

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЭРИТРОПОЭТИНА У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Силаев Б.В.¹, Парфенова О.А.², Горячева Е.В.³, Безнощенко О.С.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва;

²«Российский университет дружбы народов», Москва, e-mail: parfenony@gmail.com;

³Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Цель исследования: провести ретроспективный анализ клинических наблюдений применения эритропоэтинстимулирующих препаратов у пациентов с анемией, индуцированной проведением химиотерапии. В ретроспективный анализ включены 3 пациента онкологического профиля, проходивших лечение в 2023–2024 гг., с наличием анемии разных степеней тяжести, индуцированной проведением химиотерапии. В описанных клинических случаях у пациентов на фоне лечения основного заболевания развилась анемия. По данным дообследования в процессе проведения химиотерапии выявлено, что анемия обусловлена функциональным дефицитом железа и угнетением кроветворения после химиотерапии. После внутривенного введения препаратов железа с последующим назначением эритропоэтинстимулирующих препаратов отмечались положительная динамика эритроцитарных показателей и оптимальный уровень ретикулоцитов. Данная тактика позволила не увеличивать временной интервал межкурсовых периодов. Все пациенты достигли ремиссии основного заболевания. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что препараты, стимулирующие эритропоз, обладают высокой эффективностью в лечении анемии, вызванной химиотерапией. Клинические наблюдения применения эритропоэтинстимулирующих препаратов свидетельствуют о быстром достижении целевого уровня гемоглобина, снижении потребности в гемотрансфузиях, что обеспечивает улучшение качества жизни пациентов онкологического профиля.

Ключевые слова: эритропоэтин, эпоэтин альфа, анемия, химиотерапия, лечение.

SAFETY OF THE USE OF ERYTHROPOIETIN DRUGS IN PATIENTS WITH ANEMIA ON THE BACKGROUND OF CHEMOTHERAPY

Silaev B.V.¹, Parfenova O.A.², Goryacheva E.V.³, Beznoshchenko O.S.¹

¹National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, e-mail: parfenony@gmail.com;

³N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow

The purpose of the work: to conduct a retrospective analysis of clinical observations of the use of erythropoietin preparations in patients with anemia induced by chemotherapy. The retrospective analysis included 3 oncological patients treated in 2023–2024 with anemia of varying severity induced by chemotherapy. In the described clinical cases, anemia developed in patients during treatment of the underlying disease. According to additional examination during chemotherapy, it was revealed that anemia was caused by functional iron deficiency and suppression of hematopoiesis after chemotherapy. After intravenous administration of iron preparations followed by the administration of epoetin alpha, positive dynamics of erythrocyte indices and an optimal level of reticulocytes were noted. This tactic made it possible not to extend the time interval between courses. All patients achieved remission of the underlying disease. Numerous studies show that erythropoiesis-stimulating drugs are highly effective in treating chemotherapy-induced anemia. When using such drugs, there is a rapid achievement of the target hemoglobin level, a decrease in the need for blood transfusions, which provides a significant improvement in the quality of life.

Keywords: erythropoietin, epoetin alpha, anemia, chemotherapy, treatment.

Введение

Анемия – одно из самых распространенных осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями. Исследования показали, что анемия у пациентов со злокачественными

новообразованиями (АЗН), ассоциированная с химио- или лучевой терапией, составляет около 51% [1]. Анемия снижает эффективность химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии онкологических заболеваний, а также негативно влияет на качество жизни пациентов [2, 3]. Гипоксия способна изменять биологию опухоли – клетка, которая находится в состоянии кислородного голодания, меняет пути метаболизма и включает механизмы приспособления. В частности, к таким механизмам относятся активация генов семейства HIF-1 (Hypoxia-Inducible Factor-1) [4], запускающих серию молекулярных изменений, одним из которых является продукция сосудистого эндотелиального фактора роста, который отвечает за образование новых сосудов в опухоли, способствуя ее росту и метастазированию [5]. Тяжелая гипоксия также приводит к увеличению частоты спонтанных мутаций. Одним из следствий такого мутагенного состояния клетки являются поломки гена p53, определяющего апоптоз [6]. Торможение апоптоза может значительно уменьшить чувствительность опухоли к цитостатической и лучевой терапии [5].

