

С.С. Бессмельцев

ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», Санкт-Петербург, Россия

**Ключевые слова:**

злокачественные новообразования, гемобластозы, миелодиспластический синдром, анемия, лечение, рекомбинантный эритропоэтин, Эпобиокрин.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

**Резюме.** В многочисленных рандомизированных исследованиях убедительно показано значение уровня гемоглобина для качества жизни онкологических больных, особенно получающих химиотерапию. До использования рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО) у онкологических больных с анемией применяли трансфузии крови. Однако они сопровождались рядом осложнений, передачей трансмиссивных инфекций, трансфузионными реакциями, аллоиммунизацией и воздействием на опухолевый клон с возможной стимуляцией опухолевого роста. Проведен анализ результатов рЭПО-терапии при различных видах гемобластозов и солидных опухолях и прогностические факторы ее эффективности. Даны рекомендации по использованию рЭПО, в том числе предложенные ASH/ASCO 2007.

У больных с лимфопролиферативными заболеваниями и солидными опухолями зачастую отмечают развитие анемии злокачественных новообразований (АЗН). Это патологическое состояние, которое развивается вследствие как болезни, так и цитостатического лечения, и при котором регистрируется снижение уровня гемоглобина (Hb) < 120 г/л. Частота и степень тяжести АЗН зависят от типа опухолевого процесса, стадии и длительности заболевания, характера лечения (химиотерапия (ХТ), особенно высокодозовая и платиносодержащая, лучевая терапия (ЛТ), комбинированная терапия). К факторам, способствующим развитию АЗН, относят также низкий исходный уровень Hb, женский пол, рефрактерность болезни к специальной терапии [1, 2]. АЗН нередко выявляется уже в дебюте процесса. Так, при лимфомах на момент постановки диагноза анемию (А) выявляют у 40% больных, а при проведении ХТ — у 70–74% [3]. Множественная миелома (ММ) в 73% случаев дебютирует анемическим синдромом (АС), при этом у 44% больных отмечают выраженную анемию [2]. Согласно результатам многоцентрового исследования [4] среди 3010 пациентов с гемобластозами и 11 453 больных с солидными опухолями при первичной диагностике у 48 и 28% больных соответственно выявляли А. В процессе проведения специфического лечения указанные показатели выросли до 72 и 66%.

АЗН могут вызывать разные причины — недостаточная продукция эритроцитов (Э), гемолиз, кровотечения, гиперспленизм, дефицит кофакторов гемопоэза, хроническая почечная недостаточность, недостаточное питание и т. д. Однако ведущая причина А — опухолевый процесс и инфильтрация костного мозга (КМ) опухолевыми клетками, применение цитостатических препаратов и нарушение утилизации железа, снижение продукции эндогенного эритропоэтина (эндоЭПО) и уменьшение продук-

ции или функциональной активности кофакторов, участвующих в формировании Э [2, 5, 6]. Основные звенья патогенеза АЗН включают в себя взаимодействие между клетками опухоли и иммунной системы, что приводит, в частности, к активации макрофагов, воспалительных реакций и повышенному высвобождению ФНО, интерферона- $\gamma$ , интерлейкина-1 [7, 8]. Они нарушают обмен железа, уменьшают высвобождение его из макрофагов и включение в Э. Отмечено увеличение продукции ферритина, нарушение связывания трансферрина с трансферриновыми рецепторами [9]. Цитокины подавляют процесс дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда и угнетают выработку эндоЭПО. Низкие концентрации ЭПО в сыворотке постоянно выявляют у больных с солидными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями. Реактивный синтез ЭПО не соответствует снижению концентрации Hb. Отмечают потерю взаимосвязи между уровнями ЭПО и Hb, что свидетельствует о нарушении нормального механизма обратной связи при этих заболеваниях. Такие пациенты не отвечают на развитие А обычным увеличением продукции ЭПО. Уменьшается время жизни Э со 120 до 90–60 дней, в чем также повинны медиаторы воспаления. Использование ХТ у больных приводит к уменьшению количества Э за счет миелосупрессии и снижению выработки почками ЭПО [10]. Причем торможение продукции ЭПО обусловлено не нефротоксичностью цитотоксических препаратов, а ингибированием ими синтеза РНК [9, 10].

Уровень Hb у больных с опухолевыми заболеваниями считают важным фактором прогноза. Однако следует помнить, что важным является конечный результат снижения Hb — гипоксия. Именно в связи с развитием гипоксии А оказывает влияние на рост опухоли и ее метастазирование. Гипоксия может вызывать генетическую нестабильность клонов

опухолевых клеток, что приводит к преимущественному выживанию генетически измененных опухолевых клеток со сниженной способностью к апоптозу. Гипоксия увеличивает продукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что сопровождается неоангиогенезом в опухоли и ведет к формированию пула резистентных опухолевых клеток [11]. Наблюдается прогрессирующий рост опухоли и появление отдаленных метастазов. А сопровождается ухудшением выживаемости больных, что, с одной стороны, объясняется прогрессированием опухолевого процесса, а с другой — снижением оксигенации опухолевой ткани при низком уровне Hb. Гипооксигенированные опухолевые клетки становятся более резистентными к ЛТ и ХТ. Увеличение гипоксии опухолевых клеток ассоциируется со снижением контроля над опухолевым процессом, уменьшением показателей бессобытийной и общей выживаемости [12]. В экспериментальных исследованиях получены убедительные факты, подтверждающие отрицательное влияние тканевой гипоксии на ответ опухолевых клеток в процессе ЛТ и ХТ [13].

Изучено прогностическое значение А у 1077 больных НХЛ. Медиана общей выживаемости (МВ) больных с А существенно меньше, чем без А (47 и 146 мес соответственно). Отмечено снижение М до прогрессирования болезни (15 и 64 мес). Выявлено отрицательное влияние А на прогноз ММ. Причем многофакторный анализ подтвердил, что снижение уровня Hb имеет самостоятельное негативное влияние на выживаемость больных; МВ в случае выявления пониженного уровня Hb (< 80 г/л), составила 24 мес, в кагорте — 46 мес [14].

А проявляется различными симптомами, которые обусловлены развитием гипоксии в органах и тканях с последующим нарушением их функции. Степень выраженности этих симптомов зависит от глубины А, скорости ее развития, компенсаторных механизмов, основного заболевания и сопутствующей патологии, функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также физического статуса пациента [2, 15]. В зависимости от уровня Hb А различается по степени тяжести (табл. 1).

