

Хронический миелолейкоз
Пособие для пациентов

ЗНАТЬ, ЧТОБЫ ЖИТЬ



 **Содействие**

ЗНАТЬ, ЧТОБЫ ЖИТЬ

Пособие для пациентов

Авторы

А.Ю. Зарицкий, доктор медицинских наук,
профессор, директор Института гематологии
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»

Е.Г. Ломаиа, кандидат медицинских наук,
врач-гематолог, ведущий научный
сотрудник Института Гематологии
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»

СОДЕРЖАНИЕ

Обращение.....	3
Рекомендации к ведению дневника.....	5
Какие слова и аббревиатуры я могу услышать от врачей и что они означают	7
Фаза ХМЛ – этапы, стадии заболевания, которые определяют его тяжесть и прогноз. Оптимальный вариант лечения	9
Приложение.....	31
Моя история жизни с ХМЛ	31
История лечения.....	35
Эффективно ли лечение у меня в настоящее время?	39

Уважаемый пациент!

Если вы согласны с тем, что вы и ваш гематолог – партнеры в борьбе против хронического миелолейкоза (ХМЛ), что пациент, применяющий предписанное ему лечение осознанно, добьется успеха на своем пути с большим удовлетворением, чем непросвещенный больной, тогда это пособие в форме *Дневника пациента* с ХМЛ, написанное специалистами нашего Центра в расчете на людей разных специальностей и уровня подготовки, не обязательно медиков, – для вас.

Гематология в мире и в России динамично развивается. Благодаря ускорению технологического прогресса появляются новые препараты, совершенствуются методы диагностики, возрастает значение мониторинга при оценке эффективности лечения. Это дает возможность большинству пациентов вести нормальный образ жизни, не отличающийся от жизни людей, не страдающих данным заболеванием: работать, заниматься спортом, создавать семьи, воспитывать детей, ухаживать за престарелыми и нуждающимися в помощи родственниками.

Как видно из текста и из предлагаемой вашему вниманию образца ведения записей для самоконтроля в форме *Дневника пациента*, условия, которые желательно выполнять для успешного лечения и жизни с ХМЛ, следующие:

- ❖ ежедневный прием препаратов, назначенных вам гематологом, в одно и то же время;
- ❖ своевременный контроль состояния клеток костного мозга и крови путем цитогенетических и молекулярных исследований.

- ❖ обсуждение со своим гематологом всех вопросов, касающихся сопутствующих или побочных симптомов, других заболеваний.

Соблюдение этих условий поможет вам и вашему гематологу держать заболевание под контролем!

С пожеланием успешного лечения,
плодотворной и эффективной жизни,

*доктор медицинских наук,
директор Института Гематологии
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»*

*Минздрава России,
профессор А. Ю. Зарицкий*

Дорогой дневник!

У меня ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ.

Я знаю, что заболевание сложное, но при правильном лечении я могу поправиться.

Я знаю, что для получения наилучшего эффекта от лечения важно:

- ✓ Принимать лекарство(а) в той дозе и в том режиме, которые назначил врач.
- ✓ Сообщать врачу, если по какой-то причине пропустил прием лекарства.
- ✓ Приходить к врачу на прием в назначенное время.
- ✓ Выполнять все процедуры, которые назначил врач.
- ✓ Сообщать врачу, если другие специалисты назначили препараты для длительного приема (1 неделя и более), не пить грейпфрутовый сок, не принимать лекарства, содержащие зверобой, не принимать биодобавки, настои трав и т. д. – все это может влиять на уровень лекарства для терапии ХМЛ в крови и влиять на результат и безопасность моего лечения

Я знаю, что при ХМЛ можно жить обычной жизнью и, за редким исключением, ограничений нет.

- ✓ Возможны любые контакты, так как ХМЛ не инфекция и не передается окружающим.
- ✓ Возможна любая физическая активность, включая занятия спортом, но при нормальном уровне гемоглобина, при уровне тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ (для умеренных физических нагрузок достаточно уровня тромбоцитов $> 50\text{--}75 \times 10^9/\text{л}$), а также при отсутствии увеличенной селезенки;

✓ Можно загорать и париться в бане, но при нормальном уровне тромбоцитов, лейкоцитов и гемоглобина, а также при нормальных размерах селезенки.

✓ При низком уровне лейкоцитов и нейтрофилов в плазме крови ($< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) имеется риск инфицирования вирусами, передающимися воздушно-капельным путём, поэтому нужно избегать большого скопления людей и целесообразно носить маску.

✓ Нет ограничений в еде, за исключением случаев, когда уровень лейкоцитов и нейтрофилов низкий ($< 1,0 \times 10^9/\text{л}$). Если эти показатели критически снизились, то нужно принимать только свежеприготовленную и термически обработанную еду; также нельзя пить грейпфрутовый сок.

Я знаю, что ведение этого дневника мне поможет лучше понимать:

✓ Что такое правильное лечение моего заболевания?

✓ Помогает ли мне лечение, назначенное врачом?

✓ Нужно ли что-то менять в лечении?

✓ Нет ли у меня осложнений лечения?

✓ Делаю ли я все правильно, чтобы улучшить результаты лечения?

КАКИЕ СЛОВА И АББРЕВИАТУРЫ Я МОГУ УСЛЫШАТЬ ОТ ВРАЧЕЙ И ЧТО ОНИ ОЗНАЧАЮТ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) относится к злокачественным болезням крови, но при правильном лечении подавляющее большинство людей имеет благоприятный прогноз.

Что известно о ХМЛ?

