

Коррекция нейтропении и тромбоцитопении, обусловленных терапией ингибиторами тирозинкиназ при хроническом миелолейкозе

В.А. Шуваев, М.С. Фоминых, И.С. Мартынкевич, В.Ю. Удалева,
Н.А. Потихонова, М.Н. Зенина, К.М. Абдулкадыров

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

Контакты: Михаил Сергеевич Фоминых m.s.fominyh@gmail.com

Внедрение в практику терапии хронического миелолейкоза таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) сделало хронический миелолейкоз заболеванием, не ограничивающим продолжительность жизни большинства больных. Основным условием достижения положительного эффекта является непрерывность лечения. Наиболее частой причиной редукции доз и перерывов терапии ИТК служит развитие гематологической токсичности в виде нейтропении и тромбоцитопении. Коррекция побочных эффектов лечения в таких условиях становится жизненно необходимой. В статье представлены рекомендации по коррекции нейтропении и тромбоцитопении. Приведены обоснование и результаты применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и агонистов рецепторов тромбопоэтина для коррекции гематологической токсичности ИТК с демонстрацией клинического случая.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, дазатиниб, тромбоцитопения, нейтропения, ромиплостим

Tyrosine kinase inhibitors therapy related neutropenia and thrombocytopenia correction in CML patients

V.A. Shuvaev, M.S. Fominykh, I.S. Martynkevich, V.Y. Udaleva, N.A. Potikhonova, M.N. Zenina, K.M. Abdulkadyrov

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Federal Medico-Biological Agency, Saint Petersburg

At present, introduction of target therapy to chronic myelogenous leukemia (CML) treatment made CML not life-limiting disorder. The main condition of treatment efficacy is its continuity. The most common causes of dose reduction and CML therapy interruption is hematologic toxicities such as neutropenia and thrombocytopenia. The adverse events correction in these circumstances is vital. Recommendations for neutropenia and thrombocytopenia correction are proposed in this article. The basement and results of the use of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and thrombopoietine receptor agonist for hematologic toxicities correction with clinical case are presented.

Key words: chronic myelogenous leukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, dasatinib, thrombocytopenia, neutropenia, romiplostim

Введение

Хронический миелолейкоз (ХМЛ), являвшийся всего 15 лет назад фатальным заболеванием со средней продолжительностью жизни около 4 лет после установления диагноза [1, 2], в настоящее время уже не рассматривается как заболевание, существенно ограничивающее продолжительность жизни большинства пациентов [3]. Переворот в результатах лечения стал возможным благодаря внедрению высокоэффективной направленной терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК). Данные препараты оказывают прицельное (таргетное) воздействие на ключевое звено патогенеза ХМЛ — образование патологического белка BCR-ABL. Применение ИТК в клинической практике позволило значительно повысить выживаемость больных ХМЛ. Общая выживаемость к 8 годам терапии в настоящее время составляет 85 %, у большинства больных ХМЛ сохраняется хорошее качество жизни и трудоспособность [4–7].

В настоящее время в Российской Федерации для лечения ХМЛ зарегистрированы три ИТК: иматиниб, нилотиниб и дазатиниб. Однако у части пациен-

тов с ХМЛ при терапии ИТК клинически значимый эффект лечения либо не достигается, либо бывает утерян в ходе проведения терапии, т. е. развивается первичная или вторичная резистентность к лечению [3, 5, 8, 9]. Важной проблемой многолетней терапии ИТК при ХМЛ также является соблюдение принципа непрерывного и постоянного воздействия на опухолевый клон, что не всегда возможно у больных с явлениями непереносимости терапии (токсичность III–IV степени, длительная токсичность II степени). Вынужденные перерывы в терапии приводят к снижению ее эффективности и могут способствовать прогрессированию заболевания [3, 10, 11].

Частым побочным эффектом использования ИТК в монорежиме, и, в особенности в комбинации с химиотерапией (ХТ), является гематологическая токсичность: снижение уровня гемоглобина с клиническими проявлениями анемического синдрома, нейтропении с возможностью повышения частоты инфекционных заболеваний, тромбоцитопения с риском развития геморрагических осложнений.

