

Анемия в онкологической практике. Эральфон – оптимальная возможность персонализации лекарственной терапии

С. Г. Багрова¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Анемия оказывает заметное негативное влияние на качество жизни онкологических больных и определяет прогноз заболевания. Необходимость лечения анемии определяется ее отрицательным влиянием на продолжительность жизни, поскольку гипоксия, вызванная анемией, может ассоциироваться с резистентностью к химиотерапии, лучевой терапии, вызывает стимуляцию генетических мутаций и неоангиогенеза в опухоли, что затрудняет контроль над ней. Методы коррекции анемии определяются клинической картиной и проводимым противоопухолевым лечением. Применение гемотрансфузий ограничено и сопряжено с рядом рисков. Эритропоэз-стимулирующие препараты позволяют снизить потребность в гемотрансфузиях. В статье описаны механизмы действия, показания и побочные эффекты препаратов рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО). Представлен анализ эффективности препаратов рЭПО при лечении анемии в онкологии на основании исторического опыта клинических исследований. Приведены рекомендации ведущих сообществ по применению препаратов рЭПО у различных категорий больных, отражен российский опыт применения эпоэтина альфа у пациентов, получающих химиотерапию. Использование эритропоэтинов четко в соответствии с показаниями позволяет значительно улучшить результаты лечения онкологических больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анемия, эритропоэтин, гемоглобин, эпоэтин альфа, эральфон, химиотерапия, выживаемость, качество жизни, тромбоземболические осложнения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anemia in oncological practice. Eralfon – the optimal opportunity for personalization of drug therapy

S. G. Bagrova¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

SUMMARY

Anemia has a noticeable negative impact on the quality of life of cancer patients and determines the prognosis of the disease. The need to treat anemia is determined by its negative impact on life expectancy, since hypoxia caused by anemia can be associated with resistance to chemotherapy, radiation therapy, causes stimulation of genetic mutations and neoangiogenesis in the tumor, which makes it difficult to control it. The methods of correction of anemia are determined by the clinical picture and the antitumor treatment being carried out. The use of blood transfusions is limited and involves a number of risks. Erythropoiesis-stimulating drugs can reduce the need for blood transfusions. The article describes the mechanisms of action, indications and side effects of recombinant erythropoietin (rEPO) drugs. The analysis of the effectiveness of rEPO drugs in the treatment of anemia in oncology based on the historical experience of clinical trials is presented. The recommendations of the leading communities on the use of rEPO drugs in various categories of patients are presented, and the Russian experience of using epoetin alpha in patients receiving chemotherapy is reflected. The use of erythropoietins clearly in accordance with the indications can significantly improve the results of treatment of cancer patients.

KEYWORDS: anemia, erythropoietin, hemoglobin, epoetin-alpha, eralfon, chemotherapy, survival, quality of life, thromboembolic complications.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Онкология – одна из тех областей медицины, где успех проводимого лечения зависит не только от правильно подобранного противоопухолевого лечения, но и от функционального состояния пациента, которому эта терапия назначена, а это обеспечивается адекватной сопроводительной терапией.

Одним из синдромов, значимо влияющих на функциональный статус пациента, является анемия. Анемия на разных этапах сопровождает лечение каждого онкологического больного. Причем она может являться как

симптомом самих злокачественных новообразований, так и осложнением противоопухолевого лечения (лекарственной и лучевой терапии) [1–3].

Среди онкологических больных с впервые установленным диагнозом анемия диагностируется практически у половины больных. Так, по данным G.-Kenar (2020), анемия наблюдалась у 49,7% пациентов с раком и у 11,9% здоровых лиц контрольной группы ($p < 0,001$). При этом в группе онкологических больных анемия чаще наблюдалась в подгруппе

с метастатическим процессом, чем в подгруппе с начальными стадиями (59,7 и 55,3 % соответственно, $p < 0,05$) [3–4]. Существуют литературные данные, объясняющие эти различия: у больных с опухолями чаще наблюдается дефицит фолиевой кислоты и витамина B12 (6,5 и 0,9 % ($p < 0,001$); 39,3 и 18,9 % ($p < 0,05$) соответственно), а также ниже процент сывороточного железа и трансферрина, т.е. важных «участников» процесса гемопоэза. Наиболее подвержены снижению гемоглобина пациенты с опухолями ЖКТ, раком яичников, легкого, лимфомами, при этом около 12 % пациентов имеют глубокую анемию. Также известно, что лечение по поводу анемии получают не более 38,9 % из них [1, 3, 5–7].

Клиническая картина, характерная для анемии – быстрая утомляемость, бледность кожных покровов и слизистых оболочек, учащенное сердцебиение, одышка при незначительных физических нагрузках и в покое, головокружение, ощущение шума в ушах, чувство слабости, снижение умственной и физической активности – в онкологической практике может быть скрыта за симптомами самого заболевания, особенно при распространенном процессе. В любом случае многообразные симптомы анемии приводят к депрессии, потере трудоспособности, дезадаптации в бытовой и социальной жизни. С медицинской точки зрения значение анемии для онкологического пациента заключается не только в негативном влиянии на качество жизни, но и в ее значимом влиянии на течение опухолевого процесса и эффективность противоопухолевого лечения [1, 7].

Физиологически важным регулятором эритропоэза является гипоксия любого генеза. Перитубулярные клетки, локализующиеся в интерстициальных пространствах коркового вещества почек, в ответ на гипоксию начинают секретировать белок эритропоэтин, что ведет к ускорению пролиферации эритроидных предшественников в костном мозге. Рост числа ретикулоцитов, их трансформация в эритроциты постепенно восстанавливают адекватное количество переносчиков кислорода [4–6, 8].

В этой связи нельзя не упомянуть работы Уильяма Кейлина и Питера Рэтклиффа, которые помогли обнаружить генетический механизм реакции организма на гипоксию. Они доказали, что механизм, позволяющий клеткам чувствовать недостаток кислорода, работает практически во всех тканях, а не только в почках, где вырабатывается эритропоэтин. Клетки ощущают дефицит кислорода и адаптируются к нему путем влияния на участки ДНК, отвечающие за производство эритропоэтина. Грегг Семенца из США продолжил исследования и открыл белковый комплекс, который так и назвал – HIF-1 («фактор, индуцируемый гипоксией»). Он связывается с ДНК посредством активации гидроксилаз и продукции мРНК и может тормозить или стимулировать выработку эритропоэтина. За эти открытия в изучении гипоксии ученые получили Нобелевскую премию в области физиологии и медицины в 2019 году. Их исследования заложили основу для создания инновационных лекарств от рака, инфаркта, инсульта, нейродегенеративных заболеваний и старения.

Не так давно было доказано, что анемия оказывает влияние на рост опухоли и ее способность к метастазированию. Если гипоксия продолжается длительное время, организм

Круг взаимообусловленных патологических процессов с участием анемии



реагирует на кислородное голодание строительством новых кровеносных сосудов и активным производством эритроцитов. Однако ровно тот же механизм включается и при быстром росте новой ткани – например, агрессивной раковой опухоли. Постепенно развивающаяся гипоксия способствует увеличению продукции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), неоангиогенезу в опухоли, что потенцирует ее рост. Клетки, находящиеся в состоянии кислородного голодания, видоизменяются, включают новые механизмы приспособления, что ведет к нестабильности генома и ингибированию апоптоза. Таким образом, формируется порочный круг взаимозависимых процессов, каждый из которых может быть как первичным, так и конечным в механизме взаимовлияния опухоли и организма. Итогом является прогрессия опухоли, индуцируемая гипоксией. Если отключить этот механизм, обеспечив высокую оксигенацию опухоли, этот рост можно замедлить или даже остановить [1, 2, 8–10]. Таким образом, борьба с анемией может не только повысить качество жизни пациента, но и обеспечить активацию противоопухолевых механизмов, связанных с повышением оксигенации.

Гипоксия вследствие анемии снижает эффективность химиотерапии (ХТ), усложняя проникновение препаратов в опухолевые клетки за счет уменьшения их оксигенации. Плюс ко всему при развитии анемии появляется необходимость смещения сроков лекарственной терапии, редукции доз цитостатиков, а снижение дозоинтенсивности напрямую влияет на показатели выживаемости. Поэтому раннее реагирование на снижение уровня гемоглобина и его коррекция – важный подход, позволяющий врачу добиться лучших результатов в лечении онкологического больного.

