

Кому не показано назначение эритропоэзстимулирующих препаратов

Н. В. Жуков

РЕФЕРАТ

Contraindications and restrictions of use for the erythropoiesis stimulating agents

N. V. Zhukov

SUMMARY

Till now ESA remains one of the basic options of treatment of anemia in oncology patients. However indications and, in a greater degree, contra-indications and restrictions to their use have recently undergone considerable changes. In the given review the basic changes in recommendations of the international ontological organizations (ASCO/ASH, EORTC) and foreign regulatory agencies (FDA, EMEA) are presented.

Keywords:

epoetin, darbepoetin, oncology, oncohaematology, safety.

Federal Research Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health Care and Social Security of the Russian Federation, Moscow

Контакты: zhukov.nikolay@rambler.ru

Принято в печать: 22 апреля 2009 г.

До настоящего времени эритропоэзстимулирующие препараты (ЭСП) остаются одним из основных вариантов лечения анемии у онкологических больных. Однако показания и, в большей степени, противопоказания и ограничения к их использованию совсем недавно претерпели значительные изменения. В данном обзоре представлены основные изменения в рекомендациях международных организаций (ASCO/ASH, EORTC) и зарубежных регуляторных органов (FDA, EMEA) по использованию ЭСП в онкологии.

Ключевые слова

эритропоэтин, дарбэпоэтин, онкология, онкогематология, безопасность.

ВВЕДЕНИЕ

Эритропоэзстимулирующие препараты — ЭСП (рекомбинантные эритропоэтины, дарбэпоэтин) до настоящего времени остаются одним из основных способов борьбы с анемией у онкологических и онкогематологических больных. Пациентам ЭСП позволяют избежать трансфузий и при этом сохранять удовлетворительное качество жизни, а врачей «освобождают» от организационных и, зачастую, юридических проблем, связанных с проведением заместительных гемотрансфузий. В последние годы ЭСП в нашей стране стали использоваться значительно чаще.

Однако, как и любые другие лекарственные препараты, ЭСП имеют не только показания, но и противопоказания или ограничения в использовании. К сожалению, в большинстве отечественных публикаций, посвященных вопросу применения ЭСП в онкологии/онкогематологии, в основном освещаются лишь доводы «за» назначение ЭСП. Это приводит к формированию ошибочного мнения о том, что данные препараты показаны практически всем

онкологическим пациентам, имеющим анемию, а альтернативой назначения ЭСП являются лишь гемотрансфузии. Учитывая, что вопросы показаний и преимуществ назначения ЭСП обсуждались уже многократно, задачей этой статьи является осветить некоторые ограничения в использовании этих препаратов у онкологических больных, чтобы сделать использование ЭСП в нашей стране более обоснованным по соотношению эффективность/безопасность/цена.

Кому же не показаны ЭСП или их применение должно быть ограничено? Разумеется, подобную информацию можно получить из инструкции по применению препаратов. Однако, к сожалению, инструкции (особенно в нашей стране) представляют весьма неполную и зачастую уже устаревшую информацию. Поэтому в дальнейшем изложении мы будем опираться на гораздо более часто обновляемые рекомендации международных онкологических организаций (ASCO — Американское общество клинических онкологов, ASH — Американское общество гематологов, EORTC — Европейская организация по изучению и

лечению рака, NCCN — Сеть по внедрению знаний в области онкологии США) и регуляторных органов США и ЕС (FDA — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США, ЕМЕА — Европейское медицинское агентство).^{1,2}

ТЕРАПИЯ ЭСП НЕ ПОКАЗАНА ПАЦИЕНТАМ, ИМЕЮЩИМ АНЕМИЮ, ОБУСЛОВЛЕННУЮ УСТРАНИМЫМИ ПРИЧИНАМИ

Казалось бы, данный пункт является очевидным и не требует дальнейшего обсуждения, тем более отдельных рекомендаций столь уважаемых организаций, перечисленных выше. К сожалению это не так, что подтверждается наблюдениями за рутинной клинической практикой, принятой в нашей стране. С одной стороны, еще со студенческой скамьи мы помним, что лечение любого заболевания предпочтительно должно быть этиотропным (т. е. влияющим на причину) или, как минимум, патогенетическим (т. е. влияющим на основные звенья развития заболевания, если его причина неизвестна или неустранима). При этом вполне понятно, что эффективно повлиять на причину или патогенетические звенья анемии можно лишь в случае, если их удалось определить. В любой больнице общего профиля и даже в поликлинике «неонкологическому» пациенту с впервые выявленной анемией выполняется ряд обследований, направленных на выяснение ее причины. И только после установления точного диагноза (или признания невозможности сделать это) начинается лечение. К сожалению, в онкологической, да и в онкогематологической практике уже достаточно давно практически любая анемия сразу расценивается как следствие наличия опухоли и/или проводимого противоопухолевого лечения. Во многом этот подход обусловлен тем, что у онкологического больного возможная причина (опухоль и/или ее лечение) уже очевидна, и мы не утруждаем себя дальнейшим диагностическим поиском, забывая хорошо известную истину: «после того, не значит вследствие того». Вполне очевидно, что этиотропной терапии, воздействующей на противоопухолевое лечение как причину развития анемии, не существует (за исключением ее отмены или изменения), а опухоль в качестве причины анемии в большинстве случаев не может быть устранена быстро. В результате многим больным с нераспознанной устранимой причиной анемии назначается симптоматическое (гемотрансфузии) или патогенетическое, но неправильное (направленное на совсем другие звенья патогенеза) лечение (ЭСП). Разумеется, трансфузии донорских эритроцитов практически в любой ситуации позволяют добиться повышения уровня гемоглобина, а ЭСП будут в определенной степени стимулировать гемопоэз у больных, имеющих любые причины анемии. Однако очевидно, что использование такого подхода далеко от оптимального соотношения эффективность/безопасность/цена. Именно поэтому рекомендации всех международных организаций при каждом переиздании сохраняют один и тот же пункт: перед началом терапии ЭСП (да и перед проведением гемотрансфузий) необходимо приложить все усилия для выявления причины анемии, устранимой другим способом. На этом же настаивает и МЗ РФ в своем приказе № 363 от 25.11.2002. Согласно этому приказу, «для подобных пациентов ... важнейшим является ликвидация причины, вызвавшей анемию, а не восстановление уровня гемоглобина с помощью трансфузий».

