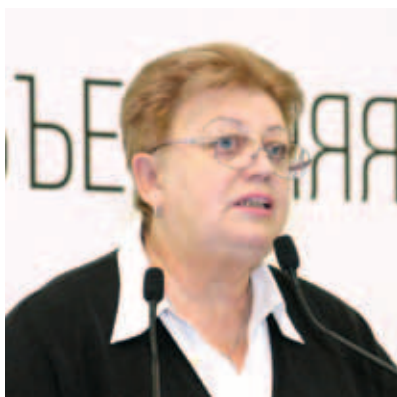




Поддерживающая терапия в онкологии. Решение нерешенной проблемы

На симпозиуме компании «Тева», организованном в рамках XX Российского онкологического конгресса, обсуждались современные алгоритмы поддерживающей лекарственной терапии при наличии риска развития фебрильной нейтропении и анемии на фоне интенсивной химиотерапии. Эксперты проанализировали результаты исследований, посвященных оценке риска и профилактики фебрильной нейтропении в условиях рутинной практики, эффективности и безопасности препаратов липэгфилграстим и эпоэтин тета, а также представили данные фармакоэкономического анализа применения липэгфилграстима, продемонстрировавшие его преимущества перед доступными Г-КСФ.



Профессор, д.м.н.
В.Б. Ларионова

Поддерживающая терапия включает в себя профилактику и лечение нежелательных явлений, возникающих вследствие как собственно злокачественного процесса, так и проводимой противоопухолевой терапии. По словам ведущего научного сотрудника отделения химиотерапии гемобластозов Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, д.м.н., профессора Веры Борисовны ЛАРИОНОВОЙ, важность и сложность проведения адекватной поддерживающей терапии подтверждает тот факт, что еще в 1990 г. была создана Международная мультидисциплинарная ассоциация специалистов по поддерживающей терапии в онкологии (Multinational Association of Supportive Care

Поддерживающая терапия как точка опоры в лечении онкологических больных

in Cancer, MASCC). Сегодня в работе ассоциации принимают участие не только онкологи, но и врачи других специальностей.

Основные задачи поддерживающей терапии – интенсивная реабилитация, профилактика рецидива заболевания, увеличение выживаемости и помощь пациентам в терминальной фазе. К настоящему моменту разработано 15 направлений поддерживающей терапии, в частности:

- ✓ иммунокоррекция;
- ✓ профилактическая иммунизация;
- ✓ снятие болевого синдрома;
- ✓ контроль тошноты и рвоты;
- ✓ алиментарная и психологическая поддержка больного;
- ✓ оказание экстренной и неотложной помощи при специфических критических ситуациях;
- ✓ контроль инфекционных осложнений;
- ✓ лечение и профилактика реакции «трансплантат против хозяина».

Бесспорно, своевременное применение программ поддерживающей терапии позволяет улучшить результаты лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.

За последние десять лет в нашей стране были сформулированы основные принципы поддерживающей терапии онкологических больных, позволяющие достигать излечения почти в половине случаев. Российская система поддерживающей терапии в онкологии, созданная в 2008 г., основана на принципах MASCC. В 2009 г. в Екатеринбурге состоялся первый в России семинар по поддерживающей терапии, послуживший отправной точкой дальнейшего развития данного направления в нашей стране. Направление получило признание и поддержку Ассоциации онкологов России.

Важным этапом стало проведение при поддержке MASCC в 2015–2016 гг. двух первых отечественных конференций по поддерживающей терапии. Безусловно значимым событием 2015 г. явилось включение России в Европейскую группу MASCC, а также в состав рабочей группы поддерживающей терапии и паллиативной помощи Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO).

Российская система поддерживающей терапии наряду с общи-



Сателлитный симпозиум компании Teva

ми мировыми тенденциями имеет ряд уникальных проектов. Так, отечественными специалистами были созданы электронные версии online-калькуляторов по персонализации методов коррекции анемии, нейтропении и остеомодифицирующих агентов. Подобных аналогов в мире нет. В 2013 г. на XVII Российском онкологическом конгрессе эксперты Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) представили первые практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии, которые ежегодно обновляются.

С целью внедрения современных научных данных и практических рекомендаций был разработан и реализован проект «Школа поддерживающей терапии в онкологии» Ассоциации онкологов России. За 2013–2016 гг. школы поддерживающей терапии по разным направлениям с тестированием участников были проведены в 20 крупнейших российских городах. Тестирование, включавшее 23 вопроса по семи разделам, позволило оценить компетентность и заинтересованность врачей в применении поддерживающей терапии. Например, на вопросы, способна ли поддерживающая терапия улучшить выживаемость больных, а также могут ли рекомендации по поддерживающей терапии повлиять на применение соответствующих препаратов в клинической практике, подавляющее большинство специалистов (74%) ответили утвердительно. Существует ли барьер между поддерживающей терапией и паллиативной помощью? Точку в споре

между специалистами по поддерживающей терапии и специалистами по паллиативной медицине поставили эксперты MASCC, которые обозначили основные отличия двух направлений. Ключевое отличие заключается в том, что поддерживающая терапия направлена на улучшение качества и продолжительности предстоящей жизни, а паллиативная помощь – на улучшение качества оставшейся жизни. Однако с появлением таргетной терапии эта граница стерлась, поскольку многие «некурабельные» пациенты начали получать целенаправленное лечение, приводящее к длительной стабилизации заболевания. Вместе с тем у онкологических больных отмечались иные виды токсичности, требовавшие коррекции, а следовательно, поддерживающей терапии.

