CC BY 4.0

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-65-75

ЭПОЭТИН АЛЬФА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, А.А. Старцев, Э.З. Иругова, Н.К. Арутюнян, А.А. Крайзман, А.В. Абакумова, Л.П. Менделеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

Контакты: Майя Валерьевна Соловьева *solomaiia@yandex.ru*

Введение. *Анемия — один из основных симптомов множественной миеломы (ММ) как в дебюте заболевания, так и при прогрессии опухоли. Ранее основным методом лечения анемии являлась заместительная трансфузионная терапия. В настоящее время наряду с гемотрансфузиями активно применяют эритропоэтин (ЭПО). Безопасность и эффективность препаратов ЭПО доказаны во многих исследованиях, в том числе с участием пациентов онкогематологического профиля.*

Цель работы *— представить результаты применения отечественного препарата эпоэтина альфа (Эральфона) у больных ММ, осложненной диализзависимой миеломной каст-нефропатией, в клинической практике; проанализировать данные литературы об использовании ЭПО для лечения анемии у больных ММ.*

Материалы и методы. *Проведен ретроспективный анализ серии клинических наблюдений: 4 пациента с впервые диагностированной ММ в возрасте от 52 до 60 лет, проходившие лечение в отделении гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. У всех пациентов была выявлена миеломная каст-нефропатия со значимым снижением скорости клубочковой фильтрации до 7–15 мл/мин и потребностью в заместительной почечной терапии. На момент диагностики заболевания медиана содержания гемоглобина составляла 75 г/л, медиана концентрации креатинина — 517,5 мкмоль/л. Концентрация эндогенного ЭПО была оценена у всех пациентов перед назначением эпоэтина альфа и составила от 2,31 до 149,6 мЕ/мл. Эпоэтин альфа (Эральфон) назначали в дозе 12 000 МЕ — 0,3 мл подкожно 3 раза в неделю.*

Проведен обзор данных литературы о применении ЭПО у больных ММ.

Результаты. *С учетом того что все больные в дебюте ММ были зависимы от заместительной почечной и трансфузионной терапии, эпоэтин альфа (Эральфон) был назначен незамедлительно. В случае восстановления почечной функции и завершения гемодиализа при достижении целевых показателей гемоглобина введение препарата прекращали. При сохранении зависимости от заместительной почечной терапии лечение эпоэтином альфа продолжали, так как синтетическая функция ЭПО-продуцирующих клеток почек была нарушена. Во всех клинических наблюдениях терапия эпоэтином альфа оказалась эффективной.*

Заключение. *Следует помнить об обязательной профилактике тромбообразования при терапии эпоэтином альфа. Уменьшение потребности в заместительных трансфузиях, улучшение качества жизни при благоприятном профиле безопасности препарата делают эпоэтин альфа незаменимым средством сопроводительной терапии больных ММ с анемией.*

Ключевые слова: *множественная миелома, анемия, эритропоэтин, Эральфон, каст-нефропатия*

Для цитирования: *Соловьева М.В., Соловьев М.В., Старцев А.А. и др. Эпоэтин альфа при множественной миеломе: обзор литературы и собственный опыт применения. MD-Onco 2024;4(4):65–75.*

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-65-75

EPOETIN ALPHA IN MULTIPLE MYELOMA: LITERATURE REVIEW AND OUR OWN EXPERIENCE

M.V. Soloveva, M.V. Solovev, A.A. Startsev, E.Z. Irugova, N.K. Arutiunian, A.A. Kraizman, A.V. Abakumova, L.P. Mendeleeva

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4a Noviy Zukovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts*: Maiya Valeryevna Sloloveva solomaiia@yandex.ru*

Background. *Anemia is the main symptom of multiple myeloma (MM) both at the time of disease onset and during tumor progression. Previously, the main method of anemia treatment was blood transfusion therapy. Currently, blood transfusions are supplemented by erythropoietin (EPO) administration. Safety and effectiveness of the drug have been proven in multiple trials including trials involving oncohematological patients.*

Aim. *To present the results of using epoetin alpha (Eralfon) in patients with MM complicated by dialysis-dependent myeloma cast nephropathy in real clinical practice; to analyze the literature data on the use of EPO for the treatment of anemia in MM patients.*

CC BY 4.0

Materials and methods. *A retrospective analysis of a series of clinical observations was carried out: 4 patients with newly diagnosed MM at the ages between 52 and 60 years who underwent treatment at the Department of Hematology and Chemotherapy of Paraproteinemic Hemablastoses with a Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Block. All patients were diagnosed with myeloma cast nephropathy with significantly decreased glomerular filtration rate of 7–15 mL/min requiring renal replacement therapy. At the time of disease diagnosis, median hemoglobin level was 75 g/L, median creatinine level was 517.5 μmole/L. Endogenous EPO level was measured in all patients prior to epoetin alpha prescription: it varied between 2.31 and 149.6 IU/mL. Epoetin alpha (Eralfon) was prescribed at dose 12 000 IU – 0.3 mL subcutaneously 3 times a week.*

A review of the literature data on the use of EPO in patients with MM was conducted.

Results. *All patients at MM onset were dependent on renal replacement therapy and blood transfusion, therefore epoetin alpha was prescribed immediately. In case of renal function recovery and end of dialysis at target hemoglobin levels, administration of the drug was ceased. If dependence on renal replacement therapy persisted, epoetin alpha treatment continued as synthetic function of EPO-producing cells was compromised. In all clinical cases, epoetin alpha therapy was effective.*

Conclusion. *Clot formation prevention should be kept in mind during epoetin alpha therapy. Decreased requirement for blood transfusions, improved quality of life with favorable safety profile of the drug make epoetin alpha an indispensable part of accompanying therapy in patients with MM and anemia.*

Keywords: *multiple myeloma, anemia, erythropoietin, Eralfon, cast nephropathy*

For citation: *Soloveva M.V., Solovev M.V., Startsev A.A. et al. Epoetin alpha in multiple myeloma: literature review and our own experience. MD-Onco 2024;4(4):65–75. (In Russ.).*

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-65-75

ВВЕДЕНИЕ

Эритропоэтин (ЭПО) – гликопротеин, который впервые был выделен из мочи пациентов в 1977 г., но еще в начале XX в. возникли предположения о существовании некого вещества, способного стимулировать эритропоэз [1, 2]. Позднее, в 1985 г., исследователи расшифровали последовательность нуклеотидов человеческого ЭПО, благодаря чему началось использование этого гормона в качестве лекарственного препарата для лечения анемии [3, 4]. Изначально считали, что физиологическая роль ЭПО заключена только в стимуляции ранних предшественников эритроцитов в ответ на гипоксию. Сегодня доказано, что ЭПО обладает множеством иных функций, таких как стимуляция ангиогенеза, нейро-, нефро- и кардиопротективный эффект [5–7]. ЭПО проявляет свое действие, связываясь со специфическим рецептором на поверхности клетки. Отсутствие рецепторов на зрелых эритроцитах объясняет тот факт, что ЭПО не влияет на их функцию. Напротив, большое число рецепторов на эритроидных предшественниках обусловливает их высокую чувствительность к ЭПО. Рецепторы также обнаружены на нервных, эпителиальных клетках, кардиомиоцитах, миоцитах сосудов, что объясняет защитную функцию ЭПО – при воспалении происходит стимуляция клеток-мишеней, а опосредованное действие заключается в процессах неоангиогенеза.

