

ПРИМЕНЕНИЕ ЭПРЕКСА ПРИ АНЕМИИ, СВЯЗАННОЙ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

П.Н. Барламов, М.Е. Голубева, Г.В. Фирсова, Э.Р. Васильева, С.В. Мересий, О.В. Канюкова, И.В. Климова, А.А. Шутылев, М.А. Автоменко, В.В. Щекотов, У.В. Заичкина

МСЧ № 1, Пермь

В работе представлены результаты применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина альфа (Эпрекса) для лечения анемии у 14 больных множественной миеломой и хроническим лимфолейкозом на фоне цитостатической терапии основного заболевания. До начала лечения оценивали уровень эндогенного эритропоэтина, общую железосвязывающую способность сыворотки, содержание сывороточного железа. Контролировали скорость прироста гемоглобина через 4, 8 и 12 нед. При доказанном дефиците железа дополнительно назначали препараты железа внутрь. Достигнут положительный эффект у 12 (85,7%) больных к 12-й неделе лечения. Нормальный и умеренно повышенный уровень эндогенного эритропоэтина не был прогностически неблагоприятным фактором с точки зрения эффективности терапии Эпрексом. Побочных эффектов не выявлено. Препарат применялся в амбулаторных условиях. Уменьшилась потребность в госпитализации и заместительных гемотрансфузиях, повысилось качество жизни пациентов.

Ключевые слова: эндогенный эритропоэтин, анемия, Эпрекс, гемоглобин, полихимиотерапия, множественная миелома, хронический лимфолейкоз

EPREX IN THE MANAGEMENT OF ANEMIA RELATED TO LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS

P.N. Barlamov, M.E. Golubeva, G.V. Firsova, E.R. Vasilyeva, S.V. Meresiy, O.V. Kanukova, I.V. Klimova, A.A. Shutylev, M.A. Avtomenko, V.V. Shekotov, U.V. Zaychikina

Medical and sanitary hospital № 1, Perm

We report results of therapy with recombinant human erythropoietin alpha (Eprex) in patients (pts) with multiple myeloma and chronic lymphocytic leukaemia during chemotherapy. 14 pts were included in this study. A level of endogenous erythropoietin, a serum iron binding capacity, and a level of serum iron were evaluated before the start of treatment. Oral iron medication prescribes in cases of established iron deficiency. A rate of increase of hemoglobin level was monitored on week 4, 8, and 12. Objective effect was achieved in 12 (85,7%) pts on 12-th week of treatment. Normal and moderately increased endogenous erythropoietin level was not a negative predicted factor for Eprex efficacy. We did not reveal complications of study drug. Therapy was executed in out-patient treatment regimen. We documented decrease of hospitalization necessity and transfusion dependence. An important treatment outcome resulted in improving of quality of life.

Keywords: endogenous erythropoietin, anemia, Eprex, hemoglobin, polychemotherapy, multiple myeloma, chronic lymphocytic leukaemia

Анемия — хорошо известное осложнение злокачественных заболеваний и их лечения. В 2001 г. было проведено самое большое исследование анемии при онкологических заболеваниях. European Cancer Anemia Survey (ECAS) — Европейское исследование анемии при раке объединило и позволило проанализировать данные 15 367 пациентов из 24 стран Европы. По данным исследования, на момент включения анемия осложняла течение злокачественного новообразования у 39% больных с солидными опухолями. Даже если у пациентов не было анемии на момент постановки диагноза опухоли, то у большинства (62%) из них она развивалась в процессе лечения. За 6 мес наблюдения анемия (Hb < 120 г/л) отмечена у 72% пациентов с гемобластомами (лимфомы, множественная миелома, лейкозы) [1].

