

ПЭГФИЛГРАСТИМ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПОСТЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

А.А. Феденко¹, Д.Л. Строяковский²

¹ Российский онкологический научный центр им Н.Н. Бохина РАМН, г. Москва

² 62-я городская клиническая больница, г. Москва

Ключевые слова: солидные опухоли, саркомы, нейтропения, фебрильная нейтропения, пэгфилграстим

Нейтропения является одним из самых частых осложнений цитостатической терапии. Для снижения риска развития нейтропенических осложнений почти два десятилетия используются миелоидные факторы роста. Современные рекомендации предполагают рутинное использование факторов роста при риске развития фебрильной нейтропии более 20%. Миелоидные факторы роста сокращают продолжительность нейтропии и позволяют проводить дозо-интенсивные и уплотненные режимы в полном объеме. Пэгфилграстим – пэгилированный рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) пролонгированного действия. В каждом цикле химиотерапии препарат вводится только один раз. Данные ряда исследований свидетельствуют, что пэгфилграстим не уступает филграстиму в профилактике нейтропии, но эффективнее снижает частоту фебрильной нейтропии. В обзоре рассматриваются нейтропения и ее осложнения, фармакологические свойства и опыт клинического применения пэгфилграстима.

Нейтропения

Нейтропения является одним из самых частых осложнений цитостатической терапии. Цитостатическая нейтропения создает риск инфекции, затрудняет проведение химиотерапии в полных дозах и влияет на качество жизни пациента.

Интересно, что тяжесть цитостатической нейтропии в какой-то степени говорит об эффективности и может быть суррогатным маркером чувствительности к цитостатикам. Исследователи из Италии проанализировали выживаемость 1265 больных с немелкоклеточным раком легкого, получавших разные режимы химиотерапии, и установили, что продолжительность жизни больных, у которых развивалась тяжелая или умеренная нейтропения, была больше [1]. По мнению авторов, отсутствие нейтропии говорит о том, что пациент получает цитостатики в неадекватных дозах. Сходная закономерность отмечена у больных раком молочной железы [2]. Безусловно, это верно не для всех опухолей, и чем более таргетным и специфичным для опухолевых клеток будет лечение, тем менее будет прослеживаться такая закономерность. Но сегодня нейтропения является одним из ключевых факто-

ров, ограничивающих проведение дозо-интенсивных и уплотненных режимов.

Риск инфекций, связанных с нейтропенией, зависит от трех основных факторов: абсолютного числа нейтрофилов, длительности нейтропии и нейтрофильного резерва в костном мозге. Зависимость между глубиной и длительностью нейтропии и частотой инфекций была установлена еще в 1966 г. Gerald Body et al. [3] у больных с острыми лейкозами. При снижении уровня нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ зависимость между частотой инфекций и уровнем нейтрофилов почти прямая. При глубокой нейтропии длительностью более 2 нед инфекции развиваются у 80% больных. Неспособность костного мозга ответить выбросом нейтрофилов в ответ на инфекцию или любой стресс также увеличивает вероятность развития и тяжесть инфекционных осложнений.

В обычной практике нейтропению диагностируют при снижении числа нейтрофилов ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$. Национальный Институт Рака (США) определяет тяжелую нейтропению как снижение абсолютного числа нейтрофилов до $1 \times 10^9/\text{л}$ и менее, а угрожающую жизни нейтропению – как снижение нейтрофилов до $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и менее. Агранулоцитоз констатируют при уровне нейтрофилов менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$ [4].

Фебрильная нейтропения (нейтропеническая лихорадка) определяется как однократное повышение температуры до $38,3^\circ\text{C}$ (101°F) и выше или по-

Адрес для корреспонденции

Феденко Александр Александрович
E-mail: fedenko@eesg.ru

вышение температуры до 38,0 °C (100,4 °F) в течение часа или дважды с сутки при уровне нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или больше, но прогнозируемом в течение 48 ч снижении нейтрофилов до этого уровня [5].

В большинстве случаев пик снижения лейкоцитов приходится на 5–14-й день после назначения химиотерапевтических препаратов. Восстановление костного мозга обычно происходит к 7–21-м суткам от начала химиотерапии, но может занимать до 4–5 нед. Главным фактором, определяющим тяжесть нейтропении и вероятность развития фебрильной нейтропении, является химиотерапевтический режим (дозы и сроки введения препаратов). Кроме того, имеют значение клеточность костного мозга и костно-мозговой нейтрофильный резерв, нутритивный статус и способность метаболизировать и экскретировать химиотерапевтические препараты [6].

