

**Общая
фармакотерапевтическая
характеристика
противоопухолевых
препаратов**

Кафедра онкологии БелМАПО
доцент Костецкая Т.В.

Общий механизм действия цитостатиков

- ЦитоТоксический эффект — уничтожение опухолевой клетки
- ЦитоСтатический эффект — угнетение пролиферативной активности опухолевой клетки
- 1 этап- цитостатик поступает в плазму в свободном состоянии, 2- связывание цитостатика с белком плазмы, 3- последовательный метаболизм цитостатика:
 - а) биотрансформация-это р-ции алкилирования, окисления или гидролиза;
 - б) конъюгация-это связывание с сульфатной, ацетиловой и глюкуроновой биохимическими группами.
- 4 этап — специфическое и неспецифическое связывание на клеточном уровне в опухоли и в здоровых тканях.

Общий механизм действия цитостатиков

- МЕТАБОЛИЗМ химиопрепаратов происходит, главным образом, в печени, но может быть также в плазме, в ЖКТ, почках и легких.
- Большинство цитостатиков метаболизируется до уровня таких продуктов, которые инактивируются в организме низкорастворимыми липидами и затем выводятся.
- Концентрация цитостатика в плазме или тканях зависит не только от общей дозы, но также от режима введения и большого числа переменных: адсорбции, распределения, катаболизма, активации, мембранного транспорта, выделения и т.д.

Все известные противоопухолевые препараты по механизму действия и химическому строению могут быть разделены следующим образом:

- 1. Алкилирующие соединения**
- 2. Антиметаболиты**
- 3. Противоопухолевые антибиотики**
- 4. Препараты растительного происхождения**
- 5. Ферментные препараты**
- 6. Гормоны и антигормоны**
- 7. Гормоноцитостатики**
- 8. Модификаторы биологических реакций**

Стратегия создания цитостатиков

- Этот период истории противоопухолевой химиотерапии в целом называется **ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИМ**, т.к. в основе действия искомым противоопухолевым средств лежит феномен **ЦИТОТОКСИЧНОСТИ**.
- Препараты были найдены либо в результате случайного скрининга разных в-в на наличие противоопухолевой активности, либо более или менее направленного выбора разнообразных в-в с известной биологической активностью, либо путем химической модификации уже имевшихся препаратов.

Общий механизм действия цитостатиков

- Общей чертой механизма действия различных цитостатиков является конечная направленность – повреждение опухолевой клетки либо посредством прямого взаимодействия с ДНК, либо через ферменты, ответственные за синтез и функцию ДНК.
- К истинной избирательности цитостатиков присоединяется побочное повреждение пролиферирующих клеток нормальных тканей.

Алкилирующие агенты (образующие ковалентные связи с ДНК)

1. Хлорэтиламины - Эмбихин (Мустарген), Хлорамбуцил, Мелфалан, Сарколизин, Допан, Циклофосфан, Ифосфамид, Миелобромол (Бусульфан), Проспидин

• **Эндоксан (Циклофосфан)** - обладает широким спектром противоопухолевого действия.

Цитотоксическая активность связана с алкилированием нуклеофильных центров в клетке и проявляется в блоке поздней S- и ранней G₂- фазе.

Показания: лейкозы и злокачественные лимфомы. Солидные злокачественные опухоли: рак яичников, РМЖ, мелкоклеточный рак легкого, нейробластома, семинома, саркома Юинга.

Общая и местная переносимость препарата хорошая. Отличается реакциями со стороны мочевого пузыря - цистит, нарушение мочеоттока в случае предшествовавшей лучевой терапии органов малого таза.

Способ применения: в/в инфузии, в/м, в/плеврально, в/перитониально. Возможно применение per os.

- **Холоксан (Ифосфамид)** - цитотоксическая активность связана с алкилированием нуклеофильных центров в клетке и проявляется в блоке поздней S- и ранней G₂ - фазе. Создает новые возможности в химиотерапии неоперабельных злокачественных опухолей: рак легкого, рак яичников, рак молочной железы, опухоли яичка, саркомы мягких тканей, рак поджелудочной железы, рак почки, рак шейки матки, опухоли головы и шеи, злокачественные лимфомы.

Менее токсичен по сравнению с **Эндоксаном (Циклофосфаном)**, поэтому более предпочтителен в детской онкологии.

