

УДК: 616-006-08

Н.А.Чичуа, Р.З.Абдрахманов, К.К.Смагулова

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии

Эффективность аранеспа в лечении анемии у онкологических больных

Аннотация. Цель исследования: оценить эффективность гемостимулирующего препарата Аранесп у больных различными локализациями рака в процессе химиотерапии.

Нами проанализированы истории 45 больных с различными злокачественными новообразованиями: рак легкого - 5, рак молочной железы - 8, рак пищевода - 5, рак желудка - 4, рак поджелудочной железы - 3, рак тела матки - 3, рак яичников - 6, рак мочевого пузыря - 2, колоректальный рак - 6, рак гортани - 3.

Мужчин было - 17, женщин - 28. Возраст больных находился в пределах 28-72 лет.

Количество предшествующих курсов до развития анемии колебалось от 2 до 8 и в среднем составило - 5 курсов. Параллельно химиотерапии вводился Аранесп 500мкг подкожно 1 раз в 3 недели. Каждый больной получил от 4 до 6 инъекции препарата (в среднем - 5)

Средний уровень гемоглобина до химиотерапии у мужчин составил 98 г/л и у женщин - 97 г/л. В основном больные имели I (n=4) и II (n=41) степени тяжести анемии.

Больные получали различные схемы и режимы химиотерапии, которая проводилась каждые 3 недели, после 4-6 курсов оценивалась эффективность лечения и динамика уровня гемоглобина.

При оценке результатов лечения установлено, что качество жизни у 40(88,8%) пациентов улучшилось, у 36 (80%) пациентов с объективным эффектом достигнут целевой уровень гемоглобина (120-140г/л). У 2 пациентов с прогрессированием процесса с токсико-анемический синдромом и у 7 больных со стабилизацией процесса на фоне химиотерапии, уровень гемоглобина продолжал оставаться прежним (90-100г/л).

Каких-либо серьезных побочных эффектов при лечении Аранеспа не наблюдалось.

Ключевые слова: анемия, онкологические больные, химиотерапия,

Анемия одно из наиболее частых последствий лечения онкологических заболеваний. Как показывает практика, анемия появляется у 63% пациентов, прошедших курс химиотерапии, и у 20% больных - после курса лучевой терапии. Это объясняется различными факторами развития опухоли, нарушением метаболизма железа, противоопухолевой химиотерапией и пр.

Изменения кроветворения при злокачественных опухолях могут быть установлены как при начальных стадиях, так и при распространенных формах заболевания [1,2]. Кроме того, выявлены снижение функциональных свойств нейтрофилов при опухолях различных локализации, например, раке молочной железы, раке яичка, рака пищевода [3,4]. Патогенетической причиной этих изменений, вероятно, является продукция опухолевыми клетками комплекса биологически активных веществ, которые реагируют с иммунной системой пациента, сти-

мулируя макрофагальный росток гемопоэза. В активированных макрофагах повышается продукция ряда цитокинов (интерферона-гамма, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли), что приводит к дисбалансу в системе кроветворения [5].

Известно, что снижение гемоглобина в крови отрицательно влияет на состояние больных. Чаще всего первым его появлением является общая слабость, снижение толерантности к физической и умственной нагрузке с закономерным ухудшением качества жизни. Анемия, и как следствие, тканевая гипоксия может сказаться и на эффективности лекарственного и лучевого лечения рака [6,7]. Гипоксия способна изменять биологию опухоли, может менять пути метаболизма и включать механизмы приспособления.

Причины анемии у онкологических больных разнообразны. У пациентов с карциномами желудочно-кишечного тракта часто наблюдаются кровотечения, дефицит нутритивных факторов эритропоэза. Многие опухоли в связи с их метастазированием в костный мозг способствуют угнетению костномозгового кроветворения. Назначение цитостатической терапии, особенно с включением препаратов платины, приводит к анемизации [8], в то же время у значительной части в связи с развитием токсико-анемического синдрома происходит снижение уровня гемоглобина, что вызывается гиперпродукцией, как указывалось выше, цитокинов [9]. Не менее важным фактором, отвечающим за развитие анемии у пациентов с опухолевой патологией, является относительный или абсолютный дефицит эритропоэтина [10], который является ключевым регулятором эритропоэза. С развитием рекомбинантного эритропоэтина, белка, стимулирующего производство несущих кислород эритроцитов, появились новые возможности лечения анемии. Данный гормон стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритроидных предшественников в костном мозге и одновременно подавляет их апоптоз [11]. Непосредственные причины снижения продукции эритропоэтина при опухолевой патологии изучены недостаточно.

