

Применение дарбэпоэтина альфа у детей грудного возраста

А.В. Щеголев¹, Г.З. Суфианова², А.А. Суфианов^{3,4}, Н.Е. Иванова³, М.С. Хлесткина^{2,3}

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Тюмень, Россия;

³ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, г. Тюмень, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

Аннотация

Среди соматической патологии у детей раннего возраста наиболее часто встречается анемический синдром. До последнего времени самым распространенным методом коррекции анемии являлась гемотрансфузия, позволяющая быстро восстановить нормальные показатели гемоглобина, несмотря на большой риск возникновения осложнений. Главным недостатком этого способа является кратковременность положительного эффекта, и без повторных, а иногда и множественных переливаний препаратов донорской крови анемия быстро прогрессирует. Альтернативой может стать использование препаратов эритропоэтина, назначение которых способствует увеличению уровня гемоглобина и эритроцитов в крови путем стимулирования процессов эритропоэза в костном мозге. Современным стимулятором эритропоэза и антианемическим препаратом, зарегистрированным в Российской Федерации, является дарбэпоэтин альфа. При его создании использовался новый подход, направленный на увеличение числа остатков сиаловых кислот и степени гликолизации. Это привело к достижению оптимального соотношения между активностью препарата и периодом полужизни, что позволило назначать его с большими временными интервалами между введениями. В настоящее время имеются данные об эффективном и безопасном применении дарбэпоэтина альфа у недоношенных новорожденных, с низкой массой тела, при анемии, энцефалопатии, хронической болезни почек.

Ключевые слова: анемия, эритропоэз, дарбэпоэтин альфа, педиатрия, новорожденные, недоношенные.

Рубрики Mesh:

ЭРИТРОПОЭЗ - ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

АНЕМИЯ - ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ДАРБЭПОЭТИН АЛЬФА - ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ - ФАРМАКОЛОГИЯ

МЛАДЕНЕЦ

Для цитирования: Щеголев А.В., Суфианова Г.З., Суфианов А.А. и др. Применение дарбэпоэтина альфа у детей грудного возраста. Сеченовский вестник. 2019; 10 (2): 63–69. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.63-69

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Иванова Наталья Евгеньевна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии»

Адрес: ул. 4 км Червишевского тракта, д. 5, г. Тюмень, 625032, Россия

Тел.:

Е-mail: natalyai2014@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 16.04.2019

Статья принята к печати: 19.06.2019

The use of darbepoetin alpha in infants

Alexey V. Shchegolev¹, Galina Z. Sufianova², Albert A. Sufianov^{3,4}, Natalia E. Ivanova³,
Maria S. Khlestkina^{2,3}

¹Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

³Federal Center of Neurosurgery, Tyumen, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Among the somatic pathology in young children, the most common is anemic syndrome. Until recently, the commonest method for correction of anemia was hemotransfusion, which allows to restore normal hemoglobin quickly, but has the high risk of complications. The main disadvantage of this method is the short-term positive effect and necessity of repeating donor red blood cell transfusions to prevent rapid progression of anemia. The currently available alternative is the use of an erythropoiesis-stimulating agent, which increases the level of hemoglobin and red blood cells in the blood by stimulating of erythropoiesis in the bone marrow. Modern erythropoiesis-stimulating agent and anti-anemic drug, registered in Russian Federation, is darbepoetin alpha. When developing this drug, a new approach was used to increase the number of sialic acid residues and the degree of glycolysis. This helped to achieve an optimal ratio between the activity and the half-life period of the drug and made possible to prescribe it with longer intervals between injections. Currently, there is evidence of effective and safe use of darbepoetin alpha in premature infants with low body weight, anemia, encephalopathy and chronic kidney disease.

Keywords: anemia, erythropoiesis, darbepoetin alfa, pediatrics, infants, premature infants.

