

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-68-72

АЛГОРИТМ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Д.А. Чекини

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Дженнет Ашировна Чекини d.chekini@mcclinics.ru

Анемия – одно из наиболее частых проявлений онкологических заболеваний и осложнений цитотоксической химиотерапии. Развитие данного симптома напрямую связано с ухудшением качества жизни, а также ассоциируется с возможностью стимуляции неоангиогенеза, повышения агрессивности опухоли и снижения ее чувствительности к химио- и лучевой терапии. Имеющиеся данные клинических исследований свидетельствуют об ухудшении общей выживаемости больных с анемией. Современные методы коррекции анемии при онкологических заболеваниях включают проведение заместительной гемотрансфузии и назначение рекомбинантных эритропоэтинов. Переливание эритроцитсодержащих компонентов крови позволяет быстро восполнить уровень гемоглобина, однако имеется риск развития осложнений. Существенным недостатком данного метода является кратковременность эффекта. Использование эритропоэтинов позволяет надежно увеличить содержание гемоглобина крови у 60–70 % онкологических больных с длительным сохранением данного эффекта. В последние годы применение эритропоэтинов у пациентов с онкологическими заболеваниями стало предметом дискуссии в связи с возможным негативным влиянием на опухоль за счет стимуляции эритропоэтиновых рецепторов на неоплазированных клетках. Эта дискуссия привела к появлению рекомендации о применении эритропоэтинов только на фоне химиотерапии и в минимальных дозах.

Ключевые слова: анемия, эритропоэтин, химиотерапия, Эральфон®

Для цитирования: Чекини Д.А. Алгоритм коррекции анемии у онкологических больных. MD-Онко 2023;3(1):68–72. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-68-72

ALGORITHM OF ANEMIA CORRECTION IN ONCOLOGICAL PATIENTS

J.A. Chekini

Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Jennet Ashirovna Chekini d.chekini@mcclinics.ru

Anemia is one of the most frequent manifestations of oncological diseases and complications of cytotoxic chemotherapy. Development of this symptom is directly associated with decreased quality of life and possible stimulation of neoangiogenesis, increased tumor aggressiveness and decreased tumor sensitivity to chemotherapy and radiation. Current clinical trial data show decreased overall survival of patients with anemia. Modern methods of anemia correction in oncological diseases include exchange transfusion and administration of recombinant erythropoietins. Transfusion of erythrocyte-containing blood components allow to quickly replenish hemoglobin level, however there is risk of complications. A significant disadvantage of this method is short duration of the effect. Use of erythropoietins allows to reliably increase hemoglobin levels in 60–70 % of oncological patients with long-term effect. In recent years, use of erythropoietins in patients with oncological diseases became a topic of discussion due to possible negative effect on tumor through stimulation of erythropoietin receptors on neoplastic cells. This discussion led to recommendation of using erythropoietins only during chemotherapy in minimal doses.

Keywords: anemia, erythropoietin, chemotherapy, Eralfon®

For citation: Chekini D.A. Algorithm of anemia correction in oncological patients. MD-Onco 2023;3(1):68–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-68-72

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема анемии привлекает к себе пристальное внимание врачей, так как является одним из наиболее частых симптомов опухолевых заболеваний и осложнений противоопухолевой цитотоксической терапии. На фоне противоопухолевого лечения частота развития анемии среднетяжелой (уровень гемоглобина 80–100 г/л) и тяжелой (уровень гемоглобина 65–80 г/л) степени достигает 75 %, что негативно отражается на качестве жизни пациентов [1]. Кроме того, анемия ведет к тканевой гипоксии, снижает чувствительность опухоли к химио- и лучевой терапии и является независимым прогностическим фактором, определяющим выживаемость больных с онкологическими заболеваниями [2]. В течение многих лет единственным методом коррекции анемии была заместительная гемотрансфузия. В настоящее время она используется в онкологической практике при необходимости быстрого восстановления уровня гемоглобина, несмотря на то что обладает множеством побочных эффектов, таких как гемолитические реакции, трансфузионные поражения легких (в том числе гемосидероз, бактериальная контаминация, сепсис), связана с риском передачи вирусных инфекций (гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция), повышением риска развития тромбозов, тромбоэмболии и смерти [3]. Кроме того, гемотрансфузии не обеспечивают длительного подъема уровня гемоглобина [4, 5].

