

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИТРОПОЭТИНОВ В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В.В. Птушкин

Федеральный научный клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва

Ключевые слова: опухоль, анемия, эритропоэтин, выживаемость, тромбозы

Анемия характерна для онкологических больных, и ее выраженность зависит от характера и распространенности опухолевого процесса, проводимой терапии, возраста пациента и других факторов. По данным, полученным в результате полугодового наблюдения 15 000 больных с различными новообразованиями в Европе в 2001 г., анемия (уровень гемоглобина ниже 120 г/л) осложняла течение заболевания у 39% пациентов [1]. Это осложнение встречалось как у больных с гемобластомами (53%), так и у пациентов с солидными неоплазиями (36%). При этом анемия возникала у 63% пациентов, получавших химиотерапию (75% после режимов, содержащих препараты платины, и 54% после прочих). Лишь 40% больных с анемией, выявленной исходно или на протяжении химио/радиотерапии, получали лечение, направленное на повышение уровня гемоглобина. В то же время последствия анемии могут быть более разрушительными, чем это принято считать.

Анемия значительно ухудшает качество жизни больных. Во многих исследованиях было показано, что слабость, плохая переносимость физической и умственной нагрузки значительно возрастают при уменьшении содержания гемоглобина крови ниже 120 г/л [2–4]. Тканевая гипоксия, возникающая у больных с анемизацией, может снижать эффективность цитостатического эффекта многих алкилирующих препаратов, противоопухолевых антибиотиков [5] и облучения [6]. Кроме того, гипоксия способна изменять биологию опухоли. Клетка, находящаяся в состоянии кислородного голодания, включает механизмы приспособления. В частности, это продукция фактора, индуцирующего гипоксию-альфа (HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α), являющегося в комплексе с бета-субъединицей рецептора ядерного транслокатора (ARNT) фактором транскрипции ряда генов, в частности, гена сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [7]. Данный цитокин является основным промотором неоангиогенеза и способствует росту опухоли и ее метастазированию [8]. В условиях нормального содержания кислорода в тканях белки HIF быстро разрушаются и активации ангиогенеза не происходит [9]. Глубокая гипоксия также приводит к увеличению частоты изменений хромосом — спонтанных мутаций [10]. Одним из следствий такого гипермутабельного состояния клетки являются поломки гена *Trp53*, индуцирующего апоптоз клеток с измененным геномом [10]. Нарушения работы этого гена могут значительно уменьшить чувствительность опухоли к цитостатикам и сделать ее более агрессивной.

В настоящее время до конца не ясно, какое клиническое значение имеют вышеперечисленные наход-

ки, однако многочисленные данные свидетельствуют о том, что анемия является независимым отрицательным фактором прогноза для пациентов как с солидными неоплазиями, так и с гемобластомами. Анализ 60 клинических исследований показал, что наличие анемии значимо сокращает продолжительность жизни онкологических больных при сопоставимых прочих неблагоприятных факторах риска. В то же время снижение содержания гемоглобина сопровождается неравнозначным ухудшением прогноза для различных опухолей. Так, при наличии анемии медиана ежегодного увеличения смертности составляет 19% для больных раком легкого, 65% для больных лимфомами и 75% для больных карциномами головы и шеи [11].

Патогенез анемии, обусловленной опухолью

Патогенез анемии при опухолевых заболеваниях многообразен. В качестве основных ее причин могут выступать кровотечение, дефицит витаминов и железа, аутоиммунный гемолиз, метастазирование в костный мозг, токсичность цитостатиков и др. В то же время у 50–70% больных анемия развивается без видимых причин. Такая «неспровоцированная» анемия может определяться гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкины — ИЛ-1 и 6, фактор некроза опухоли — ФНО и интерферон- γ) при опухолевых заболеваниях [12]. Повышение концентрации этих соединений обычно наблюдается при состояниях, сопровождающихся хроническим воспалением, например, при ревматоидном артрите, и также часто сочетается с анемией. Анемия, возникающая при этом, носит название анемии опухолевого или хронического заболевания.