MESH terms:

ERYTHROPOIESIS - DRUG EFFECTS

ANEMIA - DRUG THERAPY

DARBEPOETIN ALFA - THERAPEUTIC USE - PHARMACOLOGY

INFANT

For citation: Shchegolev A.V., Sufianova G.Z., Sufianov A.A. et al. The use of darbepoetin alpha in infants. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (2): 63–69. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.63-69

CONTACT INFORMATION

Natalia E. Ivanova, anesthesiologist of the Department Anesthesiology and Reanimation of Federal Center of Neurosurgery

Address: 5 4th km Chervisheskiy tract, Tyumen, 625032, Russian Federation

Tel.:

E-mail: natalyai2014@yandex.ru

The article received: 16.04.2019

The article approved for publication: 19.06.2019

Список сокращений

ОР – относительный риск

ДИ – доверительный интервал

AUCinf (area under the curve) – объем распределения

препарата под кривой (зависимость концентрации от времени)

$T_{1/2}$ – период полувыведения

Анемией (от греческого an – отрицательная приставка и haima – кровь) называют группу заболеваний, которая характеризуется уменьшением количества эритроцитов и/или гемоглобина в крови.

В соответствии с рекомендацией Всемирной организации здравоохранения у детей в возрасте до 5 лет анемический синдром диагностируется при уровне гемоглобина ниже 110 г/л.

Ежегодно среди населения Российской Федерации регистрируется около 1 млн 360 тыс. случаев заболевания анемиями, из которых более 1/2 приходится на детей в возрасте 0–17 лет [1, с. 58, 2]. Наиболее высокая частота анемий отмечается у детей до 3 лет, что связано с недостаточной зрелостью органов системы кроветворения.

По данным отечественных авторов, распространенность анемии у детей в возрасте до 1 года составляет 8–40%. У новорожденных анемия развивается в 20% случаях. У недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении (менее 1500 г) и гестационным возрастом менее 30 нед в первые месяцы жизни тяжелая анемия, требующая переливания эритроцитарной массы, развивается в 90% [3].

В настоящее время для клинического применения доступны следующие антианемические препараты, стимулирующие эритропоэз: препараты I поколения – рекомбинантный человеческий эритропоэтин альфа и бета и препарат следующего поколения – дарбэпоэтин альфа (Аранесп, Дарбэстим®). В группе препаратов I поколения зарегистрированы оригинальные эритропоэтины и их биофармацевтические аналоги: эритропоэтин альфа (Эпрекс®, Эпокрин® и др.) и эритропоэтин бета (Рекормон®, Веро-Эпоэтин, Эпостим®, Эритрогим® и др.) [4, с. 125].

Эритропоэтины I поколения по своей химической структуре идентичны нативному эритропоэтину. Известно, что эритропоэтин – основной гормон кроветворения, является гликопротеидом, состоящим из цепи 165 аминокислот и карбоангидратной части. Последняя состоит из 1 O- и 3 N-связанных цепочек олигосахаридов, на концах которых находятся сиаловые группы, обеспечивающие биологическую активность всей молекулы [5, 6].

Исследования показали, что организм вырабатывает не одну гомогенную молекулу, а смесь различных изоформ, определяемых по числу свободных сиаловых остатков. Каждая изоформа обладает собственной биоактивностью. Наибольшей эритропоэтической активностью обладает изоформа 14, изоформы с меньшим числом остатков сиаловой кислоты имеют большее сродство к рецептору эритропоэтина, но более короткий период циркуляции [7]. Эти данные послужили основой для создания принципиально новой молекулы – дарбэпоэтина альфа с массой до 37,1 кДа, имеющей 5 участков гликозилирования и 22 свободные сиаловые группы. Таким образом, дарбэпоэтин альфа отличается от других препаратов эритропоэтина высоким содержанием углеводов и сиаловых остатков, более высокой молекулярной массой и увеличенным отрицательным зарядом [8, с. 103]. Дарбэпоэтин альфа имеет меньшее сродство к рецептору, чем эритропоэтины альфа и бета, что перевешивается значительно большей биологической активностью и примерно втрое

большим периодом полувыведения ($T_{1/2}$), чем у препарата Рекормон® (Resormon®) [9].

