

# Современные подходы к лечению анемии злокачественных новообразований

А. А. Печерских<sup>1</sup>, Т. В. Парфенова<sup>1</sup>, Т. В. Пинчук<sup>2</sup>, Н. В. Орлова<sup>2</sup>, Н. Д. Карселадзе<sup>3</sup>,  
А. О. Большепаева<sup>2</sup>, О. А. Парфенова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> Медицинский центр аэропорта Московского авиационного узла, Московская область, Россия

<sup>4</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Анемия у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) является распространенным сопутствующим состоянием. Развитие анемии при ЗНО имеет многофакторный патогенез, включая воспаление, метастазирование солидных опухолей в костный мозг и вытеснение нормальных ростков кроветворения в костном мозге опухолевыми клетками при гемобластозах, миелосупрессию на фоне химиолучевой терапии, нутритивную недостаточность вследствие анорексии и др. Анемия у онкологических больных снижает качество жизни, ответ на противоопухолевую терапию, увеличивает риск прогрессирования опухоли и является независимым фактором, отрицательно влияющим на выживаемость. В статье рассмотрена тактика ведения пациентов с анемией в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России «Анемия при злокачественных новообразованиях», обновленным Руководством по клинической практике ASCO/ASH «Лечение анемии, ассоциированной с раком, эритропоэзстимулирующими препаратами». Представлены результаты клинических исследований, которые свидетельствуют об эффективности применения эритропоэзстимулирующих препаратов (в том числе эпоэтина альфа) в онкологической практике, позволяющих уменьшить необходимость в гемотрансфузиях и повысить уровень гемоглобина у больных с анемией на фоне применения противоопухолевой химиотерапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** злокачественные новообразования, химиотерапия, анемия, эритропоэзстимулирующие препараты, эпоэтин альфа.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Modern approaches to the treatment of anemia of malignant neoplasms

A. A. Pecherskikh<sup>1</sup>, T. V. Parfenova<sup>1</sup>, T. V. Pinchuk<sup>2</sup>, N. V. Orlova<sup>2</sup>, N. D. Karseladze<sup>3</sup>,  
A. O. Bolshepaeva<sup>2</sup>, O. A. Parfenova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital No. 13 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Medical Center of the Airport of the MOW, Moscow, Russia

<sup>4</sup> National Medical Research Center Obstetrics, Gynecology and Perinatology the name of Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

## SUMMARY

Anemia in patients with cancer is a common concomitant condition. The development of anemia in cancer has a multifactorial pathogenesis, including inflammation, metastasis of solid tumors to the bone marrow and displacement of normal hematopoiesis sprouts in the bone marrow by tumor cells in hemoblastosis, myelosuppression against the background of chemo/radiation therapy, nutritional insufficiency due to anorexia, etc. Anemia in cancer patients reduces the quality of life, the response to antitumor therapy, increases the risk of tumor progression and is an independent factor negatively affecting survival. The article discusses the tactics of managing patients with anemia in accordance with the Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Anemia in malignant neoplasms" and "Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update". The results of clinical studies are presented, which indicate the effectiveness of the use of erythropoiesis-stimulating drugs (including epoetin alpha) in oncological practice, which reduce the need for hemotransfusions and increase hemoglobin levels in patients with anemia against the background of antitumor chemotherapy.

**KEYWORDS:** malignant neoplasms, chemotherapy, anemia, erythropoiesis-stimulating drugs, epoetin alpha.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that they have no conflicts of interest.

Анемия является актуальной проблемой во время лечения пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) и часто выявляется уже на ранних стадиях заболевания. Ее распространенность, по разным данным, колеблется от 22,7 до 63% и увеличивается после химиотерапии (ХТ) до 89% [1]. По результатам проспективного эпидемиологического исследования, проведенного в 748 онкологических

центрах 24 стран Европы, анемия на момент включения была диагностирована почти у 40% онкологических пациентов. В данном исследовании оценивалась информация о 14912 взрослых пациентах с диагностированными солидными или гематологическими злокачественными новообразованиями, из которых почти треть не получала противоопухолевую терапию. Среди пациентов, получавших химиотерапию, ане-

