

Применение препарата эмпэгфилграстим для первичной профилактики фебрильной нейтропении у пациентов, получающих миелосупрессивную терапию. Опыт Архангельского клинического онкологического диспансера

Я.С. Чапко, Д.М. Дубовиченко, А.А. Ружникова, Ю.А. Морозова, А.Ю. Мотков, О.И. Поздеева, Д.В. Богданов

ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер»; Россия, 163045 Архангельск, пр-кт Обводный канал, 145, корп. 1

Контакты: Яна Станиславовна Чапко yanachapko@gmail.com

Введение. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) используются в онкологической практике для профилактики фебрильной нейтропении, вызванной цитотоксической химиотерапией. Несмотря на доказанную безопасность применения Г-КСФ в рамках рандомизированных клинических исследований и в условиях реальной клинической практики, у клиницистов возникают вопросы относительно переносимости данной группы препаратов. **Цель исследования** – продемонстрировать профиль безопасности пролонгированного Г-КСФ российского производства, который применялся для профилактики фебрильной нейтропении и сохранения дозоинтенсивности лекарственной терапии у пациентов с различными солидными опухолями, получавшими химиотерапию в Архангельском клиническом онкологическом диспансере.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены пациенты с подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования, получавшие различные схемы химиотерапии, которым требовалось включение Г-КСФ. Для первичной профилактики фебрильной нейтропении пациентам назначали препарат эмпэгфилграстим (Экстимия®) в дозе 7,5 мг однократно на курс химиотерапии.

Результаты. Проанализированы данные 151 пациента за период с июля 2021 г. по апрель 2023 г. Средний возраст составил 57 (28–75) лет. В группу пожилых пациентов (>65 лет) вошли 38 (25 %) больных. Большинство пациентов имели диагноз рака молочной железы (56 (37 %)) и рака желудка (37 (25 %)). Число инъекций эмпэгфилграстима за весь период наблюдения составило 773. Нежелательные реакции, связанные с использованием препарата, зарегистрированы у 13 (8,6 %) пациентов, наиболее частой из которых был лейкоцитоз I–II степени тяжести по классификации СТСАЕ v.5. У 1 пациента развилась серьезная нежелательная реакция – нейтропения IV степени тяжести по классификации СТСАЕ v.5. Отдельно проанализирована подгруппа из 9 пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы, получавших терапию в режиме FOLFIRINOX, для оценки относительной дозоинтенсивности проведенных курсов химиотерапии. Среднее число курсов составило 8 (5–12). Всего у 9 пациентов проведено 69 циклов химиотерапии, медиана 7,5 (2–13). Относительная дозоинтенсивность проведенных курсов составила $83,71 \pm 19,33$.

Заключение. Эмпэгфилграстим показал благоприятный профиль безопасности и переносимости у пациентов с различными солидными опухолями в реальной клинической практике, в том числе в высокотоксичном режиме FOLFIRINOX.

Ключевые слова: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, нейтропения, фебрильная нейтропения, эмпэгфилграстим

Для цитирования: Чапко Я.С., Дубовиченко Д.М., Ружникова А.А. и др. Применение препарата эмпэгфилграстим для первичной профилактики фебрильной нейтропении у пациентов, получающих миелосупрессивную терапию. Опыт Архангельского клинического онкологического диспансера. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(2):23–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-23-31>

Use of empegfilgrastim for primary prevention of febrile neutropenia in patients receiving myelosuppressive therapy. Experience of the Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary*Yana S. Chapko, Darya M. Dubovichenko, Anna A. Ruzhnikova, Yulia A. Morozova, Andrey Yu. Motkov, Olga I. Pozdeeva, Dmitriy V. Bogdanov**Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary; 145-1, Obvodniy Kanal Prospekt, Arkhangelsk 163045, Russia***Contacts:** Yana Stanislavovna Chapko yanachapko@gmail.com

Background. Granulocyte colony-stimulating factors (G-CSFs) are used in oncology practice for prevention of febrile neutropenia caused by cytotoxic chemotherapy. Despite the proven safety of G-CSFs use in randomized clinical trials and in real clinical practice, clinicians have questions about the tolerability of this group of drugs.