ХОЛОКСАН разрешен к применению только в сочетании с УРОМИТЕКСАНОМ (активное вещество Месна).

Рекомендуется вводить Холоксан утром. Способ применения - в/в инъекции. Форма выпуска - ампулы по 1 или 2 г.

2. Этиленимины - Тиофосфамид, Гексаметилмеламин, Фторбензотэф, Имифос, Фотрин.

• **Тиофосфамид** - является противоопухолевым препаратом алкилирующего действия. Механизм действия связан с нарушением обмена нуклеиновых кислот и блокадой митотического деления клеток.

Показания к применению: рак яичников, РМЖ, рак мочевого пузыря, меланома.

Способ применения: в/м, в/в, в/плеврально, в/брюшинно, в/пузырно.

Развитие лейкопении и тромбоцитопении используют в качестве параметров при индивидуальном подборе дозы препаратов: через день контролируют содержание лейкоцитов и 2 раза в неделю - содержание тромбоцитов. Клинический анализ крови контролируют так же после окончания курса лечения в течении 2-3 недель.

3. Эфиры дисульфоновых - Миелосан кислот

4. Производные нитрозомочевины - ViCNU (VCNU, кармустин),
SeeNU (SCNU, ломустин),
ACNU (Нидран, Нимустин),
Мюстофоран (Фотемустин),
Араноза, Стрептозотоцин, Нитруллин

Механизм действия: алкилируют основания и фосфаты ДНК, приводя к разрывам и сшивкам ее молекулы. За счет **высокой растворимости в липидах производные нитрозометилмочевины** проникают через гематоэнцефалический барьер.

Область применения:

- Первичные опухоли головного мозга (глиобластомы высокой степени злокачественности (анапластическая, мультиформная), анапластическая астроцитома и олигодендроглиома, эпендимальные новообразования (при иноперабельных состояниях и рецидивах; в сочетании с хирургическим или лучевым лечением в качестве неадъювантной или адъювантной терапии), медуллобластома и др. примитивные нейроэктодермальные опухоли;
- Диссеминированная меланома кожи (монокимиотерапия и комбинированная химиотерапия);

- Лимфогранулематоз III-IV стадии (первичные больные) и при рефрактерности к стандартным программам химиотерапии (комбинированная химиотерапия - 2-ая линия);
- Неходжкинские лимфомы промежуточной и высокой степени злокачественности III-IV стадии (при поражении ЦНС - в качестве стандарта системной химиотерапии в сочетании с интратекальным введением метотрексата и цитарабина), резистентные к стандартным программам формы и рецидивы
- Рак легкого (немелкоклеточный) (комбинированная х/т 2-ая линия)
- Тимома (комбинированная х/т 2-ая линия)
- Множественная миелома (больные в III стадии и с неблагоприятными прогностическими факторами)

- **Араноза** - синтезирована в лаборатории химического синтеза в РОНЦ РАМН. Представляет собой метильное производное нитрозомочевины, в котором носителем цитотоксической группы является моносахарид L-арабиноза.

Препарат изучен в комбинированной х/т при диссеминированной меланоме кожи.

Перспективны модификации араноза + интерферон-2 (велферон) + и внутриартериальные инфузии при опухолях костей.

- **Нитрулин** - синтезирован в Институте органического синтеза Уральского отделения РАН (Екатеринбург) и изучен в ОНЦ РАМН. Препарат относится к группе нитрозо-алкилмочевин.

Механизм действия: глубокое нарушение синтеза ДНК опухолевых клеток.

Эффективность препарата изучается в режимах монотерапии и комбинированной х/т при немелкоклеточном раке легкого.

5. Комплексные соединения платины - Цисплатин, Карбоплатин (Параплатин), Циклоплатам, Оксалиплатин (Элоксатин)

Механизм действия: взаимодействует с ДНК с образованием межмолекулярных сшивок и внутримолекулярных сшивок ДНК-белок и ДНК-ДНК. Ингибируют синтез ДНК и клеточных протеинов.

Препараты высокоэметогенны и нефротоксичны.

Наиболее эффективны при лечении:

- немелкоклеточного рака легкого
- мелкоклеточного рака легкого
- плоскоклеточного рака различных локализаций (головы и шеи, пищевода, шейки матки)
- рака яичников
- опухолей яичка
- остеогенной саркомы

- **Циклоплатам** - новый отечественный препарат платины. Разработан в 1982 г. в Институте общей и неорганической химии. Обладает исключительно высокой растворимостью (>1 г/мл).