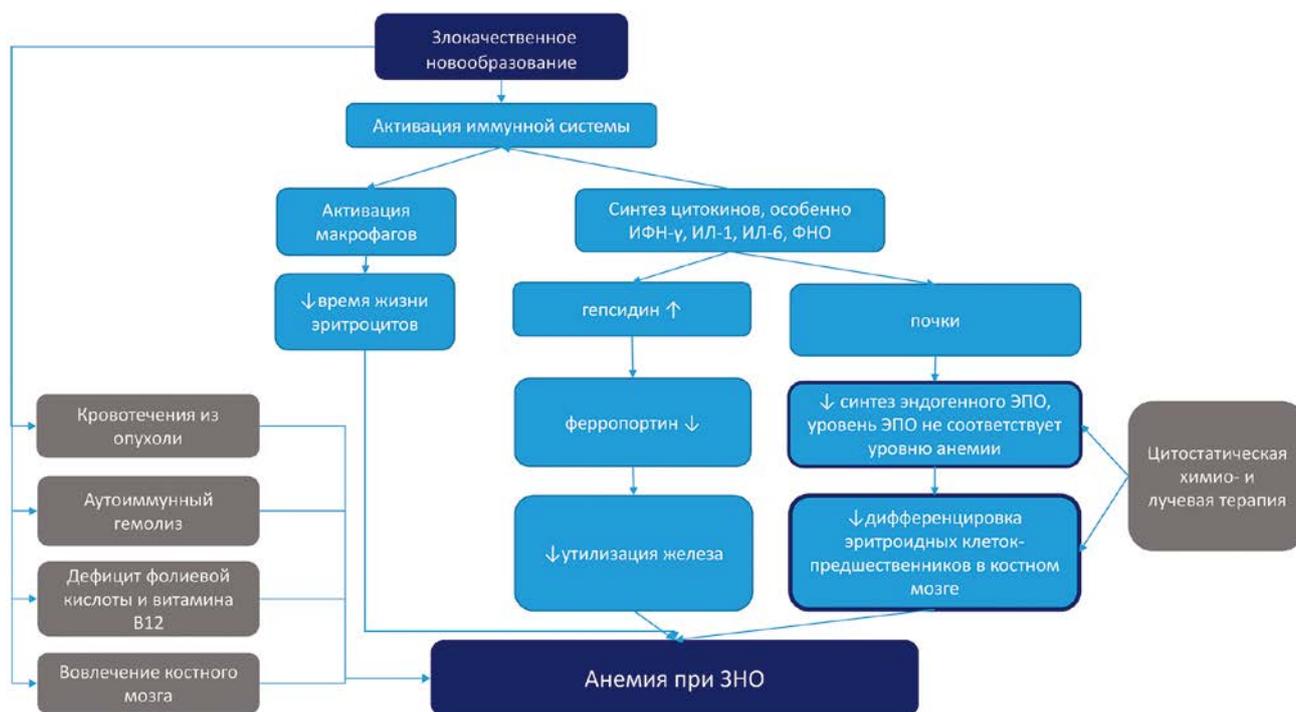


Рисунок. Патогенез развития анемии при ЗНО на основании источников 5, 6

мания была выявлена более чем у 50%. На различных этапах исследования анемия диагностировалась у 67% пациентов. При опухолях женской репродуктивной системы анемия наблюдалась у 81,4% пациентов, при раке легких – у 77%, при гематологических опухолях – у 72,9% [2]. Ludwig H. et al. провели анализ 1528 случаев ЗНО, в результате которого выявили наличие анемии в 33,3%. Почти у трети пациентов была выявлена анемия умеренной и тяжелой степени (29,7% у пациентов с анемией с солидными опухолями и 31,2% у пациентов с гематологическими ЗНО). Распространенность анемии была выше у пациентов, получивших последнюю противоопухолевую ХТ менее чем за 12 недель до обследования, по сравнению с теми, у кого ХТ проводилась более 12 недель назад [3]. Отмечено, что распространенность анемии у больных с ЗНО имеет связь с социально-демографическими факторами, например, возрастом (чаще у пожилых) и полом (чаще у женщин). Кроме того, частота анемии зависела от схемы, дозы и типа ХТ. Увеличению распространенности анемии у больных ЗНО способствовало метастазирование в костный мозг. Анемия при ЗНО снижает качество жизни пациентов и ответ на противоопухолевую терапию [1], увеличивает риск прогрессирования и рецидивирования опухоли, является независимым фактором, отрицательно влияющим на выживаемость [4].

Анемия при ЗНО (D 63.0 – Анемия при новообразованиях) представляет собой один из вариантов анемии хронических заболеваний. В основе ее развития лежит многофакторный процесс, запускаемый взаимодействием между клетками опухоли и иммунной системой. В результате этого взаимодействия образуются различные провоспалительные цитокины, которые влияют на эритропоэз: снижается продукция эритропоэтина (ЭПО) в почках, нарушается метаболизм железа, укорачивается время жизни эритроцитов [5].

Выделяют и другие причины анемии у больных с ЗНО. Так, химиолучевая терапия вызывает миелосупрессию, опухолевые клетки при гемобластозах или метастазы солидных опухолей вытесняют нормальные очаги кроветворения в костном мозге. Причинами анемии у онкологических пациентов могут быть кровотечения (экзогенные кровотечения и внутриопухолевые кровоизлияния), гемолиз (аутоиммунный, микроангиопатический); нутритивная недостаточность железа, фолатов, витамина В12 при раковой анорексии; нарушение функции почек; интеркуррентные заболевания [5].

Зарубежные научные публикации [6] также описывают мультифакторный характер патогенеза анемии при ЗНО. В результате взаимодействия клеток опухоли и иммунной системы происходит активация макрофагов и повышение экспрессии различных цитокинов, особенно ИФН-γ, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа. Это приводит к недостаточному синтезу эндогенного эритропоэтина и супрессии дифференцировки эритроидных клеток-предшественников, а также нарушению метаболизма железа. ИЛ-6 вызывает повышение синтеза гепсидина (белка, участвующего в метаболизме железа) и снижение синтеза эритропоэтина. Гепсидин вызывает нарушение синтеза другого белка – ферропортина, необходимого для транспорта  $Fe^{2+}$  из энтероцитов и макрофагов в кровь.

