

Собственный опыт использования эпоэтина-α (Эральфон®) в лечении анемии, индуцированной воздействием цитостатиков

С.А.Большакова✉, Ю.М.Бычков, М.В.Казарова

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86
✉bolshakovasvetlana@rambler.ru

Эпоэтин-α относится к препаратам, стимулирующим эритропоэз, в настоящее время их используют также для лечения анемии, индуцированной воздействием цитостатиков.

Материалы и методы. 124 пациента с различными солидными опухолями и уровнем гемоглобина ниже 120 г/л получили эпоэтин-α (Эральфон®) 10 000 МЕ или 12 000 МЕ 3 раза в неделю. Произведена оценка повышения уровня гемоглобина, а также оценка фармакоэкономической эффективности применения разных доз препарата.

Результаты. Было отмечено, что при проведении химиотерапии с включением в схемы лечения препаратов платины уровень гемоглобина достоверно быстрее повышается при использовании препарата Эральфон® 12 000 МЕ. Для пациентов с массой тела менее 70 кг с экономической точки зрения выгодно использовать Эральфон® 10 000 МЕ, 70 кг и более – Эральфон® 12 000 МЕ. Профиль безопасности обеих дозировок достаточно благоприятный.

Ключевые слова: эпоэтин-α, гемоглобин, солидные опухоли, фармакоэкономика.

Для цитирования: Большакова С.А., Бычков Ю.М., Казарова М.В. Собственный опыт использования эпоэтина-α (Эральфон®) в лечении анемии, индуцированной воздействием цитостатиков. Современная Онкология. 2017; 19 (1): 80–84.

Original article

Own experience of treatment by epoetin-α (Eralfon®) of chemotherapy induced anemia

S.A.Bolshakova✉, Yu.M.Bychkov, M.V.Kazarova

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Profsoiuznaia, d. 86
✉bolshakovasvetlana@rambler.ru

Abstract

Epoetin-α – is a medication, stimulating erythropoiesis. Is currently also used for the treatment of anemia induced by chemotherapy.

Patients and methods. 124 patients with various solid tumors and a hemoglobin level <120 g/l received epoetin-α (Eralfon®) 10 000 ME or 12 000 ME three times a week. An evaluation of the increase in hemoglobin level was made, as well as an assessment of the pharmacoeconomic efficacy of various dosage forms.

Results. It was noted that during chemotherapy with platinum, the hemoglobin level significantly increases with the use of an Eralfon® 12 000 ME. For patients weighing <70 kg, it is economically advantageous to use Eralfon® 10 000 ME, for patients ≥70 kg – Eralfon® 12 000 ME. The safety profile of both dosages is quite favorable.

Key word: epoetin-α, hemoglobin, solid tumors, pharmacoeconomic.

For citation: Bolshakova S.A., Bychkov Yu.M., Kazarova M.V. Own experience of treatment by epoetin-α (Eralfon®) of chemotherapy induced anemia. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (1): 80–84.

Анемия часто возникает у онкологических больных, в особенности в результате проведения химиотерапии, она может негативно влиять на исход заболевания и качество жизни больных [1]. На фоне химиотерапии анемия может развиваться в результате прямого повреждения красных кровяных телец или в результате повреждения почечных микротрубочек цитостатиками [2, 3]. К другим факторам, вызывающим анемию у онкологических пациентов, относят: рост опухоли, инфильтрацию костного мозга и нарушение системы эритропоэза в почках в результате повышения продукции цитокинов (интерферона-γ, интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли α [4]. Снижение уровня эритропоэтина также негативно влияет на продукцию красных кровяных телец в костном мозге, что приводит к развитию анемии [5]. У онкологических пациентов с анемией, как правило, наблюдается пониженный уровень эритропоэтина [6].

Анемия влияет на основные физиологические системы организма, симптомы могут варьировать: от озноба, утом-

ляемости, головокружения и сердцебиения до отеков легких, выраженных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, депрессии – все это ухудшает качество жизни пациентов [1, 7].

Кроме негативного влияния на качество жизни онкологического больного, анемия может повлиять на выживаемость и является независимым фактором прогноза эффективности лечения и выживаемости у пациентов, получавших химио- и лучевую терапию [8, 9]. С помощью данных литературных обзоров было показано, что анемия увеличивает риск летальных исходов у онкологических пациентов до 65% [10]. У пациентов с анемией отмечается снижение уровня общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования по сравнению с пациентами с нормальным уровнем гемоглобина (Hb) [10–12].

