

Профилактика и коррекция нейтропении и анемии, вызванных противоопухолевой химиотерапией

И.А. Королева, М.В. Копп, Л.В. Шаплыгин

РЕФЕРАТ

Prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced neutropenia and anemia

I.A. Koroleva, M.V. Kopp, L.V. Shaplygin

SUMMARY

An overview of ASCO, ESMO, EORTC, ASH recommendations for prevention and therapy the chemotherapy-induced neutropenia and anemia is presented. Update of EORTC guidelines (2010) to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia and the studies on which the update was made are described. Patient assessment algorithm to determine primary prophylactic G-CSF usage is presented. The usage of erythropoietins and intravenous iron for treatment of chemotherapy-induced anemia is described in detail. Review can help haematologists and oncologists to select an optimal way to prevent hematological complications of chemotherapy.

Keywords: chemotherapy, neutropenia, granulocyte-colony stimulating factors (G-CSF), anemia, erythropoiesis-stimulating agents (ESA).

Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara

Контакты: korolevaia_samara@mail.ru

Принято в печать: 14 августа 2012 г.

Представлен обзор рекомендаций ASCO, ESMO, EORTC, ASH по профилактике и лечению нейтропении и анемии при проведении противоопухолевой химиотерапии. Подробно освещены изменения, внесенные в рекомендации EORTC 2010 г. по профилактике нейтропении, и исследования, на основании которых эти изменения были сделаны. Приведен алгоритм назначения Г-КСФ для первичной профилактики фебрильной нейтропении. Подробно описано комбинированное использование эритропоэтинов и внутривенных препаратов железа для коррекции анемии, вызванной химиотерапией. Обзор может помочь гематологам и онкологам в выборе оптимальной тактики профилактики и лечения миелосупрессивных осложнений при проведении химиотерапии.

Ключевые слова:

химиотерапия, нейтропения, гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ), анемия, эритропоэзстимулирующие препараты (ЭСП).

ВВЕДЕНИЕ

Медикаментозная терапия злокачественных опухолей, несомненно, является одной из наиболее динамично развивающихся областей онкологии. Сегодня целый ряд онкогематологических заболеваний и солидных опухолей может быть излечен с помощью цитостатических препаратов. К сожалению, современная химиотерапия в онкологии и гематологии постоянно балансирует между возможностью достижения максимального противоопухолевого ответа и переносимостью различных нежелательных побочных эффектов. Цитостатическая терапия в большинстве случаев приводит к развитию гематологической токсичности. Именно этот вид токсичности оказывается дозолимитирующим для большинства противоопухолевых химиопрепаратов. В результате действия цитостатических агентов снижаются показатели крови: число лейкоцитов, эритро-

цитов, тромбоцитов. Наиболее часто онкогематологу и онкологу-химиотерапевту приходится сталкиваться с нейтропенией, анемией и тромбоцитопенией.

ПРОФИЛАКТИКА НЕЙТРОПЕНИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ

Нормальное относительное число нейтрофилов в крови взрослых составляет $2,5-5,4 \times 10^9/\text{л}$. Циркулирующие нейтрофилы живут в среднем 4–10 ч, и система гемопоэза вырабатывает постоянно около 50 млн этих клеток в минуту для замещения выживших. Уменьшение продукции нейтрофилов в костном мозге после воздействия химиопрепаратов приводит к быстрому снижению их числа в крови вследствие короткой продолжительности жизни этих клеток. К морфологическим проявлениям миелосупрессии в костном мозге относятся уменьшение его клеточности, усиление апоптоза в клетках-предшественницах и снижение диффе-

ренцировки молодых форм нейтрофилов в зрелые [1, 2]. У пациентов с онкогематологическими заболеваниями и диссеминированными формами солидных опухолей отмечается снижение числа маркеров миелоидной дифференцировки, в связи с чем коррекция миелосупрессии при проведении химиотерапии (ХТ) должна быть направлена не только на предупреждение гибели клеток, но и на восстановление утраченных функций клеток-предшественниц миелоидных ростков кроветворения.

Нейтропения считается фактором риска летальных исходов от инфекционных осложнений при проведении цитостатической терапии. Фебрильная нейтропения (ФН) — тяжелое осложнение ХТ. При этом инфекции и сепсис могут развиваться уже при проведении первого цикла миелосупрессивной терапии [3–6]. ФН определяется как снижение абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) до менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, если этому предшествовало падение АЧН до $0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 48 ч, в сочетании с фебрильной температурой или клиническими симптомами сепсиса [7]. В настоящее время фебрильной, согласно руководству ESMO, считается температура выше $38,5^\circ\text{C}$ при измерении в подмышечной впадине, сохраняющаяся как минимум в течение 1 ч [7]. Диагностированная ФН обычно требует госпитализации пациента, назначения антибиотиков широкого спектра для внутривенного введения и является, несомненно, угрожающим жизни состоянием.

Международная ассоциация поддерживающего лечения в онкологии (Multinational Association of Supportive Care in Cancer — MASCC) разработала систему определения риска развития осложнений ФН (табл. 1). Пациенты с суммой баллов 21 и выше относятся к группе низкого риска, пациенты с суммой баллов менее 21 имеют высокий риск развития инфекционных осложнений при ФН.

Использование антибиотиков для предупреждения инфекционных осложнений у больных со злокачественными новообразованиями при высоком риске нейтропении остается спорным вопросом. Два метаанализа не показали преимущества назначения антибиотиков перед первичной профилактикой гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ) [8, 9].

При ФН обычно либо редуцируют дозы препаратов до полной отмены противоопухолевого лечения, либо откладывают начало очередного цикла ХТ. Это может привести к уменьшению эффективности противоопухолевой терапии [10–12]. Концепция «интенсивности дозы» введена W. Hryniuk и M. Levine. Авторам удалось еще в 1986 г. показать прямую связь между дозой препарата, введенного за единицу времени, и результатами лечения. Интенсивность дозы рас-

считывается как количество противоопухолевого препарата, введенного больному на 1 м^2 площади поверхности тела за единицу времени ($\text{мг}/\text{м}^2/\text{нед.}$) [13]. Установлено, что снижение интенсивности дозы за счет как редукции суммарной цикловой дозы цитостатического агента, так и удлинения интервала между курсами существенно влияет на результаты терапии. Очевидно, что наибольшее значение это имеет для пациентов с высокой чувствительностью опухоли к лекарственному противоопухолевому воздействию, когда имеются шансы на длительную ремиссию и продолжительность жизни.

Риск ФН существенно зависит от типа опухоли (лимфомы, рак молочной железы, рак легкого, колоректальный рак, рак яичников), а также режима ХТ [14, 15]. У пациентов, перенесших ФН, крайне высоким остается риск ее развития при проведении последующих циклов ХТ [4].