Подавление эритропоэза при ЗНО связано с комбинацией нескольких факторов: неадекватная продукция эритропоэтина, нарушение обмена железа, в том числе доступности депо железа, повышение активности интерлейкинов, которые способны ингибировать эритропоэз [5, 6] (рис.).

Отметим, что эндогенный человеческий эритропоэтин – это гормон, который синтезируется на 90% почками. В базовом состоянии в организме поддерживается относительно постоянный уровень эндогенного ЭПО.

Основным фактором, стимулирующим повышение синтеза ЭПО, является гипоксия тканей. Две основные функции эритропоэтина – стимуляция пролиферации клеток-предшественников и поддержание их жизнеспособности [6].

Клиническими проявлениями анемии являются постоянная слабость и чувство усталости, головокружение, головные боли (чаще вечером), сердцебиение и одышка при физической нагрузке, шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами. Наряду с раковой интоксикацией эти симптомы значительно ухудшают качество жизни. Основным диагностическим критерием анемии при ЗНО, согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России, является снижение концентрации гемоглобина (Hb) в крови менее 110 г/л. Анемия при ЗНО чаще всего бывает нормохромной (среднее содержание Hb в эритроците (MCH) 26–32 пг), нормоцитарной (средний объем эритроцита (MCV) 80–100 фл) и гипопролиферативной (ретикулоциты < 25000/мкл). Значения ферритина могут быть нормальными (30–500 мкг/л) или, чаще всего, повышенными ( $\geq 500$  мкг/л). У пациентов с ЗНО выделяют три степени тяжести анемии: легкая – Hb выше 90 г/л; средняя – Hb в пределах 70–90 г/л; тяжелая – Hb менее 70 г/л [4, 5].

Тактика коррекции анемии отличается при остром и хроническом состоянии. При снижении Hb ниже 70–80 г/л в случае острой постгеморрагической анемии с одномоментным снижением гематокрита менее 25% показано проведение гемотрансфузии. При хронической анемии гемотрансфузии назначаются только в качестве симптоматического лечения при неэффективности основной патогенетической терапии. При показателях концентрации Hb ниже 70–80 г/л и отсутствии клинических признаков и симптомов анемизации показания к гемотрансфузии обсуждаются. Трансфузии могут не потребоваться для хорошо компенсированных пациентов, восстанавливающихся после аплазии, индуцированной ХТ [7]. Основными недостатками гемотрансфузионной терапии являются непродолжительность достигнутого эффекта и необходимость их повторения, риск развития ряда острых и отдаленных осложнений, а также риск инфицирования [8]. Khorana A. A. et al. при анализе последствий гемотрансфузии у 70 542 пациентов с ЗНО выявили развитие венозной тромбоэмболии при переливании эритроцитарной массы у 7,2% и артериальной тромбоэмболии – у 5,2%. Переливание крови также было связано с повышенным риском внутрибольничной смертности (ОШ, 1,34; 95% ДИ 1,29–1,38) [9].

Патофизиологическим методом лечения анемии при ЗНО, в т.ч. у больных, проходящих ХТ, является применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО). При миелосупрессии, обусловленной ХТ, экзогенное повышение уровня ЭПО ускоряет восстановление эритроидного роста кроветворения. В случае развития почечной недостаточности под действием ХТ происходит снижение синтеза ЭПО почками. При этом введение рчЭПО является заместительной терапией. Результаты исследований показывают, что высокий уровень ЭПО может ингибировать синтез гепсидина путем индукции секреции эритроидных регуляторов в костном мозге. Снижение гепсидина восстанавливает высвобождение железа из депо и из эритроцитов, что приводит к повышению уровня железа [10].

Использование эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП) для лечения анемии повышает уровень Hb и снижает потребность в трансфузии эритроцитов. Американское общество клинической онкологии (ASCO) и Американское общество гематологии (ASH) сформулировали рекомендации по применению ЭСП у пациентов с анемией при ЗНО следующим образом: «В зависимости от клинических обстоятельств ЭСП могут быть предложены пациентам с анемией, связанной с миелосупрессивной ХТ, целью которой не является полное излечение, и у которых уровень Hb снизился менее 100 г/л. ЭСП не следует назначать пациентам с анемией, связанной с миелосупрессивной ХТ, целью которой является полное излечение (например, рак молочной железы на ранней стадии, первая линия терапии лимфомы Ходжкина, рак яичка, рак легкого на ранней стадии). ЭСП не следует назначать пациентам с анемией, не связанной с миелосупрессивной ХТ. Недостаточный ответ на терапию ЭСП может быть связан в том числе с абсолютным или функциональным дефицитом железа. Поэтому, прежде чем предлагать ЭСП, необходимо провести обследование для выявления альтернативных причин анемии, помимо ХТ [11, 12].

