

РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕЩАНИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЭРИТРОПОЭСТИМУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ОНКОЛОГИИ

от 3 ноября 2007 г.

Анемия осложняет течение опухоли в 30—40% случаев [1]. Проведение химиотерапии, особенно включающей препараты платины, увеличивает долю больных с анемией до 60—80% [2]. При этом падение уровня гемоглобина ниже нормы (120 г/л) сопровождается снижением качества жизни [3], неблагоприятно влияет на эффективность противоопухолевого лечения [4] и является независимым отрицательным фактором прогноза для некоторых неоплазий [5].

Традиционный метод коррекции гемоглобина — заместительные трансфузии эритроцитной массы — сопровождается гемолитическими реакциями, в том числе фатальными (1:1000), трансфузионными поражениями легких (1:5 000), бактериальной контаминацией, в том числе фатальным сепсисом (1:10 000), передачей вирусов гепатита В (1:30 000), гепатита С и вируса иммунодефицита человека (1:1 000 000) [6]. Кроме того, следует учесть, что многие потенциально опасные вирусные инфекции в настоящее время у доноров не тестируются [7]. К тому же во многих странах, включая РФ, отмечается дефицит доноров. В связи с этими фактами ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии и использовать альтернативные методики коррекции гемоглобина. В ситуациях, когда проведение заместительных гемотрансфузий нежелательно или противопоказано, например при посттрансфузионных реакциях в анамнезе, наличии аллоантител, посттрансфузионных реакциях в анамнезе, эритропоэзстимулирующие препараты (ЭСП) считают терапией выбора.

Использование ЭСП позволяет повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и увеличить содержание гемоглобина без переливания донорских эритроцитов. Систематический анализ результатов контролируемых исследований, включивший данные 9353 пациентов свидетельствует о том, что применение эритропоэтинов у онкологических больных с анемией, получающих химиотерапию, а также при анемии опухолевого заболевания повышает уровень гемоглобина в 60—70% случаев (уровень доказательности I). При этом применение эритропоэтинов сопровождается значимым сокращением необходимости заместительных гемотрансфузий (относительный риск 0,64; 95% доверительный интервал — ДИ — 0,6—0,68) и улучшением качества жизни онкологических больных. В то же время ЭСП повышают вероятность тромботических осложнений (относительный риск 1,67; 95% ДИ 1,35—2,06) [8].

С учетом значимого риска развития анемии у онкологических больных и доказанной эффективности ЭСП в ее лечении, эритропоэтины могут быть рекомендованы онкологическим больным с анемией при условии соблюдения следующих принципов назначения.

1. Основные цели назначения.

- Повышение гемоглобина до целевых значений и его поддержание.
- Снижение потребности в заместительных гемотрансфузиях.
- Повышение качества жизни пациентов.

2. Общие рекомендации.

- При анемии у онкологического больного перед началом терапии ЭСП необходимо исключить устранимые без использования ЭСП причины снижения гемоглобина: кровотечение, дефицит железа и витаминов (В₁₂, фолиевая кислота), гемолиз. С данной целью необходимо проведение минимального обследования, предусматривающего сбор анамнеза, физикальный осмотр, клинический анализ крови с определением морфологии эритроцитов и цветового показателя. В случае выявления отклонений, свидетельствующих о причинах снижения гемоглобина, которые могут быть устранены без применения ЭСП, необходимо провести более углубленное обследование.
- У больных со снижением показателей гемоглобина менее 80 г/л и наличием симптомов анемии необходимо рассмотреть целесообразность заместительных трансфузий эритроцитной массы наряду с применением ЭСП.
- При назначении ЭСП следует тщательно изучить индивидуальные факторы риска развития тромбозов у каждого пациента, так как лечение ЭСП сопровождается увеличением риска тромботических осложнений.

3. Анемия, у пациентов, получающих химиотерапию.

- У пациентов, получающих химиотерапию или радиохимиотерапию, и со снижением гемоглобина менее 100 г/л необходимо рассмотреть возможность назначения ЭСП.
- ЭСП могут назначаться отдельным онкологическим пациентам при снижении уровня гемоглобина ниже 110 г/л, если планируется дальнейшая интенсивная химиотерапия. Назначение определяется индивидуальными факторами: наличием сопутствующих заболеваний, при которых риск осложнений анемии увеличивается (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, хронические заболевания легких), характером лечения (предшествующая терапия, тип и длительность планируемой химиотерапии), возрастом старше 65 лет.
- Не рекомендовано профилактическое назначение ЭСП онкологическим больным, если на момент начала химио- или радиохимиотерапии содержание гемоглобина превышает 120 г/л.

4. Анемия у пациентов, не получающих химиотерапию.

- ЭСП могут быть назначены отдельным больным, не получающим химио- или радиохимиотерапию, с гемоглобином менее 100 г/л после тщательной оценки необходимости и под постоянным контролем основного заболевания, например при множественной миеломе, хроническом лимфолейкозе, миелодиспластическом синдроме (МДС).