В некоторых работах ЭПО представляют в качестве противовоспалительного цитокина, улучшающего течение хронических воспалительных, аутоиммунных заболеваний [8, 9]. Иммуномодулирующая активность ЭПО заключается в способности влиять на дифференцировку Т-клеток, что показано в экспериментах *in vivo*. Интересно, что ЭПО не только стимулирует выработку эритроцитов, но и повышает экспрессию белков, ускоряющих дифференцировку стволовых клеток, а также обладает антиапоптотическим действием [10, 11]. Таким образом, многогранное влияние ЭПО на функции важнейших систем организма (нервной, мочеполовой, сердечно-сосудистой, иммунной) требует дальнейшего изучения гормона как нейро-нефро-кардиопротективного агента.

Активно исследуется действие препарата при кардиопатологии. Показано, что концентрация эндогенного ЭПО была выше у больных с острым инфарктом миокарда по сравнению со здоровой популяцией, при этом разницы между концентрациями эритроцитов и гемоглобина у больных 2 групп не отмечено [12]. На экспериментальных моделях продемонстрировано, что даже однократное введение ЭПО приводило к ограничению инфаркта и снижению концентрации медиаторов воспаления [13]. Карбамиляция (химическая модификация ЭПО) позволила усилить нейро-, нефро- и кардиопротективный эффекты при потере стимуляции эритропоэза, что открывает новые возможности для терапии целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем [14–18]. С учетом активного изучения разностороннего влияния препарата ЭПО на различные органы и системы организма становится очевидным, что ЭПО будет широко применяться при очень большом спектре нозологий.

Синтез ЭПО в основном происходит в почках – клетках коры, перитубулярных клетках интерстиция, но у плода выработка ЭПО осуществляется печенью [6, 19]. Интересен механизм развития анемии недоношенных детей. Так, в норме к моменту рождения синтетическая функция ЭПО переходит к клеткам почек. Если ребенок рождается раньше срока, почки еще не начинают вырабатывать эндогенный ЭПО, а печень его синтезирует только в ответ на глубокую гипоксию

CC BY 4.0

и анемию (содержание гемоглобина около 60 г/л). Соответственно, у недоношенного ребенка наблюдается анемия, при этом назначение препаратов железа и витаминов не оказывается эффективным. До появления в клинической практике препаратов ЭПО основным методом лечения была заместительная трансфузионная терапия. Сегодня при лечении анемии недоношенных предпочтение отдается назначению ЭПО как эффективных препаратов с хорошим профилем безопасности [20].

Запасов ЭПО в организме человека не обнаружено, поэтому его концентрация в плазме отражает синтетическую способность ЭПО-продуцирующих клеток почек. После кровопотери отмечается многократное повышение концентрации ЭПО. В ответ на гипоксемию клетки почек вырабатывают ЭПО, который стимулирует производство эритроидных предшественников в костном мозге. Рост числа эритроцитов приводит к снижению образования ЭПО. Однако при патологии, например у больных с хронической болезнью почек, вследствие фиброза тканей синтез нормального количества ЭПО не может осуществляться независимо от степени гипоксии тканей, что лежит в основе анемии этих больных [21].

Анемия, являясь одним из критериев симптомокомплекса CRAB (Calcium elevation, Renal failure, Anemia, Bone disease), встречается, по разным данным, у 60–70 % больных множественной миеломой (ММ) [22, 23]. Генез анемии сложен, представлен несколькими составляющими: имеют место и плазмоклеточная инфильтрация костного мозга с вытеснением нормальных эритрокариоцитов, и снижение выработки почками эндогенного эритропоэтина вследствие миеломной каст-нефропатии, и чрезмерная продукция цитокинов, и миелосупрессивное действие противоопухолевых препаратов. Нередко у больных ММ помимо анемии хронических заболеваний встречается и железодефицит, поэтому требуется комплексная диагностика для исключения различных причин снижения содержания гемоглобина. Анемия проявляется слабостью, утомляемостью, головокружениями, нарушением когнитивных функций, приводит к респираторным нарушениям, декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний. Безусловно, эти симптомы значимо снижают качество жизни больных, а проявления анемии тяжелой степени носят жизнеугрожающий характер. Если анемия обусловлена в большей степени опухолевой инфильтрацией костного мозга, ее проявления регрессируют по мере достижения противоопухолевого ответа. В случае необратимого поражения почек анемия носит хронический характер и требует коррекции.

Длительное время основным методом лечения анемии при ММ являлась заместительная гемотрансфузионная терапия. И сегодня в случае анемии тяжелой степени осуществляют немедленное введение эритроцитной массы. Появление рекомбинантного человеческого ЭПО (эпоэтина) в качестве терапевтической опции явилось хорошей альтернативой заместительной трансфузионной терапии с учетом возможных осложнений гемотрансфузий (трансмиссивные инфекции, аллергические и трансфузионные реакции, гемосидероз) [24]. У терапии ЭПО также есть побочные эффекты. Так, следует применять препарат с осторожностью у пациентов с тяжелой кардиальной патологией и склонностью к тромбозам. Последний аспект прицельно изучали у онкологических пациентов, так как при ряде опухолей отмечаются нарушения в системе гемостаза с повышением тромбообразования, а сама химиотерапия (особенно в высоких дозах) является фактором риска тромбозов.

Проведено несколько метаанализов, посвященных изучению эффективности ЭПО при анемии у онкологических больных. Согласно полученным данным, отрицательное влияние препарата на выживаемость больных не зарегистрировано, но зафиксированы факт снижения потребности в гемотрансфузиях и улучшение качества жизни больных [25–29].

Эффективность эпоэтина альфа (ЭПО-альфа) при ММ оценивали в плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании, включавшем 145 пациентов [30]. Авторы показали значимое снижение частоты гемотрансфузий в группе пациентов, получавших ЭПО-альфа, по сравнению с группой плацебо. В однофакторном анализе выявлено положительное влияние назначения ЭПО-альфа на качество жизни больных, не подтвердившееся, однако, в многофакторном анализе. Наиболее частыми нежелательными явлениями в обеих группах были повышение температуры, боль, лейкопения, при этом статистических различий в частоте каких-либо осложнений в 2 группах не выявлено. В этом исследовании не представлены данные о наличии тромботических эпизодов при лечении ЭПО-альфа. Ответ на химиотерапию был сопоставим в 2 группах.