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, терапию ЭСП следует начинать при Hb <100 (110) г/л при наличии клинических симптомов анемического синдрома у пациента. При лечении не следует стремиться к повышению концентрации Hb выше 110–120 г/л. Наиболее важное значение при оценке эффективности ЭСП следует уделять не достижению целевого уровня Hb, а поддержанию удовлетворительного качества жизни пациента. Если уровень Hb повышается чрезмерно быстро (более чем на 20 г/л в неделю) или если его концентрация  $\geq 120$  г/л, следует прекратить введение препарата. Далее при снижении Hb <100 (110) г/л, в зависимости от симптомов анемии, введение ЭСП возобновляется. Если доза 900 МЕ/кг не дает эффекта, дальнейшая терапия ЭСП нецелесообразна [5].

Американское общество клинической онкологии (ASCO) и Американское общество гематологии (ASH) заявляют, что эпоэтины альфа и бета, дарбэпоэтин и биоаналоги эпоэтина альфа эквивалентны с точки зрения эффективности и безопасности у взрослых пациентов с анемией, связанной с химиотерапией. Гайдлайном этих научных сообществ рекомендованы одобренные FDA начальные и скорректированные дозы ЭСП. Уровень Hb может быть повышен до минимальной концентрации, необходимой для предотвращения или уменьшения потребности в переливании эритроцитов, которая может варьировать в зависимости от состояния пациента. ЭСП следует прекратить у пациентов, у которых нет ответа в течение 6–8 недель (повышение Hb <10–20 г/л или отсутствие снижения потребности в гемотрансфузиях). Пациенты, которые не ответили на лечение ЭСП, должны быть повторно обследованы на наличие прогрессирования опухоли, дефицита железа или другой причины анемии [12].

Одобренная FDA и рекомендованная клиническими рекомендациями ASCO/ASH начальная доза эпоэтина альфа составляет 150 МЕ/кг три раза в неделю или 40000 МЕ один раз в неделю подкожно (п/к). Аналогичная начальная доза дарбэпоэтина составляет 2,25 мкг/кг ежедневно или 500 мкг каждые 3 недели п/к. Дальнейшая

Начальная доза и коррекция дозы	Эпоэтин альфа		Дарбэпоэтин альфа	
	Начальная доза * 150 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю	Начальная доза * 40000 МЕ подкожно 1 раз в неделю	Начальная доза * 2,25 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю	Начальная доза * 500 мкг подкожно каждые 3 недели
Увеличение дозы	Увеличьте дозу до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю, если повышение Hb <10 г/л и сохраняется Hb <100 г/л после 4 недель терапии	Увеличьте дозу до 60000 МЕ 1 раз в неделю, если повышение уровня Hb <10 г/л и сохраняется Hb <100 г/л после 4 недель терапии	Увеличьте дозу до 4,5 мкг/кг 1 раз в неделю, если повышение Hb <10 г/л и уровень Hb <100 г/л после 6 недель терапии	Неприменимо
Снижение дозы	Уменьшите дозу на 25%, когда уровень Hb достигает уровня, необходимого для предотвращения гемотрансфузии или если уровень Hb увеличивается >10 г/л за 2 недели		Уменьшите дозу на 40%, когда уровень Hb достигает уровня, необходимого для предотвращения гемотрансфузии или если уровень Hb увеличивается >10 г/л за 2 недели	
Удержание дозы (приостановка в лечении)	Если уровень Hb превышает уровень, необходимый для предотвращения гемотрансфузий; возобновить применение препарата в дозе на 25% ниже предыдущей дозы, когда уровень Hb приблизится к значению, при котором может потребоваться гемотрансфузия		Если уровень Hb превышает уровень, необходимый для предотвращения переливания крови; возобновить применение препарата в дозе на 40% ниже предыдущей дозы, когда уровень Hb приблизится к значению, при котором может потребоваться гемотрансфузия	
Отмена	После завершения курса ХТ или при отсутствии ответа через 8 недель терапии (на основании уровня Hb или продолжающейся потребности в гемотрансфузии)		После завершения курса ХТ или при отсутствии ответа через 8 недель терапии (на основании уровня Hb или продолжающейся потребности в гемотрансфузии)	

коррекция дозы ЭСП зависит от ответа на терапию (см. табл.). Альтернативные начальные дозы или схемы дозирования не показали существенной разницы эффективности в отношении исходов, включая переливание крови и реакцию Hb, хотя их можно рассматривать как более удобные. Повышение дозы должно осуществляться в соответствии с инструкцией, одобренной FDA [12].

В клинических исследованиях продемонстрировано, что лечение анемии у больных ЗНО, получающих химиотерапию, с использованием рекомбинантного человеческого ЭПО статистически значимо повышает уровень Hb и снижает потребность в гемотрансфузиях [13].

