

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «РОССИЙСКИЙ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГИИ И  
ТРАНСФУЗИОЛОГИИ» ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО  
АГЕНТСТВА

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
РАЗРЕШЕНИЕ НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ  
ТЕХНОЛОГИИ  
ФС№ 2011/323 от 12 октября 2011 г

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ РЕКОМБИНАНТНОГО  
ЭРИТРОПОЭТИНА У БОЛЬНЫХ  
ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Медицинская технология

Санкт-Петербург  
2011

## Аннотация

В медицинской технологии представлены рекомендации по лечению больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемией при помощи эритропоэзстимулирующей терапии. Приведены показания, алгоритм лечения и мониторинг состояния пациентов, получающих препараты рекомбинантного эритропоэтина. Выявлено, что эффективность эритропоэзстимулирующей терапии у больных лимфопролиферативными заболеваниями составляет 63,8%, что выше, чем у больных, не получавших препараты эритропоэтина (24%). Предлагаемая технология способствует сокращению длительности и уменьшению проявлений анемии у пациентов, получающих программное химиотерапевтическое лечение. Подчеркнуто значение эритропоэзстимулирующей терапии в качестве метода выбора для больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемией.

Медицинская технология предназначена для врачей-гематологов и онкологов.

Уровень внедрения: гематологические отделения многопрофильных больниц, специализированных онкологических больниц, онкологических диспансеров.

## Авторы

Кандидат медицинских наук Н.А. Романенко  
Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор  
К.М. Абдулкадыров

### **Рецензенты:**

А.Ю. Зарицкий – доктор медицинских наук, профессор,  
Директор Института гематологии ФЦСКЭ им. А.В. Алмазова  
И.Г. Дуткевич – доктор медицинских наук, профессор  
Профессор кафедры трансфузиологии и гематологии СПб МАПО

### **Заявитель:**

Федеральное государственное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии»  
Федерального медико-биологического агентства

## СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
1. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	8
2. ВВЕДЕНИЕ .....	9
3. ПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ .....	11
4. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ .....	11
5. МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ .....	12
6. ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ .....	12
7. ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ ..	19
8. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ .....	21
9. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	30

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление  
АС – анемический синдром  
в/в – внутривенно  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
КЖ – качество жизни  
КМ – костный мозг  
ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания  
ММ – множественная миелома  
МНО – международное нормализованное отношение  
НХЛ – неходжкинские лимфомы  
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз  
п/к – подкожно  
ПККА – парциальная красноклеточная аплазия  
р/нед – раз в неделю  
рЭПО – рекомбинантный эритропоэтин  
ТЭ – трансфузии эритроцитов  
ФЛ – фолликулярная лимфома  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа  
ХЛЛ – хронический лимфолейкоз  
ХТ – химиотерапия  
ЭПСП – эритропоэзстимулирующие препараты  
ЭПСТ – эритропоэзстимулирующая терапия  
ЭЭ – эндогенный эритропоэтин

## ВВЕДЕНИЕ

Лимфопролиферативные заболевания – гетерогенная группа заболеваний опухолевой природы, характеризующаяся поражением лимфатической ткани. Эта группа включает в себя ОЛЛ, болезнь Ходжкина, агрессивные и индолентные НХЛ, ХЛЛ, ММ. Одним из частых проявлений ЛПЗ является анемический синдром, который осложняет течение заболеваний и ухудшает прогноз. На этапе постановки диагноза АС выявляется у 30-70% пациентов [1, 2]. Клинически АС проявляется общей слабостью, быстрой утомляемостью, головными болями, снижением умственной и физической активности, подавленностью, одышкой, бледностью кожных покровов, тахикардией, в некоторых случаях – снижением артериального давления, а у пожилых пациентов – появлением или учащением приступов стенокардии. Многообразная симптоматика анемии, в конечном счете, в значительной мере ухудшает КЖ больных, приводя к депрессии, потере трудоспособности и дезадаптации в семейной и общественной жизни. Кроме того, анемия ухудшает прогноз течения солидных опухолей, множественной миеломы, лимфом и лейкозов. Так, Moullet L. с соавторами [1], изучив продолжительность жизни 1077 больных с НХЛ, установили, что медиана общей выживаемости у пациентов с анемией была существенно ниже и составляла 47 месяцев, в то время как у больных без анемии – 146 месяцев. У пациентов с анемией в период проведения химиотерапевтического или комбинированного лечения снижается противоопухолевый эффект терапии и увеличивается частота летальных исходов.

Экспертами ВОЗ предложена классификация анемии по степени тяжести в зависимости от уровня гемоглобина в крови (табл. 1). Удобство данной классификации заключается в том, что, основываясь на количественном лабораторном показателе, она позволяет выбрать тактику ведения пациента в зависимости от степени анемии. При тяжелой (угрожающей жизни) степени тяжести анемии больным показаны трансфузии эритроцитов в виду высокого риска развития циркуляторных осложнений вплоть до летального исхода. В то же время при выраженной анемии (за исключением острой кровопотери, гемолиза), которая развивается постепенно в течение нескольких недель или месяцев, у больных срабатывают компенсаторные механизмы (в виде увеличения сердечного выброса, сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина вправо с увеличением отдачи кислорода в тканях), позволяющие обеспечить достаточное кровоснабжение органов и тканей. У таких пациентов эритроциты

переливают только для купирования важнейших симптомов, обусловленных анемией. При умеренной анемии, как правило, трансфузии эритроцитов не проводят, если у пациентов нет признаков сердечной недостаточности. Однако в пожилом возрасте, при наличии признаков сердечной недостаточности, особенно на фоне ХТ, расширяются показания для переливаний эритроцитов, с целью избежать опасных для жизни осложнений. У этой категории больных трансфузии эритроцитов проводят и при выраженной и умеренной степени тяжести анемии. В то же время у молодых пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести анемии трансфузии эритроцитов не показаны. Однако эти больные могут субъективно испытывать признаки анемии, у них снижается работоспособность, наблюдается семейная и социальная дезадаптация, что, как правило, ухудшает качество их жизни. Такие строгие ограничения к переливаниям эритроцитов обусловлены тем, что существует риск развития опасных для жизни осложнений: гемолитические и негемолитические посттрансфузионные осложнения, занесение трансмиссивных инфекций (вирусные гепатиты В, С, ВИЧ), гемосидероз. Таким образом, категория пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести анемии, имеющих уровень гемоглобина 80-110 г/л, которым не следует проводить трансфузии эритроцитов, подчас вовсе не получают адекватного лечения анемического синдрома.