Препарат изучен в режиме монотерапии и в сочетании с винбластином в клинике при раке яичников, при раке предстательной железы.

Продолжается изучение эффективности Циклоплатам при раке шейки матки, раке п-да, желудка, почек, мочевого пузыря.

Фарм комитет МЗ России рекомендовал Циклоплатам для клинического применения при раке яичников, мезотелиоме и множественной миеломе.

Сравнение противоопухолевой активности производных платины

Цисплатин и Параплатин
одинаково эффективны
при использовании эквивалентных доз

цисплатин = Параплатин
1 = 4

100 мг м² = 400 мг м²

Замена цисплатина на параплатин
снижает эффективность
лечения больных:

- герминогенными опухолями яичка и яичников
- плоскоклеточного раком головы и шеи

Параплатин: расчет дозы

- площадь тела
- функция почек, так как препарат выделяется почками

Клиренс креатинина мл/мин	Доза параплатина мг/м ²
> 60	> 300
41 - 59	250
16 - 40	200
< 15	отмена

При величине клиренса креатинина менее 15 мл/час введение параплатина противопоказано.

Клиренс креатинина (проба Реберга)

концентрация креатинина в моче

концентрация креатинина в сыворотке

×

минутный диурез

=

клиренс креатинина
(показатель клубочковой фильтрации)

Больной собирает суточную мочу. Минутный диурез определяют путем деления суточного объема мочи на длительность сбора мочи в минутах. После этого определяется концентрация креатинина в суточной моче и сыворотке крови. Далее согласно формуле.

Параплатин:

расчет дозы (индивидуальный подбор дозы)

Формула Калверта

доза Параплатина (мг) = AUC x (показатель клиренса креатинина + 25)

AUC (Area Under the Curve) = 5-7,5 мг x мл/мин.

Способ применения: цисплатин вводится струйно в/в или в виде длительных инфузий. Для уменьшения нефротоксичности проводят предварительную вводную нагрузку, вводя до 2-х литров 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Повторное лечение проводят только при нормализации показателей функции почек и уровня тромбоцитов не менее 100000, а лейкоцитов - 4000.

- **Оксалиплатин** - является новым водорастворимым комплексным соединением платины.

В преclinical исследованиях Элоксатин продемонстрировал широкий спектр противоопухолевой активности, синергизм и аддитивный эффект с другими противоопухолевыми препаратами, отсутствие перекрестной резистентности к цисплатину, карбоплатину, 5-фторурацилу.

Наиболее эффективно применение комбинации Элоксатин + 5-ФУ + Лейковорин у больных с неоперабельным колоректальным раком и/или множественными метастазами в печень.

В последнее время изучаются новые комбинации Элоксатина с другими препаратами при раке яичников, при немелкоклеточном раке легкого, при раке мочевого пузыря и при Неходжкинских лимфомах.

6. Метилирующие - Дакарбазин (ДТИК), **агенты** Прокарбазин (Натулан)

- **ДТИК (Диметил-триазено-имидазол-карбоксамид)** - отобран в качестве противоопухолевого препарата Национальным раковым институтом США, по данным которого препарат активен в 20% при меланоме.

- **Натулан** - входит во многие схемы комбинированной химиотерапии лимфогранулематоза. Его применение возможно при хроническом миелозе, лимфомах, мелкоклеточном раке легкого, мезотелиоме.

Натулан выпускают в капсулах по 50 мг.

Суточная доза Натулана составляет 100-200 мг/м².

Особенность - быстрое всасывание из ЖКТ и способность проникать через гематоэнцефалический барьер.

II. АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Тормозят синтез пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, необходимых для построения ДНК.

Угнетают энзимы, отвечающие за репликацию ДНК.

Вызывают изменение синтеза рибонуклеотидов и РНК, нарушение метаболизма аминокислот и синтеза белков.

Антиметаболиты в клетке превращаются в дезоксирибозиды, конкурирующие с нормальными нуклеозидами. В опухолевой клетке действие отдельных ферментов изменено, часто происходит синтез изоферментов, поэтому включение антиметаболитов в нуклеиновые кислоты интенсивнее, чем в нормальных клетках. При включении модифицированного пурина или пиримидина в ДНК возникает «ЛЕТАЛЬНЫЙ синтез», приводящий к нарушению репликации или транскрипции и гибели клеток опухоли.

