

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МИЕЛОФИБРОЗЕ

Грибкова И. В.^{1,*}, Олейник Ю. А.², Шалаев С. А.², Давыдовская М. В.^{1,3}, Кокушкин К. А.¹

¹ ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий» Департамента здравоохранения г. Москвы, 121096, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197768, Санкт-Петербург, Россия

³ ФБОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Руксолитиниб — препарат для патогенетического лечения миелофиброза (МФ). В настоящее время разработаны новые препараты для лечения МФ. Поиск оптимальных комбинаций этих препаратов с руксолитинибом представляется логичным подходом к разработке терапии МФ.

Цель настоящего обзора: систематизация данных о применении руксолитиниба у больных МФ в комбинациях с препаратами, которые одобрены или в настоящее время находятся на стадии исследования для лечения МФ.

Основные сведения. В обзор вошли данные статей, найденные в базах данных PubMed и Elibrary.ru, включая клинические случаи, оригинальные научные исследования и обзоры. Обсуждаются предварительные результаты клинических исследований различных рациональных комбинаций, которые могут улучшать формы болезни, не поддающиеся лечению при монотерапии руксолитинибом, например такие, как фиброз костного мозга и анемия. Наиболее обнадеживающие результаты получены при комбинациях азациитидина с руксолитинибом, панобиностата с руксолитинибом, интерферона α с руксолитинибом.

Ключевые слова: миелофиброз, руксолитиниб, комбинированная терапия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Грибкова И.В., Олейник Ю.А., Шалаев С.А., Давыдовская М.В., Кокушкин К.А. Комбинированная терапия при миелофиброзе. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(2):188–197. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-188-197>

COMBINATION THERAPY FOR MYELOFIBROSIS

Gribkova I. V.^{1*}, Oleinik Yu. A.², Shalaev S. A.², Davydovskaya M. V.^{1,3}, Kokushkin K. A.¹

¹ Scientific Practical Centre for Clinical Research and Assessment of Medical Technologies, 121096, Moscow, Russian Federation

² N.N. Petrov National Medical Research Centre for Oncology, 197768, St. Petersburg, Russian Federation

³ Pirogov Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Ruxolitinib presents itself as a drug for the pathogenetic treatment of myelofibrosis (MF). New drugs have recently been developed for the treatment of MF. A search for optimal combinations of these drugs with ruxolitinib appears to be a logical approach to the development of MF therapy.

Aim. To summarize data on the use of ruxolitinib in combination with various drugs approved or currently being studied in terms of their applicability for MF treatment.

General findings. The review analyses data in publications retrieved from the PubMed and Elibrary.ru databases, including clinical cases, original research papers and reviews. We discuss preliminary results of clinical trials of various rational combination therapies, which have demonstrated a high efficacy for the forms of the disease untreatable with ruxolitinib monotherapy, e.g. bone marrow fibrosis and anemia. Combinations of ruxolitinib with azacytidine, panobinostat and α -interferon have shown the most promising results.

Keywords: myelofibrosis, ruxolitinib, combination therapy

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Gribkova I.V., Oleinik Yu.A., Shalaev S.A., Davydovskaya M.V., Kokushkin K.A. Combination therapy for myelofibrosis. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2019; 64(2):188–197 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-188-197>

Введение

Миелофиброз (МФ) — это Rh-негативное миело-пролиферативное новообразование, которое патогенетически характеризуется дерегуляцией Янус киназы (Janus kinase — JAK), активаторов транскрипции JAK/STAT сигнального пути, а также гиперэкспрессией цитокинов. Руксолитиниб — ингибитор JAK киназ является препаратом для патогенетического лечения этого заболевания, одобренным на основе двух рандомизированных исследований III фазы, которые продемонстрировали клинически значимое уменьшение размеров селезенки, выраженности симптомов, улучшение качества жизни и повышение выживаемости при длительном применении [1, 2].

Однако руксолитиниб может вызывать серьезные побочные явления. Наиболее частыми негематологическими побочными эффектами (преимущественно 1-й и 2-й степени), ассоциированными с приемом руксолитиниба, являлись эххимозы, головокружение и голов-

ная боль [3]. Сообщалось, что у больных, получающих руксолитиниб, возникали инфекционные осложнения [3]. Наиболее распространенными гематологическими побочными эффектами лечения руксолитинибом были анемия и тромбоцитопения [3]. Существуют данные, что 60 % больных прекратили терапию руксолитинибом в течение 3 лет после начала лечения из-за развившихся побочных эффектов или потери ответа на лечение [4, 5]. К тому же терапия руксолитинибом не является радикальным методом лечения заболевания, поскольку она не приводит к существенному уменьшению частоты аллелей JAK2 V617F или фиброза костного мозга [6]. Таким образом, сохраняется потребность в поиске новых, эффективных стратегий лечения МФ.

В последнее время достигнуты определенные успехи в понимании молекулярного патогенеза МФ. Установлено, что, хотя активация сигнального пути JAK-STAT занимает центральное место в патогенезе

заболевания, альтернативные пути также могут играть роль в развитии МФ [7, 8]. Это позволило определить дополнительные мишени для исследования. Они включают гистондеацетилазу, гипометилирующие агенты, секреторные белки семейства Hedgehog, теломеразу, пути PI3K/AKT, профиброгенные и воспалительные цитокины, а также иммунную дерегуляцию [9]. Новые препараты, влияющие на эти пути, и их рациональные комбинации с ингибиторами JAK, могут значительно улучшить результаты лечения МФ.

В настоящее время несколько новых ингибиторов JAK (пакритиниб, момелотиниб, NS018 и LY27A45445) проходят клинические испытания [9]. Однако, учитывая отсутствие окончательного решения в отношении данных препаратов и в то же время установленную безопасность и эффективность руксолитиниба при известных его ограничениях, поиск оптимальных лекарств для комбинаций с руксолитинибом представляется наиболее логичным подходом к разработке терапии МФ [6].