Voravud N. et al. провели оценку эффективности, безопасности и влияния на качество жизни эпоэтина альфа при лечении анемии у больных с ЗНО, получающих ХТ. В пилотном исследовании принял участие 41 пациент с немиелоидными ЗНО, пациенты получали химиотерапию не менее 8 недель и имели уровень Hb в пределах 90–110 г/л. Пациенты получали лечение эпоэтином альфа в начальной дозе 40 000 МЕ один раз в неделю подкожно. Если после четырех недель терапии уровень Hb не повышался более чем на 10 г/л, дозу эпоэтина альфа увеличивали до 60 000 МЕ в неделю. Терапия эпоэтином альфа продолжалась до 16 недель. Ответ на лечение (повышение Hb  $\geq$ 10 г/л) был получен у 76% пациентов, повышение уровня Hb до и после лечения было статистически значимо; также показано статистически значимое улучшение всех параметров качества жизни, первично связанных с раком или анемией, в том числе уровень энергии и способность к ежедневной активности. Результаты исследования показали, что применение эпоэтина альфа в дозе 40 000 МЕ/неделю с последующей коррекцией безопасно и эффективно для лечения анемии и статистически значимо улучшает качество жизни онкологических больных, получающих ХТ [14]. Эти данные согласуются с данными метаанализа, включившего 23 исследования с участием 5584 пациентов, в которых оценивались показатели качества жизни. Было показано статистически значимое преимущество ЭСП в сравнении с контрольной группой по влиянию на комбинацию параметров качества жизни, симптомов, связанных со слабостью и анемией [6]. Эффективность эпоэтина альфа у пациентов с немиелоидными ЗНО, получающими

химиотерапию, показана Gabrielove J. et al. в проспективном исследовании с участием 3012 больных. Эпоэтин альфа назначался в дозе 40 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю с возможностью повышения дозы до 60 000 МЕ 1 раз в неделю после четырех недель (в зависимости от гематологического ответа). Терапия эпоэтином альфа приводила к статистически значимому повышению уровня гемоглобина, снижению потребности в гемотрансфузиях и улучшению функционального статуса. Показана хорошая переносимость эпоэтина альфа при применении 1 раз в неделю, большинство нежелательных реакций было связано с основным заболеванием или получаемой химиотерапией [15].

Siegel J. et al. было проведено изучение применения ЭСП в стационарных и амбулаторных условиях на основе аудита больничных карт в 250 больницах. Исследование включало оценку назначения дарбэпоэтина альфа или эпоэтина альфа. Чаще всего ЭСП назначали гематологи и онкологи в амбулаторных условиях. Наиболее распространенными местами введения ЭСП были онкологические центры в поликлиниках (49%) и стационары (57%). В стационаре чаще применяли введение эпоэтина альфа три раза в неделю, амбулаторно ЭСП чаще всего назначали один раз в неделю. Существующие различные дозы и схемы ЭСП не выявили преимущества какой-либо из них [16].

Кроме гемотрансфузии и применения ЭСП для лечения анемии при ЗНО возможно использование препаратов железа. Заместительная терапия препаратами железа может использоваться для улучшения ответа Hb и уменьшения количества гемотрансфузии у пациентов, получающих ЭСП, как при наличии дефицита железа, так и без него. При этом рекомендуется контроль уровня железа, ОЖСС, насыщения трансферрина и уровня ферритина до начала лечения и периодически во время терапии. По данным метаанализа Mhaskar et al., комбинация ЭСП с препаратами железа повышает вероятность гематологического ответа (ОР 1,17, 95% ДИ). Пероральное введение железа обычно неэффективно, поскольку высокие уровни гепсидина противодействуют его кишечной абсорбции. Внутривенное железо более эффективно в лечении анемии, усиливает ответ на ЭПО и позволяет достигнуть эффекта более низкими дозами ЭПО [12, 17]. При этом в качестве

монотерапии препараты железа для коррекции анемии при ЗНО зачастую неэффективны вследствие неэффективного эритропоэза. [18]

Большое количество публикаций о применении ЭСП у онкологических пациентов говорит об актуальности данной проблемы для практического врача и научного сообщества. Так, одним из наиболее часто диагностируемых ЗНО у мужчин является рак простаты, характерным осложнением которого является метастазирование в кости, что приводит к нарушению функции костного мозга, анемии и тромбоцитопении [19]. Анемия и тромбоцитопения у пациентов с раком предстательной железы ассоциированы с более короткой продолжительностью жизни [20]. В настоящее время андрогендепривационная терапия (АДТ) является основой терапии распространенного рака простаты. Исследования показывают, что применение при раке предстательной железы гормональной терапии сопровождается развитием анемии в среднем через 6 месяцев лечения [21]. Анемия, вызванная АДТ, редко бывает тяжелой. Тяжелая анемия чаще встречается при длительной продолжительности комбинированной андрогенной блокады у пациентов с метастатическим раком предстательной железы с уменьшенным резервом костного мозга [22]. Проведенные исследования подтверждают эффективность терапии препаратами эритропоэтина анемии у пациентов с аденокарциномой предстательной железы, получающих комбинированную АДТ. Например, в пилотном исследовании Zaragoza J. A. et al. авторы пришли к выводу, что введение ЭСП в течение 12 недель (10000 ЕД п/к три раза в неделю) статистически значимо повышает уровень Hb у пациентов с аденокарциномой простаты [23, 24]. Однако для широкого применения описанной в данном пилотном исследовании тактики необходимы дальнейшие более крупные исследования лучшего дизайна. В настоящее время эпоэтин альфа, как и другие ЭСП, показан исключительно онкологическим пациентам, получающим химиотерапию.