Профилактика ФН позволяет уменьшить количество дней госпитализации больного, назначение антибиотиков, избежать редукции доз противоопухолевых препаратов и удлинения интервала между циклами ХТ [16, 17]. В большинстве клинических рекомендаций выделяют первичную (при проведении первого цикла ХТ) и вторичную профилактику ФН (при проведении последующих циклов ХТ).

Ключевыми для профилактики служат препараты рекомбинантного человеческого Г-КСФ, появление которых, несомненно, стало одним из важнейших событий в гематологии и онкологии конца XX в. Профилактическое назначение Г-КСФ — филграстима, ленограстима или пэгфилграстима — снижает риск развития ФН [18, 19]. Введение Г-КСФ начинают через 24–72 ч после ХТ. Подкожные инъекции непегилированных Г-КСФ в дозе $5 \text{ мкг}/\text{кг}$ 1 раз в сутки осуществляют ежедневно до уровня гранулоцитов $2\text{--}3 \times 10^9/\text{л}$. Пегилированный Г-КСФ (пэгфилграстим) вводят однократно после цикла ХТ в фиксированной дозе 6 мг. Применяют также гранулоцитарно-макрофагальные колониестимулирующие факторы (ГМ-КСФ).

Эффективность многих режимов ХТ напрямую зависит от проведения адекватной профилактики ФН, выполнения клинических рекомендаций онкологических сообществ. Впервые рекомендации EORTC по профилактике ФН были опубликованы в 2006 г. [20]. Практически одновременно вышли рекомендации ASCO [21]. В настоящее время используются рекомендации ASCO 2006 г. [21], NCCN 2009 г. [22], Канады 2008 г. [23], ESMO 2007 г. [24] и EORTC 2010 г. [25]. В 2011 г. был опубликован пересмотр рекомендаций EORTC по применению колониестимулирующих факторов для снижения частоты развития ФН [25]. Необходимость пересмотра была вызвана появлением новых данных о факторах риска ФН, более широким использованием интенсифицированных программ ХТ, введением таксанов, а также использованием таргетных препаратов в рутинных схемах ХТ, получением результатов новых исследований по сравнению Г-КСФ и пегилированного Г-КСФ, появлением новых дженериков Г-КСФ.

Основные положения рекомендаций EORTC 2010 г.

1. Индивидуальные факторы риска развития ФН должны быть оценены перед каждым циклом ХТ. Прежде всего, это возраст пациентов 65 лет и старше. Показано, что дальнейшее увеличение возраста от 70 до

Таблица 1. Риск осложнений фебрильной нейтропении

Характеристика	MASCC-индекс, баллы
Проявления заболевания	
Нет или умеренные симптомы	5
Выраженные симптомы	3
Нет гипотензии	5
Нет хронического обструктивного заболевания легких	4
Солидная опухоль/лимфома в отсутствие предшествующей грибковой инфекции	4
Нет дегидратации	3
Амбулаторный статус пациента к началу лихорадки	3
Возраст < 60 лет	2

80 лет статистически значимо не влияет на риск развития ФН [26]. К другим факторам риска относятся наличие диссеминированной опухоли, ФН при предыдущих циклах ХТ, неприменение Г-КСФ и отсутствие профилактики антибиотиками. Следует отметить, что рабочая группа EORTC не рекомендует профилактику ФН антибиотиками у пациентов с солидными опухолями и лимфомами. Поскольку ФН при предыдущих циклах считается фактором риска при текущем цикле ХТ, то первичная и вторичная профилактика ФН не только снижает риск ее развития, но и уменьшает продолжительность нейтропении IV степени [15]. По данным проспективного наблюдательного европейского исследования нейтропении при неходжкинских лимфомах, факторами риска служат предшествующие ХТ и инфекции (отношение шансов [ОШ] 6,39; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,72–23,68; $p = 0,006$) [27]. У больных раком молочной железы в рамках проспективного наблюдательного европейского исследования нейтропении риск ФН увеличивался при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ОШ 2,29; 95% ДИ 1,25–4,20; $p = 0,007$) и повышенном уровне билирубина (ОШ 4,38; 95% ДИ 1,25–15,33; $p = 0,021$) [28]. В ряде исследований предложены алгоритмы прогноза ФН. Так, для больных с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей предлагается учитывать миелосупрессивный потенциал ХТ, сопутствующие заболевания, число нейтрофилов менее 150/мкл, низкую площадь поверхности тела, профилактическое использование антибиотиков и Г-КСФ, поражение костного мозга, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, уровень гемоглобина. Эти факторы оказались наиболее значимыми для выделения группы больных с низким риском ФН [29]. У больных раком молочной железы принимали во внимание возраст, низкую массу тела, интенсивность и число циклов ХТ, сердечно-сосудистые заболевания, низкое число лейкоцитов до начала терапии и высокий уровень билирубина [28].

2. Риск развития ФН связан с конкретными режимами ХТ. В настоящее время происходит бурное развитие медикаментозной терапии опухолей, наблюдается тенденция к включению в режимы ХТ таргетных препаратов. Новые схемы, включающие таргетные препараты (например, добавление бевацизумаба и цетуксимаба в схемы ХТ при немелкоклеточном раке легкого), продемонстрировали улучшение отдаленных результатов лечения. Таргетные препараты при использовании в монорежиме характеризуются благоприятным профилем токсичности. Иначе выглядит профиль токсичности при сочетании цитостатических и таргетных агентов. В рандомизированных исследованиях продемонстрировано, что добавление цетуксимаба к схеме винорелбин + цисплатин повышает частоту ФН III–IV степени с 15 до 22% ($p = 0,0086$) и частоту сепсиса III–IV степени с менее 1 до 2% случаев ($p = 0,053$) [30]. Повышение частоты ФН выявлено у пациентов, получавших бевацизумаб и ХТ, в сравнении с теми, кто получал только ХТ [31]. Добавление ритуксимаба к ХТ при хроническом лимфолейкозе увеличивает частоту ФН [32].

Согласно рекомендациям EORTC, схемы ХТ при опухолях различной локализации разделены по риску развития ФН на три группы: более 20, 10–20 и менее 10%. Следует отметить, что в группу схем с риском ФН > 20% входят все режимы полихимиотерапии, включающие доцетаксел, а также такие широко применяемые

программы, как ACE, EP, CHOP-21, DHAP, BEACOPP, ABVD, MAID [25]. В новую редакцию добавлен ряд схем, включающих таргетные препараты. Риск ФН > 20% зафиксирован для комбинации цисплатин + винорелбин + цетуксимаб при немелкоклеточном раке легкого, R-ESHAP при неходжкинских лимфомах [25]. В рекомендациях подчеркивается, что в дальнейшем могут быть выявлены другие препараты и режимы ХТ, связанные с высоким риском ФН.