Почему же мы игнорируем не только международные рекомендации, но и отечественные приказы? Может быть, диагностический поиск является технически невыполнимой задачей в условиях отечественного здравоохранения? На самом деле первичный поиск причины анемии, позволяющий выявить большинство устранимых причин анемии

у онкологических больных, достаточно прост и выполним даже на уровне, рекомендуемом международными организациями, практически в любом медицинском учреждении, оснащенном лабораторией. Согласитесь, что сбор анамнеза, физикальное обследование, клинический (с микроскопией мазков крови) и биохимический анализы крови являются не столь уж сложными диагностическими тестами. А именно они и входят в международные алгоритмы первичного обследования онкологических больных с анемией. Нужно лишь избегать укоренившейся привычки «списывать» все на уже выявленную потенциальную причину — опухоль и ее лечение, т. к. цена вопроса достаточно высока: при невыявленной истинной причины анемии мы проводим больному дорогостоящее и потенциально опасное лечение, в то время как могли бы обойтись дешевым и относительно безопасным. Для простого представления экономической целесообразности подобного диагностического поиска достаточно сопоставить стоимость ЭСП или регулярных трансфузий и, например, терапии препаратами железа или витамином В₁₂.

Какую же информацию, влияющую на выбор лечения, мы можем получить из этих простых и легко выполнимых тестов?

Правильно собранный анамнез позволяет получить ответы на следующие вопросы и принять соответствующие решения:

- были ли у пациента эпизоды кровотечений (необходимо принять меры для их предотвращения/остановки, оценить запасы железа и провести лечение, направленное на коррекцию постгеморрагической анемии);
- были ли у пациента эпизоды желтухи или другие признаки гипербилирубинемии (следует исключить наличие гемолиза и, при необходимости, провести соответствующее лечение);
- принимает ли пациент препараты (кроме противоопухолевых), которые способны вызывать анемию (при возможности они должны быть отменены);
- не был ли пациент ограничен в получении адекватного питания (стоматит, снижение аппетита, низкий социальный статус и т. д.) и/или нет ли причин, способных вызывать снижение абсорбции (диарея, прием антацидов и абсорбентов). При выявлении подобных состояний требуется дополнительное обследование, направленное на поиск дефицита железа и витаминов, влияющих на гемопоэз и, при необходимости, коррекция их дефицита;
- нет ли у пациента сопутствующих заболеваний, часто вызывающих или сопровождающихся анемией (атрофический гастрит, язвенная болезнь, аутоиммунные заболевания, хронические инфекции, почечная недостаточность, наследственные заболевания эритроцитов). При выявлении подобных заболеваний может потребоваться дополнительный, но уже прицельный диагностический поиск.

Физикальный осмотр позволяет:

- выявить сопутствующие симптомы, позволяющие заподозрить причину анемии (иктеричность — гемолиз; глоссит, стоматит, нейропатия — авитаминоз, и т. д.);
- оценить тяжесть анемии и потребность в немедленной ее коррекции путем гемотрансфузий.

Клинический анализ крови в обязательном порядке должен включать изучение эритроцитов в мазках крови. К сожалению, в большинстве случаев без активных запросов мы получаем из лаборатории лишь информацию о содержании гемоглобина и гематокрите. В то же время данные, получаемые при рутинном изучении мазка крови врачом-лаборантом, могут значительно сузить объем дальнейшего

диагностического поиска или даже выявить причину анемии сразу. Гиперхромия и макроцитоз позволяют заподозрить V_{12} - или фолиевоедефицитную анемию, обнаружение шистоцитов (разрушенных эритроцитов) и ретикулоцитов — гемолиз и т. д. Необходима оценка и других форменных элементов крови; так, например, наличие лейкомоидной реакции при солидных опухолях может свидетельствовать об опухолевом поражении костного мозга. Биохимический анализ крови также крайне важен для дифференциального диагноза: повышение активности ЛДГ или уровня непрямого билирубина может свидетельствовать о гемолизе, а повышенный уровень креатинина — о почечной недостаточности, являющейся одной из причин развития анемии. Крайне важно и определение содержания железа. Лишь при некоторых заболеваниях необходимо уже на первом этапе проводить дополнительные к перечисленным выше диагностические тесты. Так, например, при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) анемия достаточно часто носит аутоиммунный характер, и перед тем как принимать решение о ее лечении необходимо проведение реакции Кумбса. При многих гемобластозах, протекающих с поражением костного мозга, требуется морфологическое его исследование, т. к. назначение ЭСП больным, нормальный гемопоэз которых практически полностью вытеснен опухолью, вряд ли принесет ощутимую пользу.

Таким образом, при выявлении анемии у онкологического больного прежде всего должен проводиться поиск устранимых причин ее развития. В случае если эти причины выявлены, то назначение ЭСП в качестве первой линии лечения анемии не показано. У таких больных вопрос о назначении ЭСП может быть поставлен лишь в случае, если проведенное в полном объеме этиотропное или патогенетическое лечение не позволит устранить анемию. Наиболее полно это отражено в рекомендациях ASCO/ASH 2007 г.: «Как и во многих других медицинских ситуациях, крайне важным является поиск устранимых причин анемии перед принятием решения о назначении терапии ЭСП. В связи с этим желательно провести полноценный сбор анамнеза и физикальный осмотр, назначить необходимые лабораторные тесты, направленные на выявление другой причины анемии, кроме химиотерапии или гемобластоза. Как минимум необходимо: собрать данные о принимаемых (принимавшихся) препаратах; выполнить тщательное изучение мазков периферической крови (а в некоторых ситуациях и костного мозга), подразумевая исключение дефицита железа, фолатов или витамина V_{12} (при показаниях); провести тест на наличие скрытых потерь крови и почечной недостаточности. Проведение реакции Кумбса может быть необходимо у пациентов с ХЛЛ, НХЛ и в случае наличия аутоиммунных заболеваний в анамнезе. При миелодиспластическом синдроме ответ на дальнейшую терапию ЭСП может предсказывать уровень эндогенного эритропоэтина». Аналогичные указания (с некоторыми модификациями) присутствуют и в рекомендациях NCCN, EORTC. При этом необходимо избегать и другой крайности, опять же являющейся вариантом эмпирического лечения, — назначения дешевых препаратов (витамины, железо) без проведения предварительного обследования и использования ЭСП и/или трансфузий лишь при отсутствии эффекта.

НАЗНАЧЕНИЕ ЭСП НЕ ПОКАЗАНО БОЛЬНОМУ С АКТИВНЫМ ОПУХОЛЕВЫМ ПРОЦЕССОМ, НЕ ПОЛУЧАЮЩИМ МИЕЛОСУПРЕССИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Хорошо известно, что само по себе наличие злокачественной опухоли может вызывать анемию за счет выделения опухолью и/или организмом (в ответ на наличие опухоли)

различных цитокинов и биологически активных субстанций. Подобная опухоль-ассоциированная анемия имеет общие механизмы развития с анемиями, возникающими при хронических инфекционных, аутоиммунных и некоторых других заболеваниях (анемия хронического заболевания). Согласно данным исследования ECAS, примерно 30 % больных с впервые выявленными онкологическими заболеваниями еще до начала противоопухолевого лечения уже имеют анемию.³ Анемия может сохраняться и у пациентов, завершивших цитостатическое лечение и находящихся в состоянии ремиссии, а также у больных, не получающих противоопухолевого лечения в связи с проявлениями токсичности или исчерпанием всех возможных вариантов лечения (у этих пациентов генез анемии может быть смешанным: опухоль-ассоциированная анемия + остаточные проявления кумулятивной миелотоксичности).