Цель настоящего обзора — анализ результатов современных исследований комбинированной терапии больных МФ.

Ингибиторы гистондеацетилазы

Гистондеацетилазы (HDAC) — ферменты, модифицирующие гистоны и изменяющие конформацию хроматина, играют важную роль в регуляции экспрессии генов. В качестве монотерапии МФ в исследованиях фазы I/II были изучены различные ингибиторы HDAC [9]. Примером таких ингибиторов является панобиностат, который ингибирует сигнализацию JAK, нарушая взаимодействие между JAK2 и белком теплового шока 90. Монотерапия панобиностатом приводила к уменьшению выраженности спленомегалии и фиброзных изменений стромы костного мозга в исследованиях I/II фазы у больных МФ [10]. Комбинацию руксолитиниба и панобиностата исследовали в моделях на мышах, где она продемонстрировала синергетический эффект и уменьшение выраженности фиброза стромы костного мозга [11]. Это послужило основанием для начала клинических исследований эффективности комбинированной терапии ингибитором JAK с ингибитором HDAC.

Предварительные результаты одного из этих исследований [12] были обнадеживающими. Все больные получали комбинированную терапию: руксолитиниб в дозе 5–15 мг 2 раза в день и панобиностат в дозе 10–25 мг 3 раза в неделю (на 2, 4 и 6-й дни). Было показано уменьшение размеров селезенки $\geq 35\%$ у 57 и 39 % больных (из общего числа больных $n = 23$) на 24 и 48 неделях соответственно, что является более благоприятным по сравнению с 42 и 32 % больных, получавших монотерапию руксолитинибом и достигших той же конечной точки в исследованиях COMFORT-I и COMFORT-II [1, 2]. В исследовании [12] также упоминается об умень-

шении фиброзных изменений костного мозга у 4 (33 %) из 12 больных и о $\geq 20\%$ снижении аллельной нагрузки JAK2V617F у 29 % на 48 неделе лечения. Аллельная нагрузка JAK2V617F оценивалась с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени, проводимой на ДНК, очищенной из гранулоцитов периферической крови, в соответствии с рекомендациями, изложенными в работе [13]. Эти результаты превосходят результаты, полученные при монотерапии руксолитинибом. Наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ) были анемия, тромбоцитопения и диарея. Спектр зарегистрированных НЯ и частота НЯ соответствовали тем, которые наблюдались при монотерапии руксолитинибом и панобиностатом. Для окончательных выводов необходимы более длительное наблюдение и большее число больных, исследование продолжается.

Гипометилирующие агенты

Регулирование транскрипции в соматических клетках во многом зависит от уровня метилирования ДНК [9], аномалии метилирования часты при МФ [6]. В клиническом исследовании ингибитора метилтрансферазы ДНК азациитидина, применявшегося в дозе 75 мг/м² в день в течение 7 дней, был получен ответ у 24 % больных (частичный ответ — у 3 % и клиническое улучшение — у 21 %) в когорте из 34 больных МФ (76 % из них лечились ранее). Ответы наблюдались как у больных с мутацией JAK2V617F, так и без нее [9]. Различный механизм действия свидетельствует о возможности улучшения результатов лечения при проведении комбинированной терапии руксолитинибом с азациитидином в низких дозах у больных МФ [9].

В исследовании, в котором изучали эффективность комбинации руксолитиниба с азациитидином [14], больные получали монотерапию руксолитинибом (15 мг перорально дважды в день (если количество тромбоцитов было $(100-200) \times 10^9/\text{л}$) или 20 мг дважды в день (если количество тромбоцитов было $>200 \times 10^9/\text{л}$)) циклами по 28 дней в течение первых 3 месяцев, затем следовало добавление азациитидина (25 мг/м² в дни 1–5 каждого 28-дневного цикла), начиная с 4-го цикла. Доза азациитидина могла быть постепенно увеличена до 75 мг/м². В исследовании отмечено уменьшение размера селезенки более чем на 50 % у 48 % больных на 24-й неделе терапии, при этом в целом более 50 % уменьшения размеров селезенки в любой момент исследования достигли 79 % больных. Частота ответа на лечение по Международной шкале оценки прогноза IWG-MRT 2013 [15] составила 69 % из 41 больного. Аллельная нагрузка JAK2V617F уменьшилась у 87 % больных, имевших мутацию JAK2, а показатель фиброза в костном мозге по EUMNET [16] уменьшился у 41 % больных. Это выгодно отличается от результатов монотерапии руксолитинибом, но требуются большее количество больных и более длительные сроки наблюдения для подтверждения результатов.

Возможно, этот режим может быть полезен у больных с большим количеством бластных клеток в костном мозге. Из НЯ были выявлены анемия и тромбоцитопения 3–4-й степени, но они компенсировались модификацией дозы, только один больной прекратил лечение из-за длительной цитопении.

Применение комбинированной терапии децитабина с руксолитинибом у больных, находившихся в фазе акселерации и бластной фазе МФ, было оценено в двух исследованиях. В исследовании фазы IB R. Ramral и соавт. [17] ответ на лечение был получен только у 7 (33 %) из 21 больного. Доза руксолитиниба в этом исследовании была увеличена с 15 мг два раза в день до 50 мг два раза в день, без установления максимально переносимой дозы. В другом исследовании фазы IB [18] P. Vose и соавт. отметили ответ у 5 из 12 (42 %) больных, получавших децитабин и руксолитиниб. Больные получали руксолитиниб, дозу которого увеличивали от 10 до 50 мг дважды в день, а рекомендуемая доза руксолитиниба фазы II была 50 мг два раза в день в сочетании со стандартной дозой децитабина.

Ингибиторы секреторных белков семейства Hedgehog

Секреторные белки семейства Hedgehog играют важную роль в регуляции клеточной дифференцировки в процессе эмбриогенеза, а также стимулируют пролиферацию опухолевых клеток [19]. Таким образом, сигнальный путь Hedgehog может быть потенциальной мишенью терапии МФ.

