

## Резолюция экспертного совещания по использованию эритропоэз-стимулирующих препаратов в онкологии от 3 ноября 2007 г.

### УЧАСТНИКИ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕЩАНИЯ

Д-р мед. наук, проф. Б.В. Афанасьев [1], канд. мед. наук Л.В. Болотина [2], канд. мед. наук В.В. Бредер [3], д-р мед. наук, проф. В.А. Горбунова [3], канд. мед. наук Л.Г. Жукова [3], канд. мед. наук Т.П. Загоскина [4], д-р мед. наук, проф. М.М. Константинова [5], д-р мед. наук, проф. А.Ф. Лазарев [6], д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН М.Р. Личиницер [3], канд. мед. наук А.С. Лисянская [7], д-р мед. наук, проф. Г.М. Манихас [7], д-р мед. наук, проф. А.А. Масчан [8], д-р мед. наук, проф., член-корр. РАМН И.В. Поддубная [3,9], д-р мед. наук, проф. В.В. Птушкин [8], д-р мед. наук, проф., член-корр. РАМН А.Г. Румянцев [8], д-р мед. наук, проф. А.П. Серяков [10], д-р мед. наук, проф., член-корр. РАМН В.Г. Савченко [11], д-р мед. наук, проф. С.А. Тюляндин [3], д-р мед. наук, проф. Р.Ш. Хасанов [12], канд. мед. наук А.Д. Ширин [3].

[1] Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

[2] Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий

[3] Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

[4] Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Росмедтехнологий

[5] Московский областной онкологический диспансер Минздрава Московской области

[6] Алтайский краевой онкологический диспансер

[7] Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения Городской клинический онкологический диспансер

[8] Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии

[9] Российская медицинская академия последиplomного образования

[10] Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко Минобороны России

[11] Гематологический научный центр РАМН

[12] Казанская государственная медицинская академия, Республиканский онкологический диспансер

### О т р е д а к ц и и

Уважаемые коллеги, доводим до вашего сведения, что в ноябре 2007 г. состоялось отрадное событие. Группой онкологов и гематологов из ведущих лечебных учреждений подписана **Резолюция по использованию эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) в онкологии**. Подписанию предшествовали экспертное совещание и неоднократные рабочие обсуждения этого документа. Появление новых результатов исследований и рекомендаций в дальнейшем будут учитываться для внесения соответствующих поправок. Смысл создания этого актуального документа — выступление с инициативой по изменению стандартов оказания дорогостоящей (высокотехнологической) медицинской помощи.

Приятно отметить, что в перечне рекомендаций по использованию ЭСП теперь присутствуют миелодиспластические синдромы (МДС). Вопрос о том, каким больным МДС следует назначать ЭСП, неоднозначен, поскольку эффективность препаратов этой группы зависит от ряда прогностических признаков. В резолюции указаны рекомендации, исходя из наибольшей вероятности ответа на лечение, что не означает нецелесообразность его назначения другому контингенту больных, например, в качестве сопроводительной терапии вторичных МДС, в случаях с уровнем сывороточного ЭПО < 500 ед/л и в ряде других ситуаций. В связи с этим пока не следует рассматривать опубликованные материалы в качестве строгого руководства к действию, а сам факт рекомендаций применения ЭСП при МДС можно только приветствовать.

Д-р мед. наук проф. М.А. Волкова, канд. мед. наук А.Д. Ширин



Подписание Резолюции по использованию ЭСП в онкологии (Москва, 21 ноября 2007 г.)

2,25 мкг/кг массы тела (уровень доказательности А в рекомендациях EORTC 2006).

- Эритропоэтин альфа и бета назначаются в расчетной дозе 150 ЕД/кг массы тела 3 раза в неделю либо в фиксированной дозе 40 000 ед (эритропоэтин альфа) или 30 000 ед (эритропоэтин бета) 1 раз в неделю (уровень доказательности В в рекомендациях EORTC 2006).
- При скорости прироста уровня гемоглобина, превышающей 10 г/л за 2 нед или 20 г/л за 4 нед, рекомендуется снижение дозы ЭСП в соответствии с инструкциями по медицинскому применению ЭСП, утвержденными Министерством здравоохранения и социального развития РФ. Превышение целе-

вого уровня гемоглобина (120 г/л) не рекомендуется.