При гемобластозах анемия может возникать под влиянием многих факторов: торможение нормального кроветворения, кровотечения, гемолиз, гиперспленизм, дефицит кофакторов гемопоэза. В то же время возможно развитие анемии без наличия указанных выше причин вследствие активации иммунной системы опухолевым процессом. Это приводит к увеличению концентрации фактора некроза опухоли (ФНО), интерферонов и интерлейкина-1 (ИЛ-1) в крови и тканях. Цитокины нарушают

обмен железа, подавляют процесс дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда и негативно влияют на выработку эритропоэтина — ключевого гемопоэтического фактора.

ФНО и ИЛ-1 нарушают синтез эритропоэтина почками и уменьшают доступность железа, накопленного ретикулоэндотелиальной системой. В частности, ФНО способен тормозить утилизацию железа и разрушать мембраны эритроцитов, укорачивая сроки их жизни со 120 (нормальный показатель) до 90—60 дней. Кроме того, ФНО может взаимодействовать с рецепторами предшественников эритроцитов костного мозга, вызывая апоптоз эритрокариоцитов [2].

Все эти факторы могут приводить к так называемому неэффективному эритропоэзу, когда существующие регуляторные механизмы не способны поддерживать нормальный уровень эритроцитов в крови.

Конечным результатом снижения уровня гемоглобина является тканевая гипоксия. Она существенно влияет на рост опухоли и процесс метастазирования за счет индуцирования продукции фактора роста эндотелия сосудов и других факторов, стимулирующих неоангиогенез, вызывает нарушение апоптоза и формирование резистентных клонов опухолевых клеток. Глубокая гипоксия приводит

к увеличению частоты спонтанных мутаций, в частности гена *Trp53*, определяющего способность клетки к апоптозу.

Известно, что гипоксигенированные опухоли поддаются лечению хуже.

Исходный уровень гемоглобина перед началом химио- и лучевой терапии является важным фактором, определяющим эффективность проводимого лечения. Так, у больных с анемией при раке молочной железы, диагностируемой до начала лечения, объективный эффект достигался в 56,6% случаев против 78,6% при отсутствии исходной анемии [3].

Многочисленный анализ подтвердил, что уровень гемоглобина является таким же независимым фактором, влияющим на выживаемость, как и размер опухоли, стадия заболевания, вид лечения [4].

Значительным достижением последнего времени в лечении анемии у онкологических больных стало использование эпрекса (эритропоэтин альфа).

Эпрекс — рекомбинантный человеческий эритропоэтин альфа (г-НУЕРО), стимулирующий эритропоэз. В 1989 г. его применение было одобрено FDA для лечения больных хронической почечной недостаточностью. В 1993 г. препарат зарегистрирован для лечения анемии при онкологических заболеваниях.

Рекомбинантный эритропоэтин альфа (эпоэтин альфа, эпрекс) является очищенным гликопротеином. Он продуцируется клетками млекопитающих со встроенным геном, кодирующим синтез эритропоэтина человека. Белковая фракция составляет около 60% от молекулярной массы и состоит из 165 аминокислот. 4 углеводородные цепи присоединены к белку тремя N-гликозидными и одной O-гликозидной связью. Молекулярная масса эритропоэтина составляет приблизительно 30 кД. Эритропоэтин воздействует на митоз и дифференцировку клеток-предшественников эритроидной линии. По биологическим свойствам рекомбинантный эритропоэтин не отличается от человеческого. После введения эпоэтина альфа количество эритроцитов, ретикулоцитов, уровень гемоглобина и скорость поглощения ^{59}Fe увеличиваются. С помощью культур клеток человеческого костного мозга было доказано, что эпоэтин альфа избирательно стимулирует эритропоэз, не оказывая влияния на лейкопоэз.

Период полувыведения Эпрекса при внутривенном введении составляет 5–6 ч. Объем распределения приблизительно равен объему плазмы.

Концентрация препарата в сыворотке крови при подкожном введении значительно ниже, чем при внутривенном. Уровень препарата в сыворотке крови повышается медленно и достигает максимума через 12–18 ч после введения. Период полувыведения при подкожном введении составляет примерно 24 ч, биодоступность — около 25%.