Таблица 1

Классификация А по степени тяжести

Степень тяжести	Уровень Hb, г/л		
	Критерии WHO	Критерии EORTC	NCI
0 (норма)	≥ 110	> 120	120–160 для женщин, 140–180 для мужчин
1 (легкая)	95–110	100–120	100 – показатель нормы
2 (умеренная)	80–95	80–100	80–100
3 (выраженная)	65–80	65–80	65–79
4 (угрожающая жизни)	< 65	< 65	< 65

NCI – Национальный институт рака США; EORTC – Европейская организация исследований и лечения рака; WHO – Всемирная организация здравоохранения.

Клинические проявления АС зависят не только от уровня Hb, но и скорости его снижения. Медленно развивающаяся А у молодых пациентов может долго не проявляться, вплоть до значительно или резкого снижения уровня Hb. В то же время

пожилые больные, имеющие сопутствующую патологию со стороны сердца, хуже переносят даже незначительное, но быстрое падение Hb. Так, у больных ММ с ИБС снижение концентрации Hb < 80 г/л сопровождалось болями за грудиной и учащением эпизодов коронарной недостаточности [2].

Одним из самых частых симптомов А является утомляемость (слабость), которая значительно снижает качество жизни (КЖ). Этот симптом отмечают у 75% онкологических больных [16]. Риск развития и выраженность слабости зависит от индивидуальных особенностей больного, характера опухоли, характера и интенсивности специальной терапии. Но даже умеренная А нередко становится причиной неудовлетворительного КЖ больных, проявляется быстрой утомляемостью, раздражительностью, нарушением сна, подавленным настроением. Снижается работоспособность и переносимость физической нагрузки, отмечается нарушение концентрации внимания и сексуальных функций [15].

До 80-х годов прошлого столетия основным методом лечения А было переливание крови. Однако гемотрансфузионная терапия нередко осложнялась развитием посттрансфузионных реакций и осложнений, вероятность которых повышалась параллельно с увеличением количества трансфузий крови и одновременно используемых других трансфузионных сред. При повторных трансфузиях повышается риск сенсбилизации к редким антигенам Э, и могут появляться гемолитические реакции. Реакции негемолитического типа в виде лихорадки, тошноты, рвоты, диареи обусловлены несовместимостью по системе HLA. Клиника может осложниться опасными для жизни больных бронхоспазмом, гипотензией, ангионевротическим отеком и острой дыхательной недостаточностью [2, 5, 15]. Частота возникающих осложнений, риск HLA-аллоиммунизации, изменение эпидемической обстановки и осознание высокого риска инфицирования больных, прежде всего ВИЧ, вирусами гепатитов (HCV, HBV, HIV), цитомегаловирусом, HTLV-1 и др. привели к ужесточению показаний к трансфузиям. По данным американских исследователей риск трансфузионнозависимых трансмиссивных инфекций составляет 1 : 180 000 единиц крови для вируса гепатита В, 1 : 1 600 000 — гепатита С и 1 : 1 900 000 — HIV [17, 18].

Снижение уровня Hb (< 80 г/л), Э (< 2,5 x 10<sup>12</sup>/л) и гематокритного числа (< 0,25 л/л) является показанием к переливанию Э у больных с онкогематологическими заболеваниями [5]. Повышение уровня Hb до 80–90 г/л вполне достаточно для купирования клинически значимых проявлений А (одышка и тахикардия) и устранения гипоксии тканей. Британская гематологическая ассоциация (2001) рекомендует переливать Э больным с уровнем Hb < 70 г/л. У больных в возрасте 65 лет и старше или имеющих патологию со стороны сердца, легких, гемотрансфузии могут использоваться при уровне Hb < 80 г/л. Коллегия американских патологов (1998) использует

трансфузии Э только при уровне Hb < 60 г/л. Необходимость в гемотрансфузиях (ГТр) при уровне Hb 60–100 г/л определяется клинической ситуацией.

Ситуация коренным образом изменилась с конца 80-х годов XX ст. в связи с началом применения у больных с солидными опухолями и немиелоидными гемобластомами стимуляторов эритропоэза (СЭ) — рекомбинантных ЭПО (рЭПО). Наиболее распространенными на сегодняшний день являются 3 рЭПО, эффективность которых подтверждена исследованиями достаточной доказательной силы — эпоэтин альфа, эпоэтин бета и дарбэпоэтин альфа. Все 3 ЭПО обладают клинической эффективностью [19, 20]. В Украине уже в течение нескольких лет успешно используется препарат «Эпобиокрин» — рЭПО-альфа производства ЗАО «Биофарма» [15].

Уже результаты первого пилотного исследования [21] показали высокую эффективность рЭПО у больных ММ с АС. Эти данные были подтверждены позднее той же исследовательской группой [22], а также в исследовании [23]. Во всех 3 исследованиях у больных на фоне использования ХТ заболевание было стабилизировано, поэтому прирост концентрации Hb связывают именно с применением рЭПО. Такие обнадеживающие результаты ЭПО-терапии инициировали проведение рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований. В работе [24] 54 больных ММ были рандомизированы на 2 группы — получавшие и не получавшие рЭПО. Положительный эффект зарегистрирован у 78% больных, получавших рЭПО, однако различие с группой контроля достигало уровня статистической достоверности только у тех больных, которым раньше переливали эритроцитную массу. В исследовании [25] принимал участие 121 больной (65 — ММ и 56 — НХЛ) с трансфузионнозависимой А. Рандомизация была по 3 группам: с фиксированной дозой (10 000 ед./сут 7 дней в неделю), с титрованием дозы (2000 ед./сут 8 нед с эскалацией дозы рЭПО у неотвечивших больных) и группа контроля (больные не получали рЭПО). В течение 8 нед лечения различий между анализируемыми группами не было. Однако к концу исследования число больных с возросшим уровнем Hb в группе с фиксированной дозой рЭПО было достоверно выше (60%), чем в группе контроля (24%) ( $p < 0,02$ ). В группе с титрованием дозы на первом дозовом уровне (2000 ед./сут) эффект получен у 14% больных. После эскалации дозы до 5000 ед./сут и 10 000 ед./сут ответ повысился до 42 и 60% соответственно. Число пациентов, нуждающихся в ГТр, в группах с рЭПО было меньше, чем в контроле (58 и 64% против 82%). Результаты этого исследования показали, что в начале лечения существует период не менее 4 нед, когда эффект рЭПО не определяется, и что первый дозовый уровень (2000 ед./сут) явно недостаточен. Эффективность лечения была более выраженной у больных, получавших ХТ.