Негативное влияние опухолевой анемии и анемии, индуцированной химиотерапией, на выживаемость онкологических пациентов указывает на необходимость терапии данного состояния. До конца 1980-х годов единственным вари-

Рис. 1. Динамика изменения уровня Hb при назначении Эральфона 10 000 МЕ и 12 000 МЕ.

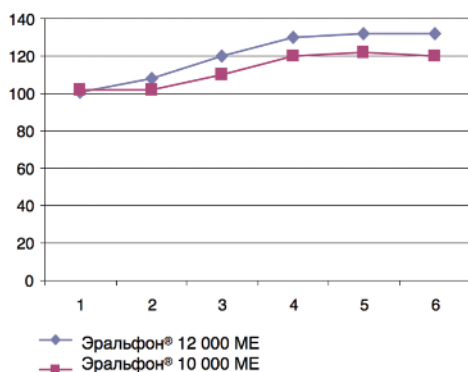
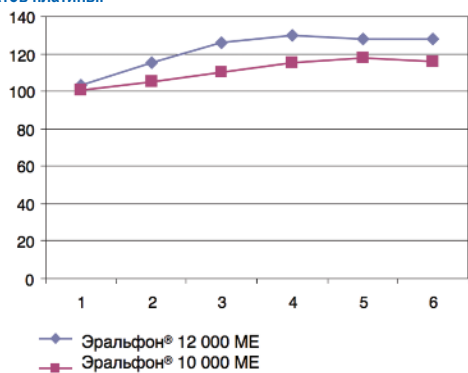


Рис. 2. Динамика изменения уровня Hb при назначении Эральфона 10 000 МЕ и 12 000 МЕ при лечении схемами химиотерапии с включением препаратов платины.



антом лечения анемии была гемотрансфузия, которая быстро повышает Hb, при этом она сопряжена с высоким риском клинических осложнений [13].

Стимуляция продукции красных кровяных телец в костном мозге стала возможна при помощи препаратов – стимуляторов эритропоэза. Так же как и эндогенные эритропоэтины, препараты, стимулирующие эритропоэз, прикрепляются и активируют эритропоэтиновые рецепторы (Еро®) на клетках – предшественниках эритроцитов в костном мозге [14]. Это активирует ретикулоциты к росту и дифференцировке в эритроциты. Активация Еро® стимулирует JAK2-киназы, которые прикрепляются к цитозольному домену Еро® димера [15]. Активация JAK2-киназ запускает многие сигнальные пути в клетках – предшественниках эритроцитов [16, 17]. JAK2-киназы также являются эссенциальными каперонами в процессах транслокации Еро® к клеточной поверхности [16].

Во многих исследованиях отмечено, что существует повышенный риск тромбоэмболических осложнений при использовании стимуляторов эритропоэза. Согласно данным С. Bennett и соавт. риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов, леченных эритропоэтинами и дарбопоэтином, в 1,57 раз выше, чем в контрольной группе [18]. Степень риска также зависит от уровня Hb, так как количество побочных эффектов, ассоциированных с препаратами, которые стимулируют эритропоэз (особенно тромбоэмболические и кардиоваскулярные осложнения), выше у пациентов с уровнем Hb ≥ 130 г/л [18].

Следует отметить, что лечение препаратами, стимулирующими эритропоэз, позволяет уменьшить количество гемотрасфузий и улучшить качество жизни пациентов [19]. Согласно European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use успех от использования эритропоэтинов превышает ассоциируемые риски, включая увеличение риска прогрессирования заболевания, тромбоэмболии и снижение выживаемости [20]. В руководствах