На сегодняшний день в онкогематологии применяются следующие режимы терапии, равноценные по эффективности:

- эпоэтин альфа по 150 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю;
- эпоэтин альфа по 10 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю;
- эпоэтин альфа по 40 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю. (После исследования J. Crawford и соавт. [5] режим зарегистрирован в США, с 2004 г., рекомендован для клинического использования, является более эффективной альтернативой стандартному режиму, в России режим и

соответствующая лекарственная форма препарата эпрекс зарегистрированы с декабря 2006 г.)

В процессе терапии оптимальным считается поддержание уровня гемоглобина 120 г/л. Контроль проводится каждые 4 нед, при этом определяют уровень гемоглобина и другие показатели клинического анализа крови, оценивают симптомы анемии и вероятность других причин, поддерживающих ее.

Первичная оценка проводится через 4 нед. При повышении уровня гемоглобина более чем на 10 г/л рекомендуется продолжить проводимую терапию с повторной оценкой симптомов анемии [6]; при отсутствии эффекта доза эритропоэтина должна быть увеличена в зависимости от выбранного режима:

- эпрекс 150 МЕ/кг до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю;
- эпрекс 10 000 МЕ до 20 000 МЕ 3 раза в неделю;
- эпрекс 40 000 МЕ до 60 000 МЕ 1 раз в неделю.

Повторную оценку эффективности проводимого лечения выполняют через 8 нед терапии. При повышении уровня гемоглобина более чем на 10 г/л рекомендуется продолжить терапию до достижения уровня гемоглобина 120 г/л и поддержания его на этом уровне; при отсутствии эффекта после 8 нед терапии повышенными дозами применение эпрекса следует прекратить [6].

При достижении уровня гемоглобина 120 г/л или его увеличении более чем на 20 г/л рекомендуется продолжить терапию эпрексом и препаратами железа, подбирая дозу для поддержания достигнутого уровня гемоглобина.

Функциональная недостаточность железа является главным фактором, ограничивающим эффективность терапии эритропоэтином альфа. Это состояние определяется как дисбаланс между потребностями костного мозга в железе и его снабжением, которое зависит от уровня запасов железа и скорости его мобилизации. Такая ситуация может иметь место даже при наличии больших запасов железа, когда их высвобождение из депо нарушается, как в случае анемии хронических болезней [7].

При повышении уровня гемоглобина более чем на 10 г/л за 2 нед лечения (на любом этапе) дозу Эпрекса следует уменьшить на 25%.

При повышении уровня гемоглобина более 120 г/л терапию следует приостановить и возобновить в случае снижения содержания гемоглобина до уровня менее 120 г/л в уменьшенной на 25% дозе [6].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании T. Littlewood и соавт. [8] показано, что эритропоэтин альфа снижает потребность в гемотрансфузиях у пациентов с анемией, получающих противоопухолевую терапию. В исследовании участвовали 375 пациентов с солидными опухолями или немиелоидными злокачественными гематологическими новообразованиями. Оказалось, что в группе получающих эритропоэтин альфа частота гемотрансфузий была значительно ниже, чем в группе плацебо (24,7 и 39,5% соответственно; $p=0,0057$), а уровень гемоглобина повышался в большей степени (на 22 г/л против 5 г/л; $p=0,001$). В этом же исследовании доказано улучшение качества жизни пациентов, получавших эпрекс.

Метаанализ 22 клинических исследований, включавших 1927 больных, показал способность эритропоэтина снижать потребность в заместительных гемотрансфузиях [9].

При лечении эпрексом могут возникать следующие побочные эффекты: гриппоподобный синдром, головокружение, сонливость, лихорадочное состояние, голов-

ная боль, суставные и мышечные боли, слабость. Наиболее часто встречающимся побочным действием является дозозависимое повышение артериального давления или ухудшение течения уже существующей гипертонии.