- При МДС назначение ЭСП возможно у больных с уровнем эритропоэтина сыворотки ниже 200 мЕд/мл, низкой/промежуточной — 1-й группой риска по IPSS и исходной потребностью в трансфузиях не выше 2 раз в месяц.
- 5. **Целевой уровень гемоглобина.**
 - Целевым уровнем гемоглобина считают 120 г/л. При достижении этого значения снижают дозы ЭСП с целью поддержания данного уровня на фоне минимальной эффективной дозы.
- 6. **Дозы ЭСП и их модификация.**
 - Дарбэпоэтин альфа назначается 1 раз в 3 недели в фиксированной дозе 500 мкг либо расчетной дозе 6,75 мкг/кг массы тела (уровень доказательности А в рекомендациях EORTC 2006). Альтернативно дарбэпоэтин альфа может назначаться 1 раз в неделю в дозе 2,25 мкг/кг массы тела (уровень доказательности А в рекомендациях EORTC 2006).
 - Эритропоэтин альфа и бета назначаются в расчетной дозе 150 ЕД/кг массы тела 3 раза в неделю либо в фиксированной дозе 40 000 ЕД (эритропоэтин альфа) или 30 000 ЕД (эритропоэтин бета) 1 раз в неделю (уровень доказательности В в рекомендациях EORTC 2006).
 - При скорости нарастания гемоглобина, превышающей 10 г/л за 2 нед или 20 г/л за 4 нед, рекомендуется снижение дозы ЭСП в соответствии с инструкциями по медицинскому применению ЭСП, утвержденными Министерством здравоохранения и социального развития РФ. Превы-

шение целевого уровня гемоглобина (120 г/л) не рекомендуется.

7. **Отсутствие ответа на терапию.**

- Отсутствие ответа на терапию определяется как повышение гемоглобина менее чем на 10 г/л за 4—6 нед, а также отсутствие положительной динамики со стороны симптомов анемии, в зависимости от используемого препарата и дозы. Повышение дозы ЭСП следует осуществлять в соответствии с инструкциями по медицинскому применению ЭСП, но после исключения других возможных причин неэффективности, например функционального дефицита железа (насыщение трансферина < 20%). Продолжение терапии более 6—8 нед при отсутствии эффекта, несмотря на повышение дозы, считается нецелесообразным.
- Назначение железа внутривенно значимо увеличивает эффективность ЭСП. Данные, свидетельствующие о повышении эффективности ЭСП при добавлении препаратов железа перорально у онкологических больных, отсутствуют.

8. **Длительность терапии.**

После завершения химиотерапии применение ЭСП целесообразно продолжить в течение времени, эквивалентного 1—2 циклам химиотерапии.

Настоящие рекомендации подготовлены в соответствии с рекомендациями основных профессиональных сообществ США, Европы и Канады и на сегодняшний день представляют собой основные тенденции применения ЭСП в онкологии.

Участники экспертного совещания:

Д.м.н., проф. **Афанасьев Б.В.**¹, к.м.н. **Болотина Л.В.**², к.м.н. **Бредер В.В.**³, д.м.н., проф. **Горбунова В.А.**³, к.м.н. **Жукова Л.Г.**³, к.м.н. **Загоскина Т.П.**⁴, д.м.н., проф. **Константинова М.М.**⁵, д.м.н., проф. **Лазарев А.Ф.**⁶, д.м.н., проф., член-корр. РАН **Личиницер М.Р.**³, к.м.н. **Лисянская А.С.**⁷, д.м.н., проф. **Манихас Г.М.**⁷, д.м.н., проф. **Масчан А.А.**⁸, д.м.н., проф., член-корр. РАМН **Поддубная И.В.**^{3,9}, д.м.н., проф. **Птушкин В.В.**⁸, д.м.н., проф., член-корр. РАМН **Румянцев А.Г.**⁸, д.м.н., проф. **Серяков А.П.**¹⁰, д.м.н., проф., член-корр. РАМН **Савченко В.Г.**¹¹, д.м.н., проф. **Тюляндин С.А.**³, д.м.н., проф. **Хасанов Р.Ш.**¹², к.м.н. **Ширин А.Д.**³

¹Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; ²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росмедтехнологий; ³Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН; ⁴Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Росмедтехнологий; ⁵Московский областной онкологический диспансер Минздрава Московской области; ⁶Алтайский краевой онкологический диспансер; ⁷Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской Клинический онкологический диспансер»; ⁸Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии; ⁹Российская медицинская академия последипломного образования; ¹⁰Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко Минобороны России; ¹¹Гематологический научный центр РАМН; ¹²Казанская государственная медицинская академия, Республиканский онкологический диспансер.

Л и т е р а т у р а

1. Ludwig H., Van Bells 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;40:2293—306.
 2. Groopman J.L., Itri L.M. Chemotherapy induced anemia in adults: incidence and treatment. JNCI 1999;91:1616—34.
 3. Lefebvre P., Vecerman F., Sarokham B. et al. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients

with chronic kidney disease receiving epoetin. Cur Med Res Opin 2006;22:1929—37.
 4. Brizel D.M., Sibley G.S., Prosnitz L.R. et al. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38:285—9.
 5. Caro J.J., Salas M., Ward A. et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. Cancer 2001;91:2214—21.

6. Dzik W.H. Emily Cooley Lecture 2002: transfusion safety in the hospital. Transfusion 2003;43:1190—9.
 7. Blajchman M.A., Vamvakas E.C. The Continuing Risk of Transfusion-Transmitted Infections. NEJM 2006;355:1303—5.
 8. Bolhuis 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;98:708—14. Review