

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ. ИЗМЕНЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ И МЕЖДУНАРОДНОЙ ПРАКТИКЕ ЗА 2007—2008 ГГ.

Н.В. Жуков

ФГУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва

В статье рассматривается тактика лечения анемии у больных злокачественными новообразованиями, в частности, использование эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП). Назначение ЭСП остается основным рекомендованным методом лечения анемии у онкологических больных, получающих терапию цитостатиками, при условии, что отсутствуют устранимые другим способом причины анемии. Внедрение в отечественную практику дарбэпоэтина α позволяет сделать терапию ЭСП более удобной для пациентов и медицинского персонала.

Ключевые слова: анемия, эритропоэстимулирующие препараты, дарбэпоэтин α

APPROACHES TO TREATING ANEMIA IN PATIENTS WITH MALIGNANCIES. THE 2007-2008 CHANGES IN RUSSIAN AND INTERNATIONAL PRACTICE

N.V. Zhukov

Federal Research Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Russian Agency for Health Care

The paper deals with the treatment policy, including erythropoiesis-stimulating drugs (ESD), in anemic patients with malignancies. The use of ESD remains the basic recommended treatment option for anemia in cancer patients treated with cytostatics if the causes of anemia, which are eliminable by other means, are absent. Introduction of darbepoetin α makes ESD therapy more convenient for patients and medical staff.

Key words: anemia, erythropoiesis-stimulating drugs, darbepoetin α

Значимость лечения анемии для онкологических больных злокачественными новообразованиями

Проблема анемии у онкологических и онкогематологических больных сохраняет свою значимость как в России, так и в других странах. Результаты исследования, включившего более 15 000 пациентов с различными злокачественными новообразованиями, показали, что анемия различной степени выраженности встречается примерно у 50% из них. При некоторых видах опухолей (злокачественные новообразования женской репродуктивной системы, рак легкого и т.д.) от анемии страдают до 70—80% пациентов, получающих цитостатическое лечение [1]. Пристальное внимание к анемии обусловлено взаимосвязью этого осложнения и качества жизни, которое в условиях длительного противоопухолевого лечения приобретает все большее значение. По мнению самих больных, такие симптомы, как утомляемость и слабость (в англоязычной литературе *fatigue*), зачастую ассоциированные с анемией, являются самыми значимыми факторами, ухудшающими качество повседневной жизни в процессе лечения.

Развитие анемии у онкологических больных может быть вызвано различными причинами. В данной статье не будут анализироваться острые анемии, возникшие в результате кратковременного воздействия этиологического фактора (острая кровопотеря и др.), так как алгоритм лечения подобных анемий в онкологии и онкогематологии не имеет существенных отличий от общетерапевтических подходов.

Наибольшую проблему представляют анемии, обусловленные длительно действующими факторами,

многие из которых являются специфичными для онкологической практики. Несмотря на то что длительность существования подобной анемии на момент первичной диагностики и выработки плана лечения может быть незначительной, вполне понятно, что без специфической терапии она будет сохраняться в течение всего периода действия этиологического фактора. В связи с этим логично рассматривать их с позиции диагностики и лечения хронических анемий.

В зависимости от этиологии подобные анемии могут быть разделены на 3 основные группы:

1) обусловленные известными потенциально устранимыми причинами (хроническая кровопотеря, дефицит железа, фолатов и витамина В₁₂, иммунный гемолиз);

2) возникшие в результате воздействия злокачественной опухоли (опухолеассоциированные анемии или анемии хронического заболевания);

3) развившиеся под воздействием миелосупрессивной терапии.

В случае если анемия обусловлена потенциально устранимым этиологическим фактором, оптимальным методом ее лечения является его устранение. К сожалению, устранимые причины играют ведущую роль лишь у некоторых онкологических больных. Соответственно, добиться адекватной коррекции уровня гемоглобина только при использовании препаратов железа, витаминов, кортикостероидов и других лекарственных средств удастся лишь у тех пациентов, анемия у которых имеет четко выявленную причину. Остальные больные требуют других методов лечения.

Гемотрансфузии позволяют достаточно быстро повысить содержание гемоглобина, однако из-за распространения вирусных инфекций, передающихся препаратами крови, показания к их проведению значительно ограничены. За последние десятилетия показатель гемоглобина, который определяет «необходимость трансфузии в связи с физиологической непереносимостью анемии» у онкологических больных, был уменьшен со 100 до 70–80 г/л [2]. Кроме того, трансфузии донорских эритроцитов — это лишь симптоматическое лечение, не воздействующее на причину и/или патогенетические звенья развития анемии и, соответственно, имеющее кратковременный эффект. Это приводит к закономерному снижению качества жизни пациентов, которым для коррекции анемии применяется только тактика гемотрансфузий «по необходимости».