- ✓ Заболевание начинается с возникновения поломки на уровне хромосом. Две хромосомы – 9-ая и 22-ая – меняются участками. В результате данной перестройки образуется укороченная 22-ая хромосома, называемая Филадельфийской или Ph- хромосомой.
- ✓ Все хромосомы состоят из множества генов. На 22-ой хромосоме после перестройки возникает патологический ген BCR-ABL (BCR- был на 22-ой, а ABL- присоединился от 9-ой хромосомы после перестройки).
- ✓ Этот ген производит необычный белок – фермент тирозинкиназу.
- ✓ Тирозинкиназа начинает активно расщеплять другие вещества в клетке.
- ✓ Клетка становится неуправляемой и неконтролируемой со стороны защитных сил организма, т.е. злокачественной. Известно, что поражается стволовая клетка (клетка-мать всех клеток крови), которая находится в основном в костном мозге. Она активно размножается, ее потомства выходят

в кровь, могут заселять селезенку, печень, реже другие органы (кожа, головной мозга, легкие и т. д.).

✓ Лейкозную клетку ХМЛ при обычном анализе крови невозможно отличить от нормальной. Поэтому эту клетку можно «увидеть» и, следовательно, поставить диагноз ХМЛ можно, только выявив Филадельфийскую хромосому или ген BCR-ABL специальными методами.

✓ Гены хотя и повреждаются, но заболевание не передается по наследству.

✓ Заболевание не заразное.

✓ ХМЛ проходит определенные этапы. Зачастую нет никаких неприятных ощущений, но без лечения обманчивое благополучное течение болезни рано или поздно меняется, и состояние может стремительно ухудшиться. Связано это с тем, что со временем в лейкозной клетке образуются другие поломки, и клетка становится более агрессивной, поражает всё больше органов, а также выделяет токсичные вещества, «отравляющие организм». Точное знание этапов (фаз, стадий) ХМЛ необходимо для правильного лечения.

Что пока неизвестно о ХМЛ?

✓ Что привело к поломке хромосом (не доказано влияние стресса, качества еды, воздуха и др. факторов, за исключением облучения).

✓ Когда первая лейкозная клетка возникла в организме.

✓ Сколько времени проходит от появления первой лейкозной клетки до постановки диагноза.

✓ Почему лейкозная клетка так защищена, что может избежать контроля защитных сил организма.

ФАЗА ХМЛ – ЭТАПЫ, СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, КОТОРЫЕ ОПРЕДЕЛЯЮТ ЕГО ТЯЖЕСТЬ И ПРОГНОЗ. ОПТИМАЛЬНЫЙ ВАРИАНТ ЛЕЧЕНИЯ

Какие фазы ХМЛ существуют и как их определить?

- ✓ В 90% случаев заболевание начинается с **хронической фазы (ХФ)**. Эта благоприятная стадия заболевания, когда жизни пациента ничего не угрожает. В большинстве случаев при правильном лечении прогноз очень хороший. В этой фазе большинство лейкозных клеток созревают и выполняют свою функцию. Эти клетки хорошо поддаются лечению современными препаратами.
- ✓ В **фазе акселерации (ФА)** клетки плохо созревают, в большом количестве появляются молодые клетки (бластные клетки $\geq 15\%$ или бластные клетки + промиелоциты $\geq 30\%$) и/или базофильные клетки ($\geq 20\%$); могут беспричинно снизиться тромбоциты ($< 100 \times 10^9/\text{л}$). В ряде случаев о переходе в эту фазу болезни свидетельствует появление поломок в других хромосомах и/или изменений (мутаций в генах), что лейкозной клетке придает большую живучесть и агрессивность.
- ✓ В **фазе бластного криза (БК)** в крови или костном мозге выявляются $\geq 30\%$ бластных клеток и/или бластные клетки появляются в разных органах или тканях (в коже в виде плотных образований, головном мозге, костях, лимфатических узлах и др.).
- ✓ При эффективном лечении ФА или БК, с наступлением вновь ХФ употребляют термин **возврат ФА или БК в хроническую фазу**. При этом прогноз

значительно хуже, чем в исходной ХФ, но это означает, что данное лечение хотя бы временно дало эффект.

✓ Фаза ХМЛ может меняться. Возможен переход (трансформация) ХФ в БК без промежуточной ФА. Крайне редко (примерно в 5 % случаев) заболевание начинается с БК, без предшествующей ХФ или ФА.

✓ Таким образом, фаза заболевания определяется по показателям клинического анализа крови и костного мозга.

✓ Важно знать фазу болезни не только для прогноза, но и для правильного лечения. Так, от фазы ХМЛ зависит: выбор препарата, доза некоторых препаратов, время направления пациента на аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК).

✓ Целесообразно уточнить у лечащего врача фазу болезни каждый раз после выполнения анализа крови и костного мозга. Если врач предлагает исследование костного мозга, не нужно отказываться, так как нет другого способа уточнить фазу болезни.

Группа риска ХМЛ – также определяет прогноз течения ХМЛ и ответ на терапию. Важно знать, что в отличие от фазы заболевания в настоящее время группа риска не определяет выбор метода терапии или дозу препаратов.

Как определить группу риска?

✓ Для определения группы риска нужно знать показатели клинического анализа крови и костного мозга. Также при осмотре врачом пальпаторно (руками) определяются размеры селезенки.

- ✓ Группа риска определяется один раз – по показателям крови и костного мозга на момент постановки диагноза до начала какого-либо лечения (имея нужные данные, его можно подсчитать в любое время).
- ✓ Зная группу риска, врач заранее может спрогнозировать, как заболевание будет протекать, как пациент будет реагировать на лечение.
- ✓ При наличии высокой группы риска врач более тщательно оценивает эффективность текущей терапии и на более раннем этапе может поменять лечение.
- ✓ Группу риска при постановке диагноза ХМЛ можно узнать у врача или подсчитать самостоятельно на сайте European LeukemiaNet. Есть несколько шкал группы риска, прогнозирующие общую выживаемость (усредненный показатель длительности жизни).
 - Шкала ELTS (https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html)
 - Шкалы Sokal и Euro (https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro__and_sokal_score/index_eng.html)

Какие методы обследования применяются и зачем они нужны?

Клинический анализ крови (КАК) – изучает состав клеток крови (их количество, внешний вид).

