

ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემიით დაავადებული პაციენტების მკურნალობის რეკომენდაციები

ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემიის მართვის
 “ევროპის ლეიკემიის კავშირის - European LeukemiaNet”
 პაციენტზე ადაპტირებული რეკომენდაციები (2020)

მომზადებული და გამოცემულია:

ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემიის ადვოკატირების ქსელს მიერ



თარგმნილია და რედაქტირებულია:

საქართველოს ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემიით დაავადებულ პაციენტთა ალიანსი მიერ

სარჩევი

წინასიტყვაობა - მომზადებული სამუშაო ჯგუფის მიერ	2
შესავალი	3
დიაგნოსტიკური პროცედურები.....	3
ქმლ-ია სხვადასხვა პოპულაციაში (ეპიდემიოლოგია)	4
დიაგნოზის დასმისას არსებული პროგნოზული ფაქტორები	4
მკურნალობაზე პასუხის განსაზღვრებები.....	5
მონიტორინგი, პასუხი მკურნალობაზე და ეტაპები.....	6
ამჟამად ხელმისაწვდომი ქმლ-ის მკურნალობის საშუალებები.....	8
პირველი რიგის მკურნალობა	8
იმატინიბი Imatinib (Glivec® or Gleevec®)	8
დაზატინიბი Dasatinib (Sprycel®).....	9
ნილოტინიბი Nilotinib (Tasigna®).....	9
ბოზუტინიბი Bosutinib (Bosulif®)	9
რადოტინიბი Radotinib (Supect®)	10
ინტერფერონი ალფა Interferon alpha (IFNα)	10
ჯენერიკები.....	10
TKI ფასი და ხარჯ-ეფექტურობა	10
მეორე რიგის მკურნალობა	10
ტოქსიკურობა, გვერდითი მოვლენები და გართულებები	12
რეზისტენტული BCR-ABL მუტაციების მკურნალობის ვარიანტები	13
ქმლ-ის შემდგომი ფაზების მკურნალობა	13
დეროვანი უჯრედის ტრანსპლანტაცია.....	14
ცხოვრების ხარისხი	15
მკურნალობის გარეშე რემისია	15
ორსულობა და ბავშვის აღზრდა.....	16

წინასიტყვაობა - მომზადებული სამუშაო ჯგუფის მიერ

ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემია (ქმლ) წარმოადგენს სისხლისა და ძვლის ტვინის იშვიათ სიმსივნურ დაავადებას. დაავადების განვითარება იწყება ძვლის ტვინში არსებულ ღეროვან უჯრედებში. ღეროვანი უჯრედი წარმოადგენს ძვლის ტვინის მკვებავს/საფუძველს, რომელიც ძვლის ტვინში წარმოქმნის სამი მნიშვნელოვანი სახის სისხლის უჯრედებს: სისხლის წითელი უჯრედები, რომლის საშუალებითაც ჟანგბადი მიეწოდება მთელ ორგანიზმს - ერთროციტები; სისხლის თეთრი უჯრედები, რომელიც იცავს ორგანიზმს ინფექციებისაგან - ლეიკოციტები; თრომბოციტები, რომელიც სისხლს შედედების უნარს სძენს. ქმლ-ის დაწყებისას ღეროვანი უჯრედები ხდება პათოლოგიური და წარმოიქმნება ძალიან ბევრი რაოდენობის სისხლის თეთრი უჯრედები. დროთა განმავლობაში, ქმლ-ის დროს წარმოქმნილი უჯრედები ცვლის ნორმალურ უჯრედებს ძვლის ტვინში, ხელს უშლის სხეულს სისხლის ჯანმრთელი უჯრედების წარმოქმნაში. დაავადების პროგრესირებასთან ერთად, ჯანმრთელი სისხლის თეთრი უჯრედების რაოდენობა უფრო და უფრო იკლებს.