Альтернативой подобной тактике лечения больных, причина развития анемии у которых не может быть устранена, является использование эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП), представляющих собой искусственно созданные аналоги эритропоэтина. Основная задача использования ЭСП — снижение потребности в трансфузиях и поддержание удовлетворительного качества жизни.

По данным 77 исследований, отобранных Европейской организацией по лечению и исследованию рака (EORTC), частота адекватной коррекции содержания гемоглобина при терапии различными ЭСП составляет от 43 до 72%; значительно снижается и потребность в гемотрансфузиях и улучшается качество жизни больных [3].

Широкое использование ЭСП для коррекции анемии в онкологии привело к необходимости систематизации клинического опыта с последующим формулированием четких рекомендаций по их применению. За последние годы такие руководства опубликовали EORTC, Американская ассоциация клинических онкологов (ASCO) и Американское общество гематологов (ASH), Национальная раковая сеть США (NCCN) [3, 4]. Эти рекомендации претерпевают изменения по мере накопления клинических данных и проведения новых исследований. Большинство врачей в мире при выборе тактики назначения ЭСП ориентируются именно на рекомендации этих ведущих организаций.

Изменения в международных рекомендациях

В 2008 г. были опубликованы обновленные рекомендации консенсусной конференции ASCO и ASH [4]. Наиболее важные изменения в данных рекомендациях (по сравнению с рекомендациями 2002 г. [5]) отражены в табл. 1. Тактика модификации дозировок эритропоэтина α и дарбэпоэтина в процессе лечения представлена в табл. 2 и 3.

Таким образом, как видно из табл. 1–3, основные рекомендации по использованию ЭСП в онкологии и онкогематологии не подверглись изменениям. ЭСП остаются основой лечения анемии у больных опухолями, получающих ХТ (анемия, обусловленная ХТ), так как позволяют повысить качество их жизни и избежать заместительных гемотрансфузий. В то же время, основываясь на данных исследований, проведенных в последнее время, применение ЭСП у пациентов, не получающих миелосупрессивной терапии (опухолассоциированная анемия), не показано. Исключение составля-

ют пациенты с миелодиспластическим синдромом низкого риска, у которых ЭСП могут использоваться без одновременного проведения ХТ.

Принимая решение о назначении ЭСП необходимо оценивать соотношение пользы и риска. Недавно проведенный метаанализ выявил, что в ряде исследований применение ЭСП приводило к незначительному в абсолютном выражении, но статистически значимому повышению частоты тромбоэмболических осложнений и снижению выживаемости [6]. Несмотря на то что эти исследования не ставили своей задачей оценку выживаемости (в большинстве из них отмечена диспропорция в распределении факторов онкологического прогноза между группами больных, получавших и не получавших ЭСП), особое внимание вопросам безопасности должно уделяться у пациентов, получающих противоопухолевое лечение с куративной целью. Даже небольшой в абсолютном исчислении и не полностью доказанный риск уменьшения выживаемости может быть неприемлем в группе потенциально излечимых больных. При проведении терапии ЭСП рекомендуется не стремиться к нормализации уровня гемоглобина, а использовать целевой уровень не более 120 г/л. Выбор данного целевого уровня обоснован не только вопросами безопасности, но и данными о том, что в интервале между 110 и 120 г/л назначение ЭСП позволяет добиться максимального прироста качества жизни в пересчете на затраченный препарат [7].

В рекомендациях особо отмечено, что отбор пациентов на терапию ЭСП должен проводиться тщательным образом. Перед назначением ЭСП пациенту необходимо пройти обследование для выявления устранимых другими методами причин развития анемии. Данный пункт рекомендаций представляется нам крайне важным, поскольку еще раз напоминает врачам о необходимости исходного обследования больных с анемией и недопустимости «списания» всех видов анемии на опухоль или ее лечение.

Гемотрансфузии должны рассматриваться в качестве метода лечения в случаях необходимости быстрой коррекции уровня гемоглобина, высокого риска развития осложнений при назначении ЭСП, а также у больных, которым терапия ЭСП не показана.