По мнению профессора В.Б. Ларионовой, актуальность проблемы четко прослеживается при синдроме анорексии – кахексии у онкологических больных. В связи с этим названный синдром считается независимым маркером выживаемости, особенно у пациентов с благоприятным прогнозом, у которых патофизиологические изменения проявляются клинически и становятся очевидными только в рефрактерном состоянии^{1,2}. Как следствие – летальный исход в 50% случаев.

Доказано, что использование поддерживающей терапии одновременно с противоопухолевым лечением способствует увеличению выживаемости онкологических больных. В исследовании W. Scheithauer и соавт. (1993 г.)

участвовали 40 больных метастатическим колоректальным раком, которые получали химиотерапию либо химиотерапию одновременно с поддерживающей терапией³. Выживаемость пациентов, которые наряду с цитостатиками получали поддерживающую терапию, была достоверно выше – 11 месяцев против пяти в группе сравнения. На основании этого авторы сделали вывод об эффективности поддерживающей терапии.

Именно поддерживающая терапия, проводимая одновременно с химиотерапией, позволяет контролировать основные токсические проявления и снижать частоту отсрочки курса химиотерапии. Как показали результаты исследования V. Vincenzi и соавт., у больных лимфомой надпочечников, получавших лечение по схеме FOLFOX и профилактические курсы гепатотоксичности адеметионином, отсрочка курса была достоверно ($p < 0,0001$) ниже, чем у пациентов контрольной группы (11 против 47%)⁴.

Другим важным направлением поддерживающей терапии является реабилитация онкологических больных. В исследовании С.А. Hudis и соавт. применение эритропоэтинов у пациенток с ранним раком молочной железы для коррекции анемии в период адъювантной химиотерапии коррелировало с улучшением качества жизни⁵.

Проведение поддерживающей терапии с целью улучшения качества жизни больных тоже можно рассматривать как один из критериев эффективности. Использование препарата палонсетрон для профилактики тошноты и рвоты

¹ DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 2014.

² Dewys W.D., Begg C., Lavin P.T. et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Med. 1980. Vol. 69. № 4. P. 491–497.

³ Scheithauer W., Rosen H., Kornek G.V. et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer // BMJ. 1993. Vol. 306. № 6880. P. 752–755.

⁴ Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M. et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen // Expert Opin. Drug Saf. 2011. Vol. 10. № 3. P. 345–349.

⁵ Hudis C.A., Vogel C.L., Gralow J.R. et al. Weekly epoetin alfa during adjuvant chemotherapy for breast cancer: effect on hemoglobin levels and quality of life // Clin. Breast Cancer. 2005. Vol. 6. № 2. P. 132–142.

Онкология



XX Российский онкологический конгресс

у больных раком желудка на фоне химиотерапии цисплатином и S-1, согласно опроснику FLIE, сохраняет качество жизни 78,6% пациентов⁶.

Докладчик акцентировала внимание аудитории на особенностях применения таргетной терапии в онкологии, которая наряду с хорошей эффективностью нередко сопровождается дерматологической, гастроинтестинальной

токсичностью, повреждением слизистых оболочек, гепато-, кардио- и нейротоксичностью, иммуноопосредованными нежелательными явлениями. В связи с этим многие онкологические больные нуждаются в поддерживающей терапии для коррекции указанных токсических проявлений.

Завершая выступление, профессор В.Б. Ларионова отметила, что последние годы ряд рекомендаций

по поддерживающей терапии онкологических больных претерпел существенные изменения. Между тем процесс пересмотра основополагающих положений перманентен. Не следует воспринимать рекомендации в качестве неизменных постулатов. Информацию необходимо оценивать критически, с учетом опыта конкретных коллег и новых научных достижений.



К.м.н.
И.Б. Кононенко

Фебрильная нейтропения в России – миф или реальность

Фебрильная нейтропения (ФН) относится к наиболее серьезным осложнениям химиотерапии. В отсутствие своевременного лечения в течение 48 часов после развития ФН летальный исход имеет место в 50% случаев. Даже при проведении антибактериальной терапии риск смерти сохраняется в 10% случаев. Частота развития такого осложнения в клинической практике превышает данные клинических исследований и составляет 10–15%. Как отметила к.м.н., врач отделения амбулаторной химиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Инесса Борисовна КОНОНЕНКО, проблема состоит в том, что очень трудно контролировать это осложнение и своевременно назначать антибактериальную терапию, поскольку у большинства пациентов ФН развивается «на дому». Такие пациенты нуждаются в немедленной госпитализации, что

существенно увеличивает экономические затраты. По данным 20-летнего наблюдения (1989–2007 гг.), в США число госпитализаций по поводу нейтропении составило от 57 000 до 103 000 в год со средней длительностью от шести до десяти дней. В Англии регистрируется 19,4 случая ФН на 1000 онкологических больных, длительность госпитализации – 9,2 дня, стоимость лечения одного случая ФН – 2500 фунтов.