Примерно 50% больных получают менее 85% запланированной химиотерапии, и во многих случаях редукция доз связана с развитием нейтропении или фебрильной нейтропении [6, 7]. По данным Paridaens et al., нейтропенические осложнения приводят к удлинению интервалов лечения у 40% больных раком молочной железы и к редукции доз химиопрепаратов у 25% этой группы больных [8]. В реальной клинической практике эти цифры еще выше. К числу факторов, которые снижают возможности проведения химиотерапии и ассоциируются с высоким риском нейтропении, относятся пожилой возраст, стадия, режим химиотерапии, ранее проводившееся лечение, поражение костного мозга и наличие многочисленных сопутствующих заболеваний [9, 10].

Снижение доз химиопрепаратов и дозовой интенсивности может влиять на результаты лечения [11, 12]. Эта зависимость особенно выражена у больных с агрессивными лимфомами, где основной прогресс лечения связан с сокращением междурасовых промежутков и появлением моноклональных антител [13]. Недавние исследования показали, что как дозы химиопрепаратов, так и интенсивность могут оказывать существенное влияние на исход лечения у пациентов с первичным раком молочной железы [8]. Лучшая выживаемость наблюдается у пациентов, которые получают стандартные дозы химиопрепаратов, по сравнению с пациентами, у которых во время лечения увеличиваются интервалы и снижаются дозы.

Созревание нейтрофилов и роль факторов роста

Созревание нейтрофилов начинается в костном мозге со стадии миелобласта и занимает 10–14 дней, а в условиях инфекции может ускоряться до 5 дней. Зрелые нейтрофильные гранулоциты остаются в кровотоке 6–12 ч. В отсутствие инфекции большая часть нейтрофилов подвергается апоптозу в крови

и захватывается макрофагами селезенки. Некоторая часть нейтрофилов мигрирует в слизистую желудочно-кишечного тракта, где они живут от 1 до 3 дней, выполняя барьерную функцию. Поэтому при тяжелой нейтропении именно желудочно-кишечный тракт становится местом инвазивной бактериальной инфекции. В условиях инфекции нейтрофильные гранулоциты активируются и мигрируют в очаг инфекции [14].

Созревание нейтрофилов регулируется преимущественно гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF). G-CSF продуцируется стромальными клетками, эндотелиальными клетками, фибробластами и моноцитами, которые, в свою очередь, индуцируются цитокинами TNF- α и IL-1. G-CSF связывается с единственным высокоаффинным рецептором, молекулой CD114. Этот рецептор экспрессируется на клетках-предшественниках миелопоэза и на всех клетках нейтрофильного ряда, начиная с самых ранних этапов их созревания. Однако максимальной плотности его экспрессия достигает на зрелых сегментоядерных нейтрофилах. Существует конститутивная и индуцированная продукция G-CSF. Вне инфекции у здоровых лиц концентрация G-CSF в крови составляет $25 \pm 19,7$ пг/мл. В условиях инфекции (индуцированная продукция) она возрастает в 30 раз, в условиях септического шока может возрастать в 10 000 раз [15]. После связывания с рецептором G-CSF интернализируется. Часть G-CSF выводится почками, часть связывается и поглощается нейтрофилами. Эта особенность очень важна, поскольку именно она определяет фармакокинетические свойства препарата пэгфилграстим.

G-CSF стимулирует деление гемопоэтических стволовых клеток и комитирование их в клетки нейтрофильного ряда, вызывает мобилизацию стволовых клеток и выход их в кровяное русло, сокращает время созревания нейтрофилов и стимулирует их выход в кровь, защищает нейтрофилы от апоптоза и усиливает их функцию (хемотаксис, фагоцитоз, микробицидную активность).

Фармакологические свойства факторов роста

Для борьбы с нейтропеническими осложнениями применяются 2 класса препаратов: гранулоцитарные (филграстим, ленограстим, пэгфилграстим) и гранулоцитарно-макрофагальные ростовые факторы (молграмостим).

К гранулоцитарным факторам роста относится филграстим, ленограстим и пэгфилграстим. Филграстим продуцируется с помощью рекомбинантной ДНК-технологии в *Escherichia coli* и отличается от эндогенного G-CSF тем, что к его N-концу добавлен метионин. Ленограстим — гликозилированный аналог филграстима. Гликозилирование делает препарат более стабильным, но не меняет его фар-

макокинетических свойств. Пэгфилграстим также продуцируется методом рекомбинантной ДНК-технологии с использованием *Escherichia coli*. Однако в молекуле пэгфилграстима к N-терминальному метионину добавлена молекула полиэтиленгликоля. Молекулярный вес филграстима примерно 19 килодальтон; молекулярный вес пэгфилграстима составляет приблизительно 39 килодальтон [16].

