

Деякі аспекти лікування анемії при онкологічних захворюваннях

Про актуальність проблеми та можливості використання сучасних препаратів еритропоетину (ЕПО) в лікуванні анемії в онкологічних хворих нашому кореспонденту розповів професор кафедри гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Станіслав Володимирович Видиборець.

Наскільки актуальна проблема лікування анемії в онкологічних хворих?

— У загальній групі пацієнтів, що страждають на онкологічні захворювання, анемія зустрічається у понад 1/3 випадків, а в когорті хворих, які отримують хіміотерапію, її частота досягає 90%. Епідеміологію анемії в онкологічній практиці вивчали у широкомасштабному багатоцентровому дослідженні European Cancer Anaemia Survey (ECAS, 2004) за участю понад 15 тис. пацієнтів зі злоякісними пухлинами. За даними дослідників, у період маніфестації захворювання частота анемії на початку дослідження становила 39,9%, а вже через 6 міс спостереження — 67,0%; водночас зростала частота анемії середньо-тяжкого та тяжкого ступеня від 10,0 до 16,2%. Окрім того показано, що частота розвитку анемії залежала також від типу пухлини та стадії розвитку онкологічного процесу.

Відповідно до критеріїв Національного інституту раку (США), сьогодні визначають легкий ступінь анемії (рівень гемоглобіну 10–12 г/дл), середньо-тяжкий (8–10 г/дл), тяжкий (6,5–8 г/дл), а також такий, що становить загрозу життю (<6,5 г/дл). Залежно від показників середнього об'єму еритроцитів (MCV) виділяють мікроцитарну (<80 фл), нормоцитарну (80–100 фл) та макроцитарну (>100 фл) форми анемії.

Анемія погіршує якість життя, зменшує виживання пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, є додатковим чинником слабкості, в'ялості, втомлюваності, погіршення

самопочуття. Гіпоксія, що розвивається у пухлинній тканині в умовах анемії, може посилювати резистентність новоутворення до променевої та хіміотерапії, бути чинником додаткових генетичних мутацій, сприяти розвитку ангіогенезу. Чисельні дослідження підтверджують зв'язок наявності низьких показників гемоглобіну та гіпоксії пухлинної тканини з погіршенням прогнозу онкологічних хворих, водночас успішна корекція анемії може сприяти покращенню якості життя й підвищенню виживаності онкологічних пацієнтів.

Які основні причини розвитку анемії в онкологічних хворих?

— Анемія в онкологічних хворих може бути зумовлена різними чинниками, зокрема, зниженням ефективності еритропоезу, крововтратою, посиленням гемолітичних процесів. Так, формування дефіциту заліза може відбуватися внаслідок крововтрат під час розпаду пухлини або малігнізованих поліпів, через недостатнє всмоктування заліза при пухлинному ушкодженні шлунка чи тонкого кишечника, при зниженні апетиту та наявності нудоти, блювання. Спричинити анемію можуть перерозподіл заліза при запальних процесах, пригнічення еритропоезу внаслідок дії цитокінів (насамперед фактора некрозу пухлин), інфільтрація кісткового мозку пухлинними клітинами, пригнічення синтезу ЕПО.

Значну роль у виникненні анемії відіграють режими лікування: променева та хіміотерапія, що здійснюють прямий мієлотоксичний

вплив на кістковий мозок. Деякі цитостатичні препарати спричиняють нефротоксичну дію, яка супроводжується пригніченням синтезу ЕПО. Важливо, що мієлосупресивний ефект цитостатиків може накопичуватися при повторних циклах хіміотерапії. У дослідженні ECAS частота анемії після проведення першого курсу хіміотерапії становила 19,5%, а після п'ятого курсу підвищувалася до 46,7%. Збільшення кількості курсів хіміотерапії супроводжується також зростанням частки пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом анемії. Виявлення чинника розвитку анемії в конкретного хворого має ключове значення під час вибору методу лікування.

Які є сучасні можливості лікування анемії, спричиненої, зокрема, хіміотерапією?

— Наразі основними методами лікування анемії, зумовленої хіміотерапією, є трансфузії середовищ, що містять еритроцити, а також призначення препаратів ЕПО. Вказані методи можуть бути доповнені парентеральним введенням препаратів заліза.

Проведення трансфузії донорських еритроцитів спрямоване на відновлення об'єму циркулюючих еритроцитів і підтримання нормальної кисневотранспортної функції крові. Переливання еритроцитів супроводжується зменшенням задишки, тахікардії, підвищенням рівня гемоглобіну. Слід зазначити, що переливання еритроцитів здійснюють при гострих постгеморагічних анеміях (втраті 25–30% об'єму циркулюючої крові, що супроводжується зниженням рівня гемоглобіну до >80 г/л і гематокриту до <25%), циркуляторних порушеннях. При хронічній анемії провідним методом лікування є усунення причин, які призвели до виникнення цього стану. Тобто трансфузії еритроцитів призначають лише для корекції найважливіших клінічних симптомів, що зумовлені глибокою анемією та не піддаються терапії основними патогенетичними засобами. Це пов'язано з тим, що переливання компонентів крові є потенційно небезпечним способом корекції їх дефіциту. Ускладнення після трансфузії можуть бути викликані різними причинами, спостерігаються протягом різного періоду після переливання, причому деяким ускладненням можна запобігти, а деяким — ні.

В онкогематології перспективним методом лікування анемії, альтернативним переливанню крові, є використання препаратів ЕПО. За наявності злоякісних гематологічних захворювань (множинної мієломи, хронічних лімфопроліферативних захворювань, мієлопроліферативних захворювань, мієлодиспластичного синдрому) анемія є наслідком цілої низки складних процесів.