В России подобные статистические исследования не проводились. По словам докладчика, первые российские данные были получены в ходе тестирования онкологов – участников школы поддерживающей терапии в онкологии, проведенной в 20 российских городах в 2013–2016 гг. Результаты тестирования показали, что 45% опрошенных врачей сталкиваются с проблемой ФН в клинической практике.

Российские рекомендации по профилактике ФН у онкологических больных препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) существуют давно. Тем не менее назначение данных препаратов в клинической практике не всегда соответствует этим рекомендациям.

По данным российского эпидемиологического опроса, частыми причинами неназначения Г-КСФ

в целях первичной профилактики ФН специалисты (гематологи, химиотерапевты, онкологи общей практики) называли низкий риск ФН или мягкую химиотерапию либо отсутствие в наличии.

Подавляющее большинство врачей (73%) назначают Г-КСФ по факту с лечебной целью. Однако в практических рекомендациях по поддерживающей терапии RUSSCO (2016 г.) сказано, что использование Г-КСФ для лечения ФН не рекомендуется, за исключением состояний, при которых высока вероятность летального исхода.

Результаты того же эпидемиологического опроса специалистов показали, что часто не соблюдается режим назначения препаратов Г-КСФ в профилактических целях. Нередко продолжительность введения непродолжительных Г-КСФ составляет два-три дня. По данным клинических исследований, такие короткие профилактические курсы могут ассоциироваться с высоким риском нейтропении на последующих циклах химиотерапии. Поэтому профилактический курс препаратами Г-КСФ назначается через 24–48 часов после химиотерапии и его продолжительность должна быть не менее семи дней. Согласно рекомендациям, именно такой режим введения призван обеспечить желаемый эффект.

⁶ Oyama K., Fushida S., Kaji M. et al. Evaluation of the efficacy of palonosetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with gastric cancer treated with S-1 plus cisplatin // Int. J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 21. № 3. P. 483–490.



Сателлитный симпозиум компании Teva

Реальная клиническая практика назначения Г-КСФ

Разработка и внедрение Г-КСФ в широкую клиническую практику принципиально изменили подходы к ведению пациентов с нейтропенией. По словам глобального медицинского директора по онкологии компании «Тева» профессора Удо МЮЛЛЕРА (Udo MUELLER), при адекватном применении Г-КСФ увеличивают количество нейтрофилов и макрофагов в периферической крови и усиливают их противомикробное действие.

Между тем, согласно анализу ряда исследований, в реальных условиях нередко практикуется ежедневное краткосрочное применение Г-КСФ, в среднем четыре дня, что может приводить к увеличению риска развития ФН и инфекций⁷. «Чем дольше мы применяем краткосрочные Г-КСФ, тем ближе подходим к той оптимальной точке, когда предоставляем пациенту лучшую защиту от инфекции», – пояснил докладчик. Одним из решений проблемы стало использование пролонгированного Г-КСФ при существенном снижении числа инъекций на каждый цикл химиотерапии. Системный анализ данных рандомизированных исследований показал значимое сокращение частоты госпитализаций, риска развития ФН и инфекций при

использовании пегилированного Г-КСФ по сравнению с краткосрочным КСФ с первого цикла химиотерапии⁸.

В большинстве руководств, разработанных экспертами международных сообществ (EORTC, ASCO), профилактическое назначение пролонгированного Г-КСФ рекомендовано больным, у которых проводимая химиотерапия ассоциирована с высоким риском развития ФН ($\geq 20\%$)⁹. Риск возникновения ФН у онкологического больного зависит от его характеристик, сопутствующей патологии, особенностей заболевания и проводимого лечения. К сожалению, эти руководства практикующими врачами даже в таких странах, как США, соблюдаются не всегда.

Липэгфилграстим (Лонквекс) – новый гликопегилированный Г-КСФ пролонгированного действия, эффективность и безопасность которого изучались в ряде исследований^{10–14}. Сегодня в целях профилактики и лечения нейтропении липэгфилграстим применяется при разных злокачественных новообразованиях, но чаще при раке молочной железы, лимфоме Ходжкина и раке легкого.

Профессор Удо Мюллер представил участникам симпозиума результаты



Профессор
Удо Мюллер

постмаркетингового исследования NADIR¹⁵. Перед исследователями стояла задача оценить эффективность и безопасность липэгфилграстима (Лонквекс) в целях профилактики и лечения нейтропении, индуцированной химиотерапией, в рутинной клинической практике. В неинтервенционном исследовании NADIR принимали участие медицинские центры 50 городов Германии.