В экспериментальной модели МФ, воспроизведенной на мышах, руксолитиниб в комбинации с ингибитором пути Hedgehog сонидегибом уменьшал выраженность спленоmegалии и фиброза костного мозга по сравнению с монотерапией руксолитинибом [9]. Эти данные послужили основанием для проведения клинических испытаний IB–II фазы по изучению эффективности терапии ингибиторами пути Hedgehog в сочетании с руксолитинибом. В этом исследовании определены оптимальные дозы препаратов: сонидегиб 400 мг 1 раз в сутки и руксолитиниб 20 мг 2 раза в сутки. Исследование сочетания сонидегиба и руксолитиниба у 27 больных МФ промежуточного/высокого риска по Международной шкале оценки прогноза [15] показало, что у 44,4 % больных было достигнуто уменьшение объема селезенки на 35 % и более в течение 24 недель и у 55,6 % уменьшение объема селезенки этой степени достигалось в любой момент исследования [20]. Комбинированная терапия хорошо переносилась. НЯ, требующие коррекции дозы или прерывания лечения, были отмечены у 17 (63 %) больных, причем наиболее распространенными были увеличение сывороточной концентрации креатинкиназы (19 %, $n = 5$) и миалгии (19 %, $n = 5$). Среднее изменение в аллельной нагрузке JAK2 V617F составляло –9,0 % (ди-

апазон от –56,5 до 7,0 %) от исходного уровня к концу 24-й недели лечения. При оценке выраженности фиброза костного мозга у 2 больных отмечено уменьшение (с 3-й до 2-й степени), у 8 больных выраженность фиброза не изменилась, у 3 больных к концу 24-й недели лечения выраженность фиброза стала больше. Исследование продолжается для долгосрочного наблюдения за зарегистрированными больными.

Ингибиторы сигнального пути PI3K / АКТ / mTOR

PI3K/АКТ/mTOR — внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), киназа АКТ и мишень рапамицина млекопитающих (mTOR). Это — один из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека. Он отвечает за «уход» от апоптоза, рост, пролиферацию клеток, метаболизм [19].

Предварительные данные свидетельствуют о том, что ингибирование пути PI3K/АКТ/mTOR оказывает положительные эффекты при МФ [6, 9]. Эти данные побудили начать клиническое исследование фазы IB в отношении комбинации руксолитиниба и бупарлисиба — блокатора пути PI3K. Целями этого исследования [21] были подбор максимальных переносимых доз руксолитиниба и бупарлисиба, оценка эффективности и переносимости терапии больными МФ промежуточного или высокого риска. Исследование проведено на репрезентативных выборках: 22 больных МФ не получали терапию ингибиторами JAK2 (группа А) и 20 больных получали руксолитиниб ранее (группа В). Доза руксолитиниба была 15 мг внутрь 2 раза в сутки, бупарлисиба — 60 мг внутрь ежедневно. В целом у 82 % (18 из 22) и 55 % (11 из 20) больных в группах А и В соответственно достигнуто уменьшение размеров селезенки на 50 % и более от исходных в любой момент исследования, в том числе у 15 (36 %) больных размеры селезенки нормализовались (12 — в группе А и 3 — в группе В). На 24-й неделе терапии у 55 и 20 % больных в группах А и В соответственно отмечено ≥ 50 % уменьшение размеров селезенки, определяемых пальпаторно. К 24-й неделе терапии медиана снижения аллельной нагрузки JAK2V617F по сравнению с исходными значениями составила 3,35 (диапазон 26,9–2,7) в группе А и 0,60 (диапазон 12,6–24,7) в группе В. Переносимость комбинированной терапии была удовлетворительная. Гематологическая токсичность 3–4-й степени представлена анемией (2 из 22 больных в группе А и 7 из 20 в группе В) и тромбоцитопенией (5 из 22 и 6 из 20 больных в группах А и В соответственно). После 24 недель лечения у 4 больных ($n = 3$ в группе А; 1 в группе В) установлено уменьшение степени выраженности фиброза костного мозга, у 19 больных ($n = 9$ в группе А; 10 в группе

В) имела место стабилизация, у 2 больных в группе А (0 в группе В) отмечено ухудшение.

В другом исследовании [22] оценивали эффективность комбинации руксолитиниба с ингибитором пути PI3K — TGR-1202. Комбинация препаратов хорошо переносилась больными. Распространенными НЯ были анемия 2 степени и повышение сывороточных концентраций амилазы и липазы. Не было обнаружено гепатотоксичности, колита или тромбоцитопении ≥ 3 степени. У одного из 9 больных, участвовавших в исследовании, была достигнута полная ремиссия, у 7 — стабилизация заболевания. У 7 из 9 больных улучшились гематологические показатели, у 8 — уменьшились симптомы МФ. Данные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего исследования этой комбинации.

Антифибротические препараты

Антифибротические препараты, будучи введенными в организм, выполняют функцию эндогенных белков, которые активируются при повреждении местных тканей и стимулируют дифференцировку макрофагов и моноцитов с последующим обратным развитием фиброза [19]. В клинических исследованиях II фазы применение антифибротического препарата пентраксина-2 (PRM-151) привело к регрессии фиброза костного мозга, нормализации показателей гемограммы, уменьшению симптомов интоксикации и размеров селезенки. Исследование включало 27 больных МФ, получавших либо монотерапию PRM-151, либо PRM-151 в сочетании с руксолитинибом [23, 24]. Комбинация препаратов хорошо переносилась. У 13 больных, которые получали терапию не менее 72 недель, наиболее часто встречающимися побочными эффектами были: усталость (4), тошнота (3), лихорадка (3), кашель (2), диарея (2), зубная инфекция (2), головная боль (2), верхняя респираторная инфекция (2), гипергликемия (2) и гиперурикемия (2). Более чем у 70 % больных отмечено уменьшение показателя фиброза в костном мозге как минимум на 1 степень в любой момент исследования. Более чем у 60 % больных наблюдалось уменьшение выраженности спленомегалии, а также симптомов, обусловленных заболеванием: увеличения количества тромбоцитов и концентрации гемоглобина крови, уменьшение потребности в гемотрансфузиях. Оптимальные ответы наблюдались у больных, у которых было завершено лечение в течение 72 недель, независимо от того, получали ли они монотерапию PRM-151 или в сочетании с руксолитинибом.