При ХМЛ возможны следующие изменения КАК:

- ✓ Большое количество лейкоцитов (лейкоцитоз). Лейкоцитоз является характерным признаком ХМЛ, который постепенно снижается в течение первых нескольких недель лечения. Его повторное появление

на фоне лечения может свидетельствовать о неэффективности лечения. Однако незначительный лейкоцитоз может быть вторичным на фоне инфекций и других заболеваний. Лейкоцитоз редко приводит к осложнениям, но очень высокий лейкоцитоз может привести к закупорке сосудов (стаз крови) в разных органах, включая сердце и головной мозг.

✓ Низкое количество лейкоцитов (лейкопения) и нейтрофилов (нейтропения) – является, как правило, признаком осложнения лечения. Абсолютное количество нейтрофилов – менее $1 \times 10^9/\text{л}$ – опасно развитием инфекций (воспаление легких, заражение крови и т. д.). Как правило, при этом отменяют все препараты, применяемые для лечения ХМЛ (решение врача зависит от фазы болезни, а также других показателей крови). Нейтропения, при отсутствии инфекций, на самочувствие отражается крайне редко, поэтому может быть выявлена только при клиническом анализе крови.

✓ Высокое количество тромбоцитов (тромбоцитоз) – может привести к тромбозам или кровотечениям. Нередко бывает вначале заболевания. Появление тромбоцитоза в ходе лечения может свидетельствовать о неэффективности проводимой терапии, однако тромбоцитоз возможен на фоне инфекций, кровотечений и т. д. Врач может назначить дополнительное обследование для выяснения причины тромбоцитоза.

✓ Низкое количество тромбоцитов (тромбоцитопения), как правило, возникает как осложнение лечения, реже – может быть признаком прогрессии заболевания. Глубокая тромбоцитопения опасна кровотечениями (носовые, десневые, маточные,

из желудка или кишечника) или кровоизлияниями в разные органы и ткани. Очень опасным считается тромбоцитопения менее $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$. Как правило, препараты для лечения ХМЛ отменяют при уровне тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Однако, как и в случае нейтропении, врач принимает решение об отмене/перерыве лечения индивидуально с учетом фазы ХМЛ, других сопутствующих заболеваний.

✓ Снижение количества эритроцитов и гемоглобина (анемия). Анемия может быть как проявлением ХМЛ (в начале заболевания, при неэффективном лечении), так и осложнением лечения. Анемию могут вызвать и другие причины, поэтому врач может назначить разные анализы для их изучения. Эритроциты содержат переносчик кислорода – гемоглобин. При анемии от нехватки кислорода страдают головной мозг, сердце, мышцы и др. органы. Проявления анемии: общая и мышечная слабость, быстрая утомляемость, головокружение, сонливость, одышка (не хватает воздуха), возможно ухудшение течения заболеваний сердца, головного мозга, почек.

Снижение показателей клинического анализа крови называют общим словом «цитопения», а повышение – «цитоз».

Почему нужно регулярно выполнять анализ крови и знать его результаты?

- ✓ По показателям этого анализа уже в течение первых недель можно определить, как пациент отвечает на лечение.
- ✓ Раннее выявление цитопении позволяет предотвратить тяжелые осложнения.

Биохимический анализ крови – изучает показатели функции печени (аланин трансаминазу, аспартат трансаминазу, билирубин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, ГГТП и др.), почек (креатинин, мочевины), маркеры повреждения поджелудочной железы (амилаза, липаза) или сердца (тропонин и др.), электролиты (натрий, калий и др.); определяет риск развития атеросклероза в сосудах (холестерин и его фракции). Изменения в анализе могут быть следствием приема препаратов. Нередко возможны и другие причины. Выявив изменения в биохимическом анализе крови, врач может назначить дополнительные исследования для выяснения причины их возникновения.

Пункция костного мозга – выполняется специальной иглой, с помощью которой делают прокол в области грудины (чаще) или подвздошной кости. Исследование выполняется под местным обезболиванием (если нет аллергии к местным обезболивающим препаратам). Полученный аспират жидкой части костного мозга изучают под микроскопом (миелограмма) – определяют состав клеток костного мозга (важно для уточнения фазы ХМЛ, а в ряде случаев для выяснения причин цитопении). Как правило, часть аспирата костного мозга направляют на цитогенетическое исследование, реже на другие исследования. Осложнения при пункции костного мозга возникают крайне редко. Чаще всего они связаны с реакцией на местные анестетики. Процедура может быть выполнена амбулаторно.

Биопсия костного мозга (трепанобиопсия) – специальной иглой под местным обезболиванием из подвздошной кости забирают столбик кости

с костным мозгом. Это исследование помогает оценить не только клеточный состав, но изучить в целом структуру костного мозга (наличие фиброза, внекостномозговых клеток и др.). При ХМЛ такую процедуру выполняют редко и, как правило, когда невозможно получить аспират костного мозга. Осложнения при трепанобиопсии возникают очень редко. Кровотечения могут возникнуть при низких или очень высоких тромбоцитах, редко причинами кровотечения могут быть другие причины (неправильное расположение сосудов, их извитость). Также могут быть реакции на местные анестетики. Процедура может быть выполнена амбулаторно.

Пункция спинного мозга – специальной иглой делают прокол в спинной мозг под местным обезболиванием. Целью пункции может быть получение спинно-мозговой жидкости (ликвор) для исключения поражения лейкозными клетками центральной нервной системы. Пункцию спинного мозга также выполняют с лечебной целью. Так, в случае выявления поражения клетками ХМЛ в спинной мозг вводят определенные препараты. Повторные пункции требуются для введения этих препаратов, а также оценки эффекта лечения. Поражение центральной нервной системы клетками ХМЛ называют нейролейкемией. Исследование выполняют при развитии БК и/или появлении симптомов нейролейкемии (беспричинно возникшие сонливость или возбуждение/раздражительность, головные боли, зрительные нарушения, тошнота/рвота, слабость в одной или нескольких конечностях и т. д.). Эти симптомы не являются специфичными для ХМЛ и могут быть проявлением инфекций или других поражений головного

мозга или его оболочек. Осложнения возможны (головные боли, реакция на анестетики и другие). Процедуру выполняют только в стационаре. Наряду с пункцией спинного мозга при подозрении на нейрорлейкемию выполняют также магнито-резонансную томографию или компьютерную томографию головного мозга.