Основным клинико-лабораторным тестом для выявления анемии является клинический анализ крови, в котором оценивают уровень гемоглобина и гематокрит. Согласно уровню гемоглобина различают анемию умеренной и глубокой степени выраженности. От этого в большинстве случаев зависит лечебная тактика [1, 2, 11–14].

При значительном снижении уровня гемоглобина – ниже 70 г/л – самым быстрым и эффективным методом коррекции анемии является гемотрансфузия. Переливание донорских эритроцитов обеспечивает поддержание адекватной кислородно-транспортной функции крови. В России трансфузии донорских эритроцитов регламентированы приказами Минздрава РФ № 1134н от 20.10.2020, № 1170н от 28.10.2020 и постановлением Правительства РФ № 797 от 22.06.2019. Показанием к переливанию эритроцитов при острой анемии вследствие массивной кровопотери является потеря 25–30 % объема циркулирующей крови,

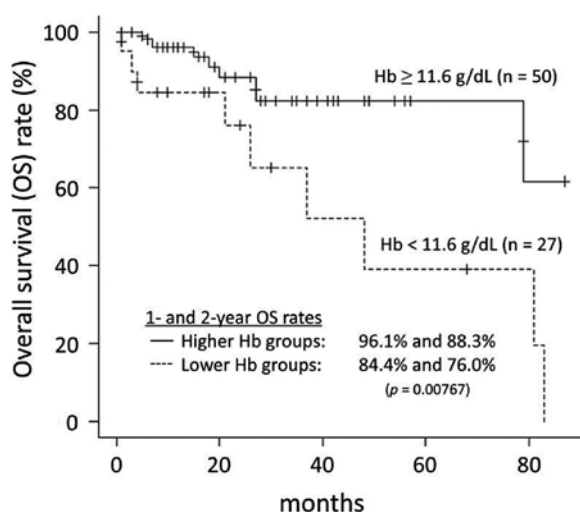


Рисунок 1. Общая выживаемость в зависимости от уровня гемоглобина

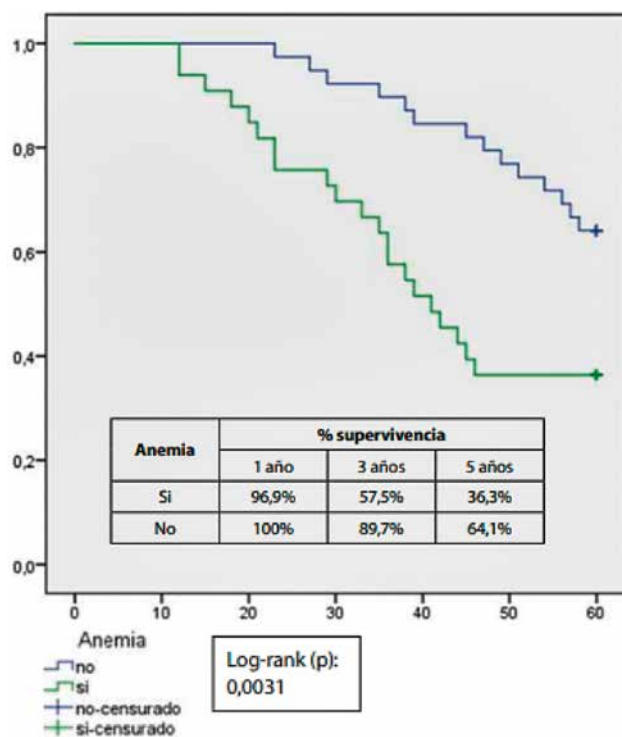


Рисунок 2. Выживаемость в зависимости от наличия или отсутствия анемии

сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70–80 г/л и гематокрита ниже 25 %, а также возникновением циркуляторных нарушений. При хронических анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей анемию, и гемотрансфузии назначаются только для коррекции клинически значимых симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения Hb и не поддающихся патогенетической терапии.

Однако эффективность гемотрансфузии носит временный характер и не всегда обеспечивает стойкое повышение уровня гемоглобина. К тому же проведение гемотрансфузий сопряжено с рисками осложнений, а именно: бактериального и вирусного инфицирования, инфузионных аллергических реакций вплоть до анафилаксии, аллоиммунизации и гемолиза и др., которые, несмотря на современные

технологии заготовки, контроля и хранения компонентов крови, наблюдаются с частотой до 1–2 % случаев. Существуют мнения относительно риска подавления иммунной системы реципиента (особенно на ранних стадиях заболевания) вследствие иммуномодулирующего действия переливаемых компонентов крови, что может ослабить контроль за развитием опухоли. Кроме того, этот метод является самым дорогостоящим из всех методов коррекции анемии и может быть ограниченно доступным. Поэтому основная стратегия коррекции анемии в онкологической практике заключается в необходимости профилактики глубокой анемии, что обеспечивается прогнозированием развития этого состояния и ранним назначением лекарственной коррекции уже при самых начальных явлениях анемии [1, 2, 12, 14–18].

Большинством врачей уровень гемоглобина около 90–110 г/л не воспринимается как значимая проблема, это считается незначительным снижением, и таким пациентам не назначается никакой гемостимулирующей терапии. Медленно развивающаяся анемия у молодых пациентов с хорошими компенсаторными резервами может долго не проявляться, вплоть до значительного снижения уровня гемоглобина. А между тем даже легкая анемия может вносить свой вклад в развитие, например, сердечной недостаточности за счет миокардиодистрофии или в невозможность противостоять инфекционным осложнениям в период миелосупрессии после химиотерапии [1, 19].

Важно, что анемия является одним из факторов прогноза выживаемости. Так, в работе Hidekazu Tanaka [20] проведена оценка общей выживаемости в двух группах пациентов с НМРЛ, получавших стереотаксическую ЛТ. Показатели одногодичной и двухлетней ОВ у больных с уровнем Hb менее 11,6 г/дл составили 84,4 и 76 %, тогда как в группе больных без анемии (Hb более 11,6 г/дл) 96,1 и 88,3 % соответственно (рис. 1).

Наблюдательное исследование из Перу ставило своей целью оценку пятилетней выживаемости у онкологических пациентов как гемобластомами, так и солидными опухолями (72,9 %) разных стадий и различных лечебных подходов [21]. На момент постановки диагноза анемия присутствовала у 45,8 % больных, однако тот или иной вид лечения анемии получили 30,3 % пациентов. Достоверно более высокая смертность отмечена у пациентов с анемией, из них – у больных с гемобластомами, при солидных опухолях – с IV стадией заболевания и старшего возраста (более 70 лет). Пятилетняя выживаемость больных с анемией составила 36,3 %, без анемии – 64,1 % (рис. 2).

Немаловажное значение анемия и связанная с ней гипоксия имеют и в лечении больных ранними стадиями, поскольку, как оказалось, являются одними из факторов прогноза заболевания. Так, Wenjie Zhu и Binghe Xu в своей работе оценили патоморфоз, а также безрецидивную и общую выживаемость 655 больных с ранними стадиями рака молочной железы, получавших неoadъювантную ХТ [22].