Структурные аналоги пиримидина (5ФУ, тегафур, цитарабин и др.) являются антиметаболитами пиримидиновых оснований (цитозин, тимин, урацил), входящих в состав нуклеотидов на азотистых основаниях.

Противоопухолевое действие аналогов- пиримидинов обусловлено их превращением в опухолевых клетках в активные ингибиторы ферментов: тимидилатсинтетазы, ДНК-полимеразы, рибонуклеотидредуктазы, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот.

Классификация современных антиметаболитов

I. Антагонисты фолатов	Метотрексат, эдаотрексат, триметотрексат
II. Фторпиримидины	5ФУ, FUDR, ФФ, UFT, капецитабин
III. прочие ингибиторы тимидилат-синтетазы	Томудекс
IV. аналоги диоксицитидина	Цитозар, 5_азацитидин, флударабин, гемцитабин
V. Пуриновые антагонисты	6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, кладрибин, пентостатин

Антиметаболиты

1. Антогонисты фолиевой кислоты (антифолаты) - Метотрексат (Зексат), Триметрексат, Эдатрексат

- **Метотрексат** - препарат синтезирован в 1947 г. и клинически изучен 1947-1948 гг. Для получения противоопухолевого эффекта имеет значение выбор разовой дозы и режима лечения (стандартная х/т, интенсивная х/т, высокодозная х/т).

Цитостатический эффект Метотрексата может быть блокирован одновременным или последующим (4 часа после введения) применением Лейковорина. Не проникает через гематоэнцефалический барьер, при поражении ЦНС - эндолюмбальное введение.

Лечение под строгим контролем показателей крови и состоянии слизистых оболочек.

Входит в состав комбинированной х/т при многих солидных опухолях, лейкозах и лимфомах.

- **Эдатрексат (10-EDAM)** - антифолат третьего поколения.

Механизм действия 10-EDAM и Метотрексата одинаков, но он легче проникает в опухолевую клетку.

Применение - только внутривенно.

Спектр действия - немелкоклеточный рак легкого, опухоли головы и шеи, мезотелиомы, саркомы мягких тканей.

- **Триметрексат (Tmtx)** - впервые синтезирован в 70-е годы, как антималярийный. В 1984 г. показана противолейкозная активность в эксперименте. Клиническое изучение препарата в онкологии не закончено.

Установлен **широкий спектр действия**: саркомы мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого, мезотелиома, опухоли головы и шеи, рак пищевода, рак желудка, рак толстой кишки, рак мочевого пузыря.

2. Антагонисты пиримидина - 5-Фторурацил, Фторафур, - фторпиримидины UFT, FUDR, Капецитабин (Кселода) Гемцитабин (Гемзар) Цитарабин (Цитозар)

5-Фторурацил - является структурным аналогом пиримидина (фторированный пиримидин).

Механизм действия определяется метаболическим превращением его в 5-фтор-дезоксидеоксиуридинмонофосфат (5-FdUMP) - конкурентный ингибитор фермента тимидинсинтетазы: блок синтеза ДНК и РНК - подавление деления клеток.

3. Ингибиторы тимидилатсинтетазы - Томудекс

4. Антагонисты пурина - 6-Меркаптопурин, 6-Тиогуанин, Пентостатин, Кладрибин, Флударабин

5. Ингибиторы рибонуклеозидредуктазы - Гидроксимочевина (ГИДРЕА)

Показания для назначения новых антиметаболитов

Формы опухолей

Препараты

Немелкоклеточный рак легкого

Эдатрексат, Триметрексат,
UFT, Гемзар

Мезотелиома

Эдатрексат, Триметрексат

Опухоли головы и шеи

Эдатрексат, Триметрексат,
UFT, Гемзар

Саркомы мягких тканей

Эдатрексат, Триметрексат

Рак пищевода

Триметрексат

Рак желудка

Триметрексат, UFT

Рак толстой кишки

Триметрексат, UFT,
Капецитабин, Томудекс

Рак печени

UFT

Рак поджелудочной железы

UFT, Гемзар

Рак яичников, рак шейки матки

Гемзар

Лимфогранулематоз	Гемзар, Флударабин, Пентостатин
Хронический лимфолейкоз	Флударабин, Кладрибин, Пентостатин
Хронический миелолейкоз	Кладрибин
Острый миелобластный лейкоз	Флударабин, Кладрибин
Индолентные лимфомы	Кладрибин, Пентостатин
Волосатоклеточный лейкоз	Флударабин, кладрибин, Пентостатин
Лимфомы кожи	Флударабин, Пентостатин
Malt - лимфомы желудка	Флударабин
Макроглобулинемия Вальденстрема	Флударабин, Пентостатин

III. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ И БЛИЗКИЕ К НИМ ПРЕПАРАТЫ

1. Актиномицины - Дактиномицин (Актиномицин Д) -

2. Антрациклины - Даунорубицин (Рубомицин), Даунорубицин липосомный (Даунозом), Доксорубицин, Доксорубицин липосомный (Келикс), Карминомицин, Идарубицин (Заведос)

3. Антрацендионы - Митоксантрон (Новантрон)

4. Флеомицины - Блеомицин, Блеомицетин,

5. Производные ауреоловой кислоты - Оливомицин, Митрамицин

6. Прочие антибиотики - Митомицин (выделен из культуры гриба *Streptomyces caespitosus*) – рак pancreas, желудка, кишечника, вульвы, РМЖ.

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ АНТРАЦИКЛИНОВ,
получившие клиническое применение или проходящие
клинические испытания.

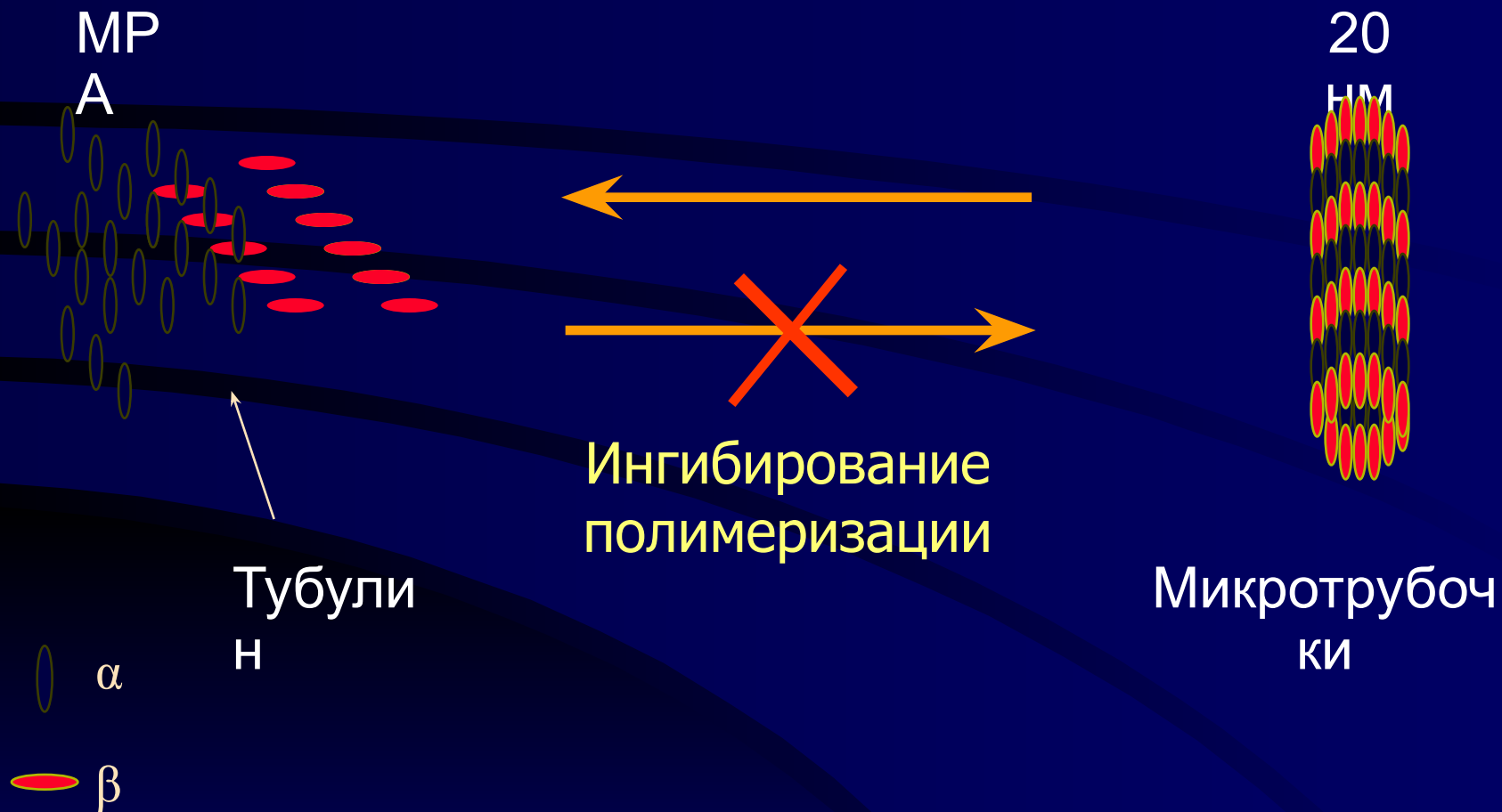
**Иододоксорубицин, пирарубицин, акларубицин,
морфолино-антрациклины (MX2 и MMDX),
карминомицин, эмоксил (рубоксил), аннамицин**