Пациентам с симптомной анемией или уровнем гемоглобина менее 100 г/л, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Анемия при злокачественных новообразованиях» 2024 г. [7], рекомендовано проведение лекарственной терапии эритропоэстимулирующими препаратами (ЭПС) в монорежиме или в комбинации с препаратами железа. Повсеместное и бесконтрольное применение ЭСП в онкологии выявило целый ряд проблем, таких как: повышение риска тромбозов и теоретическая способность ЭСП негативно влиять на течение онкологического заболевания (стимуляция рецепторов ЭПО на опухолевых клетках, мобилизация эндотелиальных клеток для неоангиогенеза). Применение ЭСП у онкологических больных до сих пор вызывает много опасений.

Цель исследования – провести ретроспективный анализ клинических наблюдений применения ЭСП у пациентов с анемией, индуцированной проведением химиотерапии.

Материалы и методы исследования

В ретроспективный анализ включены 3 пациента онкологического профиля, проходивших лечение с 2023 по 2024 гг. в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» и ФГБУ «НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, с наличием анемии, индуцированной проведением химиотерапии.

Результаты исследования и их обсуждение

С целью оценки влияния ЭСП на выживаемость, а также выделения факторов неблагоприятного воздействия ЭСП было проведено несколько метаанализов. Метаанализ C.L. Bennett и соавторов, включающий 51 исследование с участием более 13 тысяч пациентов, показал, что использование ЭСП сопровождается небольшим, но статистически

значимым увеличением риска смерти (соотношение рисков (HR, hazard ratio) – 1,10; 95% ДИ 1,01–1,20; $p=0,03$), однако при анализе по подгруппам наиболее высокий риск смерти имели больные, не получавшие ХТ (HR – 1,29; 95% ДИ 1,0–1,67; $p=0,05$), а у больных, получавших одновременно с ЭСП противоопухолевую ХТ, риск смерти был статистически не значимым [8]. Другой, более поздний метаанализ М. Ааро и соавторов, не подтвердил воздействие ЭСП на прогрессирование заболевания. Исследователи пришли к выводу, что мнение о существовании прямого или косвенного влияния ЭСП на рост опухоли не имеет под собой убедительных оснований [9]. Таким образом, имеющиеся в настоящее время клинические данные позволяют говорить о том, что ЭСП эффективны в лечении АЗН, не оказывая влияния на прогрессирование заболевания, и рекомендованы для лечения анемии, индуцированной ХТ [10].

Клиническими проявлениями анемического синдрома могут быть жалобы на слабость, повышенную утомляемость, головокружение, головные боли (чаще в вечернее время), одышку при физической нагрузке, ощущение сердцебиения, мелькание «мушек» перед глазами при невысоком уровне артериального давления, сонливость днем и плохое засыпание ночью, раздражительность, нервозность, конфликтность, плаксивость, снижение памяти и внимания, ухудшение аппетита. При физикальном осмотре иногда наблюдаются изменения кожи и ее придатков (сухость, шелушение, бледность), истончение и ломкость ногтей, бледность слизистых оболочек. Дифференциальную диагностику анемии необходимо осуществлять до проведения заместительных трансфузий эритроцитов или назначения специфической терапии (эритропоэтинстимулирующих препаратов (ЭСП), препаратов железа).

Обследование больных анемией включает следующие этапы: 1) клинический анализ крови с определением концентрации Hb, количества эритроцитов и ретикулоцитов, гематокрита, среднего объема эритроцита (MCV), среднего количества гемоглобина на эритроцит (MCH), средней концентрации Hb в эритроците (MCHC), среднего содержания Hb в ретикулоците; 2) выявление дефицита железа с помощью определения белка ферритина (с учетом нормальных значений С-реактивного белка), НТЖ, sRfTf, содержания фолиевой кислоты и витамина B₁₂; 3) обследование желудочно-кишечного тракта (эзофагогастродуоденоскопия, проба на скрытую кровь в кале), мочевыделительной системы (клиренс креатинина <60 мл/мин свидетельствует о наличии почечной недостаточности и может приводить к нарушению продукции ЭПО); 4) проба Кумбса с целью выявления аутоиммунной гемолитической анемии, характерной для лимфопролиферативных заболеваний, таких как хронический лимфолейкоз, другие неходжкинские лимфомы; 5) определение ЭПО; 6) оценка костномозгового кроветворения (по показаниям) [11]. В