Механизм развития анемии опухолевого заболевания определяется многофакторным воздействием провоспалительных цитокинов на продукцию эритроцитов и обмен железа. Некоторые из них тормозят синтез эритропоэтина почками и уменьшают доступность железа, накопленного ретикулоэндотелиальной системой. В частности, ФНО способен тормозить утилизацию железа и разрушать мембрану эритроцитов, укорачивая срок их жизни. В ряде исследований было показано, что средняя продолжительность жизни эритроцитов у пациентов с опухолевыми заболеваниями снижается в 1,5–2 раза. Введение антител к ФНО приводит в эксперименте к восстановлению нормальной продолжительности жизни эритроцитов [13]. ФНО способен также взаимодействовать с рецепторами эритроидных предшественников костного мозга, способствуя их апоптозу и уменьшая продукцию эритроцитов костным мозгом [14].

В последние годы много внимания уделяют эффекту ИЛ-6, в частности, вызываемому им повышению продукции гепцидина в печени. Гепцидин — полипептид, содержащий 25 аминокислотных остатков, является очень важным компонентом регуляции обмена железа. Он способен значительно снижать абсорбцию железа энтероцитами тонкой кишки, а также тормозить выход накопленного железа из макрофагов [15]. Гепцидин связывается с мембранным белком ферропортином, основным экспортером железа из клетки, и вызывает его интернализацию и деградацию в цитоплазме [16]. Назначение гепцидина в эксперименте уже через 1 ч вызывает снижение содержания железа в плазме вследствие блокады его выхода из макрофагов при сохранении его утилизации эритроидными предшественниками костного мозга [17]. Последний эффект может вызвать функциональный дефицит железа, когда несмотря на его высокое содержание в макрофагах ретикуло-эндотелиальной системы отмечается недостаток данного элемента в плазме и в костном мозге.

В ряде исследований было показано, что уровень циркулирующего эндогенного эритропоэтина у пациентов с опухолевыми заболеваниями значительно ниже, чем у пациентов с аналогичной степенью анемизации вследствие недостатка железа. Это является серьезным основанием полагать, что нарушенный ответ эритропоэтина — это еще один важный фактор развития и поддержания анемии у пациентов с опухолевыми заболеваниями [18]. Все перечисленные нарушения могут приводить к так называемому неэффективному эритропоэзу, когда существующие регуляторные механизмы неспособны поддерживать нормальный уровень эритроцитов в крови.

Лечение анемии у больных с опухолями

Наиболее распространенным методом коррекции анемии до последнего времени являлись трансфузии донорской эритроцитной массы. Этот метод относительно недорог и позволяет достаточно быстро восстановить нормальные показатели гемоглобина. К отрицательным сторонам метода относят риск трансфузиологических реакций (групповая несовместимость, анафилактика, цитратные реакции), возможность передачи инфекции (вирусы гепатита, иммунодефицита человека и др.), а также гемосидероз внутренних органов. В некоторых исследованиях было показано, что переливание эритроцитов донора оказывает иммунодепрессивное действие. Существенным недостатком коррекции гемоглобина путем переливания донорских эритроцитов является кратковременность эффекта. Без повторных, иногда множественных гемотрансфузий анемия быстро прогрессирует. Выявление новых возбудителей инфекции, потенциально опасных для реципиентов донорской крови (возбудитель болезни Крейтцфельда — Якоба, вирус лихорадки Западного Нила, гепатотропные вирусы — TT, SEN, GBV-C-HGV и др.) ставит новые вопросы тестирования крови и отвода доноров, что может увеличить стоимость гемотрансфузий [19]. По некоторым данным, количество доноров в России, составлявшее 5,6 млн в 1985 г., сократилось до 2,2 млн к 2002 г. Снижение числа доноров — не только российская проблема. ВОЗ отмечает ежегодное сокращение их числа на 10—15% во многих странах, в связи с чем рекомендует максимально регламентированно использо-

вать препараты крови и применять методы коррекции анемии, альтернативные гемотрансфузиям. Одним из таких методов является применение рекомбинантного эритропоэтина. Взаимодействие данного цитокина со специфическими рецепторами стимулирует выживание (антиапоптотическое действие), пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток эритроидного ростка кроветворения. В конечном итоге эритропоэтин вызывает стабильное и длительное увеличение продукции эритроцитов костным мозгом [20].

