

Антон Владимирович Снеговой¹, Людмила Валентиновна Манзюк²

ЭРИТРОПОЭТИНЫ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ПЕРИОДОМ ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение изучения новых противоопухолевых лекарств (дневной стационар) НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Д. м. н., профессор, заведующая, отделение изучения новых противоопухолевых лекарств (дневной стационар) НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение изучения новых противоопухолевых лекарств (дневной стационар), Снеговой Антон Владимирович; e-mail: drsneg@gmail.com

Развитие анемии в период химио- или химиолучевой терапии злокачественных опухолей является серьезным нежелательным явлением, которое может отрицательно повлиять на эффективность лечения. Для коррекции анемии могут быть использованы препараты рекомбинантного эритропоэтина человека (рчЭПО), способствующие увеличению уровня гемоглобина, снижению частоты гемотрансфузий и повышению качества жизни. Эффективность рчЭПО определяется периодом полувыведения, сродством к рецептору, биологической активностью, антигенной активностью. Согласно результатам метаанализа, проведенного в 2010 г., достоверных данных отрицательного влияния рчЭПО на прогрессирование опухолевого процесса и выживаемость пациентов не получено.

Ключевые слова: анемия, эритропоэз, эритропоэтины, гемоглобин.

Анемия — снижение содержания эритроцитов и гемоглобина в крови по отношению к физиологическому уровню, необходимому для удовлетворения потребностей организма в кислороде. У онкологических больных анемия нередко выявляется уже на стадии диагностики: при неходжкинских лимфомах (НХЛ) у 32%, при опухолях матки и яичников — у 49%. При опухолях центральной нервной системы в период лучевой терапии анемия возникает у каждого третьего пациента [1]. Наличие анемии до начала лечения служит фактором неблагоприятного прогноза при раке почки и НХЛ. К неблагоприятным факторам относятся рецидив заболевания, снижение массы тела, лейкоцитоз, лимфопения, а также гемотрансфузии в анамнезе в последние полгода. Развитию анемии могут способствовать сопутствующие заболевания почек, нарушение синтеза гемоглобина, железо- и витаминдефицитные состояния, а также осложнения, непосредственно обусловленные опухолевым процессом: кровотечение, поражение костного мозга и т. д. По данным исследования ECAS (n = 15 367), частота развития анемии возрастает с увеличением числа курсов химиотерапии от 19,5% после первого курса до 46,7% после пятого курса [1].

Степень тяжести анемии определяется уровнем гемоглобина (Hb) (табл. 1) [1].

Частота развития анемии у онкологических больных обуславливает необходимость активных лечебных мероприятий, направленных на устранение этого осложнения с целью улучшения результатов специфического лечения и качества жизни пациентов. Согласно существующим рекомендациям (NCCN, ESMO, ASCO) на первом этапе необходимо устранение всех возможных причин анемии, не связанных с проводимой лекарственной терапией, например коррекция недостаточности питания, железо- и витаминдефицитных состояний, остановка кровотечения и т. д. Только после этого в зависимости от уровня гемоглобина решается вопрос о назначении гемотрансфузии и/или специальных препаратов, стимулирующих эритропоэз, — эритропоэтинов.

В 2009 г. в отделении изучения новых противоопухолевых лекарств НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН проведено исследование по оценке эффективности дарбэпоэтина- α у онкологических больных при анемии, индуцированной химиотерапией. Для сравнения использована группа исторического контроля, в которую вошли пациенты, ранее по поводу анемии получавшие лечение препаратом эпоэтин- α .

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 30 больных с различными злокачественными новообразованиями, группа исторического контроля состояла из 16 пациентов. Характеристика больных в обеих группах представлена в табл. 2.

Таблица 1

Степень тяжести анемии по критериям Национального ракового института США (NCI, v.2.2011)

Показатель	Степень тяжести анемии				
	I (легкая)	II (умеренная)	III (тяжелая)	IV (угрожающая жизни)	V (фатальная)
Уровень гемоглобина, г/дл	От нижней границы нормы (11,5) до 10	От 10 до 8	От 6,5 до 8	Менее 6,5	—

В исследовательской группе ($n = 30$) анемия развилась на 1-й линии химиотерапии: у 2 (6,6%) больных после 2 курсов, у 10 (33,3%) — после 3 курсов, у 12 (40%) — после 4 курсов, у 6 (20%) — после 6 курсов. Используются следующие режимы лечения: FAC (5-фторурацил, доксорубин, циклофосфамид), EP (этопозид, цисплатин), FOLFIRI (иринотекан, 5-фторурацил, фолиат кальция), ELF (этопозид, 5-фторурацил, фолиат кальция), паклитаксел + карбоплатин, винорельбин + капецитабин, гемцитабин + цисплатин, карбоплатин + доксорубин + 5-фторурацил и др.