В другом наблюдательном ретроспективном многоцентровом исследовании (ANEMONE) оценивали эффективность биоаналога ЭПО-альфа при лечении анемии больных онкогематологического профиля в реальной клинической практике [31]. В работе анализировали данные историй болезни 245 пациентов с солидными опухолями и гемобластозами (ММ была диагностирована у 22 пациентов). Исследователи показали, что клинически значимое повышение содержания гемоглобина было отмечено уже через 4 нед от начала терапии ЭПО-альфа у 49 % больных (как с солидными опухолями, так и с гемобластозами). Нежелательные явления зафиксированы у 13,5 % больных, при этом 87,3 % из них расценены как легкой или средней степени тяжести. Наиболее часто наблюдались астения, одышка, диарея, тошнота. У 2 больных зафиксировано развитие тромбоза вен, разрешившегося на фоне применения соответствующей терапии. Результаты проведенного исследования доказывают эффективность и безопасность применения биоаналога ЭПО-альфа у больных онкогематологического профиля.

CC BY 4.0

Ежегодно затраты на лечение пациентов с гемобластозами возрастают. В связи с этим применение биоаналогов различных препаратов при сохранении их эффективности может быть экономически обоснованным решением. Так, в 2015 г. опубликована работа, в которой оценивали сравнительную экономическую эффективность различных ЭПО при лечении анемии, вызванной химиотерапией [32]. Авторы показали, что введение биоаналога ЭПО-альфа так же эффективно, как и лечение оригинальными ЭПО-альфа, эпоэтином бета и дарбэпоэтином альфа при различных режимах дозирования.

Описана взаимосвязь между применением ЭПО и снижением концентрации глюкозы в крови, однако механизм этого явления детально не изучен [33]. В ретроспективном анализе, включившем данные 20 пациентов с миелодиспластическим синдромом и ММ, продемонстрировано статистически достоверное снижение гликемии на фоне терапии ЭПО по сравнению с концентрацией глюкозы у этих же пациентов, но до назначения препарата. Авторы показали, что снижение гликемии отмечено не только в общей группе, но и у больных сахарным диабетом, а также у пациентов, получающих высокие дозы глюкокортикостероидов. Важно, что пациенты получали разные формы препарата (ЭПО-альфа, эпоэтин бета и дарбэпоэтин альфа).

В наблюдательном многоцентровом исследовании авторы из Германии оценивали эффективность и безопасность эпоэтина зета для лечения анемии, индуцированной химиотерапией, у пациентов с опухолями [34]. В исследование был включен 291 пациент с солидными опухолями ($n = 260$) и гемобластозами (лимфомами и ММ) ($n = 31$). Исследователи показали, что среди пациентов онкогематологического профиля наибольшее увеличение концентрации гемоглобина происходило уже через 3 мес терапии препаратом ЭПО. Важно отметить, что в исследование включали пациентов с лимфомой и ММ, средняя длительность болезни у которых на момент включения в исследование составляла 5 лет. Среди всей группы нежелательные явления зафиксированы у 8,6 % больных, при этом побочных реакций не отмечено ни у одного больного онкогематологического профиля.

Цель работы – представить результаты применения отечественного препарата ЭПО-альфа (Эральфона) у больных ММ, осложненной диализзависимой миеломной каст-нефропатией, в клинической практике; проанализировать данные литературы об использовании ЭПО для лечения анемии у больных ММ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 4 пациента с впервые диагностированной ММ в возрасте от 52 до 60 лет, получавшие лечение в отделении гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии. Диагноз ММ устанавливали в соответствии с критериями IMWG 2014. У всех пациентов была выявлена миеломная каст-нефропатия со значимым снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 7–15 мл/мин и наблюдалась потребность в заместительной почечной терапии. На момент диагностики заболевания медиана содержания гемоглобина составляла 75 г/л, медиана концентрации креатинина – 517,5 мкмоль/л. Концентрация эндогенного ЭПО была оценена у всех пациентов перед назначением ЭПО-альфа и составила от 2,31 до 149,6 мЕ/мл (диапазон нормальных значений – 2,59–18,5 мЕ/мл). ЭПО-альфа (Эральфон) назначали в дозе 12 000 МЕ – 0,3 мл подкожно 3 раза в неделю.

Помимо анализа собственного опыта, проведен обзор данных литературы об использовании ЭПО у онкологических пациентов, в том числе у больных ММ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническое наблюдение 1

Пациент Т., *52 лет, после перенесенной в декабре 2021 г. новой коронавирусной инфекции почувствовал усиливающуюся слабость, тахикардию. Постепенно состояние ухудшалось, пациент похудел на 25 кг, в связи с болевым синдромом в костях самостоятельно принимал анальгетики, однако за медицинской помощью не обращался. В критическом состоянии в июле 2022 г. пациент экстренно госпитализирован в отделение реанимации терапевтического стационара, где были диагностированы глубокая анемия (содержание гемоглобина 35 г/л), гиперазотемия (содержание креатинина 924 мкмоль/л).*

Пациенту срочно начата заместительная почечная терапия, выполнены трансфузии эритроцитной массы. С подозрением на ММ он переведен в НМИЦ гематологии. При обследовании в гемограмме обращали на себя внимание анемия и тромбоцитопения (показатели гемоглобина 66 г/л, тромбоцитов 50 × 10^9/л), в биохимическом анализе крови – гипоальбуминемия (снижение содержания альбумина до 26 г/л), показатели креатинина – 536 мкмоль/л, кальция – 3,3 ммоль/л, СКФ составила 10 мл/мин. При иммунохимическом исследовании крови и мочи выявлена моноклональная секреция парапротеина Gλ – 36 г/л, свободных легких цепей λ (СЛЦ) – 855 мг/л, экскреция белка Бенс-Джонса (BJ) λ-типа составила 1,6 г/сут, β2-микроглобулина – 41 мг/л. В миелограмме обнаружено 25 % плазматических клеток, в трепанобиоптате костного мозга определялась очаговая инфильтрация зрелыми плазматическими клетками. При цитогенетическом исследовании костного мозга выявлена амплификация 1q21 (1 копия). При низкодозной компьютерной томографии (КТ) тела во всех костях скелета обнаружены очаги деструкции.

Таким образом, проведенное обследование позволило диагностировать ММ, протекающую с секрецией Gλ, СЛЦλ, экскрецией белка BJλ; IIIB стадия по Durie–

CC BY 4.0

Salmon, III стадия по ISS, II стадия по R-ISS, группа высокого риска.