3. В тех случаях, когда снижение дозы противоопухолевых препаратов приводит к изменению режима интенсивности ХТ с ухудшением прогноза заболевания, необходимо использовать Г-КСФ для первичной профилактики ФН. Важнейший фактор, влияющий на риск ФН, — интенсивность ХТ [33]. Для улучшения результатов ХТ применяются режимы с более коротким интервалом между циклами (dose-dense) и режимы с эскалацией доз препаратов (dose-intense). В ряде исследований показано, что поскольку время восстановления числа нейтрофилов в среднем составляет 12 дней, назначение пэгфилграстима обязательно при ХТ с продолжительностью цикла 14 дней [34, 35]. При проведении интенсивных режимов ХТ необходимо профилактическое назначение Г-КСФ. Анализ результатов различных исследований с 2005 по 2009 г. не показал влияния Г-КСФ на общую, безрецидивную и бессобытийную выживаемость по сравнению с ХТ без поддержки Г-КСФ [25]. В метаанализе 9 исследований (2192 больных лимфомами), проведенном J. Bohlius и соавт., влияния профилактического назначения Г-КСФ на показатели общей выживаемости не выявлено [36]. Метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований, в которые было включено 3122 пациентов с лимфомами и солидными опухолями, показал, что назначение Г-КСФ после стандартной ХТ снижает раннюю летальность с 5,7 до 3,4% [37].

Результаты метаанализов позволили рабочей группе EORTC сформулировать некоторые рекомендации. При проведении адьювантной ХТ или ХТ при потенциально излечиваемых опухолях редукция доз цитостатических агентов или удлинение интервала между циклами обуславливают ухудшение прогноза заболевания. В таких случаях профилактическое назначение Г-КСФ позволяет выполнить программу лечения в полном объеме. В новой редакции рекомендаций EORTC подчеркнуто, что при проведении паллиативной противоопухолевой терапии предпочтительно использовать менее миелосупрессивные режимы терапии и приемлема модификация доз и интенсивности ХТ [33].

4. Риск развития ФН должен оцениваться индивидуально перед каждым циклом ХТ начиная с первого. Профилактическое назначение Г-КСФ обязательно при риске ФН > 20%. При риске ФН 10–20% следует оценить индивидуальные факторы риска у пациента. Эта рекомендация была основана на данных метаанализов, которые продемонстрировали значительную пользу от профилактического назначения Г-КСФ. При метаанализе 4 клинических исследований по терапии лимфом риск развития ФН составил 36%. При назначении Г-КСФ отмечено снижение этого показателя на 26% (относительный риск 0,74; 95% ДИ 0,62–0,89) [36]. В метаанализе 15 рандомизированных контролируемых исследований по терапии злокачественных лимфом и солидных опухолей риск развития ФН составил 37%, а профилактическое назначение Г-КСФ снизило его на

46 % (относительный риск 0,54; 95% ДИ 0,43–0,67; $p = < 0,001$) [37]. В проспективном наблюдательном исследовании у пожилых пациентов (> 70 лет) с лимфомами и солидными опухолями также было показано, что проведение первичной профилактики снизило частоту выраженной нейтропении, включая фебрильную, на 64 % (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,21–0,62; $p = 0,0002$) [26].

5. Лечение Г-КСФ у пациентов с солидными опухолями и злокачественными лимфомами при продолжающейся ФН показано только в определенных ситуациях. Г-КСФ следует назначать только пациентам при неэффективной терапии антибиотиками и развитии угрожающих жизни осложнений (тяжелый сепсис и септический шок). Данные о влиянии применения Г-КСФ на летальность от инфекционных осложнений неоднозначны. В ряде исследований было продемонстрировано статистически значимое снижение летальности от инфекций с 2,8 до 1,5 % при профилактическом назначении Г-КСФ (относительный риск 0,55; 95% ДИ 0,34–0,90; $p = 0,018$) [37]. В других работах такого влияния Г-КСФ выявлено не было [36].

6. Филграстим, ленограстим, пэгфилграстим могут быть использованы для профилактики ФН и ее осложнений. В 5 клинических исследованиях II–III фазы (табл. 2) не показано преимуществ пэгфилграстима для профилактики первичной нейтропении в сравнении с филграстимом [38]. Способность пэгфилграстима сохраняться в организме около 14 дней выгодно отличает его от других препаратов. Несомненно, однократное введение пэгфилграстима за цикл имеет преимущество для пациента (возможность находиться дома, избежать ежедневных инъекций). Ежедневное назначение непегилированных Г-КСФ и ГМ-КСФ сравнимо по эффек-

тивности. Ленограстим и филграстим показали равную эффективность для профилактики ФН [39].

В Европе также применяются дженерики филграстима. Несмотря на опубликованные данные, подтверждающие биоидентичность дженериков филграстима [40], различия в них все же имеются, поэтому EORTC рекомендует не менять оригинальный препарат на дженерик без предварительного информирования врача и пациента [25]. Выводы о биоидентичности дженериков филграстима, применяемых в Европе, были сделаны на основании ряда клинических исследований. Так, метаанализ 5 исследований (в т. ч. трех III фазы) позволил сделать вывод, что дженерик XM02 (Tevagrastim, Ratiograstim, Filgrastim ratiopharm, Biograstim) является биосимиляром филграстима [41]. Несколько исследований I фазы и одно — III фазы, включающие оценку фармакокинетических и фармакодинамических параметров, продемонстрировали, что филграстим EP2006 (Zarzio, Filgrastim Hexal) также биосимиляр филграстима [40]. Филграстим PLD108 (Nivestim) [42] признан третьим биосимиляром филграстима.

Дженерики филграстима на территории Российской Федерации также широко представлены (табл. 3). Следует признать, что в РФ биоидентичность дженерика и оригинального филграстима доказана в клиническом исследовании только для Тевагастима («Тева», Израиль) [38].