Анализ показал, что из 350 онкологических больных у 70 проводимая химиотерапия ассоциировалась с высоким риском развития ФН ($\geq 20\%$). Липэгфилграстим (Лонквекс) использовали как для первичной, так и для вторичной профилактики, а также с терапевтической целью у пациентов с высоким риском ФН, средним (10–20%), в ряде случаев – с низким.

⁷ Krzemienski K., Sevela P., Erdkamp F. et al. Neutropenia management and granulocyte colony-stimulating factor use in patients with solid tumours receiving myelotoxic chemotherapy – findings from clinical practice // Support. Care Cancer. 2014. Vol. 22. № 3. P. 667–677.

⁸ Weycker D., Hackett J., Edelsberg J.S. et al. Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? // Ann. Pharmacother. 2006. Vol. 40. № 3. P. 402–407.

⁹ Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours // Eur. J. Cancer. 2011. Vol. 47. № 1. P. 8–32.

¹⁰ Bondarenko I., Gladkov O.A., Elsaesser R. et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy // BMC Cancer. 2013. Vol. 13. ID386.

¹¹ Volovat C., Bondarenko I.M., Gladkov O.A. et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of lipegfilgrastim in patients with non-small cell lung cancer receiving myelosuppressive therapy // Springerplus. 2015. Vol. 4. ID316.

¹² Gladkov O., Buchner A., Pilon J., Bias P. Noninferiority study of lipegfilgrastim vs. pegfilgrastim: a multicenter phase III study of breast cancer patients receiving myelosuppressive chemotherapy – results from Russia // Rus. J. Biopharmaceuticals. 2016. Vol. 8. № 5.

¹³ Volovat C., Bondarenko I., Gladkov O. et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim compared with placebo in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy: post hoc analysis of elderly versus younger patients // Support. Care Cancer. 2016. Vol. 24. № 12. P. 4913–4920.

¹⁴ Bond T.C., Mueller U., Barnes G. et al. Lipegfilgrastim for reduction of chemotherapy-induced neutropenia related events: a meta-analysis // Value Health. 2015. Vol. 18. № 7. A434.

¹⁵ Kurbacher C.M., Fietz T., Diel I.J. et al. NADIR: a non-interventional study on the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia using lipegfilgrastim – first interim analysis // Oncol. Res. Treat. 2015. Vol. 38. № 5. P. 221–229.



В целом показатель частоты развития ФН был очень низким. Например, при использовании липэгфилграстима (Лонквекса) для вторичной профилактики нейтропении имела место в 1,3% случаев. У 68% пациентов с высоким риском развития ФН (> 20%) благодаря применению липэгфилграстима в качестве первичной профилактики ФН отсутствовала.

В промежуточный анализ исследования NADIR были включены данные о профилактике и лечении нейтропении липэгфилграстимом у 2500 больных раком молочной железы (РМЖ), раком легкого и неходжкинской лимфомой.

Согласно анализу промежуточных результатов, 741 пациентка с РМЖ получала терапию в стандартном режиме, 274 – в увеличенном или dose-dense-режиме. Первичная профилактика липэгфилграстимом имела место у 83,7% больных группы стандартной химиотерапии, вторичная – у 11,3%. В группе dose-dense-терапии первичную профилактику получали 98,5% пациенток. У всех больных РМЖ первичная профилактика липэгфилграстимом

оказалась успешной. В группе стандартного режима ФН отмечалась в 2,2% случаев, в группе увеличенного режима – в 1,8%.

Промежуточный анализ содержал данные о 171 больном раком легкого, из которых 69% получали первичную профилактику липэгфилграстимом, 20% – вторичную. Зафиксирована крайне низкая частота развития ФН (только у одного пациента).

Около 205 больных неходжкинской лимфомой находились на стандартном режиме терапии. 74% из них получали первичную профилактику липэгфилграстимом, 28% – вторичную. 66 пациентов в течение 14 дней находились на режиме интенсивной терапии. 91% из них получали первичную профилактику липэгфилграстимом. Следует отметить, что и у данной категории онкологических больных частота развития ФН была низкой: в группе стандартного режима – 2%, в группе увеличенного интенсивного режима – 3%.

Важно, что полученные в ходе исследования NADIR данные сопоставимы с результатами ряда других клинических исследований.

Завершая выступление, профессор Удо Мюллер обозначил несколько важных моментов.

Во-первых, краткосрочное (пять дней и менее) ежедневное использование Г-КСФ у пациентов с высоким риском ФН ($\geq 20\%$), получающих индукционную химиотерапию по поводу онкологического заболевания, считается неадекватным и способно привести к увеличению риска развития ФН и инфекций.

Во-вторых, применение пролонгированного пегилированного Г-КСФ в фиксированной дозе один раз на цикл химиотерапии может быть целесообразным в отношении снижения риска ФН и связанных с ней осложнений.

В-третьих, липэгфилграстим (Лонквекс) – новый гликопегилированный Г-КСФ пролонгированного действия, показатели эффективности и безопасности которого изучались в рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике в качестве первичной и вторичной профилактики ФН у больных с различными раковыми опухолями, получавших цитостатическую химиотерапию.