Aim. To demonstrate the safety profile of a long-acting G-CSF produced in Russia which was used to prevent febrile neutropenia and maintain dose intensity of drug therapy in patients with various solid tumors undergoing chemotherapy at the Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary.

Materials and methods. The retrospective analysis included patients with a confirmed diagnosis of malignant neoplasm who received various chemotherapy regimens that required the inclusion of G-CSF. For primary prevention of febrile neutropenia, patients were prescribed empegfilgrastim (Extimia®) at a dose of 7.5 mg subcutaneously once per course of chemotherapy.

Results. Data of 151 patients were analyzed for the period from July 2021 to April 2023. The average age was 57 years (28–75). The group of elderly patients (over 65 years) consisted of 38 (25 %) patients. The majority of patients were diagnosed with breast cancer (56 (37 %) patients) and gastric cancer (37 (25 %) patients). The number of empegfilgrastim injections over the entire observation period was 773. Adverse reactions associated with the use of empegfilgrastim were registered in 13 (8.6 %) patients, the most common of which was grade 1–2 leukocytosis according to the CTCAE v.5 classification. One patient developed a serious adverse reaction: grade 4 neutropenia according to the CTCAE v.5 classification. A subgroup of patients with metastatic pancreatic cancer treated with FOLFIRINOX was analyzed separately to assess the relative dose intensity of the chemotherapy courses. Nine patients with metastatic pancreatic cancer received FOLFIRINOX therapy with a median of 8 (5–12) courses. A total of 69 chemotherapy cycles were administered to 9 patients with a median of 7.5 (2–13) cycles. The relative dose intensity of the chemotherapy courses was 83.71 ± 19.33 .

Conclusion. Empegfilgrastim has shown a favorable safety and tolerability profile in patients with various solid tumors in real-world clinical practice including the highly toxic FOLFIRINOX regimen.

Keywords: granulocyte colony-stimulating factor, neutropenia, febrile neutropenia, empegfilgrastim

For citation: Chapko Ya.S., Dubovichenko D.M., Ruzhnikova A.A. et al. Use of empegfilgrastim for primary prevention of febrile neutropenia in patients receiving myelosuppressive therapy. Experience of the Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary. *Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology* 2024;1(2):23–31. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-23-31>

Введение

Фебрильная нейтропения (ФН) — одно из наиболее распространенных неотложных состояний, возникающих более чем у 80 % пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и почти у 50 % пациентов с солидными опухолями во время прохождения курсов химиотерапии (ХТ) [1]. ФН повышает риск развития сепсиса, септического шока, увеличивает пребывание пациента в стационаре и, как следствие, приводит к отсрочке очередного курса ХТ.

У пациентов с онкологическими заболеваниями нейтропения может быть обусловлена первичным или метастатическим поражением костного мозга, а также цитотоксической ХТ [2]. Последняя воздействует на быстро делящиеся клетки, повреждая в том числе клетки кроветворной системы [3, 4]. Некоторые химиотерапевтические агенты могут напрямую повреждать

циркулирующие лейкоциты, что приводит к еще более быстрому снижению абсолютного числа нейтрофилов. Обычно нейтропения развивается в течение 14 дней после окончания ХТ. Ведущие зарубежные и российские научные сообщества рекомендуют использовать гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) для профилактики ФН при риске ее развития >20 % [5–7].

Эмпэгфилграстим — Г-КСФ пролонгированного действия, который имеет длительный период полувыведения благодаря связыванию полиэтиленгликоля с N-концом Г-КСФ. Полиэтиленгликоль — биологически инертное вещество, нетоксичный и неиммунный полимер, хорошо растворимый в воде и большинстве органических растворителей. Эмпэгфилграстим (Экстимия®) — оригинальный препарат российского производства, который вводится подкожно в дозе

7,5 мг однократно на курс не ранее чем через 24 ч после окончания ХТ. Эффективность и безопасность эмпэгфилграстима изучены в регистрационном исследовании III фазы, которое представляло собой двойное слепое сравнительное рандомизированное испытание в параллельных группах [8]. Исследуемый препарат содержал в качестве активного вещества эмпэгфилграстим с дозировками 6,0 и 7,5 мг/мл, а препарат сравнения — короткий Г-КСФ филграстим с дозировкой 600 мкг/мл. Эмпэгфилграстим продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с филграстимом по ряду показателей у пациентов с раком молочной железы, получающих миелосупрессивную терапию. Продолжительность нейтропении, частота ее тяжелой формы были статистически значимо ниже при применении эмпэгфилграстима в сравнении с филграстимом. Наиболее глубокий nadir выявлен в группе филграстима. Статистически значимая разница в абсолютном числе нейтрофилов между группами сравнения сохранялась на протяжении всех циклов ХТ. Данные регистрационного исследования показали, что профиль нежелательных явлений эмпэгфилграстима аналогичен филграстиму.