Российские федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХМЛ, основанные на рекомендациях Европейской организации по лечению лейкозов (ELN) и Национальной онкологической сети США, содержат следующий алгоритм по коррекции нейтропении и тромбоцитопении [3, 9].

При нейтропении и тромбоцитопении I–II степени в любой фазе ХМЛ снижение дозы ИТК и прерывание лечения не требуется.

В хронической фазе ХМЛ при нейтропении и/или тромбоцитопении III–IV степени показана временная отмена ИТК с контролем клинического анализа крови 1 раз в неделю:

- после восстановления абсолютного числа нейтрофилов до уровня более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ возможно возобновить терапию ИТК: если перерыв в лечении составит менее 2 нед, лечение возобновляется в прежней дозе, при перерыве более 2 нед – в сниженной дозе [12–14]; если доза ИТК ранее была снижена, при стабильных показателях гемограммы через 1 мес целесообразно возвращение к стандартной дозировке;

- при длительных нейтропениях возможно кратковременное применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 5 мкг/кг/сут подкожно, при отсутствии эффекта от введения Г-КСФ необходима редукция дозы или смена ИТК;

- при длительных повторных цитопениях необходимо провести обследование (миелограмма, гистологическое исследование костного мозга) с целью исключения прогрессирования заболевания, развития фиброза костного мозга.

В фазах акселерации и бластного криза ХМЛ у впервые выявленных больных, даже при наличии нейтропении и тромбоцитопении III–IV степени, в течение первых 4 нед терапия ИТК с целью индукции ремиссии не должна прерываться. При тромбоцитопении III–IV степени, геморрагическом синдроме показаны трансфузии тромбоцитного концентрата.

Если миелосупрессия сохраняется после 1 мес терапии, показано выполнение пункционной биопсии

костного мозга с подсчетом миелограммы для исключения прогрессирования заболевания [3, 9]:

- при относительном количестве бластов менее 5 % и снижении клеточности костного мозга следует прервать терапию. Контроль клинического анализа крови проводить не реже 1 раза в неделю. Возобновить терапию после восстановления абсолютного числа нейтрофилов до уровня более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$. При повторном возникновении миелосупрессии доза ИТК должна быть снижена. При длительных и/или повторных эпизодах нейтропении и отсутствии бластоэ в периферической крови и костном мозге возможно применение Г-КСФ;

- при наличии более 5 % бластов и гиперклеточном костном мозге должен быть обсужден вопрос об изменении тактики терапии:

- при терапии иматинибом переход на терапию ИТК 2-го поколения;

- при терапии нилотинибом переход на терапию дазатинибом или наоборот;

- проведение другого вида терапии (ХТ, экспериментальное лечение).

При переключении с одного ИТК на другой существует значительная вероятность развития перекрестной гематологической токсичности, так как развитие торпидных цитопений у больных ХМЛ, по-видимому, в большей степени связано с состоянием резервов нормального кроветворения. Это особенно ярко проявляется у пациентов с продвинутыми фазами ХМЛ, а также у больных с резистентностью к 1–2-й линии терапии ИТК. При повторных цитопениях III–IV степени, которые затрудняют проведение терапии ИТК в непрерывном режиме, снижая эффективность лечения, рекомендуется обсудить вопрос о выполнении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Частота развития миелосупрессии III–IV степени в хронической фазе ХМЛ на фоне терапии ИТК, наблюдавшаяся в международных многоцентровых исследованиях, представлена в табл. 1 [15, 16].

При исследовании частоты развития гематологической токсичности III–IV степени при лечении ХМЛ

Таблица 1. Частота гематологической токсичности III–IV степени при применении ИТК в хронической фазе ХМЛ в многоцентровых исследованиях [15, 16]

Нежелательные явления*	Частота гематологической токсичности		
	иматиниб 400 мг/сут (n = 283 [15] / n = 260 [16])	нилотиниб 600 мг/сут (n = 282 [15])	дазатиниб 100 мг/сут (n = 259 [16])
Анемия III–IV степени	5 % / 7 %	4 %	10 %
Нейтропения III–IV степени	21 % / 20 %	12 %	22 %
Тромбоцитопения III–IV степени	9 % / 10 %	10 %	19 %

*Указаны нежелательные явления, наблюдавшиеся у больных вне зависимости от наличия связи с терапией (по результатам международных исследований).