В группе пациентов с исходной анемией (Hb < 12 г/дл) уровень достижения полного патоморфологического регресса был на 6,3 % ниже, чем у больных без анемии,

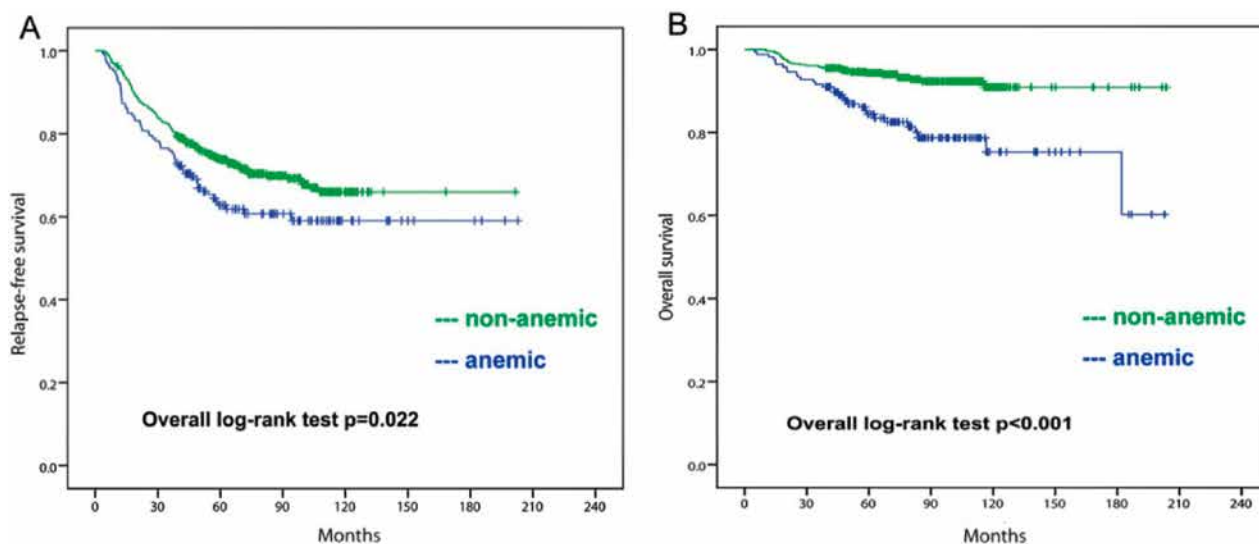


Рисунок 3. ВБП и ОВ пациенток с РМЖ в зависимости от наличия/отсутствия анемии

а частота прогрессирования на 8,5 % выше, чем в контрольной группе (37,3 % по сравнению с 28,8 %). Разница в показателях выживаемости стала очевидной уже в первые годы после проведенного лечения (рис. 3).

Имеются публикации о повышенном риске прогрессирования после хирургического лечения у пациентов с предоперационной анемией, включая рецидивирование рака мочевого пузыря после цистэктомий, а также более раннего прогрессирования после операций по поводу опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны [23, 24].

Таким образом, важность этой проблемы для пациентов онкологического профиля несомненна. Коррекция анемии должна быть осознанным действием и одной из составляющих комплексного лечения. Часто требуется междисциплинарный подход, направленный на выявление и лечение основной причины (когда это возможно) и на восстановление уровня Hb. Устранение источника хронической кровопотери при опухолях ЖКТ или мочеполовой сферы, как правило, решается хирургическим путем, реже применяется лучевая терапия. Функциональный дефицит железа корректируется приемом препаратов железа внутрь либо их парентеральным введением. По показаниям могут назначаться препараты фолиевой кислоты и витамина B12 [2, 13–17].

Однако одной из наиболее значимых причин развития анемии у онкологического больного является снижение продукции эритропоэтина. Соответственно, патогенетическим подходом к коррекции анемии при проведении химиотерапии является применение эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) [1, 11, 18, 25, 26].

Нарушать продукцию эритропоэтина могут продукты распада или биологически активные вещества, выделяемые опухолью, а также повреждение почек опухолью либо лекарственными препаратами, используемыми при лечении опухолевых заболеваний. Причем торможение продукции эритропоэтина не является следствием нефротоксичности цитотоксических препаратов, а связано с ингибированием ими синтеза РНК. Этим объясняется развитие анемии при применении таргетных препаратов (ингибиторов

протеасом, ингибиторов тирозинкиназы и т.д.), а также изолированные нефропатия или анемия при применении платиновых производных [1, 4–6, 27, 28]. Очевидно, что недостаток выработки эритропоэтина существенно снижает возможности кроветворения.

Возможность восполнения недостаточного количества эндогенного эритропоэтина явилась целью биоинженеров второй половины XX века. И эта задача была решена. С конца 80-х гг. XX в. в клиническую практику вошло использование рекомбинантных эритропоэтинов альфа и бета (рЭПО), идентичных человеческому эритропоэтину. Основной механизм действия препаратов рЭПО заключается в ускорении и усилении перехода стволовых клеток в эритробласты, увеличении числа митозов клеток эритроидного ряда, стимуляции эритроидного роста с ускорением пролиферации и дифференцировки клеток эритрона, что приводит к повышенному выходу эритроцитов в кровотоки [6, 11, 15, 29].

В экспериментальных моделях показано, что ЭПО не стимулировал пролиферацию клеток опухоли молочной железы линий MCF-7 или MDA-MB 231 или лейкозных клеток F-MEL. Также ЭПО не повлиял на антипролиферативные и/или цитотоксические эффекты адриамицина, таксола и тамоксифена в клетках опухоли молочной железы (или цитарабина и даунорубина в клетках F-MEL) и не смог предотвратить апоптоз, вызванный таксомом и адриамицином в клетках MCF-7. Кроме того, ЭПО стимулировал активацию внеклеточной сигнал-регулируемой киназы, p38 и c-Jun-NH(2)-киназы в клетках MCF-7, но не активировал Akt или сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции 5 (STAT5). ЭПО не смог активировать ни один из этих сигнальных путей в клетках MDA-MB 231. Цитарабин и даунорубин мешали передаче сигнала ЭПО в клетках F-MEL. Эти лабораторные результаты показали, что ЭПО не оказывают противодействия противораковым химиотерапевтическим препаратам [30].

В процессе разработки появились неожиданные экспериментальные данные о дополнительной пользе рЭПО: оказалось, они не только ускоряют эритропоэз,

но и подавляют выработку провоспалительных цитокинов, что защищает нормальные клетки от апоптоза, тем самым способствует заживлению ран. Эритропоэтин в некоторой степени оказывает воздействие на мегакариопоэз, увеличивая синтез ДНК и активируя ацетилхолинэстеразу в мегакариocyтах – предшественниках тромбоцитов. В эксперименте на крысах было доказано, что ЭПО обладает нейтропротективным свойством, уменьшая площадь поражения мозга при ишемии на 50–75%. Он обладает также кардиопротективным действием за счет увеличения оксигенации кардиомиоцитов, что ведет к улучшению перфузии миокарда и, как следствие, уменьшению площади ишемии и повреждения миокарда. При введении рЭПО отмечено подавление TNF- α , который индуцирует эндотелин-1, в результате чего увеличивается общая антиоксидантная активность клеток [1, 8, 9, 25]. Перечисленные эффекты дали полное основание применять препараты рЭПО для коррекции анемического синдрома при злокачественных новообразованиях.

В 1989 г. эпоэтин альфа был одобрен для лечения анемии, вызванной почечной недостаточностью. В 1993 г. эпоэтин альфа был одобрен по показанию «лечение анемии, обусловленной применением химиотерапии», и рекомбинантные человеческие эритропоэтины стали активно применять у онкологических и онкогематологических больных для коррекции анемии [11, 15, 17, 25, 29].

Впоследствии научные разработки привели к созданию эритропоэтинов пролонгированного действия за счет «утяжеления» молекулы эритропоэтина – белка, состоящего из последовательности 165 аминокислот – молекулами сиаловой кислоты. Так был получен дарбэпоэтин альфа, вводить который можно 1 раз в 3 недели [32].

В настоящее время фармацевтический рынок представлен препаратами эпоэтина альфа (Эральфон, Эпрекс, Эпокомб, Аэприн, Бинокрит, Эпокрин), эпоэтина бета (Рекормон, Эритрогим, Веро-Эпоэтин, Эпостим), эпоэтина тета (Эпоратио) и дарбэпоэтина (Аранесп, Дарбэгим). Все эти лекарственные формы применяются в онкологической практике [33]. Основное показание: лечение анемии, ассоциированной с проведением химиотерапии у больных с солидными опухолями, множественной миеломой, злокачественными лимфомами. Однако путь в онкологию ЭСП не был гладким. И только благодаря многоступенчатому анализу, накоплению убедительных фактов медицинское сообщество смогло сформировать критерии, определяющие место этой группы препаратов в онкологии, доказать их эффективность и безопасность. Положительный эффект от их применения был поистине революционным. Коррекция анемии позволила существенно сократить потребность в гемотрансфузиях, улучшить общее состояние пациентов и переносимость химиотерапии.