последнее время в диагностике анемии при злокачественном процессе все чаще используют маркер – растворимый рецептор трансферрина (sTfR), который является стабильным фрагментом рецептора трансферрина, циркулирующего в кровеносном русле. Рецепторы трансферрина находятся на поверхности гемопоэтических клеток, а при повышенной потребности в железе количество этих рецепторов возрастает, и sTfR также повышается. Такое состояние чаще всего ассоциировано с абсолютным дефицитом железа. Ферритин, являясь белком острой фазы, «парадоксально» повышается при хроническом воспалении или злокачественном процессе. В такой ситуации наиболее важно оценить эффективную потребность в железе именно при определении концентрации sTfR, потому что данный маркер остается стабильным независимо от экзо- и эндогенного воздействия в организме [12].

Клиническое наблюдение № 1. Женщина П., 59 лет. В 2023 г. после проведенного оперативного вмешательства установлен диагноз «Рак яичников High grade, ст IIIA2 pT3aN1M0». Проведено 5 курсов адъювантной химиотерапии (лечение завершено в сентябре 2023 г.). В 2024 г. по данным контрольного обследования (ПЭТ/КТ) в культе влагалища справа определяется образование с гиперметаболизмом РФП – может соответствовать рецидиву. 17.07.2024 г. выполнены лапароскопия, адгезиолизис, вскрытие, опорожнение и иссечение серозоцеле передней брюшной стенки, удаление рецидивной опухоли с резекцией влагалища, биопсия париетальной брюшины брюшной полости. Выявленный клеточный иммунофенотип соответствует иммунофенотипу серозной карциномы High-grade, с экспрессией p53 "0" типа и с высокой пролиферативной активностью (ИП Ki67 – 95%). С учетом стадии заболевания, гистологического варианта опухоли, объема первичного комбинированного лечения в 2023 г., наличия платиночувствительного рецидива по поводу данного рецидива проведено 6 курсов ХТ по схеме: Гемцитабин-800 мг/м² в 1,8 дни+ цисплатин-75 мг/м² в 1 день каждые 21 день с оценкой эффекта каждые 3 курса. Начиная с 3-го курса, послекурсовые периоды осложнялись развитием анемии I–II степени. После проведения 3-го курса проведено введение железа карбоксимальтозата 500 мг внутривенно капельно однократно с последующим приемом пероральных форм препаратов железа в терапевтических дозах 100 мг 2 раза в день и начато подкожное введение эпоэтина альфа 36000 МЕ 1 раз в неделю в межкурсовых периодах. На фоне антианемической терапии проводился динамический контроль общего анализа крови и ретикулоцитов. Основные лабораторные показатели представлены на рисунках 1 и 2. Ремиссия заболевания у пациентки была установлена при контрольном обследовании после 3-го курса ХТ. При обследовании после 6-го курса ХТ ремиссия заболевания сохранялась.