Специфическую противоопухолевую терапию проводили по схеме VRD (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон) на фоне программного гемодиализа 3 раза в неделю. Инициирована терапия ЭПО-альфа (Эральфоном) 12 000 МЕ – 3 раза в неделю подкожно. Перед началом терапии в сентябре 2022 г. концентрация эндогенного ЭПО была низка и составила 2,31 мЕ/мл (норма 2,59–18,5 мЕ/мл). Уже после 2 курсов терапии по схеме VRD отмечена положительная динамика – нормализовался уровень кальция, снизилась секреция парапротеина Gλ с 36 до 9 г/л, экскреция белка BJλ уменьшилась до следовых значений, констатирована частичная ремиссия.

Проведено еще 2 аналогичных курса, после чего ввиду снижающихся показателей креатинина и мочевины совместно с нефрологами принято решение об изменении кратности проведения процедур гемодиализа с 3 до 2 раз в неделю. Терапию ЭПО-альфа продолжали, что способствовало постепенному повышению содержания гемоглобина. Так, концентрация эндогенного ЭПО через месяц после начала введения ЭПО-альфа, в октябре 2022 г., составила 9,36 мЕ/мл, а содержание гемоглобина – 75 г/л.

После 6 курсов по схеме VRD достигнута очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР), выполнена мобилизация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) на фоне стабильного состояния кроветворения (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 10 мкг/кг/сут). С учетом тенденции к снижению креатинина и повышению СКФ (19–23 мл/мин), отсутствия электролитных нарушений с ноября 2022 г. заместительная почечная терапия и введение ЭПО-альфа были прекращены. В апреле 2023 г. выполнена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК); мелфалан вводили в дозе 140 мг/м^2, что является стандартной дозой для пациентов с тяжелым повреждением почек. Концентрация эндогенного ЭПО продолжала повышаться и в апреле 2023 г. составила 14,62 мЕ/мл, содержание гемоглобина выросло до 90 г/л.

В контрольный срок обследования (+100-й день ауто-ТГСК) констатировано достижение полной ремиссии заболевания. Продолжено динамическое наблюдение за пациентом, заместительная почечная терапия не проводится, достигнут минимальный почечный ответ. Следует отметить, что индукционная терапия у этого пациента, поступившего в тяжелом состоянии, сопровождалась различными осложнениями, которые приводили к многократному прерыванию курсов специфической терапии. Однако каких-либо побочных явлений, ассоциированных непосредственно с введением ЭПО-альфа, не зарегистрировано.

Клиническое наблюдение 2

***Пациентка В.,** 60 лет, на протяжении 20 лет страдала железодефицитной анемией. Ухудшение состояния отметила в январе 2022 г. в виде усиливающейся слабости, тахикардии. После длительного обследования была направлена к гематологу по месту жительства. В гемограмме отмечалась глубокая анемия (содержание гемоглобина 64 г/л), в биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение содержания креатинина до 287 мкмоль/л, СКФ составила 15 мл/мин, остальные показатели не превышали диапазон нормальных значений. При электрофорезе белков крови и мочи отмечена моноклональная секреция Gк 30,7 г/л, белок BJ не обнаружен, концентрацию β2-микроглобулина не оценивали. В миелограмме выявлено 22 % плазматических клеток; гистологическое и цитогенетическое исследования костного мозга не проводили. По данным КТ позвоночника остеодеструкции не обнаружены. Таким образом, диагностирована ММ, протекающая с секрецией Gк, IIIB стадия по Durie–Salmon.*

Индукционная терапия проводилась по месту жительства, выполнялись трансфузии эритроцитной массы. После 2 курсов по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон) отмечено усугубление острого почечного повреждения: концентрация креатинина возросла до 560 мкмоль/л, СКФ снизилась до 7 мл/мин, появились электролитные нарушения, в связи с чем в апреле 2022 г. были начаты процедуры программного гемодиализа 3 раза в неделю. Также была начата терапия ЭПО, концентрацию эндогенного ЭПО не оценивали. Суммарно проведено 8 курсов VCD с достижением полной ремиссии ММ, но почечный ответ не был достигнут, продолжали заместительную почечную терапию и введения ЭПО.

В январе 2023 г. пациентка обратилась в НМИЦ гематологии для определения дальнейшей тактики терапии. С учетом химиочувствительности заболевания и возраста пациентка рассматривалась в качестве кандидата на высокодозное лечение. Во время госпитализации для проведения мобилизации и сбора ГСК пациентка прошла обследование: подтверждена строгая полная ремиссия, содержание гемоглобина составляло 116 г/л, концентрация эндогенного ЭПО была на нижней границе нормы (3,9 мЕ/мл). Для мобилизации ГСК пациентке вводили гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в дозе 10 мкг/кг в монорежиме. Проводилась заместительная почечная терапия 3 раза в неделю, назначена терапия ЭПО-альфа (Эральфоном) 12 000 МЕ – 3 раза в неделю.

В апреле 2023 г. пациентке выполнена ауто-ТГСК после предтрансплантационного кондиционирования мелфаланом в дозе 140 мг/м^2. Следует отметить, что за 2 мес применения ЭПО-альфа отмечался значимый прирост эндогенного ЭПО – с 3,9 мЕ/мл в феврале 2023 г. до 13,2 мЕ/мл в апреле 2023 г. В контрольный срок обследования (+100-й день ауто-ТГСК) сохранялась строгая полная ремиссия ММ, однако почечный ответ не был достигнут. По месту жительства пациентке продолжена заместительная почечная терапия, вводится ЭПО, переносимость терапии удовлетворительная, содержание гемоглобина на этом фоне составляет 116 г/л.

CC BY 4.0

Клиническое наблюдение 3

Пациент Л., *52 лет, первые симптомы заболевания отметил в августе 2022 г., когда появилась быстрая утомляемость и выраженная общая слабость. Состояние ухудшалось, в октябре 2022 г. появилась тошнота, пациент обратился за медицинской помощью. При обследовании выявлены повышение концентрации креатинина до 753 мкмоль/л, снижение СКФ до 7 мл/мин. Пациент обследован в стационаре нефрологического профиля, где был начат программный гемодиализ и заподозрен парапротеинемический гемобластоз.*

В январе 2023 г. пациент госпитализирован в НМИЦ гематологии. В гемограмме отмечена анемия (содержание гемоглобина 86 г/л), по данным биохимического анализа крови содержание креатинина составило 677 мкмоль/л, СКФ – 7 мл/мин. Концентрация эндогенного ЭПО при диагностике ММ была в пределах нормальных значений (9,04 мЕ/мл). При иммунохимическом исследовании крови выявлена секреция редкого типа парапротеина Dλ 7,3 г/л, показатели секреции СЛЦλ достигали 16 800 мг/л, экскреция белка BJ составила 0,98 г/сут, показатель β2-микроглобулина – 84,1 мг/л. В миелограмме выявлено 12 % плазматических клеток, в трепанобиоптате костного мозга – диффузно-интерстициальный инфильтрат из зрелых плазматических клеток. При цитогенетическом исследовании костного мозга выявлена амплификация 1q21 (2 копии). При низкодозной КТ тела во всех костях скелета обнаружены очаги деструкции, консолидированный перелом IV ребра справа. Таким образом, был установлен диагноз ММ, протекающей с секрецией парапротеина Dλ, СЛЦλ, экскрецией белка BJλ, IIIB стадия по Durie–Salmon, III стадия по ISS, II стадия по R-ISS, группа высокого риска.