Воодушевившись полученными результатами, некоторые исследователи начали использовать рЭПО «на перспективу», без четко определенных показаний, в том числе у пациентов без явных клинических проявлений анемии, с исходным уровнем гемоглобина 12 г/дл и более – с целью улучшения качества жизни онкологических больных разных стадий на разных этапах лечения

вне зависимости от получения ими химио- или лучевой терапии. Эта стратегия оказалась неоправданной и привела к некоторому ухудшению общих результатов лечения [34–37, 39].

Так, в исследовании BEST [38], в котором эпоэтин- α применяли для профилактики анемии у получающих ХТ пациенток с диссеминированным раком молочной железы без анемии (то есть не по показаниям), получено снижение одногодичной выживаемости (70 % против 76 %; ОР 1,37; $p=0,01$). В двух других исследованиях, EPO-CAN 20 и AMGEN 20010103, эритропоэтины применялись для лечения анемии у онкологических больных, не получавших специфическую противоопухолевую терапию, и результаты также оказались негативными: медиана продолжительности жизни оказалась достоверно ниже у больных, получавших эпоэтин- α в сравнении с плацебо (63 против 129 дней; отношение рисков 1,84; $p=0,04$), отмечено также повышение летальности в группе больных, получавших дарбэпоэтин при отсутствии снижения числа гемотрансфузий в сравнении с плацебо [40]. Столь неожиданные выводы вызвали широкую дискуссию в научных кругах и стимулировали в конце 2000-х годов организацию больших метаанализов по изучению ЭСП в онкологии.

Консультативный комитет по онкологическим препаратам ODAC (ODAC = Oncologic Drugs Advisory Committee) и Cochrane group совместно с тремя производителями препаратов рЭПО на тот период – компаниями Amgen, Johnson & Johnson and Hoffman-La Roche – инициировал и провел независимый статистический анализ общей выживаемости больных в течение максимально доступного периода наблюдения. Опубликованный в 2009 г. метаанализ 53 международных рандомизированных исследований объединил 13933 больных с опухолевыми заболеваниями [34]. Оценивали эффективность эпоэтина- α , эпоэтина- β и дарбэпоэтина- α и общую выживаемость больных, как получающих, так и не получающих ХТ. Относительный риск смерти, который ассоциировался с использованием ЭСП, составил 1,17 ($p=0,003$). Также у больных из групп ЭСП была ниже общая выживаемость (отношение риска – 1,06; $p=0,046$). Использование рЭПО у больных с метастатическими солидными опухолями в финальных стадиях заболевания, но не получавших ни ХТ, ни лучевой терапии, может увеличить относительный риск смерти. Важно отметить, что при использовании ЭСП строго по показаниям – анемия, индуцированная химиотерапией – выгода превышает потенциальный риск [36].

Эти исследования, показавшие негативные результаты применения ЭПО у пациентов без анемии (при уровне гемоглобина выше 12 г/дл) либо у пациентов, не получавших специфического противоопухолевого лечения, еще раз доказывают важность основного показания к назначению рЭПО, а именно «лечение анемии на фоне ХТ или ХЛТ».

С тех пор безопасность применения ЭСП у онкологических и онкогематологических больных с точки зрения общей и безрецидивной выживаемости продолжает активно изучаться. Результатом этой многолетней работы стало, во-первых, доказательство безопасности ЭСП и отсутствия негативного статистически значимого

влияния ЭСП на прогрессирование заболевания у пациентов с ЗНО, получающих химиотерапию, при уровне Нб <100 г/л и 100–120 г/л, во-вторых, актуализация показаний к применению ЭПО у онкологических больных.

Так, в крупном метаанализе Glaspy J. (2010), объединяющем 60 рандомизированных контролируемых исследований (47 исследований химиотерапии, 9 исследований ХЛТ и 4 исследования только лучевой терапии), ЭПО статистически значимо не повлияли на смертность и прогрессирование заболевания (рис. 4) [43].

Рандомизированное клиническое исследование Моебус V. (2010) ставило своей целью оценку ВБП у больных раком молочной железы II–IIIА стадий высокого риска, получивших 2 режима адъювантной ХТ: стандартный – 612 пациенток (4 цикла эпирубицин 90 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 3 недели, далее – 4 цикла паклитаксел 175 мг/м²/3 нед.) и дозо-интенсивный – 643 больных с введением цитостатиков каждые 2 недели (3 цикла эпирубицин 150 мг/м² + 3 цикла паклитаксел 225 мг/м² + 3 цикла циклофосфамид 2500 мг/м²). Во втором экспериментальном рукаве всем пациентам назначался филграстим с 3-го по 10-й день каждого цикла, а части больных – Эпозтин альфа 150 МЕ/кг 3 раза в неделю строго по показаниям. Подгрупповой анализ не показал различий в бессобытийной и общей выживаемости больных, получавших и не получавших ЭПО [44].

Hershman D. L. и соавт. (2009) опубликовали ретроспективный анализ результатов реальной клинической практики по применению ЭПО у онкологических пациентов [45]. Исследуемая популяция – пациенты 65 лет и старше, у которых был диагностирован рак толстой кишки, немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы или диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома. Среди 56210 пациентов, получавших химиотерапию с 1991 по 2002 г., 15346 (27%) получили ЭПО. Доля пациентов, получавших эритропоэз-стимулирующие агенты, увеличилась с 4,8% в 1991 г. до 45,9% в 2002 г. (p<0,01). Использование препаратов было ассоциировано с более поздними стадиями или рецидивом,