#### Отсутствие ответа на терапию

- Отсутствие ответа на терапию определяется как повышение гемоглобина менее чем на 10 г/л за 4–6 нед, а также отсутствие положительной динамики со стороны симптомов анемии в зависимости от используемого препарата и дозы. Повышение дозы ЭСП следует осуществлять в соответствии с инструкциями по медицинскому применению ЭСП, утвержденными Министерством здравоохранения и социального развития РФ, но после исключения других возможных причин неэффективности, например, функционально-

го дефицита железа (насыщение трансферрина < 20%). Продолжение терапии более 6–8 нед при отсутствии эффекта, несмотря на повышение дозы, считается нецелесообразным.

- Нет данных, свидетельствующих об увеличении эффективности ЭСП у онкологических больных при добавлении пероральных препаратов железа. Назначение препаратов железа внутривенно значительно увеличивает эффективность ЭСП.

#### Длительность терапии

После завершения химиотерапии терапию ЭСП целесообразно продолжить в течение времени, эквивалентного 1–2 циклам химиотерапии.

**Настоящие рекомендации подготовлены в соответствии с рекомендациями основных профессиональных сообществ США, Европы и Канады и на сегодняшний день представляют собой основные тенденции использования ЭСП в онкологии.**

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ludwig H, Van Bells S, Barret-Lee P, et al. 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; 40:2293–306.
2. Groopman JL, Itri LM. Chemotherapy induced anemia in adults: incidence and treatment. *JNCI* 1999; 91:1616–34.
3. Lefebvre P, Vecerman F., Sarokham B. et al. Relationship between hemoglobin level and

quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin. *Cur Med Res Opin.* 2006; 22:1929–37.

4. Brizel DM, Sibley GS, Prosnitz LR, et al. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38:285–9.
5. 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; 91:2214–21.

6. Dzik WH. Emily Cooley Lecture 2002: transfusion safety in the hospital. *Transfusion* 2003; 43:1190–9.
7. Blajchman MA, Vamvakas EC. The continuing risk of transfusion-transmitted infections. *N Eng J Med.* 2006; 355:1303–5.
8. Bolhuis 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; 98:708–14.

Анемия осложняет течение опухоли в 30–40% случаев.<sup>1</sup> Проведение химиотерапии, особенно включающей препараты платины, увеличивает долю больных с анемией до 60–80%.<sup>2</sup> При этом падение уровня гемоглобина ниже нормы (120 г/л) сопровождается снижением качества жизни,<sup>3</sup> неблагоприятно влияет на эффективность противоопухолевого лечения<sup>4</sup> и является независимым отрицательным фактором прогноза для широкого круга гематологических и солидных новообразований.<sup>5</sup>

Традиционный метод коррекции уровня гемоглобина — заместительные трансфузии эритроплазмы — сопровождается гемолитическими реакциями, в том числе фатальными (1:1000), трансфузионными поражениями легких (1:5000), бактериальной контаминацией, в том числе фатальным сепсисом (1:10 000), передачей вирусов гепатита В (1:30 000), гепатита С и вируса иммунодефицита человека (1:1 000 000).<sup>6</sup> Кроме того, многие потенциально опасные вирусные инфекции в настоящее время у доноров не тестируются.<sup>7</sup> Наряду с вышесказанным во многих странах, включая РФ, отмечается дефицит доноров. В связи с этими фактами ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии и использовать альтернативные методики коррекции гемоглобина. В ситуациях, когда проведение заместительных гемотрансфузий является нежелательным или противопоказано, например, при посттрансфузионных реакциях в анамнезе, наличие аллоантител, посттрансфузионных реакциях в анамнезе, эритропозстимулирующие препараты являются терапией выбора.