Повышение гематокрита до $42 \pm 3\%$ может сопровождаться развитием артериальных и венозных тромбозов. Для снижения риска возникновения тромботических осложнений на фоне лечения эпрексом уровень гемоглобина не должен превышать 120 г/л.

С осторожностью следует назначать эпекс больным с эпилепсией.

При применении эритропоэтина альфа наблюдались случаи появления кожной сыпи, экземы, крапивницы, зуда и/или ангионевротического отека.

Противопоказаниями к назначению эпекса являются неконтролируемая артериальная гипертензия, выраженные нарушения в системе свертывания крови, острая инфекция, значительные нарушения функции печени, гемоглобинопатии [6].

В исследовании, проведенном в отделении химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, использовали эпекс у 49 пациентов при лечении анемии, развившейся на фоне химиотерапии. Общая эффективность лечения постцитостатической анемии эпрексом по 10 000 МЕ 3 раза в неделю в течение 8 нед составила 71,8%, а средний прирост уровня гемоглобина за 1 нед лечения — 22 г/л (от 19 до 62 г/л). Через 4 нед после окончания применения Эпекса в группе эффективного лечения средний уровень гемоглобина существенно не изменился (113 г/л) [10].

Эффективность эпекса в лечении постцитостатической анемии у больных хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой (собственные данные)

В городском гематологическом центре Перми наблюдаются 14 пациентов (4 мужчин и 10 женщин в возрасте 44–80 лет; медиана — 64 года) с анемией на фоне цитостатической терапии хронических лимфопролиферативных заболеваний (у 12 больных — множественная миелома, у 2 — хронический лимфолейкоз), закончивших или продолжающих лечение эпрексом.

Целью работы было изучить эффективность эпекса (рекомбинантного человеческого эритропоэтина альфа — г-НуЕРО) при лечении анемии у больных множественной миеломой и хроническим лимфолейкозом. По данным ECAS, частота анемии до начала химиотерапии у этой группы больных составляет 53%, а на фоне лечения — 72% [1].

Критерии включения в исследование:

- химиотерапия по поводу множественной миеломы IIБ–III стадий или хронического лимфолейкоза (при отсутствии гемолитической и постгеморрагической анемии, инфекционных осложнений);

- уровень Hb < 100 г/л (анемия II–III степени) на фоне курсов химиотерапии;

- коррекция (при необходимости) дефицита железа до начала лечения эпрексом.

Больных, получавших гемотрансфузии непосредственно перед началом исследования, исключали.

Больные множественной миеломой по тяжести заболевания распределились следующим образом: I стадия — 2 (16,6%) больных; II стадия — 9 (74,9%) больных; III стадия — 1 (8,3%) больной. Миелома Бенс-Джонса была у 2 (16,7%) больных; IgA определялся у 3 (25%), IgG — у 5 (41,6%), не произведено исследования типа миеломы у 2 (16,7%) больных.

У одного больного хроническим лимфолейкозом определялась II стадия, а у другого — IV стадия по Rai.

При множественной миеломе применялись следующие программы химиотерапии: МР — 4 больных; МР + М-2 — 4 больных; М-2 + Велкейд — 4 больных. Для лечения хронического лимфолейкоза в одном случае использовали монотерапию Флударой, в другом — курсы хлорамбуцила и циклофосфида.

По степени выраженности анемии (по классификации ВОЗ) больные распределились следующим образом:

- I степень (легкая) — 7 (50%);
- II степень (умеренная) — 4 (28,6%);
- III степень (выраженная) — 3 (21,4%).

Уровень сывороточного железа до начала терапии определен у 9 (64,3%) пациентов. Минимальное значение составляло 4,0 мкмоль/л, максимальное — 36,4 мкмоль/л, среднее 12,2 мкмоль/л. Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) определена у 7 (50%) больных, минимальное значение составило 38,1 мкмоль/л, максимальное — 78,6 мкмоль/л, среднее — 61,8 мкмоль/л.