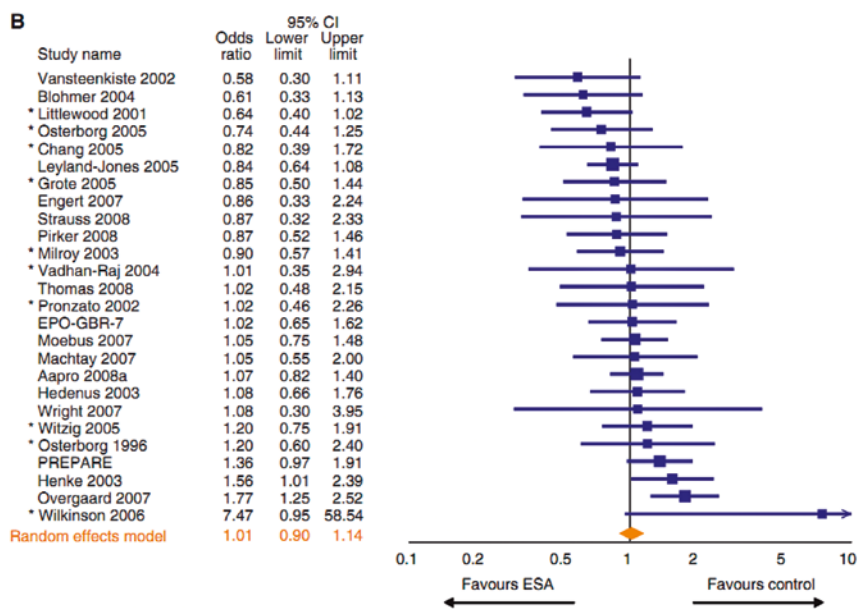


Рисунок 4. Соотношение рисков прогрессирования заболевания при назначении ЭСА

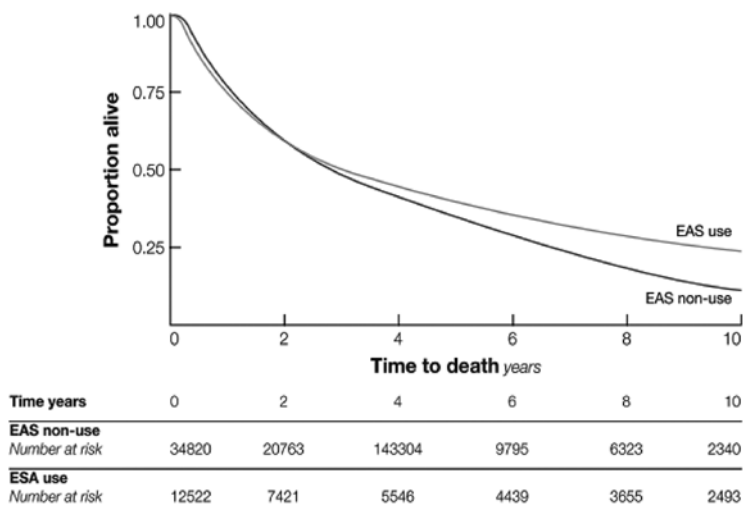
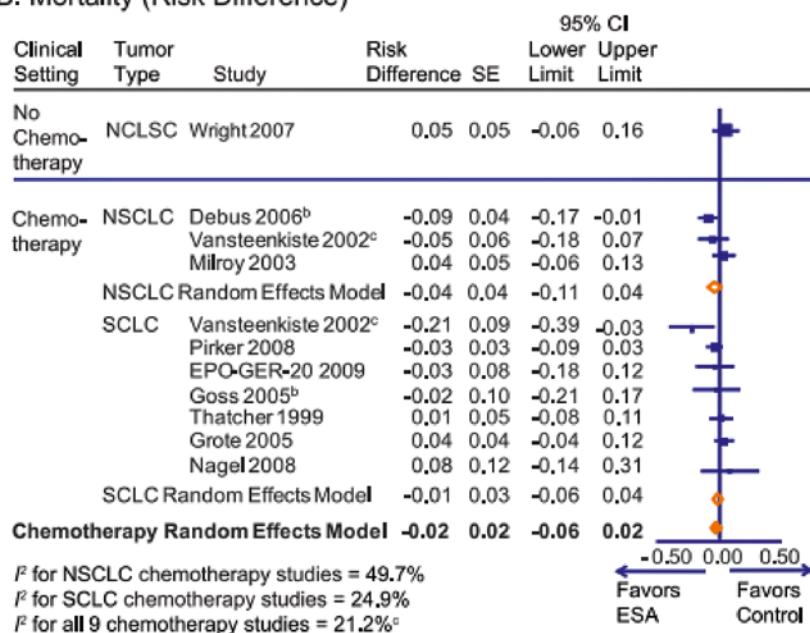


Рисунок 5. Выживаемость пациентов при использовании ЭСП

молодым возрастом, сопутствующими заболеваниями, получением лучевой терапии, женским полом. Авторы отмечают, что использование ЭСП быстро возросло после его одобрения в 1991 г., но частота переливания крови в период с 1991 по 2002 г. оставалась на постоянном уровне – 22%. Общая выживаемость на первом этапе была одинаковой в обеих группах, однако в долгосрочном периоде показано преимущество в группе ЭПО (рис. 5). Использование средств, стимулирующих эритропоэз, было связано с некоторым повышенным риском венозной тромбоэмболии, но не смертности. Таким образом, применение ЭПО увеличило долгосрочные показатели общей выживаемости.

Заслуживают внимания результаты крупного метаанализа девяти исследований ЭПО у 2342 пациентов мелкоклеточным и немелкоклеточным раком легкого, получавших химиотерапию, который был опубликован в 2012 г. Vansteenkiste J., Glaspy J. и др. [46]. В группе ЭПО отмечена тенденция к снижению риска смерти и прогрессирования заболевания: по показателю смертности отношение рисков (OR) для ЭПО составило 0,87 (95% ДИ: 0,69–1,09) для смертности; общая разница риска случайных эффектов (95% ДИ) для смертности составила -0,02 (-0,06, 0,02), а риск прогрессирования заболевания в пяти исследованиях химиотерапии, включавших данные о прогрессировании, составил 0,84 (0,65–1,09) (рис. 6).

B. Mortality (Risk Difference)



C. Disease Progression

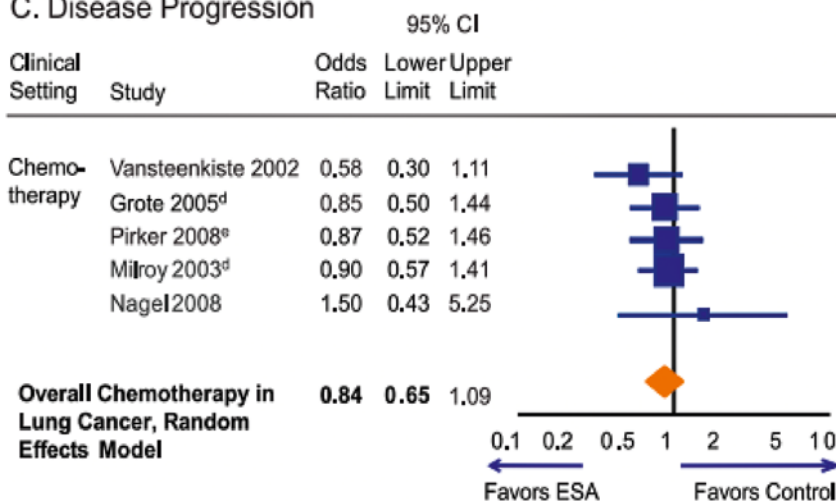


Рисунок 6. Соотношение рисков смерти и прогрессирования болезни у пациентов НМРЛ и МРЛ при использовании ЭПО

Таким образом, проведенные широкомасштабные экспериментальные и клинические исследования подтвердили безопасность применения ЭПО у пациентов онкологического профиля, что позволило сделать экспертам Европейского научного общества медицинской онкологии соответствующее заключение и рекомендовать назначение препаратов в соответствии с показаниями.

Согласно Европейским руководствам [16, 18] портрет пациента, нуждающегося в назначении ЭПО, сегодня четко определен (с наивысшими уровнями доказательности) и включает:

- пациентов с симптомами анемии, которые получают ХТ [I, A] или комбинированную ХЛТ [II, B] и имеют уровень Hb < 10 г/дл;
- всех пациентов с бессимптомной анемией, которые получают ХТ и имеют уровень Hb < 8 г/дл.

Лечение ЭПО не рекомендуется пациентам, которые не получают ХТ [I, A].

Россия также широко включилась в клинические испытания по применению эритропоэтинов в онкологии, и отечественные ученые подтвердили полученные данные. На сегодняшний день препараты, стимулирующие эритропоэз, остаются основой лечения хронической анемии, но должны применяться

только у больных злокачественными новообразованиями, получающих цитостатическую терапию. При этом во всех рекомендациях отмечено, что отбор пациентов для лечения ЭСП должен проводиться тщательным образом. Перед назначением ЭСП у пациента необходимо устранить другие причины анемии, такие как дефицит железа, кровопотеря, нарушения питания или гемолиз [2, 13–16, 18, 47].

Итак, польза рЭПО для онкологических пациентов, имеющих анемию, индуцированную химиотерапией, доказана. О чем еще необходимо помнить, принимая решение рекомендовать пациенту эритропоэтины?

В первую очередь речь идет о риске венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Клиника вариабельна: от локализованных тромбозов периферических вен до серьезных угрожающих жизни ситуаций, таких как тромбоз легочной артерии и инфаркты миокарда, инсульты. Частота таких серьезных осложнений низка, однако именно они могут стать основной причиной снижения выживаемости пациентов, получавших ЭСП.

В 5 метаанализах ODAC сообщалось о повышении относительного риска ТЭО с 48 до 69% при назначении рЭПО. Абсолютный риск составил 7,5% при лечении рЭПО по сравнению с группой контроля 4,9% [48, 49]. Риск тромбозов и тромбоэмболических осложнений зависит от уровня гемоглобина: при уровне гемоглобина 130 г/л относительный риск ТЭО составлял 0,7; при 130–140 г/л – 1,7; при 150 г/л – 1,92. Ранние исследования с рЭПО показали, что уровень гематокрита, равный $42 \pm 3\%$, повышает тромботический потенциал. Также имеет значение скорость повышения гематокрита на фоне терапии: критичным является его резкий рост.

Другой фактор, который может оказывать влияние на риск ТЭО, – это большая опухолевая масса. В исследованиях с «ранним» началом терапии рЭПО у больных, которые не получали противоопухолевого лечения, частота ВТЭО была больше почти в 4 раза по сравнению с «поздним» назначением. В связи с этим назначение ЭСП не показано больным, не получающим специфического лечения, также

в ряде случаев нецелесообразно назначать рЭПО сразу вместе с началом ХТ. Необходимо дождаться даже незначительной редукции опухолевой массы, а позднее присоединять терапию рЭПО [1, 33].

