

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИМАТИНИБОМ

Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С.

ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального Медико-Биологического Агентства России, Санкт-Петербург, 191024, 2-я Советская ул., д. 16, тел. (812) 717-58-57, E. mail: RNIINT@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты эффективности применения препаратов рекомбинантного эритропоэтина для коррекции анемии у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), получавших иматиниб. Обследовано 90 пациентов ХМЛ, получавших иматиниб в качестве основного лечения в течение 6-48 месяцев. У 36 (40%) больных выявляли анемию различной степени тяжести (по классификации ВОЗ): I ст. у 29 пациентов, II ст. – у 5, III ст. – у 1 и IV ст. – у 1. Для ее коррекции у 16 пациентов применяли только препараты рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО), а 2-м больным (III и IV ст.) – трансфузии эритроцитов с последующим назначением ЭПО. Длительность терапии препаратами ЭПО составляла, в среднем, $9,7 \pm 4,6$ недель. Эффективность лечения оценивалась по увеличению уровня гемоглобина (Hb) до 120 г/л или повышению его уровня на 20 г/л и более. Установлено, что из 18 больных, получавших препараты ЭПО, положительный ответ достигнут у 13 пациентов (72,2%). При этом уровень гемоглобина увеличился, в среднем, с $92,4 \pm 10,8$ г/л до $124,1 \pm 20,8$ г/л. Однако в дальнейшем при отмене ЭПО у большинства больных отмечалось снижение уровня Hb до исходных цифр в течение 1-2 месяцев, что было обусловлено токсическим действием иматиниба на эритропоэз. Поэтому данной группе больных продолжали лечение препаратами ЭПО (в течение 16-18 месяцев) с периодами перерыва при повышении уровня Hb до 120 г/л. Такая тактика ведения обеспечивала непрерывный прием базисного препарата иматиниба. За время наблюдения у больных ХМЛ, получавших препараты ЭПО, не выявлено прогрессирования основного заболевания.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, рекомбинантный эритропоэтин, анемия, ингибитор тирозинкиназы, иматиниб, эритропоэз, гемоглобин

**EFFECTIVENESS CORRECTION OF ANEMIA INDUCED IMATINIB THERAPY IN
CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS**

Romanenko N.A., Abdulkadyrov K.M., Bessmeltsev S.S.

“Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology”, Russian Federal Medico-biological Agency, St.-Petersburg, 191024, 2nd Sovietskaya str., 16.

The article presents the results efficiency application of preparations of recombinant human erythropoietin (EPO) to correct anemia in patients with chronic myeloid leukemia (CML). There were studied 90 patients with CML received Imatinib as the main treatment for 6-48 months. The anemia was revealed in 36 patients (40%), the degrees of anemia (by WHO classification) were variety: I degree was at 29 patients, II degree – at 5, III degree – at 1 and IV degree – at 1 patient. The sixteen patients received EPO preparations only to correct the anemia, and two patients (III-d and IV-th degrees) received red blood transfusions before EPO therapy. The period of EPO-therapy was mean 9.7 ± 4.6 weeks. The effectiveness of treatment was evaluated as hemoglobin (Hb) concentration achieving to 120 g/l or increasing above 20 g/l. The positive response was achieved at 13 (72.2%) out of 18 patients who received EPO preparations. The level of Hb concentration increased from 92.4 ± 10.8 g/l to 124.1 ± 20.8 g/l in the average. However the most patients decreased the hemoglobin level to the initial Hb concentration after abolition of EPO during 1-2 months. It was caused the toxicity effect of Imatinib on to erythropoiesis. Therefore these patients were continued (with period of break off) treatment of EPO preparations (for 16-18 months) till the Hb level increased up to 120 g/l. This approach to cure made sure taking the basic preparation Imatinib with non-stop. There was no progression of the main disease for the observation period in CML patients who received EPO preparations.

Key words: *chronic myeloid leukemia, recombinant erythropoietin, anemia, tyrosine kinases inhibitor, Imatinib, erythropoiesis, hemoglobin*

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы тактика ведения больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) претерпела существенные изменения. Так, в 80-90 годы прошлого столетия методом выбора считалась аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, позволявшая получить полную цитогенетическую ремиссию, а в некоторых случаях даже добиться выздоровления больных [1, 2]. В настоящее время трансплантация гемопоэтических стволовых клеток не утратила своего значения и остается одним из

эффективных методов лечения больных ХМЛ. Однако показания к ее проведению изменились благодаря внедрению в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) и трансплантация перешла во 2-ю или 3-ю линию терапии [3, 4].