При планировании каждого (в т. ч. первого) цикла ХТ врач прежде всего оценивает риск развития ФН при конкретном режиме лечения (например, по рекомендациям EORTC). При риске ФН > 20 % рекомендуется профилактическое назначение Г-КСФ через 24–72 ч после окончания введения цитостатических препаратов. При риске ФН < 10 % профилактическое назначение

Таблица 2. Частота фебрильной нейтропении при профилактическом использовании филграстима и пэгфилграстима, по данным клинических исследований II–III фазы

Исследование	Опухоли	Колонистимулирующие факторы	n	Частота ФН (все циклы), n (%)	p
F. Holmes, 2002 Фаза III	Рак молочной железы	Филграстим	149	27 (18)	0,029
		Пэгфилграстим	147	14 (9)	
F. Holmes, 2002 Фаза II	Рак молочной железы	Филграстим	25	2 (12)	Незначимо
		Пэгфилграстим	46	5 (11)	
M. Green, 2003 Фаза III	Рак молочной железы	Филграстим	75	15 (20)	Нет данных
		Пэгфилграстим	77	10 (13)	
J. Vose, 2003 Фаза II	Лимфомы	Филграстим	33	19	Нет данных
		Пэгфилграстим	33	21	
A. Grigg, 2003 Фаза II	Неходжкинские лимфомы	Филграстим	13	1 (8)	Незначимо
		Пэгфилграстим	13	0 (0)	

Таблица 3. Колонистимулирующие факторы, применяемые на территории Российской Федерации

Торговое название	Международное название	Производитель, страна	Примечание
Граноцит 34	Ленограстим	«Санофи Авентис», Франция	Оригинальный
Граноген	Рекомбинантный Г-КСФ человека	Харбинская фармацевтическая биоинженерная корпорация Лтд., Китай	Дженерик
Граноген	Филграстим	«Фармапарк», Россия	Дженерик
Грасальва		«Тева», Израиль	Дженерик
Лейкостим		ЗАО «Биокад», Россия	Дженерик
Лейцита		«Аквидиа ГмбХ», Германия	Дженерик
Миеластра		«ЛЭНС-Фарм», Россия	Дженерик
Нейпоген		«Ф. Хоффманн-Ля Рош», Швейцария	Оригинальный
Нейпомакс		ОАО «Фармстандарт — Уфимский витаминный завод», Россия	Дженерик
Нейтростим		«Вектор» ВБ ГНЦ ФГУН Роспотребнадзора, Россия	Дженерик
Тевагастим		«Тева», Израиль	Биосимиляр
Филергим		«Интас Биофармасьютикалс Лтд.», Индия	Дженерик
Лейкомакс	Молграмостим	«Новартис Фарма», Швейцария	Оригинальный
Неостим		«ФДС Фарма», Великобритания	Дженерик
Неуластим	Пэгфилграстим	«Ф. Хоффманн-Ля Рош», Швейцария	Оригинальный

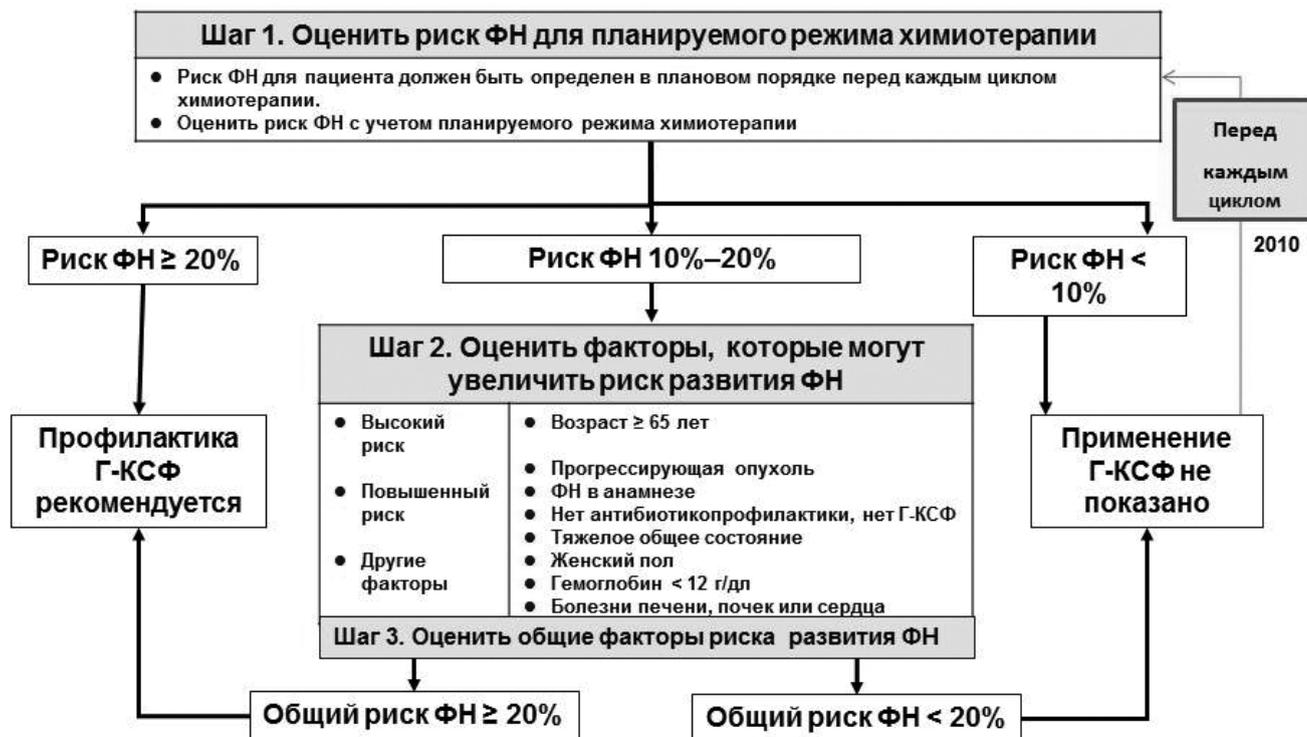


Рис. 1. Оценка риска фебрильной нейтропении (ФН) на основе рекомендаций EORTC и ASCO по применению гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ)

Г-КСФ не показано. При риске ФН 10–20% необходимо проанализировать индивидуальные факторы риска у пациента: возраст старше 65 лет, наличие диссеминированной опухоли, развитие ФН во время предыдущих циклов, отсутствие профилактики антибиотиками, отсутствие применения Г-КСФ, ослабленное состояние, пониженное питание, женский пол, уровень гемоглобина менее 120 г/л, сопутствующая патология печени, почек, сердца. В том случае, если с учетом индивидуальных факторов риска у пациента суммарный риск ФН $> 20\%$, следует профилактически назначить Г-КСФ (рис. 1).

КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Анемия в онкологической практике — это патологическое состояние, обусловленное рядом (комплексом) причин. Кроме кровотечения, гемолиза, поражения костного мозга, дефицита железа и кофакторов гемопоэза имеет место синдром анемии хронического заболевания.