Цитогенетика/цитогенетическое исследование (ЦГ). Этот метод еще называют методом стандартного кариотипирования. Метод ЦГ изучает хромосомы в клетках. При ХМЛ с помощью ЦГ выявляют Филадельфийскую хромосому (укороченная 22-ая хромосома, на которой образуется патологический ген BCR-ABL). ЦГ, в отличие от других методов, изучает изменения во всех хромосомах. Выявление патологических изменений в других хромосомах крайне важно для прогноза болезни, при этом необходимо изменить терапию.

Полимеразно-цепная реакция (ПЦР) – молекулярно-генетический метод исследования, который выявляет гены – мелкие участки, расположенные на хромосомах. При ХМЛ качественный анализ ПЦР (оценивает, есть или нет тот или иной ген, но не выявляет его количество) используют для обнаружения патологического гена BCR-ABL и его подвидов (транскрипты) в клетках. Чаще всего при ХМЛ встречается p210 транскрипт, реже – p190. При качественном анализе ПЦР, как правило, ведут поиск именно этих транскриптов. Менее чем в 5 % случаев встречаются другие транскрипты. Количественный анализ ПЦР используют для выявления уровня гена BCR-ABL (транскрипты p210 и p190, нет методик

на редкие транскрипты), что крайне важно для оценки эффективности лечения. Для исследования ПЦР можно использовать как кровь, так и костный мозг. При ХМЛ исследование обычно выполняют в пробе крови. Результаты количественного ПЦР анализа зависят от многих факторов, начиная от окружающей температуры до особенностей используемых реактивов и оборудования. Играет роль и человеческий фактор. В связи с этим рекомендуется анализ выполнять в одной и той же лаборатории. Можно выполнять анализ в разных лабораториях, ЕСЛИ все они прошли международную стандартизацию и имеют международный коэффициент для пересчета (сертификат выдают на 1 или 2 года, коэффициент, соответственно, действует тоже 1 или 2 года). В противном случае сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях, невозможно.

Метод FISH (флюоросцентная гибридизация in situ). С помощью определенных меток (зонды) красят гены и далее их изучают под микроскопом. При применении специальных окрасок можно выявить клетки с геном BCR-ABL. Данный метод при ХМЛ используют редко – при неинформативности ЦГ и/или ПЦР анализов.

Анализ на мутации гена BCR-ABL. Нередко неэффективность ИТК может быть связана с появлением изменений (мутации) в самом гене BCR-ABL. Определенные мутации в гене BCR-ABL приводят к нечувствительности к той или иной терапии. В случае необходимости смены препарата данный анализ нужно выполнить, чтобы подобрать наиболее эффективное лекарство.

Иммунофенотипирование и цитохимическое исследование бластных клеток крови или костного мозга. При наличии большого количества бластных клеток (ФА, БК) эти исследования позволяют определить тип бластных клеток (лимфоидный или миелоидный). Это крайне важно для правильного подбора схемы лечения в этих фазах болезни.

Какие существуют методы лечения ХМЛ?

Химиопрепараты редко используют при ХМЛ. Чаще всего применяют препарат Гидреа – его используют для быстрого снижения цитоза до окончательной постановки диагноза ХМЛ. Другие препараты, как правило, используют в ФА или БК.

Препараты интерферона в настоящее время используют крайне редко, только в случае неэффективности современных препаратов. Они могут быть использованы на протяжении всей беременности. Поэтому при наступлении беременности и наличии лейкозных клеток их применяют для сдерживания заболевания.

Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК). Длительное время заболевание ХМЛ считалось неизлечимым, но уже почти 20 лет успешно применяются препараты, подавляющие (ингибирующие) BCR-ABL тирозинкиназу. В России зарегистрированы 4 ИТК – иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб. Хотя при приеме этих препаратов лейкозные клетки в организме могут сохраняться в небольшом количестве (ИТК уничтожают потомства стволовой клетки, но не могут уничтожить ее саму), но считается, что большинство людей с ХМЛ будут жить столько же, сколько они могли

бы жить без этого заболевания. Но для этого крайне важно лечиться правильно и соблюдать все рекомендации врачей. Все ингибиторы имеют схожие осложнения (например, цитопении), однако имеют и свой определенный спектр побочных эффектов. Врач при выборе ИТК руководствуется как возможной эффективностью данного ИТК у данного пациента (например, учитывая вид мутации гена BCR-ABL), так и вероятностью возникновения того или иного осложнения. Большое количество ИТК дает возможность выбора «правильного» препарата, наиболее подходящего данному пациенту. Однако побочные эффекты все равно могут возникнуть, и важно их заметить на раннем этапе, правильно оценить степень их тяжести и своевременно принять лечебно-профилактические меры, что возможно только при соблюдении всех рекомендаций врача.

Какие возможны осложнения при приеме ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) и как их преодолеть?

Условно все осложнения лечения ХМЛ делят на гематологические и негематологические.

К гематологическим побочным эффектам относят анемию, тромбоцитопению, лейкопению, нейтропению, т.е. те изменения, которые выявляются в клиническом анализе крови (КАК). **Негематологические осложнения** можно тоже условно разделить на три вида:

1. Изменения в биохимическом анализе крови. Важно знать, что даже самые тяжелые изменения, например функции печени, далеко не всегда

ощущаются. И наоборот, боли в области печени могут быть вовсе не связаны с печенью. Чтобы выявить эти осложнения на раннем этапе, обязателен регулярный контроль анализов крови, на основании которых врач принимает соответствующее решение, предупреждающее развитие тяжелых последствий.

2. Изменения вашего состояния, которые врач может заметить при осмотре. Это могут быть отеки, высыпания или изменения цвета кожи при аллергиях, увеличение органов, шумы в легких и т. д. При этом изменения могут быть неочевидными, и врач может неправильно оценить ситуацию. Например, если вы заметили высыпания на голени или в волосистой части головы, на приеме обязательно сообщите врачу об этом.