Проведено рандомизированное исследование в целях определения адекватной дозы рЭПО у больных с ММ/НХЛ и А, но без трансфузионной зависимости [26]. Сравнивали эффективность 4 дозовых режимов рЭПО: 1000, 2000, 5000 и 10 000 ед./сут. Объективный ответ был гораздо выше при дозах 5000 (61%) и 10 000 (62%), чем 2000 ед./сут (31%). Но у больных с нормальным содержанием тромбоцитов приемлемая эффективность (50%) отмечена и при дозе 2000 ед./сут. Доза рЭПО 1000 ед./сут была недостаточной. Эти данные подтверждены плацебо-контролируемым исследованием с участием 132 больных ММ с А, получавших ХТ. В группе больных с рЭПО отмечено значимое повышение уровня Hb и снижение процента больных, которым были необходимы переливания эритроцитной массы, по сравнению с контролем [27].

В многоцентровом исследовании с двойным слепым контролем [28] изучена эффективность эпоэтина у больных с гемобластомами, имевших А (Hb < 100 г/л) и нуждавшихся в ГТр. В исследовании участвовали 343 больных (160 получали рЭПО 150 МЕ/кг в течение 16 нед, 173 — плацебо). В ходе исследования доля больных, у которых отмечали ответ на рЭПО, была выше, чем при применении плацебо. К концу периода лечения частота ответа составила соответственно 67 и 27% ( $p < 0,00001$ ). Исследовали эффективность эпоэтина альфа у 375 больных с солидными онкологическими и немиелоидными онкогематологическими заболеваниями [29]. Больным с исходным уровнем Hb  $\leq 10,5$  г/дл был назначен эпоэтин альфа (150 МЕ/кг 3 раза в неделю) или плацебо в течение 12–24 нед. Уровень Hb в группе с эпоэтином увеличился на 2,2 г/дл, а в группе плацебо — на 0,5 г/дл ( $p < 0,001$ ). Гематологический ответ был достигнут у 70,5% больных, получавших рЭПО и только у 19,1% больных в группе контроля ( $p < 0,001$ ). Существенно снизилась зависимость от ГТр (25% против 40%), МВ повысилась (17 мес против 11 мес). Наряду с этим отмечали улучшение КЖ больных, получавших рЭПО (снижение слабости, увеличение ежедневной жизненной активности).

Таким образом, результаты многоцентровых исследований показали, что у больных, получавших рЭПО, отмечалась более высокая эффективность лечения, что характеризовалось достоверным повышением уровня Hb и отменой в преобладающем большинстве случаев ГТр. В связи с тем, что за период исследования у больных не отмечали прогрессирования или регрессии основного онкологического заболевания, а также не было изменений в интенсивности ХТ, которую они получали параллельно, наблюдавшийся терапевтический эффект был обусловлен только применением ЭПО.

Больные миелодиспластическим синдромом (МДС) часто имеют глубокую А и становятся трансфузионнозависимыми. ЭПО стимулирует остаточный нормальный гемопоэз, нейтрализует активность цитокинов, которые обладают способностью

ингибировать эритропоэз, способствует дифференцировке эритроидных клеток-предшественников миелодиспластического кроветворения, а также тормозит процессы апоптоза в опухолевом клоне [30]. Анализ большого числа исследований, включивших более 500 больных МДС, показал, что средняя частота ответа на ЭПО-терапию  $\approx 25\%$  [31]. У пациентов с рефрактерной А с наличием кольцевых сидеробластов ответ ниже, чем у пациентов с другими подтипами МДС. Самые высокие шансы на эффективную терапию рЭПО имели больные с рефрактерной А или рефрактерной А с избытком бластов, которые не зависели от трансфузий и имели нормальный или умеренно повышенный уровень сывороточного ЭПО. Дозы рЭПО в разных исследованиях широко варьировали (от 300 МЕ/кг 3 раза в неделю до 10 000 МЕ 2 раза в неделю) [32]. Но несмотря на различие в дозах, величины ответной реакции мало отличались. В исследованиях *in vitro* выявлено, что эндогенный ЭПО в комбинации с ростовыми факторами проявляет синергичный эффект на эритропоэз. При назначении больным Г-КСФ (первоначальная доза 1 мг/кг/сут) и рЭПО (100–400 ЕД/кг/сут) или Г-КСФ в фиксированной дозе 30–150 мкг/сут и рЭПО в дозе 5000–10 000 ЕД был получен ответ у 48 и 46% соответственно [33, 34]. Причем такая терапия оказалась достаточно эффективной и у пациентов с рефрактерной А с наличием кольцевых сидеробластов. В случае отмены Г-КСФ показатели красной крови ухудшались, и появлялась потребность к трансфузиям Э. При повторном назначении Г-КСФ вновь отмечалась положительная динамика уровня Hb [33]. Опубликованы результаты применения ГМ-КСФ в дозе 3–5 мкг/кг/сут и рЭПО по 150 ЕД/кг 3 раза в неделю, что также сопровождалось повышением уровня Hb и уменьшением потребности в ГТр [35]. Существует метод «ступенчатого протокола», согласно которому вначале назначается рЭПО в течение 6 нед, а при отсутствии ответа лечение дополняется ГМ-КСФ, что позволяет получить эффект у резистентных больных [36]. Предпринята попытка использовать для лечения А при МДС рЭПО в комбинации ретиноевой кислотой; эффективность составила 48% [37].

Дальнейшие исследования показали, что режимы введения рЭПО могут быть различными, что не отражается на его эффективности. Оценивали эффективность эпоэтина альфа в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю в сопоставлении с 3-кратным введением эпоэтина в стандартных дозах при немиелоидных лейкозах [38]. Процент ответивших больных (63%), повышение уровня Hb и снижение трансфузионной зависимости больных было сходным в обеих группах. Убедительные данные по оценке эффективности различных дозовых режимов рЭПО получены в многоцентровом исследовании NOW [39, 40]. Установлено, что эпоэтин при однократном введении 30 000 МЕ/нед также эффективен, как и при введении 10 000 МЕ 3 раза в неделю. Более 90% боль-

ных в обеих группах не нуждались в ГТр в ходе всего исследования.

**Учитывая результаты многоцентровых рандомизированных исследований, несколькими международными организациями (ASH/ASCO, 2002; EHA, 2002; EORTC, 2004) были предложены рекомендации по применению рЭПО у пациентов с немиелоидными опухолевыми заболеваниями:** главными критериями начала терапии служат наличие симптомов А и уровень Hb  $< 100$  г/л (а согласно рекомендациям EORTC —  $< 110$  г/л); ГТр являются терапевтическим выбором в зависимости от тяжести А или клинических обстоятельств; для пациентов с менее тяжелой А (уровень Hb от 100–110 до 120 г/л), решение о применении рЭПО должно определяться клинической ситуацией; рекомендуемая стартовая доза рЭПО — 150 ед./кг 3 раза в неделю, с возможностью повышения дозы до 300 ед./кг 3 раза в неделю в последующие 4 нед у неответивших пациентов; возможен альтернативный режим введения рЭПО — 1 раз в неделю в дозе 30 000 МЕ эпоэтина бета или 40 000 МЕ эпоэтина альфа с возможным увеличением до 60 000 МЕ; продолжение терапии рЭПО при отсутствии ответа через 6–8 нед не является целесообразным; неответивших пациентов необходимо обследовать с целью выявления возможной прогрессии опухоли, дефицита железа и других причин А; целью терапии является достижение уровня Hb 120 г/л, далее доза может быть снижена на 50% с последующим титрованием для поддержания Hb на уровне  $> 120$  г/л, редукция дозы рЭПО рекомендуется также при значительном увеличении концентрации Hb ( $> 20$  г/л за 4 нед); лечение следует прекратить при уровне Hb  $> 140$  г/л, терапия возобновляется при снижении Hb  $< 120$  г/л с 25% редукцией дозы.