Таблица 2. Частота гематологической токсичности III–IV степени при применении ИТК в РосНИИГТ

Нежелательные явления*	Частота гематологической токсичности, среднее значение (доверительный интервал)		
	иматиниб 400 мг/сут (n = 169)	нилотиниб 800 мг/сут (n = 43)	дазатиниб 100 мг/сут (n = 23)
Анемия III–IV степени	5,9 % (2,3–9,5 %)	0 % (0–0 %)	13,0 % (–1,8–27,9 %)
Нейтропения III–IV степени	17,6 % (11,9–23,6 %)	9,3 % (0,3–18,3 %)	39,1 % (17,6–60,7 %)
Тромбоцитопения III–IV степени	4,7 % (1,5–8,0 %)	2,3 % (2,4–7,0 %)	21,7 % (3,5–40,0 %)

*Указаны нежелательные явления, наблюдавшиеся при лечении больных в клинической практике, группы больных различаются по клиническим характеристикам и предшествующей терапии.

в поликлиническом отделении РосНИИГТ нами были получены следующие данные, представленные в табл. 2.

Для коррекции нейтропении тяжелой степени нами успешно применялись кратковременные, не более 1–2 раз, введения Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут. Данные действия позволяли продолжать терапию ИТК с соответствующей коррекцией дозы при необходимости. Большие трудности представляли ситуации с развитием тромбоцитопении III–IV степени, когда риск развития геморрагического синдрома заставлял отменять терапию ИТК. К сожалению, у большинства больных с гематологической токсичностью в виде тромбоцитопении III–IV степени оптимальный ответ на лечение не был достигнут.

В последние годы в лечении иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры — болезни Верльгофа, D69.3 по МКБ 10-го пересмотра) начал активно применяться новый класс лекарственных препаратов — агонисты рецепторов тромбопоэтина (ТПО). Клинические исследования показали высокую эффективность этих препаратов при лечении больных с резистентностью к глюкокортикоидам и/или спленэктомии, позволяя добиваться стойкого повышения тромбоцитов с отменой иммуносупрессивной терапии у 54–87 % больных [17–19]. Внедрение этих препаратов в клиническую практику показало схожие результаты [20–23]. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы 2 агониста ТПО: ромиплостим, применяющийся подкожно в начальной дозе 1 мкг/кг/нед, и элтромбопаг, применяющийся перорально в начальной дозе 50 мг/сут. Оба препарата требуют последующей коррекции дозы в зависимости от динамики уровня тромбоцитов.

Существуют результаты клинических исследований применения агонистов ТПО при ХТ у больных с солидными опухолями [8, 24–26] и острым миелоидным лейкозом [27, 28], а также при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [29–32]. Литературных данных об использовании агонистов ТПО для коррекции тромбоцитопении при ХМЛ при би-

блиографическом поиске нами получено не было. Вместе с тем, по аналогии с успешным опытом использования Г-КСФ для коррекции нейтропении при терапии ИТК, изучение возможности применения агонистов ТПО для коррекции тромбоцитопении на фоне приема ИТК может дать возможность расширения терапевтического потенциала при лечении больных ХМЛ.

Клиническое наблюдение

Больной П.Н.В., 1960 года рождения. Диагноз ХМЛ был установлен в мае 2011 г. При обследовании была выявлена спленомегалия до 13 см ниже левой реберной дуги, в клиническом анализе крови отмечался гиперлейкоцитоз $147,8 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом до 4 % бластов и базофилия 5 %. При цитогенетическом исследовании во всех метафазах клеток костного мозга была обнаружена классическая филадельфийская (Ph) хромосома. При установлении окончательного диагноза был констатирован высокий риск по всем трем прогностическим системам (Sokal [33], Hasford [34], Eutos [35]).

В течение месяца больной получал лечение гидроксимочевинной с достижением полного гематологического ответа, после чего была начата терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут. На фоне терапии наблюдались побочные эффекты в виде отеков I степени и дерматита II степени. При обследовании в динамике: через 3 мес терапии иматинибом при цитогенетическом исследовании костного мозга митозов получено не было, количественный уровень белка BCR-ABL в периферической крови составлял 21,432 %. Через 6 мес терапии иматинибом при цитогенетическом исследовании во всех метафазах клеток костного мозга сохранялась Ph-хромосома, уровень белка BCR-ABL в периферической крови составлял 49,429 %. Была констатирована неэффективность терапии иматинибом.