3. Изменения вашего самочувствия, о которых врач не может узнать, если вы сами ему об этом не расскажете. Например: боли, судороги, зуд, одышка, тошнота, рвота, изменения стула и т. д. Врачу важно знать не только наличие этих симптомов, но и когда они возникли, сколько они продолжаются, как часто они возникают, насколько они сильные, исчезают ли они самостоятельно или после приема каких-то препаратов, делали ли вы что-то для их облегчения.

Важно понимать, что все вышеперечисленные симптомы или изменения в анализах крови могут быть связаны не только с приемом препаратов, но и с другими причинами. Например, появление цитопении возможно при прогрессии ХМЛ, при поражении костного мозга другими болезнями, вирусами и т. д. Изменение функциональных проб печени (АЛТ, АСТ, билирубин и др.) могут быть связаны,

например, с приемом других препаратов, токсичных для печени, появлением или ухудшением течения заболеваний печени и т. д.

В инструкции к препарату перечислены все осложнения, которые возможны при приеме того или иного лекарства, даже если они встречаются крайне редко. Не пугайтесь, если в инструкции будет перечислено очень много осложнений, – вполне возможно у вас никогда они не возникнут, а если и появятся, то будут очень незначительными.

Важно понимать:

- ✓ Появление любых симптомов требует выяснения причины их возникновения.
- ✓ Только врач может определить, является ли изменение показателей в крови или появление любых симптомов следствием лечения ХМЛ!
- ✓ Только врач может принять решение: следует ли делать перерыв в терапии ХМЛ? снизить ли дозу противолейкозного препарата или отменить его совсем?
- ✓ Только врач может назначить лечение, облегчающее ваше состояние и снижающее риск дальнейшего развития тяжелых последствий!

Что делать?

- ✓ Обращайтесь к врачу при возникновении неприятных ощущений, ухудшающих ваше состояние и снижающих качество жизни!
- ✓ Не принимайте самостоятельных решений в отношении препарата или лечения побочных симптомов, – это может сильно ухудшить результаты терапии ХМЛ!

Ведение дневника может помочь вам и вашему врачу не пропустить какие-либо осложнения, оценить правильно их тяжесть и даже выяснить причину. Это поможет врачу принять правильное решение для быстрого облегчения вашего самочувствия и минимизации перерывов в лечении. В конечном итоге это приведет как к улучшению вашего самочувствия, так и к улучшению результатов лечения ХМЛ.

Некоторые осложнения, изредка возникающие при приеме ИТК

1. Цитопении

- ✓ Могут возникнуть при приеме любого ИТК.
- ✓ Чаще возникают в течение первых двух-трех месяцев приема данного ИТК.

Тяжелые цитопении требуют временного перерыва в приеме ИТК. Врач также может назначить средства, повышающие показатели крови (переливание крови; некоторые виды лекарств, стимулирующие выработку клеток крови). Возможны ограничения в еде (назначается термически обработанная пища при тяжелой нейтропении) или в физических нагрузках (при тромбоцитопении, анемии).

2. Повреждение печени

- ✓ Проявляется увеличением уровня АЛТ, АСТ, билирубина и др.
- ✓ Может возникнуть на любом ИТК, но чаще развивается на нилотинибе и бозутинибе.
- ✓ Чаще протекает без каких-либо ощущений в области печени.
- ✓ Чаще возникает в течение первых двух-трех месяцев лечения.

Тяжелые осложнения со стороны печени требуют немедленной отмены ИТК. В ряде случаев врач назначает дополнительные обследования для исключения других причин. Врач также может назначить лечение, снижающее тяжелое последствие данного осложнения (диета, некоторые гепатопротекторы, введение жидкостей в вену и т. д.).

3. Повреждение поджелудочной железы

- ✓ Проявляется увеличением уровня амилазы в крови и моче, липазы в крови.
- ✓ Нередко возникает на нилотинибе и бозутинибе (также на понатинибе, но препарат пока не зарегистрирован в России), крайне редко на других ИТК.
- ✓ Редко может сопровождаться симптомами воспаления поджелудочной железы – панкреатита (боли в области поджелудочной железы опоясывающего характера, тошнота и рвота).
- ✓ Чаще возникает в течение первых (одного-двух) месяцев терапии ИТК.

4. Повреждение почек

- ✓ Проявляется увеличением уровня креатинина, мочевины, в ряде случаев – электролитов.
- ✓ Возникает редко на ИТК.
- ✓ Чаще возникает при сочетании ИТК с препаратами, повреждающими почки.
- ✓ Даже при тяжелом осложнении боли в области почек возникают редко.
- ✓ В тяжелых случаях может проявляться отеками, тошнотой и рвотой.

При тяжелом повреждении почек временно отменяют ИТК, обследуют для поиска других причин, могут назначить некоторые лекарственные средства, ускоряющие восстановление функции почек.

5. Сердечно-сосудистые события

✓ Важно знать, что с возрастом у многих людей возникают те или иные заболевания сердца и сосудов, протекающие незаметно или с небольшими неприятными ощущениями, не вызывающими беспокойство у пациентов. Несмотря на это, к врачу необходимо обратиться.

✓ Редкие и кратковременные боли в грудной клетке, в особенности при физической нагрузке, могут быть признаком поражения сосудов сердца атеросклерозом и предвестником острого инфаркта миокарда. Головокружения и головные боли могут свидетельствовать о проблемах в сосудах головного мозга и предварять инсульты. Боли в ногах (не в суставах, а в мышцах) при ходьбе нередко являются следствием значительного поражения атеросклерозом сосудов ног.