Разумеется, стремление избежать трансфузий и сохранить качество жизни у этих больных представлялось весьма обоснованным. Еще относительно недавно возможность назначения ЭСП при опухоль-ассоциированной анемии не исключалась и входила в рекомендации международных организаций (но не в официальные зарубежные инструкции к ЭСП). Терапия ЭСП могла проводиться больным, вообще не получающим противоопухолевого лечения, или тем, которым проводится только локальное лечение (операция, лучевая терапия).

Однако уже в 2002 г., когда были опубликованы предыдущие рекомендации ASCO/ASH,⁴ в них отмечалось, что «нет опубликованных данных исследований высокого качества, поддерживающих использование ЭСП у пациентов с анемией на фоне множественной миеломы (ММ), неходжкинских лимфом (НХЛ), хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), не получающих химиотерапии». Таким образом, согласно рекомендациям ASCO/ASH, больные с гематологическими немиелоидными новообразованиями, не получавшие химиотерапии, не являлись кандидатами для применения ЭСП. Однако, например, в рекомендациях EORTC (2004) или NCCN (2006) назначение ЭСП у данной категории больных не исключалось.⁵ Согласно рекомендациям этих же организаций, больные с анемией на фоне солидных опухолей могли получать терапию ЭСП, не получая одновременно противоопухолевого лечения.

В настоящее время все перечисленные выше международные организации не рекомендуют использовать ЭСП у больных, не получающих цитостатического лечения, вне зависимости от типа новообразования (за исключением мелодиспластического синдрома низкого риска).

Подобное изменение практики назначения ЭСП во многом основано на результатах исследования 20010103.⁶ Это двойное слепое рандомизированное исследование III фазы включило 989 пациентов с солидными и немиелоидными гематологическими опухолями, с уровнем гемоглобина не более 110 г/л. Примерно 70 % больных ранее получали химиотерапию (медиана времени от окончания химиотерапии до включения в исследование составила 9 мес.), но не должны были получать цитотоксической химиотерапии и/или миелосупрессивной радиотерапии на момент включения и в течение первых 16 нед. участия в исследовании. В этот период допустимо было проведение лишь немелосупрессивной локальной радио- или гормональной терапии. Пациентов рандомизировали на получение ЭСП (дарбэпоэтин альфа) или плацебо. Целью исследования являлось оценить влияние ЭСП на потребность в заместительных гемотрансфузиях (первичная цель) и качество жизни пациентов (вторичная цель). Безопасность лечения оценивалась по влиянию на общую выживаемость.

К сожалению, исследователям не удалось показать ни уменьшения частоты трансфузий, ни улучшения качества жизни при назначении ЭСП больным, не получавшим одновременно цитостатической терапии. Более того, в группе применения ЭСП было отмечено снижение общей выживаемости (37 vs 47 нед. в группе плацебо; $p = 0,022$). Это послужило поводом для того, чтобы в рекомендациях ASCO/ASH (2007) появился следующий параграф: «Нет опубликованных данных исследований высокого качества, поддерживающих эксклюзивное использование ЭСП у пациентов с анемией на фоне ММ, НХЛ и ХЛЛ в отсутствие химиотерапии. Анализ первичных данных исследования 200110103, переданный FDA в марте 2007 г., поддерживает убедительные рекомендации против использования ЭСП для лечения опухоль-ассоциированной анемии у больных злокачественными новообразованиями (как солидными, так и немиелоидными гематологическими), не получающих одновременно химиотерапии». Рекомендации, добавленные в связи с этим в инструкции для эритропозтина и дарбэпозтина в марте 2007 г., таковы: «Использование ЭСП увеличивает риск смерти, когда назначается с целью увеличения гемоглобина до 120 г/дл у пациентов с активной злокачественной опухолью, не получающих ни химиотерапии, ни лучевой терапии. Назначение ЭСП не показано в данной популяции больных».

Однако необходимо отметить, что далеко не всем результаты данного исследования представляются однозначными, о чем свидетельствует редакционная статья, опубликованная в том же номере, что и результаты исследования, и предваряющая их.⁷ В данной статье отмечается, что в исследование были включены пациенты, страдающие более чем 15 типами злокачественных опухолей на различных стадиях заболевания. Учитывая, что выживаемость не являлась первичной целью исследования, группы по прогностическим факторам сбалансированы не были. Ретроспективный анализ результатов исследования показал, что при учете прогностических факторов различия в выживаемости теряют свою достоверность аналогично тому, как это произошло в исследованиях BEST и ENHANCE, которые, кстати, также были посвящены использованию ЭСП по незарегистрированным показаниям (для «нормализации» уровня гемоглобина с целью улучшения результатов противоопухолевого лечения).^{8,9}

Кроме того, по мнению автора редакционной статьи, данное исследование вскрыло и другие существенные организационные недостатки, которые могли отрицательно повлиять и на результаты многих исследований по ЭСП. Если подходы к противоопухолевой терапии достаточно сходны в различных странах, то в отношении сопроводительного лечения этого сказать нельзя. Исследование 200110103 было многонациональным, и 75 % больных, участвовавших в нем, были включены в странах Европы, в т. ч. и Восточной. Лишь 25 % из включенных пациентов получали лечение в США, где ситуация с донорской кровью достаточно благополучна и используются достаточно мягкие критерии для начала заместительных гемотрансфузий. В странах же Западной, а тем более, Восточной Европы, где наблюдается дефицит донорской крови, либо существуют гораздо более жесткие критерии для проведения трансфузий, либо, несмотря на либеральные критерии, они далеко не всегда реализуются на практике.¹⁰ Так, в исследовании 200110103, из 75 больных, которым трансфузии не проводились даже при уровне гемоглобина менее 80 г/л, 95 % были из стран Восточной Европы. А это ставит ряд вопросов в отношении возможности достижения основных целей исследования (снижение частоты трансфузий и сохранение качества жизни), особенно в случае, если истинные различия в эффективности не

столь велики. Например, если бы в исследовании принимали участие только американские центры, то было бы проще доказать снижение потребности в трансфузиях, т. к. в условиях либеральной трансфузионной политики больные контрольной группы получали бы переливания крови значительно чаще, чем в Европе. С другой стороны, при имеющейся в США возможности проведения трансфузий при незначительной (по Российским понятиям) анемии, вероятность показать улучшение качества жизни у больных, получающих ЭСП, гораздо меньше (т. к. при начале трансфузий на более высоких цифрах гемоглобина качество жизни больных в контрольной группе должно страдать меньше). И наоборот, при жестком ограничении показаний к трансфузиям, характерном для стран Восточной Европы, труднее показать различия в их частоте между контрольной и основной группой, а вот качество жизни между ними может различаться значительно. Возможно, в данном исследовании, как и во многих других, различия в трансфузионной политике между странами, принимавшими в них участие, нивелировали имевшийся выигрыш от назначения ЭСП. К сожалению, как показывает анализ, подобная ситуация нередка в случае, если в исследованиях принимают участие страны, разделенные океаном.^{11,12} Подобные наблюдения наталкивают на мысль о том, что, возможно, целесообразно проведение не многонациональных, а многоцентровых, но в пределах одной страны исследований по применению ЭСП.