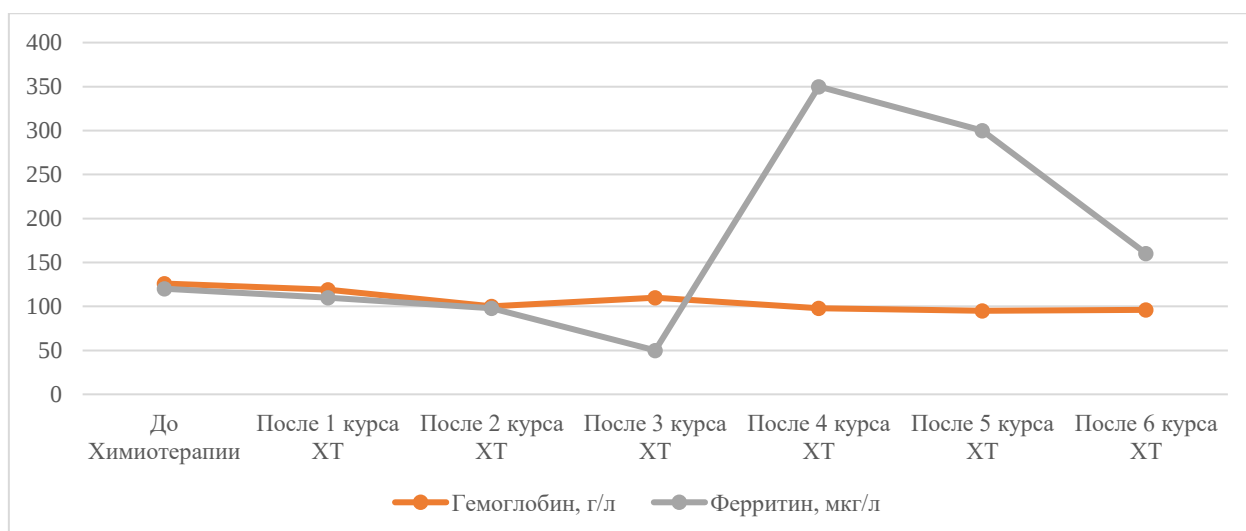


Рис. 1. Динамика концентрации гемоглобина и ферритина у пациента женского пола клинического наблюдения № 1

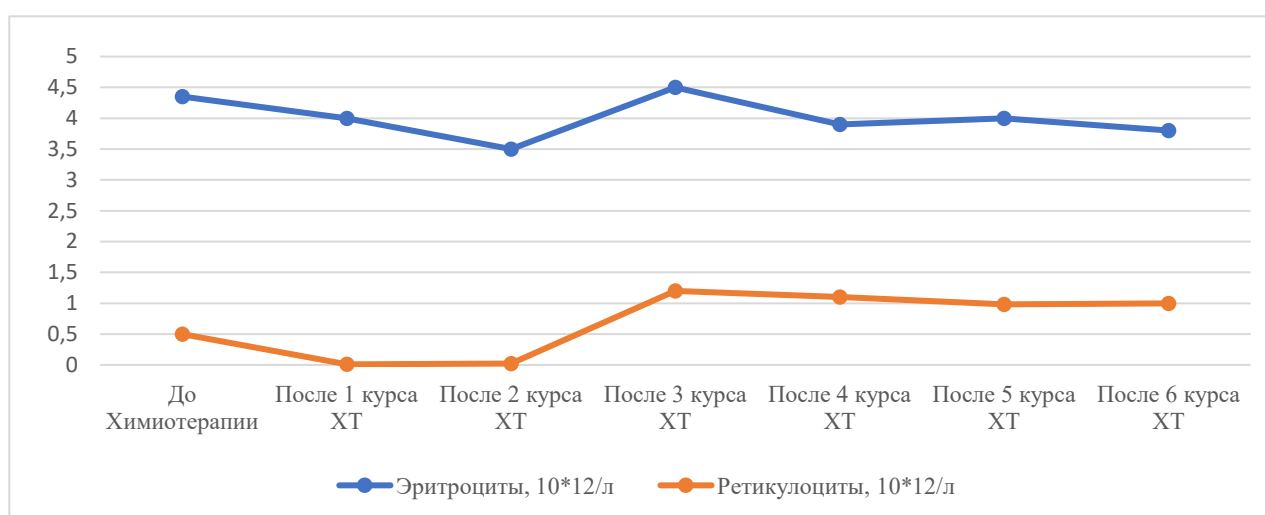
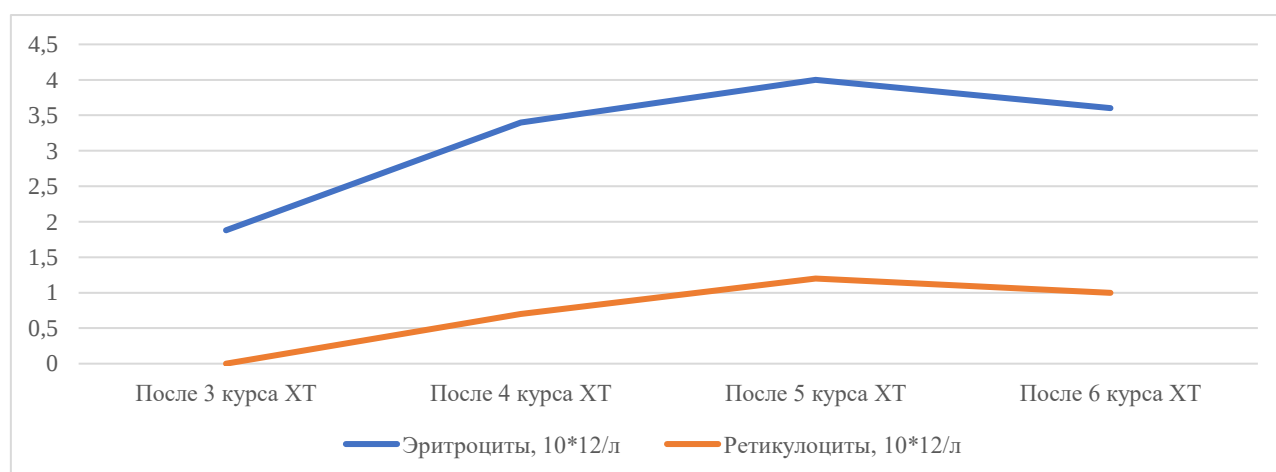