В Архангельском клиническом онкологическом диспансере первичная профилактика нейтропенических осложнений у пациентов с высоким риском ФН проводится преимущественно с использованием эмпэгфилграстима.

В целях подтверждения клинической безопасности применения эмпэгфилграстима в реальной клинической практике проведен ретроспективный анализ использования препарата у пациентов с различными локализациями солидных опухолей. Также мы оценили относительную дозоинтенсивность у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы на фоне применения эмпэгфилграстима в многокомпонентном режиме FOLFIRINOX (кальция фолинат + фторурацил + оксалиплатин + иринотекан), сопровождающемся высокой частотой развития различных видов токсичности.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены данные 151 пациента, которые получали лечение в Архангельском клиническом онкологическом диспансере с подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования в период с июля 2021 г. по апрель 2023 г. и подвергались различным режимам ХТ, требовавшим назначения Г-КСФ для профилактики нейтропенических осложнений. Риск развития ФН оценивали согласно действующим на момент терапии регламентирующим документам. Первичную профилактику проводили пациентам, которые получали терапию в режимах с высоким (>20 %) или промежуточным (10–20 %) риском развития ФН при наличии у пациента таких факторов, как предшествующая химиолучевая те-

рапия, исходная нейтропения, недавние обширные хирургические вмешательства, нарушение функции почек, возраст ≥ 65 лет. В качестве первичной профилактики ФН пациентам назначен препарат эмпэгфилграстим (Экстимия®) в дозе 7,5 мг подкожно после каждого курса ХТ.

Статистический анализ

Статистический отчет выполнен с помощью программного обеспечения R версии 4.3.1. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного квадратического отклонений, медианы и 25; 75 % квартилей. Номинальные данные представлены в виде доли пациентов с тем или иным признаком от общего размера выборки.

Результаты

Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Средний возраст составил 57 лет (среднеквадратическое отклонение 11 лет). У большинства из них (91,4 %) был удовлетворительный функциональный статус (сумма баллов по шкале ECOG 0–1). Четверть пациентов имели возраст ≥ 65 лет. Сольные опухоли представлены в основном раком молочной железы ($n = 56$), желудка ($n = 37$); далее в порядке убывания следовали рак легкого ($n = 12$), головы и шеи ($n = 12$), поджелудочной железы ($n = 9$), колоректальный рак ($n = 9$). Следует отметить, что 89 % пациентов имели значимые сопутствующие заболевания.

Число инъекций эмпэгфилграстима за весь период наблюдения составило 773. Хотя бы 1 задержка курса зафиксирована у 74 (49 %) пациентов, и у 22 (15 %) задержки были обусловлены нежелательными явлениями, связанными с токсичностью схем ХТ. Нейтропения явилась причиной задержек ХТ лишь в 2 курсах у 1 пациента. Редукции дозы по причине нейтропенических осложнений не зарегистрировано.

Пациенты получали ХТ в широком спектре режимов, причем наиболее распространенным был периоперационный режим FLOT (доцетаксел + оксалиплатин + кальция фолинат + фторурацил), на 2-м месте — режим AC (доксорубин + циклофосфамид), включающий двухнедельные курсы, а также курсы с последующим назначением препаратов из группы таксанов (табл. 2).

Анализ безопасности эмпэгфилграстима

Подавляющее большинство нежелательных явлений было обусловлено миелосупрессивной ХТ. Наиболее часто встречались анемия (14 (9,3 %) пациентов), анемия (11 (3 %) пациентов), тромбоцитопения (8 (5,3 %) пациентов) и алопеция (9 (6 %) пациентов). Несколько реже регистрировались отклонения со стороны желудочно-кишечного тракта. За весь период в общей сложности зарегистрировано 13 нежелательных реакций, связанных с применением эмпэгфилграстима (табл. 3).