Пэгилирование в общем виде применяется для изменения фармакокинетических свойств препаратов. Прикрепление химически инертных полимеров полиэтиленгликоля к молекулам лекарственного вещества увеличивает размер и молекулярный вес, делает препарат более водорастворимым, замедляет выведение его почками, изменяет объем распределения, изменяет аффинность связывания с рецепторами на клетках-мишенях, снижает токсичность и иммуногенность [17–19].

Случай с пэгфилграстимом особый, поскольку выведение G-CSF осуществляется не только почками. Существует еще и нейтрофил-опосредованный клиренс препарата, о чем шла речь в разделе, посвященном нейтропении. Благодаря большому молекулярному весу пэгфилграстим циркулирует в крови значительно дольше. При этом его концентрация остается высокой до тех пор, пока число нейтрофилов снижено, что обеспечивает постоянную стимуляцию гранулоцитопоэза. С увеличением абсолютного количества нейтрофилов его концентрация плавно снижается за счет связывания с CD114 на поверхности нейтрофилов и интернализации. Таким образом, большим преимуществом препарата является саморегулирующийся клиренс: чем ниже уровень нейтрофилов, тем дольше сохраняется в крови рабочая концентрация G-CSF [16].

Филграстим, который преимущественно выводится почками, имеет продолжительность полувыведения примерно 3,5 ч и должен вводиться ежедневно. Период полувыведения пэгфилграстима составляет 15–80 ч. Поэтому в каждом цикле химиотерапии пэгфилграстим вводится только 1 раз.

Клиническое применение пэгфилграстима

Во многих исследованиях было установлено, что риск осложнений, связанных с цитостатической нейтропенией, может снижаться при использовании миелоидных ростовых факторов. Они позволяют проводить дозо-интенсивные режимы химиотерапии и обеспечивать проведение обычных химиотерапевтических режимов в полных дозах и с соблюдением всех сроков. В данном обзоре рассмотрен вопрос использования сравнительно нового препарата пэгфилграстима.

Рак молочной железы

При адъювантной терапии рака молочной железы соблюдение сроков введения и доз препаратов

принципиально, поскольку от этого непосредственно зависит эффективность [20, 21, 22]. Частота фебрильной нейтропении особенно высока при использовании схем с антрациклинами и таксанами [23]. Поэтому выяснению роли ростовых факторов у больных раком молочной железы посвящено немало исследований.

Эффективность пэгфилграстима сравнивалась с плацебо в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены 928 женщин с раком молочной железы. Пациентки получали доцетаксел в дозе 100 мг/м² каждые 3 нед. Одно введение пэгфилграстима в дозе 6 мг на цикл привело к радикальному снижению частоты фебрильной нейтропении с 17% в исследуемой группе до 1% в группе плацебо ($p < 0,001$) [24]. Также значительно снизилась частота госпитализаций по поводу фебрильной нейтропении (с 14 до 1%, $p < 0,001$) и частота назначения антибиотиков (с 10 до 2%, $p < 0,001$).

Однако наибольший интерес представляют сравнительные исследования пэгфилграстима и филграстима, поскольку эффективность последнего хорошо изучена. Эффективность пэгфилграстима и филграстима сравнивалась в двух больших рандомизированных исследованиях III фазы у женщин, больных раком молочной железы, которые получали доксорубицин в дозе 60 мг/м² и доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед до 4 циклов [25–27]. Дизайны этих двух исследований похожи. Пациентки рандомизировались на две группы. Первая получала пэгфилграстим в однократной фиксированной дозе, а затем ежедневно введения плацебо. Вторая группа получала филграстим в дозе 5 мкг/кг/сут. Инъекции плацебо или филграстима продолжались 14 дней либо до повышения уровня нейтрофилов более 10 тыс/мкл. Различалась только дозировка пэгфилграстима. В первом исследовании он вводился в дозе 100 мкг/кг [25, 26], во втором исследовании использовалась фиксированная доза — 6 мг [27].