Данные, накопленные за период, прошедший между цитируемыми рекомендациями (5 лет), однозначно свидетельствуют о том, что дарбэпоэтин α как минимум не уступает в эффективности и безопасности ранее применявшимся ЭСП (рекомбинантные эритропоэтины). Таким образом, выбор препарата для терапии должен основываться на цене и удобстве применения. Для увеличения эффективности и снижения затрат к терапии ЭСП рекомендуется добавлять внутривенные препараты железа.

Ситуация в Российской Федерации

В России проведение гемотрансфузий и другие подходы к лечению анемии по-прежнему регламентирует приказ Министерства здравоохранения РФ №363 от 25.11.2002. Согласно этому приказу показанием к переливанию переносчиков газов крови при острой анемии является «потеря 25–30% объема циркулирующей крови, сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70–80 г/л, гематокрита ниже 25% и возникновением циркуляторных нарушений». Пока-

Таблица 1. Изменения в подходах к использованию ЭСП в онкологии и онкогематологии (рекомендации ASCO/ASH)

Категория	2002	2007
Общие рекомендации	Как и во многих других медицинских ситуациях, крайне важно перед началом терапии ЭСП уделить внимание другим устранимым причинам анемии. В связи с этим желательно провести полноценный сбор анамнеза и физикальный осмотр, назначить необходимые лабораторные тесты (кроме химиотерапии — ХТ), направленные на выявление причины анемии или гематологической опухоли. Необходимо как минимум собрать данные о принимаемых (принимавшихся) медикаментах, выполнить тщательное изучение мазков периферической крови (а в некоторых ситуациях и костного мозга) в целях исключения дефицита железа, фолатов и витамина В₁₂ (при показаниях) и провести тест на наличие скрытых потерь крови. Проведение реакции Кумбса может потребоваться у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). По уровню эндогенного эритропоэтина можно предсказать ответ на терапию ЭСП у пациентов с миелодиспластическим синдромом	Как и во многих других медицинских ситуациях, крайне важно перед началом терапии ЭСП уделить внимание другим устранимым причинам анемии. В связи с этим желательно провести полноценный сбор анамнеза и физикальный осмотр, назначить необходимые лабораторные тесты (кроме ХТ), направленные на выявление причины анемии или гематологической опухоли. Необходимо как минимум собрать данные о принимаемых (принимавшихся) медикаментах, выполнить тщательное изучение мазков периферической крови (а в некоторых ситуациях и костного мозга) в целях исключения дефицита железа, фолатов и витамина В₁₂ (при показаниях) и провести тест на наличие скрытых потерь крови и почечной недостаточности*. Проведение реакции Кумбса может потребоваться у пациентов с ХЛЛ, неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и наличием аутоиммунных заболеваний в анамнезе. По уровню эндогенного эритропоэтина можно предсказать ответ на терапию ЭСП у пациентов с миелодиспластическим синдромом. Внимание должно быть уделено минимизации использования ЭСП у пациентов с высоким риском развития тромбозмболических осложнений
Специальные комментарии о соотношении эффективности рекомбинантных эритропоэтинов и дарбэпоэтина		Основываясь на полном систематическом обзоре сравнения результатов терапии эритропоэтинами и дарбэпоэтином у пациентов с анемией, индуцированной ХТ, а также принимая в расчет идентичные показания при злокачественных опухолях, предостережения и противопоказания в действующих инструкциях, утвержденных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), комиссия пришла к выводу, что эти препараты являются эквивалентными в отношении эффективности и безопасности
Анемия, индуцированная ХТ. Пороговый уровень для начала терапии ЭСП. <i>Концентрация гемоглобина, приближающаяся или достигшая уровня <100 г/л</i>	Использование эритропоэтинов рекомендовано в качестве лечебной опции для пациентов с анемией, индуцированной ХТ, и концентрацией гемоглобина, снизившейся до уровня ≤ 100 г/л. Трансфузии эритроцитов также являются лечебной опцией в зависимости от выраженности анемии и клинической ситуации	Использование эритропоэтинов или дарбэпоэтина рекомендовано в качестве лечебной опции для пациентов с анемией, индуцированной ХТ, и концентрацией гемоглобина, снизившейся или приближающейся к уровню <100 г/л для повышения содержания гемоглобина и снижения потребности в трансфузиях. Трансфузии эритроцитов также являются лечебной опцией в зависимости от выраженности анемии и клинической ситуации
Анемия, индуцированная ХТ. Пороговый уровень для начала терапии ЭСП. <i>Концентрация гемоглобина, приближающаяся или достигшая уровня <120, но >100 г/л</i>	Для пациентов со сниженным уровнем гемоглобина, но менее выраженной анемией (концентрация гемоглобина < 120 г/л, но никогда не снижалась <100 г/л) решение о незамедлительном назначении эритропоэтинов или об ожидании снижения до уровня, близкого к 100 г/л, должно определяться клинической ситуацией. Трансфузии эритроцитов также являются клинической опцией, в случае если оправданы тяжелым клиническим состоянием	Для пациентов со сниженным уровнем гемоглобина, но менее выраженной анемией (концентрация гемоглобина <120 г/л, но никогда не снижалась до уровня, близкого к 100 г/л) решение о незамедлительном назначении эритропоэтинов или дарбэпоэтина или об ожидании снижения до уровня, близкого к 100 г/л, должно определяться клинической ситуацией (включаящей обычно пожилых пациентов с ограниченными сердечно-легочными резервами, сопутствующими заболеваниями коронарных артерий или симптоматической ишемической болезнью сердца, постоянно сниженной толерантностью к физической нагрузке, уменьшением энергичности или ограничением способности вести полноценную повседневную жизнь). Трансфузии эритроцитов также являются клинической опцией, в случае если оправданы тяжелым клиническим состоянием