Исследователи полагают, что подобно эритропоэтину дарбэпоэтин альфа, связываясь с рецепторами клеток-предшественников эритропоэза, активирует внутриклеточные сигнальные механизмы и способствует пролиферации, дифференцировке и выживанию клеток эритроидного ростка [10]. Также установлено, что гемопоэтическая активность у дарбэпоэтина альфа, используемого 1 раз в неделю, в 13–14 раз выше, чем у рекомбинантного человеческого эритропоэтина [11].

В отечественных литературных источниках все чаще встречаются упоминания о применении дарбэпоэтина альфа для коррекции анемии у пациентов разного возраста, включая детей от 3 лет, но отсутствуют данные по применению этого лекарственного препарата у детей грудного возраста. Вместе с тем в зарубежной литературе первое упоминание о применении указанного стимулятора эритропоэза у новорожденных и детей младше 1 года зарегистрировано более 20 лет назад. Существуют немногочисленные иностранные публикации, свидетельствующие об эффективном и безопасном применении дарбэпоэтина альфа в педиатрической практике у детей младше 1 года и новорожденных.

Цель обзора: обобщить данные исследований по применению дарбэпоэтина альфа у детей грудного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ опубликованных исследований по применению дарбэпоэтина альфа у детей младше 1 года. Поиск осуществлялся в системе PubMed, глубина поиска – с января 1995 по декабрь 2018 г. Ключевые слова поиска на английском: darbeoetin, infant.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние на стимуляцию эритропоэза

Наибольшее число исследований посвящено применению дарбэпоэтина альфа для лечения анемии. Т. Warwood и соавт. в 2005 г. провели ретроспективное исследование, в котором приняли участие 12 недоношенных новорожденных в возрасте младше 32 нед гестации, имеющие при рождении массу тела менее 1500 г и исходный уровень гемоглобина 105 г/л и ниже, которым однократно подкожно вводился дарбэпоэтин альфа. Шестерым пациентам препарат вводился в дозе 1 мкг/кг, еще 6 пациентам – 4 мкг/кг. Фармакодинамические и фармакокинетические данные этой работы свидетельствуют о том, что для стимуляции эритропоэза новорожденным требовалось введение дарбэпоэтина альфа в более высоких дозах и за более короткий интервал времени, чем взрослым пациентам [10].

В работе, опубликованной в 2011 г., эти же авторы предположили, что трансфузия эритроцитарной массы новорожденным (>14 дней после рождения) с очень низкой массой тела может вызывать уменьшение ретикулоцитов в крови, сохраняющееся в течение 7–10 дней, а однократная доза дарбэпоэтина альфа способна увеличивать содержание ретикулоцитов. Учеными проведено исследование с участием 20 новорожденных с очень низкой массой тела. Пациенты были рандомизированы на 2 группы (1:1): в контрольной группе гемотрансфузия проводилась без введения дарбэпоэтина альфа, в исследуемой группе после каждой выполненной гемотрансфузии вводили однократно подкожно дарбэпоэтин альфа в дозе 10 мкг/кг. Через 7 и 10 дней после гемотрансфузии определяли уровень гематокрита и подсчитывали количество ретикулоцитов в крови. Через 7–10 дней после гемотрансфузии прирост уровня гематокрита был статистически значимо больше в группе дарбэпоэтина альфа по сравнению с контролем: $12,4 \pm 2,7$ против $8,1 \pm 4,9$ соответственно ($p=0,033$). При этом в группе дарбэпоэтина альфа уровень ретикулоцитов повышался (на $177 \pm 120 \times 10^3/\text{мкл}$), а в группе контроля снижался (на $85 \pm 62 \times 10^3/\text{мкл}$), разница статистически значима ($p < 0,0001$). Анализ полученных данных позволил сделать вывод, что гемотрансфузия новорожденным с очень низкой массой тела подавляет ретикулоцитоз, тогда как даже однократное введение дарбэпоэтина альфа препятствует этому [12].