Исследование Holmes et al. состоит из двух частей [25, 26]. В первой части авторами подобрана оптимальная разовая доза пэгфилграстима. Препарат вводился в дозах 30, 60 или 100 мкг/кг каждый цикл. Тяжелая нейтропения длительностью от 3 до 5 дней после 1-го цикла развилась у 63% женщин, получавших пэгфилграстим в дозе 30 мкг/кг/цикл, у 34% — в дозе 60 мкг/кг/цикл и у 11% — в дозе 100 мкг/кг/цикл. У пациенток, получавших филграстим, частота тяжелой нейтропении длительностью 3–5 дней составила 12%. Таким образом, была установлена оптимальная разовая доза пэгфилграстима — 100 мкг/кг. Во второй части исследования пэгфилграстим вводился в этой дозе. Авторы включили в исследование 310 больных раком молочной железы (стадии II–IV). Частота нейтропении <500 клеток/мкл после первого цикла была примерно одинаковой в

группах филграстима и пэгфилграстима (79 и 77%). Не отличалась и длительность нейтропении после 1-го цикла (1,76 дня в группе филграстима и 1,73 дня в группе пэгфилграстима). Различия появлялись на последующих циклах. Средняя продолжительность тяжелой нейтропении после 2-, 3- и 4-го циклов составила 0,7, 0,6 и 0,9 дня у пациенток, получавших пэгфилграстим, и 1,1, 1,2 и 1,3 дня у больных, получавших филграстим ($p=0,001$ для циклов 2 и 3; $p=0,019$ для цикла 4 соответственно). Фебрильная нейтропения после 1-го цикла наблюдалась у 12% женщин, получавших филграстим, и 7% женщин, получавших пэгфилграстим. На последующих циклах различия еще возросли: 18% в группе филграстима и 9% в группе пэгфилграстима ($p=0,029$). Следует отметить, что средняя продолжительность назначения филграстима, при использованных авторами критериях, составила 11 дней.

В исследовании Green et al. 157 больных раком молочной железы, получающие химиотерапию были рандомизированы или на терапию пэгфилграстимом в дозе 6 мг + плацебо, или филграстимом в дозе 5 мкг на килограмм в сутки [27]. Как и в исследовании Holmes et al., продолжительность тяжелой нейтропении после первого цикла была одинаковой (1,8 дня в группе пэгфилграстима и 1,6 дня в группе филграстима). Частота тяжелой нейтропении на первом цикле составила 84% у больных, получавших пэгфилграстим, и 83% у больных, получавших филграстим. Частота применения внутривенных антибиотиков и госпитализаций была ниже в группе пэгфилграстима, чем в группе филграстима. Сходным образом общая частота фебрильной нейтропении была 13% в группе пэгфилграстима и 20% в группе филграстима.

Совокупный анализ исследований Holmes et al. и Green et al. показал, что назначение пэгфилграстима позволило на 71% снизить частоту фебрильной нейтропении по сравнению с филграстимом [28].

Von Minckwitz et al. опубликовали результаты сравнительного исследования пэгфилграстима и филграстима, в которое была включена 1121 больная раком молочной железы [29]. Химиотерапевтический режим включал доцетаксел, доксорубицин и циклофосфан. В исследовании показано снижение частоты фебрильной нейтропении в группе больных, получавших пэгфилграстим (63,5 против 82,9% в группе филграстима соответственно, $p>0,001$) [15]. В исследовании также показано, что добавление с профилактической целью ципрофлоксацина как к филграстиму, так и к пэгфилграстиму может дополнительно снижать частоту бактериальных инфекций.

Таким образом, пэгфилграстим по меньшей мере так же эффективен, как и филграстим, у больных раком молочной железы. Данные приведенных исследований свидетельствуют, что пэгфилграстим

позволяет добиться лучшего контроля нейтропении и достоверно снижает частоту фебрильной нейтропении. Можно предполагать, что в повседневной клинической практике эти различия будут еще более существенны, поскольку вопросы организации медицинской помощи и человеческий фактор при лечении пэгфилграстимом сводятся к минимуму.

Саркомы

В лечении сарком в качестве пред- и послеоперационной химиотерапии, а также 1- и 2-й линии лечения диссеминированных больных используются миелосупрессивные дозо-интенсивные и уплотненные режимы. Поэтому применение факторов роста наиболее оправданно. Опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного открытого исследования по сравнению пэгфилграстима и филграстима у детей с саркомами, получавшими режим VDC/IE (винкристин, доксорубицин, циклофосфан/ифосфамид, этопозид) [35]. В исследование включены 44 пациента. Рандомизация осуществлялась в соотношении 6:1. 38 детей получали пэгфилграстим в дозе 100 мкг/кг однократно, 6 получали ежедневные введения филграстима в дозе 5 мкг/кг. Различий между филграстимом и пэгфилграстимом по частоте нейтропении 4-й степени, времени восстановления нейтрофилов, частоте фебрильной нейтропении не было. В лечении сарком костей и мягких тканей используемые режимы химиотерапии вызывают нейтропению III–IV степени в более чем 40% случаев и КСФ поддержка используется рутинно у всех пациентов. И по результатам последних исследований появление факторов роста и их использование в рутинной практике лечения сарком мягких тканей позволило практически удвоить показатели непосредственной эффективности химиотерапии в связи с использованием высоких доз химиопрепаратов, что крайне важно в лечении первичных местнораспространенных сарком мягких тканей и непосредственно связано с увеличением количества органосохранных оперативных вмешательств.