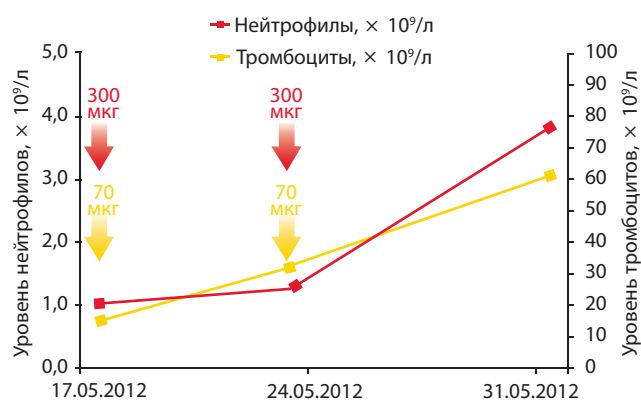
Назначен nilotinib в дозе 800 мг/сут. Нежелательные явления терапии: периорбитальные отеки I степени (купированы диуретиками), дерматит I степени (купирован антигистаминными препаратами и местными мазями), нейтропения II–III степени в течение 2 нед,

тромбоцитопения II–III степени в течение 2 нед, в связи с чем была необходима временная отмена нилотиниба на 2 нед. После купирования нейтропении и тромбоцитопении терапия нилотинибом была возобновлена в сниженной дозировке 400 мг/сут. При обследовании через 3 мес терапии нилотинибом: при цитогенетическом исследовании костного мозга: 46XY,t(9;22)(q34;q11)[20], экспрессия гена BCR-ABL в крови 14,407 %. Прием нилотиниба был продолжен в сниженной дозировке 400 мг/сут. Сохранились побочные явления: нейтропения III степени, тромбоцитопения III–IV степени, что вновь потребовало временной отмены нилотиниба на 3 нед; также больной перенес механическую травму (удар молотком во время ремонта квартиры) III пальца левой кисти, приведшую к ампутации ногтевой фаланги. Стоит отметить, что хотя данная травма и произошла на фоне тромбоцитопении IV степени, ни в момент травмы, ни при хирургической обработке раны не наблюдалось избыточной кровоточивости. Вследствие нежелательных явлений необходимо было продолжение приема нилотиниба в сниженной дозировке 400 мг/сут. При обследовании через 6 мес терапии нилотинибом сохранялись нейтропения II степени и тромбоцитопения IV степени, при цитогенетическом исследовании костного мозга: 46,XY t(9;22)[11]/46,XY[9]. Был констатирован малый цитогенетический ответ (Ph^+ 55 %). При всех контрольных исследованиях на фоне терапии ИТК проводилось определение мутационного статуса BCR-ABL, мутаций выявлено не было.

Несмотря на достигнутый субоптимальный ответ продолжение приема нилотиниба даже в сниженной дозе было сопряжено с развитием осложнений, вероятностью длительных отмен терапии и утратой достигнутого эффекта. Единственной альтернативой являлась смена терапии на дазатиниб, но с учетом профиля токсичности этого препарата риск сохранения и усугубления цитопений делал вероятность непрерывной терапии дазатинибом крайне низкой.

Была предпринята попытка коррекции токсичности нилотиниба с помощью ростовых факторов: Г-КСФ и агониста ТПО. Для этой цели больному вводились еженедельно подкожно: филграстим 5 мкг/кг и ромиплостим 1 мкг/кг с повышением дозы на 1 мкг/кг каждую неделю. Динамика показателей крови представлена на рисунке. Через неделю после первого введения нейтропения уменьшилась с III до II степени, а тромбоцитопения — с IV до III степени. В результате второго введения ростовых факторов уровень нейтрофилов нормализовался, а уровень тромбоцитов достиг $61 \times 10^9/\text{л}$, что соответствовало тромбоцитопении II степени и позволяло возобновить терапию нилотинибом в редуцированной дозировке.