Начата индукционная терапия по схеме VCD на фоне программного гемодиализа (3 раза в неделю) и заместительной трансфузионной терапии ввиду наличия медицинских показаний (кардиальные жалобы). После каждой процедуры гемодиализа вводили ЭПО-альфа (Эральфон) в дозе 12 000 МЕ. После 1-го курса терапии диагностирован тромбоз постфистульной вены, что послужило поводом для терапии гепарином в лечебной дозе и установки туннелируемого центрального венозного катетера для проведения гемодиализа.

Для поиска возможной причины тромботических осложнений проведено дообследование, выявлены маркеры тромбофилии (мутация в гене PAI-1, мутация A1298C в гене MTHFR). После 2 курсов противоопухолевой терапии достигнута ОХЧР. Суммарно проведено 7 курсов по схеме VCD с эффектом в виде достижения полной ремиссии заболевания, однако почечный ответ не был получен, продолжалась заместительная почечная терапия – 3 раза в неделю. Больному выполнены мобилизация ГСК (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в монорежиме 10 мкг/кг) и ауто-ТГСК. На фоне лечения отмечено постепенное повышение содержания гемоглобина с 86 г/л в январе до 130 г/л в сентябре 2023 г.

Патогенез тромботического осложнения, вероятнее всего, был обусловлен комплексом неблагоприятных прогностических факторов: маркеры тромбофилии, высокие дозы глюкокортикостероидов (дексаметазон по 40 мг в 1–4-й и 8–11-й дни курса), гиподинамия вследствие болевого синдрома, применение ЭПО, наличие центрального венозного доступа.

Клиническое наблюдение 4

Пациентка И., *57 лет, в мае 2023 г. отметила снижение аппетита, тошноту. В связи с быстро прогрессирующей симптоматикой обратилась за медицинской помощью. Диагностированы анемия (содержание гемоглобина 84 г/л), гиперазотемия (содержание креатинина 499 мкмоль/л, СКФ 8 мл/мин). Пациентке по месту жительства начаты заместительная почечная терапия, трансфузии эритроцитной массы. Заподозрен парапротеинемический гемобластоз, в связи с чем пациентка обратилась в НМИЦ гематологии.*

При обследовании в июле 2023 г. в гемограмме отмечались анемия (содержание гемоглобина 85 г/л), лейкоцитоз с наличием плазматических клеток в лейкоцитарной формуле (количество лейкоцитов 31 × 10^9/л, плазматических клеток – 48 %), тромбоцитопения (количество тромбоцитов 114 × 10^9/л); в биохимическом анализе крови – повышение содержания креатинина до 483 мкмоль/л, повышение активности лактатдегидрогеназы до 252 Е/л, СКФ составляла 8 мл/мин. При иммунохимическом исследовании крови и мочи выявлена секреция СЛЦλ 11 775 мг/л, экскреция белка BJλ 1,39 г/сут, концентрация β2-микроглобулина достигала 46,3 мг/л. В миелограмме выявлено 67 % плазматических клеток, в трепанобиоптате костного мозга определялась очаговая инфильтрация плазматическими клетками со зрелой морфологией. При цитогенетическом исследовании костного мозга выявлены транслокация t(11;14) и амплификация 1q21 (2 копии). При низкодозной КТ тела в челюсти, грудине, длинных трубчатых костях, позвонках, костях таза обнаружены мелкие и крупные очаги деструкции. Таким образом, диагностирован первичный плазмоклеточный лейкоз, протекающий с секрецией СЛЦλ, экскрецией белка BJλ, IIIB стадия по Durie–Salmon, III стадия по ISS и R-ISS, группа высокого риска.

Инициирована индукционная терапия по схеме VCD на фоне заместительной почечной терапии (3 раза в неделю) и терапии ЭПО-альфа (Эральфоном) в дозе 12 000 МЕ 3 раза в неделю. Концентрация эндогенного ЭПО перед началом специфического лечения в июле 2023 г. была резко повышена и составляла 149,6 мЕ/мл. После 1-го курса терапии по схеме VCD в гемограмме не определялись плазматические клетки, после 2 курсов достигнута ОХЧР. После 4 курсов отмечено достижение полной строгой ремиссии и минимального почечного ответа (СКФ возросла с 8 до 17 мл/мин), что позволило снизить кратность проведения процедур гемодиализа с 3 до 2 в неделю. На фоне проводимого лечения содержание гемоглобина

CC BY 4.0

Таблица 1. *Исследуемые лабораторные параметры и результаты лечения больных множественной миеломой*
Table 1. *Studied laboratory parameters and treatment results in patients with multiple myeloma*

№ пациента Patient No.	При диагностике множественной миеломы During multiple myeloma diagnosis		После завершения индукционной терапии After completion of induction therapy			
	Эндогенный ЭПО*, мЕ/мл Endogenous EPO*, IU/mL	Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	Эндогенный ЭПО*, мЕ/мл Endogenous EPO*, IU/mL	Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	Противоопухолевый ответ Antitumor response	Почечный ответ Renal response
1	2,31	66	14,62	90	ОХЧР VGPR	МО MR
2	3,9	64	13,2	116	ПР CR	Нет No
3	9,04	86	–	130	ПР CR	Нет No
4	149,6	84	–	109	сПР sCR	МО MR

**Норма эндогенного эритропоэтина – 2,59–18,5 мЕ/мл.*
Примечание. *ЭПО – эритропоэтин; МО – минимальный ответ; ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия; ПР – полная ремиссия; сПР – строгая полная ремиссия.*
**Normal endogenous erythropoietin levels are 2.59–18.5 IU/mL.*
Note. *EPO – erythropoietin; MR – minimal response; VGPR – very good partial response; CR – complete response; sCR – stringent complete response.*

увеличилось с 85 г/л в июле до 109 г/л в сентябре 2023 г. Затем проведена мобилизация ГСК с последующей аутоТГСК, после которой были прекращены процедуры заместительной почечной терапии и введения ЭПО. Побочных эффектов на фоне введения ЭПО-альфа не наблюдалось.

В табл. 1 представлены данные о показателях эндогенного ЭПО и гемоглобина у пациентов в дебюте заболевания и после индукционной терапии, а также параметры противоопухолевого и почечного ответов.