Перед тем как рекомендовать пациенту рЭПО, следует убедиться, что анемия является химиоиндуцированной, то есть уровень гемоглобина снижается или остается низким именно на фоне проводимой ХТ, что и является показанием для назначения ЭПО. Анемия для пациентов с исходно высоким риском ТЭО (с наличием ожирения, тромбоцитоза, имеющих неблагоприятный наследственный анамнез в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, с длительным приемом гормональных препаратов, больные с вынужденной иммобилизацией, наличием катетера центральных сосудов) должна быть клинически значимой. К этой категории пациентов необходимо отнести особенно настороженно [50]. Часто тщательный сбор анамнеза помогает выявить факторы риска и противопоказания для терапии рЭПО. В любом случае пациент должен быть проинформирован о возможных осложнениях.

На сегодняшний день фармацевтический рынок предоставляет большой выбор препаратов рекомбинантных эритропоэтинов для коррекции химиоиндуцированной анемии. Как сделать оптимальный выбор?

Различие препаратов, стимулирующих эритропоэз, определяется периодом полувыведения ($T_{1/2}$), что влияет на частоту их назначения. Например, при подкожном введении эпоэтина альфа $T_{1/2}$ составляет 24 часа, эпоэтина бета – 28 часов, эпоэтина тета – 29 часов, дарбэпоэтина альфа – 73 часа, метоксиполиэтиленгликоля – эпоэтина бета – 139 часов, что позволяет использовать препараты в разных режимах: от трех инъекций в неделю до одной в 1–4 недели [33]. В онкологической практике рЭПО применяются в виде подкожных инъекций.

Рекомендованная доза эпоэтина альфа для взрослого пациента составляет 150 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю. Альтернативный режим – 40000 МЕ 1 раз в неделю [13–15].

Таблица 1
Рекомендуемые дозы эритропоэз-стимулирующих препаратов и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию

Параметры	Эпоэтин альфа ¹	Эпоэтин бета ¹	Эпоэтин тета ¹	Дарбэпоэтин альфа ¹
Начальная доза	150 МЕ/кг × 3 раза в нед. 12 000 МЕ × 3 раза в нед. 36 000 МЕ × 1 раз в нед. 40 000 МЕ × 1 раз в нед.	30 000 МЕ × 1 раз в нед.	20 000 МЕ × 1 раз в нед.	2,25 мкг/кг × 1 раз в нед. 500 мкг × 1 раз в нед.
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина ²	25–50% дозы			
Остановка в лечении	При Hb > 130 г/л следует приостановить введение препарата до снижения Hb до уровня < 120 г/л			
Отмена препарата	Окончание ХТ или отсутствие эффекта после 8 нед. лечения (сохраняется потребность в гемотранфузиях)			

Примечание: 1 – все эритропоэтины вводятся п/к; 2 – достижение уровня Hb 120 г/л или увеличение уровня Hb более чем на 20 г/л за 2 недели.

Таблица 2
Рекомендуемые дозы эритропоэз-стимулирующих препаратов и принципы их коррекции у взрослых онкологических пациентов, получающих химиотерапию. КР «Анемия при злокачественных новообразованиях-2024»

Параметры	Эпоэтин альфа**1	Эпоэтин бета**1	Эпоэтин тета ¹	Дарбэпоэтин альфа**1
Начальная доза	150 МЕ / кг × 3 раза в нед. #12 000 МЕ × 3 раза в нед. [10] 40 000 МЕ × 1 раз в нед. [10]	30 000 МЕ × 1 раз в нед. [10]	20 000 МЕ × 1 раз в нед. [10]	2,25 мкг / кг × 1 раз в нед. #500 мкг × 1 раз в нед. [10]
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина ²	25–50 % дозы			
Остановка в лечении	При Hb > 130 г / л следует приостановить введение препарата до снижения Hb до уровня < 120 г / л			
Отмена препарата	Окончание ХТ или отсутствие эффекта после 8 нед. лечения (сохраняется потребность в гемотранфузиях)			

Примечание: 1 – все эритропоэтины вводятся п/к; 2 – достижение уровня Hb 120 г/л или увеличение уровня Hb более чем на 20 г/л за 2 недели.

В таблице 1 представлены практические рекомендации RUSSCO по применению дозовых режимов и частоты введения ЭСП у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию [14].

Рекомендации RUSSCO полностью соответствуют обновленным клиническим рекомендациям – Анемия при злокачественных новообразованиях-2024, утвержденным МЗ РФ (табл. 2).

Общими противопоказаниями для назначения ЭСП являются известная повышенная чувствительность к препаратам рекомбинантного эритропоэтина, беременность и период грудного вскармливания, сепсис, явления гемолиза. Специфические состояния, которые являются противопоказаниями: неконтролируемая артериальная гипертензия; коагулопатии с невозможностью проведения адекватной антикоагулянтной терапии; тяжелые заболевания коронарных, сонных, мозговых и периферических артерий и их последствия, включая острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующего месяца, ТЭЛА в анамнезе.

В процессе лечения рЭПО необходимо контролировать уровень гемоглобина, гематокрит, число ретикулоцитов и тромбоцитов. Если концентрация гемоглобина после 4 недель лечения повысилась как минимум на 10 г/л, доза ЭСП может быть оставлена прежней или снижена на 25–50 %. Если концентрация Hb увеличивается больше чем на 20 г/л за 4 недели или превышает 120 г/л, доза должна быть редуцирована на 25–50 %. Если концентрация гемоглобина превышает 130 г/л, лечение следует прекратить до снижения гемоглобина ниже 120 г/л и далее возобновить с редукцией дозы на 25 %. В случае достижения эффекта (достижение нормальной концентрации Hb)

применение ЭСП должно быть остановлено в течение 4 недель после окончания химиотерапии. Если концентрация Нб повысилась менее чем на 10 г/л после 8 недель лечения, ответ на ЭСП маловероятен, и лечение следует прекратить. Продолжение применения ЭСП свыше 6–8 недель при отсутствии эффекта в виде повышения Нб на 10–20 г/л или снижения потребности в гемотрансфузиях нецелесообразно. При уровне тромбоцитов 450 тыс./л мкл рекомендуется назначение антиагрегантов, как правило, это 50–100 мг ацетилсалициловой кислоты в сутки [1].

Препараты рекомбинантного ЭПО для использования в онкологии существуют в нескольких дозировках, чаще всего это 10 000 МЕ, 12 000 МЕ, 30 000 МЕ и 40 000 МЕ. Согласно рекомендациям RUSCO, существует два подхода дозирования препаратов ЭПО: массоориентированный (150 МЕ/кг 3 раза в неделю) и альтернативный подход с назначением фиксированной дозы (12 000 МЕ 3 раза в неделю или 40 000 МЕ 1 раз в неделю).

Эральфон – эпоэтин альфа – единственный из препаратов эпоэтина альфа с самым широким спектром дозировок: 10 000 МЕ, 12 000 МЕ, 20 000 МЕ, 30 000 МЕ, 36 000 и 40 000 МЕ [51]. Только Эральфон имеет уникальные дозировки эпоэтина альфа 12 000 и 36 000 МЕ. Это важная опция, которая помогает подобрать оптимальную дозу и кратность введения пациентам разной массы тела. Важно, что Эральфон является препаратом эпоэтина короткого действия, что может позволить более оперативно скорректировать дозу, если рост гемоглобина оказался слишком быстрым, и таким образом предотвратить риск нежелательных явлений [52].

На сегодняшний день имеются данные сравнительных исследований эффективности терапии анемии препаратами рекомбинантного ЭПО в двух группах пациентов, получавших Эральфон 10 000 и 12 000 МЕ. Установлено, что при проведении ХТ с препаратами платины достоверно быстрее уровень Нб повышался при использовании Эральфона в дозировке 12 000 МЕ, нежели 10 000 МЕ. С экономической точки зрения для пациентов с массой тела ниже 70 кг более выгодно использовать Эральфон 10 000 МЕ, а при массе тела 70 кг и выше – Эральфон 12 000 МЕ [53–55].