Систематический анализ результатов контролируемых исследований свидетельствует о том, что применение эритропоэтинов у онкологических больных с анемией, получающих химиотерапию, а также при анемии опухолевого заболевания и при использовании перед оперативным вмешательством с потенциально высокой кровопотерей вызывает повышение уровня гемоглобина в 60—70% случаев (уровень доказательности I). При этом применение эритропоэтинов сопровождается значимым улучшением качества жизни онкологических больных и сокращением потребности в заместительных гемотрансфузиях. Европейское общество изучения и лечения рака (EORTC) в своих рекомендациях 2004 г. и их пересмотре 2006 г. [21] отмечает, что пациенты, получающие химиотерапию и/или радиотерапию, должны получать эритропоэтины в случае снижения уровня гемоглобина до 90—110 г/л в зависимости от наличия симптомов анемии (слабость, сердцебиение и снижение переносимости физической нагрузки). При интенсификации химиотерапии или наличии других факторов риска развития анемии (поражение костного мозга, множественная предшествующая химио/радиотерапия) целесообразно назначение эритропоэтинов раньше, при асимптоматической легкой (>119 г/л) анемии. В то же время применение эритропоэтинов в онкологии рождает ряд вопросов.

Влияние эритропоэтина на течение опухоли в эксперименте

Эритропоэтин способен вызывать мобилизацию эндотелиальных предшественников, что теоретически может способствовать неоангиогенезу [22]. Описано наличие рецепторов к эритропоэтину на многих опухолях (глиобластома, меланома, рак пищевода, желудка, толстой кишки, легкого, молочной железы, яичников, гемобласты) [23] и на эндотелиальных клетках [24]. Известно, что стимуляция этих рецепторов в эксперименте может вызывать антиапоптотическое действие и рост опухоли [25]. С другой стороны, плотность эритропоэтиновых рецепторов на указанных клетках часто крайне незначительна, и возможны ложноположительные данные в связи с низкой чувствительностью методов, основанных на использовании антител [26]. Кроме того, неясна функциональная активность имеющихся рецепторов [27]. Противоречивы данные о влиянии эритропоэтина на пролиферацию опухолевых клеток и эффект цитостатиков и облучения. В некоторых исследованиях показано, что эритропоэтин повышает резистентность миелобластов и клеток солидных опухолей к цитостатикам [28]. В других, напротив, применение эритропоэтина на модели ксенографта рака легкого и рака яичников у мышей вызывало усиление цитостатического эффекта [29, 30]. Концентрация эритропоэтина, используемая в большинстве моделей, в десятки и сотни раз превыша-

ет максимально достижимую в клинике, что рождает вопросы об интерпретации этих результатов [23]. Суммарный анализ данных преclinical исследований не дает возможности однозначно интерпретировать влияние эритропоэтина на течение опухоли.

Влияние эритропоэтина на показатели выживаемости онкологических больных

Клинические данные оказались также противоречивыми. Одним из первых исследований, анализировавших влияние эритропоэтина на показатели выживаемости, была работа T.J. Littlewood и соавт., опубликованная в 2001 г. В ней проанализированы клинические данные 375 больных с анемией (уровень гемоглобина менее 105 г/л или менее 120 г/л при условии снижения в предыдущий месяц более чем на 15 г/л), получавших режимы химиотерапии, не содержащие препаратов платины, по поводу солидных опухолей и гематологических новообразований немиелоидной природы [31]. Больным назначался эритропоэтин в дозе 150 МЕ/кг 3 раза в неделю в течение полугода (251 больной) или плацебо (124 больных). Результаты показали, что у пациентов, получавших эритропоэтин, потребность в заместительных гемотрансфузиях была значительно снижена в сравнении с теми больными, которые получали плацебо ($p=0,0057$), кроме того, у больных в группе эритропоэтина значимо повышалось содержание гемоглобина крови ($p<0,001$) и улучшались показатели качества жизни ($p<0,05$). Медиана продолжительности жизни составила 17 мес для больных, получавших эритропоэтин, в сравнении с 11 мес в группе плацебо. Актуальная общая выживаемость по Каплану — Майеру на 12 мес имела тенденцию к более высоким показателям в группе получавших эритропоэтин ($p=0,13$, log-rank-тест). Это касалось как больных с гемобластомами, так и больных с солидными новообразованиями. Исследователи пришли к выводу, что несмотря на отсутствие первоначальной задачи выявить влияние применения препарата на выживаемость и соответственно включение в исследование недостаточного количества пациентов результаты показали положительное влияние эритропоэтина на общую выживаемость.