ЕПО — нирковий глікопротеїновий гормон масою 34000 Да, який здійснює контроль і регуляцію еритроїдної проліферації та диференціації і тому займає центральне місце в еритропоезі. Вивчення природи і механізмів дії ЕПО дозволило створити рекомбінантний людський ЕПО і впровадити його в клінічну практику для лікування анемії та анемічних станів.

Анемії з недостатньою продукцією ендogenous ЕПО трапляються не тільки в онкологічних хворих, а й при багатьох патологічних станах. Спочатку рекомбінантний людський ЕПО найчастіше застосовували для корекції анемії у разі хронічної ниркової недостатності, коли внаслідок ураження нирок спостерігається практично повна втрата синтезу ендogenous ЕПО. За останнє десятиріччя отримано переконливі дані щодо ефективності застосування рекомбінантного ЕПО в лікуванні анемії при злоякісних захворюваннях, а результати міжнародних відкритих досліджень підтверджують ефективність і безпеку



С.В. Видиборець

застосування таких препаратів на тлі хіміотерапії. Ще кращі результати стосовно загального виживання хворих отримано при ранньому (до початку хіміотерапії) призначенні препарату ЕПО.

Сьогодні, окрім онкологічної практики, рекомбінантний ЕПО став альтернативою трансфузіям донорської крові при лікуванні ранньої анемії недоношених дітей, рідкісних форм анемії (серпоподібноклітинної, пароксизмальної нічної гемоглобінурії, таласемії, анемії при термічних опіках, інтоксикаціях ендogenous та екзогенного характеру). Розробка протоколів аутодонорства за допомогою рекомбінантного ЕПО дозволила скоротити кількість трансфузій аллогенних еритроцитів після великих оперативних втручань, що сприяло значному зниженню ризику виникнення трансмісивних інфекцій.

Перший розроблений у світі препарат ЕПО — це рекомбінантний людський ЕПО-α. Сьогодні саме він є найкраще вивченим і найбільш широко застосовуваним препаратом групи ЕПО в світі, клінічна ефективність і безпека якого доведені у низці міжнародних клінічних досліджень. Про великий практичний інтерес лікарів до використання в клінічній практиці препаратів ЕПО свідчить значне зростання обсягу продажів останніх у світі: приблизно 7 млрд доларів США, у тому числі в Європі — 600 млн доларів.

За даними D. Hershman та співавт. (2009), збільшення використання препаратів ЕПО також пов'язане з фокусуванням уваги лікарів на якості життя онкологічних пацієнтів, які отримують хіміотерапію, через те, що корекція анемії дозволяє істотно зменшити слабкість, підвищити працездатність, поліпшити адаптацію пацієнта в сім'ї та соціумі.

Велика доступність препаратів ЕПО у світі зумовлена наявністю на ринку біоаналогів. Перший у світовій фармацевтичній практиці біоаналог ЕПО-α Бінокрит® був зареєстрований компанією Sandoz. Бінокрит® отримав позитивну оцінку та був дозволений до застосування в Європі в 2007 р. згідно з процедурою затвердження Європейської агенції лікарських засобів (European Medicines Agency). Схвалення цього препарату було отримано на підставі трьох клінічних досліджень I фази, а також двох досліджень III фази з клінічної ефективності та безпеки у пацієнтів із нирковою анемією та анемією, викликану хіміотерапією.

F. Sorgel та співавт. (2009) у рамках дослідження I фази продемонстрували, що Бінокрит® за фармакокінетичними та фармакодинамічними характеристиками є біоеквівалентним стандартному ЕПО-α (Епрекс®) за умови підшкірного та внутрішньовенного введення. Терапевтична ефективність та безпека препарату Бінокрит® у пацієнтів з анемією, спричиненою хіміотерапією, були ретельно вивчені в клінічному дослідженні III фази за участю 114 хворих, у ході якого було доведено, що цей лікарський засіб є терапевтично еквівалентним препарату порівняння. Окрім того, за даними K. Weigang-Kohler та співавт. (2009), профіль безпеки цього біоаналога співставний такому препарату порівняння.

Бінокрит® зареєстрований в Україні для використання у дорослих та дітей за тими ж показаннями для застосування, що й оригінальний препарат ЕПО-α. Є сподівання, що використання біоаналогів, які мають фармакоеконімічні переваги, дозволить розширити доступ до сучасного лікування анемії для пацієнтів в Україні.

Підготувала Катерина Котенко



SANDOZ
Biopharmaceuticals
a Novartis company

БИНОКРИТ® – СОВРЕМЕННЫЙ ВЫСОКОКАЧЕСТВЕННЫЙ ЭПОЭТИН-АЛЬФА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ:

- эквивалентен стандартному эпозтину-альфа (Эпрекс®) по эффективности*
- сопоставим с параметрами безопасности стандартного эпозтина-альфа (Эпрекс®)*
- широкий спектр дозировок и удобная форма выпуска**
- доступность терапии

БИНОКРИТ®
ЭПОЭТИН-АЛЬФА

* Weigang-Kohler K. et al. Onkologia 2009; 32: 168-74.
** Инструкция для медицинского применения препарата Бинокрит®

Бинокрит®: РС, МОЗ України, ІІА/12383/01/01-ІІА/12383/01/02-ІІА/12383/01/03
Інформація для професійного застосування лікарів-гематологів.
Описується по рецепту. Лікарське середство має побічні реакції.
Побічні реакції описані в інструкції по медичному застосуванню препарату Бинокрит®.
Використовуйте препарат з обережністю у пацієнтів з нирковою недостатністю.
Упаковка: 12, 03680, Київ, тел. +38 (044) 495 28 66.
www.sandoz.ua