Сходные данные были получены в другом исследовании. Препарат вводился подкожно в дозе 12 000 МЕ 3 раза в неделю или 40 000 МЕ 1 раз в неделю 184 больным со злокачественными опухолями, которые получали различные схемы цитостатической лекарственной терапии. Эральфон продемонстрировал высокую клиническую эффективность независимо от дозового режима. Режим дозирования 12 000 МЕ 3 раза в неделю позволяет лучше контролировать антианемический эффект, нежели еженедельный [52]. Нежелательные явления, которые могут быть связаны с применением Эральфона, встречались в обеих группах: гриппоподобный синдром в 10,9% случаев, ухудшение течения артериальной гипертензии – в 6%, тромбоцитоз – в 21,2%, венозные тромбозы – в 10,9%, оссалгии и миалгии I–II степени – в 4,9%, местные реакции I степени – в 3,3%. Но надо отметить, что многие из этих состояний могут быть связаны также и с самим заболеванием, и с проводимой противоопухолевой терапией.

При применении в дозировке 12 000 МЕ 3 раза в неделю, в сравнении с 40 000 МЕ 1 раз в неделю, достоверно реже отмечены случаи венозного тромбоза (8,1 и 22,8% соответственно) и местных реакций (2,0 и 8,6% соответственно), а оссалгии и миалгии при данном режиме вовсе не наблюдались (0 и 4,9% соответственно) [52].

Также важно, что использование Эральфона в дозе 12 000 МЕ с точки зрения фармакоэкономики более выгодно и по сравнению с пролонгированными формами (дарбэ-поэтин), что позволяет удешевить терапию больных [56].

Заключение

Внедрение в клиническую практику препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина революционным образом изменило стратегию лечения анемии злокачественных новообразований и позволило не только устранить анемический синдром, улучшить качество жизни и уменьшить потребность в гемотрансфузиях, но и снизить частоту сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений за счет профилактики гипоксии.

Приведенные в нашем обзоре данные подтверждают, что препарат Эральфон – эпоэтин альфа – является рациональным, безопасным и фармакоэкономически выгодным подходом к коррекции анемии у пациентов, получающих противоопухолевое лечение по поводу распространенных солидных опухолей, злокачественных лимфом и множественной миеломы. Возможность гибкого дозирования в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов позволяет лучше контролировать возможные риски и более эффективно обеспечивает желаемый результат без гемотрансфузий.

Список литературы / References

1. Бессмельцев С. С. Анемия при гематологических и солидных опухолях: патогенез, клинические проявления, методы коррекции. Вестник гематологии. 2024; XX (1): 4–33. Bessmeltsev S. S. Anemia in hematological and solid tumors: pathogenesis, clinical manifestations, correction methods. Bulletin of hematology. 2024; XX (1): 4–33. (In Russ.).
2. Radziwon P., Krzakowski M., Wojtkiewicz M. Anemia in cancer patients – Expert Group recommendations. Revision 2020/ Published 2020. DOI: 10.5603/OCP.2020.0020 Medicine Oncology in Clinical Practice.
3. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. et al. The European cancer anaemia survey: A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur. J. Cancer. 2004; 40 (15): 2293–2306.
4. Borbenyl Z. Etiology and treatment of malignancy-associated anaemia. Magy Onkol. 2001; 45: 437–441.
5. Романенко Н. А., Бессмельцев С. С., Алборов А. Э. и др. Аспекты патогенеза анемии у пациентов онкологического профиля. Казанский медицинский журнал. 2019; 100 (6): 950–957. (In Russ.). Romanenko N. A., Bessmeltsev S. S., Albarov A. E. et al. Aspects of the pathogenesis of anemia in oncology patients. Kazan Medical Journal. 2019; 100 (6): 950–957. (In Russ.).
6. Mercadante S., Gebbia V., Marrazzo A. et al. Anemia in cancer: pathophysiology and treatment. Cancer Treat. Rev. 2000; 26: 303–311.
7. Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy–Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. Semin Hematol. 1997; 34 (3, Suppl. 2): 13–19.
8. Elliot S., Sinclair A. M. The effect of erythropoietin on normal and neoplastic cells. Biologics: Targets and Therapy. 2012; 6: 163–189.
9. Wang W., Mao-Hong Zhang, Yuan Yu, Cong-gao Xu Influence of Tumor Necrosis Factor- α and Interferon- γ on Erythropoietin Production and Erythropoiesis in Cancer Patients with Anemia. 2007; 28 (10): 681–684.
10. Smith T. G., Robbins P. A., Ratcliffe P. J. The human side of hypoxia-inducible factor. Br. J. Haematol. 2008; 141 (3): 325–334.
11. Бессмельцев С. С. Современные подходы к лечению анемии у больных со злокачественными новообразованиями. Онкология. 2008; 10 (2): 275–283. Bessmeltsev S. S. Modern approaches to the treatment of anemia in patients with malignant neoplasms. Oncology. 2008; 10 (2): 275–283. (In Russ.).
12. Shah N., Andrews J., Goodnough L. T. Transfusions for anemia in adult and pediatric patients with malignancies. Blood Rev. Churchill Livingstone. 2015; 29 (5): 291–299.
13. Клинические рекомендации по онкологии: Анемия при злокачественных новообразованиях. <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/624.pdf> Clinical guidelines for oncology: Anemia in malignant neoplasms. (In Russ.). <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/624.pdf>
14. Орлова Р. В., Гадаков О. А., Кутукова С. И., Копп М. В., Королева И. А., Ларионова В. Б. и соавт. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2 Злокачественные опухоли. 2023. Т. 13, №3s2. С. 22–28. Orlova R. V., Gladkov O. A., Kutukova S. I., Kopp M. V., Koroleva I. A., Larionova V. B. et al. RUSSCO Practical Recommendations, Part 2 Malignant Tumors. 2023; 13 (#3s2): 22–28. (In Russ.).