**Таблица 1**

**Классификация ВОЗ степени тяжести хронической анемии**

Степень тяжести	Критерии тяжести анемии по классификации ВОЗ, уровень Hb (г/л)
1 – легкая	95-110
2 – умеренная	80-94
3 – выраженная	65-79
4 – тяжелая (угрожающая жизни)	<65

Известно, что в патогенезе анемии у больных гемобластозами участвуют многие механизмы. К ним относятся: 1) вытеснение нормального гемопоэза и замещение его опухолевыми клетками; 2) гемолиз со значительным уменьшением периода жизни эритроцитов; 3) снижение выработки эндогенного эритропоэтина; 4) угнетение эритроидного роста

провоспалительными цитокинами (интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6, ФНО- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ ) [2, 3, 4]; 5) повышение продукции гормона гепцидина, блокирующего выработку ферропортина, с последующим функциональным дефицитом железа [5]; 6) нарушение питания (дефицит белков, витаминов); 7) усиленное депонирование и секвестрация клеток крови в селезенке; 8) избыточный фиброз костной ткани; 9) микротромбоз вследствие ДВС-синдрома; 10) усиление свободнорадикального окисления липидов (в процессе противоопухолевого лечения увеличивается продукция свободных радикалов и снижается антиоксидантная защита организма); 11) геморрагический синдром [6]. Вместе с тем, одной из ведущих причин развития анемии у больных гемобластозами является снижение уровня эндогенного эритропоэтина в сыворотке крови, что диктует необходимость использования препаратов эритропоэтина.

Своевременное назначение препаратов рЭПО позволяет не только улучшить КЖ, но и увеличить продолжительность жизни пациентов благодаря существенному уменьшению трансфузий эритроцитов (не развиваются такие осложнения как гемосидероз внутренних органов, трансмиссивные инфекции) и более высокой эффективности противоопухолевой терапии (за счет улучшения оксигенации органа-мишени, т.е. опухоли).

Настоящая медицинская технология предназначена для применения препаратов рекомбинантного эритропоэтина у пациентов лимфопролиферативными заболеваниями.

## **ПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

Анемия у больных индолентными неходжкинскими лимфомами, множественной миеломой, Т- и В-клеточными хроническими лимфолейкозами (на фоне противоопухолевой терапии).

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

Повышенная чувствительность к препаратам рекомбинантного эритропоэтина или другим компонентам лекарственной формы; парциальная красноклеточная аплазия после ранее проведенной терапии каким-либо эритропоэтином; неконтролируемая артериальная гипертензия; невозможность проведения адекватной антикоагулянтной терапии; тяжелые окклюзионные заболевания коронарных, сонных, мозговых и периферических артерий и их последствия, включая острый инфаркт

миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения; гемолиз; тяжелые инфекции (пневмония, сепсис).

## **МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

- Стандартное оснащение клинико-диагностической лаборатории.
- Стандартное оснащение лаборатории биохимии.
- Реагенты диагностические *in vitro* для анализаторов серии IMMAGE. Ферритин, реагент для определения FER (Ferritin Reagent). Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2008/02643.
- Анализатор специфических белков IMMAGE® 800. (IMMAGE® 800 Immunochemistry system), рег. № РОСС US.ИМ 04 Н07840. Регистрационное удостоверение ФС № 2005/945 от 15.07.2005.

## **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

### *Препараты рекомбинантного эритропоэтина*

- Эральфон (Эпоэтин альфа), № гос. рег. 006663/08 (Россия).  
Эпрекс (Эпоэтин альфа), № гос. рег. 013583/01 (Швейцария).  
Рекормон (Эпоэтин бета), № гос. рег. 014262/01, 014262/02 (Германия).  
Аранесп (Дарбэпоэтин альфа), № гос. рег. 001710/07 (Нидерланды).

## **ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

### *Обоснование эритропоэстимулирующей терапии у больных лимфопролиферативными заболеваниями*

Известно, что у больных ЛПЗ анемия развивается вследствие многих патогенетических механизмов. В большинстве случаев АС обусловлен выраженной инфильтрацией КМ опухолевыми клетками, за счет чего происходит угнетение нормального эритропоэза. При множественной миеломе часто выявляется поражение почек (миеломная почка) и, как следствие, снижение выработки эндогенного эритропоэтина. При ЛПЗ нередко определяется высокая активность провоспалительных цитокинов, участвующих в противоопухолевом ответе организма, но в то же время и угнетающих эритроидные предшественники костного мозга. Кроме того, противовоспалительные цитокины укорачивают период жизни эритроцитов, нарушают утилизацию железа и подавляют выработку эндогенного эритропоэтина.

Таким образом, с учетом того, что в большинстве случаев одним из ведущих звеньев патогенеза анемии при ЛПЗ является снижение синтеза ЭЭ,

предполагается, что использование препаратов эритропоэтина с заместительной целью приведет к стимуляции эритроидного ростка костного мозга пациента и повышению продукции эритроцитов. При опухолевых заболеваниях лимфатической ткани нередко отмечается также и супрессия эритроидного ростка провоспалительными цитокинами и снижение чувствительности рецепторов эритрона к собственному эритропоэтину. Поэтому, для преодоления резистентности к препаратам рЭПО, необходимо использовать более высокие дозы ЭПСП, что подтверждено в исследованиях Osterburg A. и соавторов [7].

### ***Отбор больных на эритропоэзстимулирующую терапию***

Отбор пациентов для проведения эритропоэзстимулирующей терапии у больных ЛПЗ осуществляется с учетом степени тяжести анемии, наличия сопутствующей патологии, общего соматического статуса больного и некоторых иммунологических и биохимических лабораторных данных. При лечении с помощью препаратов рЭПО пациенты параллельно могут получать противоопухолевую терапию, которая может включать химиопрепараты, гормоны, моноклональные антитела, а также лучевое лечение. Противоопухолевые средства могут применяться как в монотерапии, так и в составе программного лечения с учетом гистоморфологической характеристики опухоли. Препараты рЭПО могут вводиться и в период проведения химиотерапии и во время межкурсового перерыва.

1. Диагноз ЛПЗ устанавливают в соответствии с ВОЗ-классификацией опухолевых заболеваний гемопоэтической и лимфатической ткани [8]. Необходимо также определить степень агрессивности течения лимфом (агрессивная, индолентная) [9, 10]. Стадию заболевания устанавливают в соответствии с классификациями: для лимфом – Ann Arbor [10, 11], для ХЛЛ – K.Rai или J. Binet [12], для ММ – по B.G.M. Durie и S.E.Salmon [13]. Для определения степени анемии используется классификация ВОЗ (Табл. 1).

2. При изучении анамнеза особое внимание необходимо уделить наличию гипертонической болезни с гипертоническими кризами, ишемической болезни сердца с нестабильной стенокардией, перенесенного ранее острого инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, повышенной склонности к тромбообразованию с артериальными или венозными тромбозами, тромбоэмболии, нарушению мозгового кровообращения, инсультам. Наличие хотя бы одного из перечисленных заболеваний является противопоказанием для терапии препаратами рЭПО. Также важно выяснить, назначались ли ранее препараты рЭПО. Если ранее

наблюдался положительный ответ на введение препарата эритропоэтина, то при повторном назначении вероятность терапевтического ответа сохраняется. В то же время предыдущий отрицательный ответ на ЭПСТ, не исключает положительного результата при повторной терапии через несколько месяцев перерыва. Необходимо выяснить, не было ли аллергической реакции или такого осложнения, как парциальная красноклеточная аплазия на ранее вводимые препараты эритропоэтина.