Это исследование породило определенный энтузиазм среди специалистов, и были начаты работы, схема которых включала назначение эритропоэтина не столько с целью контроля анемии, сколько с целью повышения чувствительности опухоли к химио/радиотерапии и улучшения результатов лечения. В первой из них у больных с метастатическим раком молочной железы с анемией или без (допускался уровень гемоглобина 130 г/л и ниже) проводилась химиотерапия на фоне применения эритропоэтина или плацебо в течение года. Исследование было остановлено досрочно, так как частота прогрессирования (6 против 3%) и тромбоэмболических осложнений (1 против 0,2%) была выше в группе получающих эритропоэтин. Это нашло отражение в снижении общей выживаемости [32]. Последующий анализ этого исследования выявил дисбаланс в возрасте, тяжести состояния, количестве метастатических поражений и риске тромбозов (исследование не было стратифицировано по факторам риска) в сторону большего числа факторов неблагоприятного прогноза у получавших эритропоэтин. Гормональный рецепторный статус не определялся. Кроме того, основное различие

в летальности наблюдалось в первые 4 мес применения эритропоэтина, что едва ли связано с препаратом.

В другой работе эритропоэтин или плацебо назначали больным с опухолями головы и шеи на фоне облучения после или без оперативного вмешательства. Как и в предыдущем исследовании, критерии включения позволяли задействовать пациентов без анемии или с легкой анемией (уровень гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин). Эритропоэтин назначали за 2 нед до облучения и продолжали лечение в течение 7—9 нед лучевой терапии [33]. Доза препарата составила 300 МЕ/кг 3 раза в неделю, что в 2 раза превышает стандартную. Результаты этого исследования разочаровывали. И частота местного прогрессирования ($p=0,007$), и общая выживаемость ($p=0,02$) были ниже в группе получавших эритропоэтин. К сожалению, и это исследование не дало возможности четко определить влияние эритропоэтина на течение опухоли, так как частота неоперабельных случаев (45 против 30%), доля пациентов с IV стадией (85 против 70%), рецидивами до начала лечения (15 против 7%), курящих (55 против 40%) и со статусом $\geq N2$ (63 против 51%) были выше в группе эритропоэтина. Это сделало анализ всех включенных больных (ITT) малоинформативным из-за большой частоты нарушений протокола в группе пациентов с более распространенным заболеванием. Анализ показателей выживаемости и местного контроля опухоли у пациентов, получивших лечение в соответствии с протоколом (соблюдение параметров радиотерапии и прием как минимум 80% исследуемого препарата), не показал никаких различий между группами эритропоэтина и плацебо ($p=0,11$).

Следует отметить, что обе эти работы были исследовательскими, и в них эритропоэтин применялся за пределами рекомендуемых показаний в отношении начального уровня гемоглобина и уровня, рекомендуемого для поддержки. У значительной части пациентов в группе плацебо сохранялся нормальный уровень гемоглобина на фоне лечения, что свидетельствует о перелеченности большинства больных в основной группе. Несмотря на методические вопросы, эти исследования привлекли большое внимание, и было проведено 2 метаанализа результатов контролируемых исследований с целью определения влияния эритропоэтинов на показатели выживаемости онкологических больных. Анализ результатов 57 контролируемых исследований всех эритропоэтинов (альфа, бета и дарбепоэтина), включивших 9353 больных, показал, что их применение сопровождается значимым снижением потребности в заместительных гемотрансфузиях (относительный риск 0,64; 95% доверительный интервал 0,6—0,68), приводит к увеличению уровня гемоглобина (3,43; 3,07—3,84) [34]. Дополнительный анализ 42 исследований (8167 больных с гемобластомами и солидными опухолями) не выявил значимого влияния применения эритропоэтинов на общую выживаемость (1,08; 0,99—1,18). Второй метаанализ, учитывающий данные 9 контролируемых исследований с использованием только эритропоэтина бета, включил данные о 1413 больных (у 56% из них были гемобластозы и у 44% — солидные опухоли). Анализ показал, что применение эритропоэтина бета сопровождается замедлением прогрессирования опухоли в сравнении с плацебо или стандартной тера-