При следующем обследовании через 9 мес терапии нилотинибом: показатели крови были стабильными с наличием нейтропении I степени и тромбоцитопении II степени, при молекулярно-генетическом исследовании крови экспрессия гена BCR-ABL снизилась до 4,934 %.



Уровень нейтрофилов и тромбоцитов у больного П.Н.В. на фоне введения филграстима и ромиплостима

Продолжена терапия нилотинибом в прежней, сниженной, дозировке 400 мг/сут. При обследовании через год терапии нилотинибом уровень нейтрофилов и тромбоцитов соответствовал I степени, что не препятствовало продолжению терапии. При цитогенетическом исследовании был констатирован полный цитогенетический ответ с дополнительными хромосомными аберрациями в виде трисомии по 8-й хромосоме в 10 % клеток, уровень экспрессии гена BCR-ABL в крови составил 0,438 %. Терапия нилотинибом была продолжена в прежней дозе 400 мг/сут. При последнем обследовании через 2 года от начала терапии нилотинибом в клиническом анализе крови уровень нейтрофилов был в пределах нормы, сохранялась тромбоцитопения I степени с сохранением полного цитогенетического ответа, уровень BCR-ABL снизился до 0,157 %. Терапия нилотинибом в дозе 400 мг/сут проводилась постоянно, без перерывов.

Обсуждение

Коррекция гематологической токсичности с помощью ростовых факторов является более предпочтительной, чем трансфузии компонентов крови или редукция дозы химиопрепаратов. Использование Г-КСФ в рамках терапии поддержки при ХТ онкологических заболеваний имеет многолетний опыт применения. Однако коррекция нейтропении с помощью Г-КСФ при лечении ХМЛ первоначально встретила настороженность со стороны гематологов. Основанием этому являлось наличие на опухолевых клетках рецепторов к ростовым факторам, стимуляция которых предположительно могла ускорить прогрессирование заболевания. Практический опыт применения Г-КСФ при терапии ИТК не подтвердил этих предположений [36, 37]. В настоящее время кратковременное введение Г-КСФ с целью коррекции нейтропении при терапии ИТК получило разрешение в международных и национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХМЛ [3, 9].

По аналогии с Г-КСФ значительный интерес представляло изучение эффективности агонистов ТПО при проведении ХТ. В настоящее время имеются результаты исследований применения агонистов ре-

цепторов ТПО у больных с солидными опухолями [8, 24–26] и острым миелоидным лейкозом [27, 28]. В результате было выяснено, что использование агонистов ТПО при высокодозной ХТ у больных с солидными опухолями приводит к сокращению времени восстановления уровня тромбоцитов и снижению до 50 % количества необходимых трансфузий тромбоконцентрата. Однако при использовании агонистов ТПО у больных острым миелоидным лейкозом по сравнению с плацебо не было получено разницы ни в сроках восстановления уровня тромбоцитов, ни в количестве перелитых доз тромбоконцентрата.

Существует несколько исследований применения агонистов ТПО при трансплантации костного мозга. Е.М. О'Donovan et al. применяли ромиплостим и элтромбопаг у 3 больных с тромбоцитопениями после аллогенной трансплантации костного мозга [31]. Во всех случаях пациенты достигли повышения уровня тромбоцитов вне зависимости от переливаний тромбоконцентрата. И.А. Лисуков и соавт. также использовали ромиплостим у больных с тромбоцитопенией после аллогенной трансплантации костного мозга с положительным эффектом в виде повышения уровня тромбоцитов и снижения зависимости от трансфузий [29]. Большую пользу в виде снижения риска кровотечений, а также снижения затрат на гемокомпоненты и продолжительность госпитализации может иметь профилактическое применение ромиплостима в режимах кондиционирования при трансплантации гемопоэтических клеток [30, 32].