არსებობს ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემიის განვითარების სამი ფაზა:

ქრონიკული ფაზა - ეს არის საწყისი ეტაპი, როდესაც სხეული ძალიან ბევრ ლეიკოციტს წარმოქმნის. ეს ეტაპი შეიძლება გაგრძელდეს თვეობით ან წლობით. სიმპტომების გამოვლენის შემთხვევაში, ისინი, სავარაუდოდ მსუბუქი ფორმით არიან გამოვლენილი და მათი შემჩნევა რთულია.

აქსელერაციის ფაზა - მკურნალობის არ ჩატარების შემთხვევაში, ქმლ-ის დროს წარმოქმნილი უჯრედები უფრო მეტად იცვლება და დაავადება უფრო სწრაფად პროგრესირებს. დაავადების განვითარების ამ ფაზაში სიმპტომები უფრო შესამჩნევი ხდება.

ბლასტური ფაზა - ჩნდება დაუმწიფებელი ლეიკოზური (სიმსივნური) უჯრედები, რომლებსაც ბლასტები ეწოდება და დაავადება უარესდება სერიოზული გართულებების ალბათობით.

ადამიანებში, თითოეული უჯრედი ჩვეულებრივ შეიცავს 23 წყვილ ქრომოსომას და თითოეული ეს ქრომოსომა შეიცავს ათასობით გენს. ქმლ-ის დროს წარმოქმნილ უჯრედებში, ხდება მე-9 ქრომოსომის ნაწილის და 22-ე ქრომოსომის ნაწილის ურთიერთ გადანაცვლება და შედეგად ე.წ. ფილადელფიური ქრომოსომის წარმოქმნა (ph' 9;22). ტრანსლოკაციის შედეგად მე-9 ქრომოსომის ე.წ. ABL1 გენი გადაადგილდება 22-ე ქრომოსომის ე.წ. BCR გენისკენ მასთან შეერწყმის მიზნით. BCR და ABL1 გენების შერწყმის შედეგად წარმოიქმნება პათოლოგიური გენი. ეს გენი აკონტროლებს პროტეინის წარმოებას, რომელსაც ეწოდება თიროზინკინაზა. თიროზინკინაზა ჩვეულებრივ ეხმარება უჯრედებს დაყოფასა და გამრავლებაში. ამასთან, პათოლოგიური გენი ქმნის თიროზინკინაზას სახეცვლილ ფორმას, რომელიც წარმოქმნის ძალიან ბევრი რაოდენობით ლეიკოციტს. ითვლება, რომ ეს არის ქმლ-ის, როგორც დაავადების გამოწვევი მიზეზი. მკურნალობამ, რომელიც მიზნად ისახავს ამ პათოლოგიური თიროზინკინაზა სახეცვლილი ფორმის აქტივობის დაბლოკვას, რევოლუცია მოახდინა ქმლ-ის მკურნალობაში.

ევროპის ლეიკემიის კავშირმა (The European LeukemiaNet – ELN), რომელიც წარმოადგენს აღნიშნულ სფეროში ყველაზე დიდ და ავტორიტეტულ სამეცნიერო ქსელს, პირველად 2006 წელს გამოაქვეყნა დაავადების მკურნალობის რეკომენდაციები. შემდგომში 2009, 2013 და 2020 წლებში მოხდა რეკომენდაციის განახლება და რედაქტირება. აღნიშნული რეკომენდაციები ეფუძნება ევროპის, ამერიკის და აზია-წყნარი ოკეანის სხვადასხვა ქვეყნების 34 ქმლ-ის სპეციალისტის მიერ ჩატარებულ სამეცნიერო კვლევის შედეგებს, არსებულ საერთაშორისო სამეცნიერო მასალებს და პუბლიკაციებს. წარმოდგენილი სარეკომენდაციო დოკუმენტი შემუშავდა ექიმებისთვის და ქმლ-ის პაციენტებისთვის, დაავადების უკეთ გაგების და მართვის მიზნით.