пией (0,78; 0,62—0,99; $p=0,042$, log-rank-тест) [35]. Общая выживаемость в группе эритропоэтина бета принципиально не отличалась от показателей контрольной группы, составив 0,31 против 0,32 события в год (0,97% 0,67—1,36; $p=0,87$, log-rank-тест). Этот метаанализ подтвердил данные о безопасности эритропоэтина. Отдельный анализ подгруппы пациентов с солидными опухолями изменений в общие выводы не внес [36].

В то же время эти метаанализы включали результаты исследований, в которых не ставилась задача контроля общей выживаемости, что в какой-то мере обесценивает их выводы. Прояснить ситуацию могло только проспективное контролируемое исследование, которое бы уло недостатки предыдущих и в первую очередь фиксировало бы долговременную общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, во вторую — побочные эффекты эритропоэтина, способные повлиять на прогноз (тромботические осложнения). Такое исследование было недавно закончено, первые результаты представлены в декабре 2006 г. [37]. В это исследование были включены 463 пациентки с метастатическим раком молочной железы и уровнем гемоглобина, не превышающим 130 г/л, которым предстояла химиотерапия. Это показывает, что оно было построено сходным образом с преждевременно остановленным обсуждаемым выше исследованием. Эритропоэтин бета назначали 1 раз в неделю в дозе 30 000 МЕ, т.е. в той же суммарной дозе на протяжении полугода. Больные контрольной группы получали плацебо. Группы оказались сопоставимы по возрасту, тяжести состояния, рецепторному статусу, длительности предшествующего лечения и исходному уровню гемоглобина, составившему 115 г/л для группы эритропоэтина и 112 г/л для группы плацебо. При медиане наблюдения 1,5 года в живых в обеих группах оставалось по 27% пациентов. При сравнении кривых общей выживаемости (относительный риск 1,07; $p=0,522$) и выживаемости без прогрессирования (1,07; $p=0,448$) различий между группами выявлено не было. Отмечено значимое преимущество в выживаемости без заместительных гемотрансфузий в группе эритропоэтина (0,59; $p=0,0097$). Частота тромботических осложнений была выше в группе получавших эритропоэтин бета (13 против 6%) в основном за счет поверхностных тромбозов. Частота тяжелых тромбозов составила 4 и 3% соответственно (различие статистически незначимо), по 4 пациента в каждой группе умерли от этих осложнений. Авторы делают вывод, что применение эритропоэтина бета в дозе 30 000 МЕ 1 раз в неделю хорошо переносится и не влияет на общую выживаемость больных с метастатическим раком молочной железы, получающих химиотерапию.

Тромботические осложнения

У пациентов с опухолями повышен риск тромбозов. Результаты ретроспективных и проспективных исследований у больных гинекологическими новообразованиями, раком молочной железы и другими опухолями свидетельствуют о том, что этот риск может увеличиваться при применении эритропоэтинов [32, 38, 39]. В качестве объяснения этому предлагаются ухудшение реологических свойств крови вследствие роста объема ее клеточной составляющей, активация тром-