В 2013 г. R. Ohls и соавт. провели рандомизированное исследование с участием 102 младенцев в возрасте 48 ч и менее и имеющих при рождении массу тела от 500 до 1250 г [13]. Дети были разделены на 3 группы: в 1-й – пациенты получали дарбэпоэтин альфа подкожно 1 раз в неделю в дозе 10 мкг/кг, во 2-й – вводился эритропоэтин подкожно в дозе 400 ед/кг трижды за неделю, в 3-й – применялся плацебо-препарат. Кроме этого, все дети дополнительно получали препараты железа, фолиевую кислоту, витамин Е, при необходимости гемотрансфузию. Младенцам в группах дарбэпоэтина альфа и эритропоэтина требовалось значительно меньше гемотрансфузий: $1,2 \pm 2,4$ и $1,2 \pm 1,6$ соответственно против $2,4 \pm 2,9$ в группе плацебо ($p=0,015$), и меньшее число доноров на одного ребенка: $0,7 \pm 1,2$ и $0,8 \pm 1,0$ соответственно против $1,2 \pm 1,3$ в группе плацебо ($p=0,044$). Уровень гематокрита и абсолютное число ретикулоцитов были статистически значимо выше в группах дарбэпоэтина альфа и эритропоэтина, чем в группе плацебо. Ученые сделали вывод, что препараты эритропоэтина могут служить в качестве вспомогательного средства к гемотрансфузии для поддержания нормального количества эритроцитов у недоношенных новорожденных [13].

Фармакокинетика и профиль безопасности

В 2015 г. M. Baserga и соавт. исследовали профиль безопасности дарбэпоэтина альфа у 30 новорожденных в возрасте 36 нед гестации и более с энцефалопатией, для лечения которой применялась терапевтическая гипотермия [14]. Участников исследования рандомизировали на 3 группы (1:1:1): в 1-й – вводился препарат плацебо, во 2 и 3-й – дважды вводился дарбэпоэтин альфа внутривенно – в течение первых 12 ч после рождения (во время гипотермии) и на 7-е сутки после рождения (в состоянии нормотермии). Во 2-й группе доза дарбэпоэтина альфа была низкой и составила 2 мкг/кг, в 3-й – высокой, 10 мкг/кг. После введения в первые 12 ч после рождения во 2-й группе (2 мкг/кг) $T_{1/2}$ препарата дарбэпоэтин альфа составлял 24 ч, объем распределения препарата под кривой «концентрация–время» (AUC_{inf}) составил $26,555 \text{ ч} \times \text{МЕ/мл}$. В 3-й группе (10 мкг/кг) $T_{1/2}$ был 32 ч, AUC_{inf} – $180,886 \text{ ч} \times \text{МЕ/мл}$.

Клиренс препарата определен для первой дозы из-за ограниченного времени отбора проб после второй дозы. Его значения в группах не отличались и не зависели от вводимой дозы: во 2-й группе клиренс равен 0,05 л/ч, в 3-й – 0,04 л/ч. При использовании дарбэпоэтина альфа на 7-е сутки после рождения $T_{1/2}$ во 2-й группе составлял 26 ч, AUC_{inf} – $10,790 \text{ ч} \times \text{МЕ/мл}$, в 3-й – 35 ч, AUC_{inf} – $56,233 \text{ ч} \times \text{МЕ/мл}$ ($p < 0,01$). AUC_{inf} 2 и 3-й групп отличались из-за разницы в количестве вводимого препарата в каждой из групп лечения. Значения AUC_{inf} существенно различались при сравнении 1 и 2-й дозы в каждой группе лечения, причем AUC_{inf} во 2-й группе уменьшался на 60%, а в 3-й – на 70%. Это может быть связано с разницей в температурах тела новорожденных в промежутках между двумя введениями, так как 1-я доза вводилась в условиях гипотермии. Фармакокинетический анализ в настоящем исследовании показывает, что высокие дозы дарбэпоэтина альфа, вводимые 1 раз во время гипотермии и повторно через 7 дней, хорошо переносятся и достигают эффективной концентрации в плазме. При оценке в течение 1 мес частота неблагоприятных исходов (гипотензия, нарушение функции печени и почек, судороги, летальный исход) не отличалась между группами, таким образом, доказана безопасность использования высоких доз препарата [14].