Использование ЭСП позволяет повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и увеличить содержание гемоглобина без переливания донорских эритроцитов. Систематический анализ результатов контролируемых исследований, включивший данные 9353 пациентов, свидетельствует о том, что применение эритропозитинов у онкологических больных с анемией, получающих химиотерапию, а также при анемии опухолевого заболевания повышает уровень гемоглобина в 60–70% случаев (уровень доказательности I). При этом применение эритропозитинов сопровождается значимым сокращением необходимости заместительных гемотрансфузий (относительный риск 0,64; 95% ДИ 0,6–0,68) и улучшением качества жизни онкологических больных. В то же время ЭСП повышают вероятность тромботических осложнений (относительный риск 1,67; 95% ДИ 1,35–2,06).<sup>8</sup>

Учитывая значимый риск развития анемии у онкологических больных и доказанную эффективность ЭСП в ее лечении, ЭСП могут быть рекомендованы онкологическим больным с анемией при условии соблюдения следующих принципов назначения.

#### Основные цели назначения

- Повышение уровня гемоглобина до целевых значений и его поддержание.
- Снижение потребности в заместительных гемотрансфузиях.
- Повышение качества жизни пациентов.

#### Общие рекомендации

- При анемии у онкологического больного перед началом терапии ЭСП необходимо исключить обратимые без использования ЭСП причины снижения гемоглобина: кровотечение, дефицит железа и витаминов (В<sub>12</sub>, фолиевая кислота), гемолиз. С данной целью необходимо проведение минимального обследования, предусматривающего сбор анамнеза, физикальный осмотр, клинический анализ крови с определением морфологии эритроцитов и цветового показателя. В случае если при проведении обследования выявлены отклонения, свидетельствующие о наличии обратимых без ЭСП причин снижения гемоглобина, необходимо проведение более углубленного обследования.
- У больных со снижением показателей гемоглобина менее 80 г/л и наличием симптомов анемии необходимо рассмотреть целесообразность заместительных трансфузий эритроплазмы наряду с применением ЭСП.<sup>6</sup>
- При назначении ЭСП следует тщательно оценить индивидуальные факторы риска развития тромбозов у каждого пациента, так как лечение ЭСП сопровождается увеличением риска тромботических осложнений.

#### Анемия у пациентов, получающих химиотерапию

- у пациентов, получающих химиотерапию или химиорадиотерапию, и с уровнем гемоглобина менее 100 г/л необходимо рассмотреть возможность назначения ЭСП;

- ЭСП могут назначаться отдельным онкологическим пациентам при снижении уровня гемоглобина ниже 110 г/л, если планируется дальнейшая интенсивная химиотерапия. Это определяется индивидуальными факторами — сопутствующие заболевания, при которых риск осложнений анемии увеличивается (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, хронические заболевания легких), характер лечения (предшествующая терапия, тип и длительность планируемой химиотерапии), возраст старше 65 лет;
- не рекомендовано профилактическое назначение ЭСП онкологическим больным, если на момент начала химиотерапии или радиохимиотерапии содержание гемоглобина превышает 120 г/л.

#### Анемия у пациентов, не получающих химиотерапию

- ЭСП могут быть назначены отдельным больным, не получающим химиотерапию или химиорадиотерапию, с гемоглобином менее 100 г/л после тщательной оценки необходимости и под постоянным контролем основного заболевания, например, при множественной миеломе (ММ), хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), миелодиспластическом синдроме (МДС).
- При МДС назначение ЭСП возможно у больных с уровнем ЭПО сыворотки ниже 200 МЕд/мл, низкой/промежуточной-1 группой риска по IPSS и исходной потребностью в трансфузиях не выше 2 раз в месяц.

#### Целевой уровень гемоглобина

Целевым уровнем гемоглобина является 120 г/л. При достижении этого значения производится снижение дозы ЭСП с целью поддержания целевого значения на фоне минимальной эффективной дозы.

#### Дозы ЭСП и их модификация

- Дарбэпоэтин альфа назначается 1 раз в 3 нед в фиксированной дозе 500 мкг либо расчетной дозе 6,75 мкг/кг массы тела (уровень доказательности А в рекомендациях EORTC 2006). Альтернативно дарбэпоэтин альфа может назначаться 1 раз в неделю в дозе