3. При обследовании больных, планируемых на проведение ЭПСТ, кроме стандартного исследования гемограммы с ретикулоцитами необходимо определение уровня сывороточного железа, ферритина, билирубина и его фракций, сывороточного эритропоэтина, витамина В<sub>12</sub> сыворотки крови. Данный перечень лабораторных исследований позволяет исключить гемолитическую, железо- и витамин В<sub>12</sub> дефицитную анемию, которые снижают эффективность ЭПСП. При необходимости может быть назначена дополнительно терапия препаратами железа, особенно в случае пониженного сывороточного железа, в связи с тем, что при стимуляции эритропоэза отмечается значительное потребление запасов железа.

4. Препараты рЭПО назначаются в соответствии с рекомендациями NCCN, ASH, ASCO [14]. Исходный уровень гемоглобина, при котором показано использование рекомбинантного эритропоэтина, составляет  $\leq 100$  г/л. Однако у пациентов, получающих химиотерапию, после курса лечения нередко отмечается ухудшение течения анемии с нарушением общего самочувствия, снижением работоспособности, появлением головокружения, головной боли, слабости, сердцебиения, болей за грудиной. У этих больных возможно назначение ЭПСП и при более высоких цифрах гемоглобина, но не превышающих 110 г/л. Прекращают терапию препаратами рЭПО больным, достигшим целевого уровня гемоглобина 120 г/л. Данная тактика позволяет предотвратить артериальную гипертензию и тромбозы.

5. При анемии с уровнем гемоглобина менее 70-80 г/л проводится коррекция анемии с помощью трансфузий эритроцитов, регламентированных Приказом Минздрава РФ № 363 от 25 ноября 2002 года «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови» [15]. Переливания продолжают до уровня Hb  $\geq 80$  г/л (но не более 100 г/л). Препараты рЭПО назначают параллельно или сразу после окончания трансфузий.

6. Терапия препаратами рЭПО назначается пациентам с анемией, которым проведено не менее 3 курсов химиотерапии, так как нередко уже сама химиотерапия может привести к восстановлению гемоглобина в течение 2-3 месяцев программного лечения.

7. Не показано назначение препаратов рЭПО в период острого инфекционного заболевания (септический шок, сепсис, пневмония) и гемолиза (до его купирования).

8. Препараты рЭПО следует с осторожностью назначать пациентам при наличии эпилепсии, тромбоцитоза, хронической печеночной недостаточности. При повышении АД необходимо с помощью медикаментозных средств устранить гипертензию, а при отсутствии эффекта необходим временный перерыв в лечении препаратами рЭПО.

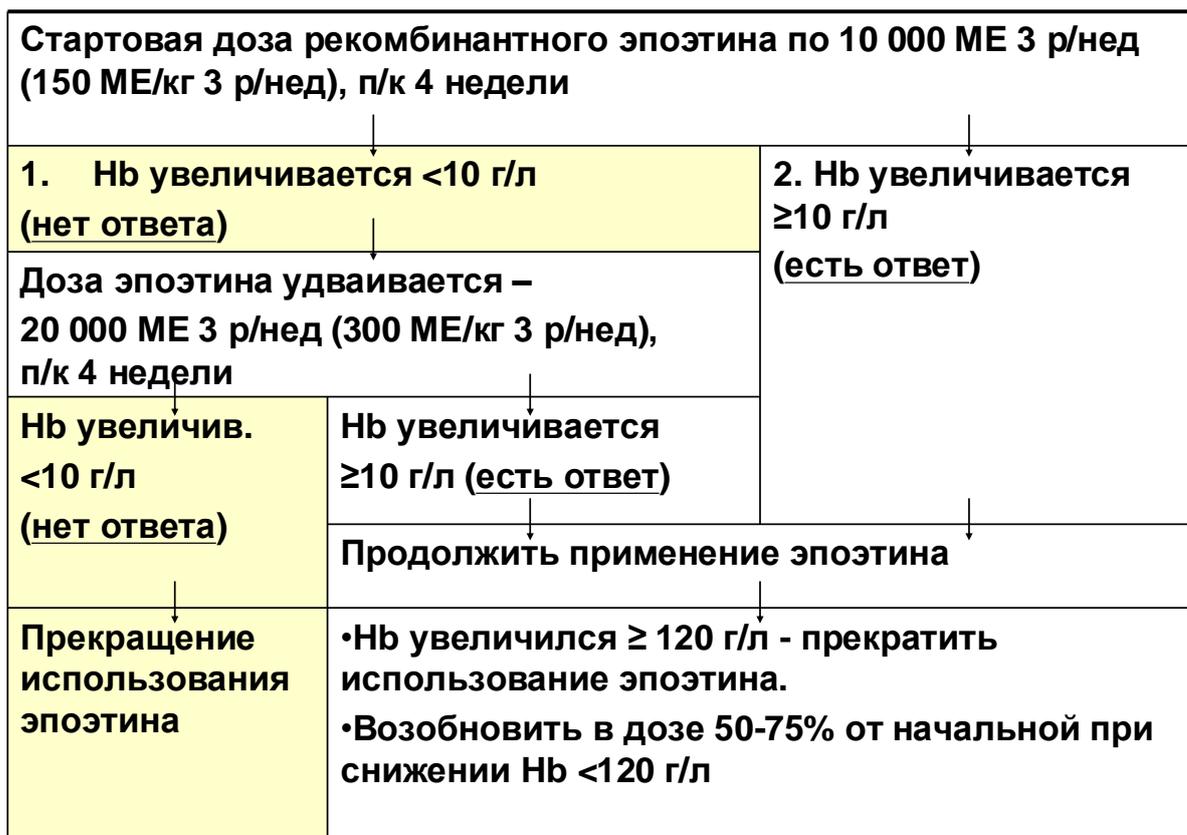
### ***Алгоритм лечения анемии больных лимфопролиферативными заболеваниями***

Рекомендуются стандартный и пролонгированный алгоритмы лечения анемии у больных опухолевыми заболеваниями при помощи ЭПСП. Оба алгоритма лечения считаются эффективными. Большее удобство в практическом использовании отмечается при пролонгированном алгоритме особенно у пациентов, находящихся на амбулаторном лечении.

1. Суть стандартного алгоритма заключается в том, что препарат рЭПО (эральфон, эпрекс, рекормон) вводится подкожно или внутривенно (реже) в дозе 150 МЕ/кг (в среднем, по 10000 МЕ препарата на одно введение) три раза в неделю. Недельная доза составляет 450 МЕ/кг массы тела. Контроль клинического анализа крови осуществляют не реже 1 раза в 2 недели. Предварительную оценку эффективности устанавливают через 4 недели. Если уровень гемоглобина повысился за этот период на  $\geq 10$  г/л, то продолжают лечение в прежней дозе. Если уровень гемоглобина сохраняется на прежних цифрах или повысился  $< 10$  г/л, то дозу повышают в 2 раза от исходной и она составляет 300 МЕ/кг на одно введение (900 МЕ/кг в неделю). В дальнейшем отслеживают эффективность эритропоэстимулирующей терапии. При отсутствии ответа в течение одного или двух месяцев (уровень гемоглобина не повысился на 10 г/л), препарат рЭПО отменяют. Если же уровень гемоглобина увеличился на 10 г/л, то ЭПСТ продолжают в прежней дозе.