Д.м.н.
Н.В. Матвеев

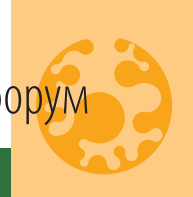
Фармакоэкономический анализ применения Г-КСФ в профилактике фебрильной нейтропении

СНГ, д.м.н. Николай Валентинович МАТВЕЕВ ознакомил участников симпозиума с результатами фармакоэкономического исследования А.Ю. Куликова и соавт. (2016 г.) по применению препаратов Г-КСФ в целях профилактики ФН у пациентов с онкологическими заболеваниями в условиях российского здравоохранения¹⁶.

Как известно, экономическая эффективность оценивается по соотношению затрат на единицу эффективности (коэффициент «затраты/эффективность»). В качестве показателя затрат в исследовании использовалась сумма затрат

на лечение препаратами Г-КСФ (стоимость и расходы на введение), затрат на терапию ФН (при неэффективности профилактических мер) и затрат на лечение побочных эффектов терапии Г-КСФ. Показателем эффективности служил процент снижения риска развития ФН. Исследуемые схемы терапии включали два препарата Г-КСФ длительного действия – липэгфилграстим (Лонквекс) и пэгфилграстим (Неуластим) и два препарата Г-КСФ короткого действия – филграстим (шесть и 11 дней введения) и ленограстим (Граноцит) (шесть и 11 дней введения). Докладчик уточнил, что

¹⁶ Куликов А.Ю., Узрехелидзе Д.Т., Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Фармакоэкономический анализ применения препаратов гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в профилактике фебрильной нейтропении у пациентов с онкологическими заболеваниями в условиях здравоохранения РФ // Фармакоэкономика: теория и практика. 2016. № 1. С. 188–194.



Сателлитный симпозиум компании Teva

в исследовании эффективность всех аналогов филграса считалась одинаковой, а стоимость использовали средневзвешенную – исходя из зафиксированных в России объемов продаж.

Данные сравнительной эффективности препарата липэгфилграса были основаны на результатах метаанализа 24 исследований эффективности и безопасности всех перечисленных препаратов Г-КСФ, в которых эффективность оценивали по снижению частоты возникновения ФН в популяции больных, получавших химиотерапию¹⁷.

Наиболее эффективным в профилактике ФН оказался липэгфилграса – 97,3% при частоте ФН 2,7% случаев. Эффективность пэгфилграса была несколько ниже – 91,9% при частоте ФН 8,1% случаев. Сопоставимые данные получены в отношении ленограса и филграса: их эффективность при введении в течение шести дней составила 82,1% при частоте ФН 17,9%, при введении в течение 11 дней – 87,6% при частоте ФН 12,4%.

Это свидетельствует о более высокой эффективности терапии короткодействующими Г-КСФ при более длительном применении. «Безусловно, 11 дней – наиболее оптимальный вариант профилактики фебрильной нейтропении, а шесть дней – вариант, максимально приближенный к реальной практике», – констатировал Н.В. Матвеев.

Затраты на приобретение препаратов рассчитывались с учетом требуемого конечного введения: для липэгфилграса (Лонквекса) и пэгфилграса однократное введение на один цикл химиотерапии, для ленограса и филграса – ежедневное в течение шести или 11 дней. При этом предполагалось, что каждый пациент в течение года получает в среднем четыре цикла химиотерапии.

При анализе затрат на одного пациента в течение года минимальная сумма получена при использовании липэгфилграса (Лонквекса) и филграса с введением в течение шести дней – 211 484(478) руб. Затраты на лечение пэгфилграса-

мом составили 314 986 руб., филграса с введением в течение 11 дней – 264 620 руб., ленограса с введением в течение шести дней – 431 733 руб. и с введением в течение 11 дней – 690 798 руб.

Липэгфилграса продемонстрировал и самый низкий коэффициент «затраты/эффективность», отражающий стоимость предотвращения одного случая ФН. Коэффициент «затраты/эффективность» на год терапии липэгфилграса был минимальным – 217 352 руб. Для пэгфилграса этот показатель составил 342 748 руб., филграса – 257 586/302 077 руб. (с введением шесть и 11 дней) и ленограса – 525 863/788 582 руб. (шесть и 11 дней). Авторы фармакоэкономического исследования сделали вывод, что профилактика ФН липэгфилграса предпочтительна, поскольку в отличие от профилактики ФН другими препаратами Г-КСФ (пэгфилграса, филграса, ленограса) позволяет повысить число пациентов, успешно ответивших на профилактику ФН, при снижении затрат.

Искусство управления анемией у онкологического пациента. Роль эритропоэтинов

По данным, которые представила профессор кафедры клинической медицины последипломного образования медицинского университета «Реавиз» (г. Самара), д.м.н. Ирина Альбертовна КОРОЛЕВА, анемия различной степени тяжести отмечается у 39% онкологических пациентов при первичном осмотре и увеличивается в среднем до 67% в ходе наблюдения. Теоретически различают опухоль-индуцированную анемию, анемию хронического воспаления и анемию, индуцированную химиотерапией. Но в реальной клинической практике причиной развития анемии могут быть все названные факторы одновременно.