В основе механизма действия ИТК лежит блокада тирозинкиназы, которая имеет определяющее значение в патогенезе ХМЛ. Представителем ингибиторов тирозинкиназы является иматиниб, который в настоящее время входит в стандарт лечения ХМЛ в качестве первой линии терапии. Применение иматиниба у пациентов с ХМЛ привело к получению молекулярной ремиссии и существенному продлению их жизни [5, 6]. В хронической фазе ХМЛ полный цитогенетический ответ при использовании иматиниба достигает 82-87%, а общая 5-летняя выживаемость - 89% [7, 8]. В фазе акселерации ХМЛ полный цитогенетический ответ наблюдается реже и составляет 28% при общей выживаемости в течение 4-х лет 52,2%, а в фазе бластного криза – 12,2% при общей 2-летней выживаемости 21% [9]. К ингибиторам тирозинкиназы второго поколения относятся нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб [9, 10, 11]. Их используют при неэффективности и непереносимости иматиниба. Кроме того, эти препараты проявили большую активность у пациентов в фазе акселерации и бластного криза ХМЛ [12].

Следует подчеркнуть, что лечение ХМЛ ингибиторами тирозинкиназы проводится непрерывно на протяжении всей последующей жизни больного, так как перерывы могут приводить к прогрессии лейкозного процесса. Однако длительное лечение ИТК пациентов нередко сопровождается негематологическими (кожная сыпь, лихорадка, диспепсия, кардиотоксические и гепатотоксические проявления) и гематологическими (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) осложнениями. В целом гематологическая токсичность иматиниба наблюдается более, чем у половины пациентов [13, 14, 15, 16, 17]. Так, Cortes J., и соавторы [13] выявили развитие анемии у 230 (68%) из 338 больных ХМЛ, получавших иматиниб. Авторы отметили, что анемия чаще возникает у пациентов в возрасте старше 60-и лет, лиц женского пола, у больных, получавших дозу препарата более 400 мг в сутки, и у пациентов, имеющих среднюю или высокую группу риска по индексу Sokal [13]. Они выявили тенденцию к снижению частоты полных цитогенетических ответов у пациентов с анемией по сравнению с больными, у которых анемия не выявлялась (68% против 77%). Для коррекции анемии авторы использовали препараты рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО) с положительным эффектом у 68% больных, что позволило не прекращать лечение иматинибом. Еще чаще гематологическая токсичность наблюдается при использовании дазатиниба. Quintás-Cardama A. и соавторы показали, что цитопения II-IV степени развивалась у большинства пациентов в хронической фазе ХМЛ, получавших дазатиниб в течение 3-х лет. При этом нейтропения

и/или тромбоцитопения выявлялась у 72% больных, анемия различной степени тяжести – у 68%, в том числе III-IV степени тяжести – у 17% [11]. Показано также, что развитие тяжелой цитопении при длительном лечении дазатинибом нередко требовало даже отмены препарата (у 37% пациентов), назначения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (у 14%) и препаратов рекомбинантного эритропоэтина (у 45% больных) [11].

Цель настоящей работы: выявить частоту развития анемического синдрома у больных ХМЛ, получающих иматиниб и определить эффективность его коррекции с помощью эритропоэзстимулирующих препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением в течение 2006-2009 гг. находилось 90 больных ХМЛ в возрасте от 22 до 84 лет (средний возраст, 62,4±19,1 года). В изучаемую группу вошли 82 больных в хронической фазе заболевания, 6 – в фазе акселерации и 2 – в фазе бластного криза. В качестве базисной терапии пациенты в хронической фазе получали иматиниб в дозе 400 мг в сутки, а в фазе акселерации и бластного криза - 600-800 мг/сут на протяжении 6 – 48 месяцев. Диагноз ХМЛ, контроль эффективности терапии оценивали в соответствии с критериями European Leukemia Net [18]. Гематологическую токсичность выявляли по результатам клинического анализа крови, который проводили не реже 1-2 раз в месяц и миелограммы, проводившейся не реже 4 раз в год. Развитие анемии различной степени тяжести на фоне терапии иматинибом наблюдалось у 36 (40%) больных ХМЛ. При определении уровня гемоглобина ≤ 100 г/л пациентам назначали препараты ЭПО. В случаях содержания уровня Hb менее 80 г/л анемию коррегировали с помощью трансфузий эритроцитов, а в последующем назначали препараты ЭПО. Средний возраст пациентов с ХМЛ на момент возникновения анемии составлял 64,1±13,3 года (от 35 до 84 лет). Соотношение женщин (n=13) и мужчин (n=5) составило 2,6:1. Большинство пациентов имело хроническую фазу заболевания (n=15); фаза акселерации диагностирована у 2 больных, фаза бластного криза – у 1 пациента. Перед назначением терапии ЭПО у пациентов исследовали уровень эндогенного эритропоэтина, который не превышал 150 мМЕ/мл (в среднем 74,6±53,1 мМЕ/мл). Важное внимание уделяли первичному поиску другой причины анемии, который включал в себя полноценный сбор анамнеза, осмотр больного, клинический и биохимический анализы крови. Обязательным было определение содержания гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, уровня цветового показателя, скорости оседания эритроцитов, подсчет лейкоцитарной формулы. Исследовали также уровень непрямого билирубина и креатинина, а также