Патогенетическим методом коррекции анемии является введение эритропоэтина. Взаимодействие данного полипептида с рецепторами гемопоэтических клеток эритроидного ростка оказывает антиапоптотическое действие, способствует их пролиферации и дифференцировке. В результате его применение приводит к увеличению выработки эритроцитов костным мозгом [6].

Создание и внедрение в практику лечения онкологических больных рекомбинантных человеческих эритропоэтинов значительно снизило количество проводимых гемотрансфузий и, как следствие, связанных с ними осложнений. При этом выявлено положительное влияние эритропоэтинов на качество жизни пациентов [7].

Анализ результатов многочисленных клинических исследований свидетельствует о том, что применение эритропоэтинов при развитии анемии опухолевого генеза, а также их использование у онкологических больных с анемией, получающих противоопухолевое лечение, и перед оперативным вмешательством с предполагаемой высокой кровопотерей вызывает повышение уровня гемоглобина в 60–70 % случаев [8]. При этом применение эритропоэтинов сопровождается двукратным сокращением потребности в заместительных гемотрансфузиях и улучшением качества жизни пациентов.

Безопасность применения эритропоэтинов у онкологических больных с точки зрения общей и безрецидивной выживаемости сегодня активно изучается, однако результаты исследований неоднозначны. Так, существует 3 метаанализа, показывающих негативное влияние эритропоэтинов на общую выживаемость, и 2 метаанализа, не выявивших подобного влияния [9–12]. Ни в одном из этих метаанализов значимого негативного влияния применения эритропоэтинов у больных, получающих химиотерапию, выявлено не было. Большинство экспертов считают нецелесообразным применение эритропоэтинов у пациентов, не получающих химиотерапию.

Проведенные метаанализы, включившие результаты последних исследований, свидетельствуют об отсутствии значимого влияния эритропоэтинов на показатели общей и безрецидивной выживаемости при их назначении по зарегистрированным показаниям. Учитывая высокий риск развития анемии у онкологических больных и доказанную эффективность эритропоэтинов в ее лечении, последние могут быть рекомендованы пациентам с анемией при условии соблюдения указанных ниже принципов назначения.

КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭРИТРОПОЭТИНОВ

Согласно приказу Минздрава России от 25.11.2002 № 363, гемотрансфузии при снижении концентрации гемоглобина до уровня менее 70 г/л показаны в случае острых постгеморрагических анемий, при одномоментном снижении гематокрита до 25 % и менее. При хронических анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей анемию, и гемотрансфузии назначаются только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения уровня гемоглобина и не поддающихся основной патогенетической терапии. Альтернативным методом коррекции анемии является назначение эритропоэтинов в виде монотерапии или в комбинации с препаратами железа. Использование эритропоэтинов позволяет увеличить выработку эритроцитов костным мозгом и повысить содержание гемоглобина без проведения заместительной гемотрансфузии [13].

Показанием к назначению эритропоэтинов является лечение клинически значимой анемии, вызванной химиотерапией, у больных с немиелоидными новообразованиями. Цель лечения – снижение частоты гемотрансфузий и их возможных осложнений, а также улучшение качества жизни путем повышения концентрации гемоглобина. Ориентировочная концентрация гемоглобина, которая является безопасной и одновременно обеспечивает удовлетворительное качество жизни пациентов, – 120 г/л. Применение эритропоэтинов может считаться целесообразным

у пациентов со среднетяжелой анемией (концентрация гемоглобина менее 100 г/л), получающих химиотерапию, при наличии симптомов анемии или для предотвращения дальнейшего снижения уровня гемоглобина, а также у больных с быстро снижающимся уровнем гемоглобина ввиду проведения системной химиотерапии. В таблице представлена схема использования эритропоэтинов.

В настоящее время в России для использования в клинической практике зарегистрирован препарат Эральфон® – рекомбинантный эритропоэтин человека, представляющий собой очищенный гликопротеин. По биологическим и иммунологическим свойствам он идентичен эритропоэтину человека, выделяемому из мочи.