Интерферон- α

Одним из направлений терапии МФ является лечение интерфероном- α , который успешно используется на протяжении десятилетий. В основе лечебного действия интерферона- α лежит опосредованное цитокинами подавление патологической миелопролиферации, приводящее к уменьшению количества тромбо-

цитов, лейкоцитов и эритроцитов крови. Он является также ингибитором продуцируемого тромбоцитами ростового фактора (Platelet-Derived Growth Factor b — PDGF-b), поэтому можно ожидать, что он будет оказывать сдерживающее действие на развитие МФ. Доказана способность интерферона- α подавлять рост эритроидных предшественников *in vivo* и *in vitro*, а также вызывать морфологические изменения в мегакариоцитах. Использование препаратов интерферона рекомендуется для лечения молодых больных, находящихся на ранней стадии заболевания, однако 10–20 % больных вынуждены отказаться от приема препарата из-за его непереносимости или недостаточной эффективности [25]. Руксолитиниб показал высокую эффективность с точки зрения улучшения качества жизни больных МФ за счет уменьшения размеров селезенки и выраженности симптомов, опосредованных медиаторами воспаления. Поскольку сопутствующее воспаление может ослаблять эффективность терапии интерфероном- α , комбинация с руксолитинибом, сильным противовоспалительным агентом, может быть более эффективной, чем монотерапия интерфероном- α .

Результаты клинических исследований данной комбинированной терапии представлены в нескольких работах [26, 27]. Большинство включенных в исследование больных были резистентны к монотерапии интерфероном- α . На момент включения в исследование проводилась терапия интерфероном- α 45 мкг 1 раз в неделю (Pegasys®, Genentech (Roche), США) или 35 мкг 1 раз в неделю (PegIntron®, Merck Sharp & Dohme, Hertfordshire, Великобритания) + руксолитиниб по 20 мг 2 раза в сутки, доза руксолитиниба зависела от количества тромбоцитов крови. Дозы и схемы дозирования в дальнейшем были изменены в зависимости от токсичности или эффективности. У подавляющего числа больных отмечалось исчезновение симптомов опухолевой интоксикации, уменьшились размеры селезенки, определяемые пальпаторно, был достигнут контроль гематокрита без кровопусканий. У больных МФ полная или частичная ремиссия была достигнута в 39 % случаев, а полный клинико-гематологический ответ — в 58 %. Медиана аллельной нагрузки JAK2V617F значительно уменьшилась. Наиболее распространенными были гематологические НЯ, которые корректировались снижением дозы. Авторы делают заключение о том, что комбинированная терапия интерфероном- α и руксолитинибом была эффективна и удовлетворительно переносилась больными МФ, относящимися к группам низкого/промежуточного риска, в частности при неэффективности или непереносимости монотерапии интерфероном- α .

Однако роль руксолитиниба в популяции больных МФ из группы низкого риска еще не определена. Кроме того, существует опасность, что сочетание интерферона- α и руксолитиниба может приводить к увеличению частоты миелосупрессии и что интерферон- α

может привести к ухудшению симптомов, связанных с заболеванием, и тем самым компенсировать положительный эффект руксолитиниба [28].

Уменьшение выраженности анемии

Больные МФ часто страдают от конституциональных симптомов, т.е. относящихся ко всему организму в целом, спленомегалии и цитопении. Лекарственная терапия ингибиторами JAK приводит к уменьшению выраженности спленомегалии, а также конституциональных симптомов, однако цитопения при этом остается серьезной проблемой. Для решения проблемы неэффективного эритропоэза у больных МФ и анемией необходимы альтернативные препараты [9].

Анемия у больных МФ является полиэтиологической, она — один из самых распространенных симптомов заболевания. Анемия является главным поводом для начала терапии [25]. Различные препараты (например, даназол, иммуномодулирующие препараты) были эффективны для лечения анемии в виде монотерапии. В связи с этим были начаты клинические исследования комбинированной терапии руксолитиниба с этими препаратами.

В исследовании [29] оценивали эффективность и переносимость комбинированной терапии руксолитинибом и даназолом. Исследование включало 14 больных МФ из группы среднего или высокого риска. Больные получали руксолитиниб по 10 мг 2 раза в день (при количестве тромбоцитов $>75 \times 10^9/\text{л}$) или по 5 мг 2 раза в день (при количестве тромбоцитов $<75 \times 10^9/\text{л}$). Руксолитиниб назначали в комбинации с даназолом: 200 мг внутрь 3 раза в день. Были получены следующие ответы по критериям IWG-MRT: стабилизация заболевания у 9 больных (64,2 %), клиническое улучшение у 3 (21,4 %) (уменьшение размеров селезенки), частичный ответ у 1 (7,1 %) и прогрессирование заболевания у 1 (7,1 %) больного. Несмотря на ограниченный ответ по IWG-MRT, была установлена стабилизация выраженности анемии и тромбоцитопении. Больные, ранее не принимавшие ингибиторы JAK (80 %), имели стабильную или увеличивающуюся концентрацию гемоглобина. У 5 (55,5 %) из 9 больных, получавших ранее терапию ингибиторами JAK, наблюдалась стабильная или повышенная концентрация гемоглобина, а у 8 больных (88,9 %) — стабильная или повышенная концентрация тромбоцитов. НЯ, связанные с гематологической токсичностью 3 степени или выше, наблюдались у 10 (71,4 %) больных, с негематологической токсичностью — у 2 (14,3 %) больных. Хотя комбинированная терапия не приводила к увеличению гематологического ответа по критериям IWG-MRT, наблюдалась гематологическая стабилизация.