2020 წლის განახლებული ევროპის ლეიკემიის კავშირის/ELN სახელმძღვანელოში წარმოდგენილი რეკომენდაციები ასახავს ახლი მკურნალობის საშუალებებს და შესაძლებლობებს, კერძოდ პირველად მოხდა თიროზინკინაზას ინჰიბიტორის (TKI) ჯენერიკ ფორმის დამტკიცება ქმლ-ის მკურნალობისთვის. აგრეთვე სახელმძღვანელო დოკუმენტში პირველად ასახა ახალი გრძელვადიანი სიცოცხლის ხანგრძლივობის შეფასების შკალა (ELTS) და იდენტიფიცირებული იქნა ახალი რისკ ფაქტორები. ასევე დეტალურად არის განხილული დიაგნოსტიკის ტესტების შესახებ ახალი მონაცემები. მკურნალობის მიმდინარეობის მონიტორინგისთვის რეკომენდებულია შემოღებისდაგვარად რაოდენობრივი პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის ტესტის - პჯრ/PCR ჩატარება. აგრეთვე მკურნალობის შეჩერება და

მკურნალობის გარეშე რემისიის მიღწევა (TFR) შეიძლება გამოყენებული იქნას იმ სამიზნე პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ მაღალი ხარისხის მოლეკულური მონიტორინგის შესაძლებლობები. დოკუმენტში ასევე წარმოდგენილია ახალი რჩევები ორსულობის დაგეგმვისთვის.

ავტორები ვიმედოვნებთ რომ, წარმოდგენილი მოკლე სახელმძღვანელო დოკუმენტი აამაღლებს პაციენტის დაავადების მიმართ ცნობიერებას და კარგი საშუალება იქნება პაციენტებისთვის მსჯელობა გამართონ თავიანთ მკურნალ ექიმებთან ქმლ-ის როგორც დაავადების მართვასთან, ასევე მკურნალობის საშუალებების შერჩევასთან დაკავშირებით. წარმოდგენილი დოკუმენტი შემუშავებულია პაციენტთა ადვოკატების ვემოთ წარმოდგენილი სამუშაო ჯგუფის მიერ:

- ❖ **დენის კასტელო** (სამუშაო ჯგუფის ხელმძღვანელი), CML Advocates Network
- ❖ **იან გეისლერი**, CML Advocates Network / LeukaNET, გერმანია
- ❖ **გიორა შარფი**, CML Advocates Network / Israeli CML Patient's Organisation, ისრაელი
- ❖ **იანა პელოუჩოვა**, Diagnóza CML, ჩეხეთის რესპუბლიკა
- ❖ **ფელისე ბომბაჩი**, Gruppo AIL Pazienti LMC, იტალია
- ❖ **კორნელია ბოროჩაკი**, LeukaNET, გერმანია
- ❖ **რიტა კრისტენსენი**, LYLE - Patient organization for Lymphoma, Leukemia and MDS, დანია
- ❖ **ელენა ცუგუროვიჩი**, CML Association of Serbia, სერბეთი
- ❖ **ზაკ პემბერტონ-უაითლი**, Leukaemia Care, გაერთიანებული სამეფო

წარმოდგენილი დოკუმენტი განხილული და რედაქტირებული იქნა შემდეგი ექსპერტების მიერ:

- ❖ **პროფესორი ანდრეას ჰობჰაუსი**, იენას საუნივერსიტეტო კლინიკა, იენა, გერმანია
- ❖ **პროფესორი ფრანცის-ხავიერ მაჰონ**, ბორდოს უნივერსიტეტი, საფრანგეთი
- ❖ **პროფესორი ჯუზეპე სალიო**, ტურინის უნივერსიტეტი, იტალია
- ❖ **პროფესორი ჯერალდ რადიჩი**, ფრედ ჰატჩინსონის კიბოს კვლევის ცენტრი, სიეტლი, აშშ
- ❖ **პროფესორი პია რაანანი**, რაბინის სამედიცინო ცენტრი, პეტახ ტიკვა, ისრაელი