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов (n = 151)

Table 1. Baseline patient characteristics (n = 151)

Характеристика Characteristic	Значение Value	Характеристика Characteristic	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%):		Нозология, n (%): Nosology, n (%):	
мужской male	51 (34)	рак предстательной железы prostate cancer	4 (3)
женский female	100 (66)	забрюшинные саркомы retroperitoneal sarcomas	3 (2)
Возраст: Age:		рак пищевода esophageal cancer	2 (1)
средний (среднеквадратическое отклонение), лет mean (standard deviation), years	57 (11)	саркомы мягких тканей soft tissue sarcomas	2 (1)
медиана (25; 75 % квартиль), лет median (25; 75 % quartile), years	58 (50; 65)	рак тела матки uterine cancer	2 (1)
минимальный, лет minimal, years	28	рак сердца (саркомы) cardiac cancer (sarcomas)	1 (1)
максимальный, лет maximal, years	75	рак яичника ovarian cancer	1 (1)
≥65 лет, n (%) ≥65 years, n (%)	38 (25)	рак щитовидной железы thyroid cancer	1 (1)
Сумма баллов по шкале ECOG, n (%): ECOG score, n (%):		Стадия заболевания, n (%): Disease stage, n (%):	
0	22 (15)	I	12 (8)
1	116 (77)	II	49 (32)
2	13 (9)	III	34 (23)
Нозология, n (%): Nosology, n (%):		IV	56 (37)
рак молочной железы breast cancer	56 (37)	III–IV	90 (60)
рак желудка gastric cancer	37 (25)	Наличие сопутствующих заболеваний, n (%): Presence of concomitant diseases, n (%)	134 (89)
рак легкого lung cancer	12 (8)	Плановое число циклов, n (%): Planned number of cycles, n (%):	
рак головы и шеи head and neck cancer	12 (8)	4	56 (38)
рак поджелудочной железы pancreatic cancer	9 (6)	5	2 (1,3)
колоректальный рак colorectal cancer	9 (6)	6	39 (26)
		8	52 (35)
		нет данных no data	2 (1,3)

Примечание. ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа.

Note. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

Пациенты с метастатическим раком поджелудочной железы

В анализ включены 9 пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы, получавшие ХТ в режиме FOLFIRINOX, средний возраст 59,2 года (среднеквадратическое отклонение 5,5 года) (табл. 4). Всего у 9 пациентов проведено 69 циклов ХТ. Медиана числа курсов

ХТ составила 9 (2–13). Относительная дозоинтенсивность проведенных курсов составила $83,71 \pm 19,33$. Редукция доз произошла у 2 из 9 пациентов по причине выраженного снижения индекса массы тела, а задержка очередного курса произошла у 4 пациентов в 7 курсах ХТ по причине, не связанной с нейтропеническими осложнениями. Случаев ФН не зарегистрировано.

Таблица 2. Схемы химиотерапии (n = 151)

Table 2. Chemotherapy schemes (n = 151)