Применение пэгфилграстима в клинической практике

Более удобный режим применения пэгфилграстима, одна инъекция на курс, ассоциируется с большей исполнимостью химиотерапевтических режимов и, возможно, улучшает эффективность лечения в реальной клинической практике. По результатам недавно проведенного наблюдательного исследования в США [36], из 1704 пациентов, которые получали пэгфилграстим, частота нейтропении и связанных с ней осложнений была значительно реже, чем у 713 пациентов, которые получали филграстим. Частота фебрильной нейтропении составила 6,3% в группе пэгфилграстима и 10,7% в группе

филграстима ($p < 0,001$), антибиотики использовались в 24,5% случаев в группе пэгфилграстима и в 32,4% в группе филграстима ($p < 0,001$). Частота госпитализации по поводу фебрильной нейтропении составила 3,6% в группе пэгфилграстима и 6,6% в группе филграстима ($p < 0,005$).

Однократное введение пэгфилграстима эквивалентно 10 инъекциям филграстима. Можно ли использовать более короткие курсы филграстима для профилактики нейтропенических осложнений? Этот вопрос изучали Kloess et al. [37]. Они сравнили выборки пациентов из двух исследований немецкой группы по изучению лимфом — NHL-B2 и RICOVER-60. В обеих группах пациенты получали режим СНОР-14. В первом исследовании филграстим вводился 10 дней (с 4-го по 13-й день), во втором 7 дней (с 6-го по 12-й). Скорость восстановления нейтрофилов была ниже у больных, получивших 7 инъекций. Оба режима позволяли соблюдать двухнедельный интервал. Однако частота тяжелых инфекций увеличилась с 2,4 до 5,2%. Иными словами, сокращение числа введений филграстима на 3 дня удваивает частоту тяжелых инфекций. По заключению авторов, безопасное проведение уплотненного режима СНОР-14 возможно при назначении филграстима в течение 10 дней. В исследование Weycker et al. были включены 598 пациентов с неходжкинскими лимфомами, раком, раком молочной железы или раком легкого. Сокращение числа введений филграстима сопровождалось увеличением частоты госпитализаций [38].

Показания к назначению факторов роста

Факторы роста могут назначаться для первичной, вторичной профилактики, а также для лечения фебрильной нейтропении.

Первичная профилактика фебрильной нейтропении

При первичной профилактике факторы роста назначаются сразу после первого цикла химиотерапии. Оптимальный подход состоит в идентификации больных, у которых фебрильная нейтропения разовьется с большей вероятностью. Факторы риска многочисленны и существенно отличаются в рекомендациях ASCO, EORTC, NCCN и ESMO [39–42]. Несмотря на усилия по изучению этой области, надежного способа оценки риска до сих пор нет. Поэтому современные рекомендации построены не на оценке индивидуального риска, а на суммарном риске развития фебрильной нейтропении при использовании данного режима химиотерапии. ASCO публикует и регулярно обновляет рекомендации по использованию факторов роста с 1994 г. Первые версии рекомендаций ASCO [43–45] основывались на результатах трех больших рандомизированных исследований. Два из них [30, 31] были проведены

у больных с солидными опухолями. В этих исследованиях частота фебрильной нейтропении в контрольных группах была выше 40%, а первичная профилактика G-CSF снижала частоту в два раза. На основании этих данных ASCO рекомендовало проводить первичную профилактику факторами роста, если данный режим вызывает фебрильную нейтропению у 40% больных и более. Клинических испытаний, оценивающих сопроводительную терапию ростовыми факторами в сочетании с менее миелосупрессивными режимами химиотерапии, не проводилось. Таким образом, роль факторов роста не была определена у большей части пациентов с онкологическими заболеваниями, поскольку очень мало применяемых в онкологии химиотерапевтических режимов вызывают фебрильную нейтропению в 40% случаев и более.