Обращает на себя внимание большой диапазон значений эндогенного ЭПО до лечения. Это обусловлено длительностью времени, прошедшего от первых клинических проявлений ММ до установления диагноза и начала противоопухолевой терапии. Так, в клинических наблюдениях 1 и 2 отмечен длительный период времени от начала симптомов до верификации гематологического заболевания (6–7 мес), компенсаторная способность почек по выработке эндогенного ЭПО истощилась, при этом были выявлены низкие значения концентрации гормона. В клинических наблюдениях 3 и 4, напротив, от начала проявления симптоматики миеломной каст-нефропатии до диагностики ММ прошло менее 2 мес. Несмотря на то что у этих больных также было диагностировано острое почечное повреждение и начат программный гемодиализ, показатели эндогенного ЭПО оказались нормальными или резко повышенными, поскольку синтетическая способность ЭПО-продуцирующих клеток почек была все еще сохранена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первая публикация о применении ЭПО-альфа при ММ датируется 1990 г. [35]. В это исследование были включены 13 пациентов с ММ, получавшие химиотерапию. Показано, что у 85 % пациентов отмечалось повышение содержания гемоглобина, медиана времени до достижения ответа составила 5 нед. Значимых побочных эффектов терапии не зарегистрировано. Другим важным результатом этой работы, а также последующих исследований тех же авторов было подтверждение отсутствия стимуляции ЭПО-альфа опухолевого клона плазматических клеток. В последующем опубликовано много работ, посвященных изучению эффективности и безопасности ЭПО при ММ [36–38]. Эффективность терапии отмечена у 45–78 % пациентов при благоприятном профиле безопасности препарата. В метаанализе, посвященном изучению эффективности применения ЭПО при терминальной стадии болезни почек или рака, показано, что ответ на лечение ЭПО зафиксирован у 79 % больных ММ [39].

По данным литературы, у больных с высокой концентрацией эндогенного ЭПО в дебюте ММ наблюдается более отсроченный эффект применения ЭПО-альфа по сравнению с пациентами с низкой концентрацией гормона. Более того, исследователи заметили, что у пациентов, у которых отсутствовал ответ на терапию ЭПО-альфа, чаще наблюдались высокие значения эндогенного ЭПО [38]. Авторы полагают, что пациенты с исходной концентрацией ЭПО >500 мЕ/мл не являются кандидатами для назначения препарата. Тем не менее использовать концентрацию

CC BY 4.0

эндогенного ЭПО как предиктор плохого ответа в клинической практике не удалось – корреляции между показателями эндогенного ЭПО и ответом на терапию ЭПО-альфа не обнаружено [40].

В клинических наблюдениях, представленных в настоящей статье, описан опыт лечения ЭПО-альфа (Эральфоном) больных ММ с острым повреждением почек. Показатели эндогенного ЭПО перед назначением препарата были различными – как ниже референсных значений, так и резко превышающими норму. Столь различные цифры обусловлены, вероятно, длительностью времени от начала клинических симптомов нарушения функции почек до диагностики ММ и начала специфической противоопухолевой терапии. При раннем установлении диагноза ММ синтез эндогенного ЭПО даже при остром почечном повреждении был еще сохранен и его показатели были нормальными или повышенными. В случае длительного периода времени от появления первых признаков нефропатии до установления диагноза ММ и начала таргетной терапии синтетическая функция почек истощалась и отмечались низкие показатели содержания эндогенного ЭПО. Эффективность лечения подтверждена во всех представленных случаях: достигнут глубокий противоопухолевый ответ, назначение ЭПО-альфа позволило быстро купировать анемический синдром.

Оптимальную дозировку препарата изучали в нескольких рандомизированных исследованиях, в которые включали пациентов с ММ, хроническим лимфолейкозом и лимфомами [41, 42]. Рекомендуемая начальная дозировка препарата – 10 000 МЕ 3 раза в неделю, что эквивалентно дозе 150 МЕ/кг для человека с массой тела 65 кг. Исследования показали, что альтернативное назначение ЭПО 1 раз в неделю в дозе 40 000 МЕ также эффективно. Считается, что у пациента отсутствует ответ на лечение, если после 4 нед терапии содержание гемоглобина не повышается на 10 г/л. В этом случае допускается увеличение дозировки ЭПО вдвое при введении 3 раза в неделю и до 60 000 МЕ при однократном введении.

В литературе представлены работы, посвященные изучению эффективности ЭПО у больных ММ при отсутствии ответа на противоопухолевую терапию. Несмотря на резистентное течение опухоли, назначение ЭПО-альфа привело к увеличению содержания гемоглобина у 78 % больных [43].

Согласно международным рекомендациям экспертов, следует оценивать ответ на терапию ЭПО через 4 нед [24]. В случае прироста содержания гемоглобина на 10 г/л возможно титрование дозы ЭПО, а при достижении содержания гемоглобина 140 г/л целесообразна отмена препарата. При отсутствии эффекта возможно удвоение дозы препарата с последующей оценкой эффективности. Эксперты настоятельно рекомендуют исключать все возможные причины анемии до начала применения ЭПО и назначать соответствующее патогенетическое лечение в случае сочетанного генеза анемии. Также большое внимание уделяется мониторингу трансферрина и назначению препаратов железа, если насыщение трансферрина <20 %.

Рекомендации экспертов в отношении времени назначения ЭПО больным ММ представлены ниже.

Критерии инициации терапии эритропоэтином у больных множественной миеломой согласно международным рекомендациям экспертов

- Содержание гемоглобина <100 г/л,

или

- содержание гемоглобина ≤120 г/л и статус ECOG ≥3,

или

- содержание гемоглобина ≤120 г/л и его снижение на 15 г/л в месяц и более на фоне химиотерапии

Таким образом, исследователи рекомендуют применять ЭПО при содержании гемоглобина <100 г/л. Если показатели гемоглобина составляют 100–120 г/л, также возможно назначение препарата – при наличии коморбидных патологий, выраженных симптомах анемии, быстром снижении содержания гемоглобина (15 г/л в месяц или более) на фоне лечения. С учетом того факта, что в случае эффективности лечения ММ у части больных анемия купируется самостоятельно, рекомендовано использовать показатель гемоглобина <100 г/л как критерий для назначения ЭПО после 4 или более курсов противоопухолевой терапии [24].