Таким образом, представленные рекомендации во главу угла ставят уровень Hb и наличие симптомов А. Однако назначение рЭПО вполне обосновано и при отсутствии симптомов А, в том случае, когда риск развития их в ближайшее время очень велик (потребность в ГТр в течение предшествующих 6 нед; состояние после применения высокодозовой ХТ; недостаток питания и потеря массы тела  $> 10\%$ ; возраст  $> 70$  лет; ИБС, сердечная недостаточность, хронические заболевания легких; ранее проведенное облучение более 20% скелета). Поэтому при назначении рЭПО необходимо ориентироваться на наличие симптомов А или факторов риска их развития. Причем пожилым пациентам рЭПО могут быть назначены даже при более высоком уровне Hb, в случае выявления у них анемических симптомов. Например, американские исследователи при выборе времени начала терапии рЭПО пациентам в возрасте  $\geq 65$  лет ориентировались на наличие слабости, снижение КЖ и ежедневной активности [41].

Важной целью поддерживающей терапии является перевод больного на амбулаторное лечение и сокращение расходов на лечение. В связи с этим среди множества препаратов эпоэтина, хотелось бы от-

метить эпоэтин альфа «Эпобиокрин», производства ЗАО «Биофарма», Украина, формы выпуска которого (по 1000, 2000, 4000, 10 000 МЕ в ампулах) позволяют экономично использовать различные его дозировки, что делает его применение удобным для врача и пациента без потери эффективности и дополнительных затрат.

Следует помнить, что рЭПО не является средством скорой помощи больным с А, прирост уровня Hb можно ожидать только через 4 нед лечения. Если на момент начала терапии или в течение первых недель применения рЭПО у больного остается низким уровень Hb с симптомами А, требующим ГТр, они должны осуществляться.

В 2008 г. опубликованы новые рекомендации по применению рЭПО (2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology — ASH/ASCO) [42], разработанные на основе публикаций по использованию рЭПО с 2002 по июль 2007 г. Подчеркивается, что термин «эпоэтин» относится как к эпоэтину альфа, так и эпоэтину бета. Анализ их эффективности FDA (Food and Drug Administration, US) показал, что биохимическое различие между ними не приводит к различию их фармакодинамических свойств. Представленные рекомендации относятся в одинаковой степени к обоим рЭПО. В этих

рекомендациях есть несколько отличий от представленных выше (табл. 2 и 3).

Использование рЭПО рекомендуют больным с солидными и немиелоидными гематологическими опухолями с А, обусловленной ХТ, при уровне Hb  $\leq$  100 г/л. Оправдано назначение рЭПО больным с МДС низкого риска. Назначение рЭПО возможно и при более высоком уровне Hb ( $<$  120 г/л, но  $>$  100 г/л), при этом следует учитывать факторы риска и сопутствующую патологию. **Главным отличием от предыдущих рекомендаций является то, что после достижения уровня Hb 120 г/л, необходимо приступать к титрованию дозы рЭПО с переходом на поддерживающее лечение. В связи с угрозой тромбоемболизма (ТрЭмб), более высокие цифры Hb не желательны.**

При «раннем» назначении рЭПО отмечают увеличение эпизодов ТрЭмб (тромбоз глубоких вен, тромбоемболия легочной артерии, инфаркт миокарда или транзитные ишемические атаки) по сравнению с «поздним» назначением (после редукции опухолевой ткани) (11% против 3%) [43]. Согласно результатам международного исследования BRAVE (Breast Cancer-Anemia and the Value of Erythropoietin), частота тромбоемболических эпизодов среди женщин с раком молочной железы (РМЖ), получавших эпоэтин бета, была выше, чем в контрольной груп-

Таблица 2

Рекомендации ASH/ASCO 2007 по применению рЭПО [42]