сывороточное железо, содержание которого в среднем по группе больных составило $15,8 \pm 8,1$ мкмоль/л (минимальный уровень 9,0 мкмоль/л). В некоторых случаях для исключения аутоиммунного характера анемии проводили пробу Кумбса.

В качестве препаратов ЭПО у 11 пациентов использовали рекомбинантный эритропоэтин альфа (эпрекс), а у 7 – эритропоэтин бета (рекормон). Препараты ЭПО вводили подкожно из расчета 150 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю (недельная доза - 450 МЕ/кг). Разовая доза в среднем составила 127 МЕ/кг, недельная – 380 МЕ/кг. Целевой уровень гемоглобина составлял 120 г/л, после чего препарат отменяли. Контроль эффективности терапии препаратами ЭПО осуществляли согласно рекомендациям ASH/ASCO [19]. Обязательно учитывали скорость прироста уровня гемоглобина и уменьшение симптоматики анемии. Эффективным лечение считалось при нормализации гемоглобина (целевой уровень 120 г/л) или при повышении его уровня на 20 г/л и более. При отсутствии прироста гемоглобина в течение 4-х недель дозу увеличивали в 2 раза и продолжали лечение в течение последующих 4-х недель. Неэффективным лечением препаратами ЭПО считали при ухудшении течения анемии или незначительном повышении уровня гемоглобина (менее 19 г/л в течение 2-3 месяцев). При быстром увеличении уровня гемоглобина (более 20 г/л в месяц) дозу препарата редуцировали на 25-50%.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием прикладных программ Microsoft Windows (Microsoft Excel, Ver. 2000) и STATISTICA 5.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На фоне терапии иматинибом (от 1-го до 18-и месяцев) у 36 (40%) из 90 больных ХМЛ наблюдалось развитие анемии от легкой (110 г/л) до угрожающей жизни (59 г/л) степени тяжести (по классификации ВОЗ [20]) (табл. 1). Уровень гемоглобина ≤ 100 г/л выявлен у 18 больных.

Таблица 1

Степени тяжести анемии у больных ХМЛ, получавших иматиниб

Степень тяжести	Критерии тяжести анемии по классификации ВОЗ, уровень Hb (г/л)	Число пациентов (n/ %)
1 – легкая	95-110	29 (32,2)
2 – умеренная	80-94	5 (5,6)
3 – выраженная	65-79	1 (1,1)
4 – тяжелая	<65	1 (1,1)

(угрожающая жизни)

При развитии анемии пациенты предъявляли жалобы на слабость, головокружение, одышку при ходьбе, головную боль, снижение работоспособности и др. (табл. 2). У 2-х пациентов с выраженной и угрожающей жизни степенями тяжести уровень гемоглобина составлял 74 и 59 г/л, соответственно, что сопровождалось выраженными проявлениями анемического синдрома (слабость, головокружение, головная боль, чувство сердцебиения, одышка при ходьбе, мелькание «мушек» перед глазами, резкое снижение работоспособности) и послужило основанием для отмены иматиниба на 2 недели. Этим больным для коррекции анемии использовали трансфузии эритроцитов с последующим назначением ЭПО и продолжением терапии иматинибом.

