
Epoetin zeta		Retacrit Silapo	
Darbepoetin theta	Аранесп	Aranesp	Aranesp
Methoxypoly-ethyleneglycol epoetin beta	Мирцера	Mircera	Aranesp

тичную аминокислотную последовательность, а разница между ними заключается в уровне ее гликозилирования. Дарбэпоэтин отличается от первого поколения двумя дополнительно присоединенными углеводородными цепями, как следствие, возросшей молекулярной массой и более длительным периодом полувыведения. При подкожном введении время полувыведения дарбэпоэтина вдвое превышает показатель эпоэтина альфа (48 против 24 часов). Однако по результатам проведенного исследования Waltzman et al. продемонстрировали статистически достоверную разницу в потребности гемотрансфузий между двумя группами, которая была значимо ниже в группе эпоэтина альфа. Пациенты были рандомизированы в две группы: первая получала лечение эпоэтином альфа 40000 МЕ 1 раз в неделю, вторая получала дарбэпоэтин 200 мкг каждые 2 недели. От базового уровня и до конца исследования средний прирост Hb был значимо выше в группе эпоэтина. Потребность в гемотрансфузиях от базового уровня к концу исследования составила 81 для эпоэтина альфа и 156 для дарбэпоэтина альфа ($p = 0,0587$) [21].

Согласно рекомендациям FDA [22] применение эпоэтина альфа у онкологических пациентов показано в случае, когда анемия вызвана применением миелосупрессивной терапии у больных с солидными опухолями. Начинать терапию эпоэтином рекомендуется в случае снижения уровня гемоглобина ниже 10 г/дл и планирования дальнейшего проведения химиотерапии на протяжении минимум двух месяцев. Прежде чем начать применение эритропоэтина, необходимо определить уровень сывороточного железа, ферритина, который должен быть не менее 100 нг/мл, и насыщение трансферрина (не менее 20%). Применение эпоэтина альфа не показано у пациентов, получающих эндокринотерапию, биотерапию и лучевую терапию, за исключением случаев сочетанного применения цитостатической терапии.

По рекомендациям RUSSCO, NCCN, FDA [3, 7, 22] начинать терапию следует в дозе 150 МЕ/кг или 12000 МЕ 3 раза в неделю подкожно на протяжении проведения химиотерапии или в дозе 40 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю.

Применение эпоэтина альфа не показано у пациентов, получающих эндокринотерапию, биотерапию и лучевую терапию, за исключением случаев сочетанного применения цитостатической терапии

Лечение эритропоэтинами следует проводить под тщательным контролем уровня гемоглобина. В зависимости от скорости изменения его значений требуется модификация дозы эритропоэтинов (табл. 3).

Основными противопоказаниями к применению эпоэтина альфа являются: неконтролируемая артериальная гипертензия, известная гиперчувствительность к препарату или его компонентам, парциальная краснок-

клеточная аплазия. Также к противопоказаниям относятся: анемия вследствие кровопотери, гемолиза или дефицита витамина В12/фолиевой кислоты; недавно пере-

несенный инфаркт миокарда или инсульт. С осторожностью применять в случае высокого риска тромбоемблических осложнений.

Случаи парциальной красно-клеточной аплазии описаны в основном среди пациентов, получающих терапию эпоэтином в связи с хронической болезнью почек. Основным проявлением является прогрессирующее снижение уровня гемоглобина, а также уменьшающееся количество ретикулоцитов на фоне проводимого лечения эритропоэзстимулирующими протеинами. При подозрении на развитие парциальной красно-клеточной аплазии необходимо немедленно прекратить терапию, оценить уровень антител к эритропоэтину. Антитела могут быть перекрестно-реагирующими, поэтому переключение на другие препараты, стимулирующие эритропоэз, не показано [22].



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Таблица 3. Модификация доз эпоэтина альфа (FDA)

Редукция дозы на 25%	<ul style="list-style-type: none"> Рост уровня гемоглобина более чем на 1 г/дл в течение 2 недель Достижение уровня гемоглобина, позволяющего избежать трансфузий эритроцитарной массы
Эскалация дозы <ul style="list-style-type: none"> До 300 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно Или 60 000 МЕ подкожно еженедельно 	В случае увеличения уровня гемоглобина менее чем на 1 г/дл, уровень гемоглобина остается ниже 10 г/дл на протяжении 4 недель терапии
Прекращение терапии по причине неэффективности	В случае отсутствия ответа на лечение в течение 8 недель (например, если повышение уровня Hb составляет < 1–2 г/дл или если потребность в трансфузионной терапии не снижается)