ЭПО могут быть короткого или длительного действия [6]. Преимуществом ЭПО с коротким периодом полувыведения является большая возможность управления действием препарата за счет быстрого реагирования на изменения уровня Hb пациента, что облегчает достижение целевого Hb, позволяет лучше контролировать антианемический эффект и нежелательные явления [18, 25].

Одним из ЭСП короткого действия, доступным в различных дозировках, является препарат эпоэтина альфа с торговым наименованием Эральфон®, раствор для внутривенного и подкожного введения производства ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Препарат Эральфон® показан для лечения анемии у взрослых онкологических пациентов при солидных (немиелоидных) опухолях, злокачественной лимфоме или множественной миеломе, получающих химиотерапию. У данной группы пациентов препарат должен вводиться подкожно [26].

Отличием препарата Эральфон® является его доступность в уникальных дозировках: 12000 МЕ и 36000 МЕ [26], позволяющих осуществлять индивидуальный подбор начальной дозы эпоэтина альфа в соответствии с международными рекомендациями [12, 13] и на основании веса пациента: для пациента со средней массой

80 кг начальная доза эпоэтина альфа, рекомендованная международными [12, 13] и российскими [8] руководствами, составляет  $150 \text{ МЕ/кг} \times 80 \text{ кг} = 12000 \text{ МЕ}$  три раза в неделю подкожно. Альтернативным вариантом дозирования с учетом массы пациента является  $450 \text{ МЕ/кг} \times \text{один раз в неделю}$  [13]. Для пациента со средней массой 80 кг в этом случае начальная доза эпоэтина альфа:  $450 \text{ МЕ/кг} \times 80 = 36000 \text{ МЕ}$  один раз в неделю подкожно.

Эпоэтин альфа в начальной дозе 36000 МЕ один раз в неделю рекомендован Российским обществом клинической онкологии RUSSCO для терапии анемии при ЗНО [8].

Эральфон® 12000 МЕ и 36000 МЕ выпускается в том числе в форме преднаполненных шприцев с устройством защиты иглы, что облегчает его использование и при амбулаторном лечении; инъекции при этом могут проводиться пациентом самостоятельно.

В исследовании с участием 184 пациентов со злокачественными новообразованиями, получающими ХТ, при применении Эральфона® 12000 МЕ и 40000 МЕ целевой Hb был достигнут более чем у 75% пациентов обеих групп без статистически значимой разницы. Однако исследователи отметили большую управляемость подъема Hb и лучший контроль нежелательных явлений, а также экономическую выгоду применения Эральфона® 12000 МЕ [18].

## Заключение

Из приведенных в статье данных видно, что анемия – широко распространенное состояние у пациентов со злокачественными новообразованиями (от 22 до 89% пациентов с ЗНО могут иметь анемию) [1–3]. Анемия влияет на качество жизни больных и является независимым неблагоприятным прогностическим фактором [1, 4]. Клинические рекомендации Минздрава России «Анемия при злокачественных новообразованиях» [5], обновленное Руководство по клинической практике ASCO/ASH «Лечение анемии, ассоциированной с раком, препаратами, стимулирующими эритропоэз» [12], а также другие международные и российские руководства [8, 13] рекомендуют применение ЭСП у пациентов с анемией при ЗНО, получающих ХТ. Эффективность и приемлемый профиль безопасности ЭПО, в том числе эпоэтина альфа, у этих больных подтверждены клиническими исследованиями.

С учетом описанного международного опыта мы считаем важным и возможным продолжение лечения анемии при злокачественных новообразованиях у пациентов, получающих химиотерапию, препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Применение ЭПО с коротким периодом полувыведения позволяет повысить управляемость действием препарата в результате возможности более оперативно реагировать на изменение уровня Hb пациента, контролировать антианемический эффект и нежелательные явления [18, 25].

Препарат Эральфон® производства ЗАО «ФармФирма «Сотекс» является удобным в применении благодаря доступности в различных дозировках, в том числе в дозировках 12000 МЕ и 36000 МЕ, которые позволяют обеспечить индивидуальный режим дозирования препарата на основании рекомендаций международных и российских научных

сообществ, учитывая массу тела пациента (с учетом средней массы 75–85 кг). Наличие формы выпуска препарата Эральфон® – преднаполненные шприцы – позволяет использовать препарат по назначению врача в амбулаторных условиях (самостоятельно пациентом).