Трудно не согласиться с автором цитируемой редакционной статьи в утверждении о том, что если бы результаты исследования 200110103 появились несколько лет назад, в «золотую эру» ЭСП, то, скорее всего, они были бы поставлены под сомнение из-за проблем в дизайне и выполнении исследования. При этом вопрос об использовании ЭСП у пациентов, не получавших химиотерапию, остался бы открытым с заключением о том, что ЭСП незначительно уменьшали потребность в трансфузиях и не влияли на выживаемость больных в данной группе. Но результаты этого исследования были опубликованы тогда, когда уже накопился некоторый объем данных, позволяющих заподозрить возможное неблагоприятное влияние ЭСП на выживаемость онкологических больных.^{13,14} В связи с этим результаты данного исследования были восприняты более чем серьезно и послужили поводом для принятия кардинального решения, во всяком случае, до получения подтверждающих или опровергающих данных более высокой степени доказательности. При этом следует помнить, что несмотря на ранние рекомендации международных организаций, использование ЭСП у пациентов, не получавших химиотерапии, никогда не было официально зарегистрированным (во всяком случае, в США) показанием к назначению, хотя ЭСП и применялись с этой целью и даже оплачивались страховыми компаниями.

Наиболее трудным практическим вопросом в отношении ограничения использования ЭСП у пациентов, не получающих химиотерапии, является вопрос о том, как выделить эту категорию пациентов в рутинной практике. Лечение опухоли часто представляет собой прерывистый процесс, с интервалами, обусловленными достижением максимально возможной ремиссии или токсичностью. Как поступать в случае, если противоопухолевое лечение приостановлено, а анемия сохраняется? Маловероятно, что в этих ситуациях сохраняющаяся анемия, хотя бы частично, не является следствием проведенного лечения. Поэтому, например, даже в наиболее свежих рекомендациях NCCN от 2009 г. предусматривается, что введение ЭСП в подобных ситуациях может быть продолжено до разрешения анемии. С другой стороны, как поступить, если у пациента анемия имеется исходно — перед началом лечения (т. е. опухоль-ассоциированная анемия), од-

нако ему планируется проведение цитостатической терапии? С одной стороны, проведение химиотерапии может привести к достижению противоопухолевого эффекта и устранению анемии, однако с другой — еще больше усугубить ситуацию за счет подавления эритропоэза. Как должна расцениваться исходно опухоль-ассоциированная анемия, которая сохраняется на фоне лечения: как опухоль-ассоциированная, как вызванная лечением или как обусловленная обеими причинами? Опубликованные исследования до настоящего времени дают мало информации для принятия решения о назначении или неназначении ЭСП в подобных клинических ситуациях.

Другой практической проблемой является то, что само по себе противоопухолевое лечение изменилось со времени проведения базовых исследований по ЭСП, многие из которых легли в основу рекомендаций и инструкций. В 1980–1990 гг. большинство пациентов получали «классическую» цитостатическую терапию, в то время как сейчас активно используются противоопухолевые препараты с принципиально другим механизмом действия и, соответственно, с другим путем воздействия на эритропоэз (ингибиторы тирозинкиназы, моноклональные антитела, антигормоны и т. д.). Многие из них уже стали основным методом лечения некоторых злокачественных опухолей (в комбинации с химиотерапией или без таковой). Как показывает практика, многие из этих препаратов способны вызывать анемию. Например, около 90 % больных со стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта (GIST) имеют анемию на фоне терапии иматинибом, причем примерно у 10 % из них анемия III–IV степени выраженности.¹⁵ Сунитиниб при почечноклеточном раке вызывает клинически значимую анемию у 26 % больных, а при использовании темсиrolимуса анемия III–IV степени наблюдается у 9 % больных.^{16,17} В связи с этим возникает вопрос: является ли анемия, развивающаяся на фоне лечения этими препаратами, аналогичной таковой, наблюдаемой на фоне «классической» химиотерапии, т. к. с традиционной точки зрения эти препараты не являются цитотоксическими и миелотоксическими. На настоящий момент исследований, посвященных вопросам эффективности и безопасности использования ЭСП у пациентов, получающих подобное лечение, нет. Это не значит, что применение ЭСП на фоне терапии новыми противоопухолевыми препаратами опасно или безопасно (эффективно или неэффективно), — просто мы не располагаем подобной информацией.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭСП У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗОМ, У КОТОРЫХ АНЕМИЯ РАЗВИЛАСЬ ЕЩЕ ДО НАЧАЛА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ (ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННАЯ АНЕМИЯ)

Как было сказано выше, вопрос о назначении ЭСП пациентам, исходно имеющим опухоль-ассоциированную анемию, которым планируется проведение цитостатической терапии, весьма сложный. В подобной ситуации существует некоторое различие в рекомендованных подходах к назначению ЭСП пациентам с солидными опухолями и гемобластозом. При солидных опухолях формального подтверждения того, что анемия обусловлена проводимым лечением, не требуется. Хотя в рекомендациях ASCO/ASH сказано, что показанием к применению ЭСП является «анемия, ассоциированная с химиотерапией», при солидных опухолях противопоказанием к их назначению является лишь «отсутствие одновременно проводимой химиотерапии». Таким образом, формально возможно назначение ЭСП пациентам, которые имели исходную опухоль-ассоциированную анемию, сразу после того, как они начали получать противоопухолевое лечение. Для больных

же с гемобластозом в рекомендациях ASCO/ASH отдельно оговаривается, что «врачам, проводящим лечение больных с ММ, НХЛ или ХЛЛ, перед рассмотрением вопроса о назначении ЭСП рекомендуется начать химиотерапию и/или терапию кортикостероидами и оценить изменение уровня гемоглобина на фоне сокращения проявлений основного заболевания. В случае если увеличения уровня гемоглобина после назначения химиотерапии не происходит, пациентам с ММ, НХЛ или ХЛЛ может быть назначен эритропоэтин или дарбэпоэтин в соответствии с вышеприведенными рекомендациями... Трансфузии донорских эритроцитов также являются терапевтической опцией». Таким образом, в отличие от солидных опухолей при гемобластозах рекомендуется все же убедиться, что анемия неустранима путем проведения эффективного противоопухолевого лечения, и лишь затем задумываться о назначении ЭСП. Объяснения этого различия в рекомендациях не приведены, однако можно предположить, что при их составлении авторы исходили из возможности более быстрого достижения противоопухолевого эффекта при гемобластозах, а также из того, что при гемобластозе опухоль-ассоциированные причины анемии, «уходящие» вместе с опухолью, встречаются чаще. Учитывая рекомендательный, но не императивный характер данного пункта, врачу, скорее всего, необходимо самостоятельно оценивать вероятность того, что анемия разрешится на фоне противоопухолевого лечения или, наоборот, усугубится вследствие его миелотоксичности. Исходя из личного опыта, придется выбирать и интервал времени, необходимый для оценки эффекта противоопухолевого лечения в отношении анемии.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭСП С ЦЕЛЬЮ, ОТЛИЧНОЙ ОТ ДОСТИЖЕНИЯ НЕЗАВИСИМОСТИ ОТ ТРАНСФУЗИЙ ИЛИ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