Дополнительные эффекты

В последние годы опубликованы исследования, в которых изучались потенциальные нейропротективные эффекты препаратов эритропоэтина. Так, R. Ohls и соавт. в 2014 г., изучив нейропротективные свойства дарбэпоэтина альфа, предположили, что применение данного препарата улучшает неврологические исходы у недоношенных новорожденных. Это послужило обоснованием для проведения мно-

гоцентрового рандомизированного исследования с участием 80 новорожденных в возрасте $27,7 \pm 1,8$ нед гестации; средняя масса тела составила 946 ± 196 г [15]. Пациенты были разделены на 3 группы: в 1-й — вводился эритропоэтин трижды в неделю в дозе 400 ед/кг (29 детей), во 2-й — дарбэпоэтин альфа однократно в течение 1 нед в дозе 10 мкг/кг (27 детей), в 3-й — применялся плацебо-препарат (24 ребенка). Исходные характеристики: масса тела при рождении и гестационный возраст — сопоставимы в группах. Оценка младенцев проводилась в возрасте от 18 до 22 мес с использованием шкалы младенческого развития Бейли-III (оценка постоянства объектов, антропометрических данных, зрительного анализатора и слуха). Анализ полученных данных выявил более высокие когнитивные показатели в группах эритропоэтина ($97,9 \pm 14,3$ балла) и дарбэпоэтина альфа ($96,2 \pm 7,3$ балла), чем в группе плацебо ($88,7 \pm 13,5$ балла). Разница между группами лечения по сравнению с группой контроля статистически значима. Авторы пришли к заключению, что применение препаратов эритропоэтина может оказаться полезным в улучшении долгосрочных когнитивных исходов у недоношенных детей [15].

В 2017 г. в Кокрейновской библиотеке опубликован систематический обзор A. Ohlsson и S. Aher по применению стимуляторов эритропоэза у недоношенных детей или детей с низкой массой тела при рождении [16]. Обзор включал 34 исследования с участием 3643 детей. Оценивались эффективность и безопасность эритропоэтина и/или дарбэпоэтина альфа, применение которых было начато в сроки до 8 дней после рождения, в сравнении с плацебо или отсутствием вмешательства. Критериями эффективности служили: число трансфузий эритроцитарной массы, частота неблагоприятных неврологических исходов и некротизирующего энтероколита новорожденных.

При оценке первичных конечных точек установлено преимущество препаратов эритропоэтина/дарбэпоэтина альфа по сравнению с плацебо или отсутствием вмешательств: снижалась необходимость трансфузий одной или более доз эритроцитарной массы — относительный риск (ОР) 0,79 (95% доверительный интервал — ДИ 0,75–0,85), снижался общий объем эритроцитов, перелитых одному ребенку, уменьшалась частота развития некротизирующего энтероколита новорожденных — ОР 0,69 (95% ДИ 0,52–0,91), уменьшалась частота «любых нарушений развития нервной системы», оцененной в возрасте от 18 до 22 мес, — ОР 0,62 (95% ДИ 0,48–0,80).

В качестве вторичных конечных точек в возрасте 18–24 мес оценивался индекс психического развития по Бейли-II. В группах, получавших эритропоэтин/дарбэпоэтин альфа, средние значения индекса были больше, чем в группах плацебо или отсутствия

вмешательств: разница средневзвешенных средних составила 8,22 балла (95% ДИ 6,52–9,92).

Значимых различий по частоте летальных исходов между группами лечения и контроля не отмечено. Вместе с тем в группах, получавших препараты эритропоэтина/дарбэпоэтин альфа, снижалась частота внутрижелудочковых кровоизлияний 3 и 4-й степени — ОР 0,60 (95% ДИ 0,43–0,85) и перивентрикулярной лейкомаляции — ОР 0,66 (95% ДИ 0,48–0,92).