Категории рекомендаций	Рекомендации 2007
1. Общие рекомендации	Перед началом использования рЭПО необходимо уточнить причины А – изучить анамнез, оценить физическое состояние больного и провести обследование с целью выяснения причин А, не связанных ни с ХТ, ни с опухолевым процессом. Минимальный перечень обследования: исследование мазков крови (в некоторых случаях КМ), обмена железа, уровня фолатов и В <sub>12</sub> , выявление источников кровотечения и признаков почечной недостаточности. Для исключения аутоиммунных заболеваний и при ХЛЛ и НХЛ проводится проба Кумбса. Уровень эндоЭПО может быть предиктором ответа у больных с МДС
2. Специальные	Основываясь на доказательных наблюдениях по сравнительной эффективности эпоэтина и дарбэпоэтина у больных с химиоиндуцированной А, идентичных показаниях и осложнениях, FDA одобрила их использование, как обладающих эквивалентной эффективностью и сходным профилем токсичности
3. А, индуцированная ХТ Пороговое значение Hb для начала использования рЭПО $\leq$ 10 г/дл Первоначальный уровень Hb $>$ 10 г/дл, но $<$ 12 г/дл	Использование рЭПО рекомендуют больным с А, обусловленной ХТ при уровне Hb $\leq$ 10 г/дл (100 г/л), вплоть до его повышения и снижения потребности в ГТр. ГТр применяют с учетом тяжести А и клинической ситуации  Пациентам этой категории, у которых ранее снижение Hb приближалось к 100 г/дл, рЭПО могут быть назначены сразу либо после падения Hb $<$ 100 г/л, что определяется клинической ситуацией (пожилые больные с легочно-сердечной патологией, ИБС, симптоматическая стенокардия, снижение общесоматического статуса, ежедневной физической активности)
4. ТрЭмб риск	Рандомизированные исследования продемонстрировали увеличение риска ТрЭмб у больных, получавших рЭПО. Специфические факторы риска не известны. Общие факторы риска: тромбозы в анамнезе, хирургические вмешательства и длительный период постельного режима или ограничения физической активности. Больные ММ, получающие талидомид, леналидомид, доксорубин, кортикостероиды имеют высокий риск. Данных об эффективности антикоагулянтов и аспирина нет
5. Стартовая доза и ее эскалация	Стартовая доза 150 МЕ/кг 3 раза в неделю или 40 000 (для эпоэтина альфа) и 30 000 (для эпоэтина бета) 1 раз в неделю подкожно. Эффективность альтернативных доз равнозначна
6. Прерывание терапии в случае отсутствия ответа	Продолжение терапии после 6–8 нед в случае отсутствия ответа (прирост Hb $<$ 1–2 г/дл (10–20 г/л) или зависимость от ГТр остается), не является выгодным, лечение должно быть прекращено. Ответившие пациенты обследуются с целью выявления опухолевой прогрессии, дефицита железа или других причин А
7. Целевой уровень Hb	<b>Уровень Hb должен повыситься (или приблизиться) к 12 г/дл (120 г/л), далее приступают к титрованию дозы рЭПО с переходом на поддерживающее лечение. Редукция дозы рекомендуется также, если прирост Hb <math>&gt;</math> 1 г/дл (10 г/л) за 2 нед или за это время достигнут уровень Hb <math>&gt;</math> 11 г/дл (110 г/л). Риск венозного тромбоемболизма также является основанием для редукции дозы</b>
8. Мониторинг железа и пополнение его дефицита	Исходно, в процессе лечения рЭПО, в случае недостаточной их эффективности необходимо исследование железа сыворотки, общей железосвязывающей способности, коэффициента насыщения трансферрина или уровня ферритина
9. А у больных, не получающих одновременно ХТ	<b>Доказана необходимость использования рЭПО у больных с А, обусловленной МДС низкого риска. Использование рЭПО для достижения уровня Hb 12 г/дл повышает риск смерти больных с солидными и немиелоидными гематологическими опухолями, не получающих ни ХТ, ни ЛТ, при активном опухолевом процессе. Стимуляторы эритропоэза таким больным не показаны</b>
10. Лечение А у больных с немиелоидными опухолями, получающими ХТ	<b>Лечение ММ, НХЛ, ХЛЛ рекомендуется начинать с ХТ (провести по крайней мере 2–4 цикла) и/или кортикостероидов, добиться редукции опухоли и затем назначить рЭПО. Если прирост Hb не отмечают, лечение прекращают. Использование эпоэтина совместно с ХТ может повысить риск тромбоемболических осложнений. ГТр используют по показаниям</b>

Дозирование рЭПО согласно ASH/ASCO 2007

Доза и модификация	Эпоэтин альфа	
Первоначальная доза	150 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю	40 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю
Повышение дозы	До 300 МЕ/кг 3 раза в неделю, если не снизилась необходимость в ГТр или нет роста Hb через 8 нед	До 60 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю если нет повышения Hb на > 1 г/дл через 4 нед лечения при отсутствии ГТр
Редукция дозы	Снижение дозы на 25%, если Hb достиг 12 г/дл или увеличился > 1 г/дл в течение 2 нед	
Отмена	Если Hb превысил 12 г/дл, лечение прекращают до снижения Hb < 11 г/дл; рестартовая доза на 25% ниже предыдущей	

пе (13% против 6%), но различий в частоте тяжелых осложнений не отмечено (4% против 3%) [44]. В плацебо-контролируемом исследовании 20010103 (фаза III) [45], выявлено повышение частоты артериальных и венозных тромбозов в группе онкологических больных с III–IV ст. заболевания, которым сразу после установления диагноза было начато лечение рЭПО (3,1% против 1,3% в контрольной группе). Основываясь на этих данных и литературных публикациях до марта 2007 г., эксперты ASH/ASCO делают вывод, что «стимуляторы эритропоэза не показаны больным с активным опухолевым процессом, не получавшим еще ни ХТ, ни ЛТ».

Имеются единичные работы по эффективному применению рЭПО при миелоидных опухолях — хроническом миелолейкозе (ХМЛ), хроническом идиопатическом миелофиброзе (ХиМФ). При этих заболеваниях развивается анемия, в патогенезе которой главным фактором является супрессия цитокинами, выделяемыми опухолевыми клетками, эндоЭПО и рецептора к нему [46]. Однако таких исследований мало, что, возможно, связано с предполагаемым риском стимуляции злокачественного процесса.

Как указывалось выше, гипоксигенированные опухолевые клетки хуже отвечают на ХТ, поэтому повышение уровня Hb с помощью рЭПО позволяет улучшить оксигенацию опухоли, что дает возможность эффективнее контролировать ее рост и повысить выживаемость больных. Однако существует и другая гипотеза, согласно которой рецепторы ЭПО могут экспрессироваться на поверхности различных опухолевых клеток, поэтому ЭПО могут стимулировать рост злокачественных новообразований, что сопряжено с повышением уровня смертности. Наличие рецепторов подтверждено в экспериментальных исследованиях с клетками РМЖ и других опухолей [47, 48]. Результаты клинических исследований достаточно противоречивы. Проанализированы показатели смертности среди 13 611 больных со злокачественными новообразованиями, которые получали рЭПО [49]. 8878 больных лечились эпоэтином альфа или эпоэтином бета и 4733 — дарбэпоэтином. Продолжительность использования рЭПО колебалась от 6 до 52 нед, период последующего наблюдения 11–62 мес. Выявлено некоторое повышение смертности при использовании рЭПО у больных с А, обусловленной опухолевым процессом и ХТ, существенных различий между группами больных не выявлено. В исследовании BRAVE [44] было включено 463 женщины с РМЖ, среди которых одна группа получала антрациклин- или таксан-содержащие режимы ХТ,

а другая одновременно эпоэтин в течение 24 нед. Показано, что при наблюдении в течение 18 мес выживаемость в группах больных не различалась (27 и 27%). В то же время обращало на себя внимание существенное повышение выживаемости пациенток без необходимости в ГТр и без анемии (HR 0,59). В исследовании [50] 351 пациент с раком шеи и головы был рандомизирован на 2 группы: в одной назначен рЭПО (300 МЕ/кг 3 раза в неделю), в другой — плацебо. Выживаемость среди больных, леченных рЭПО, была ниже, чем в группе плацебо.