Достигнув целевого уровня гемоглобина 120 г/л, препараты рЭПО отменяют, продолжая наблюдение за пациентом. В процессе лечения больных с лимфопролиферативными заболеваниями основной вклад вносит противоопухолевая химиотерапия, которая с одной стороны убирает плацдарм опухолевых клеток и тем самым способствует разрешению анемии, с другой стороны, подавляет собственный эритропоэз и может поддерживать анемию. Следовательно, если в последующем наблюдается рецидив анемии,

то возвращаются к назначению препаратов рЭПО, однако дозу уменьшают на 25-50% от начальной дозы (рис. 1).



**Рис. 1.** Алгоритм лечения анемии у больных лимфопролиферативными заболеваниями в стандартных дозах препарата.

2. Суть пролонгированного алгоритма заключается в том, что препарат рЭПО вводится подкожно в дозе 30000 МЕ эпоэтина бета (рекормон) или 40000 МЕ эпоэтина альфа (эпрекс), или дарбэпоэтина альфа (аранесп) 150 мкг (2,25 мкг/кг) один раз в неделю, или по 500 мкг (6,75 мкг/кг) один раз в 3 недели. Контроль гемограммы проводят также не реже 1 раза в 2 недели. Терапию проводят не менее 8 недель (рис. 2). Ответ расценивают положительным, если уровень гемоглобина повышается на 10 г/л каждые 8 недель. При положительном ответе лечение продолжают до уровня Hb 120 г/л. Терапию препаратами рЭПО прекращают при достижении целевого уровня гемоглобина. Если через 8 недель уровень гемоглобина не повысился на 10 г/л, положительный гематологический ответ маловероятен, и препарат следует отменить. Следует также отметить нецелесообразность замены одних препаратов на другие при неэффективности. Поэтому в случае отсутствия положительного ответа на терапию препаратами рЭПО за больными

необходимо наблюдать, и при понижении уровня гемоглобина менее 80 г/л следует корригировать анемию с помощью переливаний эритроцитов. Если за 4 недели лечения гемоглобин возрастает более чем на 20 г/л, то дозу препарата рЭПО следует уменьшить на 25-50% от начальной.

<b>Пролонгированное введение рекомбинантного эпоэтина п/к 8-16 недель :</b> •эпоэтин бета (рекормон) по 30 000 МЕ 1 р/нед (450 МЕ/кг 1 р/нед) •эпоэтин альфа (эпрекс) по 40 000 МЕ 1 р/нед (550 МЕ/кг 1 р/нед) •дарбэпоэтин альфа (аранесп) по 150 мкг 1 р/нед (2,25 мкг/кг в неделю) или по 500 мкг 1 раз в 3 недели (6,75 мкг/кг 1 раз в 3 недели)		
<b>1. Hb увеличивается &lt;10 г/л в течение 8 недель (нет ответа)</b>		<b>2. Hb увеличивается ≥10 г/л в течение 8 недель (есть ответ)</b>
↓ <b>Прекращение использования эпоэтина</b>		↓ <b>Продолжить применение эпоэтина</b>
↓ <b>Уровень Hb &lt;80 г/л</b>	↓ <b>Уровень Hb ≥80 г/л</b>	↓ <b>•Hb увеличился ≥ 120 г/л - прекратить использование эпоэтина</b>
↓ <b>Трансфузии эритроцитов</b>	↓ <b>Наблюдение</b>	↓ <b>•Возобновить в дозе 50-75% от начальной при снижении Hb &lt;120 г/л</b>

**Рис. 2.** Алгоритм лечения анемии у больных лимфопролиферативными заболеваниями по схеме пролонгированного лечения.

### ***Мониторинг состояния пациента***

В течение ЭПСТ необходим мониторинг за состоянием пациента, получающего высокоактивный стимулятор эритропоэза. Своевременное проведение анализов, предусмотренных в п. 3 раздела «*Отбор больных на эритропоэзстимулирующую терапию*» настоящей медицинской технологии, позволяет контролировать эффективность лечения, избежать осложнений, а при отсутствии эффекта вовремя отменить препарат.

Мониторинг включает в себя (табл. 2) контроль артериального давления, клинический анализ крови (определение уровня гемоглобина, гематокрита, числа тромбоцитов и ретикулоцитов), а также биохимические показатели (общий билирубин и его фракции, сывороточное железо).

**Мониторинг состояния пациентов, получающих препараты рекомбинантного эритропоэтина**

Вид исследования	Частота исследования
Измерение артериального давления	Два раза в неделю или чаще, в зависимости от клинической ситуации (артериальная гипертензия или гипертоническая болезнь)
Клинический анализ крови - гемоглобин - гематокрит - ретикулоциты - тромбоциты - лейкоцитарная формула	Один раз в две недели
Общий билирубин фракции	Один раз в месяц
Железо сыворотки крови Ферритин	Один раз в месяц

***Оценка клинического ответа***

Ответ на применение препаратов рЭПО необходимо оценивать по двум составляющим: объективной (физикальной и лабораторной) и субъективной (изменение жалоб пациента). Положительным клинико-гематологическим ответом на лечение ЭПСП считают в случае ежемесячного прироста Hb на 10 г/л или увеличения уровня гемоглобина в течение 2-3 месяцев терапии на 20 г/л по отношению к исходному его уровню, или повышения его до 120 г/л без переливаний эритроцитов. Однако важно также учитывать и субъективные данные больного. Сохраняющиеся жалобы на слабость, головокружение, одышку при ходьбе, сердцебиение, головную боль, снижение работоспособности, мелькание «мушек» перед глазами могут свидетельствовать о том, что у данного пациента либо недостаточный ответ на терапию препаратами рЭПО, либо у больного прогрессирует анемия, возможно, связанная с кровотечением, гемолизом или другой причиной. Такая ситуация может потребовать повторного исследования гемограммы или биохимического анализа крови (билирубин).

## **ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

Осложнения и реакции при использовании препаратов человеческого рекомбинантного эритропоэтина встречаются редко. Среди них следует выделить следующие:

1. Гриппоподобный синдром может возникать преимущественно в начале лечения. Он характеризуется головокружением, сонливостью, повышением температуры тела, головной болью, суставными, мышечными болями, слабостью и недомоганием. Появляется через несколько часов после первого введения препарата и длится в течение нескольких часов или 1-2 дней. Особого лечения не требует. При лихорадке более 38,5°C используют нестероидные противовоспалительные препараты (парацетамол по 0,5 г per os). Однако необходимо быть настороженным в отношении фебрильной нейтропении, развивающейся в период ХТ на фоне сниженного числа нейтрофилов, которая требует особого внимания со стороны врача.