Микроцитоз и снижение уровня железа исходно выявлены у 8 (26,6%) больных из 30. Исходные показатели коагулограммы и уровень общего белка были в пределах нормы у всех пациентов.

Распределение больных по степени тяжести анемии представлено в табл. 3 (использованы критерии NCI v.2.2011).

Таким образом, в обеих группах были больные только со II и с III степенью анемии. Лечение эритропозтинами проводилось на фоне продолжающейся химиотерапии.

Режимы введения эритропозтинов:

1-я группа (исследовательская, 30 больных):

- дарбэпоэтин- α по 300 мкг подкожно 1 раз в месяц — 12 пациентов;
 - дарбэпоэтин- α по 500 мкг подкожно 1 раз в месяц — 18 пациентов.
- 2-я группа (16 больных, контроль):
- эпоэтин- α по 150 МЕ/кг 3 раза в неделю — 10 пациентов;
 - эпоэтин- α по 450 МЕ/кг 1 раз в неделю — 6 пациентов.

Кроме того, 14 пациентов в обеих группах со сниженным уровнем железа получали комплекс декстран—железо по 100 мг через день внутривенно (3 или 6 введений).

Эффективность лечения эритропозтинами оценивали по времени достижения целевого уровня гемоглобина, который составил от 11 до 12 г/дл (не более 12 г/дл!). Эффект лечения оценивали через 8, 12 и 16 нед от начала введения рчЭПО.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовательской группе, получавшей дарбэпоэтин- α , уровень гемоглобина нормализовался у 28 (93,3%) из 30 больных. При этом у 7 (23,3%) пациентов уровень гемоглобина нормализовался за 8 нед; у всех исходно имелась анемия II степени. У 21 из 30 (70%) больных уровень гемоглобина нормализовался за 12 нед лечения. Исходно у 14 пациентов имелась анемия II степени, а у 7 — III степени тяжести.

В контрольной группе нормализация уровня гемоглобина отмечена у 13 (81,2%) из 16 больных: у 10 исходно имелась анемия II степени, а у 3 — III степени тяжести. Для достижения целевого уровня гемоглобина в группе исторического контроля потребовалось 16 нед лечения эпоэтином- α .

Результаты лечения эритропозтинами в обеих группах представлены на рисунке.

Данные исследования показали, что у онкологических больных с анемией II—III степени тяжести, обусловленной химиотерапией, применение дарбэпоэтина- α обеспечивает увеличение уровня гемоглобина до целевого (11,0—12 г/дл) более чем у 90% пациентов.

Введение дарбэпоэтина- α осуществляется 1 раз в 4 нед и не сопровождается побочными реакциями.

Прирост уровня гемоглобина происходит за 8—12 нед, т. е. намного быстрее, чем в группе исторического контроля при использовании эпоэтина- α . Необходимости прекращения химиотерапии не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В 1983 г. Fu-Kuen Lin впервые изолировал и клонировал ген эритропозтина человека. После этого был синтезирован рекомбинантный рчЭПО, имеющий последовательность из 165 аминокислот, который приме-

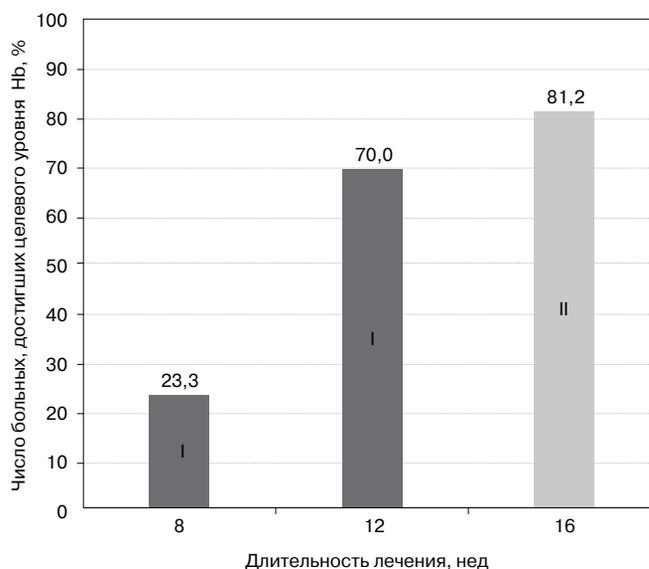


Рисунок. Эффективность эритропозтинов. I — дарбэпоэтин- α ; II — эпоэтин- α .