В то же время ряд исследований свидетельствуют, что рЭПО не стимулирует роста злокачественных клеточных клонов. Анализ данных метаанализа 19 рандомизированных контролируемых трайлов, в которые вошло 2865 больных с опухолевыми заболеваниями [51] показал повышение выживаемости больных, получающих рЭПО, по сравнению с контрольной группой. Отмечено существенное повышение 4-летней бессобытийной выживаемости среди больных с опухолями таза, получавших рЭПО (85,3%), по сравнению с больными, которые получали только специальную терапию (67,2%;  $p < 0,001$ ) [52]. Следует отметить, что FDA предлагают с осторожностью подходить к назначению рЭПО у больных с солидными опухолями (РМЖ, рак шеи и головы) в финальных стадиях заболевания, при распространенном метастатическом поражении органов. В то же время мнения экспертов в этом вопросе были неоднозначны. Учитывая существенное улучшение КЖ онкологических больных, получающих рЭПО, некоторые из экспертов прямо указывали на необходимость их применения даже у терминальных больных [42, 45].

В исследовании [53] 11 больным ХМЛ (8 больных в хронической фазе, 3 — в фазе акселерации) был назначен рЭПО в дозе 200 МЕ/кг в течение 8 нед. У всех пациентов в хронической фазе отмечали отчетливое повышение уровня Hb и отказ от ГТр. Однако у больных в фазе акселерации ответа не было. Обследовали [54] 338 больных ХМЛ, которые лечились иматинибом (150 больных в связи с неэффективностью интерферона, 188 больных с впервые выявленным ХМЛ). У 230 (68%) выявлена А. 102 пациентам назначен рЭПО по 40 000 МЕ 1 раз в неделю. Повышение уровня Hb на  $\geq 20$  г/л было достигнуто у 69 (68%) больных и еще у 22 (22%) больных — на 10–19 г/л. У больных с А количество цитогенетических ремиссий было меньше, чем у больных без АС (68 против 77%;  $p = 0,14$ ). Одновременно у них отмечена тенденция к повышению выживаемости. Первые положительные результаты применения рЭПО

при ХиМФ получены в начале 90-х годов XX столетия [55]. Очевидные преимущества ЭПО-терапии перед ГТр подтверждены результатами последующих исследований [56, 57]. В исследовании [57] на основании собственных данных и анализа литературных сообщений, авторы делают вывод, что использование рЭПО позволяет достичь положительного ответа у 55% у больных ХиМФ с А.

При проведении ЭПО-терапии существенным, а иногда и решающим фактором является состояние запасов железа в организме и метаболизм этого важнейшего для эритропоэза элемента. На фоне терапии рЭПО за счет ускорения эритропоэза увеличивается потребность в железе, что может привести к его дефициту. Ответная реакция КМ на рЭПО зависит от снабжения железом ЭПО-чувствительных клеток. Если вводимые дозы рЭПО высокие и не соответствуют имеющемуся функционально доступному железу, то это приводит к низкой реакции КМ и к напрасным потерям лекарства. При проведении ЭПО-терапии нужно учитывать возможность развития недостаточности железа у пациентов, которая может быть относительной, функциональной и абсолютной, истинной [9, 30]. Функциональная недостаточность железа — это состояние, когда запасы железа в организме нормальные или даже повышенные, но доставка железа в КМ является неадекватной потребностям в нем эритроидных предшественников. Истинная недостаточность может развиваться при продолжительном введении рЭПО и прогрессирующем перемещении железа из депо в клетки эритрона. Функциональный дефицит железа отмечают в начальной фазе эритропоэтической реакции на рЭПО у пациентов с нормальными запасами железа. На этой стадии уровень сывороточного железа нормальный или пониженный и насыщение трансферрина неадекватно низкое для данной ситуации. Функциональная недостаточность железа является частой причиной слабой реакции на рЭПО у анемичных пациентов. В связи с этим перед началом терапии рЭПО и в период ее проведения у всех больных рекомендуется определять уровень железа. Самым простым методом является исследование железа в сыворотке, однако нередки ситуации, когда этот показатель остается в пределах нормы или даже повышен, но утилизация железа нарушена. Для оценки скрытого (функционального) дефицита железа необходимо проведение дополнительных исследований (определение сывороточной концентрации ферритина и коэффициента насыщения трансферрина — TSAT). **Правилом для врачей, проводящих ЭПО-терапию, должно быть обязательное назначение железа при уровне ферритина < 100 мкг/л и/или TSAT < 20%.** В качестве заместительной терапии рекомендуется прием 200–300 мг Fe<sup>2+</sup> (элементарного железа) внутрь в сутки или 100 мг Fe<sup>3+</sup> 1 раз в неделю внутривенно [9, 58]. Однако указанные параметры подвержены влиянию воспалительной реакции, поэтому в последнее время для

оценки статуса железа все чаще используют **более специфические показатели — сывороточную концентрацию растворимого рецептора трансферрина (sTfR), процент гипохромных Э (> 5–10%), среднее содержание Hb в одном Э (МСН < 28) и концентрацию Hb в ретикулоците (< 29)** [59]. Но даже располагая такими показателями, достоверно оценить статус железа при А, связанной с хроническими заболеваниями, не всегда представляется возможным. Предлагается еще один показатель, который рассматривается в качестве золотого стандарта диагностики дефицита железа — исследование аспириата КМ, окрашенного Берлинской лазурью [60].

В целях обоснованного принятия решения о целесообразности применения ЭПО необходимо определить прогностические факторы, влияющие на эффективность лечения. Ранее большое внимание уделялось исходной (базальной) концентрации ЭПО в сыворотке крови. Применение этого критерия основано на том, что больные с А, у которых отмечают недостаток эндоЭПО, должны реагировать на рЭПО лучше, чем пациенты с А, но адекватной продукцией ЭПО. Это предположение не было подтверждено всеми исследователями и поэтому не стало универсальным методом прогноза на терапию рЭПО [15, 60]. Определение уровня эндоЭПО, согласно консенсусам ASH/ASCO, 2002, 2007, требуется только у больных МДС (предсказывает эффективность).

Разработано несколько моделей, позволяющих прогнозировать эффективность применения рЭПО. В основе этих моделей лежат 2 критерия: несоответствие степени А уровню эндоЭПО и регистрация первых признаков терапевтического эффекта на ранних этапах применения рЭПО. Адекватность ответа на рЭПО определяется соотношением Н : Г, где Н — наблюдаемый уровень ЭПО в сыворотке крови, Г — гипотетический повышенный уровень ЭПО, который предположительно должен быть при данной степени А. Если у больного значение Н : Г больше 0,9, то с большой вероятностью применение рЭПО будет неэффективным, что было подтверждено большими многоцентровыми исследованиями у больных ММ и НХЛ [25, 26]. У 60–80% больных, имеющих отношение Н : Г < 0,9, получен ответ на рЭПО, в то время как при отношении Н : Г > 0,9 ответ отмечали только у 10–41% больных. В модели, основанной на оценке первых признаков терапевтического ответа [61], в качестве критерия эффективности используется повышение числа ретикулоцитов. Если через 2 нед лечения (4 нед для больных, получающих параллельно ХТ) число ретикулоцитов у больного повышается на 40 000/мл и более, то с высокой вероятностью можно прогнозировать эффективность применения рЭПО. Эта вероятность еще более возрастает, если в первые 4 нед лечения у больного наблюдается повышение уровня Hb на 10 г/л и более. Значительное повышение уровня растворимого трансферрина в сыворотке крови после 1–2 нед терапии рЭПО является благоприятным