Механизм действия - подавление синтеза и функционирования ДНК. Антибиотики подавляют активность ДНК-полимеразы, РНК-полимеразы и топоизомеразы-2, что приводит к появлению разрывов в цепи ДНК.

Противоопухолевая активность - остр. лимфолейкоз, остр. нелимфоцитарный лейкоз, НХЛ, ЛГР, хронический лимфолейкоз, миеломная болезнь, остеогенная саркома, саркомы мягких тканей, РМЖ, рак мочевого пузыря, рак легких, яичников, поджелудочной железы, простаты, матки, головы и шеи. Герминогенные опухоли яичка.



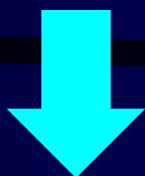
НАВЕЛЬБИН: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



НАВЕЛЬБИН: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



блокирует образование
микротрубочек



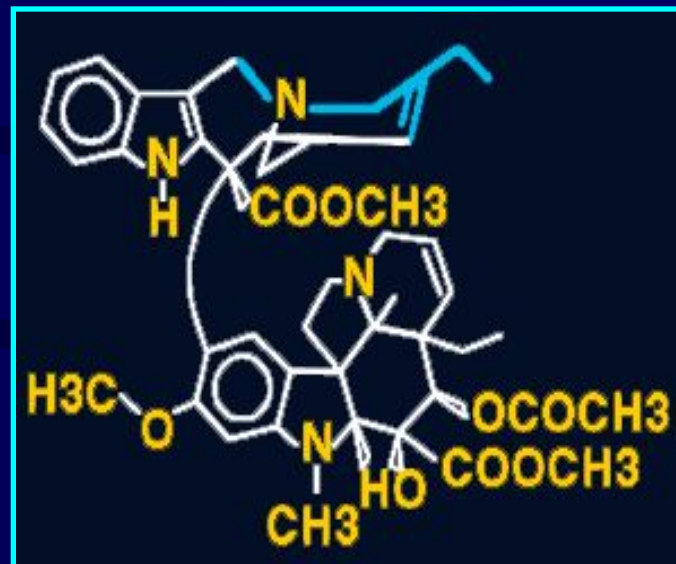
селективное
средство
к микротрубочкам
митотического
веретена

меньшее
средство к
аксональным
микротрубочкам



**высокая
противоопухолев
ая активность**

**низкая
нейротоксичность**



НАВЕЛЬБИН: ФАРМАКОКИНЕТИКА



- Быстрая абсорбция действующего вещества и пик концентрации в крови между 1,5 и 3 часами от момента принятия капсул (Variol, EJC Pharmacol 2002)
- Биодоступность 40% (Marty et al. Ann. Oncol. 2001)
- Тканевое распределение (40 %):
 - высокая концентрация в легких, лимфатических узлах, печени, почках
- Низкий почечный клиренс (10-15 %). Выделение с калом (85-90 %).
- Метаболизм в основном в печени
- Противопоказания: печеночная недостаточность и синдром мальабсорбции
- Лекарственное взаимодействие: противогрибковые препараты

НАВЕЛЬБИН: применение



- Перед каждым приемом Навельбина, необходимо сделать анализ крови;
- За 30 мин. – 2 часа до приема капсул Навельбина рекомендуется профилактический прием антиэметиков;
- Предпочтительно принимать капсулы после легкой еды;
- Капсулы не спеша запить стаканом воды;
- Появление ранней рвоты не влияет на биодоступность перорального Навельбина;
- Снижают биодоступность перорального Навельбина – грейпфрут и гастропротекторы с гидроксидом алюминия.