Под воздействием опухоли происходит увеличение концентрации цитокинов (фактора некроза опухоли, интерферона- γ , интерлейкина-1) и, как следствие, подавление выработки эритропоэтина. Медиаторы воспаления снижают время жизни эритроцитов со 120 до 90–60 дней [43, 44]. При проведении ХТ анемия развивается вследствие миелосупрессии, нарушения выработки факторов гемопоэза, в т. ч. эритропоэтина в почках. Развитие анемии за счет нефротоксичности характерно прежде всего для препаратов платины [45, 46].

Анемия — неблагоприятный прогностический фактор. При ее развитии продолжительность жизни пациентов со злокачественными новообразованиями короче в сравнении с больными, имеющими нормальный уровень гемоглобина [47]. Уровень гемоглобина влияет также на результаты противоопухолевого лечения. ХТ и лучевая

терапия более эффективны при достаточном насыщении тканей кислородом [48].

Проведение гемотрансфузий на территории Российской Федерации регламентируется приказом Минздравсоцразвития РФ № 363 от 25.11.2002 г. «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови». Согласно данной инструкции, показанием к переливанию эритроцитарной массы служит потеря 25–30% объема циркулирующей крови, сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70–80 г/л, гематокрита — ниже 25% и выраженными циркуляторными нарушениями. При анемиях переливание эритроцитарной массы направлено на восполнение объема циркулирующих эритроцитов и поддержание нормальной кислородтранспортной функции крови. Эффективность переливания эритроцитов, оцениваемая по уменьшению одышки, тахикардии, повышению уровня гемоглобина, зависит от исходного состояния пациента. Переливание 1 ед. эритроцитарной массы (т. е. количества эритроцитов, полученных из 450 мл донорской крови) повышает, как правило, уровень гемоглобина примерно на 10 г/л и гематокрита на 3% [49].

Переливание эритроцитарной массы при хронической анемии связано, с одной стороны, с организационными проблемами, а с другой стороны, с тем, что у целого ряда пациентов уровень гемоглобина составляет 85–100 г/л, что недостаточно (согласно действующей инструкции) для назначения гемотрансфузий, но значительно влияет на состояние больного.

Длительный опыт применения эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП) в онкологической практике подтверждает их эффективность и безопасность. Использование ЭСП позволяет уменьшить необходимость в гемотрансфузиях и восстановить уровень гемоглобина у больных во время и после миелосупрессивной ХТ.

В 2010 г. вышла новая редакция рекомендаций Американской ассоциации гематологов (ASH) и Американского общества клинической онкологии (ASCO) по использованию эпоэтина и дарбэпоэтина у взрослых [50]. Предыдущая редакция была выпущена в 2007 г., поэтому комитетом ASCO/ASH были проанализированы результаты 13 новых рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных с 2007 по 2010 г. Учитывая эти данные, были внесены изменения в новую редакцию рекомендаций. В основу легли результаты 5 метаанализов продолжительности жизни больных, включенных в рандомизированные клинические исследования по применению ЭСП (5 метаанализов и 2 обзора рандомизированных клинических исследований) [51–57].

Основные положения рекомендаций ASCO/ASH 2010 г.

1. *Перед назначением ЭСП необходимо провести сбор анамнеза, физикальное исследование, ряд диагностических тестов для исключения иных, кроме цитостатической терапии и онкогематологических заболеваний, причин анемии.*

Минимальное обследование:

- лекарственный анамнез;
- общий клинический анализ крови (в некоторых случаях — исследование костного мозга);
- при наличии показаний — изучение обмена железа, фолата, витамина В₁₂;
- определение числа ретикулоцитов, необходимо также исключить скрытую кровопотерю и патологию почек.

Возможны дополнительные обследования:

- тест Кумбса для больных хроническим лимфолейкозом, неходжкинскими лимфомами или с аутоиммунными заболеваниями в анамнезе;
- определение уровня эндогенного эритропоэтина для пациентов с миелодиспластическим синдромом;
- оценка риска тромбоэмболии.

J. Vohlius и соавт. выполнили метаанализ данных 53 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 13\,933$) с оценкой выживаемости больных [51]. Было показано, что терапия ЭСП увеличивала уровень летальности во время исследования (отношение рисков [ОР] 1,17; 95% ДИ 1,06–1,30; $p = 0,003$), включая уровень летальности при проведении ХТ ($n = 10\,441$; ОР 1,10; 95% ДИ 0,98–1,24; $p > 0,05$). Применение ЭСП позволяет снизить число потенциальных осложнений гемотрансфузий. Этот единственный положительный эффект ЭСП у пациентов с онкологическими заболеваниями был показан в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании [58], а также продемонстрирован в двух обзорах [55, 56]. Оценив соотношение риска и пользы от применения ЭСП, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в августе 2008 г. внесло изменения в показания к назначению ЭСП: **«Применение ЭСП не показано потенциально излечимым пациентам, получающим миелосупрессивную терапию»** [59]. Таким образом, FDA одобрило клиническое применение ЭСП в качестве составляющей паллиативной ХТ у пациентов с онкологическими (онкогематологическими) заболеваниями. Рекомендовано обсуждение врачом и пациентом потенциальной пользы и риска от назначения ЭСП.

2. *Использование эпоэтина и дарбэпоэтина рекомендовано для лечения анемии, вызванной ХТ,*

при уровне гемоглобина менее 100 г/л для уменьшения частоты гемотрансфузий. Уровень снижения гемоглобина, при котором необходимо начинать терапию ЭСП, не определен. В каждом конкретном случае следует определять риск и пользу от использования ЭСП и учитывать предпочтения пациента.

Назначение ЭСП позволяет не только отменить гемотрансфузии, но и улучшить качество жизни (КЖ) больных. В метаанализе M. Tonelli и соавт. больные получали ЭСП или плацебо по поводу анемии, вызванной ХТ. В исследовании оценивалось и КЖ пациентов [55]. Терапия ЭСП приводит к небольшому статистически значимому улучшению КЖ. Однако следует учитывать, что часто используются разные шкалы для оценки КЖ. Все это позволило комитету по обновлению рекомендаций не выносить улучшение КЖ как цель терапии ЭСП.