фактором прогноза. Если учитывать этот прогностический фактор вместе с исходным уровнем ЭПО у конкретного больного, точность прогноза достигает 88% [26]. Проведен всесторонний анализ прогностических факторов и установлено [62], что комбинированный показатель, включающий повышение уровня  $Hb > 5$  г/л, и исходный уровень ЭПО  $< 100$  ед./мл, позволяет прогнозировать эффективность применения рЭПО с точностью  $\geq 95\%$ . Повышение сывороточного ЭПО, ферритина и железа, а также С-реактивного белка после 2 нед лечения также коррелирует с положительной ответной реакцией КМ на рЭПО. Если содержание эндоЭПО не известно, можно использовать комбинированный показатель, включающий повышение концентрации  $Hb$  на раннем этапе лечения и исходный уровень ферритина  $< 400$  нг/мл, который дает такую же точность прогноза. Число гипохромных  $\Theta < 5\%$ , ретикулоцитов  $> 50\,000$ /мл, ферритин сыворотки не менее  $100$  нг/мл и насыщение трансферрина не менее  $20\%$  также благоприятны для терапии рЭПО [62]. Попытки предсказать ответную реакцию на рЭПО у пациентов с МДС показали, что прогностические факторы не относятся к полу, возрасту, времени диагностики МДС или времени начала ГТр. Наиболее ценный прогностический фактор у этой категории больных — это исходная концентрация эндоЭПО. Ответная реакция на рЭПО выше при уровне ЭПО в сыворотке крови  $\leq 500$  ЕД/л [63]. Причем наиболее отчетливы результаты ЭПО-терапии при уровне ЭПО  $< 200$  ЕД/л. Отличительными признаками больных МДС, чаще отвечающих на лечение рЭПО, являются также следующие: бластоз  $< 5\%$ , достаточный объем эритроидных клеток по данным пункта грудины и нормальный кариотип [64].

Как и многие другие препараты, рЭПО обладают побочными эффектами. Но большинство из них связано не с действием препарата, а с необоснованно быстрым приростом  $Hb$  или высоким его целевым уровнем, что сопряжено с угрозой ТрЭмб. Поэтому необходим тщательный контроль уровня  $Hb$  и, если за первые 2 нед терапии прирост  $Hb > 10$  г/л или превышен уровень  $110$  г/л, то доза рЭПО должна быть редуцирована. Риск ТрЭмб, как отмечалось выше, повышен у больных с впервые выявленным активным опухолевым заболеванием, поэтому их лечение следует начать со специфической терапии, добиться редукции опухолевой массы, а в последующем, ориентируясь на уровень  $Hb$ , решить вопрос об ЭПО-терапии. Пациентам, получающим рЭПО, необходимо периодически измерять артериальное давление, так как существует риск артериальной гипертензии, и контролировать содержание тромбоцитов, так как описаны случаи развития тромбоцитоза. Иногда возникают головные боли и аллергические реакции, но эти осложнения отмечают крайне редко и легко устраняются.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что рЭПО яв-

ляются высокоэффективными препаратами при А, особенно у больных с онкогематологическими заболеваниями. Использование рЭПО в различных режимах применения (как 3, так и 1 раз в неделю) сопровождается существенным улучшением КЖ больных и сокращением потребности в заместительных ГТр, что одновременно снижает риск тяжелых гемотрансфузионных осложнений. Международные рекомендации, разработанные ведущими экспертами на основании многочисленных рандомизированных исследований, дают возможность использовать рЭПО с максимальной пользой для больного. Рекомендации ASH/ASCO 2007 позволяют применять рЭПО более экономно и безопасно. Целевой уровень  $Hb 120$  г/л достаточен для сохранения высокого КЖ. Наиболее признанным на сегодняшний день является применение рЭПО у больных с АЗН, вызванной как опухолевым процессом, так и индуцированной ХТ и ЛТ. Вполне оправдано назначение ЭПО при МДС низкого риска [65]. Все больше появляется исследований, в которых показания к использованию рЭПО расширяются, включая больных с миелоидными гематологическими опухолями. Надеемся, что приведенные данные позволят более эффективно и безопасно использовать рЭПО, в частности Эпобиокрин («Биофарма», Украина), в повседневной практике. Сегодня рЭПО уверенно завоевывают позиции практически при любой патологии, сопровождающейся АС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Birgegard G, Gascon P, Ludwig H. Eur J Haematol 2006; 77 (5): 378–86.
2. Бессмельцев СС, Абдулкадыров КМ. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алма-Аты, 2007. 480 с.
3. Coiffier B. Eur J Cancer 1999; 35 (suppl 4): S 331.
4. Ludwig H, Birgegard G, Barrett-Lee P, et al. 44th Ann Meet Am Soc Hematol 2002; abstr 884.
5. Абдулкадыров КМ, Бессмельцев СС, Рукавицын ОА. Хронический миелолейкоз. Санкт-Петербург: Специальная Литература, 1998. 464 с.
6. Means RT. Stem Cells 1995; 13: 32–7.
7. Bron D, Meuleman N, Mascaux C. Semin Oncol 2001; 28 (suppl 8): 1–6.
8. Людвиг Х, Остерборг А. Анемия у онкологических больных 2002; 1 (вып 1): 3–10.
9. Rumiantsev AG, Morshchakova EF, Pavlov AD. Erythropoietin: biological properties, mechanisms of action and production, clinical application. Budapest, 2002. 360 p.
10. Groopman JE, Itri LM. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1616–34.
11. Höckel M, Vaupel P. Semin Oncol 2001; 28 (suppl 8): 36–41.
12. Glaspy JA, Jadeja JS, Justice G, et al. Cancer 2003; 97: 1312–20.
13. Thews O, Kelleher D, Vaupel P. Cancer Res 2001; 61: 1358–61.
14. Бессмельцев СС, Абдулкадыров КМ. Вестн гематол 2006; 2 (2): 5–10.
15. Гусева СА, Гончаров ЯП. Анемии. Л: Логос, 2004. 408 с.
16. Portenoy RK, Itri LM. Oncologist 1999; 4: 1–10.