По данным опубликованных в 2022 г. результатов применения Эральфона® для коррекции анемии у больных с различными солидными опухолями во время проведения противоопухолевой лекарственной терапии, из 184 включенных в исследование пациентов повышение уровня гемоглобина на 20 г/л и более выявлено у 76,1 % больных и полное разрешение анемии – у 66,3 % [14]. Достоверных различий в эффективности антианемической терапии в зависимости от режима применения Эральфона® выявлено не было. При анализе нежелательных явлений, обусловленных применением Эральфона®, наиболее частыми побочными эффектами являлись гриппоподобный синдром (4,8 %), ухудшение течения артериальной гипертензии (4 %), тромбоцитоз 32,3 %, что согласуется с данными

предшествующих исследований [15]. В целом можно отметить удовлетворительную переносимость препарата.

Следует отметить, что, по результатам исследования, режим применения Эральфона® 12 000 МЕ 3 раза в неделю по сравнению с режимом 40 000 МЕ 1 раз в неделю позволяет достичь более управляемого повышения уровня гемоглобина, лучше контролировать возникающие нежелательные явления и является экономически более выгодным.

В 2021 г. были представлены результаты сравнительного фармакоэкономического анализа применения препарата эпоэтина альфа (Эральфон® 12 000 МЕ) в сравнении со стандартными режимами эритропоэстимулирующих препаратов для лечения анемии у взрослых пациентов с массой тела от 80 кг. Анализ показал, что при расчете дозы эритропоэстимулирующих препаратов для пациента со средней массой тела 80 кг Эральфон® 12 000 МЕ обеспечивает оптимальный расход препарата (в 1 шприце содержится необходимое количество лекарственного средства для разового введения), тогда как в случае других препаратов, включенных в исследование, необходимо использование дополнительных ампул, что увеличивает расход препарата и финансовые затраты. Эпоэтин бета имел некоторое преимущество при расчете стоимости курса. Дарбэпоэтин альфа был самым дорогим вариантом терапии.

Расчет соотношения «затраты–эффективность» на 1 пациента с анемией со средней массой тела 80 кг

Схема использования эритропоэтинов

Erythropoietin administration scheme

Параметр Parameter	Эпоэтин альфа Epoetin alfa	Эпоэтин бета Epoetin beta	Эпоэтин тета Epoetin theta	Дарбэпоэтин альфа Darbepoetin alfa
Начальная доза Initial dose	150 МЕ/кг × 3 раза в неделю 150 IU/kg × 3 time a week 12 000 МЕ × 3 раза в неделю 12 000 IU × 3 time a week 450 МЕ/кг × 1 раз в неделю 450 IU/kg × 1 time a week 36 000 МЕ × 1 раз в неделю 36 000 IU × 1 time a week	30 000 МЕ × 1 раз в неделю 30 000 IU × 1 time a week	20 000 МЕ × 1 раз в неделю 20 000 IU × 1 time a week	2,25 мкг/кг × 1 раз в 3 нед 2,25 mkg/kg × 1 time every 3 weeks 500 мкг × 1 раз в 3 нед 500 mkg × 1 time every 3 weeks
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина Decreased dose after achieving target hemoglobin level	25–50 % дозы 25–50 % of the dose			
Остановка в лечении Treatment pause	При уровне гемоглобина > 130 г/л следует приостановить введение препарата до снижения уровня гемоглобина до < 120 г/л For hemoglobin level > 130 g/L, drug administration should be stopped until hemoglobin level reaches < 120 g/L			
Отмена препарата Treatment discontinuation	Окончание химиотерапии или отсутствие эффекта после 8 нед лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях) End of chemotherapy or absence of effect after 8 weeks of treatment (with continued need for blood transfusion)			

(на курс терапии 8 нед) показал, что применение препарата Эральфон® 12 000 МЕ было экономически более обоснованно по сравнению с применением Бинокрита® (10 000 МЕ, 30 000 МЕ, 40 000 МЕ) и Аранеспа®, уступая лишь Эпостиму® при режиме дозирования 450 МЕ/кг, т. е. использовании 4 ампул 1 раз в неделю. На 16-й неделе Эральфон® имел преимущество перед всеми вариантами эритропоэтинсодержащих препаратов. Авторы пришли к выводу, что применение отечественного эпоэтина альфа (Эральфон®) 12 000 МЕ для лечения анемии у взрослых онкологических больных с массой тела около 80 кг в условиях клинической практики на территории России является экономически оправданным подходом к организации лекарственной помощи [16].