3. *В отношении риска тромбоэмболии при назначении ЭСП рекомендации не изменились с 2007 г.* Врачу необходимо тщательно оценить риск тромбоэмболии у пациентов, получающих эпоэтин или дарбэпоэтин. В рандомизированных контролируемых исследованиях показано повышение риска тромбоэмболических осложнений у больных, получающих ЭСП. К факторам риска тромбоэмболии относятся тромбозы в анамнезе, хирургические вмешательства, длительный период иммобилизации или ограниченной активности. В 3 метаанализах, опубликованных с 2007 по 2010 г., было показано статистически значимое увеличение риска тромбоэмболии у пациентов, получавших ЭСП [55, 56, 60]. В метаанализе данных 18 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 6498$), проведенном J. Glaspy и соавт., было продемонстрировано увеличение риска тромбоза вен (ОШ 1,47; 95% ДИ 1,24–1,74) [57]. Метаанализ 30 рандомизированных контролируемых исследований показал риск тромбоэмболии у пациентов, получающих эпоэтин (7 vs 4 % в контрольной группе), и 5 % у пациентов, получающих дарбэпоэтин, против 3 % в контрольной группе [58]. В данной работе было проанализировано влияние индивидуальных факторов риска на число тромбоэмболических осложнений, потребовавших лечения. Были изучены такие факторы риска, как тип опухоли, стадия заболевания, режим терапии, тромбоэмболии в анамнезе, операция во время лечения и иммобилизация. У пациентов, получавших эритропоэтины с изначальным риском тромбоэмболии 2,5 %, на 58 больных приходился 1 случай этого осложнения. При риске тромбоэмболии, составляющем 5 % наблюдался 1 случай этого осложнения на 29 больных, при риске 10 % — 1 на 15, а при риске 20 % тромбоэмболические осложнения развивались у каждого 7-го пациента, получавшего ЭСП.

У больных множественной миеломой, получающих талидомид, леналидомид, доксорубин или кортикостероиды, риск тромбоэмболических осложнений повышен [61]. Отсутствуют данные рандомизированных контролируемых исследований об использовании антикоагулянтов или аспирина для снижения этого риска.

Согласно рекомендациям FDA, целевой уровень гемоглобина — минимальный уровень, позволяющий не проводить гемотрансфузии. Начальная терапия анемии предполагает назначение эпоэтина- α по 150 МЕ/кг 3 раза в неделю или 40 000 МЕ 1 раз в неделю подкожно. Дарбэпоэтин- α применяется в дозе 2,25 мкг/кг 1 раз в

неделю или 500 мкг 1 раз в 3 нед. подкожно. Следует отметить, что назначение ЭСП не исключает проведение гемотрансфузионной терапии. Модификацию доз эритропоэтинов следует осуществлять согласно инструкции с учетом уровня гемоглобина и необходимости гемотрансфузий. Доза эпоэтина- α увеличивается до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю или до 60 000 МЕ 1 раз в неделю подкожно, если после 4 нед. начальной терапии сохраняется необходимость в гемотрансфузиях. Увеличение дозы дарбэпоэтина- α до 4,5 мкг/кг 1 раз в неделю или 500 мкг 1 раз в 3 нед. подкожно проводится, если после 6 нед. начальной терапии прирост уровня гемоглобина менее 10 г/л. Редукция дозы эпоэтина- α на 25 %, а дарбэпоэтина- α на 40 % допускается при уровне гемоглобина, позволяющем не проводить гемотрансфузии или, когда прирост уровня гемоглобина составляет более 10 г/л за 2 нед. (табл. 4).

4. *Рекомендации по прекращению терапии в отсутствие ответа на нее остались без изменения с 2007 г.* Если на фоне терапии эпоэтином- α или дарбэпоэтином- α в течение 6–8 нед. уровень гемоглобина вырос менее чем на 10–20 г/л или сохраняется необходимость в гемотрансфузиях, лечение следует прекратить. Отсутствие ответа на лечение может быть связано с прогрессированием опухоли, дефицитом железа или другими причинами анемии.

Метаанализы рандомизированных контролируемых исследований показали статистически значимое увеличение риска летальности у пациентов со злокачественными новообразованиями и анемией, получающих терапию эритропоэтинами [53, 56]. Сравнивали уровень гемоглобина менее 130, 130–150 и более 150 г/л, также был проведен анализ риска летальности при повышении уровня гемоглобина на 10 г/л между 130 и 160 г/л. При проведении анализа не было выявлено статистически значимого влияния на смертность уровня увеличения гемоглобина [56].

5. *Рекомендации по мониторингу уровня железа не изменились с 2007 г.* Перед началом комбинированного лечения и затем периодически в процессе его проведения следует определять уровень железа, трансферрина, ферритина. В период использования эритропоэтина прием препаратов железа рекомендуется только при его дефиците. Дефицит железа может быть одной из причин отсутствия ответа на терапию ЭСП [62]. Препараты железа для приема внутрь плохо усваиваются на фоне воспалительных заболеваний ЖКТ или при хронических заболеваниях почек. Для больных со злокачественными опухолями это положение спорно.

6. *Внутривенное введение препаратов железа рекомендуется как стандартная терапия.* В рандомизированных контролируемых исследованиях было показано улучшение результатов терапии эритропоэтинами при одновременном внутривенном введении препаратов железа (использовался глюконат или сахарат) по сравнению с группой пациентов, получавших препараты железа внутрь или не принимавших их вообще [63–65]. При этом целевой уровень гемоглобина был достигнут при внутривенном введении препаратов железа у 73 vs 45 % пациентов при пероральном приеме препаратов железа и у 41 % больных, получающих эритропоэтин- α без препаратов железа, соответственно [65]. При использовании дарбэпоэтина одновременное внутривенное введение препаратов железа позволило достичь целевого уровня гемоглобина у 86 % больных [63].

В настоящее время доступно четыре препарата железа для внутривенного введения: комплекс гидроксида железа с низкомолекулярным декстраном, железоглюконатный комплекс, железа гидроксид сахарозный комплекс, карбоксимальтозат железа. Все препараты железа для внутривенного введения являются коллоидными растворами и состоят из гидроксида железа (III) и стабилизирующей карбогидратной оболочки. Препараты отличаются размером частиц, составом оболочки. Оболочка, предохраняющая организм от токсического воздействия железа (III), обеспечивает постепенное его высвобождение. Она может состоять из декстрана, полимеров, глюконата, сахара, карбомальтозата. Клиренс препаратов железа зависит от молекулярной массы. Наибольшую молекулярную массу имеет комплекс гидроксида железа с низкомолекулярным декстраном (период полувыведения из плазмы составляет 30–60 ч) Наименьшую молекулярную массу имеет железоглюконатный комплекс, соответственно период полувыведения его из плазмы составляет всего 1 ч [66]. Это необходимо учитывать при определении уровня сывороточного железа.

