

Современные подходы к использованию эритропоэтинов у больных со злокачественными новообразованиями

(по материалам рекомендаций Европейской организации по изучению и лечению рака — EORTC Guidelines and Anemia Management with Erythropoiesis Stimulating Agents, The Oncologist 2008; 13: 33–6)

М. А. Волкова

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Анемия является одним из частых осложнений у больных, получающих химиотерапию. Она ухудшает качество жизни и увеличивает риск смерти от причин, не связанных непосредственно с прогрессированием опухоли. Несмотря на то что нет контролируемых исследований, на основании длительных наблюдений больших групп больных показано, что анемия является независимым прогностическим фактором увеличения смертности: риск смерти при наличии анемии увеличен при лимфомах на 67 %, при раке предстательной железы — на 47 %, при опухолях головы и шеи — на 75 %, в среднем на 65 %.^{1,2}

Самым распространенным подходом к коррекции анемии у больных со злокачественными новообразованиями является переливание эритроцитов. Уровень организации службы крови в последнее время возрос, однако такие проблемы, как доступность донорской крови, необходимость дорогостоящих проверок для обеспечения безопасности гемотрансфузий и невозможность полностью устранить их опасность, остаются. Кроме того, как свидетельствует ряд опубликованных данных, гемотрансфузии также увеличивают смертность. В США проведено исследование на большой группе больных, показавшее, что имеется дозозависимое соотношение между числом гемотрансфузий и риском смерти в течение 10 лет. Опосредованные к возрасту, полу и числу дней госпитализации данные наблюдения более 800 больных говорят о том, что относительный риск смерти при гемотрансфузиях достоверно повышен и составляет на одну дозу при переливании эритроцитов 4,1 %, тромбоцитов — 1,2 %, свежезамороженной плазмы — 7,3 %.³ Кроме того, в некоторых наблюдениях показано, что имеется прямая зависимость между увеличением смертности и сроками хранения эритроцитов, хотя контролируемые исследования не проводились.^{4,5} Появление эритропоэтинов создало новые возможности для лечения анемии. Были проведены клинические исследования по использованию эпоэтина β для коррекции анемии, показавшие, что при достижении уровня гемоглобина 11–13 г/дл качество жизни достоверно улучшается.⁶

Основываясь на изучении данных литературы, в 2006 г. EORTC выпустила рекомендации по применению эритропоэтинов при злокачественных опухолях, в которых указывалось, что основная цель их применения — добиться уровня гемоглобина 12–13 г/дл. Позже, однако, появились данные о возможном риске использования эритропоэтинов. В публикации EORTC указывается, что, суммируя результаты доступных работ, можно считать, что применение эритропоэтинов увеличивает риск тромбозов вен в 1,6 раза. В связи с этими данными проведены собрания рекомендательного комитета Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), определившие тот уровень гемоглобина, при котором следует начинать терапию эритропоэтинами, и тот уровень, который является целью их применения.

В 2007 г. EORTC на своем заседании приняла рекомендации по использованию эритропоэтинов для коррекции анемии у больных со

злокачественными новообразованиями. Эти рекомендации сводятся к следующему.

1. При нормальном уровне гемоглобина профилактическое применение эритропоэтинов не рекомендуется.
2. При уровне гемоглобина 9–11 г/дл и наличии клинических симптомов анемии рекомендовано провести лечение эритропоэтином до достижения уровня гемоглобина 12 г/дл.
3. При уровне гемоглобина менее 11 г/дл и отсутствии симптомов анемии показания к применению эритропоэтинов зависят от общего состояния больного и его органов, особенно если больному предстоит радио- или химиотерапия и ожидается дальнейшее снижение уровня гемоглобина.
4. При гемоглобине менее 9 г/дл в зависимости от индивидуальных факторов показано переливание эритроцитов и назначение эритропоэтинов.
5. Целью лечения должно быть достижение уровня гемоглобина 12 г/дл.

ЕОRTC указывает, что эритропоэтины могут применяться и у больных, которые не получают и которым не планируется химио- или радиотерапия, если уровень гемоглобина у них составляет 9–11 г/дл, однако некоторыми странами это показание не одобрено. В рекомендациях ЕОRTC подчеркивается, что прежде чем назначать эритропоэтины, необходимо исключить такие причины снижения уровня гемоглобина, как дефицит железа, кровотечение, пищевой дефицит, гемолиз. При обнаружении этих причин они должны быть скорректированы до решения вопроса о назначении эритропоэтина.

Эпоэтин α и β назначаются в фиксированных недельных дозах и могут вводиться 1 раз в неделю, дарбепоэтин — 1 раз в неделю в дозе 2,25 мг/кг. В некоторых странах рекомендовано вводить такую дозу 1 раз в 2 нед.

Если в течение 4–8 нед. нет ответа на лечение, оно может быть продолжено до тех пор, пока не будут достигнуты уровень гемоглобина 12 г/дл и исчезновение симптомов анемии, но увеличивать дозу вводимого эритропоэтина не рекомендуется. При достижении уровня гемоглобина 12 г/дл рекомендуется постепенно увеличивать интервал между введениями или постепенно снижать дозу до минимально действующей, которую можно оставить в качестве поддерживающей.

Нет данных, показывающих, что одновременное назначение препаратов железа увеличивает или ускоряет ответ на введение эритропоэтинов. Внутривенное введение препаратов железа рекомендуется только пациентам с доказанным дефицитом железа.

В заключение в рекомендациях указывается, что использование эритропоэтинов для коррекции анемии уменьшает необходимость гемотрансфузий и позволяет добиться стабильного содержания гемоглобина на нужном уровне, что трудно достичь с помощью гемотрансфузий. Несмотря на некоторое увеличение риска тромбоэмболических осложнений, ЕОRTC рекомендуют применение эритропоэтинов как эффективного и практически безопасного средства коррекции анемии у больных, получающих химиотерапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harper P., Littlewood T. Anaemia of cancer: Impact on patient fatigue and long-term outcome. *Oncology* 2005; 69(Suppl. 2): 2–7.
2. Caro J. J., 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.

3. Vamvakas E. C., Taswell H. F. Long-term survival after blood transfusion. *Transfusion* 1994; 34: 471–7.
4. Bennett-Guerrero E., Veldman T. H., Doctor A. et al. Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2007; 104: 17063–8.
5. Leal-Noval S. R., Jara-Lopez I., Garcia-Garmendia J. L. et al. Influence of erythrocyte concen-

trate storage time on postsurgical morbidity in cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2003; 98: 815–22.

6. Nortier J. W. R., Zagari M., Chen Y. et al. Marginal analysis to identify optimal hemoglobin levels to maximize quality of life improvement in anemic cancer patients receiving epoetin alfa. *Ann. Oncol.* 2000; 11(Suppl. 4): 145–6.