17. Bokemeyer C, Oechsle K, Hartmann J, *et al.* Brit J Cancer 2002; **87**: 1066–71.
18. Crawford J, Cella D, Cleeland C, *et al.* Cancer 2002; **95**: 888–95.
19. Storrington PL. Brit J Haematol 1998; **100**: 79–89.
20. Glaspy J. J Clin Oncol 2005; **23**: Abstr 8125.
21. Ludwig H, Fritz E, Kontzmann H, *et al.* N Engl J Med 1990; **322**: 1693–9.
22. Ludwig H, Leitgeb C, Fritz E, *et al.* Eur J Cancer 1993; **29A** (suppl 2): 8–12.
23. Barlogie B, Beck T. Stem Cells 1993; **11**: 88–94.
24. Silvestris F, Romito A, Fanelli P, *et al.* Ann Hematol 1995; **70**: 313–8.
25. Österborg A, Brandberg Y, Cimino R, *et al.* Blood 1996; **87**: 2675–82.
26. Cazzola M, Messinger D, Battistel V, *et al.* Blood 1995; **86**: 4444–53.
27. Dammacco F, Castoldi G, Roedger S. A placebo-controlled study on the effect of epoetin- $\alpha$  in patients with multiple myeloma. Abstr ASH (39<sup>th</sup> Ann Meet), 1997: Abstr 1597.
28. Österborg A, Brandberg Y, Molostova V, *et al.* J Clin Oncol 2002; **20**: 2486–94.
29. Littlewood TJ. J Clin Oncol 2001; **19**: 2865–74.
30. Эритропоэтин. Биологические свойства и клиническое применение / СА Гусева, ВГ Бебешко. Киев, 2005. 422 с.
31. Verhoef GE, Boogaerts MA. rhErythropoietin in cancer supportive treatment / Eds JF Smyth, *et al.* New York: Marcel Dekker, 1996: 13–34.
32. Laporie J, Isnard F, Fenaux P. Contrib Nephrol 1991; **88**: 221–2.
33. Negrin R, Stein R, Doherty K, *et al.* Blood 1996; **87**: 4076–81.
34. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, *et al.* Brit J Haematol 2003; **120**: 1037–46.
35. Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT, *et al.* Blood 2000; **95**: 1175–9.
36. Bernell P, Stenke L, Wallvik J, *et al.* Leukemia Res 1996; **20**: 693–9.
37. Stasi R, Brunetti M, Terzoli E, Amadori S. Blood 2002; **99** (5): 1578–84.
38. Gabilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, *et al.* J Clin Oncol 2001; **19**: 2875–82.
39. Cazzola M, Beguin Y, Kloczko J, *et al.* Brit J Haematol 2003; **122**: 386–93.
40. Duh MS, Boyce SP, Crémieux PY, *et al.* Assessing the efficacy of erythropoietic agents in treating chemotherapy-induced anemia (CIA): Hematopoietic response (HR) vs Area under the hemoglobin change curve (AUC). Am Soc Health-system Pharmacists, 2003: 55E.
41. Agnihotri P, Telfer M, Butt Z, *et al.* J Am Geriatr Soc 2007; **55** (10): 1557–65.
42. Douglas RJ, Somerfield MR, Hagerty KL, *et al.* Blood 2008; **111** (1): 25–41.
43. Straus DJ, Testa MA, Sarokhan BJ, *et al.* Cancer 2006; **107**: 1909–17.
44. Douglas D. J Clin Oncol 2008; **26**: 592–8.
45. Food and Drug Administration Oncologic Drugs Advisory Committee Briefing Document. Continuing Reassessment of the Risks of Erythropoiesis-Simulating Agents (ESAs) Administered for the Treatment of Anemia associated with Cancer Chemotherapy. Washington DC: US Food and Drug Administration, 2007.
46. Ludwig Y, Fritz E. Semin Oncol 1998; **25** (suppl 7): 35–8.
47. Acs G. Cancer Res 2001; **61**: 3561–5.
48. Arcasoy MO. Lab Invest 2002; **82**: 911–8.
49. Barclay L, Martin BN. JAMA 2008; **299**: 914–24.
50. Henke M. Lancet 2003; **362**: 1255–60.
51. Bohlius J. J Natl Cancer Inst 2005; **97**: 489–98.
52. Antonadou D. Eur J Cancer 2001; **37** (suppl 6): S144.
53. Bouranteas KL. Eur J Haematol 1997; **59**: 323–5.
54. Cortes J, O'Brien S, Quintas A, *et al.* Cancer 2004; **100** (11): 2396–402.
55. Rodrigues J, Martino M, Muniz R, Prados D. Am J Hematol 1994; **39**: 435–7.
56. Hasselbalch HC, Clausen NT, Jensen BA. Am J Hematol 2002; **70** (2): 92–9.
57. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, *et al.* Brit J Haematol 2004; **127** (4): 399–403.
58. Жуков НВ. Фарматека 2006; (18): 1–4.
59. Cavill I, Auerbach M, Bailie R, *et al.* Iron and the Anaemia of Chronic Disease: A Review and Strategic Recommendations. Current med res opinion. Posted 04/24/2006.
60. Hedenus M, Birgegard G, Nasman P, *et al.* Leukemia 2007; **21**: 627–32.
61. Henry D, Abels R, Larholt K. Blood 1995; **85**: 315–21.
62. Ludwig H, Rai K, Blade J, *et al.* Hematol J 2002; **3**: 121–30.
63. Katodritou E, Speletas M, Zervas K, *et al.* Lab Hematol 2006; **12**: 47–54.
64. Ohio R, Balteari E, Builesrero A, *et al.* Acta Hematol 1993; **90**: 58–64.
65. Грицаев СВ, Бессмельцев СС, Тиранова СА и др. Вестн гематол 2005; (2): 27–32.

## MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF ANEMIA IN PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS

S.S. Bessmeltsev

**Summary.** *The importance of hemoglobin levels in determining the quality of life of cancer patients receiving chemotherapy has become increasingly clear both from randomized studies. It was first approved for the treatment of anemia in patients with chronic renal disease. Before recombinant human erythropoietin (rEPO) erythropoietin was available, blood transfusion was the only treatment option for severe cancer-related anemia. Potential complications associated with blood transfusion are transmission of infectious diseases, transfusion reactions, alloimmunization, over-transfusion and immune modulation with possible adverse effects on tumor growth. It is performed the analyses of effectiveness of rEPO therapy in any hematological malignancies and cancer patients and shown predictors efficiency of this therapy. To update the American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology (ASH/ASCO, 2007) recommendations for the use of rEPO.*

**Key Words:** malignancy, hematological malignancies, myelodysplastic syndrome, anemia, therapy, recombinant erythropoietin, Epopoicrinum.

**Адрес для переписки:**

Бессмельцев С.С.

E-mail: RNIHT@mail.ru