В другом исследовании [30] оценивали эффективность и безопасность комбинированной терапии руксолитинибом и помалидомидом. В работе представлены данные о 24 больных МФ промежуточного-1, промежу-

точного-2 и высокого риска по прогностической шкале DIPSS. У всех больных была анемия, у 6 из них отмечалась гемотрансфузионная зависимость. Помалидомид назначали в фиксированной дозировке 0,5 мг 1 раз в день, дозу руксолитиниба, начиная с 10 мг дважды в день, изменяли с целью оптимизации эффективности и уменьшения токсичности. Средняя продолжительность лечения составляла 8 циклов по 28 дней (диапазон 1–13 циклов). За время проведения клинического исследования зарегистрировано 287 НЯ любой степени тяжести. Самые частые: увеличение степени анемии, боль в мышцах, появление конституциональных симптомов. За короткий срок наблюдения у 3 больных достигнуто клиническое улучшение в соответствии с критериями IWG-MRT: 1) уменьшение селезенки; 2) уменьшение объема селезенки + увеличение концентрации гемоглобина; 3) увеличение концентрации гемоглобина, гранулоцитов, эритроцитов. Больные оставались зависимыми от гемотрансфузий, но ни в одном случае не было зарегистрировано прогрессии заболевания. Исследование продолжается с планом проведения промежуточного анализа результатов лечения первых 37 больных, рассматривается увеличение дозы помалидомида во второй фазе исследования.

В исследовании комбинированной терапии леналидомидом и руксолитинибом [31] больным назначали 15 мг руксолитиниба перорально два раза в день в непрерывных 28-дневных циклах в сочетании с 5 мг леналидомида перорально один раз в день в дни 1–21. Ответ на терапию в виде уменьшения размеров селезенки отмечен у 55 % больных, среднее время ответа составило 1,8 месяца (диапазон 0,4–31). Уменьшение выраженности фиброза костного мозга отмечено у 17 % больных. Однако данная комбинация привела к чрезмерной миелосупрессии, что явилось причиной преждевременного прекращения терапии у большинства больных. Авторы [31] полагают, что стратегия последовательной, а не совместной терапии, потенциально могла бы быть более безопасной.

PI3K-киназы и циклинзависимые (CDK) киназы

Протеинкиназа PI3K — проонкогенный белок, важный для патогенеза опухолей системы крови. Фермент PI3K-1 (от proviral integration Moloney virus) защищает клетки от апоптоза. Этот механизм способствует злокачественной трансформации клеток. Циклинзависимые киназы (англ. cyclin-dependent kinases, CDK) — группа белков, регулируемых циклином и циклиноподобными молекулами. Большинство циклинзависимых киназ участвуют в смене фаз клеточного цикла; также они регулируют транскрипцию и процессинг мРНК.

Синергизм между руксолитинибом и ингибитором CDK4/6 рибоциклибом был недавно продемонстрирован в моделях *in vivo* [32]. Как показано в этом

исследовании, он еще больше усиливается добавлением ингибитора киназы PIM — PIM447. В Европе проводится клиническое исследование эффективности этой тройной комбинации лекарств у больных МФ.

Гидроксикарбамид

Лейкоцитоз является частым осложнением у больных МФ. Нет данных об эффективности руксолитиниба в устранении лейкоцитоза. Недавнее исследование, проведенное в большой когорте больных МФ, показало эффективность терапии гидроксикарбамидом у больных с лейкоцитозом более $25 \times 10^9/\text{л}$ [33]. В клиническом описании [34] применения комбинации руксолитиниба и гидроксикарбамида у больного МФ промежуточного риска с лейкоцитозом приводятся обнадеживающие данные. Гидроксикарбамид в дозе 500 мг/день назначался дополнительно к продолжающемуся лечению руксолитинибом во время эпизодов лейкоцитоза. При этом достигалось уменьшение количества лейкоцитов крови до нормальных значений в течение 3–4 месяцев. Во время комбинированного лечения руксолитинибом и гидроксикарбамидом улучшалось клиническое состояние и уменьшалась выраженность симптомов. Не было зарегистрировано инфекционных осложнений и других побочных эффектов.

Цитарабин и меркаптопурин у больных с бластным кризом

2 клинических случая применения комбинированной терапии у больных с бластным кризом МФ приведены

в статье М.С. Фоминых и соавт. [35]. Терапия руксолитинибом в комбинации с малыми дозами цитарабина (20 мг подкожно 2 раза в день в течение 5 дней, каждые 28 дней) или меркаптопурин (50 мг 1 раз в день, каждые 28 дней) приводила к улучшению состояния больных: уменьшению симптомов опухолевой интоксикации, размеров селезенки, гемотрансфузионной зависимости. Из осложнений наблюдали пневмонию, которая разрешилась после проведенной антибактериальной терапии.

Таким образом, в последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в понимании патобиологии МФ и сигнальных путей, которые независимо или совместно с JAK-STAT играют роль в развитии этого заболевания. Проводятся клинические исследования различных рациональных комбинаций препаратов, действующих на эти пути, с руксолитинибом. Изучаются сочетания руксолитиниба с другими препаратами, способными улучшить некоторые аспекты течения болезни, на которые монотерапия руксолитинибом не влияет либо даже ухудшает их, например такие, как фиброз костного мозга и анемия. Результаты последних исследований комбинаций различных препаратов с руксолитинибом должны быть подтверждены в более крупных исследованиях и при длительном наблюдении. Ключевыми конечными точками, которые следует учитывать при оценке этих подходов, являются сокращение фиброза в костном мозге и восстановление нормального гемопоэза при одновременной оценке токсичности таких комбинаций.