Таблица 2

Характеристика больных

Характеристика	Исследовательская группа (дарбэпоэтин- α)	Исторический контроль (эпоэтин- α)
Число больных	30	16
Возраст (средний), годы	20—81 (56)	20—81 (61)
Пол		
мужской	3	2
женский	27	14
Нозология		
рак яичников	13	6
рак молочной железы	9	—
колоректальный рак	2	1
саркома мягких тканей	1	2
прочие	5	7

нили у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, добились прироста уровня гемоглобина и снизили потребность в гемотрансфузиях [2]. В дальнейшем эффективность рчЭПО исследовалась и у онкологических больных. В настоящее время известно несколько групп рчЭПО. Первая группа представлена α - и β -рчЭПО с периодом полувыведения не более 18—19 ч и биодоступностью до 30% (эпоэтин- α , эпоэтин- β). Вторая группа представлена рчЭПО с длительным периодом полувыведения от 74 до 198 ч и биодоступностью более 37% (дарбэпоэтин- α и др.) [2]. Третья группа эритропоэстимулирующих препаратов представляет собой аминокислотные последовательности, которые не являются рчЭПО, но способствуют стимуляции эритропоэза.

Дарбэпоэтин- α производится с использованием генной технологии в клетках яичников китайского хомяка (СНО-K1) и отличается от эндогенного эритропоэтина и существующих эритропоэстимулирующих препаратов первого типа по своему химическому строению. В его молекуле содержится 5 N-связанных углеводных цепей, что позволяет увеличить количество сиаловых кислот до 22. В рчЭПО первого типа содержатся только 3 N-связанные углеводные цепи с числом сиаловых кислот не более 14. Дарбэпоэтин- α имеет большую молекулярную массу — 37,1 кДа, в отличие от рчЭПО первого типа — 30,4 кДа. Этими параметрами объясняется более длительный период полувыведения дарбэпоэтина- α , а следовательно, и большая активность *in vivo*. Несмотря на изменения

Таблица 3

Распределение больных по степени тяжести анемии и в зависимости от используемого препарата

Степень тяжести анемии	Уровень Hb, г/дл	Число больных, абс. (%)	Используемый препарат
I	От нижней границы нормы до 10	—	—
II	8—10	21 (70)	Дарбэпоэтин- α^a
		10 (62,5)	Эпоэтин- α^b
III	6,5—8	9 (30)	Дарбэпоэтин- α^a
		6 (37,5)	Эпоэтин- α^b
IV	Менее 6,5	—	—
V	—	—	—

^a n = 30.^b n = 16.

молекулярной структуры, дарбэпоэтин- α сохраняет узкую специфичность к эритропоэтиновому рецептору. Химическая структура дарбэпоэтина- α обуславливает также сниженное сродство к эритропоэтиновым рецепторам и его способность их многократно стимулировать [2].

Более длительный период полувыведения дарбэпоэтина- α способствует поддержанию постоянной эффективной концентрации препарата, что обеспечивает многократную стимуляцию эритропоэтиновых рецепторов.

Дарбэпоэтин- α имеет более низкую, чем рчЭПО первого типа, антигенную активность, что подтверждено результатами радионуклидного контроля с моноклональными антителами.

По нашему мнению, более быстрое достижение эффекта при лечении эритропоэтинами второго типа (дарбэпоэтином- α) обусловлено созданием постоянной эффективной концентрации эритропоэтина в крови больного за счет более длительного периода полувыведения по сравнению с таковым у эритропоэтинов первого типа. По-видимому, именно изменение структуры эритропоэтинов второго типа и существенное увеличение периода полувыведения играют роль в более быстром достижении клинического эффекта — повышении уровня гемоглобина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer- and chemotherapy-induced anemia [Электронный ресурс] // NCCN Guidelines. — v.2.2011 — URL: <http://www.nccn.org> (дата обращения 20.08.2010).
2. Egrie J. C., Browne J. K. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) // Br. J. Cancer. — 2001. — Vol. 84 (suppl. 1). — P. 3—10.

Поступила 25.10.2010

Anton Vladimirovich Snegovoy¹, Lyudmila Valentinovna Manzyuk²

LONG HALF-LIFE ERYTHROPOIETINS

*¹ MD, PhD, Senior Researcher, Novel Antitumor Drug Study Department
(Day Care Department), Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)*

*² MD, PhD, Professor, Head, Novel Antitumor Drug Study Department (Day Care Department),
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation)*

Address for Correspondence: Snegovoy Anton Vladimirovich, Novel Antitumor Drug Study Department
(Day Care Department), Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24,
Kashirskoye sh., Moscow, 115448, Russian Federation; e-mail: drsneg@gmail.com

Anemia is a serious adverse effect of cancer chemo- or chemoradiotherapy that may compromise response to treatment. Anemia treatment may involve recombinant human erythropoietins (rhEPO) that increase hemoglobin levels, reduce transfusion frequency and increase quality of life. Efficacy of rhEPOs depends upon their half-lives, affinity to receptors, biological and antigenic activities. A 2010 meta-analysis discovered no reliable data of rhEPO negative effects on disease progression or patient survival.

Key words: anemia, erythropoiesis, erythropoietins, hemoglobin.