Риск возникновения заболеваний сердца и сосудов очень высокий при наличии следующих факторов:

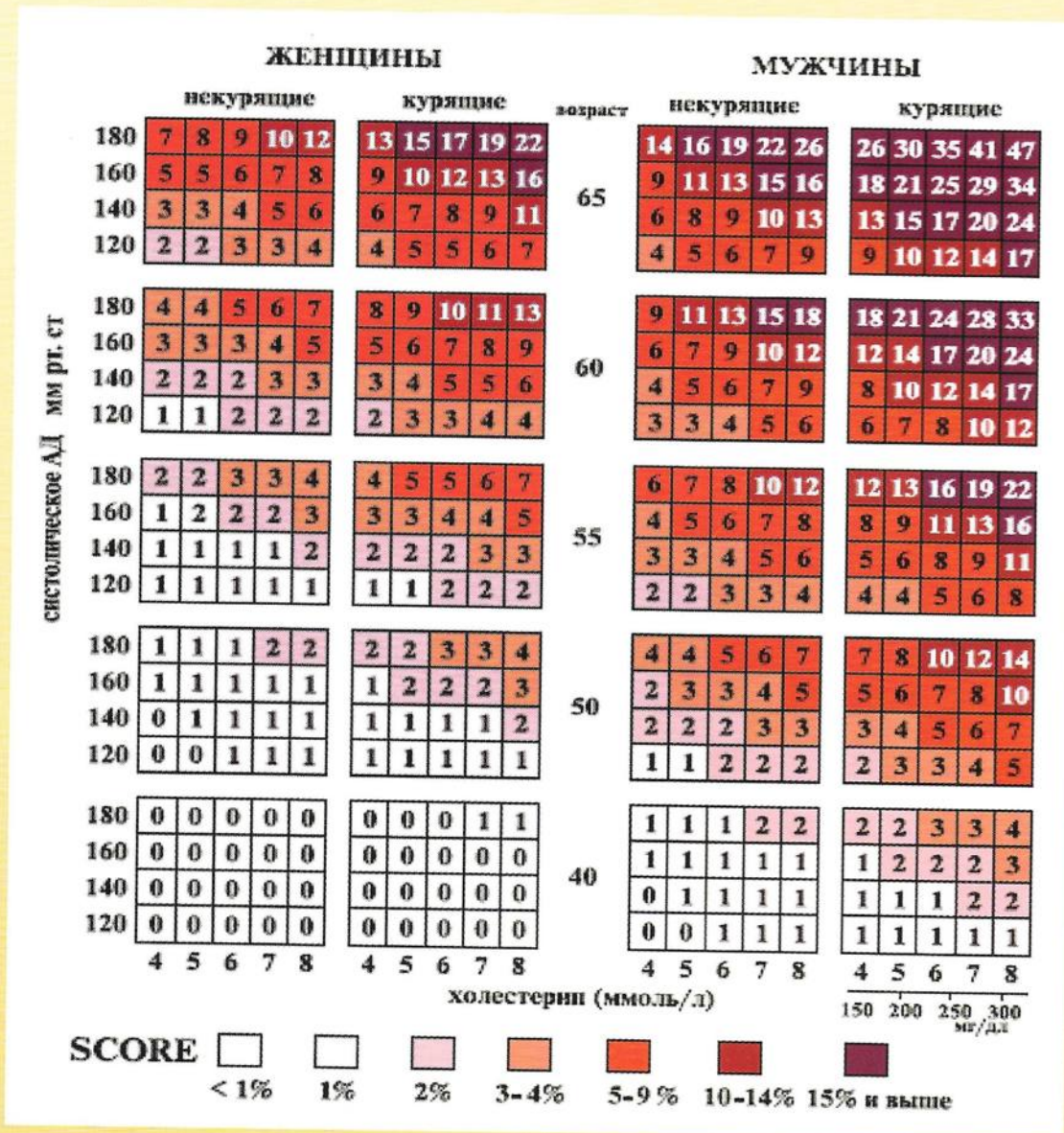
- Артериальная гипертензия
- Сахарный диабет
- Хронические заболевания почек
- Высокий уровень холестерина (определенных его фракций) или триглицеридов
- Курение
- Ожирение

Известно, что заболеваниями сердца и сосудов чаще страдают люди старше 65 лет, мужчины, особенно при наличии отягощенной наследственности.

Каждому человеку старше 40 лет, при наличии вышеперечисленных факторов риска, важно подсчитать риск развития крайне тяжелых сердечно-сосудистых событий.

Каждый может сам легко подсчитать риск атеросклеротических сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE с помощью нижеприведенной таблицы или в Интернете (например, на сайте <https://cmphmao.ru/node/234>). Для этого нужно знать уровень артериального давления и холестерина.

Важно! Если Вы почувствовали неприятные ощущения в области сердца, одышку, учащенный или замедленный пульс обязательно обращайтесь к кардиологу и отслеживайте кардиограмму каждые 3 месяца (или 6 месяцев), особенно в первый год приема ИТК.



В зависимости от полученного результата определяется группа риска развития тяжелых сердечно-сосудистых событий в течение последующих 10 лет (если не будут приняты определенные лечебно-профилактические меры):

Низкий риск SCORE	< 1%
Умеренный риск SCORE	$\geq 1\%$ и < 5%
Высокий риск SCORE	$\geq 5\%$ и < 10%
Очень высокий риск SCORE	$\geq 10\%$

Кроме того, при наличии сахарного диабета, неконтролируемого артериального давления, тяжелых заболеваний почек, уже перенесенных заболеваний сердца и сосудов (инсульты, инфаркты и т. д.) группа риска, независимо от полученного подсчета, определяется как очень высокая.

Важно знать, что некоторые ИТК могут увеличить риск развития заболеваний сердца и сосудов.

✓ **Нилотиниб и особенно понатиниб** (пока не зарегистрирован в России) – повышают риск развития стенокардии и острого инфаркта миокарда, инсультов, атеросклероза сосудов ног, реже тромбоэмболий в легких или других органах. Эти препараты также повышают риск развития сахарного диабета, что, в свою очередь, еще больше провоцирует атеросклероз.