## Список литературы / References

- Muthanna FMS, Karuppannan M, Abdulrahman E, Ulfirakul S, Rasool BAH, Mohammed AH. Prevalence and Associated Factors of Anemia among Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: A Prospective Study. *Adv. Pharmacol. Pharm. Sci.* 2022 Apr 14; 2022: 7611733. DOI: 10.1155/2022/7611733
- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, Kosmidis P, Krzakowski M, Nortier J, Olmi P, Schneider M, Schrijvers D. 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 Oct; 40 (15): 2293–306. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.06.019
- Ludwig H, Müldür E, Endler G, Hübl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol.* 2013 Jul; 24 (7): 1886–1892. DOI: 10.1093/annonc/mdt118
- Сушинская Т. В., Ли Е. С., Стуков Н. И. Анемия в онкологии. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена.* 2021; 10 (1): 64–72. Sushinskaya TV, Li ES, Stukov NI. Anemia in oncology. *P. A. Herzen Journal of Oncology.* 2021; 10 (1): 64–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20211001164>
- Клинические рекомендации Минздрава РФ «Анемия при злокачественных новообразованиях» 2020–2021–2022 (20.01.2023) 19 с. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation «Anemia in malignant neoplasms» 2020–2021–2022 (20.01.2023) 19 с. (In Russ.).
- Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, Hyde C, Engert A, Bohlius J. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012 Dec 12; 12 (12): CD003407. DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub5
- Королева И. А. Анемия и тромбоцитопения, индуцированные противоопухолевой терапией / Практическая онкология. 2023; 24 (3): 228–236. DOI: 10.31917/2403228. Koroleva I.A. Anemia and thrombocytopenia induced by antitumor therapy. *Practical oncology.* 2023; 24 (3) 228–236. (In Russ.). DOI: 10.31917/2403228
- Орлова Р. В., Гладков О., Кузкова С., Копп М., Королева И., Ларионова В. В. и соавт. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. Практические рекомендации RUSSCO, ч. 2. Злокачественные опухоли. 2023; 13 (#3s2): 22–28. Orlova R.V., Gladkov O.A., Kutakova S.I., Kopp M.V., Koroleva I.A., Lariionova V.B. et al. Practical recommendations for the treatment of anemia in malignant neoplasms. *Practical recommendations of RUSSCO, Part 2. Malignant tumors.* 2023; 13 (#3s2): 22–28. (In Russ.).
- Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch. Intern Med.* 2008; 168 (21): 2377. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.21.2377>
- Ribeiro S, Garrido P, Fernandes J, Rocha S, Rocha-Pereira P, Costa E et al. Recombinant human erythropoietin-induced erythropoiesis regulates hepcidin expression over iron status in the rat. *Blood. Cells, Mol. Dis.* 2016 Jul; 59: 63–70. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.04.008
- Rodgers GM, Gilreath JA. The Role of Intravenous Iron in the Treatment of Anemia Associated with Cancer and Chemotherapy. *Acta Haematol.* 2019; 142 (1): 13–20. DOI: 10.1159/000496967
- Bohlius J, Bohlike K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Marino M et al. Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 2019 May 20; 37 (15): 1336–1351. DOI: 10.1200/JCO.18.02142

- Aapro M, Beguin Y. et al. ESMO Guidelines Committee. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1; 29 (Suppl 4): iv96–iv110. DOI: 10.1093/annonc/mdx758. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018 Oct 1; 29 (Suppl 4): iv271. PMID: 29471514.
- Voravud N, Sriarunpong V, Suwanrusme H. Antianemic effect of once weekly regimen of epoetin alfa 40,000 units in anemic cancer patients receiving chemotherapy. *J. Med. Assoc. Thai.* 2007 Jun; 90 (6): 1082–8. PMID: 17624200.
- Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J. Clin. Oncol.* 2001 Jun 1; 19 (11): 2875–82. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.11.2875. PMID: 11387360.
- Siegel J, Jorgenson J, Johnson PE, Brophy DF, Comstock T, Feng A, Audhya P. Use and prescribing patterns for erythropoiesis-stimulating agents in inpatient and outpatient hospital settings. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2008 Sep 15; 65 (18): 1711–9. DOI: 10.2146/ajhp070526
- Pagan A, Nai A, Silvestri L, Camaschella C. Hepcidin and Anemia: A Tight Relationship. *Front Physiol.* 2019 Oct 9; 10: 1294. DOI: 10.3389/fphys.2019.01294
- Владимирова Л. Ю., Абрамова Н. А., Льянова А. А., Старожакова А. Э., Попова И. Л., Теллякова М. А., Тихановская Н. М., Рядинская Л. А., Калабанова Е. А., Кabanov С. Н., Удаленкова И. А. Эпоэтин альфа в лечении анемии у пациентов со злокачественными солидными опухолями в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Медицинский совет.* 2022; 16 (9): 117–125. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-3-11>
- Vladimirova L. Yu., Abramova N. A., Lyanova A. A., Storozhakova A. E., Popova I. L., Teplyakova M. A., Tikhonovskaya N. M., Ryadinskaya L. A., Kalabanova E. A., Kabanov S. N., Udalenkova I. A. Epoetin alpha in the treatment of anemia in patients with malignant solid tumors in the process of antitumor drug therapy. *Medical advice.* 2022; 16 (9): 117–125. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-3-11>
- Nieder C, Haukklana E, Pawinski A, Dalhaug A. Anemia and thrombocytopenia in patients with prostate cancer and bone metastases. *BMC Cancer.* 2010 Jun 13; 10: 284. DOI: 10.1186/1471-2407-10-284
- da Silva MACN, Manhães VPR, Gasparotto Júnior L, Tsukumo DML, Lalli CA. Pancytopenia as an initial manifestation of prostate cancer: a case report. *J. Med. Case. Rep.* 2021 May 19; 15 (1): 247. DOI: 10.1186/s13256-021-02843-0
- Ornstein DK, Beiser JA, Andriole GL. Anaemia in men receiving combined finasteride and tamsulosin therapy for advanced prostate cancer. *BJU Int.* 1999 Jan; 83 (1): 43–6. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1999.00844.x
- Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, Johnson H, Tisman G. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br. J. Urol.* 1997 Jun; 79 (6): 933–41. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1997.00234.x
- Hua LX, Wu HF, Sui YG, Cheng SG, Xu ZQ, Zhang W. [Anemia in patients on combined androgen block therapy for prostate cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2003 Sep; 25 (5): 496–7. Chinese. PMID: 14575579.
- Queipo Zaragoza JA, Chicote Pérez F, Beltrán Meseguer JF, Borrell Palanca A, Giner Marco V, Esteve Claramunt J et al. Mejora de la anemia y calidad de vida de pacientes con cáncer de próstata mediante la administración de eritropoyetina humana recombinante [Improvement of anemia and quality of life of patients with prostate cancer by treatment with human recombinant erythropoietin]. *Arch. Esp. Urol.* 2004 Jan-Feb; 57 (1): 35–40. Spanish. PMID: 15112869.
- Ветчинникова О. Н. Современная стратегия эритропоэз-стимулирующей терапии при хронической болезни почек. *Клиническая нефрология.* 2016; 2: 65–70. Vetchinnikova O.N. Modern strategy of erythropoiesis-stimulating therapy in chronic kidney disease. *Clinical nephrology.* 2016; 2: 65–70. (In Russ.).
- Инструкция по медицинскому применению препарата Эральфон. РУ ЛП-008414 от 03.08.2022. ЛСР-008793/10 от 26.08.2010. Instructions for medical use of Eralfon. RU LP-008414 from 08/03/2022, LSR-008793/10 from 08/26/2010. (In Russ.).