Таблица 1. Характеристики пациентов, пролеченных препаратом Эральфон®

Характеристики пациентов	Эральфон® 10 000 МЕ	Эральфон® 12 000 МЕ
Число	61	63
Возраст (медиана)	22–82	30–83
Пол, абс. (%)		
Женщины	45 (73,8)	48 (76,2)
Мужчины	16 (26,2)	15 (23,8)
Локализация первичной опухоли, абс. (%)		
Рак молочной железы	20 (32,8)	21 (33,4)
Рак яичников, рак шейки матки	20 (32,8)	15 (23,8)
Рак легкого	10 (16,4)	12 (19)
Рак толстой кишки, рак желудка	11 (18)	15 (23,8)
Гемотрансфузии, абс. (%)		
Нет	59 (96,7)	62 (98,4)
Да	2 (3,3)	1 (1,6)
Платиносодержащие схемы химиотерапии, абс. (%)		
Нет	21 (34,4)	19 (30,2)
Да	40 (65,6)	44 (69,8)
Уровень Hb до лечения, г/л		
Среднее значение (± ошибка)	101 (±0,69)	103 (±0,58)
Уровень гематокрита до лечения, %		
Среднее значение (± ошибка)	32,2 (±4,84)	32,6 (±2,78)

Таблица 2. Расчет стоимости курса лечения препаратом Эральфон® 10 000 МЕ и 12 000 МЕ в зависимости от массы тела пациента

Масса тела менее 70 кг				
Препарат	Количество доз в упаковке, шприцы	Стоимость одной упаковки, руб.	Стоимость месяца лечения	Стоимость курса лечения одного пациента, руб.
Эральфон® 10 000 МЕ (n=20)	6	26 017	17 344	112 484
Эральфон® 12 000 МЕ (n=30)	6	42 890	28 593	150 115
Масса тела 70 кг и более				
Эральфон® 10 000 МЕ (n=20)	6	26 017	17 344	234 153
Эральфон® 12 000 МЕ (n=44)	6	42 890	28 593	187 643

Рис. 3. Динамика изменения уровня Hb при назначении Эральфона 10 000 МЕ и 12 000 МЕ при лечении схемами химиотерапии без включения препаратов платины

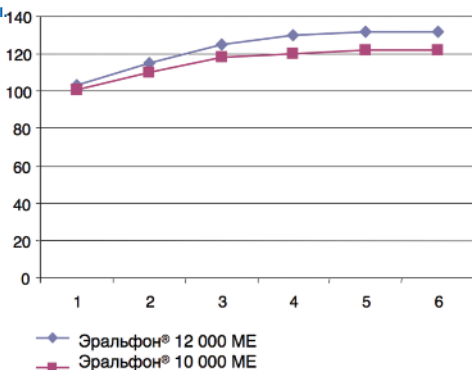
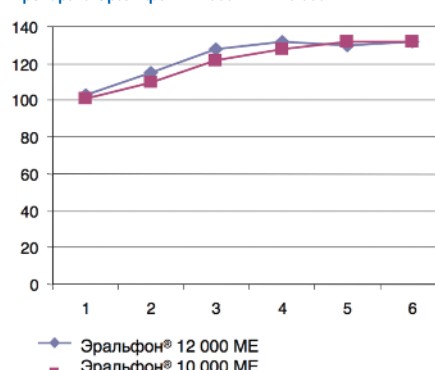


Рис. 4. Динамика повышения Hb у пациентов с массой тела менее 70 кг при назначении препарата Эральфон® 12 000 МЕ и 10 000 МЕ.



не уточняется, какой из препаратов лучше использовать, так как три молекулы, существующие на рынке (эпоэтин- α , эпоэтин- β и дарбопоэтин) считаются эквивалентными по эффективности и переносимости [20].

Одним из эффективных для коррекции анемии, имеющих прямой позитивный микрореологический эффект на эритроциты является препарат Эральфон®. Рекомбинантный эпоэтин- α (Эральфон®) синтезируется в клетках млекопитающих, в которые встроен ген, кодирующий эритропоэтин человека. По биологическим и иммунологическим свойствам

идентичен человеческому эритропоэтину. Приводит к повышению гематокрита и Hb в крови, улучшает кровоснабжение тканей и работу сердца. Препарат назначается больным с симптоматической анемией или для профилактики анемии у пациентов, получающих химиотерапию и имеющих исходно низкую концентрацию Hb. Эральфон® стимулирует эритропоэз, активизирует митоз, стимулирует образование эритроцитов из клеток – предшественников эритроцитарного ряда.