Код схемы Scheme code	n (%)	Код схемы Scheme code	n (%)
AC	6 (4,0)	DCF	8 (5,3)
AC × 4 + D × 4	7 (4,0)	Доцетаксел + доксорубицин Docetaxel + doxorubicin	1 (0,7)
AC × 4 + P × 4 (dose-dense)	9 (6,0)	Кабазитаксел Cabazitaxel	1 (0,7)
ddAC	11 (5,3)	Карбоплатин AUC 6 Carboplatin AUC 6	1 (0,7)
DC	11 (7,3)	Паклитаксел + карбоплатин Paclitaxel + carboplatin	7 (3,3)
DCH	7 (2,0)	Другие Other	7 (0,7)
FLOT	35 (23)	Примечание. AC – доксорубицин + циклофосфамид; D – доцетаксел; P – паклитаксел; ddAC – доксорубицин + циклофосфамид 1 раз в 2 нед; DC – доцетаксел + циклофосфамид; DCH – доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб; FLOT – доцетаксел + оксалиплатин + кальция фолинат + фторурацил; FOLFIRI – кальция фолинат + фторурацил + иринотекан; FOLFIRINOX – кальция фолинат + фторурацил + оксалиплатин + иринотекан; FOLFOX6 – кальция фолинат + фторурацил + оксалиплатин; FOLFOXIRI – кальция фолинат + фторурацил + оксалиплатин + иринотекан; HD AI – доксорубицин + ифосфамид; DCF – доцетаксел + цисплатин + фторурацил. Note. AC – doxorubicin + cyclophosphamide; D – docetaxel; P – paclitaxel; ddAC – doxorubicin + cyclophosphamide 1 time every 2 weeks; DC – docetaxel + cyclophosphamide; DCH – docetaxel + carboplatin + trastuzumab; FLOT – docetaxel + oxaliplatin + calcium folinate + fluorouracil; FOLFIRI – calcium folinate + fluorouracil + irinotecan; FOLFIRINOX – calcium folinate + fluorouracil + oxaliplatin + irinotecan; FOLFOX6 – calcium folinate + fluorouracil + oxaliplatin; FOLFOXIRI – calcium folinate + fluorouracil + oxaliplatin + irinotecan; HD AI – doxorubicin + ifosfamide; DCF – docetaxel + cisplatin + fluorouracil.	
FOLFIRI + панитумумаб FOLFIRI + panitumumab	1 (0,7)		
FOLFIRINOX	9 (2,0)		
FOLFOX6 ± бевацизумаб FOLFOX6 ± bevacizumab	4 (2,0)		
FOLFOXIRI	8 (4,0)		
HD AI	3 (2,0)		
Гемцитабин + карбоплатин Gemcitabine + carboplatin	1 (0,7)		
Доцетаксел 75 + карбоплатин AUC 6 + + бевацизумаб Docetaxel 75 + carboplatin AUC 6 + + bevacizumab	1 (0,7)		
Доцетаксел Docetaxel	12 (7,9)		
Доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб Docetaxel + trastuzumab + pertuzumab	3 (2,0)		

Таблица 3. Зафиксированные нежелательные реакции (n = 151)

Table 3. Registered adverse events (n = 151)

Вид реакции Event type	Любая степень, n (%) Any grade, n (%)	III–IV степень, n (%) Grade III–IV, n (%)
Лейкоцитоз Leukocytosis	10 (6,6)	0
Нейтропения Neutropenia	0	1 (0,7)
Острая токсикодермия Acute toxicoderma	1 (0,7)	0
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	1 (0,7)	0

Таблица 4. Характеристики пациентов с раком поджелудочной железы, получавших химиотерапию в режиме FOLFIRINOX* (n = 9)

Table 4. Baseline characteristics of the patients with pancreatic cancer receiving FOLFIRINOX* chemotherapy (n = 9)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	3 (33,3)
женский female	6 (66,7)
Возраст: средний (среднеквадратическое отклонение), лет mean (standard deviation), years	59,2 (5,5)
медиана (25; 75 % квартиль), лет median (25; 75 % quartile), years	58 (57; 64)
минимальный, лет minimal, years	49
максимальный, лет maximal, years	66
≥65 лет, n (%) ≥65 years, n (%)	2 (22,2)
Сумма баллов по шкале ECOG, n (%): ECOG score, n (%):	
0	0
1	9 (100)
2	0
Локализация первичной опухоли, n (%): Primary tumor location, n (%):	
голова head	3 (33,3)
тело или хвост body or tail	6 (66,7)

*Режим FOLFIRINOX включал оксалиплатин 85 мг/м² внутривенно, иринотекан 180 мг/м² внутривенно, кальция фолиат 400 мг/м² внутривенно, 5-фторурацил 400 мг/м² внутривенно струйно и затем пролонгированная инфузия 2400 мг/м² внутривенно в течение 46 ч.

*FOLFIRINOX regimen included oxaliplatin 85 mg/m² intravenously, irinotecan 180 mg/m² intravenously, calcium folinate 400 mg/m² intravenously, 5-fluorouracil 400 mg/m² intravenously bolus with subsequent prolonged infusion 2400 mg/m² intravenously for 46 hours.

Обсуждение

В 2023 г. в Архангельской области зарегистрировано 5531 впервые выявленное злокачественное новообразование. Лидирующие позиции занимает колоректальный рак — 685 новых случаев, далее в порядке убывания следуют рак кожи (622 случая), предстательной железы (525 случаев), молочной железы (481 случай), легкого (400 случаев), желудка (369 случаев).