боцитов молодыми эритроцитами [40, 41] и взаимодействие эритропоэтина с эндотелием с последующей экспрессией молекул адгезии, способствующих прилипанию тромбоцитов и формированию тромбов [42]. Возможно, существуют и другие механизмы или их сочетания, способствующие повышению тромботической готовности при применении эритропоэтинов. В какой-то мере ответ на вопрос, насколько велик риск тромботических осложнений и как он влияет на выживаемость онкологических больных, можно получить на основании результатов метаанализов. Наиболее крупный из них включил 35 исследований (6769 больных) с применением различных эритропоэтинов (альфа, бета, дарбепоедин), в которых были представлены данные по тромботическим осложнениям [34]. Относительный риск тромботических осложнений был достоверно выше в группе эритропоэтинов — в 1,58 раза (95% доверительный интервал 0,94—2,66). Метаанализ данных 9 исследований по эритропоэтину бета (1413 больных) показал, что хотя частота тромбозов при применении эритропоэтина была повышена (7 против 5% в группе плацебо), летальность от тромбозов в группах была идентичной (1,1%). Анализ в подгруппах гемобластозов и солидных опухолей не выявил различий в сравнении с общей группой [35, 36]. Таким образом, применение эритропоэтинов может повышать тромботическую готовность у больных с неоплазиями, и требуются дополнительные исследования для точной расшифровки механизмов этого эффекта, а также выявления предрасполагающих факторов (возраст, тромбозы в анамнезе) и выработки мер профилактики (антиагреганты, гепарины).

Доза и кратность применения эритропоэтинов

Как уже было сказано, и Европейское, и Американское общества клинических онкологов (EORTC, ASCO) [21] рекомендуют пациентам с опухолями и анемией применять эритропоэтин, особенно если анемия, даже легкая, предшествует началу химиотерапии. В большинстве рекомендаций используется доза эритропоэтина 150 МЕ/кг 3 раза в неделю. Эта доза часто округляется до 10 000 МЕ 3 раза в неделю. Учитывая неудобство трехкратного введения препарата, предпринимались попытки его назначения 1 раз в неделю, что более приемлемо для пациентов. В нескольких работах, сравнивающих эффективность трехкратного и однократного введения эритропоэтина, показано, что для эритропоэтина альфа доза 40 000 МЕ 1 раз в неделю равна по эффективности дозе 10 000 3 раза в неделю, хотя при однократном введении она и на 25% выше [21]. Для эритропоэтина бета эффект дозы 30 000 МЕ 1 раз в неделю полностью соответствовал эффекту дозы 10 000 3 раза в неделю, по крайней мере для больных с лимфопролиферативными заболеваниями и относительным дефицитом эндогенного эритропоэтина [43].

В конце 2006 г. Европейский комитет по контролю за лекарственными препаратами (CHMP) принял положительное решение о применении эритропоэтина бета при солидных опухолях в дозе 30 000 1 раз в неделю. Дарбепоедин альфа благодаря особенностям молекулы имеет значительно больший период полувыведения, и его можно вводить 1 раз в неделю в дозе 2,25 мкг/кг или даже 1 раз в 3 нед в дозе 500 мкг [44].

Назначение препаратов железа на фоне терапии эритропоэтинами

После дозы и кратности введения эритропоэтинов важным и до конца не решенным вопросом остается вопрос о необходимости назначения препаратов железа на фоне терапии стимуляторами эритропоэза. В обычных условиях повышение эритропоэтической активности костного мозга сопровождается повышенной потребностью в железе, и можно предположить, что его ограниченные запасы могут быстро истощаться, что теоретически снижает эффективность лечения анемии. В то же время назначение железа внутрь принципиально не изменяло ситуацию. От 30 до 40% пациентов не отвечают на терапию стимуляторами эритропоэза, и добавление железа не увеличивает эффективность лечения [45]. После открытия гепцидина и расшифровки механизма его действия стало ясно, что, с одной стороны, дефицит железа может быть функциональным и возникать еще до или на самой ранней стадии терапии эритропоэтином, а с другой, при высоком содержании гепцидина значительно тормозится всасывание железа энтероцитами тонкой кишки, что препятствует поддержанию нормального его уровня при пероральном назначении. Теоретически эту проблему легко решить путем парентерального введения препаратов железа. В 2004 г. M. Auerbach и соавт. [46] опубликовали результаты исследования, направленного на проверку этой гипотезы. 157 пациентов с различными опухолями и анемией на фоне функционального дефицита железа (уровень гемоглобина ниже 105 г/л, насыщение трансферрина менее 20%) получали эритропоэтин с пероральными и внутривенными препаратами железа или плацебо. Во всех трех группах уровень гемоглобина значимо увеличился, но это увеличение было неравнозначным. Полный гематологический ответ (увеличение уровня гемоглобина до 120 г/л или на 20 г/л в сравнении с исходным без потребности в заместительных гемотрансфузиях) был достигнут у 68% больных в группе получавших железо внутривенно в сравнении с 36% в группе перорального приема препаратов железа и 25% в группе плацебо ($p < 0,01$). Качество жизни по показателям энергичности и активности по сравнению с исходным значимо возросло только в группе получавших препараты железа внутривенно. Сходное по схеме исследование

D.H. Henry и соавт. [47] дало практически аналогичные результаты — эффективность 65% для внутривенного назначения железа, 35% для перорального и 29% для группы получавших только эритропоэтин.