В настоящее время понятно, что само по себе увеличение уровня гемоглобина не может быть целью назначения ЭСП, т. к. уровень гемоглобина — лишь лабораторный показатель, безразличный для пациента. Согласно международным рекомендациям, целью применения ЭСП является снижение потребности в трансфузиях и улучшение (сохранение) качества жизни, хотя последнее и не включено в официальные инструкции. В то же время использование препаратов по незарегистрированным показаниям (так называемое off-label) достаточно распространено в медицинской практике. Подобный подход достаточно широко применялся и в отношении ЭСП (например, как было сказано выше, использование ЭСП у пациентов, не получающих противоопухолевого лечения). Другим экспериментальным показанием к назначению ЭСП являлось использование их с целью «коррекции неблагоприятного влияния анемии на результаты лечения и выживаемость». Мы считаем необходимым предостеречь коллег от попыток подобного подхода вне рамок клинических исследований, т. к. существующие в настоящее время данные свидетельствуют о его небезопасности.

Не так давно во многих публикациях и докладах весьма часто освещался вопрос о том, что анемия ухудшает прогноз при многих злокачественных опухолях. При этом приводились данные лабораторных и ретроспективных клинических исследований о том, что наличие анемии и, соответственно, гипоксии может стимулировать ангиогенез, увеличивать злокачественный потенциал опухоли, снижать чувствительность опухоли к цитостатикам и т. д. Это косвенно подтверждено и хорошо известными данными о том, что наличие анемии является неблагоприятным фактором, в ряде случаев даже включаемым в прогностические модели или критерии

стадирования (например, при ХЛЛ, раке почки или лимфомах). В связи с этим ряд исследователей пришли к выводу, что коррекция анемии может повысить чувствительность опухоли к лечению или даже изменить течение заболевания. Для коррекции анемии предлагалось использовать ЭСП, а в качестве ориентира для коррекции — нормальный или повышенный уровень гемоглобина. К сожалению, подобные исследования принесли, в основном, отрицательный результат. Пациенты, получавшие ЭСП с данной целью и до данного целевого уровня гемоглобина, имели худшую выживаемость. Так, в цитируемом выше рандомизированном исследовании III фазы ENHANCE⁶ ЭСП (эритропозтин бета) или плацебо назначались до и одновременно с куративной радиотерапией, проводимой больным раком головы и шеи, имеющим уровень гемоглобина менее 120 г/л (для женщин) и менее 130 г/л (для мужчин). Предполагалось, что увеличение содержания гемоглобина выше этих цифр приведет к улучшению результатов лечения за счет снижения гипоксии опухоли и повышения ее чувствительности к лучевой терапии.

Первичной целью исследования являлась выживаемость без локального прогрессирования. Более 80 % больных, получавших ЭСП, достигли нормального или повышенного уровня гемоглобина (по сравнению с 15 % в группе плацебо), однако выживаемость больных, получавших ЭСП с данной целью, оказалась статистически значимо хуже (относительный риск (ОР) локорегионарного прогрессирования 1,62; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,22–2,14; $p = 0,0008$). Второе исследование — BEST⁷ предусматривало поддержание нормального (> 130 г/л) уровня гемоглобина у больных метастатическим раком молочной железы, получавших химиотерапию, с помощью эритропозтина альфа. Это рандомизированное плацебо-контролируемое исследование было остановлено досрочно, т. к. при промежуточном анализе было выявлено, что пациентки, получавшие ЭСП, имели худшую 1-летнюю общую выживаемость (70 vs 76 % в группе плацебо; $p = 0,01$). При этом, правда, необходимо отметить, что причина снижения выживаемости не была выявлена, т. к. частота достижения противоопухолевого эффекта и выживаемость без прогрессирования между группами не различались, а при дальнейшем наблюдении за больными различия в выживаемости нивелировались.

Однако во многом благодаря этим исследованиям пришло понимание необходимости изменения целевого уровня гемоглобина, т. е. уровня к которому нужно стремиться, назначая ЭСП (или, точнее, уровня, который не рекомендовано превышать). В настоящий момент нормализация уровня гемоглобина (т. е. достижение нормального для здорового человека показателя) не является целью терапии ЭСП. Согласно рекомендациям ASCO/ASH, целевой уровень гемоглобина составляет 120 г/л, согласно рекомендациям EORTC — 120–130 г/л (в зависимости от симптомов анемии). FDA и NCCN вообще предлагают отказаться от понятия целевой уровень и использовать ЭСП «для поддержания минимально необходимого уровня гемоглобина, позволяющего избежать трансфузий (но не более 120 г/л)». Однако необходимо понимать, что последние рекомендации предусматривают американские показания к проведению трансфузий, т. е. проведение заместительных гемотрансфузий у пациентов с «начальными» симптомами анемии (обычно при гемоглобине 90–100 г/л)¹⁸, а не российские реалии, при которых проведение трансфузий онкологическим больным возможно лишь при критическом снижении уровня гемоглобина.

Второе открытие, которое можно было сделать из данного наблюдения, — это необходимость тщательно взвешивать получаемую информацию. Многократно слушая и читая о том, что анемия ухудшает прогноз и поэтому, воз-

можно, ее коррекция позволит улучшить результаты лечения, практически никто из нас не задавал себе вопрос: а является ли анемия причиной ухудшения прогноза или просто его признаком? Почему у одних пациентов с одним и тем же заболеванием анемия возникает, а у других — нет? Так, может быть, анемия просто чаще развивается у пациентов, имеющих более агрессивную опухоль, в большей степени влияющую на организм? В таком случае, разумеется, устранять анемию и добиваться нормализации уровня гемоглобина с целью улучшить результаты лечения основного заболевания бессмысленно. Аналогичные попытки представить признак в качестве причины делались неоднократно. Так, например, достаточно часто приходится встречаться с упоминанием о том, что трансфузии эритроцитов могут приводить к ухудшению результатов лечения. Возможно, это и так, поскольку для этого есть теоретические и лабораторные предпосылки (иммуносупрессивный эффект гемотрансфузий). Однако это не может считаться доказанным до тех пор, пока не будут проведены рандомизированные исследования, сравнивающие выживаемость больных, которым в аналогичной ситуации проводятся или не проводятся заместительные гемотрансфузии. Попытки показать, что больные, которым потребовались трансфузии, живут хуже, чем те, которым трансфузии не понадобились, в ретроспективных нерандомизированных исследованиях должны встречаться с тем же вопросом: почему? Почему одним больным трансфузии понадобились, а другим — нет? Значит, несмотря на заключение авторов исследований о равенстве групп и т. д., эти больные все же чем-то различались. Может быть, именно это, а не сам факт проведения трансфузии и является причиной различий в выживаемости.