В исследовании, опубликованном в 2018 г., В.Б. Ларионова и соавт. провели фармакоэкономический анализ применения эритропоэстимулирующих препаратов. В частности, в данной работе проведено сравнение показателей применения биологического аналога эпоэтина альфа отечественного производства (Эральфон®) и дарбэпоэтина альфа (Аранесп®) [17]. По результатам анализа эффективности и безопасности препаратов получены данные, которые свидетельствуют о большей скорости прироста уровня гемоглобина у пациентов, получающих Эральфон® в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю, по сравнению с получающими дарбэпоэтин альфа в дозе 500 мкг 1 раз в 3 нед. Также авторы пришли к выводу о равной клинической эффективности и безопасности режимов применения Эральфона® 12 000 МЕ 3 раза в неделю и 40 000 МЕ 1 раз в неделю. Полученные данные показали, что с учетом необходимости корректировки назначаемой дозы Эральфона® с коротким периодом действия (12 000 МЕ 3 раза в неделю) с клинической точки зрения он более удобен, так как позволяет добиться максимального эффекта с развитием минимального количества нежелательных явлений. При этом общие затраты на терапию 1 онкологического пациента с анемией меньше при применении Эральфона®.

В другой работе 2018 г. также получено подтверждение равнозначной клинической эффективности использования Эральфона® отечественного производства при лечении анемии у онкологических больных, получающих химиотерапию, в условиях реальной клинической практики с меньшими финансовыми затратами. Общие затраты на терапию 1 онкологического пациента с анемией при применении Эральфона® составляют 131 609 руб., по сравнению с эритропоэтинами длительного действия (дарбэпоэтин альфа – 170 583,00 руб.) разница составляет 38 974,00 руб. (23 %) в пользу Эральфона® [18].

Экономическое преимущество использования Эральфона® также было продемонстрировано в исследовании с участием пациентов с болезнями почек [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анемия достаточно часто встречается у больных со злокачественными новообразованиями и связана как с основным заболеванием, так и с проводимым противоопухолевым лечением. Химиотерапия и лучевая терапия оказывают угнетающее действие на костномозговое кроветворение. В проведенных исследованиях Эральфон® продемонстрировал клиническую эффективность при лечении анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями, сравнимую с результатами многоцентровых международных и российских исследований в отношении эффективности и безопасности. Полученные результаты в целом согласуются с данными литературы по аспектам эффективности препарата. С точки зрения фармакоэкономического анализа лечение анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями препаратом отечественного производства эпоэтин альфа (Эральфон®) является более предпочтительным по сравнению с импортными аналогами в условиях клинической практики в России, так как позволяет повысить число пролеченных пациентов при снижении затрат.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ludwig H., Van Belle S., Barret-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40(15):2293–306. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.06.019
2. Caro JJ., Salas M., Ward A., Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91(12):2214–21.
3. Khorana A., Francis C., Blumberg N. et al. Blood transfusions, thrombosis and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008;168(21):2377–81. DOI: 10.1001/archinte.168.21.2377
4. Osterborg A. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) therapy in patients with cancer-related anaemia: what have we learned? *Med Oncol* 1998;15(Suppl 1):S47–9.
5. Ludwig H., Fritz E., Kotzmann H. et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Eng J Med* 1990;322(24):1693–9. DOI: 10.1056/NEJM199006143222402
6. Nishii K., Suzuki Y., Minami N. et al. Successful treatment of aplastic anemia with G-CSF and high dose erythropoietin. *Leuk Lymphoma* 1998;30(1–2):211–4. DOI: 10.3109/10428199809050946
7. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: update meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(10):708–14. DOI: 10.1093/jnci/djj189
8. Agency for Healthcare Research and Quality, Guidelines. 2006.
9. 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. DOI: 10.1001/jama.299.8.914