Таблица 2

Динамика субъективных данных больных ХМЛ с анемией, получавших препараты рекомбинантного эритропоэтина (n=18)

Жалобы	Исходно предъявляло жалобы (% больных)	После лечения предъявляло жалобы (%) больных)
Слабость	94,5 (у 17 из 18)	44,5 (у 10 из 18)
Головокружение	50,0 (у 9 из 18)	11,1 (у 2 из 18)
Одышка при ходьбе	88,9 (у 16 из 18)	16,7 (у 3 из 18)
Сердцебиение	61,1 (у 11 из 18)	22,2 (у 4 из 18)
Головная боль	22,2 (у 4 из 18)	5,6 (у 1 из 18)
Мелькание «мушек» перед глазами	22,2 (у 4 из 18)	0 (ни у кого)
Снижение работоспособности	88,9 (у 16 из 18)	50,0 (у 9 из 18)

Средняя продолжительность лечения анемии препаратами ЭПО у больных ХМЛ составила $9,7 \pm 4,6$ недель (от 4 до 20 недель). Положительный ответ на терапию наблюдался у 13 (72,2%) из 18 больных. У большинства пациентов на фоне терапии препаратами ЭПО отмечалось умеренное повышение систолического артериального давления (со $116,1 \pm 18,4$ до $128,1 \pm 24,0$ мм рт. ст.), снижение частоты сердечных сокращений (с $83,0 \pm 10,1$ до $74,3 \pm 9,1$ ударов в минуту), улучшение общего самочувствия (табл. 2). Наблюдалось существенное улучшение показателей гемограммы (табл. 3): уровень гемоглобина вырос на $31,1 \pm 22,7$ г/л и составил $124,1 \pm 20,8$ г/л; число эритроцитов увеличилось на $0,91 \pm 0,76 \times 10^{12}/л$ и составило $3,80 \pm 0,64 \times 10^{12}/л$, а уровень гематокрита - на $7,5 \pm 7,7\%$ и составил $37,4 \pm 7,0\%$. Получена положительная корреляция между приростом

уровня гемоглобина, с одной стороны и числом эритроцитов ($r=+0,903$; $p<0,001$) и уровнем гематокрита ($r=+0,918$; $p<0,001$), с другой. Только у 4-х больных прирост уровня гемоглобина колебался от 3 до 18 г/л, что было расценено как отсутствие ответа.

Таблица 3

Динамика показателей гемограммы у больных хроническим миелолейкозом с анемией, получавших препараты рекомбинантного эритропоэтина (n=18)

Показатель	Исходные показатели	Показатели после лечения	Общий прирост за время лечения	Ежемесячный прирост
Уровень гемоглобина (г/л)	92,4±10,8 (59-100)	124,1±20,8* (77-153)	31,1±22,7 (-15-94)	14,7±9,9 (-7,5-31,1)
Количество эритроцитов ($\times 10^{12}/л$)	2,89±0,47 (1,78-3,62)	3,80±0,64* (2,37-5,32)	0,91±0,76 (-0,66-2,52)	0,44±0,36 (-0,33-1)
Уровень гематокрита (%)	29,9±4,4 (19,9-38,0)	37,4±7,0* (20,7-46,0)	7,5±7,7 (-6,2-26,1)	3,2±2,9 (-3,1-8,7)

* различия между исходными показателями и после лечения достоверно значимы ($p<0,05$)

В целом переносимость ЭПО была вполне удовлетворительной. Лишь у одного пациента наблюдалось ухудшение течения гипертонической болезни. У него появились жалобы на головокружения, боли за грудиной и отмечалось стойкое повышение АД со 140/85 до 190/105 мм рт. ст. После коррекции артериального давления антигипертензивными препаратами, эпоэтин альфа был назначен по 10000 МЕ 2 раза в неделю.

Интересно отметить, что в группе больных с положительным ответом продолжительность терапии ЭПО не превышала 12 недель, а ежемесячный прирост гемоглобина в среднем составлял $19,3\pm 6,4$ г/л (табл. 4). При этом у пяти пациентов наблюдался более выраженный прирост уровня Hb (более 20 г/л). Чтобы избежать осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, этим пациентам уменьшали дозу ЭПО на 1/3 от исходной (по 10000 МЕ 2 раза в неделю), т.е. по 300 МЕ/кг в неделю.