Рис. 2. Динамика количества эритроцитов и ретикулоцитов у пациента женского пола клинического наблюдения №1

Клиническое наблюдение № 2. Женщина 3., 60 лет. В 2018 г. после проведенного оперативного вмешательства установлен диагноз «BRCA1-ассоциированный рак яичников ШС рТ3aN1M0». По месту жительства в 2018 г. проводилось комбинированное лечение: циторедуктивная операция и 6 курсов химиотерапии, была достигнута ремиссия заболевания. В 2020 г. – рецидив заболевания в брюшной полости, по поводу которого проведено 3 курса ПХТ по схеме: паклитаксел 175 мг/м², цисплатин 75 мг/м² 1 раз в 21 день. Проведение ПХТ приостановлено в связи с развитием почечной токсичности, однако начата поддерживающая терапия Олапарибом до 03.2024 г. В марте 2024 г. при плановом обследовании выявлены метастазы в надключичных лимфоузлах слева, забрюшинных лимфоузлах, в печени, клетчатке брюшной полости. Представлена на онкологический консилиум. С учетом стадии

заболевания, гистологического варианта опухоли, длительного интервала ремиссии, а также прогрессирования процесса в марте 2024 г. и наличия сопутствующей патологии рекомендовано проведение химиотерапии 3-й линии по схеме: Паклиатксел-150 мг/м²+ Карбоплатин-AUC5 раз в 21 день с контролем каждые 3 курса. 27.03.2024 г. проведен курс химиотерапии по указанной схеме. Перенесла его с анемией II степени, нейтропенией II степени. В связи с этим 2-й курс химиотерапии задержан на 21 день. Повторно представлена на онкологический консилиум. С учетом стадии заболевания, гистологического варианта опухоли, длительного интервала ремиссии, наличия сопутствующей патологии, прогрессирования процесса в марте 2024 г., по поводу которого пациентка получила 1 курс 3-й линии химиотерапии: по схеме: Паклитаксел-150 мг/м²+ Карбоплатин-AUC5 раз в 21 день, осложнившийся анемией III степени и нейтропенией II степени, рекомендовано редуцировать дозы химиотерапии и продолжить лечение по схеме: Паклитаксел-140 мг/м²+ Карбоплатин-AUC4 раз в 21 день с контролем каждые 3 курса. Коррекция анемии после 3-го курса проводилась с помощью заместительной гемотрансфузии эритроцитарной взвесью объемом 300,0 однократно. После 4-го курса ПХТ гемоглобин составил 90 г/л, в связи с чем пациентке инициировано применение эритропозтина альфа по 12000 МЕ 3 раза в неделю в межкурсовых периодах. Последующие курсы химиотерапии пациентка перенесла с развитием анемии I степени, без железодефицитного компонента (ферритин >100 мкг/л). На фоне антианемической терапии проводился динамический контроль общего анализа крови и ретикулоцитов (рис. 3). Ремиссия заболевания у пациентки была установлена при контрольном обследовании после 3-го курса. При обследовании после 6-го курса ремиссия заболевания сохранялась.



*Рис. 3. Динамика количества эритроцитов и ретикулоцитов у пациента женского пола
клинического наблюдения № 2*

Клиническое наблюдение № 3. Мужчина С., 58 лет. В 2023 г. установлен диагноз «Рак предстательной железы Т3aN1M1b». По месту жительства проводилась терапия:

гозерелин 3,6 мг подкожно передней брюшной стенки через 4 недели. После проведения 3 введений гозерелина диагностирована анемия II степени с железодефицитным компонентом (ферритин <100 мкг/л). Инициирована антианемическая терапия – карбоксимальтозат 500 мг внутривенно капельно однократно, препараты железа 100 мг 2 раза в день, эпоэтин альфа 36000 МЕ 1 раз в неделю. Изменения лабораторных показателей представлены на рисунке 4.