Препараты растительного происхождения - Таксаны

- Национальный институт рака США организовал широкомасштабную программу поиска в-в с противоопухолевой активностью среди растений. В 60-е годы XXвека установили, что экстракт коры тихоокеанского тиса (*Taxus brevifolia*) тормозит рост экспериментальных опухолей. В 1971 году из экстракта коры выделили химическое в-во (**паклитаксел**) с цитотоксическим эффектом. Естественный дефицит коры переключил поиск на биомассу игл европейского тиса, откуда в 1986 году выделен алкалоид БАККАТИН, превращенный в доцетаксел. По биологическому действию – это антимитогены, стимулирующие полимеризацию тубулина с образованием комплекса аномальных микротрубочек в виде звездчатых структур.

ПРИМЕНЕНИЕ ТАКСАНОВ

- Доцетаксел (Таксотер, Таутакс)-
показания: РМЖ,, рак яичников,
плоскоклеточный рак головы и шеи, рак
предстательной железы.
- Паклитаксел (Таксол, Абитаксел,
Интаксел, Митотакс, Паксен)-
показания: НМРЛ, рак яичников,
саркома Капоши при СПИДе, РМЖ,
опухоли головы и шеи, опухоли ЖКТ,
опухоли мочевого пузыря.

V. ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

L – аспарагиназа (Краснитин, Онкоспар) – механизм действия – катализирует расщепление аминокислоты –аспарагин
Клетки отдельных опухолей не синтезируют аспарагин, а используют аспарагин, имеющийся в крови и лимфе. При введении аспарагиназы происходит временное разрушение аспарагина и клетки, нуждающиеся в нем, погибают.

Показание – лейкозы, лимфобластная лимфома

VI. ГОРМОНЫ И АНТИГОРМОНЫ

1. Андрогены - Тестостерона пропионат, Медротестерона пропионат, Пролотестон, Тетрастерон

2. Кортикостероиды - Дексаметазон, Преднизолон

3. Эстрогены и их производные - Синэстрол, Фосфэстрол (Хонван), Этилэстрадиол (Линорал), Хлортрианизен (Метасе) –все применяются при раке предстательной железы.

4. Прогестины - Оксипрогестрона капронат,
Медроксипрогестерона ацетат (Провера),
Мегейс

5. Антиэстрогены - Тамоксифен, Торемифен, Фазлодекс
(фулвестрант)- в/м 1 раз в месяц.

6. Антиандрогены - Флютамид, Андрокур (Ципротерон),
Нилутамид (Анандрон), Касодекс (Бикалутомиб)

7. Агонисты LH-RH - Госерелин(Золадекс), Лейпролид,
Декапептил, Бусерелин(Супрефакт)

**8. Ингибиторы
ароматазы** - Аминоглютетимид, Анастрозол (Аримидекс)
Летрозол (Фемара)

9. Аналоги

соматостатина - Октреотид (Сандостатин) используется для купирования карциноидного синдрома, характерного для некоторых нейроэндокринных опухолей (APUDом)

VII. ГОРМОНОЦИТОСТАТИКИ

Эстрамустинфосфат (Эстрацит — это конъюгат фосфорилированного эстрадиола и азотистого иприта с двойным механизмом действия: антигонадотропная активность+ цитотоксическое действие-ингибирование образования микротрубочек)

VIII. МОДИФИКАТОРЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

обладают способностью изменять биологическую реакцию организма-носителя на опухоль

1. Иммуномодуляторы: *Цитокины и препараты на их основе — биологически активные в-ва пептидной природы, основными функциями которых является регуляция гемопоэза, иммунного ответа и воспалительных процессов, участие в ангиогенезе и др.*

Интерфероны - Альфа-интерфероны,

*Интерлейкины- Альдеслейкин (ИЛ-2), Беталейкин (ИЛ-1 β),
фактор некроза опухолей —целое семейство цитокинов.*

Колонiestимулирующие факторы, эритропоэтин.