2. Дозозависимое повышение артериального давления или ухудшение течения уже существующей артериальной гипертензии встречается наиболее часто. У пациентов, имеющих сопутствующую патологию – гипертоническую болезнь, обычно при анемии отмечается понижение артериального давления. Таким больным нередко отменяют антигипертензивные средства или уменьшают их дозу. По мере лечения препаратами рЭПО в течение 1-2 месяцев происходит быстрое восстановление показателей красной крови, увеличивается объем циркулирующей крови и, как следствие, повышается системное АД. Для профилактики внезапного повышения системного артериального давления у больных, имеющих гипертоническую болезнь в анамнезе, необходимо ежедневно контролировать АД и постоянно принимать антигипертензивные препараты (блокаторы ангиотензин превращающего фермента, бета-адреноблокаторы, мочегонные и др.). Кроме того, при стойком повышении артериального давления необходимо уменьшить дозу ЭПСП на 25-50% от исходной, а при прогрессирующем нарастании АД препарат временно отменяют.

В редких случаях наблюдается гипертонический криз, характеризующийся резким повышением АД, головными болями иногда пульсирующего характера, чувством сердцебиения, рвотой, головокружением, адинамией, спутанностью сознания вплоть до коматозного, а также могут развиваться клонико-тонические судороги. В такой

ситуации необходимо оказание экстренной медицинской помощи, заключающейся в парентеральном назначении гипотензивных (альфа- и бета-адреноблокаторы), противоотечных (салуретики) и противосудорожных (транквилизаторы) препаратов.

3. Тромбоцитоз с повышением числа тромбоцитов более  $450 \times 10^9/\text{л}$ , как правило, требует особого внимания в виду опасности тромботических осложнений. Для профилактики тромбозов у больных с числом тромбоцитов  $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$  назначают антиагреганты (аспирин по 50-100 мг в сутки).

4. Лечение препаратами рЭПО повышает риск тромбозов и связанных с ними осложнений (тромбоз артерий нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз поверхностных или глубоких вен нижних конечностей и т.д.) в 1,6 раза. Этот риск связан с различными факторами, включая и быстрое превышение целевого уровня гемоглобина, которого достигают при назначении ЭПСП. Поэтому рекомендуется, чтобы уровень гемоглобина у пациентов, получающих препараты рЭПО, не превышал 120 г/л. К группе риска развития тромбозов относятся лица, получающие такие противоопухолевые препараты, как леналидомид (ревлимид), талидомид для лечения множественной миеломы. Поэтому у таких пациентов необходимо воздерживаться от эритропоэстимулирующей терапии или проводить ЭПСТ на фоне антикоагулянтов (варфарина) и антиагрегантов (аспирина) при постоянном контроле коагулограммы (МНО, протромбиновый индекс) и тромбоцитов крови. В случае снижения МНО, а тем более возникновения признаков тромбоза, необходимо отменить ЭПСП и назначить низкомолекулярный гепарин (эноксапарин п/к по 1 мг/кг каждые 12 часов в течение 10 дней или фраксипарин 0,6 мг/сут, или далтепарин по 200 МЕ/кг в течение месяца). Также в группу риска по тромбозам входят больные, имеющие такие сопутствующие заболевания, как выраженный атеросклероз, эндартериит, острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, варикозное расширение вен нижних конечностей, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, гипергомоцистеинемия.

5. При применении препаратов рЭПО возможно развитие гиперчувствительности и аллергических реакций (кожная сыпь в виде крапивницы, пятен гиперемии, экземы, ангионевротического отека, а также наличие зуда). Возможно развитие и более тяжелой анафилактической реакции. Поэтому в целях предотвращения риска для жизни пациента рекомендуется первую дозу препарата вводить под контролем врача. Для купирования развившегося осложнения необходимо прекратить терапию

данным препаратом, назначить антигистаминные (тавегил, супрастин, димедрол, цетрин), кортикостероидные (преднизолон по 60-180 мг в/в) препараты. В последующем от применения препаратов рЭПО следует отказаться.

6. Крайне редко на рекомбинантный белок эритропоэтина могут вырабатываться нейтрализующие антиэритропоэтин антитела, вызывая парциальную красноклеточную аплазию. Клинически она характеризуется внезапным снижением уровня гемоглобина, ретикулоцитопенией, в стерильном пунктате КМ выявляется полное исчезновение эритроидных элементов, в крови обнаруживаются антитела к эритропоэтину. При развитии ПККА терапию препаратами рЭПО необходимо прекратить, а пациентов в дальнейшем не следует брать на терапию другим препаратом, стимулирующим эритропоэз. При развитии клиники тяжелой анемии больным показаны трансфузии эритроцитов.

7. Возможны местные реакции на инъекцию препарата в виде гиперемии, жжения, слабая или умеренная болезненность в области введения (чаще возникают при подкожном введении). Данные виды реакции, как правило, специфического лечения не требуют и проходят без дополнительных медицинских вмешательств.

8. При хронической почечной недостаточности, встречаемой у больных множественной миеломой, иногда наблюдается гиперкалиемия, гиперфосфатемия, которые необходимо контролировать и при необходимости проводить коррекцию нарушений электролитов с помощью инфузионных сред и мочегонных препаратов.

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

Под нашим наблюдением с 2006 по 2010 год находилось 80 больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемией (исходный уровень гемоглобина составлял от 37 г/л до 102 г/л) в возрасте от 24 до 81 года (46 женщин и 34 мужчин). В исследуемую группу вошли больные хроническим лимфолейкозом, стадия С по Vinet J. (n=17), индолентными формами неходжкинских лимфом III и IV ст. (n=20) и множественной миеломой во II и III ст. (n=43). Длительность заболевания колебалась от 3 до 156 мес. В качестве контрольной группы были взяты пациенты ММ (n=21) с анемией (уровень Hb от 46 г/л до 100 г/л) в возрасте 36-78 лет, не получавшие эритропоэзстимулирующие препараты. Диагноз пациентам устанавливали на основании клинико-гематологических, морфологических,

иммунологических, биохимических и других исследований согласно критериям ВОЗ-классификации опухолевых заболеваний гемопоэтической и лимфоидной ткани. Помимо сниженного уровня гемоглобина у подавляющего большинства больных выявлялись жалобы, связанные с анемией (табл. 3). Препараты рекомбинантного эритропоэтина назначали пациентам с анемией (уровень гемоглобина менее 100 г/л) в соответствии с рекомендациями NCCN, ASH, ASCO [14]. К началу лечения ЭПСТ все больные получили не менее 3 курсов химиотерапии. В исследование не включались пациенты с кровотечением, гемолизом, дефицитом железа или витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови.

**Таблица 3**

**Частота жалоб больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемией, получавших препараты рекомбинантного эритропоэтина, до и после эритропоэстимулирующей терапии (n=48)**

Жалобы	Исходно жалобы предъявляло (% больных)	После лечения жалобы предъявляло (% больных)
Слабость	72,9 (у 35 из 48)	41,7 (у 20 из 48)
Головокружение	43,8 (у 21 из 48)	23,1 (у 9 из 48)
Одышка при ходьбе	60,4 (у 29 из 48)	20,8 (у 10 из 48)
Боли в грудной клетке	52,1 (у 25 из 48)	20,8 (у 10 из 48)
Головная боль	47,9 (у 23 из 48)	22,9 (у 11 из 48)
Мелькание «мушек» перед глазами	12,5 (у 6 из 48)	0 (ни у кого)
Снижение работоспособности	70,8 (у 34 из 48)	54,2 (у 26 из 48)

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием прикладных программ Microsoft Windows (Microsoft Excel, Ver. 2003) и STATISTICA 5.0 for Windows. Достоверными принимали значения  $p < 0,05$ .