Патогенетическим методом коррекции анемии является введение эритропоэтина. При назначении данного полипептида увеличивается продукция эритроцитов костным мозгом [12]. Интенсивное исследование эффективности эритропоэтина при лечении и уменьшении потребности в гемотрансфузиях у онкологических больных стало возможным в конце 1980-х годов после создания его рекомбинантных форм (эритропоэтин-стимулирующие полипептиды, или ЭСП) идентичных человеческому цитокину, повышая уровень гемоглобина в 60-70% случаев [13]. При этом применение эритропоэтинов сопровождается двукратным сокращением потребности в заместительных гемотрансфузиях и улучшением

качества жизни онкологических больных.

Последние годы были разработаны улучшенные лекарственные формы ЭСП, такие как дарбопоэтин-альфа. Основываясь на этом Amgen™ разработал аранесп, уникальный эритропоэтино-стимулирующий белок, который можно принимать реже. Aranesp® был одобрен американским управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) в сентябре 2001 года для лечения анемии, связанной с хронической почечной недостаточностью, для пациентов на диализе и пациентов не на диализе. В 2002 году аранесп был разрешен для лечения анемии у онкологических больных, вызванной химиотерапией. Сегодня аранесп - эритропоэтино-стимулирующий белок, еженедельным приемом и приемом каждые три недели, которые позволяют врачам синхронизировать лечение анемии с большинством графиков химиотерапии.

Начиная с его введения в клиническую практику с 2001 года более чем 1,7 миллиона пациентов с хронической болезнью почек и пациентов с анемией после химиотерапии прошли лечение аранеспом.

В соответствии с существующими рекомендациями NCCN, ESMO, ASCO, анемия - снижение содержания эритроцитов и гемоглобина в крови по отношению к физиологическому уровню, необходимому для удовлетворения потребностей тканей в кислороде. Степень тяжести анемии по NCI (v2.2011) определяется уровнем гемоглобина:

1. легкая - до 10 г/дл,
2. умеренная - от 8 до 10 г/дл,

3. тяжелая) от 6.5 до 8 г/дл,
4. жизнеугрожающая менее 6.5 г/дл,
5. фатальная

Таким образом, распространенность анемии у онкологических больных, диктует необходимость активных лечебных мероприятий, направленных на устранение этого нежелательного явления.

Целью нашего исследования было оценить эффективность Аранеспа у больных различными локализациями рака в процессе химиотерапии.

Нами проанализированы истории 45 больных с различными злокачественными новообразованиями: рак легкого - 5, рак молочной железы - 8, рак пищевода - 5, рак желудка - 4, рак поджелудочной железы - 3, рак тела матки - 3, рак яичников - 6, рак мочевого пузыря - 2, колоректальный рак - 6, рак гортани - 3.

Мужчин было - 17(37,8%), женщин - 28(62,2%). Возраст больных колебался от 28 до 72 лет.

Количество предшествующих курсов до развития анемии колебалось от 2 до 8 и в среднем составило - 5 курсов.

Метастазы в легкие были у 12 пациентов, в кости - 8, печень - 7, забрюшинные лимфатические узлы - 8, канцероматоз - 3, в лимфатические узлы: подмышечные, над- и подключичные - 4, средостение - 4.

Уровень общего белка у всех пациентов был в пределах нормы и колебался в пределах 60-80 г/л.

Распределение больных по уровню гемоглобина, возрасту и полу представлено в таблице 1.

Таблица 1- Показатели уровня гемоглобина у больных до химиотерапии

Мужчины Возраст (лет)			Женщины Возраст (лет)		
28-40	41-60	61-81	28-40	41-60	61-81
Количество больных			Количество больных		
3	4	10	5	14	9
Уровень гемоглобина г/л			Уровень гемоглобина г/л		
92-100	91-105	92-108	90-100	92-103	96-105

Средний уровень гемоглобина до химиотерапии у мужчин составил 98 г/л и у женщин - 97 г/л.

В таблице 2 представлено распределение больных по степени тяжести анемии. Как видно, в основном больные имели I(4) и II(41) степени тяжести анемии. Более тяжелые формы анемии мы не наблюдали.