15. Bohlius J., Bohlke K., Castelli R., Djulbegovic B., Lustberg M.B., Martino M. et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Adv.* 2019; 3 (8): 1197–1210. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018030387>
16. Aapro M., Beguin Y. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines | supportive and palliative care. Vol. 29, supplement 4, iv96–iv110, Oct 2018.
17. Aapro M. Emerging topics in anaemia and cancer. *Supportive and palliative care* | volume 23, supplement 10, x289–x293, Sept 2012: [http://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)20180-0](http://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)20180-0)
18. Álvarez Y. E., de las Peñas Bataller R., Alfaro J. P. et al. SEOM clinical guidelines for anaemia treatment in cancer patients. *Clin. Transl. Oncol.* 2021; 23 (5): 931–939.
19. Pernice M., Mancini N. et al. Hemoglobin variation and blood transfusion rates in patients affected by locally advanced cervical cancer undergoing neo-adjuvant chemotherapy followed by radical surgery: the role of erythropoietic growth factors. *Gynecologic tumors.* Vol. 18, issue 4, p. 722–729, Apr 2007.
20. Hidekazu Tanaka et al. Anemia is a Prognostic Factor for Overall Survival Rate in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Stereotactic Body Radiation Therapy. *Cancer Management and Research.* 2021; 13: 7447–7453.
21. Jennyfer E. Garcia-Arispe. Anemia and cancer survival, a peruvian 5-year follow-up study. *Rev. Fac. Med. Hum. Enero.* 2021; 21 (1): 90–100. DOI: 10.25176/RFMH.v21i1.3460
22. Wenjie Zhu, Binghe Xu. Association of Pretreatment Anemia with Pathological Response and Survival of Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: A Population-Based Study. *PLoS One.* 2015 Aug 20; 10 (8): e0136268.
23. Tee M., Shubert C. Preoperative anemia is associated with increased use of hospital resources in patients undergoing elective hepatectomy. *Published in Surgery* 1 October 2015. *Medicine.*
24. J. Jo, S. The impact of preoperative anemia on oncologic outcome in patients undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Int Urol. Nephrol.* 2016 Apr; 48 (4): 489–494.
25. Berezin P. G., Milovanov V. V., Ivannikov A. A. The role of erythropoietin in treatment of anemia in cancer patients. *Research and Practical Medicine Journal.* 2017; 4 (2): 37–42.
26. Management of Cancer-Associated Anemia with Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update / Julia Bohlius. *Journal of Clinical Oncology.* 2019 April 10; 37 (15).
27. Glaspy J., Degos L., Dicato M., Demetri G. D. Comparable efficacy of epoetin alfa for anemic cancer patients receiving platinum- and non-platinum-based chemotherapy: a retrospective subanalysis of two large, community-based trials. *Oncologist.* 2002; 7 (2): 126–35.
28. Beguin Y. Prediction of response and other improvements on the limitations of recombinant human erythropoietin therapy in anemic cancer patients. *Haematologica.* 2002; 87: 1209–1221.
29. Tonelli M., Hemmelgarn B., Reiman T. et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: A meta-analysis. *CMAJ.* 2009; 180: E62–E71.
30. David A. Gewirtz, Xu Di, Teneille D. Walker, Stephen T. Sawyer Erythropoietin fails to interfere with the antiproliferative and cytotoxic effects of antitumor drugs. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12 (7 11): 2232–2238. DOI: 10.1158/1078-0432
31. Parsa C. J., Matsumoto A., Kim J. et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (7): 999–1007.
32. Tonia T., Mettler A., Robert N. et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12: CD003407.
33. Меркулов В. А., Солдатов А. А. и др. Препараты рекомбинантных эритропоэтинов и их характеристика. Меркулов В. А., Солдатов А. А. et al. Recombinant erythropoietin preparations and their characteristics. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/preparaty-rekombinantnyh-eritropoetinov-i-ih-kharakteristika/viewer>
34. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C. et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1532–1542.
35. Boulamane L., Goncalves A. Prognostic impact of the combination of erythropoiesis-stimulating agents to cancer treatment: literature review. *Supportive Care in Cancer* | Vol. 21, p. 2359–2369 (2013).
36. Smith R. E. Jr., Aapro M. S., Ludwig H. et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: Results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (7): 1040–1050.
37. Isabelle Ray-Coquard¹, Jean-François Morère, Florian Scotté, et al. Management of Anemia in Advanced Breast and Lung Cancer Patients in Daily Practice: Results of a French Survey. *Original Research/*Published: 07 February 2012/Vol. 29, p. 124–133 (2012).
38. Leyland-Jones B., Semiglazov V., Pawlicki M. et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5960–5972.
39. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial Michael Henke 1, Roland Laszig, *Lancet.* 2003 Oct 18; 362 (9392): 1255–60.
40. Eric Abhold, Elham Rahimy, Jessica Wang-Rodriguez et al. Recombinant human erythropoietin promotes the acquisition of a malignant phenotype in head and neck squamous cell carcinoma cell lines in vitro. *BMC Research Notes.* Volume 4, Article number: 553 (2011).
41. James R. Wright et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J. Clin. Oncol.* 2007 Mar 20; 25 (9): 1027–32. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.1514, Epub 2007 Feb 20.
42. Michael Hedenus. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br. J. Haematol.* 2003 Aug; 122 (3): 394–403.
43. Glaspy J., Crawford J., Vansteenkiste J. et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: A study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br. J. Cancer.* 2010; 102: 301–315.
44. Moebus V., Jackisch C., Lueck H. et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: Mature results of an AGO phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2874–2880.
45. Hershman DL, Buono DL, Malin J. et al. Patterns of use and risks associated with erythropoiesis-stimulating agents among Medicare patients with cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009; 101: 1633–1641.
46. Vansteenkiste J., Glaspy J., Henry D., Ludwig H., Pirker R., Tomita D., Collins H., Crawford J. Benefits and risks of using erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in lung cancer patients: study-level and patient-level meta-analyses. *Lung Cancer.* 2012 Jun; 76 (3): 478–85. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.12.015. Epub 2012 Jan 25. PMID: 22277104.
47. NCCN Guidelines Version 3.2024 Hematopoietic Growth Factors. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf
48. Bennett CL, Silver SM, 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: 914–924.
49. Ping Zhan, Qin Wang et al. Risk of venous thromboembolism with the erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) for the treatment of cancer-associated anemia: a meta-analysis of randomized control trials Meta-Analysis Chinese Clinical Oncology. 2012 Dec 01; 1 (2).
50. Rizzo J. D., Brouwers M., Hurley P. et al. American Society of Hematology / American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood.* 2010; 116: 4045–4059.
51. Эральфон, раствор для внутривенного и подкожного введения. РУ ЛП-008414 от 03.08.2022. РУ ЛСР-008793/10 от 26.08.2010, РУ ЛСР-000971/10 от 15.02.2010, РУ ЛСР-006663/08 от 15.08.2008.
52. Эральфон, раствор для внутривенного и подкожного введения. РУ ЛП-008414 от 03.08.2022. РУ ЛСР-008793/10 от 26.08.2010, РУ ЛСР-000971/10 от 15.02.2010, РУ ЛСР-006663/08 от 15.08.2008. (In Russ.).
52. Владимирова Л. Ю., Абрамова Н. А., Лянова А. А. и др. Эпозин альфа в лечении анемии у пациентов со злокачественными солидными опухолями в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Медицинский совет.* 2022; 16 (9): 117–125.
53. Владимирова Л. Ю., Абрамова Н. А., Лянова А. А. et al. Epoetin alfa in the treatment of anemia in patients with malignant solid tumors during antitumor drug therapy. *Medical Council.* 2022; 16 (9): 117–125. (In Russ.).
53. Большакова С. А., Бычков Ю. М., Казарова М. В. Собственный опыт использования эпозина-а (Эральфон®) в лечении анемии, индуцированной воздействием цитостатиков. *Современная онкология.* 2017; 19 (1): 80–84.
54. Bolshakova S. A., Bychkov Yu. M., Kazarova M. V. Personal experience of using epoetin-a (Eralfon®) in the treatment of anemia induced by cytostatics. *Modern Oncology.* 2017; 19 (1): 80–84. (In Russ.).
54. Крысанов И. С., Макарова Е. В., Ермакова В. Ю. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения эритропоэз-стимулирующих препаратов для лечения анемии у онкологических пациентов. *Медицинский совет.* 2021; (20): 174–182.
55. Крысанов И. С., Макарова Е. В., Ермакова В. Ю. Comparative pharmacoeconomic analysis of the use of erythropoiesis-stimulating drugs for the treatment of anemia in cancer patients. *Medical Council.* 2021; (20): 174–182. (In Russ.).
55. Ларионова В. Б., Крысанов И. С., Снеговой А. В. и др. Рациональная тактика поддерживающей терапии анемии, индуцированной химиотерапией: фармакоэкономический анализ применения эритропоэз-стимулирующих препаратов у пациентов с онкологическими заболеваниями в условиях здравоохранения Российской Федерации. *Онкогематология.* 2018; 13 (2): 48–61.
56. Lariova V. B., Krysanov I. S., Snegovoy A. V. et al. Rational tactics of maintenance therapy of anemia induced by chemotherapy: pharmacoeconomic analysis of the use of erythropoiesis-stimulating drugs in patients with cancer in the healthcare conditions of the Russian Federation. *Oncohematology.* 2018; 13 (2): 48–61. (In Russ.).
56. Pashos C. L., Larholt K., Fraser K. A. et al. Outcomes of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients with chemotherapy-induced anemia. *Support Care Cancer.* 2012; 20 (1): 159–65. DOI: 10.1007/s00520-010-1083-7. PMID: 21359879.

Статья поступила / Received 15.10.2024
 Получена после рецензирования / Revised 19.10.2024
 Принята в печать / Accepted 22.10.2024

Сведения об авторах

Багрова Светлана Геннадьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1¹.
 E-mail: s.bagrova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2981-7666

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., проф. кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1¹.
 E-mail: artamonova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

Автор для переписки: Багрова Светлана Геннадьевна. E-mail: s.bagrova@mail.ru

About authors

Bagrova Svetlana G., PhD Med, senior researcher at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1¹. E-mail: s.bagrova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2981-7666

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³, head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1¹. E-mail: artamonova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Corresponding author: Bagrova Svetlana G. E-mail: s.bagrova@mail.ru

Для цитирования: Багрова С. Г., Артамонова Е. В. Анемия в онкологической практике. Эральфон – оптимальная возможность персонализации лекарственной терапии. *Медицинский алфавит.* 2024; (27): 8–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-27-8-17>

For citation: Bagrova S. G., Artamonova E. V. Anemia in oncological practice. Eralfon – the optimal opportunity for personalization of drug therapy. *Medical alphabet.* 2024; (27): 8–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-27-8-17>