Литература

1. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J., et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *New Eng J Med.* 2012; 366: 799–807.
2. Harrison C., Kiladjian J.J., Al-Ali H.K., et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *New Eng J Med.* 2012; 366: 787–98.
3. Plosker G.L. Ruxolitinib: a review of its use in patients with myelofibrosis. *Drugs.* 2015; 75: 297–308. DOI: 10.1007/s40265-015-0351-8
4. Cervantes F., Vannucchi A.M., Kiladjian J.J., et al. COMFORT-II investigators. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood.* 2013; 122(25): 4047–53.
5. Harrison C.N., Vannucchi A.M., Kiladjian J.J., et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia.* 2016; 30(8): 1701–7.
6. Bose P., Verstovsek S. JAK2 inhibitors for myeloproliferative neoplasms: what is next? *Blood.* 2017; 130(2): 115–25. DOI: 10.1182/blood-2017-04-742288
7. Vannucchi A.M., Biamonte F. Epigenetics and mutations in chronic myeloproliferative neoplasms. *Haematologica.* 2011; 96: 1398–402.
8. Gowin K., Mesa R. Emerging therapies for the treatment of chronic Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013; 22: 1603–11.
9. Assi R., Verstovsek S., Daver N. 'JAK-ing' up the treatment of primary myelofibrosis: building better combination strategies. *Curr Opin Hematol.* 2017; 24(2): 115–24. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000320

References

1. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J., et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *New Eng J Med.* 2012; 366: 799–807.
2. Harrison C., Kiladjian J.J., Al-Ali H.K., et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *New Eng J Med.* 2012; 366: 787–98.
3. Plosker G.L. Ruxolitinib: a review of its use in patients with myelofibrosis. *Drugs.* 2015; 75: 297–308. DOI: 10.1007/s40265-015-0351-8
4. Cervantes F., Vannucchi A.M., Kiladjian J.J., et al. COMFORT-II investigators. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood.* 2013; 122(25): 4047–53.
5. Harrison C.N., Vannucchi A.M., Kiladjian J.J., et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia.* 2016; 30(8): 1701–7.
6. Bose P., Verstovsek S. JAK2 inhibitors for myeloproliferative neoplasms: what is next? *Blood.* 2017; 130(2): 115–25. DOI: 10.1182/blood-2017-04-742288
7. Vannucchi A.M., Biamonte F. Epigenetics and mutations in chronic myeloproliferative neoplasms. *Haematologica.* 2011; 96: 1398–402.
8. Gowin K., Mesa R. Emerging therapies for the treatment of chronic Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013; 22: 1603–11.
9. Assi R., Verstovsek S., Daver N. 'JAK-ing' up the treatment of primary myelofibrosis: building better combination strategies. *Curr Opin Hematol.* 2017; 24(2): 115–24. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000320