Анемия ухудшает качество жизни онкологических больных, вызывая утомляемость, то есть состояние слабости, следующее после эпизода физического/умственного напряжения. Именно утомляемость считается главным клиническим проявлением анемии, которая встречается у 75% онкологических больных. Анемия служит и прогностическим фактором снижения продолжительности жизни – медиана ежегодного риска смерти пациентов с анемией в целом на 65% выше, чем у больных без анемии. Развитие анемии полиэтиологично. Оно обусловлено повышением уровня воспалительных цито-



Профессор, д.м.н. И.А. Королева

кинов, подавляющих выработку эритропоэтинов в почках, выделением медиаторов воспаления, что приводит к сокращению среднего периода жизни эритроцитов до 60–90 дней по сравнению со 120 днями у здоровых лиц¹⁸.

¹⁷ Bond T.C., Mueller U., Barnes G. et al. Lipegfilgrastim for reduction of chemotherapy-induced neutropenia related events: a meta-analysis // Value Health. 2015. Vol. 18. № 7. A434.

¹⁸ Nowrousian M.R., Kasper C., Oberhoff C. et al. Pathophysiology of cancer-related anemia / I.F. Smyth, M.A. Boogaerts, B.R.M. Ehmer. RhErythropoietin in cancer supportive treatment. 1996.



Кроме того, развитие анемии у онкологических больных связано с угнетением метаболизма железа, недостатком фолиевой кислоты, витамина В₁₂, метастазами в костном мозге, кровотечениями, миелосупрессивным эффектом химиотерапии и лучевой терапии.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, анемия при новообразованиях относится к болезням крови, кровеносных органов и отдельным нарушениям, вовлекающим иммунный механизм (раздел III, код В 63.0). Различают три степени анемии: слабую – уровень гемоглобина 100–119 г/л, среднюю – 80–99 г/л, тяжелую < 80 г/л.

Химиотерапия способствует снижению уровня гемоглобина крови при всех видах опухолей и считается одной из основных причин развития анемии. Частота анемии зависит от режима химиотерапии. Так, применение платиносодержащих препаратов, неблагоприятно влияющих на выработку эритропоэтина, служит значимым прогностическим фактором развития анемии. В исследовании ECAS показано, что миелосупрессивный эффект при использовании цитостатической химиотерапии накапливается при повторных курсах и приводит к постепенному нарастанию анемии¹⁹. Доказано, что длительная химиотерапия увеличивает риск развития анемии средней и тяжелой степени²⁰. К факторам риска анемии при химиотерапии также относятся пожилой возраст пациента, характер питания, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, тяжелое общее состояние, наличие более двух анатомических областей, пораженных метастазами, трансфузия в течение шести месяцев и облучение более 20% скелета.

Клиническими последствиями анемии являются снижение эффективности химиотерапии и повышение агрессивности роста опухоли. Гипоксия опухоли порождает индукцию развития клеточных клонов с агрессивным и резистентным фенотипом, что в итоге приводит к стремительному росту опухоли и ухудшению прогноза²¹.

Обследование пациентов с анемией при злокачественных новообразованиях должно включать сбор анамнеза, исключение скрытой кровопотери и патологии почек, исследование крови, числа ретикулоцитов, определение уровня сывороточного ферритина, насыщения трансферрина железом, С-реактивного белка.

В течение многих лет единственным методом лечения тяжелого анемического синдрома было переливание донорской эритроцитарной массы. Подобный подход, хотя и связан с риском различных осложнений, применяется и сегодня. Его используют, когда необходимо быстро повысить уровень гемоглобина при исходно низком уровне 70–80 г/л. Сегодня для лечения анемии у пациентов со злокачественными опухолями применяют эритропоэстимулирующие препараты (ЭСП) и препараты железа.

В международных и отечественных рекомендациях RUSSCO по поддерживающей терапии сказано, что внутривенное введение препаратов железа для коррекции анемии в настоящий момент следует расценивать как стандартную терапию. При внутривенном введении препаратов железа доза легко рассчитывается с помощью онлайн-калькулятора RUSSCO²².

Корректировать дефицит железа необходимо до начала терапии ЭСП. При этом важно периодичес-

ки измерять уровни сывороточного ферритина и насыщения трансферрина железом. Не следует вводить препараты железа в дни, когда проводится химиотерапия.

У пациентов со злокачественными новообразованиями уровень эндогенного эритропоэтина, вырабатываемого почками, значительно ниже, чем у пациентов с анемией аналогичной выраженности при классическом железодефиците. Эритропоэтин – гормон, поддерживающий в крови нормальный уровень эритроцитов за счет стимуляции пролиферации и дифференциации клеток – предшественников эритроцитов.

Данные исследований эффективности рекомбинантного эритропоэтина (эпоэтина) показали, что эпоэтин обеспечивает более плавный и пролонгированный подъем уровня гемоглобина в отличие от гемотрансфузий²³.