В марте 2014 г. была зарегистрирована дозировка препарата Эральфон® 12 000 МЕ. Необходимость ее появления

была продиктована возможностью использования препарата у пациентов с выраженной анемией для адекватного увеличения скорости повышения Hb при лечении анемии у онкологических больных. В РНЦРР проводится химиотерапия различными схемами с включением антрациклинов, препаратов платины и таксанов. В период с июня 2015 по июнь 2016 г. 124 пациента с солидными опухолями и уровнем Hb ≤ 110 г/л получали лечение препаратом Эральфон® 10 000 и 12 000 МЕ 3 раза в неделю подкожно. Если уровень Hb повышался до 120 г/л и более, лечение эритропоэтинами прекращалось. При снижении уровня Hb < 120 г/л лечение Эральфоном возобновлялось в той же дозе. Алиментарный прием препаратов железа был рекомендован всем пациентам для обеспечения достаточного уровня железа в сыроворотке крови. На данном этапе нами ретроспективно произведена оценка уровня Hb с учетом различий по группам, а также оценено количество гемотрансфузий у указанной категории пациентов. Характеристики больных представлены в табл. 1.

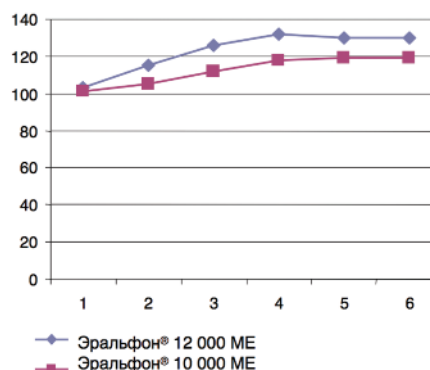
На рис. 1 показано, что уровень Hb выше в группе с дозировкой Эральфона 12 000 МЕ, различия не достоверны. На рис. 2, 3 отмечены изменения Hb в зависимости от наличия препаратов платины в схемах лечения.

При проведении химиотерапии с включением в схемы лечения препаратов платины достоверно быстрее уровень Hb повышается при использовании Эральфона в дозировке 12 000 МЕ ($p < 0,05$). При лечении неплатиновыми схемами уровень Hb достоверно выше при использовании Эральфона 12 000 МЕ ($p > 0,05$).

Была произведена оценка динамики повышения уровня Hb в зависимости от массы тела пациентов и дозировки Эральфона. В работе 50 пациентов были с массой тела ниже 70 кг, 74 человека – 70 кг и более. На рис. 4 и 5 представлена динамика изменения уровня Hb у пациентов в зависимости от массы тела и дозировки Эральфона. Назначение Эральфона 10 000 МЕ при массе тела пациента менее 70 кг ($n=20$) Hb повышается до 20 г/л и выше к третьему курсу химиотерапии, далее лечение препаратом продолжали 4 пациента в течение двух курсов химиотерапии, при назначении Эральфона 12 000 МЕ ($n=30$) – на 2 нед раньше. Нами отмечено, что при назначении Эральфона в дозировке 10 000 МЕ и 12 000 МЕ пациентам с массой тела менее 70 кг уровень повышения Hb достоверно не отличается ($p > 0,05$). При назначении Эральфона больным с массой тела 70 кг и более ($n=74$) уровень Hb при дозировке препарата 10 000 МЕ повышается до 120 г/л к шестому курсу химиотерапии, при назначении Эральфона 12 000 МЕ – к четвертому курсу химиотерапии ($p < 0,05$). Соответственно, при достижении уровня Hb ≥ 120 г/л введение препарата ЭральфонR прекращалось.

Из побочных действий Эральфона нами наблюдалось наличие гриппоподобного синдрома в 6 (4,8%) случаях, ухудшение течения артериальной гипертензии – в 5 (4%), тромбоцитоз – в 40 (32,3%). Тромбозов, оссалгий в данной группе пациентов отмечено не было. В целом можно отметить удовлетворительную переносимость препарата.

Рис. 5. Динамика повышения уровня Hb у пациентов с массой тела 70 кг и более при назначении препарата Эральфон® 12 000 МЕ и 10 000 МЕ.



Нами была произведена оценка экономической эффективности терапии анемии препаратами рекомбинантного эритропоэтина в двух группах пациентов, получавших Эральфон® 10 000 МЕ и 12 000 МЕ. Анализировалась средняя стоимость препаратов, опубликованная на сайте www.pharmindex.ru. Потребность в инъекциях Эральфона 10 000 МЕ и 12 000 МЕ у больных с массой тела менее 70 кг, а также 70 кг и более представлена в табл. 2.