10. Bolhuis J., Schmidlin K., Brillantet C. et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a metaanalysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373(9674):1532–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60502-X
11. Delarue R., Haioun C., Coiffier B. et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNH03-6B study. *J Clin Oncol* 2011;29(15 suppl): 9048.
12. Nitz U., Gluz O., Oberhoff C. Adjuvant chemotherapy with or without darbepoetin alpha in node-positive breast cancer: survival and quality of life analysis from the prospective randomized WSG ARA plus trial. *Cancer Res* 2011;71(24 Suppl);PD07–06. DOI: 10.1158/0008-5472.SABCS11-PD07-06
13. Анемия при злокачественных образованиях. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/04/anemiya-pri-zlokachestvennyh-novoobrazovaniyah.pdf> Anaemia in malignant diseases. Clinical recommendations of the Association of Oncologists of Russia. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/04/anemiya-pri-zlokachestvennyh-novoobrazovaniyah.pdf>
14. Владимиров Л.Ю., Абрамова Н.А., Лянова А.А. и др. Эпоэтин альфа в лечении анемии у пациентов со злокачественными солидными опухолями в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Медицинский совет* 2022;16(9):117–25. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-9-117-125
Vladimirova L.Yu., Abramova N.A., Lyanova A.A. et al. Epoetin alpha in the treatment of anemia in patients with malignant solid tumors during antitumor drug therapy. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council* 2022;16(9):117–25. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-9-117-125
15. Большакова С.А., Бычков Ю.М., Казарова М.В. Собственный опыт использования эпоэтина-α (Эральфон) в лечении анемии, индуцированной воздействием цитостатиков. *Современная онкология* 2017;19(1):80–4. Доступно по: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27129>
Bolshakova S.A., Bychkov Yu.M., Kazarova M.V. Own experience of treatment by epoetin-α (Eralfon) of chemotherapy induced anemia. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2017;19(1):80–4. (In Russ.). Available at: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27129>
16. Крысанов И.С., Макарова Е.В., Ермакова В.Ю. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения эритропоз-стимулирующих препаратов для лечения анемии у онкологических пациентов. *Медицинский совет* 2021;(20):174–82. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-20-174-182
Krysanov I.S., Makarova E.V., Ermakova V.Yu. Comparative pharmacoeconomic analysis of the use of erythropoiesis-stimulating drugs for the treatment of anemia in cancer patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2021;(20):174-82. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-20-174-182
17. Ларионова В.Б., Крысанов И.С., Снеговой А.В. и др. Рациональная тактика поддерживающей терапии анемии, индуцированной химиотерапией: фармакоэкономический анализ применения эритропоз-стимулирующих препаратов у пациентов с онкологическими заболеваниями в условиях здравоохранения Российской Федерации. *Онкогематология* 2018;13(2):48–61. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-48-61
Larionova V.B., Krysanov I.S., Snegovoy A.V. et al. Rational maintenance therapy for chemotherapy induced anemia: a pharmacoeconomic analysis of erythropoietin therapy in cancer patients in Russian Federation. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(2):48–61. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-48-61
18. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. Фармакоэкономический анализ терапии анемии у онкологических больных в условиях реальной клинической практики РФ. *Качественная клиническая практика* 2018;4:4–12. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10054
Krysanov I.S., Krysanova V.S., Ermakova V.Yu. Pharmacoeconomic analysis of anemia therapy in cancer patients in real clinical practice of the Russian Federation. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice* 2018;(4):4–12. (In Russ.). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10054
19. Крысанов И.С., Ермакова В.Ю., Васькова Л.Б., Тяпкина М.В. Анализ минимизации затрат применения стимуляторов эритропоза короткого и длительного действия для коррекции нефрогенной анемии на фоне заместительной терапии. *Фармация и фармакология* 2021;9(5):387–99. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-387-399
Krysanov I.S., Ermakova V.Y., Vaskova L.B., Tyapkina M.V. Cost-minimization analysis of using short and long-acting erythropoiesis-stimulating agents for correction of nephrogenic anemia against the background of substitution therapy. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy & Pharmacology* 2021;9(5):387–99. (In Russ.). DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-387-399

ORCID автора / ORCID of author

Д.А. Чекини / D.A. Chekin: <https://orcid.org/0000-0001-8581-1328>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 07.02.2023. **Принята к публикации:** 27.02.2023.

Article submitted: 07.02.2023. **Accepted for publication:** 27.02.2023.