Таким образом, каковы бы ни были теоретические предпосылки, на настоящее время вне рамок клинических исследований оправданной целью назначения ЭСП является снижение потребности в гемотрансфузиях и улучшение (сохранение) качества жизни больных. Целевой уровень гемоглобина при этом должен составлять не более 120 г/л.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭСП У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОИДНЫМИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Данный вопрос практически не освещен в литературе, т. к. больные с миелоидными опухолями исключались из большинства исследований по применению ЭСП, исходя из опасений, что ЭСП могут стимулировать подобные опухоли, зачастую несущие рецепторы эритропозтина. В связи с этим эффективность и безопасность ЭСП у пациентов с миелоидными опухолями не изучены и их применение не рекомендовано.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭСП У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ДОЛЖНО ОСУЩЕСТВЛЯТЬСЯ С ОСОБОЙ ОСТОРОЖНОСТЬЮ

В настоящее время считается доказанным, что применение ЭСП приводит к увеличению риска тромбоэмболических осложнений, что основывается на данных нескольких метаанализов ранее проведенных исследований.^{19,20} Однако при интерпретации и клинической адаптации результатов этих метаанализов нужно принимать во внимание ряд фактов. Во-первых, во всех исследованиях, включенных в эти метаанализы, оценка тромбоэмболических осложнений (ТЭО) не являлась первичной и даже вторичной целью и все данные были получены при ретроспективном анализе. Во-вторых, при анализе использовались достаточно широкие критерии для определения понятия тромбоэмболические осложнения,

которые в подавляющем большинстве случаев выделялись тоже ретроспективно. Под ТЭО понимались не только угрожающие жизни ситуации, такие как тромбозы легочной артерии или инфаркты/инсульты, но и тромбозы или преходящие нарушения кровообращения. Лишь в двух исследованиях определение данного типа осложнений рассматривалось проспективно.^{21,22} Эти проблемы отражаются и самими авторами метаанализов. Необходимо обращать внимание на то, какова была абсолютная частота встречаемости ТЭО в группах, получавших и не получавших ЭСП. В метаанализах сообщается относительное увеличение частоты, описываемое показателем относительный риск (ОР). Данный показатель отражает соотношение между частотой наступления неблагоприятного события (в данном случае — ТЭО) в сравниваемых группах. Согласно данным метаанализов, ОР составляет 1,57–1,67, что свидетельствует о повышении риска ТЭО более чем в 1,5 раза. Однако абсолютные различия выглядят не столь впечатляющими, хотя и подтверждают относительное повышение риска. Так, в метаанализе Bohlius и соавт.¹⁷ из 3728 больных, получавших ЭСП, ТЭО развились у 229 (6,14 %), в то время как в группе, не получавшей ЭСП, — у 118 (3,88 %) из 3041. Таким образом, в группе, получавшей ЭСП, дополнительно было отмечено 2,26 % случаев ТЭО.

Особо необходимо отметить (и это отражено в рекомендациях ASCO/ASH), что риск развития ТЭО у больных, получающих ЭСП, зависит от «базового» риска ТЭО в исследуемой популяции (частота развития ТЭО в группе плацебо). При исходном риске развития ТЭО 2 % (т. е. в популяции больных, у которых риск развития ТЭО без дополнительного применения ЭСП составляет 2 %) для получения одного дополнительного случая ТЭО лечение с использованием ЭСП должно быть проведено 75 больным (number needed to harm — 74,63). В случае же если базовый риск ТЭО в популяции составляет, например, 20 %, то данный показатель будет равен всего 7,5. Это обозначает, что шанс на развитие ТЭО в качестве осложнения лечения ЭСП значительно выше у пациентов, имеющих исходно повышенный риск возникновения тромботических осложнений. Практически аналогичные данные были получены и при анализе результатов исследований, в которых участвовали только больные, получавшие ЭСП одновременно с химиотерапией.²³ Все это привело к тому, что существующие в настоящее время рекомендации обращают внимание на риск возникновения ТЭО у больных, получающих ЭСП. Данное предостережение включено и в инструкции к препаратам. Особое внимание рекомендуется уделять пациентам, исходно имеющим повышенный риск ТЭО, при принятии решения о назначении ЭСП которым соотношение польза/риск должно оцениваться с особой тщательностью. К сожалению, имеющиеся в настоящее время данные не позволяют однозначно выделить группу пациентов, которым назначение ЭСП абсолютно не показано в связи с крайне высоким риском ТЭО. Нет сведений и о том, что профилактическое использование антикоагулянтов может снизить риск развития ТЭО у больных, получающих ЭСП (т. е. нет данных исследований подтверждающих или опровергающих данное утверждение).

В качестве примера рекомендаций, касающихся риска развития ТЭО, можно привести заключение экспертов ASCO/ASH: «Лечащий врач должен тщательно взвесить риск развития тромбозов/осложнений у пациентов, которым планируется назначение эритропоэтина или darbэпоэтина. Рандомизированные клинические исследования и систематизированные обзоры доступных рандомизированных исследований показывают увеличение риска ТЭО у пациентов, получающих эритропоэтин или darbэпоэтин. Специфические факторы риска развития ТЭО

не были определены в данных исследованиях, в связи с чем врачи должны назначать данные препараты с осторожностью и по оправданным показаниям. Установленные общие факторы риска развития ТЭО включают наличие тромбозов в анамнезе, хирургические вмешательства, длительный период иммобилизации или ограничения активности (иммобилизации). Больные множественной миеломой, получающие лечение талидомидом или леналидомидом в комбинации с доксорубицином или кортикостероидами, имеют повышенный риск развития ТЭО. В настоящее время нет данных о том, что конкурентное использование антикоагулянтов может снижать риск развития ТЭО». Кроме того, во многих разделах рекомендаций ASCO/ASH, в которых идет речь о назначении ЭСП в спорных ситуациях (назначение при исходном содержании гемоглобина более 100 г/л, но менее 120 г/л; эскалация дозы ЭСП при недостаточном увеличении уровня гемоглобина; минимизация использования ЭСП при устранимых причинах анемии и т. д.), особо отмечается, что принятие подобного решения является наиболее ответственным при наличии у пациента повышенного риска развития ТЭО.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭСП У ПАЦИЕНТОВ, ЦЕЛЮ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У КОТОРЫХ ЯВЛЯЕТСЯ ИЗЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время данный вопрос является наиболее спорным и одновременно, как нам кажется, наиболее важным. Разумеется, улучшение качества жизни и снижение потребности в трансфузиях — клинически важная цель, однако ее достижение не оправдано в случае, если за это приходится платить уменьшением длительности жизни (т. е. снижением выживаемости).