Заключение

Анемия у больных с опухолевыми заболеваниями встречается достаточно часто уже к моменту постановки диагноза, и частота этого осложнения еще больше возрастает в процессе химио/радиотерапии.

Анемия и обусловленная ею тканевая гипоксия способны повысить злокачественность опухолевых клеток, снижая их чувствительность к цитостатикам и лучевой терапии, активируя механизмы неоангиогенеза и повышая частоту генетических мутаций.

Снижение содержания гемоглобина крови негативно влияет на качество жизни пациентов, в то время как коррекция анемии значительно улучшает его.

Анемия является независимым отрицательным фактором прогноза и для гематологических, и для солидных новообразований.

Применение эритропоэтина у пациентов с опухолевыми заболеваниями сопровождается увеличением уровня гемоглобина, сокращением потребности в заместительных гемотрансфузиях и повышением качества жизни.

Эритропоэтин способен снижать чувствительность опухолевых клеток к цитостатикам в эксперименте и мобилизовать клетки-предшественники эндотелия, однако клиническая значимость этих эффектов неясна.

Применение эритропоэтина в соответствии с принятыми показаниями у больных с неоплазиями не оказывает отрицательного влияния на выживаемость.

Применение эритропоэтина может сопровождаться некоторым повышением тромботической готовности у больных с опухолевыми заболеваниями, и требуются дополнительные исследования для расшифровки механизма этого влияния и разработки методов профилактики.

Недостаточная эффективность эритропоэтинов у пациентов с онкологическими заболеваниями может быть обусловлена функциональным дефицитом железа, и назначение в этой ситуации препаратов железа парентерально значительно усиливает эффект назначения эритропоэтинов.

Л и т е р а т у р а

- 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.
- Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997;34(3 Suppl 2): 13—9.
- 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.
- Glaspy J., Bukowski R., Steinberg D. et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1997;15:1218—34.
- Teicher B.A., Abrams M.J., Rosbe K.W. et al. Cytotoxicity, radiosensitization, antitumor activity, and interaction with hyperthermia of a Co(III) mustard complex. *Cancer Res* 1990;50:6971—5.
- Brizel D.M., Sibley G.S., Prosnitz L.R. 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.
- Bunn H.F., Poyton R.O. Oxygen sensing and molecular adaptation to hypoxia. *Physiol Rev* 1996;76(3):839—85.
- Larcher F., Murillas R., Bolontrade M. et al. VEGF/VPF overexpression in skin of transgenic mice induces angiogenesis, vascular hyperpermeability and accelerated tumor development. *Oncogene* 1998;17:303—11.
- Huang L.E., Gu J., Schau M., Bunn H.F. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:7987—92.