Применяя ЭПО-альфа у больных ММ в условиях реальной клинической практики, мы отметили эффективность Эральфона: у всех больных отмечались повышение содержания гемоглобина, быстрое снижение потребности в заместительной трансфузионной терапии. Эксперты рекомендуют назначать ЭПО после нескольких курсов противоопухолевой терапии, принимая во внимание тот факт, что проявления анемии у многих больных регрессируют на фоне противоопухолевого лечения [24]. Однако нами было принято решение о незамедлительном назначении ЭПО-альфа в связи с тем, что пациенты в дебюте ММ были зависимы от заместительной почечной и трансфузионной терапии. В случае восстановления почечной функции и прекращения гемодиализа при достижении целевых показателей гемоглобина введение ЭПО-альфа можно прекратить. При сохранении зависимости от заместительной почечной терапии продолжение лечения ЭПО-альфа целесообразно, так как синтетическая функция ЭПО-продуцирующих клеток почек снижена. Пациенты переносили терапию ЭПО-альфа (Эральфоном) удовлетворительно. В 1 случае на фоне терапии ЭПО-альфа наблюдалось тромботическое осложнение, обусловленное наличием ряда неблагоприятных факторов:

CC BY 4.0

маркеры тромбофилии, введение больших доз дексаметазона, гиподинамия, наличие центрального венозного доступа. Безусловно, следует помнить об обязательной профилактике тромботических осложнений у всех больных ММ на фоне специфической противоопухолевой терапии. Для пациентов со снижением СКФ <30 мл/мин предпочтительным средством профилактики тромбообразования является низкомолекулярный гепарин с соответствующей коррекцией дозы [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анемия – один из основных симптомов ММ как в дебюте заболевания, так и при прогрессии опухоли. Ранее единственным методом лечения анемии являлась заместительная трансфузионная терапия. В настоящее время наряду с гемотрансфузиями активно применяются препараты ЭПО, их безопасность и эффективность доказаны во многих исследованиях, в том числе с участием пациентов онкогематологического профиля. Мы применяли ЭПО-альфа (Эральфон) у больных ММ с тяжелым острым повреждением почек. Во всех случаях терапия оказалась высокоэффективной.

Следует помнить об обязательной профилактике тромбообразования при терапии ЭПО-альфа. Уменьшение потребности в заместительных трансфузиях, улучшение качества жизни при благоприятном профиле безопасности препарата делают ЭПО-альфа незаменимым средством сопроводительной терапии больных ММ с анемией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Miyake T.K., Kung C.K., Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. J Biol Chem 1977;252(15):5558–64.
2. Carnot P., Deflandre C. Sur l'activite hemopoietiquedes differents organeau au cours de la regeneration dusang. C R Searces Acad Sci 1906;143:432–5.
3. Lin F.K., Suggs S., Lin C.H. et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. Proc Natl Acad Sci U S A 1985;82(22):7580–4. DOI: 10.1073/pnas.82.22.7580
4. Jacobs K., Shoemaker C., Rudersdorf R. et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. Nature 1985;313(6005):806–10. DOI: 10.1038/313806a0
5. Fluck R. Erythropoiesis-stimulating agents in kidney and cardiac disease. Br J Hosp Med (Lond) 2006;67(10):533–7. DOI: 10.12968/hmed.2006.67.10.22060
6. Bunn H.F. Erythropoietin. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3(3):a011619.
7. Miljus N., Massih B., Weis M.A. et al. Neuroprotection and endocytosis: erythropoietin receptors in insect nervous systems. J Neurochem 2017;141(1):63–74. DOI: 10.1111/jnc.13967
8. Choi D., Schroer S.A., Lu S.Y. et al. Erythropoietin protects against diabetes through direct effects on pancreatic beta cells. J Exp Med 2010;207(13):2831–42. DOI: 10.1084/jem.20100665
9. Nairz M., Schroll A., Moschen A.R. et al. Erythropoietin contrastingly affects bacterial infection and experimental colitis by inhibiting nuclear factor-κB-inducible immune pathways. Immunity 2011;34(1):61–74. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.01.002
10. Liu N.M., Tian J., Wang W.W. et al. Effect of erythropoietin on mesenchymal stem cell differentiation and secretion *in vitro* in an acute kidney injury microenvironment. Genet Mol Res 2013;12(4):6477–87. DOI: 10.4238/2013.February.28.14
11. Bennis Y., Sarlon-Bartoli G., Guillet B. et al. Priming of late endothelial progenitor cells with erythropoietin before transplantation requires the CD131 receptor subunit and enhances their angiogenic potential. J Thromb Haemost 2012;10(9):1914–28. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04835.x
12. Денисюк Т.А. Рекомбинантный эритропоэтин и статины в коррекции эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» 2016;2:61–5. DOI: 10.21626/vestnik/2016-2/11
Denisyuk T.A. Recombinant erythropoietin and correction of endotoksin-induced endothelial dysfunction by statin. Kurskiy nauchno-prakticheskiy zhurnal "Chelovek i ego zdorovye" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". 2016;(2):61–5. (In Russ.). DOI: 10.21626/vestnik/2016-2/11
13. Xu B., Dong G.H., Liu H. et al. Recombinant human erythropoietin pretreatment attenuates myocardial infarct size: a possible mechanism involves heat shock Protein 70 and attenuation of nuclear factor-kappaB. Ann Clin Lab Sci 2005;35(2):161–8.
14. He H., Qiao X., Wu S. Carbamylated erythropoietin attenuates cardiomyopathy via PI3K/Akt activation in rats with diabetic cardiomyopathy. Exp Ther Med 2013;6(2):567–73. DOI: 10.3892/etm.2013.1134
15. Hooshmandi E., Moosavi M., Katinger H. et al. CEPO (carbamylated erythropoietin)-Fc protects hippocampal cells in culture against beta amyloid-induced apoptosis: considering Akt/GSK-3β and ERK signaling pathways. Mol Biol Rep 2020;47(3):2097–108. DOI: 10.1007/s11033-020-05309-6
16. Na N., Zhao D., Zhang J. et al. Carbamylated erythropoietin regulates immune responses and promotes long-term kidney allograft survival through activation of PI3K/AKT signaling. Signal Transduct Target Ther 2020;5(1):194. DOI: 10.1038/s41392-020-00232-5
17. Chen J., Yang Z., Zhang X. Carbamylated erythropoietin: a prospective drug candidate for neuroprotection. Biochem Insights 2016;8(Suppl 1):25–9. DOI: 10.4137/BCI.S30753
18. Boesch S., Nachbauer W., Mariotti C. et al. Safety and tolerability of carbamylated erythropoietin in Friedreich's ataxia. Mov Disord 2014;29(7):935–9. DOI: 10.1002/mds.25836
19. Делягин В.М., Джумагазиев А.А. Эритропоэтин: история и перспективы исследования. Астраханский медицинский журнал 2013;8(2):18–23.
Delyagin V.M., Dzhumagaziev A.A. Erythropoietin: history and prospects of investigation. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal 2013;8(2):18–23. (In Russ.).
20. German K.R., Juul S.E. Neonatal anemia. Curr Pediatr Rev 2023;19(4):388–94. DOI: 10.2174/1573396319666221121140627
21. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006;355(20):2085–98. DOI: 10.1056/NEJMoa065485
22. Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003;78(1):21–33. DOI: 10.4065/78.1.21
23. Birgegård G., Gascón P., Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. Eur J Haematol 2006;77(5):378–86. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2006.00739.x
24. Ludwig H., Rai K., Blade J. et al. Management of disease-related anemia in patients with multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia: epoetin treatment recommendations. Hematol J 2002;3(3):121–30. DOI: 10.1038/sj.thj.6200160