Таблица 4

Изменение уровня гемоглобина у больных ХМЛ с анемией на фоне терапии препаратами рекомбинантного эритропоэтина

Эффективность препаратов ЭПО	Исходный уровень Hb (г/л)	Конечный уровень Hb (г/л)	Прирост Hb (г/л)	Ежемесячный прирост Hb	Длительность лечения (нед.)
Положительный ответ n=13 (72,2%)	92,1±11,2 (59-100)	133,5±11,3* (111-153)	40,6±17,7 (23-94)	19,3±6,4 (8,4-31,3)	8,9±3,6 (4-16)
Отсутствие ответа n=5 (27,8%)	93,2±10,9 (74-100)	95,4±15,7 (77-109)	2,2±9,9 (-15-9)	1,0±5,1 (-7,5-6)	11,0±5,5 (6-20)

* различия между исходным и конечным уровнем Hb достоверно значимы ($p < 0,05$)

Выявлено, что больные с уровнем Hb ≤ 90 г/л ($78,8 \pm 12,4$ г/л; n=5) на фоне лечения препаратами ЭПО достигали целевого уровня (120 г/л) за тот же период времени, что и больные с исходно более высоким уровнем Hb ($97,7 \pm 2,7$ г/л; n=8); этот период составил $9,6 \pm 6,5$ и $9,7 \pm 4,0$ недель, соответственно. Таким образом, период восстановления до целевого уровня Hb (120 г/л) в группе больных с положительным ответом, на терапию ЭПО не зависел от исходного уровня гемоглобина, что позволяет предположить, что тяжесть анемии не ухудшает прогноз эффективности эритропоэзстимулирующих препаратов.

Дальнейшее наблюдение за пациентами ХМЛ с анемией (n=12) на протяжении 16-18 месяцев показало, что в случае отмены ЭПО в течение 1,5-2 месяцев уровень гемоглобина снижался. Между тем, неоднократное (в среднем 4 раза) назначение ЭПО позволяло быстро восстановить его и продолжать лечение ХМЛ базисными препаратами в прежнем режиме. Это наглядно представлено на рисунке 1: пациентам с анемией (гемоглобин < 100 г/л) назначили препарат ЭПО. Через 2-3 месяца у них констатировали достижение целевого уровня Hb 120г/л. Препарат ЭПО отменяли. Однако спустя 1,5-2 месяца развивался рецидив анемии, что требовало повторных назначений препаратов, стимулирующих эритропоэз. При этом у двух пациентов к терапии ЭПО возвращались более четырех раз (6 и 8 раз), что позволяло не прекращать лечения иматинибом и в результате добиться полного цитогенетического ответа.

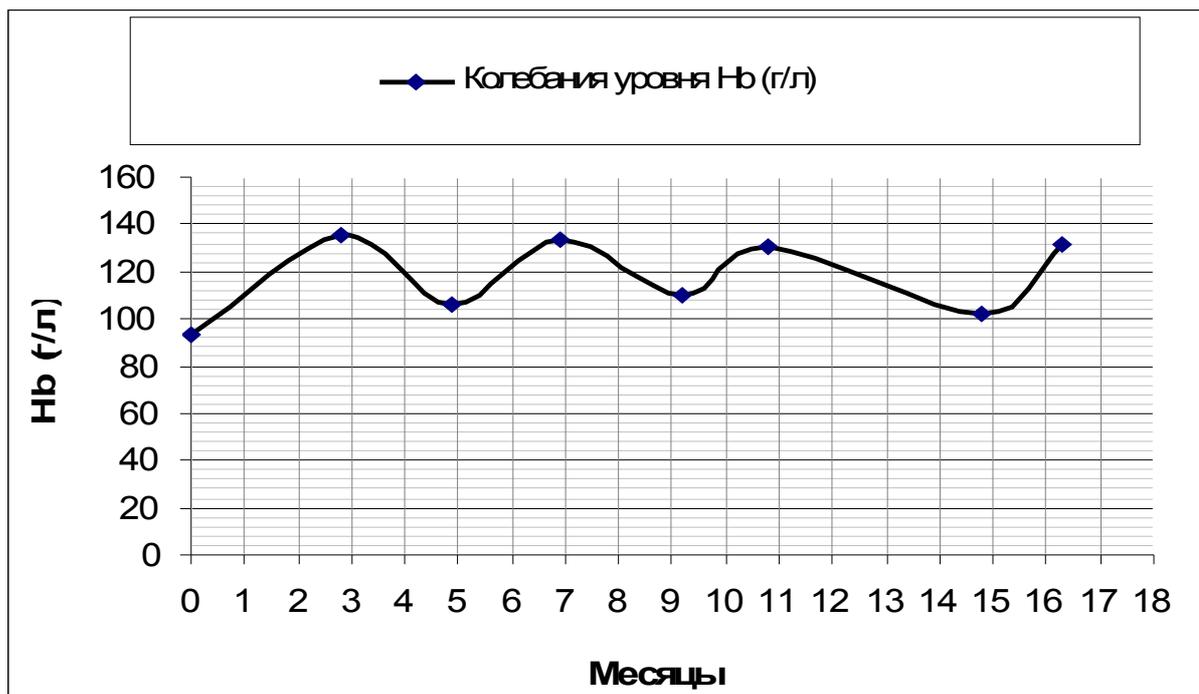


Рис. 1. Зависимость колебания уровня гемоглобина больных ХМЛ (n=12) от терапии препаратами рекомбинантного эритропоэтина