7. *Какова оптимальная доза препаратов железа при одновременном применении ЭСП?* Максимальная доза для железо гидроксид сахарозного комплекса — 200 мг 2 или 3 раза в неделю, для железоглюконатного комплекса — 125 мг 1 раз в неделю, для комплекса гидроксида железа с низкомолекулярным декстраном и карбоксимальтозат железа — 200 мг 1–3 раза в неделю. При использовании комплекса с декстраном необходимо введение тестовой дозы, т. к. возможны аллергические реакции. В обычной клинической практике при терапии

Таблица 4. Модификация доз эритропоэстимулирующих препаратов у взрослых при проведении химиотерапии

Доза и модификация	Эпоэтин- α	Дарбэпоэтин- α
Начальная доза	150 МЕ/кг подкожно 2 раза в неделю	40 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю
Повышение дозы	До 300 МЕ/кг 2 раза в неделю, если после 4 нед. лечения сохраняется необходимость в гемотрансфузиях	До 4,5 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю. Если прирост Hb > 10 г/л после 6 нед. лечения
Редукция дозы	Снизить дозу на 25 %, когда будет достигнут уровень Hb, позволяющий не назначать гемотрансфузии, или если прирост Hb > 10 г/л после 2 нед. лечения	Снизить дозу на 40 %, когда будет достигнут уровень Hb, позволяющий не назначать гемотрансфузии, или если прирост Hb > 10 г/л после 2 нед. лечения
Прерывание	Если превышен уровень Hb, позволяющий не назначать гемотрансфузии. Возобновить в дозе на 25 % ниже, когда Hb приблизится к уровню, при котором могут потребоваться гемотрансфузии	Если превышен уровень Hb, позволяющий не назначать гемотрансфузии. Возобновить в дозе на 40 % ниже, когда Hb приблизится к уровню, при котором могут потребоваться гемотрансфузии
Окончание	После окончания курса ХТ или если нет ответа после 8 нед. лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях)	После окончания курса ХТ или если нет ответа после 8 нед. лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях)

анемии ЭСП используют 100–200 мг внутривенного препарата железа 1 раз в неделю. Внутривенное введение препаратов железа в целом хорошо переносится. Тяжелые анафилактические реакции описаны для комплекса гидроксида железа с низкомолекулярным декстраном, и поэтому необходимо введение тестовой дозы. Не рекомендуется введение препаратов железа на фоне продолжающихся инфекционных заболеваний. Следует отметить, что все препараты железа могут увеличивать риск кардиоваскулярных осложнений.

Не рекомендовано применять эритропоэтины у больных с анемией, связанной со злокачественной опухолью, которые не получают миелосупрессивную ХТ. Применение эритропоэтинов у больных с миелодиспластическим синдромом низкого риска для уменьшения частоты трансфузий служит исключением из данной рекомендации.

8. *Рекомендации по терапии анемии у пациентов с немиелоидными онкогематологическими заболеваниями не изменились с 2007 г. При множественной миеломе, лимфоме Ходжкина, хроническом лимфолейкозе лечение начинается с базовой ХТ с применением или без применения кортикостероидов. Вопрос о назначении эритропоэтинов решается только после оценки результатов противоопухолевого лечения.* Если уровень гемоглобина не увеличивается, а анемия связана с проводимой ХТ, то возможно применение эритропоэтинов. При этом следует помнить о возрастающем риске тромбоэмболических осложнений. В метаанализе, опубликованном J. Vohlius и соавт., у больных с немиелоидными гематологическими злокачественными новообразованиями не было выявлено статистически значимого увеличения летальности во время активного периода исследования по сравнению с контрольной группой (ОР 1,12; 95% ДИ 0,81–1,54) или в период последующего наблюдения (ОР 1,13; 95% ДИ 0,96–1,33) [51].

В новой редакции рекомендаций ASH/ASCO предлагается до назначения терапии ЭСП обсудить с пациентом следующие вопросы: цель назначения ЭСП — уменьшить потребность в гемотрансфузиях; FDA не рекомендует ЭСП для потенциально излечимых пациентов; терапия ЭСП приводила к уменьшению показателей общей выживаемости у ряда больных со злокачественными опухолями; ЭСП могут вызывать побочные эффекты; ЭСП не рекомендованы пациентам, не получающим ХТ или лучевое лечение. Эксперты ASH/ASCO рекомендуют после обсуждения рисков назначения ЭСП получить письменное подтверждение от пациента, что он уведомлен врачом об этих рисках до начала лечения эритропоэтинами.

Профилактика нейтропении и анемии стала отдельной проблемой в терапии онкологических (онкогематологических) заболеваний. Знание и применение на практике самых последних рекомендаций онкологических сообществ позволят минимизировать осложнения медикаментозной противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Райхлин Н.Т., Горбунова В.А., Трещалина Е.М. и др. Механизм гемопротекторного действия дикарбамина у больных раком яичников при проведении химиотерапии. *Вопр. онкол.* 2004; 50(2): 188–95.

2. Carson D.E., Ribeiro G.M. Apoptosis and disease (review). *Lancet* 1993; 314: 1251–4.
3. Timmer-Bonte J.N., de Boo T.M., Smit H.J. et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7974–84.
4. Lyman G.H., Delgado D.J. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2003; 98: 2402–9.
5. Vogel C.L., Wojtukiewicz M.Z., Carrol R.R. et al. First and subsequent cycles use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1178–84.
6. Crawford J., Dale D.C., Kuderer N.M. et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of prospective nationwide study of oncology practice. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2008; 6: 109–18.
7. Crawford J., Caserta C., Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann. Oncol.* 2010; 21(Suppl. 5): v248–51.
8. Gafter-Gvili A., Fraser A., Paul M., Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduced mortality in neutropenic patients. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 979–95.
9. Hebst C., Naumann F., Kruse E. et al. Prophylactic antibiotic or G-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients undergoing chemotherapy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009: CD007107.
10. Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice. Evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur. J. Cancer* 2000; 36(Suppl. 1): 11–4.
11. Khan S., Dhadda A., Fyfe D., Sundar S. Impact of neutropenia on delivering planned chemotherapy for solid tumors. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)* 2008; 17: 19–25.
12. Pettengell R., Schwenkgenks M., Leonard R. et al. Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support Care Cancer* 2008; 16: 1299–309.
13. Hryniuk W., Levine M.N. Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1986; 4: 1162–70.
14. Lyman G.H., Lyman C.H., Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist* 2005; 10: 427–37.
15. Crawford J., Glaspy J.A., Stoller R.G. et al. Final results of a placebo-controlled study of filgrastim in small-cell lung cancer: exploration of risk factors for febrile neutropenia. *Supp. Cancer Ther.* 2005; 3: 36–46.
16. Cameron D. Management of chemotherapy-associated febrile neutropenia. *Br. J. Cancer* 2009; 101 (Suppl. 1): 18–22.
17. Krell D., Jones A.L. Impact of effective prevention and management of febrile neutropenia. *Br. J. Cancer* 2009; 101(Suppl. 1): 23–6.
18. Crawford J. Once-per-cycle pegfilgrastim (Neulasta) for the management of chemotherapy-induced neutropenia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 24–30.
19. Green M.D., Koelbl H., Baselda J. et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 29–35.
20. Aapro M.S., Cameron D.A., Pettengell R. et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumors. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 2433–53.
21. Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H. et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3187–205.
22. National Comprehensive Cancer Network. Myeloid growth factors. <http://www.nccn.org/> [last accessed: Feb 2009].
23. Kouroukis C.T., Chia S., Verma S. et al. Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer. *Curr. Oncol.* 2008; 15: 9–23.
24. Greil R., Psenak O. Hematopoietic growth factors: ESMO recommendations for the application. *Ann. Oncol.* 2007; 18 (Suppl. 2): 89–91.
25. 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 tumors. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 8–32.
26. Shayne M., Culakova E., Poniewierski M.S. et al. Dose intensity and hematologic toxicity in older cancer patients receiving systemic chemotherapy. *Cancer* 2007; 110: 1611–20.
27. Pettengell R., Bosly A., Szucs T. et al. Multivariate analysis of febrile neutropenia occurrence in patients with non-Hodgkin lymphoma: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. *Br. J. Haematol.* 2009; 144: 677–85.
28. Schwenkgenks M., Pettengell R., Jackisch C. et al. Risk factors for chemotherapy-induced neutropenia occurrence in breast cancer patients: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. *Ann. Oncol.* 2010; 13: 525–35.