Статья поступила / Received 07.03.24  
Получена после рецензирования / Revised 14.03.24  
Принята в печать / Accepted 15.03.24

## Сведения об авторах

**Печерских Андрей Александрович**, зав. терапевтическим отделением<sup>1</sup>, ассистент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета<sup>2</sup>. E-mail: PecherskikhAA@gmail.com

**Парфенова Татьяна Васильевна**, врач терапевтического отделения<sup>1</sup>. E-mail: parfenonya@gmail.com

**Пинчук Татьяна Витальевна**, доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета<sup>2</sup>. E-mail: doktor2000@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-7877-4407

**Орлова Наталья Васильевна**, д.м.н., проф., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета<sup>2</sup>. E-mail: vrach315@yandex.ru. SPIN-код: 8775-1299. ORCID: 0000-0002-4293-3285

**Карселадзе Наталья Джиншперовна**, к.м.н., врач-терапевт<sup>3</sup>. E-mail: karseladze@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8124-109X>

**Большаева Анастасия Олеговна**, студентка кафедры факультетской терапии педиатрического факультета<sup>2</sup>. E-mail: vrach315@yandex.ru

**Парфенова Ольга Анатольевна**, врач-гематолог<sup>4</sup>. E-mail: parfenonya@gmail.com ORCID: 0000-0003-4492-042

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> Медицинский центр аэропорта Московского авиационного узла, Московская область, Россия

<sup>4</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», Москва, Россия

Автор для переписки: Пинчук Татьяна Витальевна. E-mail: doktor2000@inbox.ru

## About authors

**Pecherskikh Andrey Al.**, head of Therapeutic Dept<sup>1</sup>, assistant at Faculty Therapy Dept of Faculty of Pediatrics<sup>2</sup>. E-mail: PecherskikhAA@gmail.com

**Parfenova Tatyana V.**, doctor of the therapeutic department<sup>1</sup>. E-mail: PecherskikhAA@gmail.com

**Pinchuk Tatyana V.**, Associate Professor of the Dept of Faculty Therapy of the Faculty of Pediatrics<sup>2</sup>. E-mail: doktor2000@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-7877-4407

**Orlova Natalia V.**, DM Sci (habil.), professor at Dept of faculty therapy<sup>2</sup>. E-mail: vrach315@yandex.ru. SPIN-code: 8775-1299. ORCID: 0000-0002-4293-3285

**Karseladze Natalia D.**, Ph.D., general practitioner<sup>3</sup>. E-mail: karseladze@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8124-109X>

**Bolshepaeva Anastasia O.**, student of the Dept of Faculty Therapy of the Pediatric faculty<sup>2</sup>. E-mail: vrach315@yandex.ru

**Parfenova Olga A.**, hematologist<sup>4</sup>. E-mail: parfenonya@gmail.com ORCID: 0000-0003-4492-042

<sup>1</sup> City Clinical Hospital No. 13 of the Moscow Dept of Health, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Medical Center of the Airport of the MOW, Moscow, Russia

<sup>4</sup> National Medical Research Center Obstetrics, Gynecology and Perinatology the name of Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

Corresponding author: Pinchuk Tatyana V. E-mail: doktor2000@inbox.ru

**For citation:** Pecherskikh A. A., Parfenova T. V., Pinchuk T. V., Orlova N. V., Karseladze N. D., Bolshepaeva A. O., Parfenova O. A. Modern approaches to the treatment of anemia of malignant neoplasms. *Medical alphabet.* 2024; (13): 21–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-13-21-26>