Из 80 пациентов, включенных в исследование с использованием ЭПСР, 24 больным перед назначением препаратов рЭПО в связи с выраженной анемией проводились переливания эритроцитов. Уровень гемоглобина у этих пациентов перед трансфузиями эритроцитов в среднем составлял  $69,2 \pm 15,1$  г/л (от 37 до 89 г/л), гематокрита  $21,6 \pm 5,4\%$  (от 11 до 31,8%). Число ТЭ, предшествовавших ЭПСТ, составляло в среднем  $4,4 \pm 4,3$  доз (2-17). Уровень гемоглобина после трансфузий у этих пациентов

повышался до 79-100 г/л. С момента назначения препаратов рекомбинантного эритропоэтина зависимость от переливаний эритроцитов сохранялась лишь у 7 из 24 пациентов с АС (29,1%), которые периодически продолжали получать ТЭ.

В контрольной группе из 21 больного с анемией 7 (33,3%) пациентов нуждались в ТЭ (уровень Hb составлял 46-77 г/л). За время наблюдения в течение 3 месяцев эти больные получили от 2 до 12 доз эритроцитов. Однако спустя 3 месяца в связи со снижением показателей красной крови у 4 (57,1%) пациентов возобновляли переливания эритроцитов.

Всех пациентов, получавших рЭПО, разделили на две группы в зависимости от частоты назначения препаратов (табл. 4).

**Таблица 4**

**Результаты лечения анемии у больных, получавших различные препараты рекомбинантного эритропоэтина**

Показатель	Стандартный режим лечения			Пролонгированный режим лечения	
	Эральфон	Эпрекс	Рекормон	Рекормон	Аранесп
Препарат	Эральфон	Эпрекс	Рекормон	Рекормон	Аранесп
Число пациентов	21	27	9	17	6
Возраст (лет)	63,6±8,2 (49-80)	65,5±9,1 (24-81)	62,4±7,9 (53-72)	64,3±9,0 (50-79)	55,7±14,9 (26-68)
Соотношение муж./ жен.	10/11	12/15	3/6	8/9	1/5
НХЛ	7	7	2	3	1
ХЛЛ	5	8	1	3	0
ММ	9	12	6	11	5
Прирост Hb (г/л)	26,3±23,7*	29,1±22,1*	31,7±28,2*	25,9±21,2*	27,4±23,2*
Положительный ответ (n)	13 (61,9%)	17 (63,0%)	6 (66,7%)	11 (64,7%)	4 (66,7%)
Длительность лечения (нед.)	10,3±3,6 (4-16)	9,7±4,0 (6-16)	11,6±3,3 (6-16)	9,1±3,5 (4-15)	9,3±4,5 (4-14)
Число инъекций	33,2±15,8 (10-77)	26,8±13,0 (7-56)	38,1±21,2 (18-78)	9,1±2,8** (4-11)	2,5±1,0** (1-4)

\* - достоверное различие  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверное различие  $p < 0,01$

В первой группе больным проводили лечение ЭПСП (эральфон (n=21), эппрекс (n=27), рекормон (n=9)) в стандартных дозах по 10000 МЕ (из расчета 150 МЕ/кг массы тела) 3 раза в неделю подкожно (недельная доза составляла

450 МЕ/кг). Во второй группе пациентам назначали препараты рЭПО в пролонгированном режиме: рекормон по 30000МЕ (450 МЕ/кг) подкожно один раз в неделю (n=17), аранесп по 500 мкг (6,75 мкг/кг) 1 раз в 3 недели (n=6). Всем больным параллельно ЭПСТ проводили и курсовое химиотерапевтическое лечение. Так пациенты ХЛЛ получали в качестве противоопухолевого лечения программы FC, R-FC, CHOP; индолентными лимфомами – CHOP, CHOPR, R-CHOP, R-CVP; множественной миеломой – VAD, MP, CED, M2, пульс-терапию дексаметазоном, монотерапию велькейдом, PAD, VD, VMP. Средняя продолжительность ЭПСТ составила  $9,9 \pm 3,6$  недель (4-16 недель). Перед назначением препаратов рЭПО определяли исходные показатели гемограммы (уровень гемоглобина, гематокрит, эритроциты, ретикулоциты, тромбоциты), общий билирубин с фракциями, сывороточное железо, ферритин, сывороточный эритропоэтин. Результаты лечения оценивали в соответствии с критериями, приведенными в разделе «Оценка клинического ответа».

У пациентов, получавших эральфон, продолжительность лечения препаратом составляла в среднем  $10,3 \pm 3,6$  недель, а положительный ответ наблюдался у 13 из 21 больного (61,9%). В этой группе пациентов прирост гемоглобина составил в среднем  $26,3 \pm 23,7$  г/л. Важно отметить, что число сделанных инъекций данного препарата насчитывало в среднем  $33,2 \pm 15,8$  (10-77). У больных, получавших эпрекс, длительность ЭПСТ составляла  $9,7 \pm 4,0$  недель, эффективность – 63% (у 17 из 27), а прирост Hb –  $29,1 \pm 22,1$  г/л, число инъекций –  $26,8 \pm 13,0$  (7-56). В группе пациентов, которым назначали рекормон в стандартной дозе (150 МЕ/кг 3 раза в неделю), длительность ЭПСТ составляла  $11,6 \pm 3,3$  недель, а положительный ответ достигнут у 6 из 9 больных (66,7%). При этом уровень гемоглобина повысился на  $31,7 \pm 28,2$  г/л, а число инъекций в среднем составило  $38,1 \pm 21,2$  (18-78). У больных, получавших рекормон в пролонгированном режиме (Рис. 2), с введением препарата 1 раз в неделю по 30000 МЕ, длительность терапии составляла  $9,1 \pm 3,5$  недель (4-15), положительный ответ достигнут у 11 из 17 пациентов (64,7%), повышение уровня гемоглобина отмечалось на  $25,9 \pm 21,2$  г/л, а число инъекций составило  $9,1 \pm 2,8$  (4-11). У пациентов, получавших аранесп, длительность использования препарата составляла  $9,3 \pm 4,5$  недель (4-14), положительный ответ получен у 4 из 6 пациентов, прирост Hb –  $27,4 \pm 23,2$  г/л, число инъекций –  $2,5 \pm 1,0$  (1-4).