10. DeAngelo D.J., Mesa R.A., Fiskus W., et al. Phase II trial of panobinostat, an oral pan-deacetylase inhibitor in patients with primary myelofibrosis, postessential thrombocythaemia, and postpolycythaemia vera myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2013; 162: 326–35.
11. Baffert F., Evrot E., Ebel N., et al. Improved efficacy upon combined JAK1/2 and pan-deacetylase inhibition using ruxolitinib (INC424) and panobinostat (LBH589) in preclinical mouse models of JAK2 V617F-driven disease. *Blood.* 2011; 118: 798.
12. Harrison C.N., Kiladjian J.J., Heidel F.H., et al. Efficacy, safety, and confirmation of the recommended phase 2 starting dose of the combination of ruxolitinib (RUX) and panobinostat (PAN) in patients (pts) with myelofibrosis (MF). *Blood.* 2015; 126: 4060
13. Jovanovic J.V., Ivey A., Vannucchi A.M., et al. Establishing optimal quantitative-polymerase chain reaction assays for routine diagnosis and tracking of minimal residual disease in JAK2-V617F- associated myeloproliferative neoplasms: a joint European LeukemiaNet/MPN&MPN-EuroNet (COST action BM0902) study. *Leukemia.* 2013; 27: 2032.
14. Daver N., Cortes J.E., Pemmaraju N., et al. Ruxolitinib (RUX) in combination with 5-azacytidine (AZA) as therapy for patients (pts) with myelofibrosis (MF). *Blood.* 2016; 128: 1127.
15. Tefferi A., Cervantes F., Mesa R., et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood.* 2013; 122(8): 1395–8. DOI: 10.1182/blood-2013-03-488098
16. Barosi G., Bordessoule D., Briere J., et al. European Myelofibrosis Network. Response criteria for myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of an initiative of the European Myelofibrosis Network (EUMNET). *Blood.* 2005; 106(8): 2849–53.
17. Rampal R., Mascarenhas J., Kosiorek H.E., et al. Safety and efficacy of combined ruxolitinib and decitabine in patients with blast-phase MPN and Post-MPN AML: results of a phase I study (myeloproliferative disorders research consortium 109 trial). *Blood.* 2016; 128: 1124.
18. Bose P., Verstovsek S., Gasior Y., et al. Phase I/II study of ruxolitinib (RUX) with decitabine (DAC) in patients with post-myeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia (post-MPN AML): phase I results. Presented at the 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology. 2016; 4262.
19. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Классические Ph-негативные миело-пролиферативные неоплазии. *Клиническая онкогематология.* 2015; 8(2): 201–32.
20. Gupta V., Harrison C.N., Hasselbalch H., et al. Phase 1b/2 study of the efficacy and safety of sonidegib (LDE225) in combination with ruxolitinib (INC424) in patients with myelofibrosis. *Blood.* 2015; 126: 825.
21. Durrant S., Nagler A., Vannucchi A.M., et al. An Open-Label, Multicenter, 2-Arm, Dose-Finding, Phase 1b Study of the Combination of Ruxolitinib and Buparlisib (BKM120) in Patients with Myelofibrosis: Results from HARMONY Study. *Blood.* 2015; 126(23): 827.
22. Moyo T.K., Sochacki A., Ayers G.D., et al. Preliminary Results from a Phase I Dose Escalation Trial of Ruxolitinib and the PI3Kδ Inhibitor TGR-1202 in Myelofibrosis. *Blood.* 2016; 128: 1125.
23. Verstovsek S., Mesa R., Foltz L.M., et al. Phase 2 trial of PRM-151, an antifibrotic agent, in patients with myelofibrosis: stage 1 results. *Blood.* 2014; 124: 713.
24. Verstovsek S., Mesa R.A., Foltz L.M., et al. PRM-151 in myelofibrosis: durable efficacy and safety at 72 weeks. *Blood.* 2015; 126: 56.
25. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Миело-пролиферативные новообразования: новые данные. *Клиническая онкогематология.* 2016; 9(2): 218–28.
26. Mikkelsen S.U., Kjaer L., Skov V., et al. Safety and Efficacy of Combination Therapy of Interferon-Alpha2 + JAK1-2 Inhibitor in the Philadelphia-Negative
10. DeAngelo D.J., Mesa R.A., Fiskus W., et al. Phase II trial of panobinostat, an oral pan-deacetylase inhibitor in patients with primary myelofibrosis, postessential thrombocythaemia, and postpolycythaemia vera myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2013; 162: 326–35.
11. Baffert F., Evrot E., Ebel N., et al. Improved efficacy upon combined JAK1/2 and pan-deacetylase inhibition using ruxolitinib (INC424) and panobinostat (LBH589) in preclinical mouse models of JAK2 V617F-driven disease. *Blood.* 2011; 118: 798.
12. Harrison C.N., Kiladjian J.J., Heidel F.H., et al. Efficacy, safety, and confirmation of the recommended phase 2 starting dose of the combination of ruxolitinib (RUX) and panobinostat (PAN) in patients (pts) with myelofibrosis (MF). *Blood.* 2015; 126: 4060
13. Jovanovic J.V., Ivey A., Vannucchi A.M., et al. Establishing optimal quantitative-polymerase chain reaction assays for routine diagnosis and tracking of minimal residual disease in JAK2-V617F- associated myeloproliferative neoplasms: a joint European LeukemiaNet/MPN&MPN-EuroNet (COST action BM0902) study. *Leukemia.* 2013; 27: 2032.
14. Daver N., Cortes J.E., Pemmaraju N., et al. Ruxolitinib (RUX) in combination with 5-azacytidine (AZA) as therapy for patients (pts) with myelofibrosis (MF). *Blood.* 2016; 128: 1127.
15. Tefferi A., Cervantes F., Mesa R., et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood.* 2013; 122(8): 1395–8. DOI: 10.1182/blood-2013-03-488098
16. Barosi G., Bordessoule D., Briere J., et al. European Myelofibrosis Network. Response criteria for myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of an initiative of the European Myelofibrosis Network (EUMNET). *Blood.* 2005; 106(8): 2849–53.
17. Rampal R., Mascarenhas J., Kosiorek H.E., et al. Safety and efficacy of combined ruxolitinib and decitabine in patients with blast-phase MPN and Post-MPN AML: results of a phase I study (myeloproliferative disorders research consortium 109 trial). *Blood.* 2016; 128: 1124.
18. Bose P., Verstovsek S., Gasior Y., et al. Phase I/II study of ruxolitinib (RUX) with decitabine (DAC) in patients with post-myeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia (post-MPN AML): phase I results. Presented at the 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology. 2016; 4262.
19. Melikyan A.L., Subortseva I.N. Classic Ph-negative myeloproliferative neoplasia. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2015; 8(2): 201–32 (In Russian).
20. Gupta V., Harrison C.N., Hasselbalch H., et al. Phase 1b/2 study of the efficacy and safety of sonidegib (LDE225) in combination with ruxolitinib (INC424) in patients with myelofibrosis. *Blood.* 2015; 126: 825.
21. Durrant S., Nagler A., Vannucchi A.M., et al. An Open-Label, Multicenter, 2-Arm, Dose-Finding, Phase 1b Study of the Combination of Ruxolitinib and Buparlisib (BKM120) in Patients with Myelofibrosis: Results from HARMONY Study. *Blood.* 2015; 126(23): 827.
22. Moyo T.K., Sochacki A., Ayers G.D., et al. Preliminary Results from a Phase I Dose Escalation Trial of Ruxolitinib and the PI3Kδ Inhibitor TGR-1202 in Myelofibrosis. *Blood.* 2016; 128: 1125.
23. Verstovsek S., Mesa R., Foltz L.M., et al. Phase 2 trial of PRM-151, an antifibrotic agent, in patients with myelofibrosis: stage 1 results. *Blood.* 2014; 124: 713.
24. Verstovsek S., Mesa R.A., Foltz L.M., et al. PRM-151 in myelofibrosis: durable efficacy and safety at 72 weeks. *Blood.* 2015; 126: 56.
25. Melikyan A.L., Subortseva I.N. Myeloproliferative neoplasia: new data. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2016; 9(2): 218–28 (In Russian).
26. Mikkelsen S.U., Kjaer L., Skov V. et al. Safety and Efficacy of Combination Therapy of Interferon-Alpha2 + JAK1-2 Inhibitor in the Philadelphia-Negative

tive Chronic Myeloproliferative Neoplasms. Preliminary Results from the Danish Combi-Trial – an Open Label, Single Arm, Non-Randomized Multicenter Phase II Study. *Blood*. 2015; 126(23): 824.

27. Mikkelsen S.U., Kjaer L., Bjørn M.E., et al. Safety and efficacy of combination therapy of interferon- α 2 and ruxolitinib in polycythemia vera and myelofibrosis. *Cancer Med*. 2018; 7(8): 3571–81. DOI: 10.1002/cam4.1619

28. Stahl M., Zeidan A.M. Management of myelofibrosis: JAK inhibition and beyond. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10(5): 459–77. DOI: 10.1080/17474086.2017.1317590

29. Gowin K., Kosiorek H., Dueck A., et al. Multicenter phase 2 study of combination therapy with ruxolitinib and danazol in patients with myelofibrosis. *Leuk Res*. 2017; 60: 31–5. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.06.005

30. Stegelmann F., Bangerter M., Heidel F.H., et al. A phase-Ib/II study of ruxolitinib plus pomalidomide in myelofibrosis. *Blood*. 2015; 126(23): 826.