✓ **Дазатиниб и реже бозутиниб** – редко, но могут повышать давление в легочной артерии (признаки – одышка, кашель без признаков инфекции). Этот

риск выше у людей с артериальной гипертензией, заболеваниями легких и других болезней сердца и сосудов.

Нужно понимать, что при наличии факторов риска, перечисленных выше, риск развития заболеваний сердца и сосудов высокий, независимо от вида принимаемого ИТК!

Что делать для снижения риска развития заболеваний сердца и сосудов?

- ✓ Регулярно измерять давление. При наличии гипертензии обратиться к врачу для подбора лекарств, полностью контролирующих давление. Далее – регулярно наблюдаться для коррекции лечения.
- ✓ Измерять уровень холестерина и его фракций, сахара в крови 1–2 раза в год, а при приеме нилотиниба или понатиниба – каждый месяц в течение первых 3-4 мес., далее – каждые 3-4 мес. При повышении этих показателей, в особенности у пациентов с высокими группами риска по шкале SCORE, нужно обратиться к врачу для подбора препаратов, снижающих холестерин, сахар. Важно, чтобы при применении препаратов были достигнуты целевые уровни сахара и липидов (при приеме препаратов, снижающих холестерин, нужно уточнить у врача целевой уровень липопротеинов низкой плотности!).
- ✓ Снижать вес, если он избыточный.
- ✓ Бросить курить.

Таким образом, лечение ИТК может привести к разнообразным осложнениям. Кроме того, могут появляться новые заболевания. Важно их заметить и предотвратить своевременно. Для этого следует

выполнять все рекомендации гематолога, а при наличии сопутствующих заболеваний – своевременно обратиться к другим специалистам и также выполнять их рекомендации.

С помощью каких анализов можно оценить эффект лечения и как часто их нужно выполнять:

- ✓ **Клинический анализ крови** – каждые 2 недели, до 3-х мес. от начала приема данного ИТК, далее 1 раз в 1–3 мес.
- ✓ **Цитогенетическое исследование** – каждые 3 мес., до получения полного цитогенетического ответа (0% лейкозных клеток с перестройкой 9;22), далее может выполняться только анализ ПЦР (при ухудшении ответа по ПЦР врач может снова предложить выполнение ЦГ исследования)
- ✓ **ПЦР количественный на ген BCR-ABL** (транскрипт p210 или p190) выполняется каждые 3 мес. (с самого начала лечения или после получения 0% по цитогенетике) регулярно на протяжении всего лечения. При сохранении в повторных анализах уровня BCR-ABL < 0,1% допускается выполнение ПЦР каждые 6 мес.
- ✓ **FISH исследование на ген BCR-ABL** – проводят только при неинформативном ЦГ и ПЦР анализах или невозможности их выполнения.

Международные критерии оценки ЦГ и ПЦР ответа (адаптированный вариант)

Месяц лечения	Отличный (Оптимальный)		Промежуточный (Субоптимальный)		Неудача (Неудовлетворительный)	
	ЦГ (% Ph+ клеток)	ПЦР (% BCR- ABL+)	ЦГ (% Ph+ клеток)	ПЦР (% BCR- ABL+)	ЦГ (% Ph+ клеток)	ПЦР (% BCR- ABL+)
3 мес.	<35	<10	35-64	≥10	65-100	-
6 мес.	0	<1	1-34	≥1	35-100	≥10
12 мес. и далее	0	<0,1	-	≥0,1	1-100	≥1

Что означают эти ответы?

Отличный (оптимальный) – нет опасности для жизни, высокая вероятность получения ремиссии. Что делать, если получен оптимальный ответ? Терапию нужно продолжать тем же препаратом и в той же дозе.

Промежуточный (субоптимальный) – нет опасности для жизни, но вероятность прогрессии сохраняется, вероятность получения в дальнейшем ремиссии на данной терапии низкая (рекомендуется обсуждение вопроса о смене лечения с учетом глубины ответа ЦГ и/или ПЦР, а также возможных побочных эффектов на других ИТК).

Неудовлетворительный (неудача лечения) – есть значительный риск прогрессии болезни, поэтому

нужно однозначно менять лечение (смена ИТК, обсуждение вопроса о необходимости выполнения на данном этапе трансплантации).

От составителей:

Надеемся, что *Дневник* будет Вам интересен и полезен Вам.

Знать, чтобы жить!

ПРИЛОЖЕНИЕ

Моя история жизни с ХМЛ

Как мне поставили диагноз ХМЛ

Дата начала болезни « ____ » _____ г.

- Меня ничего не беспокоило, и заболевание выявили случайно.
- Сам(а) обратился/обратилась к врачу, так как чувствовал(а) себя плохо.

Что беспокоило	Да	Нет
Похудел(а)		
Слабость		
Быстрая утомляемость		
Потливость		
Высокая температура		
Другое (описать)		

На дату постановки диагноза у меня была следующая фаза болезни:

Показатель	Мои показатели	Хроническая фаза	Фаза акселерации	Бластный криз
Бласты (кровь или костный мозг)	_____ %	≤15%	15-29%	≥30%
Бласты + промиелоциты (кровь или костный мозг)	_____ %	<30%	≥30%	неважно
Базофилы (кровь)	_____ %	<20%	≥20%	неважно
Тромбоциты (кровь)	_____ %	≥100×10 ⁹ /л (может быть ниже, если связано с лечением)	<100×10 ⁹ /л (не связано с лечением)	неважно
Поражение органов бластами	Да Нет	Нет	Нет	Да (кроме печени и селезенки)

Фаза ХМЛ на дату установления диагноза была

- Хроническая
- Акселерации
- Бластный криз
- Не могу подсчитать, так как у меня нет достаточных данных

Нашли изменения в костном мозге

Бласты _____ %

Промиелоциты _____ %

- Я не знаю, какие были изменения в костном мозге.

Размеры селезенки до начала лечения

При осмотре врача селезенка _____ см из-под края левой реберной дуги.

- Я не знаю, какие были размеры селезенки.