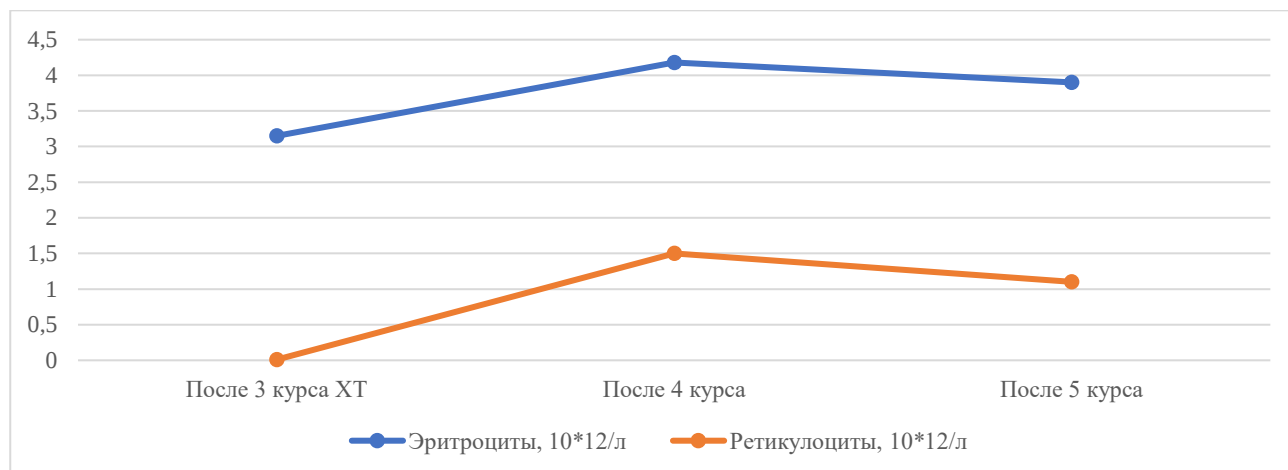


Рис. 4. Динамика количества эритроцитов и ретикулоцитов у пациента мужского пола клинического наблюдения № 3

В описанных клинических случаях № 1 и № 3 у пациентов на фоне лечения основного заболевания развилась анемия легкой степени тяжести. По данным дообследования после 3-го курса видно, что анемия обусловлена функциональным дефицитом железа и угнетением кроветворения после ХТ. После внутривенного введения препаратов железа с последующим назначением ЭСП отмечались положительная динамика эритроцитарных показателей и самое важное – оптимальный уровень ретикулоцитов. Данная тактика позволила не удлинять временной интервал межкурсовых периодов и избежать выполнения заместительной гемотрансфузии эритроцитарной взвеси. В клиническом случае № 2 у пациентки с рецидивом онкологического заболевания ввиду накопленной токсичности химиопрепаратов за множество курсов химиотерапии развилась анемия тяжелой степени, которая потребовала проведения заместительной гемотрансфузии. Однако в последующем были назначены препараты, стимулирующие эритропоэз, что позволило поддерживать целевые показатели крови: концентрацию гемоглобина и количество ретикулоцитов. Стоит отметить, что все пациенты достигли ремиссии основного заболевания.

Помимо преимуществ ЭСП, имеются и потенциальные риски. Они включают возможность прогрессирования основного заболевания и возникновения осложнений. Использование ЭСП может значительно улучшить качество жизни пациентов при сохранении приемлемого уровня безопасности при соблюдении протоколов дозировки и адекватном мониторинге терапии. Для оптимизации лечения следует выбирать препараты с широкой

линейкой различных дозировок, что позволит значительно снизить риск нежелательных эффектов и повысить эффективность терапии. Ориентированная на вес пациента дозировка может способствовать лучшему контролю терапии пациентов с АЗН. Прецизионная медицина, открывая индивидуальный подход к пациенту, повышает качество медицинской помощи. Для изучения долгосрочных последствий использования ЭСП в данной когорте пациентов необходимы дальнейшие научные исследования.