31. Daver N., Cortes J., Newberry K., et al. Ruxolitinib in combination with lenalidomide as therapy for patients with myelofibrosis. *Haematologica*. 2015; 100: 1058–63.

32. Rampal R., Pinzon-Ortiz M., Varshini H.A.S., et al. Synergistic Therapeutic Efficacy of Combined JAK1/2, Pan-PIM, and CDK4/6 Inhibition in Myeloproliferative Neoplasms. *Blood*. 2016; 128(22): 634.

33. Kuykendall A.T., Talati C., Al Ali N., et al. The treatment landscape of myelofibrosis before and after ruxolitinib approval. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17: 45–53.

34. Caocci G., Ghiani S., Mocci C., La Nasa G. Combination Therapy with Ruxolitinib and Hydroxyurea for the Treatment of Myeloid-Predominant Leukocytosis in a Patient with Myelofibrosis. *Acta Haematol*. 2018; 139 (3): 164–5. DOI: 10.1159/000487582

35. Фоминых М.С., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. и др. Комбинированный режим терапии руксолитинибом и малыми дозами цитозара или меркаптопурина у пациентов с бластным кризом миелофиброза. *Онкогематология*. 2016; 11(2): 37–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-2-37-39

Chronic Myeloproliferative Neoplasms. Preliminary Results from the Danish Combi-Trial – an Open Label, Single Arm, Non-Randomized Multicenter Phase II Study. *Blood*. 2015;126(23):824.

27. Mikkelsen S.U., Kjaer L., Bjørn M.E. et al. Safety and efficacy of combination therapy of interferon- α 2 and ruxolitinib in polycythemia vera and myelofibrosis. *Cancer Med*. 2018;7(8):3571–81. DOI: 10.1002/cam4.1619

28. Stahl M., Zeidan A.M. Management of myelofibrosis: JAK inhibition and beyond. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(5):459–77. DOI: 10.1080/17474086.2017.1317590

29. Gowin K., Kosiorek H., Dueck A., et al. Multicenter phase 2 study of combination therapy with ruxolitinib and danazol in patients with myelofibrosis. *Leuk Res*. 2017; 60: 31–5. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.06.005

30. Stegelmann F., Bangerter M., Heidel F.H., et al. A phase-Ib/II study of ruxolitinib plus pomalidomide in myelofibrosis. *Blood*. 2015; 126(23): 826.

31. Daver N., Cortes J., Newberry K., et al. Ruxolitinib in combination with lenalidomide as therapy for patients with myelofibrosis. *Haematologica*. 2015; 100: 1058–63.

32. Rampal R., Pinzon-Ortiz M., Varshini H.A.S., et al. Synergistic Therapeutic Efficacy of Combined JAK1/2, Pan-PIM, and CDK4/6 Inhibition in Myeloproliferative Neoplasms. *Blood*. 2016; 128(22): 634.

33. Kuykendall A.T., Talati C., Al Ali N., et al. The treatment landscape of myelofibrosis before and after ruxolitinib approval. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17: 45–53.

34. Caocci G., Ghiani S., Mocci C., La Nasa G. Combination Therapy with Ruxolitinib and Hydroxyurea for the Treatment of Myeloid-Predominant Leukocytosis in a Patient with Myelofibrosis. *Acta Haematol*. 2018; 139(3): 164–5. DOI: 10.1159/000487582

35. Fominykh M.S., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S., et al. Combination therapy with ruxolitinib plus low-dose cytarabine or mercaptopurine in patients with blast-phase myelofibrosis]. *Oncohematologiy*. 2016; 11(2): 37–9 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-2-37-39

Информация об авторах

Грибкова Ирина Владимировна*, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий» Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: igribkova@yandex.ru, тел.: +7(499)144-00-30; 121096, г. Москва, ул. Минская, д. 12, корп. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7757-318X>

Олейник Юлия Андреевна, врач-гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197768, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.

Шалаев Сергей Александрович, врач-гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Information about the authors

Irina V. Gribkova*, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Scientific and Clinical Department, Scientific and Practical Centre for Clinical Research and Assessment of Medical Technologies of the Moscow Healthcare Department, e-mail: igribkova@yandex.ru, tel.: +7(499)144-00-30; 121096, Moscow, Minskaya str., 12, building 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7757-318X>

Julia A. Oleynik, Hematologist, N.N. Petrov National Medical Research Centre for Oncology, 197768, St. Petersburg, Pesochny village, Leningradskaya str., 68.

Sergey A. Shalaev, Hematologist, N.N. Petrov National Medical Research Centre for Oncology.

Давыдовская Мария Вафаевна, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mdavydovskaya@gmail.com, тел.: +7(499)144-00-30.

Кокушкин Константин Александрович, директор ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий» Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: kokushkinka@gmail.com, тел.: +7(499)144-00-30; 121096, г. Москва, ул. Минская, д. 12, корп. 2.

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 18.12.2018

Принята к печати: 14.05.2019

Maria V. Davydovskaya, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Scientific and Practical Centre for Clinical Research and Assessment of Medical Technologies of the Moscow Healthcare Department; Prof., Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.N. Petrov National Medical Research Centre for Oncology, e-mail: mdavydovskaya@gmail.com, tel.: +7(499)144-00-30.

Konstantin A. Kokushkin, Director, Scientific and Practical Centre for Clinical Research and Assessment of Medical Technologies of the Moscow Healthcare Department. e-mail: kokushkinka@gmail.com, tel.: +7(499)144-00-30; 121096, Moscow, Minskaya str., 12, building 2.

*** Corresponding author**

Received 18 Dec 2018

Accepted 14 May 2019