Как уже говорилось выше, достаточно долго обсуждался вопрос о том, что увеличение уровня гемоглобина с помощью ЭСП может привести к улучшению результатов противоопухолевого лечения. И именно эти предположения обусловили проведение исследований, в которых стали оцениваться не только основные цели назначения ЭСП, но и выживаемость. Изначально выживаемость не была основной целью исследований (в связи с чем группы не балансировались по прогностическим признакам), а в некоторых наблюдениях даже отмечался тренд к улучшению выживаемости больных, получавших ЭСП.^{24,25} Однако в ряде испытаний были получены и противоположные результаты. К настоящему времени опубликованы данные 6 исследований, показавших уменьшение общей выживаемости и/или выживаемости без локорегионарного прогрессирования опухоли у больных, получавших ЭСП.²⁶⁻³¹ Еще 2 исследования, продемонстрировавшие уменьшение выживаемости, до настоящего времени не опубликованы, однако их результаты были представлены в FDA и доступны в электронном виде на сайте этой организации.³² Во всех этих исследованиях оценка выживаемости являлась первичной или вторичной целью. Однако во всех из них критерии включения (отсутствие одновременного проведения химиотерапии) и/или алгоритм и цели терапии (целевой уровень гемоглобина более 130 г/л) отличались от рекомендованных в настоящее время. Во многом именно благодаря этим работам и были выработаны ограничения к использованию ЭСП (необходимость одновременного проведения химиотерапии, снижение целевого уровня гемоглобина до 120 г/л).

Данные этих исследований послужили поводом для остороженности в отношении безопасности использования ЭСП у онкологических пациентов, но при этом оставили ряд нерешенных вопросов, не позволивших выработать однозначные рекомендации. Прежде всего, существует

большое число исследований, не показавших ухудшения выживаемости больных, получавших ЭСП, а многие из «отрицательных» исследований имели ряд методологических проблем (о чем частично было сказано выше) или были остановлены досрочно и при последующем анализе различия в выживаемости уже не выявлялись. Неясным остался вопрос о причине возможного снижения выживаемости у пациентов, получающих ЭСП. Несмотря на то что предположительными причинами являются возможность стимуляции прогрессии опухоли (за счет воздействия на рецепторы эритропозитина, обнаруживаемые на некоторых опухолевых клетках)³³⁻³⁷ и/или следствие увеличения частоты ТЭО, однозначных доказательств этого нет.

В попытке оценить ситуацию с влиянием ЭСП на выживаемость, а также выделить факторы, предсказывающие возможность неблагоприятного воздействия ЭСП на этот показатель, было проведено несколько метаанализов.^{17,18,38} В метаанализе С. Bennett и соавт., включившем индивидуальные данные 13611 больных из 51 исследования, было показано, что использование ЭСП сопровождается незначительным, но статистически значимым увеличением относительного риска смерти при анализе всей популяции больных (ОР 1,10; 95% ДИ 1,01–1,20; $p = 0,03$). При анализе по подгруппам (в зависимости от проведения химиотерапии одновременно с назначением ЭСП) различия имели большую магнитуду и пограничную статистическую значимость у больных, получавших ЭСП в связи с опухоль-ассоциированной анемией (ОР 1,29; 95% ДИ 1,00–1,67; $p = 0,05$). У больных, получавших одновременно с ЭСП противоопухолевое лечение, различия были статистически незначимыми (ОР 1,09; 95% ДИ 0,99–1,19), хотя тест на гетерогенность и не выявил влияния назначения или неназначения химиотерапии на данный показатель ($\chi^2 = 1,99$; $I^2 = 21,1\%$; $p = 0,16$). Аналогичные данные были получены и в метаанализе J. Bohlius и соавт., включившем данные 13 933 пациентов. Относительный риск смерти во всей популяции больных составил 1,06 (95% ДИ 1,00–1,12; $p = 0,005$), в группе пациентов, получавших противоопухолевую терапию, — 1,04 (95% ДИ 0,97–1,11; $p = 0,26$).

Таким образом, данные обоих метаанализов свидетельствовали о незначительном в абсолютном исчислении, но возможном повышении риска смерти больных, получавших ЭСП. В связи с этим регуляторные органы США и ЕС (FDA и ЕМЕА соответственно) приняли решение о том, что назначение ЭСП пациентам, «целью противоопухолевой терапии у которых является излечение», не показано до получения однозначных данных, подтверждающих или опровергающих эти результаты. Несмотря на то что ни EORTC, ни ASCO/ASH до настоящего времени не сочли необходимым внести подобные изменения в свои рекомендации, данное предупреждение вошло в официальные инструкции для всех ЭСП, применяемых на территории США.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, несмотря на то что ЭСП используются у онкологических и онкогематологических пациентов уже достаточно давно, мы не можем однозначно ответить на ряд клинически значимых вопросов. При анализе проведенных исследований, рекомендаций и т. д. оказывается, что часть вопросов стала задаваться лишь совсем недавно, а многие, казалось бы, очевидные ответы на некоторые вопросы, к сожалению, в настоящее время выглядят более чем спорно, т. к. изменились условия, в которых применяются ЭСП (контингент больных, виды противоопухолевой терапии). В связи с этим, как это не странно звучит в эпоху доказа-

тельной медицины, во многих ситуациях врачам остается исходить лишь из здравого смысла и клинического опыта. Это признают даже самые ярые сторонники доказательной медицины и всеобщей регламентации проводимого лечения, такие как ASCO, ASH, FDA и ЕМЕА, о чем свидетельствует неоднозначность многих формулировок. Слишком часто в рекомендациях или даже инструкциях встречается слово «может» вместо «должен» или «приводит», «не показано» — вместо «противопоказано» или «запрещено». Наиболее показательным, с нашей точки зрения, является «расшифровка» ограничения использования ЭСП у пациентов, ожидаемой целью терапии у которых является излечение, данная экспертами FDA.¹⁶ Текст данного ограничения звучит так: «ЭСП более не показаны пациентам, ожидаемым результатом противоопухолевой терапии у которых является излечение». Однако данное к нему пояснение следующее: «Когда мы говорим, что препарат не показан, это не одно и то же, что препарат противопоказан или запрещен для применения по данному показанию. Противопоказание должно использоваться в случае, если риск доказано превосходит пользу от назначения. В случае, если мы употребляем «не показан», под этим следует понимать, что благоприятное соотношение риск/польза не подтверждено».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На что же опираться врачу, принимая решение о назначении ЭСП у конкретного пациента? Повторим еще раз: в настоящее время — на здравый смысл и личный опыт, разумеется, принимая во внимание международные рекомендации и данные приведенных исследований. Как нам кажется, прежде всего необходимо выявить и, при возможности, воздействовать на устранимые причины анемии, что позволит избежать ненужного пациенту назначения не только ЭСП, но и трансфузий. Затем, оценить риск развития ТЭО и выигрыш от применения ЭСП с целью снизить потребности в трансфузиях и повысить качество жизни пациентов. В случае, если риск ТЭО значительно повышен, предпочтение следует отдать заместительным гемотрансфузиям, особенно если есть возможность их проведения не только по витальным показаниям. Далее необходимо оценить перспективы противоопухолевого лечения. В случае, если речь идет о потенциально курабельном больном или даже о больном, имеющем перспективы длительной выживаемости (например, пациенты с ХЛЛ, индолентными НХЛ или ММ, ранее не получавшие лечения), с нашей точки зрения, вопрос должен решаться в зависимости от продолжительности предстоящего противоопухолевого лечения (и, соответственно, длительности анемии) и доступности компонентов крови. В случае, если предстоящее лечение относительно непродолжительно и существует возможность проведения заместительных гемотрансфузий для поддержания адекватного уровня гемоглобина, то выбор, как нам кажется, должен быть в пользу отказа от назначения ЭСП. При несоблюдении этих условий решение должно приниматься индивидуально, после информирования пациента о возможных пользе и риске применения ЭСП или трансфузий.