10. Graeber T.G., Osmanian C., Jacks T. et al. Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumors. *Nature* 1996;379(6560): 88—91.
11. 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.
12. Johnson J.Y., Waddelow T.A., Caro J. et al. Chronic exposure to tumor necrosis factor in vivo preferentially inhibits erythropoiesis in nude mice. *Blood* 1989;74:130—8.
13. DeRienzo D.P., Saleem A. Anemia of chronic disease: a review of pathogenesis. *Tex Med* 1990;86:80—3.
14. Moldawer L.L., Marano M.A., Wei H. et al. Cachectin/tumor necrosis factor- α alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J* 1989;3:1637—43.
15. Weinstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D. et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 2002;100:3776—81.
16. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J. et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090—3.
17. Detivaud L., Nemeth E., Boudjema K. et al. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. *Blood* 2005;106:746—8.
18. Miller C.B., Jones R.J., Piantadosi S. et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1689—92.
19. Blajchman M.A., Vamvakas E.C. The continuing risk of transfusion-transmitted infections. *N Engl J Med* 2006;355(13):1303—5.
20. Goodnough L.T., Monk T.G., Andriole G.L. Erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1997;336:933—8.
21. Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A. et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007;43:258—70.
22. van der Meer P., Lipicic E., Henning R.H. et al. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:125—33.
23. Acs G., Acs P., Beckwith S.M. et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res* 2001;61:3561—5.
24. Anagnostou A., Liu Z., Steiner M. et al. Erythropoietin receptor mRNA expression in human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3974—8.
25. Westenfelder C., Baranowski R.L. Erythropoietin stimulates proliferation of human renal carcinoma cells. *Kidney Int* 2000;58:647—57.
26. Sinclair A., Busse L., Arnold G. et al. Epo receptor transcription is not elevated nor predictive of surface expression in human tumor cells. *Proc Assoc Cancer Res* 2005;46: abstr 5457.
27. Busse L., Sinclair A., Rogers N. et al. Is Epo receptor over expressed in human tumor cells. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2005;46: abstr 4562.
28. Gewirtz D.A., Walker T.D., Di X. et al. Influence of erythropoietin on sensitivity to chemotherapeutic drugs in breast and leukemic tumor cells; implications for erythropoietin use in cancer patients. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 2005; 46: abstr 41157.
29. Thawo O., Kelleher D.K., Vaupel P. Erythropoietin restores the anemia-induced reduction in cyclophosphamide cytotoxicity in rat tumors. *Cancer Res* 2001;61:1358—61.
30. Carvalho G., Leflaucheur C., Cherbonier C. et al. Chemosensitization by erythropoietin through inhibition of the NF- κ B rescue pathway. *Oncogene* 2005;24:737—45.
31. Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W. et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19: 2865—74.
32. Leyland-Jones B.; Best Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003;4(8):459—60.
33. 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.
34. 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.
35. Aapro M., Coiffier B., Dunst J. et al. Effect of treatment with epoetin beta on short-term tumour progression and survival in anaemic patients with cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2006;95:1467—73.
36. Boogaerts M., Oberhoff C., Ten Bokkel-Huinink W. et al. Epoetin beta (NeoRecormon) therapy in patients with solid tumours receiving platinum and non-platinum chemotherapy: a meta-analysis. *Anticancer Res* 2006 26: 479—84.
37. Aapro M., Barnadas A., Leonard R.C. et al. Effects of epoetin beta treatment in patients with metastatic breast cancer receiving chemotherapy. Results of BRAVE trial. 29th San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstr 6079.
38. Wun T., Law L., Harvey D. et al. Increased incidence of symptomatic venous thrombosis in patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy, radiation, and erythropoietin. *Cancer* 2003;98:1514—20.
39. Galli M., Elice F., Crippa C. et al. Recombinant human erythropoietin and the risk of thrombosis in patients receiving thalidomide for multiple myeloma. *Haematologica* 2004;89(9): 1141—2.
40. Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339(9): 584—90.
41. Valles J., Santos M.T., Aznar J. et al. Platelet-erythrocyte interactions enhance α (IIb) β (3) integrin receptor activation and P-selectin expression during platelet recruitment: down-regulation by aspirin ex vivo. *Blood* 2002;99:3978—84.
42. Stohlawetz P.J., Drzilo L., Hergovitch N. et al. Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. *Blood* 2000;95:2983—9.
43. Cazzola M., Beguin E., Kloczko J. et al. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haematol* 2003;122: 386—93.
44. Canon J.L., Vansteenkiste J., Bodoky G. et al. Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:273—84.
45. Pawlicki M., Jassem J., Bosze P. et al. A multicenter study of recombinant human erythropoietin (epoetin alpha) in the management of anemia in cancer patients receiving chemotherapy. *Anticancer Drugs* 1997;8: 949—57.
46. Auerbach M., Ballard H., Trout J.R. et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22: 1301—7.
47. Henry D.H., Dahl N.V., Auerbach M. et al. Intravenous ferric gluconate (FG) for increasing response to epoetin (EPO) in patients with anemia of cancer chemotherapy - results of a multicenter, randomized trial. *Blood* 2004;104: abstr 3696.