Авторы обзора считают необходимым дальнейшее изучение нейропротективного эффекта препаратов эритропоэтина/дарбэпоэтин альфа. В настоящее время проводится несколько исследований, посвященных этой проблеме.

Еще одним показанием для возможного применения дарбэпоэтина альфа служит хроническая болезнь почек. A. Libudzic-Nowak и соавт. в 2018 г. описали 3 младенцев в возрасте 1, 4 и 7 мес с почечной недостаточностью, уровень гемоглобина у которых после применения дарбэпоэтина альфа увеличился на 10,7–12 г/дл по сравнению с исходным. Прирост гемоглобина у пациента в возрасте 1 мес наблюдался через 11 нед после введения препарата, у ребенка 4 мес — через 19 нед и у 7-месячного — через 22 нед, при этом побочных эффектов не зарегистрировано. Авторами отмечено, что пациентам младше 1 года требуется более высокая дозировка дарбэпоэтина альфа (от 1,2 до 2,9 мкг/кг в месяц) по сравнению с детьми старшего возраста [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дарбэпоэтин альфа прежде всего применяется в качестве эффективного средства при лечении и профилактике анемий различного происхождения и анемий, связанных с недостаточной продукцией эндогенного эритропоэтина, для снижения необходимости в переливании крови. У недоношенных новорожденных (<32 нед гестации) с низкой массой тела (<1500 г), имеющих уровень гемоглобина 105 г/л и менее, препарат, стимулируя эритропоэз, увеличивает гематокрит и число ретикулоцитов в крови, уменьшает потребность в гемотрансфузиях и число доноров, выступая в качестве вспомогательного к гемотрансфузии средства. Учитывая фармакодинамику препарата, для стимуляции эритропоэза новорожденным требуется введение дарбэпоэтина альфа в более высоких дозах и за более короткий интервал времени, чем взрослым пациентам. Однако в целом общая доза и частота введения по сравнению с препаратами эритропоэтина I поколения существенно ниже.

Исследования, проведенные в последние годы, показали дополнительный нейропротективный потенциал препарата и его высокий профиль безопасности. При энцефалопатии недоношенных в возрасте гестации от менее 28 до 36 нед и более и низкой

массой тела — 946 г и менее дарбэпоэтин альфа уменьшает частоту ближайших осложнений — тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции и улучшает отдаленные результаты: в возрасте от 1,5 до 2 лет отмечаются снижение частоты нарушений развития нервной системы и более высокие когнитивные показатели по шкале младенческого развития по Бейли.

С учетом изложенного одним из новых направлений изучения дарбэпоэтина альфа у недоношен-