Показанием к применению эритропоэтинов при солидных опухолях и лимфомах является анемия у больных, получающих химиотерапию. Цель назначения эритропоэтинов заключается в уменьшении числа гемотрансфузий и предотвращении связанных с ними осложнений. Эритропоэтины показаны при уровне гемоглобина < 100 г/л и наличии симптомов анемии. Больным, не получающим химиотерапию, назначать ЭСП нецелесообразно. Лечение эритропоэтинами проводится до достижения целевого уровня гемоглобина 120 г/л.

В настоящее время в Евросоюзе и России для лечения анемии при новообразованиях одобрен ряд рекомбинантных стимуляторов эритропоэза, одним из эффективных представителей которых является эпоэтин тета (Эпоратио)

¹⁹ Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients // Eur. J. Cancer. 2004. Vol. 40. № 15. P. 2293–2306.

²⁰ Spivak J.L., Gascón P., Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology // Oncologist. 2009. Vol. 14. Suppl. 1. P. 43–56.

²¹ Vaupel P. Hypoxia and aggressive tumor phenotype: implications for therapy and prognosis // Oncologist. 2008. Vol. 13. Suppl. 3. P. 21–26.

²² www.rosoncweb.ru.

²³ Osterborg A. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) therapy in patients with cancer-related anaemia: what have we learned? // Med. Oncol. 1998. Vol. 15. Suppl. 1. P. S47–49.



ЛОНКВЕКС (липэгфилграстим) – НОВЫЙ⁺ гликопэгилированный Г-КСФ длительного действия.



ЗАПЛАНИРОВАННЫЙ ЦИКЛ ХИМИОТЕРАПИИ

О	Т	М	Е	Н	Е	Н													
П	Е	Р	Е	Н	Е	С	Е	Н											
П	О	Р	А	С	П	И	С	А	Н	И	Ю	*							

* В обеих группах пациентов с раком молочной железы, получающих г-КСФ (липэгфилграстим, пэгфилграстим), химиотерапия была проведена в полном соответствии с протоколом.¹

Г-КСФ длительного действия для быстрого восстановления АЧН^{**1}

Среднее время до восстановления АЧН после 1 цикла химиотерапии составило 5,9 дня (СО ±3,4) у 94 пациентов^{***}, получивших 6 мг липэгфилграстима в течение 24 часов от момента завершения химиотерапии.¹

АЧН: абсолютное число нейтрофилов. *Популяция пациентов, выполнивших условия протокола исследования.

⁺ Дата коммерческой доступности препарата Лонквекс июнь 2015 года

1. Bondarenko I, et al. Efficacy and safety of lippegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. BMC cancer 2013; 13: 386.

Для информирования специалистов здравоохранения. Не для демонстрации пациентам. Препарат рецептурного отпуска

Лонквекс. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.
Торговое название препарата: Лонквекс. **Международное непатентованное название:** липэгфилграстим. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** лейкопоэза стимулятор. **Код АТХ:** L03AA14. **Показания к применению:** Уменьшение продолжительности нейтропении и снижение частоты возникновения фебрильной нейтропении вследствие миелосупрессивной цитотоксической химиотерапии по поводу злокачественных заболеваний (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к липэгфилграстиму (в т.ч. к колониестимулирующим факторам: филграстиму, пэгфилграстиму; Escherichia coli) или другим компонентам препарата; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** в виде однократной п/к инъекции в дозе 6 мг (один шприц) через 24 часа после окончания каждого цикла цитотоксической химиотерапии. **Побочное действие (Полную информацию о побочных эффектах см. в инструкции по применению):** тромбоцитопения, лейкоцитоз, спленомегалия, симптомы разрыва селезенки - боль в верхнем левом квадранте живота, боль в верхней части левого плеча, разрыв селезенки, в отдельных случаях с летальным исходом, реакции гиперчувствительности, аллергические кожные реакции, крапивница, отек Квинке, головная боль, головокружение, тахикардия, кашель, одышка, интерстициальная пневмония, отек легких, инфильтраты в легких, фиброз легких, дыхательная недостаточность, респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), тошнота, боль в эпигастрии, эритема, кожная сыпь, зуд, реакция в месте инъекции (боль, гиперемия, уплотнение), алопеция, острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), кожный васкулит, слабая или умеренная костная и мышечная боль, имеющая, как правило, преходящий характер, боль в суставах, боль в области шеи и грудной клетки, гипокалиемия, гипофосфатемия, обратимое повышение активности лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, лихорадка, астения, быстрая утомляемость, снижение массы тела. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Рег. номер: ЛП-002515. **С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.**

LQX-RU-00055-DOK

реклама



Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании ООО «Тева» по адресу: Россия, 115054, Москва, ул.Валовая, д.35, Тел: +7 495 644-22-34, Факс: +7 495 644-22-35/36 www.teva.ru

НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛОНКВЕКС



(компания «Тева»)^{24, 25}. Эпоэтин тета – рекомбинантный человеческий эпоэтин, по биологической активности эквивалентный эндогенному эпоэтину. Эта уникальная молекула, не являющаяся биоаналогом, получена в клетках яичников китайского хомячка с помощью технологий рекомбинантной ДНК²⁶. Уровень эффективности и переносимости препарата эпоэтин тета (Эпоратио) изучали в ряде исследований. В двойном слепом исследовании сравнивали эпоэтин тета и плацебо, а также оценивали профиль эффективности и безопасности препаратов эпоэтин тета и эпоэтин бета²⁴. В исследовании приняли участие 223 пациента старше 18 лет с солидными опухолями и анемией, вызванной препаратами платины. Участники исследования в соотношении 1:1:1 были рандомизированы в группы эпоэтина тета, эпоэтина бета и плацебо. Первичной конечной точкой считалось изменение уровня гемоглобина (увеличение > 20 г/л) в отсутствие трансфузий эритроцитарной массы в течение предыдущих четырех недель. Установлено, что нормальный уровень гемоглобина без трансфузий был статистически выше в группе эпоэтина тета по сравнению с таковым в группе плацебо и сопоставим с показателем в группе эпоэтина бета. Аналогичное преимущество препарата эпоэтин тета перед плацебо по первичной конечной точке продемонстрировано еще в одном исследовании. В нем участвовали 177 пациентов старше 18 лет с неходжскинской лимфомой низкой степени злокачественности, хроническим лимфоцитарным лейкозом, множественной миеломой и анемией, получавших противоопухолевую химиотерапию²⁵. Лечение препаратом эпоэтин тета приводило к статистически значимому росту

средних значений гемоглобина по сравнению с плацебо в обоих исследованиях.

Вторичная конечная точка представляла собой оценку средней недельной дозы на момент полного ответа. Результаты двух исследований показали, что средняя недельная доза на момент полного ответа уровня гемоглобина в группе эпоэтина тета была существенно ниже, чем в группе эпоэтина бета. У пациентов с полным ответом в группе эпоэтина тета доза 20 000 МЕ была достаточной для полного ответа гемоглобина у 52% пациентов, получавших химиотерапию препарата-

ми платины, и у 66,7% пациентов, получавших химиотерапию неплатиновыми препаратами. Общая частота нежелательных явлений была сопоставима во всех группах.

В заключение профессор И.А. Королева назвала преимущества стимуляторов эритропоэза перед трансфузией эритроцитов и основные риски. Последние сводятся к возникновению тромбозов, потенциальному снижению выживаемости при сокращении времени до прогрессирования болезни. Преимущество – отсутствие трансфузий и постепенное улучшение симптомов, связанных с анемией.

Заключение

Резюмируя сказанное, следует акцентировать внимание на нескольких важных моментах.

Во-первых, развитие фебрильной нейтропении и анемии в период химиотерапии злокачественных опухолей является серьезным осложнением, негативно влияющим на качество жизни и эффективность проводимого лечения^{7, 9}.

Во-вторых, результаты исследования NADIR показали, что поддерживающая терапия липэгфилграстимом (Лонквексом) – новым гликопегилированным Г-КСФ пролонгированного действия характеризуется клинической эффективностью и переносимостью при первичной и вторичной профилактике ФН у больных с различными опухолями, получающих цитостатическую химиотерапию в условиях реальной клинической практики¹⁵.

В-третьих, данные фармакоэкономического исследования продемонстрировали, что липэгфилграстим (Лонквекс), обладая клинической эффективностью и наиболее низким коэффициентом

«затраты/эффективность», считается предпочтительной альтернативой доступным препаратам Г-КСФ¹⁶.

В-четвертых, множество факторов, лежащих в основе развития анемии, делает актуальным вопрос выбора оптимальной тактики лечения. Данные исследований рекомбинантного эритропоэтина – препарата эпоэтин тета показали его преимущество в увеличении уровня гемоглобина перед плацебо²⁵ и эффективность, сопоставимую с таковой эпоэтина бета²⁴. Это может рассматриваться как возможность улучшения симптомов анемии без применения гемотрансфузий, а при рациональном применении в комплексе с препаратами железа и витаминами как резерв повышения эффективности противоопухолевой терапии.

Материал подготовлен при поддержке компании ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева», 115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел. +7 (495) 644 22 34, факс +7 (495) 644 22 35, www.teva.ru. EPOR-RU-00070-DOK

²⁴ Tjulandin S.A., Bias P, Elsässer R. et al. Epoetin theta in anaemic cancer patients receiving platinum-based chemotherapy: a randomised controlled trial // Arch. Drug Inf. 2010. Vol. 3. № 3. P. 45–53.

²⁵ Tjulandin S.A., Bias P, Elsässer R. et al. Epoetin theta with a new dosing schedule in anaemic cancer patients receiving nonplatinum-based chemotherapy: a randomised controlled trial // Arch. Drug Inf. 2011. Vol. 4. № 3. P. 33–41.

²⁶ Jelkmann W. Biosimilar epoetins and other 'follow-on' biologics: update on the European experiences // Am. J. Hematol. 2010. Vol. 85. № 10. P. 771–780.