Моя группа риска по шкале

(обвести или подчеркнуть)

ELTS: низкая, промежуточная, высокая

Sokal: низкая, промежуточная, высокая

Euro: низкая, промежуточная, высокая

- Я не знаю свою группу риска (не могу подсчитать, так как у меня нет достаточных данных).

Динамика изменений в клиническом анализе крови

	Дата:			
Гемоглобин (г/л)				
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)				
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)				
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)				
Состав лейкоцитов (лейкоцитарная формула)	Бласты (%)			
	Промиелоциты (%)			
	Миелоциты (%)			
	Метамиелоциты (%)			
	Палочкоядерные (%)			
	Сегментоядерные (%)			
	Моноциты (%)			
	Базофилы (%)			
	Эозинофилы (%)			
	Лимфоциты (%)			

- Я не знаю, какие были изменения в анализе крови.

ИСТОРИЯ ЛЕЧЕНИЯ

- Ранее другие препараты не принимал(а)
- Ранее принимал(а) другие препараты (если были другие препараты, то указать их название, дату и причину отмены)

✓ Название _____ (не помню)
с « _____ » _____ г. (не помню)
по « _____ » _____ г. (не помню)

Причина отмены – не было эффекта,
– были осложнения,
– не знаю.

✓ Название _____ (не помню)
с « _____ » _____ г. (не помню)
по « _____ » _____ г. (не помню)

Причина отмены – не было эффекта,
– были осложнения,
– не знаю.

✓ Название _____ (не помню)
с « _____ » _____ г. (не помню)
по « _____ » _____ г. (не помню)

Причина отмены – не было эффекта,
– были осложнения,
– не знаю.

✓ Название _____ (не помню)
с « _____ » _____ г. (не помню)
по « _____ » _____ г. (не помню)

Причина отмены – не было эффекта,
– были осложнения,
– не знаю.

В настоящее время я принимаю

Название _____

с « _____ » _____ г.

Доза препарата:

Исходно врач назначил препарат в дозе
_____ мг в день (не помню)

- Принимаю препарат в этой же дозе.
- Принимаю препарат в другой дозе.

Если доза менялась, то доза препарата в настоящее время _____ мг в день

Эту дозу принимаю с « _____ » _____ 20 ____ г.

Если доза менялась, то какие были причины:

- Были осложнения, и дозу снижал врач.
- Я плохо переносил препарат, и дозу снижал(а) сам(а).
- Не было достаточного эффекта, и дозу увеличил врач.
- Я не знаю, почему меняли дозу.

Были ли самовольные перерывы или снижение дозы?

- Нет, я всегда принимал(а) препарат, как врач назначал.
- Да, делал(а) перерывы самостоятельно _____ дней в нед./мес./году/за все время приема препарата.
- Дозу снижал(а) сам(а) до _____ мг в день.
- Не помню.

ЭФФЕКТИВНО ЛИ ЛЕЧЕНИЕ У МЕНЯ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ?

Результат моего лечения
(цитогенетический анализ)

Месяц лечения	Дата анализа	Результат (% Ph+ клеток)	Ответ (оптимальный, неудача, промежуточный)	Оценка ответа согласно рекомендациям
				Оптимальный: К 3 мес. – <35% К 6 мес. и далее – 0%
				Неудача лечения: К 3 мес. – ≥65% К 6 мес. – ≥35% К 12 мес. и далее – ≥1%
				Все остальное – субоптимальный ответ (промежуточный)

Показатели анализов при осложнениях

Название	Дата	Результат	Отличается ли от нормы: да, нет	Привело к отмене/перерыву ИТК: да, нет
Гемоглобин				
Тромбоциты				
Лейкоциты				
Нейтрофилы				
АЛТ				
АСТ				
Билирубин				
Креатинин				
Мочевина				
Амилаза				
Липаза				
Холестерин				
Триглицериды				
Липопротеины низкой плотности				
Липопротеины высокой плотности				
Коэффициент атерогенности				

Название	Дата	Результат	Отличается ли от нормы: да, нет	Привело к отмене/перерыву ИТК: да, нет
Гемоглобин				
Тромбоциты				
Лейкоциты				
Нейтрофилы				
АЛТ				
АСТ				
Билирубин				
Креатинин				
Мочевина				
Амилаза				
Липаза				
Холестерин				
Триглицериды				
Липопротеины низкой плотности				
Липопротеины высокой плотности				
Коэффициент атерогенности				

Название	Дата	Результат	Отличается ли от нормы: да, нет	Привело к отмене/перерыву ИТК: да, нет
Гемоглобин				
Тромбоциты				
Лейкоциты				
Нейтрофилы				
АЛТ				
АСТ				
Билирубин				
Креатинин				
Мочевина				
Амилаза				
Липаза				
Холестерин				
Триглицериды				
Лipopротейны низкой плотности				
Лipopротейны высокой плотности				
Коэффициент атерогенности				

Название	Дата	Результат	Отличается ли от нормы: да, нет	Привело к отмене/перерыву ИТК: да, нет
Гемоглобин				
Тромбоциты				
Лейкоциты				
Нейтрофилы				
АЛТ				
АСТ				
Билирубин				
Креатинин				
Мочевина				
Амилаза				
Липаза				
Холестерин				
Триглицериды				
Лipoproteины низкой плотности				
Лipoproteины высокой плотности				
Коэффициент атерогенности				

Название	Дата	Результат	Отличается ли от нормы: да, нет	Привело к отмене/перерыву ИТК: да, нет
Гемоглобин				
Тромбоциты				
Лейкоциты				
Нейтрофилы				
АЛТ				
АСТ				
Билирубин				
Креатинин				
Мочевина				
Амилаза				
Липаза				
Холестерин				
Триглицериды				
Липопротеины низкой плотности				
Липопротеины высокой плотности				
Коэффициент атерогенности				

Контакты

www.sodeystvie-cml.ru

Адрес: 123007, Москва,
Хорошевское шоссе,
д. 35, корп. 2, офис 303

Телефоны:

+7(499)195-96-28

+7(499)195-30-04