Последняя версия рекомендаций основывается на результатах исследований факторов роста в сочетании с менее миелосупрессивными режимами химиотерапии [24, 32]. В этих клинических испытаниях частота фебрильной нейтропении в контрольной группе составляла 17–23%. Факторы роста, в частности пэгфилграстим, снижали частоту до 1%. Эти данные поддерживают профилактическое применение факторов роста при риске развития фебрильной нейтропении более 20%. Поэтому в последней версии рекомендаций используется именно эта граница.

Интерпретация фармакоэкономических исследований трудна, поскольку оценка цены-эффективности зависит от системы здравоохранения в конкретной стране. В 1998 г. Lyman et al. [46] подсчитали стоимость госпитализаций и показали, что при 40% риска нейтропенических осложнений дешевле оплачивать первичную профилактику, нежели лечение осложнений. Однако эта рекомендация основывалась только на расходах в стационаре. Позже, те же авторы провели другое исследование, в котором учитывались все расходы, в т. ч. связанные с утратой трудоспособности и другие непрямые расходы. Результаты этого исследования показали, что назначение факторов роста экономически целесообразно при ожидаемой частоте фебрильной нейтропении в 18% [47, 48]. Сходным образом Calhoun et al. [49] с учетом не только стационарных, но всех расходов показали, что вероятность фебрильной нейтропении, при которой расходы на профилактическое назначение факторов роста оправданны, составляет 20%.

Важно, что решение о профилактическом назначении факторов роста должно учитывать цель лечения (излечение/достижение долгосрочной ремиссии/адьювантная терапия, продление жизни/качество жизни, контроль симптомов/паллиативная цель). Факторы роста необходимы, если соблюдение доз и сроков химиотерапии определяет вероятность

излечения или достижения долгосрочной ремиссии. Если цель лечения паллиативная, то может быть предпочтительней выбор менее миелосупрессивной терапии или редукция доз.

На схеме показан адаптированный алгоритм назначения факторов роста на основании рекомендаций ASCO, NCCN и EORTC.

Вторичная профилактика

Вторичная профилактика проводится пациентам, у которых соблюдение сроков и доз введения невозможно из-за нейтропении и ее осложнений. Вторичная профилактика особенно важна в ситуациях, когда невыполнение протокола ухудшает результаты лечения. Проспективных исследований на эту тему нет.

Лечение нейтропении

Назначение ростовых факторов при афебрильной нейтропении не показано. Результаты исследований факторов роста для лечения фебрильной нейтропении различны. В соответствии с рекомендациями ASCO

назначение данной группы препаратов следует рассматривать у больных с высоким риском инфекционных осложнений и наличием отягчающих факторов, в т. ч. ожидаемая длительная нейтропения (более 10 дней), глубокая нейтропения ($<0,1 \times 10^9/\text{л}$), возраст более 65 лет, неконтролируемый рост опухоли, пневмония, гипотензия, полиорганная недостаточность, инвазивные грибковые инфекции, развитие фебрильной нейтропении в стационаре [39].

Заключение

Назначение факторов роста пациентам, получающим миелосупрессивную химиотерапию, снижает продолжительность тяжелой нейтропении, частоту фебрильной нейтропении и обеспечивает проведение химиотерапии в запланированных дозах и сроках. Эффективность одного введения пэгфилграстима в профилактике нейтропении и ее осложнений по меньшей мере сопоставима или превосходит 7–10 инъекций филграстима. Благодаря саморегулирующемуся клиренсу действие пэгфилграстима более физиологично. Одна инъекция предпочтительна



Схема. Адаптированный алгоритм назначения факторов роста на основании рекомендаций ASCO, NCCN и EORTC

не только из соображений удобства и возможности безопасной выписки пациента в межкурсовом интервале. Этот формат обеспечивает оптимальную потребность в факторе роста и точность в соблюдении химиотерапевтического протокола.