При сравнении результативности вышеперечисленных препаратов рекомбинантного эритропоэтина было отмечено, что все они эффективны для лечения анемии у больных ЛЛЗ, и достоверно позволяют увеличить уровень

гемоглобина по сравнению с исходным ( $p < 0,05$ ). Хотя и обнаружена некоторая разница в эффективности рекомбинантного эритропоэтина бета и дарбэпоэтина (66,7%, 64,7% и 66,7%), по сравнению с эритропоэтином альфа (эральфон – 61,9% и эпрекс – 63%), однако она была статистически не достоверной ( $P > 0,1$ ). Тем не менее, отмечена существенная разница в удобстве их использования: так, если использовать стандартные схемы введения препарата (3 раза в неделю), то суммарное число инъекций, требуемое на коррекцию анемии, составляет приблизительно 27-38. В то же время при использовании пролонгированного алгоритма лечения число инъекций ЭПСП существенно меньше и составляет 8-10 ( $p < 0,01$ ) при введении препарата 1 раз в неделю (эпоэтин бета по 30000 МЕ) или 2-3 ( $p < 0,01$ ) инъекции при введении 1 раз в 3 недели (дарбэпоэтин альфа по 500 мкг). Пролонгированная тактика лечения анемии продемонстрировала удобство не только для персонала, но и для пациентов, находящихся на лечении в амбулаторных условиях.

В целом по группам больных положительный ответ на лечение препаратами рЭПО наблюдался у 51 (63,8%) из 80 пациентов (табл. 5), что значительно выше, чем у больных контрольной группы (у 5 из 21 больных – 23,8%). У пациентов, получавших ЭПСП отмечалось существенное ( $p < 0,01^*$ ) повышение уровня гемоглобина с  $85,6 \pm 17,0$  г/л (37-102 г/л) до  $113,6 \pm 23,2$  г/л (47-157 г/л), числа эритроцитов – с  $2,7 \pm 0,6 \times 10^{12}$ /л ( $1,3-3,5 \times 10^{12}$ /л) до  $3,6 \pm 0,8 \times 10^{12}$ /л ( $1,5-5,1 \times 10^{12}$ /л), уровня гематокрита с  $26,3 \pm 5,5\%$  (10,5-33,3%) до  $35,0 \pm 7,0\%$  (15,6-46,2%). На 2-3-й неделе лечения ЭПСП констатировали повышение числа ретикулоцитов с  $28,1 \pm 10,9 \times 10^9$ /л до  $79,9 \pm 50,3 \times 10^9$ /л ( $p < 0,01$ ). У пациентов контрольной группы в целом показатели красной крови увеличились не существенно: содержание гемоглобина с  $88,6 \pm 11,8$  г/л (46-100 г/л) до  $94,8 \pm 14,2$  г/л (77-122 г/л), числа эритроцитов – с  $2,8 \pm 0,5 \times 10^{12}$ /л ( $1,6-3,3 \times 10^{12}$ /л) до  $3,0 \pm 0,6 \times 10^{12}$ /л ( $2,6-4,2 \times 10^{12}$ /л), уровня гематокрита с  $28,9 \pm 5,1\%$  (13,5-30,4%) до  $29,6 \pm 8,0\%$  (25,3-39,3%). Также не выявлялось существенного изменения числа ретикулоцитов с  $31,0 \pm 14,8 \times 10^9$ /л до  $29,9 \pm 19,1 \times 10^9$ /л ( $p > 0,05$ ). При этом в группе пациентов с положительным ответом на терапию препаратами рЭПО констатирован ежемесячный подъем уровня гемоглобина на  $19,1 \pm 14,4$  г/л (10-55,3 г/л). В то же время, у больных с отрицательным ответом на ЭПСТ прирост Hb составил лишь  $2,1 \pm 4,3$  г/л (от снижения на 3 г/л до повышения на 3,5 г/л), что достоверно ниже ( $p < 0,001$ ), чем у пациентов с положительным ответом. Также в контрольной группе ежемесячное повышение концентрации гемоглобина было незначительным в среднем на  $2,0 \pm 4,4$  г/л (-2-11,5 г/л), что достоверно ниже ( $p < 0,01$ ), чем у

БОЛЬНЫХ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ОТВЕТОМ.

**Таблица 5**

**Динамика изменения показателей крови на фоне терапии препаратами рекомбинантного эритропоэтина**

Группы больных	Исходный уровень Hb (г/л)	Уровень Hb после лечения (г/л)	Ежемесячное повышение Hb (г/л)	Длительность лечения (недели)
Положительный ответ (n=51)	86,4±15,6 (46-102)	125,6±11,1* (105-157)	19,1±14,4** (10-55,3)	9,2±3,6 (4-16)
Нет ответа (n=29)	83,0±20,6 (37-100)	88,5±22,9 (47-113)	2,1±4,3 (-3-3,5)	11,4±3,7 (4-16)
Контроль (n=21)	88,6±11,8 (46-100)	94,8±14,2 (77-122)	2,0±4,4 (-2-11,5)	12,1±0,6 (11-13)

\* - достоверное различие  $p < 0,01$ \* и  $p < 0,001$ \*\*

Между тем, продолжительность лечения препаратами рЭПО в группах, ответивших и не ответивших на эритропоэстимулирующие препараты различалась незначительно, 9,2±3,6 недели против 11,4±3,7 недель, соответственно ( $p > 0,05$ ). При этом у 15 из 51 больного (29,4%) с положительным ответом на терапию ЭПО уже спустя четыре недели лечения уровень Hb повысился более, чем на 20 г/л (с 23 г/л до 55 г/л). Поэтому у этих пациентов доза препарата была снижена на 1/3 от исходной дозы. Т.е. с 30000 МЕ в неделю дозу уменьшили до 20000 МЕ. Такая тактика позволяла предотвратить осложнения, связанные с быстрым приростом гемоглобина (артериальная гипертензия, тромбоз сосудов, нарушение мозгового кровообращения).

**Таблица 6**

**Ответ на терапию рекомбинантным эритропоэтином у больных лимфопролиферативными заболеваниями в зависимости от исходного количества ретикулоцитов и тромбоцитов**

Ретикулоциты		Тромбоциты	
Группы больных	Положительный ответ/ количество больных	Группы больных	Положительный ответ/ количество больных
≥1‰ (n=31)	77,4% (24 из 31)	≥100×10 <sup>9</sup> /л (n=30)	73,3% (22 из 30)
<1‰ (n=15)	40% (6 из 15)	<100×10 <sup>9</sup> /л (n=20)	55% (11 из 20)
Вся группа (n=46)	65,2% (30 из 46)	Вся группа (n=50)	66% (33 из 50)

В процессе лечения анемии с помощью ЭПСП у больных ЛПЗ многими зарубежными авторами [16] отмечено, что эффективность ЭПСТ составляет 60-70%. Практически аналогичные результаты получены и в данном исследовании (табл. 4) – в среднем 63,8%. Справедливо возникает вопрос о прогностических факторах, позволяющих предсказать вероятность положительного ответа на терапию препаратами рЭПО. Проанализирована информативность ряда показателей крови (ретикулоциты, тромбоциты, уровень ЭЭ до начала ЭПСТ) на предмет возможности их использования для определения прогноза эффективности терапии эритропоэстимулирующими препаратами. Было выявлено, что если число ретикулоцитов в периферической крови превышало 1%, то положительный ответ составлял 77,4%. Если число ретикулоцитов в периферической крови менее 1%, положительный ответ наблюдался, лишь у 40% больных (табл. 6). Схожая картина наблюдалась и при оценке числа тромбоцитов в крови. Так, если количество тромбоцитов было более  $100 \times 10^9/\text{л}$  крови, то положительный ответ наблюдался у 73,3% пациентов, против 55,5% больных, имевших исходно низкий (менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) уровень тромбоцитов. Однако корреляции между уровнем ретикулоцитов и числом тромбоцитов не наблюдалось ( $r=+0,129$ ;  $p>0,05$ ;  $n=46$ ).