Наблюдение за динамикой тромбоцитов периферической крови показало, что применение препаратов рекомбинантного эритропоэтина на фоне постоянного приема иматиниба не только не повышало число тромбоцитов, но даже отмечалась незначительная тенденция к снижению с $481,8 \pm 325,3 \times 10^9/\text{л}$ до $334,7 \pm 294,9 \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,1$).

ОБСУЖДЕНИЯ

Лечение ХМЛ с помощью ИТК позволило коренным образом изменить прогноз заболевания, ранее считавшегося крайне неблагоприятным и подающим надежду на выздоровление лишь при условии проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Как установлено, в хронической фазе ХМЛ полный цитогенетический ответ к концу 12-го месяца терапии наблюдается у 82-87% больных [7, 8], а большой молекулярный ответ к концу 18-го месяца лечения – у 55% [21]. Однако иматиниб может вызывать токсические эффекты, в том числе анемию [15, 16]. В основе развития анемии, индуцированной блокаторами тирозинкиназы, лежит ингибирование киназ, участвующих, в том числе, и в пролиферации БОЕ-Э [22]. По данным Cortes J., иматиниб в 68% случаев может приводить к различной степени тяжести анемии [13]. По результатам нашего исследования, анемия различной степени тяжести определялась у 36 (40%) больных, получавших иматиниб. При этом, легкая степень анемии выявлялась у 29 (32,2%) пациентов. У большинства больных с легкой степенью тяжести анемии коррекция

не проводилась. Однако у 18 (20%) пациентов с анемией (11 - с легкой степенью, 5 - с умеренной, 1 - с выраженной и 1 - с тяжелой) отмечались жалобы на слабость, одышку при умеренной нагрузке, снижение работоспособности, боли за грудиной, чувство сердцебиения. Возникла необходимость в кратковременной отмене иматиниба у этих больных для восстановления показателей красной крови. Однако отмена ингибиторов тирозинкиназы приводит не только к восстановлению гемопоза, но и вызывает риск потери достигнутого результата и прогрессирования ХМЛ. Одним из объяснений неудач в терапии иматинибом считается не только недостаточная концентрация иматиниба в сыворотке крови больного [23], но и частые перерывы в лечении [24], в том числе вызванные токсическим действием препарата. Следовательно, при возникновении у больных ХМЛ гематологической токсичности, вызванной ИТК, основной задачей является не допустить отмены ИТК и сохранить базисную терапию, что возможно при своевременной коррекции нарушений с помощью медикаментозных средств. В частности, при анемии, возникшей на фоне лечения иматинибом, применяют препараты, стимулирующие эритропоэз [13], и лишь при анемии, потенциально опасной для жизни, назначают трансфузии эритроцитов.

Известно, что препараты ЭПО хорошо зарекомендовали себя при лечении анемии у больных с солидными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32]. У пациентов с миелопролиферативными заболеваниями вопрос о терапии ЭПО остается недостаточно изученным [33]. В некоторых работах указывают даже на риск стимуляции опухоли препаратами, стимулирующими эритропоэз [34]. Между тем, согласно результатам других исследователей [11, 13], использование препаратов рекомбинантного эритропоэтина у больных ХМЛ с анемией позволяет быстро и без последствий восстановить уровень гемоглобина и продолжить терапию иматинибом в прежних дозах без прогрессирования основного заболевания.

У наблюдаемых пациентов, имевших клинически значимую анемию, были применены препараты рекомбинантного эритропоэтина, что быстро улучшило их состояние. Это позволило не прерывать курс таргетной терапии иматинибом и добиться положительных результатов лечения. Лишь у 2-х пациентов с тяжелой анемией иматиниб был отменен на две недели. Использование трансфузий эритроцитов с последующим назначением ЭПО позволило быстро восстановить уровень гемоглобина и продолжить терапию иматинибом. Кратковременная отмена блокаторов тирозинкиназы не привела ни к прогрессированию заболевания, ни к клональной эволюции.