ЛИТЕРАТУРА

- Ludwig H, Van BS, Barrett-Lee P et al. The European Cancer Anaemia Survey: a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur. J. Cancer*, 2004, 40: 2293–306.
- Caro JJ, Salas M, Ward A. et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*, 2001, 91(12): 2214–2221.
- RUSSCO – практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии. 2017, с. 464. /RUSSCO: practical guidelines for maintenance therapy in oncology. 2017, p. 464.
- Auerbach M, Silberstein PT, Webb RT et al. Darbepoetin alfa 300 or 500 mg once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *Am. J. Hematol*, 2010, 85: 655–63.
- Henry DH, Dahl NV, Auerbach M et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist*, 2007, 12: 231–42.
- Птушкин В.В. Анемии и дефицит железа у онкологических больных. *Клиническая онкогематология*, 2013, 6(1): 91–96. / Ptushkin VV. Anemia and iron deficiency in cancer patients. *Clinicheskaya Onkohematologiya*, 2013, 6 (1): 91–96.
- NCCN Guidelines версия 1.2018. Cancer and chemotherapy-induced anemia.
- Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL et al. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2005 Apr 20, 23(12): 2606–17.
- Bohlius J, Tonia T, Schwarzer G. Twist and shout: one decade of meta-analyses of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients. *Acta Haematol*, 2011, 125(1–2): 55–67.
- Quirt I, Robeson C, Lau CY et al. 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 Nov 1, 19(21): 4126–34.
- Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. 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 Oct, 16(10): 3412–25.
- Gaspy J, Degos L, Dicato M, Demetri GD. Comparable efficacy of epoetin alfa for anemic cancer patients receiving platinum- and non-platinum-based chemotherapy: a retrospective subanalysis of two large, community-based trials. *Oncologist*, 2002, 7(2): 126–35.
- Jens-Uwe Blohmer, Stefan Paepke and et al. Randomized phase III trial of sequential adjuvant chemoradiotherapy with or without erythropoietin Alfa in patients with high-risk cervical cancer: results of the NOGGO-AGO intergroup study. *J Clin Onca*, 2011 Oct 1, 29(28): 3791–7.
- Volker Moebus, Christian Jackisch and etc. Adding epoetin alfa to intense dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 2013 Jul 17, 105(14): 1018–26.
- Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, Tchekmedyan S, Laufman LR. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist*, 2007 Feb, 12(2): 231–42.
- Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S and et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alfa. *J Clin Oncol*, 2008 Apr 1, 26(10): 1619–25.
- Hedenus M, Birgegård G, Näsman P and et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia*, 2007 Apr, 21(4): 627–32.
- Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR and et al. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol*, 2011 Jan 1, 29(1): 97–105.
- Granetto C1, Ricci S, Martoni A and et al. Comparing the efficacy and safety of fixed versus weight-based dosing of epoetin alpha in anemic cancer patients receiving platinum-based chemotherapy. *Oncol Rep*, 2003 Sep-Oct, 10(5): 1289–96.
- Henry DH1, Gordan LN, Charu V and et al. Randomized, open-label comparison of epoetin alfa extended dosing (80 000 U Q2W) vs weekly dosing (40 000 U QW) in patients with chemotherapy-induced anemia. *Curr Med Res Opin*, 2006 Jul, 22(7): 1403–13.
- Waltzman R, Croot C, Justice GR and et al. Randomized comparison of epoetin alfa (40,000 U weekly) and darbepoetin alfa (200 microg every 2 weeks) in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist*, 2005 Sep, 10(8): 642–50.
- U.S. Food and Drug Administration.
- Spano JP, Khayat D. Treatment options for anemia, taking risks into consideration: erythropoiesis-stimulating agents versus transfusions. *Oncologist*, 2008, 13(Suppl 3): 27–32.
- Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL and et al. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2005 Apr 20, 23(12): 2606–17.
- Bohlius J, Tonia T, Schwarzer G. Twist and shout: one decade of meta-analyses of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients. *Acta Haematol*, 2011, 125(1–2): 55–67.
- Cabanillas ME, Kantarjian H, Thomas DA and et al. Epoetin alfa decreases the number of erythrocyte transfusions in patients with acute lymphoblastic leukemia, lymphoblastic lymphoma, and Burkitt leukemia/lymphoma: results of a randomized clinical trial. *Cancer*, 2012 Feb 1, 118(3): 848–55.
- Pashos CL, Larholt K, Fraser KA and et al. Outcomes of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients with chemotherapy-induced anemia. *Support Care Cancer*, 2012 Jan, 20(1): 159–65.