Таблица 2- Распределение больных по степени тяжести анемии (шкала NCI 2010)

Препарат	I степень (до 10г/л)	II степень (9-10 г/дл)	III степень (6.5-8 г/дл)	IV степень (менее 6.5 г/дл)	V степень
Аранесп	4	41	0	0	0

Больные получали различные схемы и режимы химиотерапии с включением таких цитостатиков, как производные платины, таксаны, фторпиримидины, противоопухолевые антибиотики, винкаалколоиды, ингибиторы топоизомеразы и другие. Параллельно химиотерапии вводился Аранесп 500мкг подкожно 1 раз в 3 недели. Каждый больной получил от 4 до 6 инъекции аранеспа (в

среднем - 5). Химиотерапия так же проводилась каждые 3 недели, после 4-6 курсов оценивалась эффективность лечения и динамика уровня гемоглобина.

До химиотерапии у всех пациентов изучено качества жизни: из 45 больных I-II степень имели 37(82,2%) больных, III степень - 8(17,8%) (таблица 3).

Таблица 3 - Качество жизни больных до химиотерапии по ВОЗ (в баллах)

Этап лечения	Оценка качества жизни				
	0	1	2	3	4
До химиотерапии, n-45	-	7(15,5±5,3%)	30(66,7±7,0%)	8(17,8±5,7%)	-
После химиотерапии, n-45	3(6,7±2,8%)	16(35,6±4,8%)	22(48,8±6,4%)	3(6,7±2,2%)	1(2,2±1,6%)

При оценке результатов лечения установлено, что качество жизни у 40(88,8%) пациентов улучшилось, уменьшилась общая слабость, улучшился аппетит, работоспособность, большую часть времени пациенты стали проводить вне постели.

Из 45 больных с различными локализациями рака в результате проведенных 4-6 курсов химиотерапии у 2(4,4±3,0%) достигнута полная регрессия опухолевого процесса, у 11(24,5±6,4%) - регрессия более чем на 50%, у 30(66,7±7,0%) - стабилизация и у 2(4,4±3,0%) - прогрессирование на фоне проводимого лечения.

Изучение уровня гемоглобина через 12-18 недель показало, что из 45 пациентов, получающих Аранесп, у

36(80%) достигнут целевой уровень гемоглобина (120-140г/л). У 2(20%) пациентов с прогрессированием процесса с токсико-анемическим синдромом и у 7 больных со стабилизацией процесса на фоне химиотерапии, уровень гемоглобина продолжал оставаться прежним (90-100г/л).

Каких-либо серьезных побочных эффектов при получении Аранеспа не наблюдалось.

Таким образом, применение Аранеспа у больных с исходно низкими показателями гемоглобина, индуцированными химиотерапией, позволяет добиться повышения его уровня у 80% больных с улучшением качества жизни (88,8%) без выраженных побочных эффектов.

Список литературы:

1. Зубрихина Г.Н. Изменение гемопоэза при лучевой терапии в зависимости от объема облучаемой кровеносной ткани: дис ... канд.мед. наук. - М., 1971. - 199 с.
2. Павлов А.Д., Морщакова У.Ф., Румянцев А.Г. Анемии при злокачественных новообразованиях: патогенез и лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином // Детская онкол. и гематол. - 2000. - Т. 4, № 2. - С. 50-54.
3. Крохина О.В. Микрометастазы рака молочной железы в костный мозг. Иммуноморфологическая диагностика: Дис... канд.мед. наук. - М., - 2003. - 170 с.
4. Стенина М.Б. Роль колониестимулирующих факторов в снижении миелотоксичности при интенсивных режимах химиотерапии опухолей: Автореф. дис... канд. мед. наук. - М., - 1993. - 22 с.
5. Roodman G.D. Mechanisms of bone metastasis // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 350, N 16. - P. 1655-1664.
6. Teicher B.A., Holden S.A., al-Achi A. et al. Classification of antineoplastic treatments by their differential toxicity toward putative oxygenated and hypoxic tumor subpopulations in vivo in the FSallC murine fibrosarcoma // Cancer Res. - 1990. - Vol. 50. - P.3339-44.
7. Beverly A., Teicher B.A., Dupuis N. et al. Antiangiogenic agents can increase tumor oxygenation and response to radiation therapy // Radiation OncolInvestigat.- 1994.- Volю 2, № 6.-P. 269-76.
8. Dzhrsен U., Augener W., Zwingers T., Brittinger G. Spectrum and frequency of autoimmune derangements in lymphoproliferative disorders: analysis of 637 cases and comparison with myeloproliferative diseases // Br. J Haematol.- 1987.- Vol. 67, № 2.-P. 235-9.
9. De Rienzo D.P., Saleem A. Anemia of chronic disease: a review of pathogenesis // Tex Med 1990; 86: 80-3.
10. Wood P.A., Hrushesky W.J. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. J Clin Invest 1995; 95 (4): 1650-9.
11. Jacobs K. et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. Nature 1985; 313:806-10.
12. Nishii K. et al. Successful treatment of aplastic anemia with G-CSF and high dose erythropoietin. Leuk Lymphoma 1998; 30:211 -4.
13. Agency for Healthcare Research and Quality 2006.