В целом, у пациентов ХМЛ с анемией, развившейся на фоне приема иматиниба и получавших препараты рекомбинантного эритропоэтина, положительный эффект был

достигнут у 72,2% больных. Однако у большинства пациентов, продолжавших получать иматиниб, обладающий токсическим действием на эритропоэз, после отмены препаратов ЭПО наблюдались рецидивы анемии через 1-2 месяца. Таким больным с признаками анемии, при начинающемся снижении уровня гемоглобина (Hb менее 100-110г/л) необходимо возобновление терапии препаратами ЭПО. Такая тактика предотвратит дальнейшее падение уровня гемоглобина и повысит качество жизни больных, а главное, позволит непрерывно продолжать таргетную терапию, что является залогом успеха в лечении ХМЛ. За весь период наблюдения за пациентами, получавшими иматиниб и препараты ЭПО (6-48 месяцев), нами не отмечено ни повышения уровня тромбоцитов, ни прогрессирования основного заболевания. Однако у одного больного отмечалась выраженная гематологическая токсичность на прием иматиниба, что потребовало смены препарата на ИТК второго поколения (Нилотиниб). Тем не менее, пациент отказался от продолжения лечения нилотинибом и вскоре вследствие прогрессирования ХМЛ в фазе бластного криза погиб.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что в случае развития анемии у больных ХМЛ, получающих иматиниб, целесообразно использовать препараты рекомбинантного эритропоэтина. Их применение сопровождается существенным улучшением состояния больных и сокращением потребности в заместительных трансфузиях эритроцитов, что одновременно снижает риск тяжелых гемотрансфузионных осложнений. Положительный ответ на терапию препаратами ЭПО в нашем исследовании составил 72,2%. При отмене ЭПО у пациентов нередко отмечается рецидив анемии, что требует повторного назначения эритропоэзстимулирующих препаратов; это позволяет продолжать непрерывную терапию ингибиторами тирозинкиназы. В том случае, если у больного на фоне препаратов, ингибирующих тирозинкиназу, возникает тяжелая анемия, терапию ИТК следует прервать и только после коррекции анемии с помощью трансфузий эритроцитов, с последующим подключением препаратов рекомбинантного эритропоэтина, возобновить прием препаратов ингибирующих тирозинкиназу. Такая тактика ведения больных ХМЛ позволит избежать прогрессирования заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Рукавицын О.А. Трансплантация костного мозга// в кн.: Хронический миелолейкоз. - Санкт-Петербург «Специальная литература», 1998, С. - 357-381.
2. Рукавицын О.А., Поп В.П. Хронический миелолейкоз// в кн.: Хронические лейкозы.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. - С.15-43.
3. Волкова М.А. Хронический миелолейкоз// Клиническая онкогематология: Руководство для врачей/ под ред. М.А. Волковой. – М.: «Медицина», 2007. - С. 552-585.
4. Zou W.Y., Xu D.R., Su C., et al. Therapeutic effects of imatinib on chronic myeloid leukemia in different phases and the factors affecting the effects// Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2008. - Vol. 28, No. 9. - P. 1660-1662.
5. Larson R. A., Druker B. J., Guilhot F. et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study// Blood. – 2008. - Vol. 111, No. 8. - P. 4022-4028.
6. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A., et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia// N Engl J Med. 2003. - Vol. 348. - P. 994–1004.
7. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G., et al. Five-year follow-up of imatinib therapy for newly diagnosed myeloid leukemia in chronic-phase shows sustained responses and high overall survival// New Engl J Med. – 2006. - Vol. 355. - P. 2408–2417.
8. Hochhaus A., O'Brien S.G., Guilhot. F. et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia// Leukemia. 2009. - Vol. 23, No. 6. - P. 1054-1061.
9. Jiang Q., Chen S.S., Jiang B., et al. The efficacy of imatinib mesylate for 124 patients with chronic myeloid leukemia in accelerated and blastic phase// Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2007. - Vol. 28, No 11. - P. 721-726.
10. Gora-Tybor J., Robak T. Targeted drugs in chronic myeloid leukemia// Curr Med Chem. 2008. - Vol. 15. - P. 3036-3051.
11. Quintás-Cardama A., De Souza Santos F.P., Kantarjian H. et al Dynamics and management of cytopenias associated with dasatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure// Cancer. 2009. - Vol. 115, No.17. - P. 3935-3943.
12. Ramchandren R., Schiffer C.A. Dasatinib in the treatment of imatinib refractory chronic myeloid leukemia// Biologics. - 2009. - No. 3. - P.205-214.