Кроме того, с нашей точки зрения, крайне важным и обоснованным является проведение исследований в области применения ЭСП с включением пациентов только из РФ. Это позволило бы оценить эффективность и безопасность этих препаратов с учетом отечественных стандартов проведения заместительных гемотрансфузий, до настоящего времени являющихся единственной альтернативой ЭСП у онкологических больных с анемией, неустранимой другими способами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rizzo J. D., Somerfield M. R., Hagerty K. L. et al. Use of Epoetin and Darbepoetin in Patients with Cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 132–49.
2. Bokemeyer C., Aapro M. S., Courdi A. et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur. J. Cancer* 2007; 43: 258–70.
3. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur. J. Cancer* 2004 Oct; 40(15): 2293–306.
4. Rizzo J. D., Lichtin A. E., Woolf S. H. 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: 4083–107.
5. Bokemeyer C., Aapro M. S., Courdi A. et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur. J. Cancer* 2004 Oct; 40(15): 2201–16.
6. Smith R. E. Jr., Aapro M., Ludwig H. et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: Results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1040–50.
7. Steensma D. P. Is Anemia of Cancer Different From Chemotherapy-Induced Anemia? *J. Clin. Oncol.* 2008 Mar; 26: 1022–4.
8. Henke M., Laszig R., Rube C. et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255–60.
9. Leyland-Jones B., Semiglazov V., Pawlicki M. et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: A survival study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5960–72.
10. Rouger P. Blood transfusion in Europe: The white book 2005. Paris: Elsevier, 2005; 250.
11. Kolata G. Companies facing ethical issue as drugs are tested overseas. *The New York Times*, March 5, 2004, pp A1, A15.
12. Rowland C. Clinical trials seen shifting overseas. *Int. J. Health Serv.* 2004; 34: 555–6.
13. Goldberg P. Study finds more deaths on Aranesp arm in cancer anemia study, no benefit seen. *Cancer Lett.* 2007; 33: 1.
14. Crawford J. Erythropoietin: High profile, high scrutiny. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1021–3.
15. Duffaud F., Lecesne A., Ray-Coquard I. et al. Erythropoietin for anemia treatment of patients with GIST receiving imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (suppl., abstr.).
16. Motzer R. J., Rini B. I., Bukowski R. M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–24.
17. Atkins M. B., Hidalgo M., Stadler W. M. et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinaseinhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 909–18.
18. Hagerty K. Continued Regulatory Actions Affecting the Use of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J. Oncol. Pract.* 2008; 4(6): 267–70.
19. Bennett C. L., Silver S. M., Djulbegovic B. et al. Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin Administration for the Treatment of Cancer-Associated Anemia. *JAMA* 2008; 299(8): 914–24.
20. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer (review). *The Cochrane Library Issue* 2, 2007.
21. ten Bokkel Huinink W. W., de Swart C. A., van Toorn D. W. et al. Controlled multicentre study of the influence of subcutaneous recombinant human erythropoietin on anaemia and transfusion dependency in patients with ovarian carcinoma treated with platinum-based chemotherapy. *Med. Oncol.* 1998; 15: 174–82.
22. Thatcher N., De Campos E. S., Bell D. R. et al. Epoetin alpha prevents anaemia and reduces transfusion requirements in patients undergoing primarily platinum-based chemotherapy for small cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 1999; 80: 396–402.
23. Seidenfeld J., Piper M., Bohlius J. et al. Comparative Effectiveness of Epoetin and Darbepoetin for Managing Anemia in Patients Undergoing Cancer Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 3. (Prepared by Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0026.) Agency for Healthcare Research and Quality, 2006. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm
24. Littlewood T. J., Bajetta E., Nortier J. W., Vercaemmen E., Rapoport B. 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(11): 2865–74.
25. Dammacco F., Castoldi G., Rodjer S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2001; 113(1): 172–9.
26. Henke M., Laszig R., Rube C. et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9392): 1255–60.
27. Hedenus M., Adriansson M., San Miguel J. et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br. J. Haematol.* 2003; 122(3): 394–403.
28. Leyland-Jones B., Semiglazov V., Pawlicki M. et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(25): 5960–72.
29. Overgaard J., Hoff C., Sand Hansen H. et al. Randomized study of the importance of novel erythropoiesis stimulating protein (Aranesp) for the effect of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): the Danish Head and Neck Cancer Group DAHANCA 10 randomised trial. *Eur. J. Cancer Suppl.* 2007; 5(6): 7.
30. Glaspy J., Smith R., Aapro M. et al. Results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients not receiving chemotherapy or radiotherapy. Paper presented at: Proceedings from the American Association for Cancer Research Annual Meeting; April 14–28, 2007; Los Angeles, CA.
31. Wright J. R., Ung Y. C., Julian J. A. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(9): 1027–32.
32. US Food and Drug Administration. Press release: FDA receives new data on risks of anemia drugs consistent with previous data on tumor growth and death. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01769.html>. Accessed January 4, 2008.
33. Henke M., Mattern D., Pepe M. et al. Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(29): 4708–13.
34. Hardee M. E., Arcasoy M. O., Blackwell K. L., Kirkpatrick J. P., Dewhirst M. W. Erythropoietin biology in cancer. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12(2): 332–9.
35. Acs G., Acs P., Beckwith S. M. et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res.* 2001; 61(9): 3561–5.
36. Lai S. Y., Childs E. E., Xi S. et al. Erythropoietin-mediated activation of JAK-STAT signaling contributes to cellular invasion in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogene* 2005; 24(27): 4442–9.
37. Kumar S. M., Acs G., Fang D. et al. Functional erythropoietin autocrine loop in melanoma. *Am. J. Pathol.* 2005; 166(3): 823–30.
38. Bohlius J., Brillant C., Clarke M. et al. Recombinant Human Erythropoiesis Stimulating Agents in Cancer Patients: Individual Patient Data Meta-Analysis on Behalf of the EPO IPD Meta-Analysis Collaborative Group. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008; 112: abstract 6.