29. Moreau M., Klastersky J., Schwarzbald A. et al. A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 513–9.
30. Pirker R., Pereira J.R., Szczesna A. et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525–31.
31. Sandler A., Gray R., Perry M.C. et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2542–50.
32. Hallek M., Fingerle-Rowson G., Fink A.-M. et al. First-line treatment with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) improves overall survival (OS) in previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of randomized phase III trial on behalf of an international group of investigators and the German CLL Study Group. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114 [abstract 535].
33. Moreau M., Klasterski J., Schwarzbald A. et al. A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 513–9.
34. Verdonck L.F., Notenboom A., de Jong D.D. et al. Intensified 12-week CHOP (I-CHOP) plus G-CSF compared with standard 24-week CHOP (CHOP-21) for patients with intermediate-risk aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 trial of the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). *Blood* 2007; 109: 2759–66.
35. Pedbois P., Serin D., Priou F. et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer: docetaxel followed by epirubicin/cyclophosphamide (T/EC), or the reverse sequence (EC/T), every 2 weeks, versus docetaxel, epirubicin and cyclophosphamide (TEC) every 3 weeks. AERO B03 randomized phase II study. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 52–7.
36. Bohlius J., Herbst C., Reiser M. et al. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008 8;(4):CD0033189. doi:10.1002/14651858.CD0033189. pub4.2008.
37. Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J., Lyman G.H. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3158–67.
38. Pinto L., Liu Z., Doan Q. et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23: 2283–95.
39. Lyman G.H., Kuderer N.M., Djulbegovic B. Prophylactic h granulocyte colony-stimulating factors in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2002; 112: 406–11.
40. Gascon P., Fuhr U., Sorgel F. et al. Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 1419–29.
41. Engert A., del Giglio A., Bias P. et al. Incidence of febrile neutropenia and myelotoxicity of chemotherapy: a meta-analysis of biosimilar G-CSF studies in breast cancer, lung cancer and non-Hodgkin lymphoma. *Onkologie* 2009; 32: 599–604.
42. European Medicines Agency. Assessment Report for Nivestim. Nonproprietary Name: filgrastim (EMA/H/C/001142): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001142/WC500093664.pdf.
43. Means R.T. Jr. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. *Stem Cells* 1995; 13: 32–7.
44. Salvarini C., Casali B., Salvo D. et al. The role of interleukine-1, erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in the anemia of rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000; 9: 2414–6.
45. Canaparo R., Casale F., Muntoni E. et al. Plasma erythropoietin concentration in patients receiving intensive platinum or nonplatinum chemotherapy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 50: 146–53.
46. Pivot X., Guardiola E., Etienne M. et al. An analysis of potential factors allowing an individual prediction of cisplatin-induced anaemia. *Eur. J. Cancer* 2000; 36: 852–7.
47. Wagner W., Hermann R., Hartlapp J. Prognostic value of hemoglobin concentrations in patients with advanced head and neck cancer treated with combined radio-chemotherapy and surgery. *Strahlenther. Onkol.* 2000; 176: 73–80.
48. Brizel D.M., Sibley G.S., Prosnitz L.R. et al. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 38(2): 285–9.
49. Приказ Минздрава РФ № 363 от 25.11.2002 «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови». <http://www.transfusion.ru/doc/363.htm>
50. Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P. et al. American Society of Hematology. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(33): 4996–5010.
51. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C. et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2009; 373: 1532–42.
52. Bennett C.L., Henke M., Lai S.Y. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of cancer-associated anemia (Reply). *JAMA* 2008; 300: 2855–7.
53. Lambin P., Ramaeker B.L., van Mastrigh G.A. et al. Erythropoietin as an adjuvant treatment with (chemo) radiation therapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3: CD006158, 2009.
54. Ross S.D., Allen I.E., Probst C.A. et al. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2007; 12: 1264–73.
55. Tonelli M., Hemmelgarn B., Reiman T. et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: A meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: E62–E71.
56. Shehata N., Walker I., Meyer R. et al. The use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with non-myeloid hematological malignancies: A systematic review. *Ann. Hematol.* 2008; 87: 961–73.
57. Glaspy J., Crawford J., Vansteenkiste J. et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: A study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br. J. Cancer* 2010; 102: 301–15.
58. Seidenfeld J., Piper M., Bohlius J. et al. Comparative effectiveness of epoetin and darbepoetin for managing anemia in patients undergoing cancer treatment: Comparative Effectiveness Review No. 3. http://effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm?search-for-guades-review-and-reports/pageaction=display_prouct&productid=35.
59. Centocor Ortho Boitech. Procrit (epoetin alfa). http://www.centocorortho-boitech.com/cobi/oncology_procrit.html
60. Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; 299: 914–24.
61. Bennett C.L., Angelotta C., Yarnold P.R. et al. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA* 2006; 296: 2558–60.
62. Cavill I., Auerbach M., Bailie G.R. et al. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 731–7.
63. Bastit L., Vandebroek A., Altintas S. et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of the darbepoethin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1611–8.
64. Pedrazzoli P., Farris A., Del Prete S. et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1619–25.
65. Henry D.H., Dahl N.V., Auerbach M. et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 2007; 12: 231–42.
66. Danielson B.G. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 93–8.