Рак молочной железы по-прежнему является наиболее часто выявляемой онкологической патологией среди женского населения [9]. Режимы ХТ с включением антрациклинов и таксанов широко применяются в онкологической практике, так как позволяют значи-

мо снизить риск прогрессирования и смерти [10, 11]. Однако за счет существенного увеличения гематологической токсичности возрастает частота редукции доз, удлинения межкурсовых интервалов и отмены терапии, что приводит к ухудшению результатов лечения и снижению выживаемости. Так, по данным исследования E. Bria и соавт. [11], схемы ХТ с указанными препаратами способствуют увеличению риска ФН более чем в 3 раза.

На 2-м месте по выявляемости — рак желудка, и наиболее часто применялся режим ХТ FLOT. На сегодняшний день это наиболее эффективная комбинация цитотоксических препаратов для периоперационной терапии местно-распространенного рака желудка. Несмотря на эффективность данной схемы, >80 % больных сталкиваются с нейтропенией III и IV степеней, что препятствует сохранению запланированной дозоинтенсивности. Согласно практическим рекомендациям RUSSCO по диагностике и лечению ФН, комбинация препаратов группы таксанов (доцетаксел), фторпиридинов (5-фторурацил) и платины (оксалиплатин) при лечении рака желудка имеет высокий (>20 %) риск развития ФН. Таким образом, у данной категории пациентов существует необходимость первичной профилактики ФН препаратами Г-КСФ при прогнозируемом высоком риске ее развития.

Рак поджелудочной железы, или протоковая аденокарцинома, — одно из самых агрессивных онкологических заболеваний. Неспецифичность симптомов и, как следствие, недоступность эффективного скрининга приводят к тому, что большая часть пациентов на момент первичной диагностики имеют местно-распространенный или метастатический рак поджелудочной железы. Значительная токсичность режима FOLFIRINOX обосновывает назначение Г-КСФ для профилактики ФН [12, 13]. Обращает на себя внимание тот факт, что редукция доз и отсрочка курсов в нашем анализе не связаны с нейтропеническими осложнениями. На первый план выходят другие виды токсичности, такие как анемия, астения. Тем не менее у высокой доли пациентов, получающих терапию по схеме FOLFIRINOX, сохранилась дозоинтенсивность на уровне ≥80 % при включении в схему терапии первичной профилактики ФН эмпэгфилгратимом.

В целом эмпэгфилгратим показал благоприятный профиль безопасности. Нежелательные реакции зарегистрированы у 13 пациентов, большинство из них соответствовало I–II степени тяжести по классификации CTCAE v.5 за исключением нейтропении IV степени, которая явилась причиной задержек 2 курсов ХТ у 1 пациента. Примечательно, что подавляющее число нежелательных реакций связано с развитием лейкоцитоза. В соответствии с инструкцией, лейкоцитоз при применении эмпэгфилгратима регистрировался очень часто (≥10 %) [14]. Повышение уровня лейкоцитов до 100 × 10⁹/л не зарегистрировано ни у одного пациента, получавшего эмпэгфилгратим в рамках клини-

ческих исследований. Не регистрировалось нежелательных явлений, которые могли быть обусловлены лейкоцитозом данной степени выраженности. Транзиторное повышение количества лейкоцитов обычно отмечается в течение 24–48 ч после введения препаратов пегилированного филграстима и согласуется с их фармакодинамическими эффектами.

Ограничением настоящего анализа является прежде всего ретроспективный метод сбора данных, что может влиять на их полноту. Также следует отметить, что данные отражают опыт 1 центра и не могут экстраполироваться на генеральную совокупность.

Заключение

Неприемлемая гематологическая токсичность остается главным лимитирующим фактором проведения интенсивной цитостатической терапии, а ее грозное осложнение — ФН — является основной причиной редукции доз, удлинения межкурсовых интервалов и отмены терапии, что в конечном счете приводит к ухудшению результатов лечения и снижению выживаемости [15–17]. Отдельно следует отметить опасность возникновения жизнеугрожающих состояний на фоне ХТ у лиц пожилого возраста [18–21]. Современный арсенал средств профилактики осложнений, связанных с угнетением белого ростка кроветворения, включает Г-КСФ, структурно подразделяющиеся по наличию в составе молекулы полиэтиленгликоля. Использование данной группы препаратов у пациентов с высокотоксичными схемами ХТ хотя еще входит в рутинную практику, но уже показало хорошие результаты по эффективности профилактики ФН [22].