ных служит его нейропротективный эффект. Другие потенциальные эффекты — энтеропротекция (профилактика некротизирующего энтероколита новорожденных) и применение при хронической болезни почек у детей первого года жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика анемий: пособие для врачей. Тверь: Губернская медицина, 2001.
2. Федина Н.В., Моршчакова Е.Ф., Камушкина О.Н. и др. Диагностика и лечение анемий у детей раннего возраста с неадекватной выработкой эндогенного эритропоэтина: предварительные результаты применения эпекса (препарата рекомбинантного человеческого эритропоэтина), Международный журнал современной практики. 2000; 6: 62–5.
3. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., Белоусов Д.Ю. Четыре стратегии лечения анемий у онкологических больных в России. Качественная клиническая практика. 2008; 2: 71–8.
4. Бисярина В.П., Казакова Л.М. Железодефицитные анемии у детей раннего возраста. М.: Медицина, 1979.
5. Spivak JL. Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease. J Perinat Med 1995; 23: 13–7.
6. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинике. Терапевтический архив. 1990; 11: 141–5.
7. Macdougall IC, Padhi D, Jang G. Pharmacology of darbepoetin alfa. Nephrol Dial Transplant 2007; 22 (4): 2–9. DOI: 10.1093/ndt/gfm160
8. Robinson DM, Stephanie EE. Darbepoetin alfa. Its Use in Anemia Associated with Chronic Kidney Disease. Biodrugs 2005; 19 (5): 327–43. DOI: 10.1002/14651858.CD009297.pub2
9. Румянцев А.Г., Моршчакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. М., 2003.
10. Warwood TL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Very low birth weight infants qualifying for a 'late' erythrocyte transfusion: does giving darbepoetin along with the transfusion counteract the transfusion's erythropoietic suppression? J Perinatol 2011; 31 (11): 17–21.
11. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). Nephrol Dial Transplant 2001; 16 (3): 3–13. DOI: 10.1093/ndt/16.suppl_3.3
12. Warwood TL, Ohls RK, Wiedmeier SE et al. Single-dose darbepoetin administration to anemic preterm neonates J Perinatol 2005; 25 (11): 725–30. DOI: 10.1038/sj.jp.7211387
13. Ohls RK, Christensen RD, Kamath-Rayne BD et al. A randomized, masked, placebo-controlled study of darbepoetin alfa in preterm infants. Pediatrics 2013; 132 (1): 119–27. DOI: 10.1097/SIH.0000000000000323
1. Dolgov V.V., Lugovskaja S.A., Morozova V.T. et al. Laboratornaia diagnostika anemii: Posobie dlia vrachei / Laboratory diagnostics of anemia: manual for doctors. Tver, 2001. [in Russian]
2. Fedina N.V., Morshchakova E.F., Kamushkina O.N. et al. Diagnostika i lechenie anemii u detei rannego vozrasta s neadekvatnoi vyrabotkoi endogenного eritropoetina: predvaritel'nye rezul'taty primeneniia epaksa (preparata rekombinantnogo chelovecheskogo eritropoetina) Mezhdunarodnyi zhurnal sovremennoi praktiki / Diagnosis and treatment of anemia in children of early age with inadequate production of endogenous erythropoietin: preliminary results of the use of Eprex (of the drug recombinant human erythropoietin). International Journal of Contemporary Practice. 2000; 6: 62–5. [in Russian]
3. Belousov Yu.B., Omel'ianovskii V.V., Belousov D.Yu. Chetyre strategii lecheniia anemii u onkologicheskikh bol'nykh v Rossii. Kachestvennaia klinicheskaia praktika / Four strategies for the treatment of anemia in cancer patients in Russia. Qualitative Clinical Practice. 2008; 2: 71–8.
4. Bisiarina V.P., Kazakova L.M. Zhelezodefitsitnaia anemiia u detei rannego vozrasta. Moscow: Meditsina / Iron deficiency anemia in young children, Moscow: Medicine, 1979. [in Russian]
5. Spivak JL. Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease. J Perinat Med 1995; 23: 13–7.
6. Ermolenko V.M., Nikolaev A.Yu. Eritropoetin: biologicheskie svoistva i primeneniie v klinike. Terapevticheskii arkhiv / Erythropoietin: biological properties and application in clinic. Therapeutic Archive. 1990; 11: 141–5.
7. Macdougall IC, Padhi D, Jang G. Pharmacology of darbepoetin alfa. Nephrol Dial Transplant 2007; 22 (4): 2–9. DOI: 10.1093/ndt/gfm160
8. Robinson DM, Stephanie EE. Darbepoetin alfa. Its Use in Anemia Associated with Chronic Kidney Disease. Biodrugs 2005; 19 (5): 327–43. DOI: 10.1002/14651858.CD009297.pub2
9. Rumiantsev A.G., Morshchakova E.F., Pavlov A.D. Eritropoetin v diagnostike, profilaktike i lechenii anemii / Erythropoietin in the diagnosis, prevention and treatment of anemia. Moscow, 2003. [in Russian]
10. Warwood TL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Very low birth weight infants qualifying for a 'late' erythrocyte transfusion: does giving darbepoetin along with the transfusion counteract the transfusion's erythropoietic suppression? J Perinatol 2011; 31 (11): 17–21.
11. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). Nephrol Dial Transplant 2001; 16 (3): 3–13. DOI: 10.1093/ndt/16.suppl_3.3
12. Warwood TL, Ohls RK, Wiedmeier SE et al. Single-dose darbepoetin administration to anemic preterm neonates J Perinatol 2005; 25 (11): 725–30. DOI: 10.1038/sj.jp.7211387
13. Ohls RK, Christensen RD, Kamath-Rayne BD et al. A randomized, masked, placebo-controlled study of darbepoetin alfa in preterm infants. Pediatrics 2013; 132 (1): 119–27. DOI: 10.1097/SIH.0000000000000323