Категория	2002	2007
Риск развития тромбоэмболии		Лечащий врач должен тщательно взвесить риск развития тромбоэмболии у пациентов, которым назначаются эритропоэтин или дарбэпоэтин. Рандомизированные клинические исследования и систематизированные их обзоры показывают увеличение риска тромбоэмболий у пациентов, получающих эритропоэтины или дарбэпоэтин. Специфические факторы риска развития тромбоэмболии не были определены в данных исследованиях, в связи с этим врачи должны назначать ЭСП с осторожностью и только по показаниям. Установленные общие факторы риска развития тромбоэмболий включают наличие тромбозов в анамнезе, хирургические вмешательства, длительный период иммобилизации или ограничения активности. Больные множественной миеломой (ММ), получающие лечение талидомидом или леналидомидом и доксорубицином или кортикостероидами, относятся к группе повышенного риска. В настоящее время нет данных относительно способности конкурентного использования антикоагулянтов снижать риск развития тромбоэмболий
Начальная доза и ее эскалация	Эти рекомендации основаны на результатах исследований, в которых эритропоэтин назначался подкожно (п/к) 3 раза в неделю. Рекомендованная начальная доза эритропоэтина должна составлять 150 ЕД/кг 3 раза в неделю на протяжении не менее 4 нед, с рассмотрением вопроса о проведении эскалации дозы до 300 ЕД/кг 3 раза в неделю дополнительно еще на 4 нед, суммарно до 8 нед у пациентов, не ответивших на начальную дозу препарата. Несмотря на менее значимые доказательства, может быть рассмотрен альтернативный еженедельный режим (40 000 ЕД/кг)**; основанный на частой клинической практике. Эскалация дозы препарата при еженедельном введении должна базироваться на тех же принципах, что и при введении 3 раза в неделю	Одобренная FDA стартовая доза эритропоэтина α — 150 ЕД/кг 3 раза в неделю или 40 000 ЕД еженедельно п/к. Одобренная FDA стартовая доза дарбэпоэтина — 2,25 мкг/кг еженедельно или 500 мкг каждые 3 нед п/к. Другие стартовые дозы или режимы введения не показали четкого различия в отношении эффективности, включая потребность в трансфузиях и прирост гемоглобина, в связи с чем они могут быть рассмотрены только для повышения удобства. Эскалация доз должна проводиться в соответствии с рекомендациями FDA (табл. 2 и 3). Не существует убедительных доказательств, свидетельствующих о том, что различия в режимах эскалации доз ассоциируются с различной эффективностью
Окончание терапии в связи с отсутствием ответа	Продолжение терапии эритропоэтином более 6–8 нед при отсутствии эффекта (т.е. повышения уровня гемоглобина менее чем на 10–20 г/л), несмотря на увеличение дозы для пациентов с изначальным отсутствием эффекта, не приводит к положительному результату. Пациенты с отсутствием эффекта должны быть обследованы в отношении прогрессирования основного заболевания или дефицита железа. Как и в случае с другими неудачными попытками назначения лекарственных препаратов, должен быть рассмотрен вопрос об отмене препарата	Продолжение терапии эритропоэтином более 6–8 нед при отсутствии эффекта (т.е. повышения уровня гемоглобина менее чем на 10–20 г/л или снижения потребности в трансфузиях), несмотря на увеличение дозы, проведенное в соответствии с рекомендациями FDA, не приводит к положительному результату, и терапия ЭСП должна быть прекращена. Пациенты с отсутствием эффекта должны быть обследованы в отношении прогрессирования основного заболевания, дефицита железа или наличия других возможных причин развития анемии
Целевой уровень гемоглобина	Уровень гемоглобина должен увеличиваться до (или около) 120 г/л, после чего следует титровать дозу эритропоэтина для поддержания данного уровня или возобновлять введение только после падения уровня гемоглобина примерно до 100 г/л. В настоящее время недостаточно доказательств, поддерживающих необходимость «нормализации» гемоглобина на уровне >120 г/л	Уровень гемоглобина должен увеличиваться до (или около) 120 г/л, после чего следует титровать дозу эритропоэтина или дарбэпоэтина для поддержания данного уровня. Рекомендации по дозировке и ее модификации, содержащиеся в инструкциях 2007 г. и одобренные FDA, приведены в табл. 2 и 3. Редукция дозы также рекомендована, в случае если прирост гемоглобина составляет >10 г/л в любой из 2-недельных периодов лечения при уровне гемоглобина >110 г/л. При определении режима снижения дозы препарата в расчет также должен приниматься риск развития тромбоэмболии

Продолжение табл. 1

Категория	2002	2007
Мониторинг уровня железа и добавление его к терапии	Исходное и периодическое определение уровня железа, общей железосвязывающей способности, сатурации трансферрина или уровня ферритина со своевременным восполнением запасов железа может быть полезно в отношении снижения потребности в эритропоэтине, увеличения симптоматического улучшения состояния пациента и определения причин отсутствия адекватного ответа на терапию эритропоэтином. На данном этапе пока еще недостаточно доказательств для определения адекватного времени, периодичности или определенных тестов для такого мониторинга	Без изменений
Анемия у пациентов, не получающих ХТ	Существуют доказательства, полученные из одного хорошо организованного плацебоконтролируемого исследования, возможности использования эритропоэтина у пациентов с анемией, ассоциированной с миелодиспластическим синдромом низкого риска, но нет опубликованных данных исследований высокого качества, поддерживающих его применение у пациентов с анемией на фоне ММ, НХЛ, ХЛЛ в отсутствие ХТ. Лечение эритропоэтином пациентов с миеломной болезнью, НХЛ или ХЛЛ, имеющих анемию, индуцированную ХТ, должно проводиться по принципам, описанным выше	Существуют доказательства возможности использования эритропоэтина или дарбэпоэтина у пациентов группы низкого риска с миелодиспластическим синдромом. Нет опубликованных данных исследований высокого качества, поддерживающих их эксклюзивное использование у пациентов с анемией на фоне ММ, НХЛ, ХЛЛ в отсутствие ХТ. Анализ первичных данных исследования 200110103 (до настоящего времени не опубликованного), переданного в FDA в марте 2007 г., поддерживает убедительные рекомендации против использования ЭСП для лечения анемии у больных со злокачественными новообразованиями (как с солидными, так и немиелоидными гематологическими опухолями), не получающими одновременно ХТ. Рекомендации, добавленные в связи с этим в инструкции для эритропоэтина и дарбэпоэтина в марте 2007 г., таковы: «Использование ЭСП увеличивает риск смерти, когда назначается в целях увеличения гемоглобина до 120 г/л у пациентов с активной злокачественной опухолью, не получающих ни ХТ, ни лучевой терапии. Назначение ЭСП не показано в данной популяции больных»
Лечение анемии у пациентов с немиелоидными гематологическими злокачественными новообразованиями, получающих одновременно ХТ	Врачи, проводящие лечение больных с ММ, НХЛ или ХЛЛ, должны начать ХТ и/или терапию кортикостероидами и оценить гематологический ответ только на сокращение проявлений заболевания перед рассмотрением вопроса о назначении эритропоэтина. В случае если после проведения ХТ не отмечается роста уровня гемоглобина, эритропоэтин должен быть назначен в соответствии с вышеприведенными рекомендациями для лечения больных с анемией, ассоциированной с ХТ, при наличии клинических показаний. Трансфузия эритроцитов также является терапевтической опцией	Врачи, проводящие лечение больных с ММ, НХЛ или ХЛЛ, должны начать ХТ и/или терапию кортикостероидами и оценить гематологический ответ только на сокращение проявлений заболевания перед рассмотрением вопроса о назначении эритропоэтина. В случае если после проведения ХТ не отмечается роста уровня гемоглобина, эритропоэтин или дарбэпоэтин для пациентов с ММ, НХЛ или ХЛЛ и анемией, индуцированной ХТ, должен быть назначен в соответствии с вышеприведенными рекомендациями. С особой осторожностью эритропоэтин или дарбэпоэтин должны применяться одновременно с химиопрепаратами или при заболеваниях с известным повышением риска тромбозмболий. Трансфузия эритроцитов также является терапевтической опцией

* — здесь и далее выделены слова и фразы, которые отсутствовали в рекомендациях 2002 г. и содержатся в рекомендациях 2007 г.