ЛИТЕРАТУРА

- Di Maio M., Gridelli C., Gallo C. et al. Chemotherapy induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non-small-cell lung cancer. A pooled analysis of three randomized trials. *Lancet Oncol.* 2005, v. 6, p. 669-677.
- Bergh J. Adjuvant chemotherapy for breast cancer — «one fits all»? *Breast.* 2005, v. 14, p. 564-569.
- Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S., Freireich E.J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.* 1966, v. 64, p. 328-340.
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events, v. 3.0. Available at: <http://www.cstep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>. Accessed March 13. 2006.
- Hughes et al. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin. Inf. Dis.* 2002, v. 34, p. 730-751.
- 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, v. 21, p. 4524-4531.
- Lyman G.H., Dale D.C., Friedberg J. et al. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. A nationwide survey. *J. Clin. Oncol.* 2004, v. 22, p. 4302-4311.
- Paridaens R., Lyman G.H., Leonard R. et al. Delivering optimal adjuvant chemotherapy in primary breast cancer. The role of rHuG-CSE *Eur. J. Cancer.* 2003, v. 1, suppl 9.
- Lyman G.H., Lyman C.H., Agboola O. et al. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *The Oncologist.* 2005, v. 10, p. 427-437.
- National Comprehensive Cancer Network. 2005. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Fever and neutropenia. Version 1. 2005.
- 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, v. 332, p. 901-906.
- 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. The Cancer and Leukemia Group B. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998, v. 90, p. 1205-1211.
- Zwick C., Gleissner B., Pfreundschuh M. Aspect of chemotherapy schedules in young and elderly patients with aggressive lymphoma. *Clinical Lymphoma and Myeloma.* 2007, v. 8, suppl. 2, p. 43-49.
- Hsieh M., Malech H. Neutrophil disorders and neutropenias. В книге *The Bethesda Handbook of Clinical Hematology.* Lippincott Williams & Wilkins, a Wolter Kluwer Business. 2010.
- Hubel K., Dale D.C., Liles W.C. Therapeutic use of cytokines to modulate phagocyte function for the treatment of infectious diseases: current status of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, macrophage colony-stimulating factor, and interferon-gamma. *J. Infect. Dis.* 2002, v. 185, p. 1490-1501.
- Piedmonte D., Treuheit M. Formulation of Neulasta (pegfilgrastim). *Advanced Drug Delivery Reviews* 60. 2008, p. 50-58.
- Abuchowski A., van Es T., Palczuk N.C., Davis F.F. Alteration of immunological properties of bovine serum albumin by covalent attachment of polyethylene glycol. *J. Biol. Chem.* 1977, v. 252, p. 3578-3581.
- Hamidi M., Azadi A., Rafiei P. Pharmacokinetic consequences of PEGylation. *Drug Deliv.* 2006, v. 13, p. 399-409.
- Greenwald R.B. PEG drugs: an overview. *J. Control Release* 74 (2001) p. 159-171.
- 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, v. 332, p. 901-906.
- 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, v. 330, p. 1253-1259.
- 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. The Cancer and Leukemia Group B. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998, v. 90, p. 1205-1211.
- Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005, v. 352, p. 2302-2313.
- Vogel C.L., Wojtukiewicz M.Z., Carroll R.R. et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2005, v. 23, p. 1178-1184.
- Holmes F.A. et al. A single dose of pegylated filgrastim (SD/01) is as effective as daily filgrastim for hematologic support of chemotherapy in breast cancer patients: Results of a randomized, double-blind, phase 3 trial [abstract]. *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting.* 2001, p. 27.
- Holmes F.A., O'Shaughnessy J.A., Vukelja S. et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002, v. 20, p. 727-731.
- Green M. et al. A randomized, double-blind, phase 3 study evaluating fixed-dose, once-per-cycle pegylated filgrastim (SD/01) vs daily filgrastim to support chemotherapy for breast cancer [abstract]. *American Society of Clinical Oncology Annual Meeting.* 2001, p. 90.
- Siena S., Piccart M., Holmes F.A. et al. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer. *Oncol. Rep.* 2003, v. 10, p. 715-724.
- Von Minckwitz G., Blohmer J.U., Lohr A. et al. Primary prophylaxis with 3 weekly pegfilgrastim and ciprofloxacin effectively prevent (febrile) neutropenia and infection during neoadjuvant chemotherapy with docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide in breast cancer patients. *J. Support Oncol.* 2005, v. 3, suppl 2, p. 28-29.
- 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, v. 325, p. 164-170.
- Trillet-Lenoir V., Green J., Manegold C., von Pawel J. et al. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur. J. Cancer.* 1993, v. 29A, p. 319-24.
- 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

НЕУЛАСТИМ: МАКСИМАЛЬНАЯ ЗАЩИТА ОДНОЙ ИНЪЕКЦИЕЙ

- В 2 раза эффективнее других Г-КСФ блокирует фебрильную нейтропению¹
- В 2 раза эффективнее других Г-КСФ снижает раннюю смертность и смертность от инфекционных осложнений²

1. G. von Minckwitz et al, Eur J of Cancer, 45, 2009.

2. N.M. Kuderer et al. J of Clinical Oncology, 2007



Неуластим
(пэгфилграстим)