Гипохромная анемия была у 1 (7,1%) больного. У этого же больного определялись снижение уровня сывороточного железа (4,0 мкмоль/л) и повышение ОЖСС (78,6 мкмоль/л). Нормохромная анемия наблюдалась у 10 (71,4%), гиперхромная — у 3 (21,4%) больных.

Всем пациентам с доказанным дефицитом железа назначали препараты железа внутрь в дозе 150–200 мг/сут.

До включения в исследование у всех больных определяли уровень эндогенного эритропоэтина. Низкий уровень эндогенного эритропоэтина (менее 100 мМЕ/мл) является прогностически благоприятным фактором с точки зрения эффективности терапии эпрексом. У 10 пациентов уровень эритропоэтина был нормальным (среднее значение 10,2 мМЕ/мл), а у 4 — повышенным (среднее значение 26,4 мМЕ/мл, максимальное — 68,4 мМЕ/мл при норме 3,7–19,4 мМЕ/мл).

Эпекс применяли в дозе 10 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю. Оценка эффективности терапии и ее коррекцию осуществляли согласно общепринятым критериям (см. выше).

У 12 (85,7%) больных через 4 нед прирост уровня гемоглобина составил 10 г/л и более. Из них у 1 (7,1%) больного уровень гемоглобина достиг нормы (132 г/л), дальнейшее лечение было прекращено. У 2 (14,3%) пациентов через 4 нед не было получено прироста уровня гемоглобина, по жизненным показаниям потребовались гемотрансфузии, смена программ полихимиотерапии в связи с прогрессией заболевания. Лечение эпрексом у этих больных также было прекращено. Остальные 11 пациентов продолжили лечение.

Через 8 нед у 5 (35,7%) больных повышение уровня гемоглобина составило от 10 до 20 г/л. У трех (21,3%) из них лечение было прекращено в связи с нормализацией уровня гемоглобина. Через 12 нед уровень гемоглобина нормализовался еще у 2 (14,2%) больных, они также прекратили терапию эпрексом.

У остальных 6 пациентов через 1 мес отмечалось отчетливое (более 10 г/л) повышение уровня гемоглобина. Лечение и динамическое наблюдение за этими больными продолжается.

Все больные переносили лечение эпрексом хорошо, побочных эффектов не выявлено.

Итак, положительный эффект терапии эпрексом получен нами у 12 (85,7%) больных. При этом у 4 (28,4%) пациентов нормализация уровня гемоглобина достигнута через 8 нед лечения.

По нашим данным, уровень эндогенного эритропоэтина до начала терапии не оказывал влияния на эффективность лечения эпрексом.

Больным, ответившим на лечение эпрексом, не потребовалось проведения заместительной гемотрансфузионной терапии. По итогам работы нашего отделения количество перелитых эритроцитсодержащих сред уменьшилось с 262 л в 2005 г. до 132 л в 2006 г. Это, несомнен-

но, результат применения в амбулаторных условиях эритропоэтинов, в том числе эпекса.

Переносимость препарата удовлетворительная.

Таким образом, эпекс является высокоэффективным препаратом для лечения анемии у больных гемобластозами. Препарат удобен в применении, не обладает выраженными побочными эффектами, лечение с успехом проводится в амбулаторных условиях. Применение эпекса позволяет интенсифицировать полихимиотерапию, уменьшить объемы заместительной гемотрансфузионной терапии, повысить качество жизни пациентов.