13. Cortes J., O'Brien S., Quintas A., et al. Erythropoietin is effective in improving the anemia induced by imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase// *Cancer*. 2004. - Vol. 100, No. 11. - P. 2396-2402.
14. Galinsky I., Buchanan S. Practical management of dasatinib for maximum patient benefit// *Clin J Oncol Nurs*. - 2009, Vol. 13, No. 3, P.329-335.
15. Huang X., Patel S., Ahmed N. et al. Severe toxicity of skin rash, fever and diarrhea associated with imatinib: case report and review of skin toxicities associated with tyrosine kinase inhibitors// *Drug Des Devel Ther*. - 2009, No.2. - P.215-219.
16. Orphanos G.S., Ioannidis G.N., Ardavanis A.G. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors// *Acta Oncol*. – 2009. - Vol. 48, No.7. - P.964-970.
17. Roszkiewicz F., Garidi R., Vaida I. et al. Tyrosine kinase inhibitors and solid tumours: case report and review of the literature// *Pharmacology*. – 2009. - Vol. 84, No.1. - P.38-41.
18. Baccarrani M., Saglio G., Goldman J., Hochhaus A. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia recommendations from the an expert panel on behalf of the European Leukemia Net// *Blood*. – 2006. - Vol. 108. - P. 1809-1820.
19. Douglas R.J., Somerfield M. R., Hagerty K.L. et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update/ *Blood*. - 2008. - Vol. 111, №1. - P. 25-41.
20. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Современные подходы к лечению анемии у больных с опухолевыми заболеваниями// *Вестник гематологии*. – 2008. - Т. IV, №2. - С. 5-19.
21. Cortes J., Kantarjian H.M., Goldberg S.L. et al. High-dose imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: high rates of rapid cytogenetic and molecular responses// *J Clin Oncol*. – 2009. - Vol. 27. - P. 4754-4759.
22. Song M.R., Chung J.S., Seol Y.M. et al. Mean cell volume can be an early predictor for the cytogenetic response of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib?// *Leuk Res*. - 2009. - Vol. 33, N 11. - P. 1459-1459.
23. Picard S., Titier K., Etienne G. et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia// *Blood*. – 2007. - Vol. 109. - P. 3496–3499.
24. Волкова С.А., Боровков Н.Н., Гостюжова Е.А. и др. Результаты амбулаторной терапии иматинибом (Гливек) в хронической фазе хронического миелолейкоза в зависимости от возраста и длительности предшествующей терапии// *Клиническая онкогематология*. - 2009. - Т. 2, №3. - С. 245-249.

25. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Эритропоэтины в лечении анемии у пациентов с гематологическими и солидными опухолями// Вестник Гематологии.- 2010.- Т.6.- №2.- С.124-135.
26. Романенко Н.А, Абдулкадыров К.М. Лечение анемии у больных с лимфопролиферативными заболеваниями рекомбинантным эпоэтином α // Клиническая онкогематология. - 2008. - Том 1, №3. - С. 233-237.
27. Hudis C.A., Van Belle S., Chang J., Muenstedt K. rHuEPO and treatment outcomes: the clinical experience// Oncologist. 2004. Vol. 9, Suppl. 5. - P. 55-69.
28. Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma// Clin. Lymphoma. - 2003. - Vol. 4, Suppl 1. - S23-29.
29. Osterborg A., Brandberg Y., Molostova V., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies// J. Clin. Oncol. - 2002. - Vol. 20, N.10. - P. 2486-2494.
30. Pujade-Lauraine E., Topham C. Once-weekly treatment of anemia in patients with cancer: a comparative review of epoetins// Oncology. - 2005. - Vol. 68, N 2-3. - P. 122-129.
31. Romanenko N.A., Abdulkadyrov K.M. Study of effectiveness Recombinant Human Erythropoietin in lymphoproliferative disorders patients with anemia// Haematologica - The Hematology journal. - 2010. - Vol. 95. - S2. - P. 190.
32. Straus D.J., Testa M.A., Sarokhan B.J. et al. Quality-of-life and health benefits of early treatment of mild anemia: a randomized trial of epoetin alfa in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies// Cancer. - 2006. - Vol. 107, N8. - P. 1909-1917.
33. Cervantes F., Alvarez-Larrán A., Hernández-Boluda J.C. et al. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature// Br. J. Haematol. – 2004 -Vol. 127, N4. - P. 399-403.
34. Жуков Н.В. Кому не показано назначение эритропоэстимулирующих препаратов// Онкогематология.- 2009.- Т.2, №2. - С. 176-184.