14. *Baserga MC, Beachy JC, Roberts JK et al.* Darbepoetin administration to neonates undergoing cooling for encephalopathy: a safety and pharmacokinetic trial. *Pediatr Res* 2015; 78 (3): 315–22. DOI: 10.1038/pr.2015.101
15. *Ohls RK, Kamath-Rayne BD, Christensen RD et al.* Lowe Cognitive outcomes of preterm infants randomized to darbepoetin, erythropoietin, or placebo. *Pediatrics* 2014; 133 (6): 1023–30. DOI: 10.1542/peds.2013-4307
16. *Ohlsson A, Aher SM.* Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD004863. DOI: 10.1002/14651858.CD004863.pub5
17. *Libudzic-Nowak AM, Cachat F, Pascual M et al.* Darbepoetin Alfa in Young Infants With Renal Failure: Single Center Experience, a Case Series and Review of the Literature. *Front Pediatr* 2018; 18 (6): 398–402. DOI: 10.3389/fped.2018.00398
14. *Baserga MC, Beachy JC, Roberts JK et al.* Darbepoetin administration to neonates undergoing cooling for encephalopathy: a safety and pharmacokinetic trial. *Pediatr Res* 2015; 78 (3): 315–22. DOI: 10.1038/pr.2015.101
15. *Ohls RK, Kamath-Rayne BD, Christensen RD et al.* Lowe Cognitive outcomes of preterm infants randomized to darbepoetin, erythropoietin, or placebo. *Pediatrics* 2014; 133 (6): 1023–30. DOI: 10.1542/peds.2013-4307
16. *Ohlsson A, Aher SM.* Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD004863. DOI: 10.1002/14651858.CD004863.pub5
17. *Libudzic-Nowak AM, Cachat F, Pascual M et al.* Darbepoetin Alfa in Young Infants With Renal Failure: Single Center Experience, a Case Series and Review of the Literature. *Front Pediatr* 2018; 18 (6): 398–402. DOI: 10.3389/fped.2018.00398

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Щёголев Алексей Валерианович, д-р мед. наук, профессор, полковник медицинской службы, начальник кафедры и клиники анестезиологии и реаниматологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6431-439X>

Суфианова Галина Зиновьевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1291-0661>

Суфианов Альберт Акрамович, д-р мед. наук, профессор, главный врач ФГБУ ФЦН; зав. кафедрой нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>

Иванова Наталья Евгеньевна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ ФЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3151-0332>

Хлесткина Мария Сергеевна, старший преподаватель кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ; врач клинический фармаколог ФГБУ ФЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5966-8916>

Alexey V. Shchegolev, Doctor of Medical Science, Professor, Colonel of medical service, Head of Department and Clinic of Anaesthesiology and Resuscitation, Kirov Military Medical Academy. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6431-439X>

Galina Z. Sufianova, Doctor of Medical Science, Professor, Head of Pharmacology Department, Tyumen State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1291-0661>

Albert A. Sufianov, Doctor of Medical Science, Professor, Chief of Federal Center of Neurosurgery; Head of Neurosurgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>

Natalia E. Ivanova, anesthesiologist, Anaesthesiology and Resuscitation Department, Federal Center of Neurosurgery. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3151-0332>

Maria S. Khlestkina, Associate Professor, Pharmacology Department, Tyumen State Medical University; clinical pharmacologist, Federal Center of Neurosurgery. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5966-8916>