** — в данных рекомендациях не рассматривается применение эритропоэтина β, так как этот препарат не зарегистрирован на территории США.

зания к трансфузиям при хронической анемии (каковой в большинстве случаев и является анемия, обусловленная цитостатическим лечением) должны «быть еще более строгими» (без указания однозначных критериев для их проведения). Хотя тенденция к ограничению трансфузий вполне согласуется с международными рекомендациями, к сожалению, достаточно часто игнорируется другая часть этого документа: «Для подобных пациентов (с хронической анемией)... важ-

нейшим является ликвидация причины, вызвавшей анемию, а не восстановление уровня гемоглобина с помощью трансфузий». Без патогенетического лечения потребность в гемотрансфузиях (чаще всего неоднократных) рано или поздно возникает у многих больных с анемией на фоне цитостатической терапии, однако трансфузии с использованием столь жестких критериев не способны поддерживать адекватное качество жизни.

Таблица 2. Рекомендации по модификации дозы рекомбинантного эритропоэтина α в процессе лечения

Изначальный режим дозирования	150 ЕД/кг 3 раза в неделю п/к	40 000 ЕД еженедельно п/к
Увеличение дозы	До 300 ЕД/кг 3 раза в неделю при отсутствии прироста гемоглобина или снижении потребности в трансфузиях через 8 нед	Увеличение дозы до 60 000 ЕД еженедельно п/к при отсутствии прироста гемоглобина ≥ 10 г/л в течение 4 нед на фоне отсутствия трансфузий
Редукция дозы	Уменьшение дозы на 25% при приближении уровня гемоглобина к 120 г/л или увеличении его более чем на 10 г/л за любые 2 нед лечения	
Задержка дозы	В случае если гемоглобин превысил уровень 120 г/л, необходимо воздержаться от введения препарата до снижения уровня < 110 г/л, после чего продолжить его введение с редукцией дозы на 25%	

Несмотря на то что ЭСП в нашей стране стали применяться значительно чаще, необходимо признать, что частота их использования все же гораздо меньше, чем в экономически развитых странах.

Проблему представляет и обеспечение преемственности в назначении ранее зарегистрированных в нашей стране ЭСП (рекомбинантные человеческие эритропоэтины α и β). В связи с различиями в требованиях к назначению препаратов для больных, получающих стационарное и амбулаторное лечение, даже при еженедельном введении рекомбинантных эритропоэтинов продолжение терапии, начатой в стационаре (одновременно с введением цитостатиков), представляло проблемы при выписке больного на перерыв между циклами ХТ.

Основным изменением в отечественной практике лечения анемии у больных со злокачественными новообразованиями явилась регистрация в конце 2007 г. нового препарата, относящегося к группе ЭСП. Данный препарат — дарбэпоэтин α (аранесп) — представляет собой модифицированный при помощи генной инженерии рекомбинантный человеческий эритропоэтин. При эффективности и безопасности, сопоставимыми с таковыми у рекомбинантных эритропоэтинов, дарбэпоэтин за счет введения в структуру его действующего вещества дополнительных остатков сиаловых кислот обладает гораздо более длительным периодом действия. Это обеспечивает возможность его назначения в фиксированной дозе 1 раз в 3 нед, что совпадает с длительностью большинства курсов ХТ. Дарбэпоэтин уже достаточно давно и успешно используется в США и Европе. Эффективность и безопасность препарата продемонстрированы в большом числе исследований.

Уже в ранних рандомизированных исследованиях было показано, что назначение дарбэпоэтина α в еженедельном режиме значительно снижает потребность в заместительных гемотрансфузиях по сравне-

нию с плацебо в сочетании с «обычным» лечением анемии [7, 8]. В крупном исследовании, включившем 1558 пациентов с анемией на фоне ХТ, назначение дарбэпоэтина привело к увеличению уровня гемоглобина > 120 г/л или его подъему более чем на 20 г/л (большой гематологический ответ) у 70% пациентов. Потребность в заместительных гемотрансфузиях на фоне терапии дарбэпоэтином имела место лишь у 19% больных [9].

Более удобный режим дозирования дарбэпоэтина (в фиксированной дозе 500 мкг, каждые 3 нед) оказался как минимум не менее эффективен. В рандомизированном исследовании, включившем 705 больных с различными онкогематологическими немиелоидными заболеваниями, при введении дарбэпоэтина 1 раз в 3 нед заместительных гемотрансфузий потребовало даже меньшее число больных (23% против 30%). При этом доля пациентов, достигших целевого уровня гемоглобина, была сопоставимой в обеих группах (84 и 77% соответственно) [10]. Профиль безопасности этих схем назначения дарбэпоэтина также практически не различался.

Таким образом, введение дарбэпоэтина можно успешно синхронизировать с использованием цитостатиков, большинство из которых также назначаются по 3-недельной схеме, а подбор одинаковой дозы для всех пациентов позволяет значительно упростить назначение препарата как для медицинского персонала, так и для больного.

Заключение. Назначение ЭСП остается основным рекомендованным методом лечения анемии у больных со злокачественными новообразованиями, получающих терапию цитостатиками, при условии, что отсутствуют устраняемые другим способом причины анемии. Внедрение в отечественную практику дарбэпоэтина α позволяет сделать терапию ЭСП более удобной для пациентов и медицинского персонала.

Таблица 3. Рекомендации по модификации дозы дарбэпоэтина α в процессе лечения

Изначальный режим дозирования	2,25 мкг/кг 3 раза еженедельно п/к	500 мкг каждые 3 нед п/к
Увеличение дозы	Увеличение дозы до 4,5 мкг/кг в случае, если после 6 нед лечения уровень гемоглобина повысился менее чем на 10 г/л	Не предусмотрено
Редукция дозы	Уменьшение дозы на 40% в случае превышения уровня гемоглобина 110 г/л или при увеличении его более чем на 10 г/л за любые 2 нед лечения	
Задержка дозы	В случае если гемоглобин превысил уровень 120 г/л, необходимо воздержаться от введения препарата до снижения уровня < 110 г/л, после чего продолжить его введение с редукцией дозы на 40%	

Сила, созвучная жизни



Аранесп™ эффективно повышает уровень гемоглобина

- Более чем у 80% больных достигнут целевой уровень гемоглобина (вне зависимости от назначения внутривенных препаратов железа)^{1,*}
- За первые две недели лечения прирост гемоглобина на 10 г/л или больше был достигнут более чем у 60% пациентов²

Имеются противопоказания и побочные явления. Перед применением следует внимательно ознакомиться с «Инструкцией по применению препарата Аранесп™»

Регистрационное удостоверение: ЛОР-001710/07 от 26 июля 2007 г.

Торговое название: Аранесп™

Международное непатентованное название: дарбэпоэтин альфа

Показания к применению. Терапия симптоматической анемии у взрослых онкологических больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к дарбэпоэтину альфа, рнЭпо или к любому компоненту препарата. Плохо контролируемая артериальная гипертензия.

Лечение симптоматической анемии у онкологических больных: Аранесп™ следует вводить подкожно пациентам с анемией. Рекомендованная начальная доза составляет 500 мкг (6,75 мкг/кг) при введении раз в три недели. Альтернативно, один раз в неделю препарат можно вводить в дозе 2,25 мкг/кг массы тела. Применение Аранеспа прекращают примерно через четыре недели после завершения химиотерапии. После достижения целевого гемоглобина дозу препарата следует снизить на 25–50% для поддержания гемоглобина на соответствующем уровне. Если скорость возрастания гемоглобина превышает 20 г/л в течение 4 недель, дозу препарата следует снизить на 25–50%.

Побочное действие: В связи с применением дарбэпоэтина альфа были описаны редкие случаи развития потенциально значимых серьезных аллергических реакций. К нежелательным эффектам, развивающимся с частотой > 1% и ≤ 10% относятся артралгия, периферический отек, боль в месте инъекции, тромбоэмболические реакции. В целом, нежелательные явления при применении Аранеспа™ у онкологических больных, получавших сопутствующую химиотерапию, соответствовали основному заболеванию и применяемой для его лечения химиотерапии. Наиболее часто описываемым нежелательным явлением была боль в месте инъекции.

Особые указания: Эритропоэтины представляют собой факторы роста, которые, главным образом, стимулируют выработку эритроцитов. Рецепторы к эритропоэтину могут экспрессироваться на поверхности различных опухолевых клеток. Как и в случае любых факторов роста, существует предположение о том, что эритропоэтины способны стимулировать рост злокачественных новообразований любого типа. Европейское медицинское агентство по оценке лекарственных средств (EMA) рекомендовало установить единый целевой уровень гемоглобина при лечении всеми эритропоэстимулирующими препаратами в пределах от 100 до 120 г/л.

Производитель: Амджен Европа Б. В. Минервум 7061NL-4817 ЗК Бреда, Нидерланды

* В данном исследовании целевой уровень гемоглобина был задан как 110 г/л и выше. В настоящее время целевым уровнем гемоглобина принято считать интервал 100–120 г/л.

Литература: 1. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, et al. J Clin Oncol. 2008;26:1611–1618. 2. Canon JL, Vansteenkiste J, Bodoky G, et al. J Natl Cancer Inst. 2006;98:273–284

AMGEN®

Онкология

За дополнительной информацией
по препарату Аранесп™ обращайтесь:

Амджен
123317 Москва, Краснопресненская набережная, 18, Блок С, 4й этаж.
Телефон: (495) 641-1868, факс: (495) 641-1872

Аранесп™
(дарбэпоэтин альфа)
Сила, созвучная жизни

Л и т е р а т у р а

1. 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;40(15):2293—306.
2. Groopman J.L., Itri L. Chemotherapy induced anemia in adults: Incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616—34.
3. 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;40(15):2201—16.
4. 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.
5. Rizzo J.D., Lichtin A.E., Wolf 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.
6. 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.
7. Crawford J., Cella D., Cleeland C.S. et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*

- 2002;95:888—95.
8. Vansteenkiste J., Pirker R., Massuti B. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1211—20.
9. Vadhan-Raj S., Mirtsching B., Gregory S.A. et al. Baseline (BL) covariates of response to darbepoetin alfa (DA) every 2 weeks (Q2W) in patients (pts) with chemotherapy-induced anemia (CIA). *Proc ASCO* 2004;23:740.
10. 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.

Cure4Kids

www.Cure4Kids.org



Вэб-сайт **Cure4Kids** — это всеобъемлющая образовательная программа, созданная для улучшения качества педиатрии во всем мире. **Cure4Kids** — это широкий доступ к материалам для продолжения медицинского образования, инструмент общения для тех, кто лечит детей с онкологическими и другими жизнеугрожающими заболеваниями.

Cure4Kids обеспечивает материалами более 14 тыс. врачей, медсестер и других работников здравоохранения в 161 стране мира. Это семинары и конференции, полнотекстовые книги и журнальные статьи, курсы для самообразования, а также лекции, сопровождаемые аудиозаписью. Многие материалы можно использовать в образовательных целях. С 2002 г. (с момента создания **Cure4Kids**) по май 2008 г. более 1 млн

700 тыс. различных материалов было «скачано» пользователями **Cure4Kids**. Все услуги и ресурсы бесплатны!

Материалы сайта разработаны ведущими мировыми экспертами в области детской онкологии, гематологии, а также таких жизнеугрожающих заболеваний, как ВИЧ/СПИД. Хотя большая часть информации рассчитана на англоговорящих пользователей, часть материалов представлена на испанском, португальском, русском, китайском и арабском языках. Некоторые разделы предназначены для проведения он-лайн конференций, обмена данными и обсуждения схем лечения. Более 180 международных групп постоянно встречаются на **Cure4Kids** для обсуждения трудных случаев.

В планах **Cure4Kids** — расширение объема доступной информации, со-

вершенствование образовательных методов, более активное сотрудничество с основными медицинскими сообществами, больницами и научными институтами. Хотелось бы процитировать слова врача из Марокко, зарегистрированного на **Cure4Kids**: «Удивительно, как быстро **Cure4Kids** стал необходимым в нашей повседневной работе. Этот действительно новаторский и крайне полезный сайт для тех, кому приходится работать, как нам, с крайне ограниченными ресурсами и лимитированным доступом к нужной информации».

Стать пользователем **Cure4Kids** вы можете посетив вэб-сайт www.cure4kids.org/register. Регистрация бесплатна и рекомендована всем врачам, медицинскому персоналу и научным сотрудникам, независимо от страны проживания.

Красные кружочки на рисунке вверху обозначают местоположение всех пользователей **Cure4Kids** на 16 мая 2008 г. Регистрируйтесь на Cure4Kids.org/register