Л и т е р а т у р а

1. Ludwig H., Birgegard G., Barret-Lee P.J. et al. Prevalence and management of anemia in patient with haematologic malignancies and solid tumors: results from the European Cancer Anemia Survey. Program and abstracts of the 44th Annual Meeting of the American Society of Hematology. December 6-10, 2002. Philadelphia, Pennsylvania. Abstr 884.
2. Salvarini C., Casali B., Salvo D. et al. The role of interleukine-1, erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in anemia of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2000;9:2414—6.
3. Bottini A., Berruti A., Brizz M.P. et al. ASCO 2002. p. 47 (abstr 187).
4. Frommhold H., Guttenberger R., Henke M. The impact of blood hemoglobin content on the outcome of radiotherapy. The Freiburg experience. Strahlenther Oncol 1998;174(Suppl 4):31—4.
5. Crawford J., Robert F. et al. Epoetin alfa 40000u once weekly maintains hemoglobin in advanced non-small-cell lung

- cancer patients receiving first - line chemotherapy. Proc ASCO 2003;22:628 (abstr 2527).
6. Методическое письмо «Лечение анемии у больных со злокачественными новообразованиями». Министерство здравоохранения и социального развития РФ, 27.10.2005, №7612/14.
7. Fillet G., Beguin Y., Baldelli L. Model of reticuloendothelial iron metabolism in humans: abnormal behavior in idiopathic hemochromatosis and in inflammation. Blood 1989;74:844—51.
8. Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W.R. et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2001;19:2865—74.
9. Seidenfeld J., Piper M., Flamm C. et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: A systematic review and meta-analysis of controlled

- clinical trials. J Natl Cancer Inst 2001;93:1204—14.
10. Бредер В.В., Бесова Н.С., Гобунова В.А. Лечение анемии при злокачественных опухолях. Эффективность Эпекса. Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии, радиологии 2005;(1):1—4.
11. Возный Э.К., Ганьшина И.П. Применение Эпекса в онкологической практике. Фарматека 2003;(14):1—5.
12. Жукова Л.Г., Ганьшина И.П. Эпоэтин альфа (рекомбинантный человеческий эритропоэтин) в лечении анемии при злокачественных новообразованиях: клинические рекомендации. Фарматека 2005;0 (Спецвыпуск Онкология ASCO-2005):1—5.
13. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Анемия при злокачественных новообразованиях: патогенез и лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином. Современ онкол 2002;4(2):50—4.

Уважаемые читатели!

В №1—2 2006 г. в статью А.В. Попа, С.А. Маяковой «Лечение острого миелоидного лейкоза у детей» вкралась опечатка. Вместо «Полная ремиссия была достигнута у 82% больных, пятилетняя БСВ, БРВ и ОВ составили 502, 613 и 572% соответственно. Была отмечена достоверная разница в ответе на терапию к 15-му дню между больными, получавшими АДЕ и АІЕ: в пункте костного мозга количество бластов более 5% было соответственно в 31 и 17% случаев, $p=0,01$ [11]. В то же время не было выявлено значимой разницы в пятилетней БСВ между больными, получившими АДЕ или АІЕ: 574 и 604% соответственно ($p=0,55$) [11, 12]. Практически одинаковые БСВ, БРВ и ОВ были получены в обеих группах больных при использовании второй рандомизации (НАМ после АДЕ или после 6-недельной консолидации) — 495 и 415%; 566 и 496%; 575 и 545% соответственно» следует читать «Полная ремиссия была достигнута у 82% больных, пятилетняя БСВ, БРВ и ОВ составили 50 ± 2 , 61 ± 3 и $57\pm 2\%$ соответственно. Была отмечена достоверная разница в ответе на терапию к 15-му дню между больными, получавшими АДЕ и АІЕ: в пункте костного мозга количество бластов более 5% было соответственно в 31 и 17% случаев, $p=0,01$ [11]. В то же время не было выявлено значимой разницы в пятилетней БСВ между больными, получившими АДЕ или АІЕ: 57 ± 4 и $60\pm 4\%$ соответственно ($p=0,55$) [11, 12]. Практически одинаковые БСВ, БРВ и ОВ были получены в обеих группах больных при использовании второй рандомизации (НАМ после АДЕ или после 6-недельной консолидации) — 49 ± 5 и $41\pm 5\%$; 56 ± 6 и $49\pm 6\%$; 57 ± 5 и $54\pm 5\%$ соответственно».

Редакция приносит извинения авторам статьи и читателям.