МАКСИМАЛЬНАЯ ЗАЩИТА
ОДНОЙ ИНЪЕКЦИЕЙ

ЗАО «РОШ МОСКВА», Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва, Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99, факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



- in small-cell lung cancer: a Dutch randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2005, v. 23, p. 7974-7984.
33. Pirker R., Ulsperger E., Aigner K. et al. A phase II study of pegfilgrastim to support ACE 14 chemotherapy for the treatment of subjects with small cell lung cancer. *J. Support Oncol.* 2005, v. 3, suppl 1, p. 44-45.
 34. Riedel R., Garst J., Dunphy F. et al. Pegfilgrastim supports dose-dense carboplatin/vinorelbine in the treatment of thoracic malignancies. *J. Support Oncol.* 2004, v. 2, suppl 2, p. 58-59.
 35. Spunt S., Irving H., Frost J. et al. Phase II, Randomized, Open-Label Study of Pegfilgrastim-Supported VDC/IE Chemotherapy in Pediatric Sarcoma Patients. *Journal of Clinical Oncology.* 2010, v. 28, No 8 (March 10), p. 1329-1336.
 36. Campos L.T., Folbe M., Charu V. et al. Frequency of neutropenia-related events during chemotherapy and the use of pegfilgrastim and filgrastim in community practice. Results of the ACCEPT study. *J. Support Oncol.* 2005, v. 3, suppl 2, p. 44-45.
 37. Kloess M., Zeynalova S., Truemper L. et al. Effects of G-CSF schedule on leukocyte recovery and infection rate in the CHOP-14 regimen for elderly patients with aggressive lymphoma. Poster presented at the 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 31 – June 3, 2003; Chicago, Ill. Abstract 2402.
 38. Weycker D., Hackett J., Edelsberg J.S. et al. Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? *Ann Pharmacother.* 2006, v. 40, p. 402-407.
 39. 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, v. 24, p. 3187-3205.
 40. 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 tumours. *Eur. J. Cancer.* 2006, v. 42, p. 2433-2453.
 41. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid Growth Factors. V. 1. 2006. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloid_growth.pdf.
 42. Greil R., Jost L.M. ESMO recommendations for the application of hematopoietic growth factors. *Ann. Oncol.* 2005, v. 16, suppl 1, p. 80-82.
 43. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J. Clin. Oncol.* 1994, v. 12, p. 2471-508.
 44. American Society of Clinical Oncology. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J. Clin. Oncol.* 1996, v. 14, p. 1957-1960.
 45. Ozer H., Armitage J.O., Bennett C.L. et al. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J. Clin. Oncol.* 2000, v. 18, p. 3558-3585.
 46. Lyman G.H., Kuderer N., Greene J., Balducci L. The economics of febrile neutropenia: implications for the use of colony-stimulating factors. *Eur. J. Cancer.* 1998, Nov., v. 34 (12), p. 1857-1864.
 47. Lyman G.H. Balancing the benefits and costs of colony-stimulating factors: a current perspective. *Semin Oncol.* 2003, v. 30, 4 suppl 13, p. 10-17.
 48. Lyman G.H., Kuderer N.M. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2004, v. 50, p. 129-146.
 49. Calhoun E.A., Schumock G.T., McKoy J.M. et al. Granulocyte colony-stimulating factor for chemotherapy-induced neutropenia in patients with small cell lung cancer: the 40% rule revisited. *Pharmacoeconomics.* 2005, v. 23, p. 767-775.

Статья поступила 26.08.2009 г., принята к печати 02.10.2009 г.
Рекомендована к публикации В.В. Тепляковым

PEGFILGRASTIM IN THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF POSTCYTOSTATIC NEUTROPENIA

Fedenko A.A.¹, Stroyakovsky D.L.²

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

² 62 Oncology County Hospital, Moscow, Russia

Key words: solid tumors, sarcomas, neutropenia, febrile neutropenia, pegfilgrastim

Neutropenia is one of the most often life-threatening adverse events after cytotoxic chemotherapy. During the past two decades myeloid growth factors are used for the reducing the risk of neutropenia. Current recommendations allow routine usage of growth factors when the risk of neutropenia is more than 20%. Myeloid growth factors reduce neutropenia duration and make the possibility to give dose-dense and dose-intensive regimens in a preplanned schedule. Pegfilgrastim is a pegylated recombinant granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) with a prolonged mechanism of action. Clinical trials data showed that pegfilgrastim is more effective in decreasing of febrile neutropenia comparing to filgrastim. This article reviews neutropenia and its complications and pegfilgrastim clinical experience.