**Таблица 7**

**Терапевтический ответ на лечение препаратами рекомбинантного эритропоэтина у больных лимфопролиферативными заболеваниями в зависимости от уровня эндогенного эритропоэтина.**

Группы больных в зависимости от уровня ЭЭ	Уровень ЭЭ (мМЕ/мл)	Положительный ответ/ количество больных
<130 мМЕ/мл (n=19)	37±38 (3-129)	79%* (15 из 19)
130-500 мМЕ/мл (n=6)	306±116 (132-428)	66,7% (4 из 6)
>500 мМЕ/мл (n=8)	895±578 (510-1810)	25% (2 из 8)
Вся группа (n=33)	268±431 (3-1810)	63,6% (21 из 33)

\* - достоверное различие  $p<0,05$ \*

Несколько бóльшую информативность в отношении прогноза несет оценка исходного уровня ЭЭ. При уровне сывороточного эритропоэтина

<130 мМЕ/мл положительный ответ наблюдался у 79% больных. Это достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с уровнем ЭЭ более 500 мМЕ/мл, которые лишь в 25% случаев ответили на ЭПСТ. При уровне ЭЭ 130-500 мМЕ/мл положительный ответ констатирован – у 66,7%. Однако выявить достоверную разницу не удалось в связи с малым числом пациентов ( $n=6$ ), вошедших в эту группу (табл. 7).

Отмечено, что в целом переносимость препаратов рекомбинантного эритропоэтина у большинства пациентов удовлетворительная. Вместе с тем, в начале лечения (на 1-ю или 2-ю инъекцию) у семи больных (8,8%) наблюдался гриппоподобный синдром. У них выявлялись повышение температуры ( $37,4-39,1^{\circ}\text{C}$ ), озноб, головная боль, суставные, мышечные боли, слабость, недомогание; эти клинические проявления длились от 1-2 часов до 2 дней. При температуре более  $38,5^{\circ}\text{C}$  (у 5 пациентов) назначался парацетамол по 0,5-1,0 г per os.

У одного пациента с диагнозом фолликулярная лимфома IV ст. отмечалось значительное ухудшение течения анемии при длительном использовании (16 нед.) эпрекса. У него наблюдали внезапное падение гемоглобина с 68 г/л до 37 г/л в течение последнего месяца ЭПСТ, ретикулоцитопения. В пунктате КМ выявлялось существенное снижение эритроидных элементов (3,4%) и выраженный лимфоцитоз. Антитела к эритропоэтину не определяли. Было заподозрено развитие ПККА. Терапию эпрексом прервали, провели трансфузии эритроцитов (суммарно 8 доз), и назначили вторую линию противоопухолевой терапии (с СНОР перешли на R-СНОР). Через 3 месяца уровень гемоглобина стабилизировался на 110-120 г/л без трансфузий эритроцитов и препаратов рЭПО.

У 19 пациентов (23,8%) с положительным ответом на препараты рЭПО отмечалось повышение артериального давления более, чем на 20 мм рт.ст., которое с помощью антигипертензивных средств удалось вовремя купировать. Других побочных эффектов, связанных с лечением препаратами рекомбинантного эритропоэтина не наблюдалось.

Таким образом, современные методы коррекции анемии у больных ЛПЗ должны включать не только переливания эритроцитов, позволяющие в кратчайшие сроки стабилизировать состояние пациентов, но и препараты, стимулирующие эритропоэз. Они позволят сократить число ТЭ, снизить риск осложнений от трансфузий и улучшить КЖ пациентов. Анализ результатов лечения анемии с помощью ЭПСИ у больных лимфопролиферативными заболеваниями показал, что все приведенные препараты и различные алгоритмы лечения (со стандартным и пролонгированным режимами)

эффективны в среднем у 63,8% пациентов. Однако их использование требует врачебного контроля, чтобы вовремя предупредить и/или купировать осложнения. Прогностические факторы эффективности ЭПСТ (уровень исходного эндогенного эритропоэтина, уровень ретикулоцитов и тромбоцитов) важно учитывать в практической работе врача. Их использование на практике позволит добиться рационального назначения ЭПСП у больных ЛПЗ с анемией и сократит финансовые расходы на лечение онкологических больных. Кроме того препараты рекомбинантного эритропоэтина должны назначаться в комбинации с противоопухолевыми средствами, что позволит избежать стимулирования опухолевого роста и добиться повышения эффективности терапии.

### **Список использованной литературы**

1. Moullet I., Salles G., Ketterer N. et al. Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients// *Ann Oncol.*- 1998.- Vol.9.- P.1109-1115.
2. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Розанова О.Е., Карпова Н.С., Абдулкадыров К.М. Влияние уровня ФНО-альфа на эффективность коррекции анемии у больных лимфопролиферативными заболеваниями// *Онкогематология.*- 2010, №3, С. 22-28.
3. Поспелова Т.И., Лямкина А.С. Анемия при лимфомах// Научное издание. НГМУ, Новосибирск, 2008.- 184 с.
4. Pierce C.N., Larson D.F. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device// *Perfusion.* 2005.- Vol. 20.- №2.- P.83-90.
5. Птушкин В.В. Дискуссионные вопросы применения эритропоэтинов в лечении анемии у пациентов с опухолевыми заболеваниями// *Онкогематология.*- 2007.- №2.- С.31-36.
6. Сараева Н.О. Механизмы развития анемии при гемобластозах// *Гематология и трансфузиология.*- 2007.- Т.52.- №1.- С.31-37.
7. Osterborg A., Voogaerts M.A., Cimino R. et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma--a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma// *Blood.*- 1996.- Vol. 87.- N7,- P.2675-2682.
8. Vardiman J.W. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms// *Chem Biol Interact.*- 2010.- Vol. 184(1-2).- P.16-20.
9. Hoffman R., Benz E.J., Sanford J. et al. Hematology Basic Principles and Practice// Churchill Livingstone, London. – 2000. – P. 1294.
10. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы// *Клиническая онкогематология: Руководство для врачей/ под ред. М.А. Волковой.* – М.: «Медицина», 2007.- С.-

724-770.

11. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshof K. et al. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification// Cancer research. – 1971. – Vol. 31. – P. 1860-1861.

12. Волкова М.А. Хронический лимфолейкоз// Клиническая онкогематология: Руководство для врачей/ под ред. М.А. Волковой. – М.: «Медицина», 2007-. С.- 771-807.

13. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему// г. Алматы. - 2007. - 480 с.

14. Henry D.H. Guidelines and recommendations for the management of anemia in patients with lymphoid malignancies// Drugs.- 2007.- Vol. 67.- №2.- P.175-194.

15. Приказ Минздрава РФ №363 от 25 ноября 2002 года «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови».

16. Osterborg A., Brandberg Y., Molostova V., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies// J. Clin. Oncol. -2002.- Vol.20.- N.10.- P.2486-2494.