При сравнении стоимости препарата на курс лечения у пациента с массой тела менее 70 кг стоимость курса Эральфона 10 000 МЕ составляет в среднем 112 484 руб., Эральфона 12 000 МЕ – 150 115 руб. Средняя стоимость лечения у пациента с массой тела 70 кг и более Эральфоном 10 000 МЕ составила 234 153 руб. (и лечение продолжается), Эральфоном 12 000 МЕ – 187 643 руб.

С экономической точки зрения для пациентов с массой тела ниже 70 кг более выгодно использовать Эральфон® 10 000 МЕ, так как средняя стоимость курса лечения составляет 112 484 руб., а при массе тела 70 кг и выше – Эральфон® 12 000 МЕ, средняя стоимость курса лечения составила 187 643 руб.

Заключение

Постхимиотерапевтическая анемия развивается у большинства онкологических пациентов. Как видно из нашего ретроспективного анализа, Эральфон® эффективно повышает уровень Hb и уменьшает количество гемотрансфузий. Профиль безопасности достаточно благоприятный. При выполнении оценки стоимости лечения на шесть курсов химиотерапии нами было отмечено, что для пациентов с массой тела менее 70 кг наиболее оптимально использовать Эральфон® 10 000 МЕ. Для пациентов с массой тела 70 кг и более – экономически выгоднее применять Эральфон® 12 000 МЕ. При назначении схем химиотерапии с включением препаратов платины достоверно быстрее Hb повышается при введении Эральфона 12 000 МЕ.

Литература/References

- Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (19): 1616–34.
- Rodgers GM, Becker PS, Blinder M et al. Cancer – and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Copmr Canc Netw* 2012; 10 (5): 628–53.
- Wood PA, Hrusbesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1995; 95 (4): 1650–9.
- Boblius J, Weingart O, Trelle S, Engert A. Cancer-related anemia and recombinant human erythropoietin – an update overview. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3 (3): 152–64.
- Spivak JL. The anemia of cancer: death by thousand cuts. *Nat Rev Cancer* 2005; 5 (7): 543–55.
- Miller CB, Jones RJ, Pinatadosi S et al. Decreased erythropoietin response in patients with anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322 (24): 1689–92.
- Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol* 2001; 28 (2 Suppl. 8): 7–14.
- Van Belle SJ-P, Cocquyt V. Impact of haemoglobin levels on the outcome of cancers treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47 (1): 1–11.
- Blomer J-U, Dunst J, Harrison L et al. Cancer-related anemia: biological findings, clinical implications and impact on quality of life. *Oncology* 2005; 68 (Suppl. 1): 12–21.
- Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91 (12): 2214–21.
- Nissman B, Barak V, Hubert A et al. Prognostic factors for survival in metastatic breast cancer during first-line paclitaxel chemotherapy. *Anticancer Res* 2003; 23 (2C): 1939–42.
- Hauser CA, Stockler MR, Tattersall MHN. Prognostic factors in patients with recently diagnosed incurable cancer: a systemic review. *Support Care Cancer* 2006; 14 (10): 999–1011.
- Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet* 2007; 379 (9585): 415–26.

14. Broudy VC, Lin N, Brice M et al. Erythropoietin receptor characteristics on primary human erythroid cells. *Blood* 1991; 77: 2583–90.
15. Wittbubn BA, Quelle FW, Silvennoinen O et al. JAK2 associated with erythropoietin receptor and is tyrosine phosphorylated and activated following stimulation with erythropoietin. *Cell* 1993; 74: 227–36.
16. Huang LJ, Constantinescu SN, Lodish HF. The N-terminal domain of Janus kinase 2 is required for Golgi processing and cell surface expression of erythropoietin receptor. *Mol Cell* 2001; 8: 1327–38.
17. Jelkmann W, Boblius J, Hallek M et al. The erythropoietin receptor in normal and cancer tissues. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 39–61.
18. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer – related anemia. *JAMA* 2008; 299 (8): 914–24.
19. European Medicines Agency. Neorecormon. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000116/human_med_0000921.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
20. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology. American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2008; 26 (1): 132–49.

Сведения об авторах

Большакова Светлана Алексеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. группы противоопухолевой лекарственной терапии научно-исследовательского отд. инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований ФГБУ РНЦРР. E-mail: bolshakovasvetlana@rambler.ru

Бычков Юрий Маркович – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром ФГБУ РНЦРР

Казарова Мария Валерьевна – врач-онколог дневного стационара ФГБУ РНЦРР