Тужырым

Н.А.Чичуа, Р.З.Абдрахманов, К.К.Смагулова
Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу
институты

**Қатерлі ісігі бар науқастарда анемияны емдеу
кезіндегі аранесп эффектісі**

Зерттеу мақсаты: Әртүрлі қатерлі ісігі бар науқастардағы химиотерапия кезіндегі аранесп препаратының эффективтілігін бағалау.

Біз әртүрлі қатерлі ісігі бар 45 науқастың ауру тарихын зерттедік: өкпе қатерлі ісігі-5? сүт безінің қатерлі ісігі-8, өңеш қатерлі ісігі-5, асқазан қатерлі ісігі-4, ұйқы без қатерлі ісігі-3, жатыр денесінің қатерлі ісігі- 3, аналық безінің қатерлі ісігі-6, қуық безінің қатерлі ісігі-2, тоқ ішек қатерлі ісігі-6, көмей қатерлі ісігі- 3.

Ерлер- 17, әйелдер-28. Науқастардың жас аралығы – 28-72 жас.

Анемия дамығанға дейін курстар саны 2 ден 8ге дейін болған, орташа саны-5 курс. Химиотерапиямен қосарлана тері астына Аранесп 500 мкг 3 аптада 1 рет енгізіліп отырды. Әр науқас 4 тен 6 инъекция препаратын (орташа-5) алды.

Химиотерапия дейінгі гемоглобиннің орташа өлшемі ерлерде -98 г/л, әйелдерде-97 г/л. Науқастарда негізінде I (n-4) и II(n-41) көлемінде ауырлық анемия бар. Әр үш апта сайын науқастар әртүрлі схемадағы және режимдегі химиотерапия қабылдаған, 4-6 курстан кейін емдеу эффективтілігі және гемоглобин деңгейін динамикада бақыланып отырды.

Қорытындылай келе, емдеу барысында, 40(88,8) науқастардың жағдайы жақсарған 36 (80) науқастарда объективті гемоглобин деңгейіне жетті (120-140г/л). 2 науқаста токсико-анемиялық синдромы өрістенсе, 7 науқастарда химиотерапия фонында стабилизация процессі, гемоглобин деңгейі бұрынғыдай қала берді (90-100г/л).

Аранесп қабылдағанда ешқандай жанама әсері байқалмады.

Түйінді сөздер: анемия, науқастар, химиотерапия.

Summary

N.A.Chichua, R.Z.Abdrahmanov, K.K.Smagulova
Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology

**Aranesp is effective in treating anemia in cancer
patients**

To evaluate the effectiveness of hemostimulating drug Aranesp in patients with various cancer is in the process of chemotherapy.

We have analyzed the history of 45 patients with various malignancies: lung cancer - 5, breast cancer - 8, esophageal cancer - 5, gastric cancer - 4 pancreatic cancer - 3, uterine body cancer - 3 ovarian cancer - 6, bladder cancer - 2, colorectal cancer - 6, cancer of the larynx - 3.

Men were - 17, women - 28. The age of patients ranged 28-72 years.

Number of previous courses to the development of anemia ranged from 2 to 8 and averaged - 5 courses. Parallel chemotherapy Aranesp was administered subcutaneously 500mkg 1 every 3 weeks. Each patient received 4 to 6 injections of the drug (average - 5).

Average hemoglobin levels prior to chemotherapy in men was 98 g/l and women - 97 g/l. Basically, patients were I (n = 4) and II (n = 41), severity of anemia.

Patients received various schemes and modes of chemotherapy, which is held every 3 weeks, after 4-6 courses of treatment evaluated the effectiveness and dynamics of hemoglobin levels.

In assessing treatment outcomes found that the quality of life in 40 (88.8%) patients improved in 36 (80%) of patients with an objective effect achieved target hemoglobin level (120-140g / L). In 2 patients with progressive process with toxic-anemic syndrome and 7 patients with stabilization process of chemotherapy, hemoglobin levels remained unchanged (90-100g/L).

There were no serious side effects when receiving Aranesp was observed.

Keywords: anemia, cancer patients, chemotherapy.