Основное отличие пегилированных форм — механизм выведения: их клиренс осуществляется нейтрофилами и является саморегулируемым, поэтому концентрация пролонгированной формы Г-КСФ в сыворотке быстро снижается с началом восстановления числа нейтрофилов. Данная особенность нашла подтверждение в клинической практике, например в исследовании эмпэгфилграстима, где динамика уровня лейкоцитов носила волнообразный характер с максимальными средними значениями на 3-и сутки [8]. Примечательно, что статистически значимой разницы между максимальными средними значениями уровня лейкоцитов в группе эмпэгфилграстима и в группе непегилированного Г-КСФ не наблюдалось.

По результатам настоящего ретроспективного исследования показано, что применение пролонгированных форм Г-КСФ, в частности препарата Экстимия®, позволяет сохранить дозовую интенсивность и сроки последующих курсов цитотоксической терапии, способствуя проведению лечения в полном необходимом объеме, и при этом демонстрирует благоприятный профиль безопасности. Данные результаты не противоречат ранее полученным для реальной практики использования ГКС-Ф [22, 23].

Таким образом, внедрение в клиническую практику российского пегилированного Г-КСФ Экстимия® позволяет эффективно предотвращать нейтропенические осложнения, сохраняя запланированную дозоинтенсивность режимов ХТ. Благоприятный профиль переносимости и возможность применять однократно на курс ХТ способствуют дополнительной приверженности к данной группе препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Seltzer J.A., Frankfurt O., Kyriacou D.N. Association of an emergency department febrile neutropenia intervention protocol with time to initial antibiotic treatment. *Acad Emerg Med* 2022;29(1):73–82. DOI: 10.1111/acem.14335
2. Sereaphinan C., Kanchanasuwan S., Julamanee J. Mortality associated clinical risk factors in patients with febrile neutropenia: a retrospective study. *IJID Reg* 2021;1:5–11. DOI: 10.1016/j.ijregi.2021.09.002
3. Zimmer A.J., Freifeld A.G. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2019;15(1):19–24. DOI: 10.1200/JOP.18.00269
4. Stephens R.S. Neutropenic fever in the intensive care unit. *Oncologic Critical Care* 2019;1297–311. DOI: 10.1007/978-3-319-74588-6_118
5. Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С. и др. Диагностика и лечение фебрильной нейтропении. *Злокачественные опухоли* 2023;13(3s2-2):60–8. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-60-68
Sakaeva D.D., Borisov K.E., Bulavina I.S. et al. Diagnosis and treatment of febrile neutropenia. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2023;13(3s2-2):60–8. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-60-68
6. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 3.2024 — January 30, 2024.
7. Smith T.J., Bohlke K., Lyman G.H. et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2015;33(28):3199–212. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.3488
8. Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Нечаева М.Н. и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. *Современная онкология* 2015;17(2):45–52.
Krivorotko P.V., Burdaeva O.N., Nechaeva M.N. et al. Efficacy and safety of Extimia® (empegfilgrastim): results of a double-blind controlled phase III study in patients with diagnosis “breast cancer” receiving myelosuppressive chemotherapy. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2015;17(2):45–52. (In Russ.).

9. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с. State of oncological care in Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 239 p. (In Russ.).
10. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG); Peto R., Davies C., Godwin J. et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432–44. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5
11. Bria E., Giannarelli D., Felici A. et al. Taxanes with anthracyclines as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2005;103(4):672–9. DOI: 10.1002/cncr.20757
12. Conroy T., Hammel P., Hebbar M. et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2018;379(25):2395–406. DOI: 10.1056/NEJMoa1809775
13. Irisawa A., Takeno M., Watanabe K. et al. Incidence of and risk factors for severe neutropenia during treatment with the modified FOLFIRINOX therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Sci Rep* 2022;12(1):15574. DOI: 10.1038/s41598-022-18669-9
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Экстимия®. № ЛП-003566. Instructions for medical use of the drug Extimia. No. ЛП-003566.
15. 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(14):901–6. DOI: 10.1056/NEJM199504063321401
16. Bonadonna G., Moliterni A., Zambetti M. et al. 30 years’ follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ* 2005;330(7485):217. DOI: 10.1136/bmj.38314.622095.8F
17. Lyman G.H., Kuderer N.M. Epidemiology of febrile neutropenia. *Support Cancer Ther* 2003;1(1):23–35. DOI: 10.3816/SCT.2003.n.002
18. Литовкин А.В., Парфенов Ю.А., Парфенов С.А., Сапожников К.В. Формы оказания паллиативной помощи лицам старшей возрастной группы с онкологией. *Современные проблемы науки и образования* 2017;(4). Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26655> Litovkin A.V., Parfenov Yu.A., Parfenov S.A., Sapozhnikov K.V. Forms of palliative care for those older adults with cancer. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education 2017;(4). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26655>. (In Russ.)
19. Ашоур А.З., Литовкин А.В., Белов В.Г. и др. Анализ медико-социальных потребностей онкологических пациентов старшей возрастной группы при оказании паллиативной помощи. *Современные проблемы науки и образования* 2015;(5). Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22652> Ashour A.Z., Litovkin A.V., Belov V.G. et al. Analysis of health and social need of cancer patients of older age groups in palliative care. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education 2015;(5). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22652> (In Russ.).
20. Заплутанов В.А., Литовкин А.В., Белов В.Г. и др. Качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста с онкологической патологией. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2016;5(2):25–8. DOI: 10.17116/onkolog20165225-28 Zaplutanov V.A., Litovkin A.V., Belov V.G. et al. Quality of life in elderly and senile cancer patients. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena* = P.A. Herzen Journal of Oncology 2016;5(2):25–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20165225-28
21. Ашоур А.З., Литовкин А.В., Белов В.Г. и др. Региональная модель паллиативной помощи лицам пожилого и старческого возраста с онкологической патологией в Калининградской области. *Современные проблемы науки и образования* 2015;(6). Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22651> Ashour A.Z., Litovkin A.V., Belov V.G. et al. Regional model of palliative care providing for elderly and senile respondents with cancer in Kaliningrad’s region. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education 2015;(6). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22651> (In Russ.).
22. Сапожников К.В., Сорокина И.В., Гусев А.В. и др. Профилактика фебрильной нейтропении у онкологических пациентов: данные реальной клинической практики. *Современная онкология* 2023;25(1):115–22. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202138 Sapozhnikov K.V., Sorokina I.V., Gusev A.V. et al. Prevention of febrile neutropenia in oncological patients: real-world data. *Sovremennaya onkologiya* = Journal of Modern Oncology 2023;25(1):115–22. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202138
23. Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Радюкова И.М. и др. Эффективность и безопасность применения препарата эмпефилграстим (Экстимия®) у пациентов с солидными опухолями, получающих цитотоксическую терапию: финальные результаты исследования DEFENDOR. *Современная онкология* 2024;26(2):159–71. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202829 Snegovoy A.V., Kononenko I.B., Radiukova I.M. et al. Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®) in patients with solid tumors receiving cytotoxic therapy: final results of the DEFENDOR study. *Sovremennaya onkologiya* = Journal of Modern Oncology 2024;26(2):159–71. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202829

Вклад авторов

Я.С. Чапко, Д.М. Дубовиченко, А.А. Ружникова, Ю.А. Морозова, А.Ю. Мотков, О.И. Поздеева, Д.В. Богданов: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи.

Все авторы внесли равнозначный вклад в подготовку статьи.

Authors’ contributions

Ya.S. Chapko, D.M. Dubovichenko, A.A. Ruzhnikova, Yu.A. Morozova, A.Yu. Motkov, O.I. Pozdeeva, D.V. Bogdanov: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval.

All the authors equally participated in writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.М. Дубовиченко / D.M. Dubovichenko: <https://orcid.org/0000-0002-1287-0279>

Д.В. Богданов / D.V. Bogdanov: <https://orcid.org/0000-0002-4105-326X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Анализ проведен при поддержке АО «Биокад».

Funding. The analysis was supported by JSC BIOCAD.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary.