

Профилактика нейтропении при химиотерапии миелостимуляторами пролонгированного действия

В. В. Птушкин¹⁻³, Н. В. Жуков^{1, 3}, В. И. Борисов⁴, С. В. Миненко², Ю. В. Ларина¹

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

³ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 105005, Москва, ул. Бауманская, 17/1

Контакты: Вадим Вадимович Птушкин vadimvadim@inbox.ru

Нейтропения и связанная с ней инфекция, приводящая к необходимости госпитализации и назначения антибиотиков, оказывает негативное влияние на проведение химиотерапии (ХТ). Необходимость сокращать дозы цитостатиков при развитии нейтропении приводит к снижению выживаемости у пациентов с гемобластомами и солидными новообразованиями. Начиная с 1990-х годов в клинике широко используются миелоцитокины — белки, ускоряющие восстановление нейтрофильного ростка гемопоэза после цитостатической ХТ и снижающие риск инфекции. Применение этих препаратов позволяет поддерживать запланированную дозоинтенсивность ХТ и повышает эффективность лечения. К недостаткам препаратов данной группы относилась необходимость их ежедневного парентерального введения на протяжении 7–10 дней. Разработка пролонгированных форм миелоцитокинов (пэгфилграстим и липэпфилграстим) решила эту проблему. Саморегулируемый клиренс миелоцитокинов пролонгированного действия позволил назначать их только 1 раз на курс ХТ. В наш анализ были включены результаты применения пэгфилграстима у 25 больных с гемобластомами (8 пациентов) и солидными новообразованиями (17 пациентов). Пролонгированный миелоцитокин показал высокую эффективность при вторичной профилактике нейтропении и инфекции, снизив ее риск на 82 %. У 8 больных раком молочной железы (РМЖ) однократное применение пэгфилграстима позволило безопасно провести дозоинтенсивную ХТ с укороченными интервалами между курсами (АС (доксорубин, циклофосфамид) с интервалом 14 дней). Переносимость лечения была хорошей, случаев гиперлейкоцитоза отмечено не было. Недавно в Европе и Российской Федерации был зарегистрирован новый препарат группы пролонгированных миелоцитокинов — липэпфилграстим. Результаты 2 контролируемых исследований у пациентов с РМЖ (n = 410), получающих ХТ доксорубином/доцетакселом, показали высокую эффективность препарата, не уступающую эффективности пэгфилграстима при сопоставимой переносимости.

Ключевые слова: химиотерапия, дозоинтенсивность, токсичность, нейтропения, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, пэгфилграстим, липэпфилграстим, Лонквекс®

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-2-37-45

Prevention of neutropenia during chemotherapy by prolonged myelostimulatory preparations

V. V. Ptushkin¹⁻³, N. V. Zhukov^{1, 3}, V. I. Borisov⁴, S. V. Minenko², Yu. V. Larina¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia;

²S. P. Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy Pr-d, Moscow, 125284, Russia;

³N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

⁴Clinical Oncological Dispensary № 1, Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia

Neutropenia and associated infection, resulting in hospitalization and use of antibiotics, has a negative effect on chemotherapy. The need to reduce the dose of cytotoxic drugs during neutropenia leads to lower survival rates in patients with hematological malignancies and solid tumors. Since 1990s myelocytokines — proteins that accelerate neutrophil recovery after cytostatic chemotherapy and reduce the risk of infection — is widely used in the clinical practice. The use of these drugs can support the planned dose intensity of chemotherapy and improves the treatment efficacy. The disadvantages of these drugs include the need for their daily parenteral administration for 7–10 days. The development of long-acting forms (pegfilgrastim and lippegfilgrastim) has solved this problem. Self-regulating clearance of prolonged forms allowed to use them only once on a chemotherapy course. Results of pegfilgrastim administration in 25 patients with hematological malignancies (8 patients) and solid tumors (17 patients) included in our analysis. Prolonged preparation showed high efficacy in secondary prophylaxis of neutropenia and infection decreasing the risk by 82 %. The single administration of pegfilgrastim allowed safe dose intensity chemotherapy with shorter intervals between courses (AC-14) in 8 patients with breast cancer. Tolerability was good; cases of hyperleukocytosis have not been reported. Recently in Europe and the Russian Federation a new drug from prolonged myelocytokine group — lippegfilgrastim — has been registered. The results of two controlled trials in patients with breast cancer (n = 410) receiving doxorubicin/docetaxel showed high efficacy of the drug as the pegfilgrastim with comparable tolerability.

Key words: chemotherapy, dose intensity, toxicity, neutropenia, granulocyte colony stimulating factor, pegfilgrastim, lippegfilgrastim, Lonkvex®

Пациенты, получающие миелосупрессивную химиотерапию (ХТ), имеют риск развития нейтропении и последующей инфекции (фебрильной нейтропении (ФН)). Критерием диагноза ФН является лихорадка (однократный подъем температуры $\geq 38,3^\circ\text{C}$ или $\geq 38,0^\circ\text{C}$ в течение > 1 ч) при нейтропении III или IV степени (абсолютное число нейтрофилов $< 1,0$ или $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$). Развитие ФН связано с ухудшением состояния пациента и повышением риска смертности, как правило, требует госпитализации и лечения антибиотиками, тем самым значительно увеличивая стоимость лечения [1–5] и снижая качество жизни больных. В исследовании Н. Кудерер и соавт. было показано, что смертность пациентов, госпитализированных в связи с ФН, составляет почти 10 % [2]. Существенны и дополнительные затраты на лечение. По данным ряда исследований, в 1989–2007 гг. число госпитализаций, связанных с развитием нейтропении у онкологических больных, в США колебалось в диапазоне 57000–103000 случаев в год [6]. При использовании данных 1995–2000 гг. средняя стоимость госпитализации в связи с ФН составляла 12372 доллара для пациентов с раком молочной железы (РМЖ), 18437 долларов для больных лимфомами и 38583 доллара для больных лейкозами [2]. В более позднем исследовании, анализировавшем затраты на лечение онкологических больных в 2005–2008 гг., было установлено, что стоимость госпитализации составила 18042 доллара для онкологических больных с глубокой нейтропенией, 22839 долларов для больных с нейтропенией и лихорадкой (ФН) и 27587 долларов для пациентов с нейтропенией и клиническими признаками инфекции (пневмония, отит и др.) [7]. Очевидно, что нейтропенические осложнения у больных, получающих ХТ, представляют собой значительную медицинскую и финансовую проблему.

Чтобы уменьшить риск подобных осложнений, врачи-химиотерапевты нередко снижают расчетные дозы препаратов. В нескольких исследованиях было показано, что в США и Австралии к подобной практике прибегает большая часть онкологов [8, 9]. В одном из масштабных исследований был проведен анализ реальных доз химиопрепаратов, полученных более чем 20000 пациентов с ранними стадиями РМЖ в практике онкологов США [8]. Основная цель исследования заключалась в оценке относительной дозовой интенсивности (ОДИ; отношение реальной дозы цитостатиков, полученных в единицу времени, к расчетной идеальной дозе) с определением доли больных, получивших менее 85 %. Вторая цель авторов заключалась в выявлении факторов, влияющих на снижение ОДИ, которые могли бы в последующем быть скорректированы. Данные были собраны ретроспективно на всей территории США путем общенационального опроса 1243 врачей-онкологов. Средний возраст пациентов в исследовании составил 52 года (от 11 до 90 лет), причем возраст 1/5 больных на момент постановки диаг-

ноза превышал 65 лет. Большинство пациенток (96 %) получили 1 из 5 общих схем ХТ: 14-дневная схема АС (доксорубин, циклофосфамид), CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил) – 21- и 28-дневные схемы и CAF (доксорубин, циклофосфамид, 5-фторурацил) – 21- и 28-дневные схемы.

Средний показатель и медиана ОДИ составили 0,794 и 0,819 соответственно. У 41 % больных решение об уменьшении дозы было принято перед началом лечения, в то время как у остальных пациентов (59 %) снижение было незапланированным. Снижение дозы ≥ 15 % наблюдалось у 37 % больных, в то время как задержка ≥ 7 дней была отмечена у 25 % пациентов. В результате 56 % больных получили менее 85 % плановой дозоинтенсивности. При этом две трети пациентов старше 65 лет получили опасно сниженные дозы цитостатиков, т. е. дозоинтенсивность была ниже 85 % [8]. Плановое снижение ОДИ, чаще проводили пациентам, получавшим 28-дневные курсы CAF либо CMF. Пациентам, получавшим схемы CAF, чаще сокращали запланированное количество циклов лечения. Доля пациентов, получающих менее 85 % ОДИ, среди получавших режимы АС составила 65 %. Пожилые пациенты и пациенты с избыточной массой тела чаще получали ОДИ менее 85 % ($p < 0,0001$). Первичная профилактика миелоидными колониестимулирующими факторами (КСФ) статистически значимо ассоциировалась с повышением ОДИ ($p = 0,001$) [8].

Таким образом, полученные авторами данные свидетельствуют о том, что почти у двух третей пациентов имело место существенное снижение ОДИ ХТ. Подобные наблюдения вызывают озабоченность в связи с накоплением доказательств, подтверждающих важность поддержания полной стандартной дозы цитостатиков для пациентов с химиочувствительными и потенциально излечимыми злокачественными опухолями, такими как лимфомы, ранний РМЖ (не метастатический), герминогенные опухоли. По данным метаанализа международной исследовательской группы по анализу эффективности адьювантной ХТ при РМЖ (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), проведение адьювантной ХТ при ранних стадиях РМЖ позволяет снизить годовой риск рецидива и смерти у пациентов в возрасте до 70 лет на 23,5 и 14,3 % [10]. Принципиально важным при адьювантной ХТ раннего РМЖ является поддержание полной запланированной дозоинтенсивности. Результаты отдельных исследований и метаанализов свидетельствуют о том, что существует порог ОДИ, снижение которого существенно ухудшает или даже полностью нивелирует положительный клинический эффект ХТ [10–13]. В 2 крупных исследованиях Дж. Бонадонна и соавт. было показано, что при медиане наблюдения 20 и 30 лет пациенты, получавшие адьювантную ХТ, имели значительно лучшие показатели безрецидивной выживаемости (относительный риск рецидива – 0,71; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,56–0,90; $p = 0,004$ и скорректирован-

ный относительный риск — 0,65; 95 % ДИ 0,51–0,83; $p < 0,001$) и общей выживаемости (ОВ) (относительный риск смерти — 0,78; 95 % ДИ 0,62–0,99; $p = 0,04$ и скорректированный относительный риск — 0,76; 95 % ДИ 0,60–0,97; $p = 0,03$) [14, 15]. При этом поддержание ОДИ в интервале 65–84 %, т. е. ниже 85 %, к 10-му году после лечения коррелировало со снижением ОВ практически на 20 % по сравнению с больными, получившими ХТ с ОДИ выше 85 %. Адьювантная ХТ с ОДИ ниже 65 % практически не оказывала позитивного влияния на исход лечения.

В крупном клиническом исследовании CALGB 8541 у пациентов с операбельным РМЖ Д. Будман и соавт. [16] после периода наблюдения в 9 лет показали, что выживаемость без признаков заболевания и ОВ были выше у пациентов, получивших режим САФ с большей ОДИ. К. Майерс и соавт. [17] показали тенденцию к улучшению результатов лечения у пациентов, получавших СМФ, при развитии более глубокой миелосупрессии во время лечения, что косвенно отражает большую интенсивность терапии. В последние годы значительно чаще стали применяться режимы адьювантной ХТ РМЖ, включающие таксаны и трастузумаб — моноклональное антитело к рецептору эпидермального фактора роста на мембране клеток РМЖ. Эти режимы могут оказывать большее миелосупрессивное действие в сравнении с традиционными режимами САФ и АС. В работе Р. Бретцель и соавт. [18] было подтверждено, что максимальное снижение ОДИ ХТ характерно для режимов с доцетакселом и паклитакселом (доцетаксел/циклофосфамид/трастузумаб, АС-паклитаксел/трастузумаб), а также для режимов с укороченными интервалами (АС-14, АС-паклитаксел). Самыми частыми причинами снижения доз препаратов и увеличения интервалов между курсами были нейтропения и недисциплинированное отношение к лечению пациентов. Значительное снижение ОДИ в исследовании отмечено для каждого 8-го пациента. Авторы отмечают, что успеха при поддержании плановой дозоинтенсивности они добились, проводя скрининг факторов риска нейтропии и инфекции перед ХТ с целью раннего назначения миелоцитокинов. Уменьшение ОДИ вызывает особую озабоченность у пожилых пациентов, у которых чаще развивается нейтропения [19, 20], что, в свою очередь, приводит к более тяжелым клиническим последствиям, таким как инфекция. Было показано, что у пожилых женщин с РМЖ чаще, чем у молодых, имеет место снижение ОДИ лечения [21], несмотря на тот факт, что они в равной степени с более молодыми выигрывают в показателях выживаемости от проведения адьювантной ХТ [22]. Это делает особенно актуальным применение стратегий, направленных на поддержание стандартной ОДИ в данной группе пациентов, в частности, использование миелоидных КСФ.

Сходным образом обстоят дела и в гематологии. По различным данным, до 73 % больных неходжкин-

скими лимфомами (НХЛ) получали отсрочку очередного введения цитостатиков на 7 и более дней в связи с нейтропенией. В еще большей степени эти факты характерны для лечения пожилых пациентов. В ряде исследований было показано, что больные лимфомами в возрасте старше 60 лет, а особенно старше 70 лет, имеют значительно более высокий риск развития нейтропии и тяжелой инфекции при проведении курсов ХТ средней интенсивности типа СНОР в сравнении с молодыми пациентами. Так, в одной из работ на материале 577 больных НХЛ было показано, что возраст старше 65 лет ассоциируется с более высокой необходимостью госпитализаций для лечения ФН (28 % против 16 %; $p < 0,05$) и снижением ОДИ лечения менее 80 % (33 % против 15 %; $p < 0,05$) [23]. В анализе Р. Эпельбаум и соавт. было показано, что снижение ОДИ менее 70 % у пациентов с диффузной крупноклеточной лимфомой ассоциируется с существенно меньшей 5-летней ОВ (80 % против 30 %; $p = 0,00001$) [24]. Даже относительно незначительное снижение ОДИ на 10 % негативно влияет на показатели ОВ пациентов с этим вариантом лимфопротиферации. В исследовании Р. Петтенджел и соавт. отношение рисков погибнуть в группе больных с ОДИ менее 90 % было в 1,8 раза выше, чем в группе пациентов, получивших лечение с дозовой интенсивностью ХТ выше 90 % от расчетной [25]. Таким образом, сокращение ОДИ может поставить под угрозу долговременные результаты ХТ. В настоящее время большинство врачей стараются придерживаться принятого критерия Дж. Бонадонна и соавт. [15], показавших, что ОДИ менее 85 % запланированной является критической и ведет к значимому снижению результатов лечения.

Основным методом предотвращения развития или сокращения длительности глубокой нейтропии после цитостатической ХТ является назначение миелоцитокинов — белков, специфически стимулирующих клетки-предшественники гемопоэза миелоидной направленности и ускоряющих продукцию нормальных нейтрофилов. Применение этих белков (гранулоцитарного (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагального факторов роста (ГМ-КСФ)) стало широко использоваться при лечении цитостатиками с начала 1990-х годов после появления их рекомбинантных форм. Клинические исследования подтвердили тот факт, что миелоцитокины снижают длительность и глубину нейтропии после ХТ. В 2 самых крупных из них, использовавших Г-КСФ (филграстим) после интенсивной ХТ доксорубицином, циклофосфамидом и этопозидом у 328 больных мелкоклеточным раком легких, было показано достоверное снижение частоты развития ФН во время первого курса (с 57 до 28 %; $p < 0,001$). Защитное действие Г-КСФ сохранялось на всех последующих курсах ХТ и позволило суммарно в 2,8 раза (американское исследование) и в 2,1 раза (европейское исследование) уменьшить число больных ФН по сравнению с контрольной группой [26, 27]. Необходимость в по-

вторных госпитализациях и потребность в антибиотикотерапии в группе пациентов, получавших Г-КСФ, также снизилась почти в 2 раза. Высокая эффективность препаратов Г-КСФ была показана и в группе больных гемобластозами, получающих ХТ. В исследовании Гиссельбрехт и соавт. [28] 162 пациента с НХЛ, получавших ХТ по схеме VAPEC-B (доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, метотрексат, преднизолон) были рандомизированно разделены на получение плацебо или Г-КСФ (ленограстим). На протяжении 4 курсов лечения медиана длительности глубокой нейтропении была в несколько раз ниже в группе больных, получавших миелоцитокин. Это привело к сокращению частоты развития документированной инфекции (18,5 % против 34 %; $p < 0,05$), тяжелой инфекции (25 % против 49 %; $p < 0,001$), длительности госпитализаций (5,3 дня против 10 дней; $p < 0,05$) и длительности антибиотикотерапии (6 дней против 11,8 дня; $p < 0,002$) [28].

Г-КСФ также может использоваться для увеличения интенсивности терапии. Данный вид лечения (дозоинтенсивная ХТ, dose-dense therapy), предусматривающий введение цитостатиков с укороченными за счет использования Г-КСФ интервалами, достаточно широко применяется для адъювантного и неоадъювантного лечения РМЖ. Так, например, дозоинтенсивный режим (4 цикла АС и 4 введения паклитаксела с интервалом 14 дней между всеми циклами) согласно рекомендациям Национальной противораковой сети США (NCCN) является одним из предпочтительных адъювантных режимов, не содержащих трастузумаб [29].

До недавнего времени в клинической практике имелись следующие препараты, относящиеся к данной группе: филграстим (негликозилированный Г-КСФ) и ленограстим (гликозилированный Г-КСФ). Их назначение с целью профилактики предусматривало ежедневное подкожное введение от момента окончания ХТ (как правило, через 24 ч после введения цитостатиков) до восстановления уровня нейтрофилов после прохождения надира (точки минимального уровня нейтрофилов). Потребность в ежедневном введении обусловлена быстрым выведением Г-КСФ почками. В настоящее время к данной группе добавилась новая форма Г-КСФ, в которой филграстим конъюгирован с полиэтиленгликолем (ПЭГ) — пэгфилграстим. Пэгфилграстим обладает гораздо меньшим почечным клиренсом, что позволяет ему дольше циркулировать в крови. Клиренс пэгфилграстима осуществляется при связывании его с рецепторами нейтрофилов, что делает этот процесс саморегулирующимся: при нейтропении в крови сохраняются высокие концентрации пэгфилграстима, обеспечивающие его терапевтическое действие, однако по мере увеличения числа нейтрофилов его концентрация быстро падает [30].

Несмотря на то что препарат был зарегистрирован относительно недавно, степень доказанности его эффективности и безопасности как минимум не меньше,

чем для предшествующих препаратов этой группы, и основывается на результатах контролируемых рандомизированных исследований. Оценке эффективности и безопасности пэгфилграстима было посвящено самое большое до настоящего времени рандомизированное исследование в области профилактического использования Г-КСФ. Четыреста девяносто три больных ранним РМЖ, получающие адъювантную терапию доцетакселом в дозе 100 мг/м² каждые 3 нед, были рандомизированы на получение пэгфилграстима или плацебо [31]. Использование пэгфилграстима позволило значительно снизить частоту развития ФН (1 % против 17 % в группе плацебо), госпитализации (1 % против 14 %) и применения внутривенных антибиотиков (2 % против 10 %). В ряде рандомизированных исследований также было показано, что пэгфилграстим как минимум не менее эффективен, чем филграстим, и у больных гемобластозами [32], а по некоторым данным может оказаться даже более эффективным, чем предыдущие препараты этой группы. В ретроспективном исследовании Г. Минквитц [33] сравнивалась эффективность пэгфилграстима ± ципрофлоксацин с другими часто используемыми методами профилактики ФН (ципрофлоксацин или непегилированные Г-КСФ) у 1256 больных локализованным РМЖ, получавших адъювантную терапию с использованием режима ТАС (доксорубицин, циклофосфамид и доцетаксел; каждые 3 нед). Частота развития ФН у пациентов, получавших пэгфилграстим с ципрофлоксацином или без него (5 и 7 % соответственно), оказалась статистически значимо меньше ($p < 0,01$), чем у больных, получавших ципрофлоксацин (22 %) или непегилированные Г-КСФ (18 %). Схожие результаты (снижение частоты ФН с 24 % в группе непегилированного Г-КСФ до 11 % в группе пэгфилграстима) были получены и в другом ретроспективном исследовании, включившем 186 больных с различными солидными опухолями и немиелоидными гематологическими новообразованиями [34].

До последнего времени оставался открытым вопрос о том, насколько позитивные эффекты миелоцитокинов, позволяющие поддерживать запланированную интенсивность ХТ, транслируются в улучшение долговременных результатов лечения. Влияние профилактического назначения миелоцитокинов на показатели выживаемости оценивалось во многих работах. Метаанализ 25 рандомизированных контролируемых исследований был проведен Н. Кудерер и соавт. [35]. В эти исследования суммарно были включены 6058 и 6746 пациентов соответственно для получения ХТ с первичной профилактикой Г-КСФ или без нее. При среднем сроке наблюдения в 60 мес 1845 случаев смерти больных было зарегистрировано в группе Г-КСФ и 2099 случаев в контрольной группе, отношение рисков — 0,897 (95 % ДИ 0,857–0,938; $p < 0,001$). Бóльшее снижение смертности было отмечено в более крупных исследованиях ($p = 0,05$) и исследованиях, в которых

проводилась ХТ большей интенсивности ($p = 0,012$). Абсолютное сокращение летальности в группе больных РМЖ составило 3,40 % (95 % ДИ 2,01–4,80 %; $p < 0,001$). В то же время в ряде исследований было показано увеличение риска развития острого миелолейкоза или миелодиспластического синдрома у женщин, получающих адъювантную ХТ РМЖ с поддержкой миелоцитокинами. Возможно, это связано с назначением им более высоких доз цитостатиков в сравнении с пациентами, не получающими миелоцитокинов. В то же время в долгосрочных наблюдениях за больными, получавшими ХТ с укороченными интервалами и Г-КСФ (дозоплотностные режимы), где суммарная доза цитостатиков соответствовала режимам со стандартными интервалами без Г-КСФ, не было показано различий в риске развития лейкоза между получавшими и не получавшими Г-КСФ пациентами [36]. Это позволяет сделать вывод о том, что увеличение риска лейкозов скорее связано с повышением суммарной дозы цитостатиков, а не с действием Г-КСФ. В любом случае, абсолютный риск этого осложнения является низким (1,8 % в группе Г-КСФ по сравнению с 0,7 % в группе без миелоцитокинов в течение 48 мес наблюдения) и, следовательно, выгода от профилактического назначения миелоцитокинов по показателям ОВ в несколько раз превосходит возможность ее снижения вследствие осложнений.

Широкому применению миелоцитокинов для профилактики нейтропении и инфекции после ХТ препятствует их высокая стоимость. Эта проблема является острой практически для всех стран, и ее решение развивается в нескольких направлениях. С одной стороны, разрабатываются модели выявления групп высокого риска, позволяющие сделать назначение Г-КСФ направленным, сократив группу профилактики за счет исключения пациентов с низкой вероятностью развития осложнений нейтропении. В одном из исследований [37] пациенты с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) были разделены на 3 группы в зависимости от снижения уровня альбумина (ниже 35 г/л), повышения лактатдегидрогеназы (выше нормы) и наличия опухолевого поражения костного мозга. При отсутствии вышеперечисленных признаков риск развития ФН составил 2,2 %, а при наличии всех 3 показателей — 72,2 %. В другом исследовании было предложено назначать Г-КСФ больным РМЖ после адъювантной ХТ в том случае, если на первом курсе ХТ (АС, САФ, CMF) было отмечено снижение нейтрофилов крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ [38]. Больным, не входящим в группу высокого риска (без глубокого снижения нейтрофилов на первом курсе), Г-КСФ назначали только при развитии инфекции или необходимости отсрочки введения цитостатиков вследствие нейтропении. Это позволило на 50 % увеличить долю больных, получивших лечение с интенсивностью более 85 %, по сравнению с контрольными данными крупных популяционных исследований. Госпитализация вследствие ФН

потребовалась в 7,1 % случаев группы контроля и лишь в 2,7 % — в группе филграстима (0,9 % больных низкого риска и 3,9 % — высокого риска).

Другим направлением поиска возможности сокращения стоимости миелоцитокинов и повышения их доступности является создание биоаналогов, которые были бы дешевле оригинальных рекомбинантных белковых молекул. В то же время биоаналоги, как и оригинальные молекулы, продуцируются живыми клетками, что создает серьезные трудности в достижении их идентичности, что практически невозможно. Крайне сложная структура молекулы белка, связанная в целом ряде случаев с дополнительными молекулами полисахаридов, в процессе производства встречается с различными способами клонирования, трансфекции, наработки, элюции и последующей очистки продукта. Для того чтобы исключить риск недостатка эффективности или повышения токсичности лечения этими препаратами, Европейским союзом разработаны специальные правила регистрации данной категории лекарственных средств. Они включают регламенты по применяемым методикам для определения качества биопродукта, подробное описание требований к доклиническим и клиническим исследованиям в зависимости от его специфических свойств, а также требования по фармаконадзору [39]. В Российской Федерации (РФ) в настоящее время не существует аналогичных правил, регулирующих обращение данной категории препаратов. С другой стороны, именно в РФ существует высокая потребность наиболее рационально использовать ограниченные материальные ресурсы, направленные на лекарственное обеспечение онкологических больных.

В РФ существует более 10 биоаналогов Г-КСФ короткого действия, но до последнего времени был лишь 1 оригинальный препарат Г-КСФ пролонгированного действия — пэгфилграстим. Недавно в странах Евросоюза и в России был зарегистрирован еще один оригинальный Г-КСФ длительного действия — липэгфилграстим (Лонквекс®). Благодаря сочетанию уникальной структуры и собственных характеристик фармакокинетики и фармакодинамики, липэгфилграстим можно считать новым препаратом. Он также представляет собой конъюгат молекулы Г-КСФ (филграстим) и высокомолекулярной основы — ПЭГ, связанных углеводной молекулой. Основанием для регистрации в рамках требований ЕМА послужили помимо доклинических исследований результаты его клинического применения. В одном из таких исследований была определена оптимальная однократная фиксированная доза липэгфилграстима в сравнении со стандартной рекомендованной дозой пэгфилграстима 6,0 мг при профилактике нейтропении и инфекции после миелосупрессивной ХТ у больных РМЖ. Исследование II фазы было проведено у 208 пациенток, не получавших ранее ХТ [40]. Больные были рандомизированно разделены на 2 группы. В 1-й из них после ХТ назначался липэгфилграстим в дозе 3,0; 4,5 или 6,0 мг, а во 2-й — пэгфилгра-

стим в дозе 6,0 мг однократно. Пролонгированный Г-КСФ вводили подкожно на 2-й день после окончания каждого курса ХТ (доксорубин/доцетаксел в 1 день с интервалом 3 нед на протяжении 4 циклов). Основным оцениваемым параметром была продолжительность глубокой нейтропении в цикле 1. У пациентов, получавших липэгфилграстим, минимальная продолжительность нейтропении отмечена при применении самой высокой дозы миелостимулятора. Средняя продолжительность глубокой нейтропении составила 0,76 дня в группе липэгфилграстима в дозе 6,0 мг и 0,87 дня в группе пэгфилграстима в дозе 6,0 мг без каких-либо существенных различий между группами. Результатом применения липэгфилграстима в дозе 6,0 мг было достижение более высокого абсолютного содержания нейтрофилов в точке максимального падения, более короткий период восстановления абсолютного содержания нейтрофилов и сходный профиль безопасности и переносимости по сравнению с пэгфилграстимом 6,0 мг. Авторы делают вывод о том, что 6,0 мг липэгфилграстима являются оптимальной дозой для пациентов с РМЖ и обеспечивают поддержку нейтрофилов эквивалентно пэгфилграстиму в стандартной фиксированной дозе 6,0 мг.

Также было проведено двойное слепое рандомизированное исследование III фазы по сравнению эффективности и безопасности липэгфилграстима и пэгфилграстима после ХТ доксорубином/доцетакселем в группе больных РМЖ, ранее не получавших ХТ [41]. Исследование статистически было спланировано так, чтобы подтвердить гипотезу о не меньшем эффекте липэгфилграстима в сравнении с пэгфилграстимом. В исследование были включены пациентки с РМЖ высокого риска II, III или IV стадий и абсолютным числом нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$. Больных рандомизированно подразделяли на получение 1 подкожной инъекции липэгфилграстима 6,0 мг ($n = 101$) или пэгфилграстима 6,0 мг ($n = 101$) на 2-й день каждого 21-дневного цикла ХТ (максимально 4 цикла). Основным критерием эффективности была длительность тяжелой нейтропении во время цикла 1. Средняя продолжительность тяжелой нейтропении для групп липэгфилграстима и пэгфилграстима составила 0,7 и 0,8 дня соответственно ($\lambda = -0,218$ [95 % ДИ 0,498–0,062]; $p = 0,126$), умеренная нейтропения наблюдалась у 56 и 49 % пациенток групп липэгфилграстима и пэгфилграстима соответственно. ФН имела место у 3 больных, получивших пэгфилграстим (все в цикле 1), и ни у одной из получавших липэгфилграстим. Осложнения, связанные с применением препаратов, были зарегистрированы в 28 и 26 % случаев в группах больных, получавших липэгфилграстим и пэгфилграстим соответственно. Авторы делают вывод о том, что применение липэгфилграстима в дозе 6,0 мг столь же эффективно, как и применение пэгфилграстима с целью уменьшения частоты нейтропении у больных РМЖ, получающих миелосупрессивную ХТ.

Появление пролонгированной формы Г-КСФ в отечественной практике встретило некоторые опасения в отношении риска избыточной стимуляции гемопоэза и сопутствующих этому осложнений (гиперлейкоцитоз, костные боли, гриппоподобный синдром) при использовании данного препарата, так как в отличие от Г-КСФ короткого действия, введение которого может быть прекращено в любой момент, вся доза пэгфилграстима вводится одномоментно. Нами было проведено небольшое исследование по профилактике развития ФН после цитостатической ХТ у гематологических и онкологических больных с целью получения собственного клинического опыта по эффективности и токсичности пэгфилграстима, результаты которого были доложены на научно-практической конференции «Современная гематология: проблемы и решения» в 2009 г. в Москве и представлены в тезисах. Всего в исследование было включено 25 больных (3 мужчины, 22 женщины), страдавших различными гематологическими и солидными (местно-распространенный и метастатический РМЖ — 14, остеогенная саркома — 1, герминогенная опухоль — 1 и рак яичников — 1) новообразованиями. Медиана возраста больных составила 52 года (от 28 до 72 лет). Включение больных проводилось на базе Московского онкологического диспансера № 1, ГКБ им С.П. Боткина и Московской городской онкологической больницы № 62. Пэгфилграстим вводили в дозе 6,0 мг подкожно через 24 ч после окончания ХТ. У пациентов оценивали уровень лейкоцитов и нейтрофилов на 7-е и 14-е сутки от момента начала ХТ, а также перед началом очередного (последующего) курса лечения. Безопасность использования пэгфилграстима оценивалась у всех больных. В зависимости от цели применения пэгфилграстима больные были разделены на 3 группы.

В 1-ю группу были включены 8 больных гемобластомами (ДВКЛ — 5, фолликулярная лимфома — 1, острый лимфобластный лейкоз — 2), медиана возраста 58,5 (28–71) года. На фоне курса лечения, предшествовавшего включению в исследование (СНОР или R-СНОР — 5 пациентов, блоки высокодозной полиХТ протоколов BFM — 3), у всех больных отмечалась нейтропения $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, потребовавшая отсрочки начала очередного курса лечения на 7–14 дней. У 5 пациентов нейтропения сопровождалась развитием инфекции. В рамках исследования всем больным проводился курс ХТ, аналогичный предшествующему, с последующим введением пэгфилграстима. Использование Г-КСФ пролонгированного действия позволило эффективно предотвратить развитие глубокой нейтропении, нейтропенической инфекции у большинства больных данной группы. Лишь у 1 из 8 пациентов отмечалось снижение уровня нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, в то время как на предшествующем курсе лечения (без поддержки пэгфилграстимом) нейтропения $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ отмечалась у всех больных. У этого же пациента отмечался эпизод ФН, потребовавший назначения парен-

теральных антибиотиков. Таким образом, при использовании пэгфилграса ФН развилась у 1 больного, в то время как на предшествующем курсе лечения ФН (нейтропеническая инфекция) отмечалась у 5 пациентов. Инфекционные осложнения или подозрение на инфекцию в период терапии с использованием пэгфилграса имелись у 3 из 8 пациентов, без использования пэгфилграса у 5 (62,5 %) из 8. Применение пэгфилграса позволило выдержать запланированные интервалы между курсами у 6 из 8 больных, в то время как после предшествующего курса (без использования пэгфилграса) интервалы между циклами были увеличены у всех больных. Терапию пэгфилграсом хорошо переносили все пациенты, лишь у 1 из них отмечались умеренные кратковременные боли в поясничной области и ломота в костях, что было оценено исследователем как осложнения, связанные с введением исследуемого препарата. Случаев выраженного повышения числа лейкоцитов в крови отмечено не было.

Во 2-ю группу вошли 8 больных местно-распространенным РМЖ. Медиана возраста больных составила 54 (40–63) года. Пациенткам проводилась дозоинтенсивная неоадъювантная ХТ (цисплатин 50 мг/м², доксорубин 50 мг/м², винорелбин 25 мг/м² каждые 14 дней). Целью введения пэгфилграса в данной группе являлось поддержание запланированной высокой интенсивности лечения. На момент включения больные уже получили от 1 до 3 курсов ХТ с поддержкой Г-КСФ короткого действия (филграсим) в дозе 5 мкг/кг ежедневно до восстановления лейкоцитов для соблюдения укороченных интервалов между курсами. Несмотря на использование филграса, у всех больных в интервале между курсами была отмечена нейтропения < 1,0 × 10⁹/л. В рамках исследования пациентам проводили аналогичный курс ХТ с заменой Г-КСФ короткого действия на пэгфилграсим 6,0 мг подкожно через 24 ч после окончания введения цитостатиков. Применение данного препарата позволило провести курс лечения с запланированным 14-дневным интервалом всем больным. Ни у одного из пациентов, получавших пэгфилграсим, не было отмечено нейтропии < 1,0 × 10⁹/л, в то время как на предшествующих курсах лечения с поддержкой филграса она отмечалась у 100 % больных. Также не было отмечено эпизодов инфекции и/или лихорадки. Побочных эффектов, связанных с введением пэгфилграса, выявлено не было. Не было отмечено и случаев выраженного лейкоцитоза.

В 3-ю группу было включено 9 больных в возрасте 30–72 года, медиана — 50 лет, страдавших распространенными солидными опухолями (РМЖ — 6, остеогенная саркома — 1, герминогенная опухоль — 1 и рак яичников — 1) с развитием глубокой нейтропии при проведении стандартных курсов ХТ средней или малой интенсивности (FAC — 2 пациента, доксорубин/доцетаксел — 3 пациента, цисплатин/доксорубин —

2 пациента, цисплатин/этопозид и карбоплатин — по 1 пациенту). Целью использования пэгфилграса в этой группе была профилактика развития нейтропии и нейтропенической инфекции, а также соблюдение режима лечения. Несмотря на то, что у всех пациентов, включенных в данную группу, в результате предшествующих курсов лечения развилась нейтропения < 1,0 × 10⁹/л, введение пэгфилграса позволило предотвратить ее, а также развитие инфекционных осложнений у большинства больных. Эффект пэгфилграса сохранялся как на первом, так и на втором курсе лечения. При введении пэгфилграса лишь у 1 пациента отмечалось снижение уровня нейтрофилов < 1,0 × 10⁹/л, у этого же пациента отмечалось однократное снижение уровня нейтрофилов < 0,5 × 10⁹/л (на втором курсе лечения). Ни у одного из больных не развилась ФН или нейтропеническая инфекция. Один пациент прекратил участие в исследовании после первого курса ХТ в связи с тромбоцитопенией, потребовавшей редукции доз цитостатиков. Остальные больные получили оба цикла ХТ в запланированных дозах без увеличения интервала. Осложнения, потенциально связанные с введением пэгфилграса (боль в месте инъекции и боль в пояснице), были отмечены лишь у 1 пациента, имели малую выраженность и кратковременную продолжительность. Был отмечен 1 эпизод гиперлейкоцитоза до 60,5 × 10⁹/л, однако он не привел к клинически значимым последствиям.

Таким образом, применение пролонгированной формы Г-КСФ в реальной клинической практике позволило достичь основных целей, поставленных при использовании Г-КСФ у больных, получающих противоопухолевую терапию: поддержание запланированной интенсивности лечения, профилактика развития инфекционных осложнений на фоне нейтропии, увеличение дозовой интенсивности лечения (при необходимости). У подавляющего большинства пациентов, включенных в исследование, удалось избежать не только развития нейтропенической инфекции, но даже глубокого снижения уровня нейтрофилов, лишь 2 из 25 больных потребовалось увеличение интервала между циклами ХТ по причинам, связанным с нейтропией и/или инфекционными осложнениями. Особенно важным это представляется именно в условиях, когда, с одной стороны, все чаще требуется использование стационар-замещающих технологий, а с другой, система экстренной госпитализации больных с тяжелыми осложнениями лечения малодоступна. Во многих случаях неуверенность в возможности своевременного назначения адекватного лечения нейтропенической инфекции приводит к значимому снижению интенсивности противоопухолевой терапии. Более того, иногда дозы химиопрепаратов редуцируются даже не на курсах, следующих за эпизодом глубокой нейтропии или нейтропенической инфекции, а исходно — просто из опасения, что подобные осложнения

могут иметь место даже после первого курса лечения. Возможно, подобный подход вполне обоснован, если проводится паллиативное лечение в «классическом» его понимании — терапия, направленная на сохранение качества жизни без значительного увеличения ее продолжительности (химиорезистентные опухоли, пациенты, уже практически исчерпавшие терапевтические возможности). Однако в случаях, когда целью терапии является значительное продление жизни, а тем более излечение, отдаленные отрицательные последствия (снижение выживаемости) «профилактики» нейтропенической инфекции с помощью снижения интенсивности лечения могут даже перевешивать немедленный выигрыш от уменьшения частоты осложнений.

Результаты нашего небольшого исследования не подтвердили опасений частого развития осложнений в виде гиперлейкоцитоза и болевого синдрома. Использование пэгфилграстима не сопровождается побочными эффектами, нехарактерными для непегилированных видов Г-КСФ. Отмеченные нежелательные явления: боли в костях, в месте инъекции, лейкоцитоз, развивающийся до прохождения точки минимального падения лейкоцитов, не отличались от побочных эффектов данного класса препаратов ни по частоте раз-

вития, ни по тяжести течения, что согласуется с данными зарубежных клинических исследований [26, 27].