Заключение

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что препараты, стимулирующие эритропоэз, обладают высокой эффективностью в лечении анемии, вызванной химиотерапией. При применении этих препаратов отмечаются быстрое достижение целевого уровня гемоглобина, снижение потребности в гемотрансфузиях, что обеспечивает значительное улучшение качества жизни.

Список литературы

1. Bozzini C., Busti F., Marchi G., Vianello A., Cerchione C., Martinelli G., Girelli D. Anemia in patients receiving anticancer treatments: focus on novel therapeutic approaches // *Frontiers in oncology*. 2024. Vol. 14. Is. 1380358. P 1-9 DOI: 10.3389/fonc.2024.1380358.
2. Rahnea-Nita R.A., Toma R.V., Grigorean V.T., Coman I.S., Coman V.E., Pleșea I.E., Erchid A., Gorecki G.P., Rahnea-Nita G. Reinitiating Chemotherapy beyond Progression after Maintenance Immunotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer // *Medicina (Kaunas)*. 2024. Vol. 60. Is. 8. P. 1225. DOI: 10.3390/medicina60081225.
3. Razzaghdoust A., Mofid B., Peyghambarlou P. Predictors of chemotherapy-induced severe anemia in cancer patients receiving chemotherapy // *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2020. Vol. 28. Is.1. P. 155-161. DOI: 10.1007/s00520-019-04780-7.
4. VON Fournier A., Wilhelm C., Tirtey C., Stöth M., Kasemo T.E., Hackenberg S., Scherzad A. Impact of Hypoxia and the Levels of Transcription Factor HIF-1 α and JMJD1A on Epithelial-Mesenchymal Transition in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cell Lines // *Cancer Genomics & Proteomics*. 2024. Vol. 21. Is.6. P. 591-607. DOI: 10.21873/cgp.20476.
5. Abdulazeem L, Tariq A, Abdalkareem Jasim S. An Investigation of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGFR-1 and VEGFR-2) in Burn Wound Healing // *Archives of Razi Institute*. 2022. Vol. 77. Is. 2. P. 747-751. DOI: 10.22092/ARI.2022.356981.1954.
6. Vaddavalli PL, Schumacher B. The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in cancer and aging // *Trends in genetics: TIG*. 2022. Vol. 38. Is.6. P. 598-612.

DOI: 10.1016/j.tig.2022.02.010.

7. Анемия при злокачественных новообразованиях Клинические рекомендации РФ 2024 (Россия). [Электронный ресурс]. URL:<https://diseases.medelement.com/disease/анемия-при-злокачественных-новообразованиях-кр-рф-2020/17026> (дата обращения: 25.12.2024).
8. Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B., Samaras A.T., Blau C.A., Gleason K.J., Barnato S.E., Elverman K.M., Courtney D.M., McKoy J.M., Edwards B.J., Tigue C.C., Raisch D.W., Yarnold P.R., Dorr D.A., Kuzel T.M., Tallman M.S., Trifilio S.M., West D.P., Lai S.Y., Henke M. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia // JAMA. 2008. Vol. 299. Is. 8. P.914-924. DOI: 10.1001/jama.299.
9. Aapro M, Jelkmann W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer // British journal of cancer. 2012. Vol. 106. Is. 7. P. 1249-1258. DOI: 10.1038/bjc.2012.42.
10. Martins-Branco D., Kassapian M., Debien V., Caparica R., Eiger D., Dafni U., Andriakopoulou C., El-Abed S., Ellard S.L., Izquierdo M., Vicente M., Chumsri S., Piccart-Gebhart M., Moreno-Aspitia A., Knop A.S., Lombard J., de Azambuja E. The impact of erythropoiesis-stimulating agents administration concomitantly with adjuvant anti-HER2 treatments on the outcomes of patients with early breast cancer: a sub-analysis of the ALTTO study // Breast cancer research and treatment. 2024. Vol. 203. Is. 3. P. 497-509. DOI: 10.1007/s10549-023-07159-9.
11. Сушинская Т.В., Ли Е.С., Стуков Н.И. Анемия в онкологии // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2021. №1. С. 64-72. DOI: 10.17116/onkolog20211001164.
12. Лапин А. Растворимый рецептор трансферрина (soluble transferrin receptor): новый параметр для определения статуса железа // Лабораторная медицина. 2002. № 5. С. 9-12.