Безопасность использования агонистов ТПО для коррекции тромбоцитопении, обусловленной терапией ИТК при ХМЛ, также должна быть тщательно исследована в связи с наличием на поверхности опухолевых клеток рецепторов к ТПО. Теоретиче-

ским обоснованием эффективности их использования являются результаты исследований S. Mustjoki et al. [38], показавших корреляцию между соотношением опухолевых и нормальных гемопоэтических клеток костного мозга во время диагностики и вероятностью ответа. У всех больных, не достигших большого молекулярного ответа через 18 мес терапии ИТК, количество Ph-положительных клеток в костном мозге во время установления диагноза превышало 79 %. Также при большем количестве опухолевых клеток в костном мозге чаще развивалась гематологическая токсичность при использовании ИТК. Таким образом, истинной причиной цитопений при лечении ХМЛ с помощью ИТК является не только гематологическая токсичность в виде угнетения нормального гемопоэза под действием ИТК, а и отсутствие резервов нормального кроветворения при блокировании пролиферативной активности опухоли эффективно действующим ингибитором. Перерыв в терапии ИТК в данной ситуации может вновь привести к повторной экспансии опухоли и подавлению нормального гемопоэза. Усугубить ситуацию могут возникновение мутаций и селекция резистентных к действию ИТК клеток опухоли, являющихся основой дальнейшего прогрессирования заболевания. Поддержка пролиферации нормальных гемопоэтических клеток с помощью ростовых факторов может сохранить показатели крови на уровне, достаточном для продолжения терапии ИТК с подавлением опухолевого клона на время, достаточное для восстановления нормального гемопоэза.

Использование агонистов рецепторов ТПО наряду с препаратами Г-КСФ у больных ХМЛ может предупредить перерывы в лечении и повысить эффективность таргетной терапии ИТК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М. Клиническая гематология: справочник. Под ред. К.М. Абдулкадырова. СПб.: Питер Принт, 2006. 447 с.
2. Hehlmann R., Berger U., Pfirrmann M. et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109(11):4686–92.
3. Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. М., 2013. 71 с.
4. Голенков А.К., Высоцкая Л.Л., Трифонова Е.В. Эффективность программы лечения хронического миелолейкоза гливексом в широкой клинической практике. Альманах клин мед МОНИКИ 2008;18:9–13.
5. Стахина О.В., Туркина А.Г., Гусарова Г.А. и др. Отдаленные результаты выживаемости больных в поздней хронической фазе Ph⁺ хронического миелолейкоза при лечении иматиниб мезилатом (Гливек®). *Вестн гематол* 2009;5(2):42.
6. Deininger M., O'Brien S.G., Guilhot F. et al. International randomized study of interferon vs ST1571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML–CP) treated with imatinib. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009;114(22):1126.
7. Kantarjian H.M., Talpaz M., O'Brien S. et al. Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon- α based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2006;108(6):1835–40.
8. Fanucchi M., Glaspy J., Crawford J. et al. Effects of polyethylene glycol-conjugated recombinant human megakaryocyte growth and development factor on platelet counts after chemotherapy for lung cancer. *N Engl J Med* 1997;336(6):404–9.
9. Guidelines NCCN. Version 4.2013 Chronic Myelogenous Leukemia. 95 p. URL: www.nccn.org (дата обращения 16.10.2013).
10. Абдулкадыров К.М., Ломаиа Е.Г., Шуваев В.А. и др. Оценка выживаемости, достижения молекулярного, цитогенетического ответов у пациентов с хроническим миелолейкозом в хронической фазе, получающих терапию Иматинибом: данные девятилетнего популяционного наблюдения больных хроническим миелолейкозом Санкт-Петербурга и Ленинградской области. *Вестн гематол* 2010;5(2):5.
11. Шуваев В.А., Абдулкадырова А.С.,