Заключение

Возможность однократного введения Г-КСФ длительного действия (липэгфилграстима и пэгфилграстима) после курса ХТ позволяет избежать необходимости проведения пациентами и/или их родственниками подкожного введения препаратов, возможных ошибок в дозировке, способе введения и соблюдении режима при амбулаторном лечении, а также нецелесообразных госпитализаций больного для ежедневного введения Г-КСФ в случае, если амбулаторное введение не может быть выполнено больным или патронажной медсестрой. Пациентов вне зависимости от места нахождения (в стационаре или амбулаторно) использование Г-КСФ длительного действия (липэгфилграстима и пэгфилграстима) избавляет от многократных подкожных инъекций. Пролонгированные формы Г-КСФ нашли широкое применение во всем мире и в такой стране, как США, являются предпочтительными и наиболее широко применяемыми. Появление большего количества доступных препаратов Г-КСФ длительного действия в нашей стране создает условия для проведения более эффективной и безопасной ХТ.

ЛИТЕРАТУРА

- Mayordomo J.I., López A., Viñolas N. et al.; ENIA Study Group. Retrospective cost analysis of management of febrile neutropenia in cancer patients in Spain. *Curr Med Res Opin* 2009;25(10):2533–42.
- Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J. et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106(10):2258–66.
- Elting L.S., Lu C., Escalante C.P. et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2008; 26(4):606–11.
- Courtney D.M., Aldeen A.Z., Gorman S.M. et al. Cancer-associated neutropenic fever: clinical outcome and economic costs of emergency department care. *Oncologist* 2007;12(8):1019–26.
- Caggiano V., Weiss R.V., Rickert T.S., Linde-Zwirble W.T. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005;103(9):1916–24.
- Kozma C.M., Dickson M., Chia V. et al. Trends in neutropenia-related inpatient events. *J Oncol Pract* 2012;8(3):149–55.
- Schilling M.B., Parks C., Deeter R.G. Costs and outcomes associated with hospitalized cancer patients with neutropenic complications: A retrospective study. *Exp Ther Med* 2011;2(5):859–66.
- Lyman G.H., Dale D.C., Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4524–31.
- Mayers C., Panzarella T., Tannock I.F. Analysis of the prognostic effects of inclusion in a clinical trial and of myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 2001;91(12):2246–57.
- Adjuvant therapy for breast cancer. NIH Consensus Statement 2000;17(4):1–35.
- Henderson I.C., Berry D.A., Demetri G.D. et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976–83.
- Wood W.C., Budman D.R., Korzun A.H. et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994;330:1253–9.
- 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):S11–4.
- Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A. et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: The results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332:901–6.
- Bonadonna G., Moliterni A., Zambetti M. et al. 30 years' follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: Cohort study. *BMJ* 2005;330:217–22.
- Budman D.R., Berry D.A., Cirincione C.T. et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1205–11.
- Mayers C., Panzarella T., Tannock I.F. Analysis of the prognostic effects of inclusion in a clinical trial and of myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 2001;91:2246–57.
- Bretzel R.L., Cameron R., Gustas M. et al. Dose intensity in early-stage breast cancer: a community practice experience. *J Oncol Pract* 2009;5(6):287–90.
- Crivellari D., Bonetti M., Castiglione-Gertsch M. et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and

- tamoxifen for elderly patients with breast cancer: The International Breast Cancer Study Group trial VII. *J Clin Oncol* 2000;18:1412–22.
20. Dees E.C., O'Reilly S., Goodman S.N. et al. A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer Invest* 2000;18:521–9.
21. Extermann M., Balducci L., Lyman G.H. What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients? *J Clin Oncol* 2000;18:1709–17.
22. Balducci L., Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Williston Park)* 2000;14(11A):221–7.
23. Morrison V.A., Picozzi V., Scott S. et al. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalization for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial chop chemotherapy: a risk factor analysis. *Clin Lymphoma* 2001;2:47–56.
24. Epelbaum R., Faraggi D., Ben-Arie Y. et al. Survival of diffuse large cell lymphoma. *Cancer* 1990;66:1124–9.
25. Pettengell R., Bosly A., Bron D. Association of reduced dose intensity and survival in lymphoma patients receiving CHOP 21 chemotherapy. *Haematologica* 2006;91(Suppl 1):69; abstr. 185.
26. Crawford J., Ozer H., Stoller R. et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164–70.
27. Trillet-Lenoir V., Green J., Manegold C. et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993;29A(3):319–24.
28. Gisselbrecht C., Haioun C., Lepage E. et al. Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Leuk Lymphoma* 1997;25(3–4):289–300.
29. NCCN version 2.2015. <http://www.nccn.org/>.
30. Roskos L.K., Yang B., Schwab G. et al. A cytokinetic model of r-metHuGCSF-SD/01(SD/01) mediated granulopoiesis and the “self-regulation” of SD/01 elimination in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Blood* 1998;92(Suppl 1):507a(abstr.).
31. Green M.D., Koelbl H., Baselga 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.
32. Vose J.M., Crum M., Lazarus H. et al. Single dose pegfilgrastim (SD/01) is as effective as daily filgrastim following ESHAP chemotherapy for subjects with non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease: results of a randomized, open label study. *Blood* 2001;98:799a(abstr. 3322).
33. von Minckwitz G., Kümmel S., du Bois A. et al. Pegfilgrastim ± ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol* 2008;19(2):292–8.
34. Almenar D., Mayans J., Juan O. et al. Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain – results of the LEARN Study. *Eur J Cancer Care* 2009;18(3):280–6.
35. Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J. et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor in febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:3158–67.
36. Lyman G., Dale D., Wolff D.A. et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol* 2010;28:2914–24.
37. Intratumornchai T., Sutheesophon J., Sutcharitchan P. et al. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2000;37:351–36.
38. Silber J.H., Fridman M., Shpilsky A. et al. Modeling the cost-effectiveness of granulocyte colony-stimulating factor use in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2435–44.
39. EMEA. Guideline on similar biological medicinal products, 2005.
40. Buchner A., Elsasser R., Bias P. et al. A randomized, double-blind, active control, multicenter, dose-finding study of lipegfilgrastim (XM22) in breast cancer patients receiving myelosuppressive therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148(1):107–16.
41. 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;13:386.