CC BY 4.0

25. Bohlius 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(10):708–14. DOI: 10.1093/jnci/djj189
26. Seidenfeld J., Pipe M.J., Bohlius J. et al. Comparative effectiveness of epoetin and darbepoetin for managing anemia in patients undergoing cancer treatment [Internet]. Comparative effectiveness review No. 3. Prepared by Blue Cross and Blue Shield Association Evaluation Center Evidence-based Practice Center. Rockville (MD): AHRQ, 2006. Available at: www.effectivehealthcare.arhq.gov/reports/final.cfm
27. Ross S.D., Allen I.E., Henry D.H. et al. Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature. Clin Ther 2006;28(6):801–31. DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.06.003
28. 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(11):1467–73. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603481
29. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C. et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials. Lancet 2009;373(9674):1532–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60502-X
30. Dammacco F., Castoldi G., Rödjer S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. Br J Haematol 2001;113(1):172–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02715.x
31. Rosti G., Petrini M., Bosi A. et al. Management of anaemia in oncohaematological patients treated with biosimilar epoetin alfa: results of an Italian observational, retrospective study. Ther Adv Med Oncol 2017;9(1):22–32. DOI: 10.1177/1758834016670554
32. Aapro M., Moebus V., Nitz U. et al. Safety and efficacy outcomes with erythropoiesis-stimulating agents in patients with breast cancer: a meta-analysis. Ann Oncol 2015;26(4):688–95. DOI: 10.1093/annonc/mdu579
33. Oster H.S., Gvili Perelman M., Kolomansky A. et al. Erythropoietin treatment is associated with decreased blood glucose levels in hematologic patients. Acta Haematol 2021;144(3):252–8. DOI: 10.1159/000507974
34. Losem C., Koenigsmann M., Rudolph C. Biosimilar Retacrit® (epoetin zeta) in the treatment of chemotherapy-induced symptomatic anemia in hematology and oncology in Germany (ORHEO) – non-interventional study. Onco Targets Ther 2017;10:1295–305. DOI: 10.2147/OTT.S122427
35. Ludwig H., Fritz E., Kotzmann H. et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. N Engl J Med 1990;322(24):1693–9. DOI: 10.1056/NEJM199006143222402
36. Garton J.P., Gertz M.A., Witzig T.E. et al. Epoetin alfa for the treatment of the anemia of multiple myeloma. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Arch Intern Med 1995;155(19):2069–74.
37. Dammacco F., Silvestris F., Castoldi G.L. et al. The effectiveness and tolerability of epoetin alfa in patients with multiple myeloma refractory to chemotherapy. Int J Clin Lab Res 1998;28(2):127–34. DOI: 10.1007/s005990050032
38. Barlogie B., Beck T. Recombinant human erythropoietin and the anemia of multiple myeloma. Stem Cells 1993;11(2):88–94. DOI: 10.1002/stem.5530110203
39. Marsh W.A., Rascati K.L. Meta-analyses of the effectiveness of erythropoietin for end-stage renal disease and cancer. Clin Ther 1999;21(9):1443–55; discussion 1427–8. DOI: 10.1016/s0149-2918(00)80003-x
40. Glaspy J., Demetri G., Cremieux P. Does baseline endogenous erythropoietin level impact hemoglobin (Hb) response to rHuEPO in cancer patients? Blood 1999;94(Suppl 1; Part 2):15b(abstract).
41. Cazzola M., Messinger D., Battistel V. et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response. Blood 1995;86(12):4446–53.
42. Osterborg A., Boogaerts M.A., Cimino R. et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma – a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 1996;87(7):2675–82.
43. Silvestris F., Romito A., Fanelli P. et al. Long-term therapy with recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) in progressing multiple myeloma. Ann Hematol 1995;70(6):313–8. DOI: 10.1007/BF01696618
44. Соловьев М.В., Соловьева М.В., Менделеева Л.П. Сопроводительная терапия при множественной миеломе: практические рекомендации. Клиническая онкогематология 2023;16(4):426–48. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-426-448
Solovyev M.V., Solovyeva M.V., Mendeleeva L.P. Supportive therapy in multiple myeloma: practical recommendations. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology 2023;16(4):426–48. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-426-448

Вклад авторов
М.В. Соловьева: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ данных, написание текста статьи;
М.В. Соловьев: разработка концепции исследования, обработка, анализ и интерпретация данных, оформление статьи;
А.А. Старцев, Э.З. Иругова, Н.К. Арутюнян, А.А. Крайзман, А.В. Абакумова: получение данных для анализа, окончательное одобрение текста статьи;
Л.П. Менделеева: разработка концепции исследования, редактирование и окончательное одобрение текста статьи.
Authors' contributions
M.V. Soloveva: development of the concept and design of the study, review of publications on the topic of the article, data analysis, writing the text of the article;
M.V. Solovev: development of the research concept, processing, analysis and interpretation of data, preparation of the article;
A.A. Startsev, E.Z. Irugova, N.K. Arutiunian, A.A. Kraizman, A.V. Abakumova: obtaining data for analysis, final approval of the article;
L.P. Mendeleeva: development of the research concept, editing and final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
М.В. Соловьева / M.V. Soloveva: https://orcid.org/0000-0003-4142-171X
М.В. Соловьев / M.V. Solovev: https://orcid.org/0000-0002-7944-6202
А.А. Старцев / A.A. Startsev: https://orcid.org/0000-0002-6236-7137
Э.З. Иругова / E.Z. Irugova: https://orcid.org/0000-0002-2013-9507
Н.К. Арутюнян / N.K. Arutiunian: https://orcid.org/0000-0001-5952-0244
А.А. Крайзман / A.A. Kraizman: https://orcid.org/0000-0003-1934-8800
А.В. Абакумова / A.V. Abakumova: https://orcid.org/0000-0003-1035-8762
Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleeva: https://orcid.org/0000-0002-4966-8146

CC BY 4.0

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациенты подписали информированные согласия на участие в исследовании и публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. Patients signed a voluntary informed consent to participate in the study and to the publication of their data.

Статья поступила: 05.09.2024. **Принята к публикации:** 10.10.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.
Article submitted: 05.09.2024. **Accepted for publication:** 10.10.2024. **Published online:** 00.00.0000.