- Мартынкевич И.С. и др. Опыт лечения хронического миелолейкоза в Санкт-Петербурге. Вестн гематол 2011;7(1):43.
12. Cortes J., Rousselot P., Kim D.-W. et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007;109(8):3207–13.
13. Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N. et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110(10):3540–6.
14. Tablets Gleevec. Imatinib prescribing information. Revised November 2007. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, New Jersey, 2007.
15. Hughes T.P., Hochhaus A., Saglio G. et al. ENESTnd Update: Continued Superiority of Nilotinib Versus Imatinib In Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML–CP). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010;116(21):207.
16. Kantarjian H.M., Shah N.P., Cortes J.E. et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2011;119(5):7.
17. Bussel J.B., Kuter D.J., Pullarkat V. et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009;113(10):2161–71.
18. Kuter D.J. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007;109(11):4607–16.
19. Nieto M., Calvo G., Hudson I. et al. The European Medicines Agency review of eltrombopag (Revolade) for the treatment of adult chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Haematol* 2011;96(9):e33–e40.
20. Масчан А.А., Ковалева Л.Г., Румянцев А.Г., Савченко В.Г. Современные методы диагностики и лечения первичной иммунной тромбоцитопении (по итогам совещания совета экспертов), Санкт-Петербург, май 2010 г. *Вопр гематол, онкол и иммунопатол в педиатрии* 2010;9(4):5–14.
21. Масчан А.А., Ковалева Л.Г., Румянцев А.Г. Рекомендации российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. *Онкогематол* 2010;3:36–45.
22. Quittet P., Hamidou M., Bonnotte B. et al. Romiplostim for the Treatment of Adults with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in Routine Clinical Practice in France – Interim Results From a Large Observational Study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120(21):4643.
23. Rodriguez-Mejorada M., Marfil-Rivera L.J., Rodriguez-Carrillo J. Thrombopoietin-Receptor Agonists the Mexican Experience: Romiplostim in 53 Non-Immune Thrombocytopenia Patients. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120(21):4650.
24. Angiolillo A.L., Davenport V., Bonilla M.A. et al. A phase I clinical, pharmacologic, and biologic study of thrombopoietin and granulocyte colony-stimulating factor in children receiving ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy for recurrent or refractory solid tumors: a Children's Oncology Group experience. *Clin Cancer Res* 2005;11(7):2644–50.
25. Bassar R.L., Underhill C., Davis I. et al. Enhancement of platelet recovery after myelosuppressive chemotherapy by recombinant human megakaryocyte growth and development factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(15):2852–61.
26. Vadhan-Raj S., Verschraegen C.F., Bueso-Ramos C. et al. Recombinant human thrombopoietin attenuates carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer. *Ann Intern Med* 2000;132(5):364–8.
27. Archimbaud E., Ottmann O.G., Yin J.A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study with pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) as an adjunct to chemotherapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 1999;94(11):3694–701.
28. Schiffer C.A., Miller K., Larson R.A. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor as an adjunct to induction and consolidation therapy for patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2000;95(8):2530–5.
29. Лисуков И.А., Успенская О.С., Кулагин А.Д., Бондаренко С.Н. Использование ромиплостима в терапии тромбоцитопений после аллогенной трансплантации костного мозга. *Онкогематол* 2012;2:29–35.
30. Fominykh M., Voloshin S., Schmidt A. et al. Romiplostim after hematopoietic stem cell transplantation: results of a pilot study. *Haematol* 2012;97(e-Supplement 1):466.
31. O'Donovan E.M., Rezvani K., Sargent J. et al. Thrombopoietic agonists show efficacy in ITP related to allogeneic stem cell transplantation. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118(21):3292.
32. Voloshin S.V., Schmidt A.V., Shuvaev V.A. et al. Romiplostim after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: results of a pilot study. *Biology of blood and marrow transplantation: J Am Soc Blood and Marrow Transplant* 2012;18(2):136.
33. Sokal J., Cox E., Baccarani M. et al. Prognostic discrimination in «good-risk» chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63(4):789–99.
34. Bonifazi F., de Vivo A., Rosti G. et al. Chronic myeloid leukemia and interferon- α : a study of complete cytogenetic responders. *Blood* 2001;98(10):3074–81.
35. Hasford J., Baccarani M., Hoffmann V. et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011;118(3):686–92.
36. Fang B., Mai L., Li N. et al. Imatinib plus granulocyte colony-stimulating factor in chronic myeloid leukemia patients who have achieved partial or complete cytogenetic response while on imatinib. *Case Rep Oncol* 2011;4(1):192–7.
37. Jørgensen H.G., Copland M., Holyoake T.L. Granulocyte colony-stimulating factor (Filgrastim) may overcome imatinib-induced neutropenia in patients with chronic-phase myelogenous leukemia. *Cancer* 2005;103(1):210.
38. Mustjoki S.R.J., Barbany G., Ehrencrona H. et al. Impact of malignant stem cell burden on therapy outcome in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients. *Leukemia* 2013;27(7):1520–6.