შესავალი

ბოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში მნიშვნელოვნად განვითარდა და შეიცვალა ქრონიკულ მიელოიდური ლეიკემიის (ქმლ) მკურნალობის მეთოდები. ქმლ-ია, სიცოცხლისათვის საშიში სიმსივნური დაავადებიდან გადაიქცა მკურნალობას და მონიტორინგს დაქვემდებარებულ დაავადებად. პაციენტთა უმეტესობას შეუძლიათ ისარგებლონ მაღალეფექტური მედიკამენტებით, რომლებსაც თიროზინკინაზას ინჰიბიტორებს (TKI) უწოდებენ. დღეისათვის ხელმისაწვდომია რამდენიმე თიროზინკინაზას ინჰიბიტორები (TKI). ამასთან, მკურნალობა ძვირია და შეიძლება გართულებები გამოიწვიოს. ამიტომ, დაავადების მკურნალობა უნდა წარმართოს გამოცდილი ექიმების მიერ, რომლებიც სპეციალურად არიან მომზადებულნი თითოეული პაციენტის სპეციფიკური საჭიროებებიდან გამომდინარე.

პაციენტთა უმრავლესობა კარგად რეაგირებენ დაავადების ქრონიკული ფაზაში და შედეგად მიიღწევა სიცოცხლის თითქმის ნორმალურ ხანგრძლივობა. ზოგიერთ პაციენტს შეუძლია მიაღწიონ სტაბილურ ღრმა მოლეკულური პასუხი (Deep molecular response – DMR). აღნიშნულ პაციენტებს შეიძლება შეუწყდეთ TKI-ის მიღების და ცხოვრება გააგრძელონ მედიკამენტების გარეშე. აღნიშნული პროცედურას უწოდებენ მკურნალობის გარეშე რემისიას (TFR). მკურნალობის ეს მიზანი შეიძლება მხოლოდ რამდენიმე პაციენტისთვის იყოს ხელმისაწვდომი, რომლებსაც აქვთ ეფექტური წამლებზე ხელმისაწვდომობა და ხარისხიანი მონიტორინგის შესაძლებლობები. პაციენტთა უმრავლესობისთვის, მკურნალობის ძირითადი მიზანს წარმადგენს ძირითადი მოლეკულური პასუხის (Major molecular response – MMR) მიღწევა და სტაბილურად ნორმალური ცხოვრების შესაძლებლობა.

დიაგნოსტიკური პროცედურები

დაავადების დასადასტურებლად ტარდება რამდენიმე ტესტი და გამოკვლევა, რის შემდგომაც შესაძლებელი ხდება პაციენტს დაუდასტურდეს ქმლ-ია:



- ❖ **ფიზიკური გამოკვლევა** - ექიმი იკვლევს ელენთისა და ღვიძლის ზომას. იმ შემთხვევაში თუ პაციენტს აქვს ქმლ-ია, მაშინ ელენთა გადიდებულია.
- ❖ **სისხლის საერთო ანალიზი** - ხორციელდება ვენური სისხლს აღება სხვადასხვა ტიპის სისხლის უჯრედისა და თითოეული სისხლის უჯრედის რაოდენობის შესაფასებლად. ქმლ-ის შემთხვევაში, სპეციფიკური ტიპის სისხლის თეთრი უჯრედები არის გაზრდილი.
- ❖ **ციტოლოგიური და ციტოგენეტიკური გამოკვლევა** - ძვლის ტვინის უჯრედის ნიმუშს (ძვლის ტვინის ასპირატი) იღებენ ღრუ ნემსის გამოყენებით. ეს ტესტი საშუალებას იძლევა დადგინდეს სისხლის უჯრედების ფორმა და ფუნქცია ძვლის ტვინში. ქმლ-ის არსებობისას, დაავადება შეიძლება იყოს ქრონიკულ ფაზაში (CP), აქსელერაციის ფაზაში (AP) ან ბლასტურ ფაზაში (BP). ექიმმა ასევე შესაძლებელია აიღოს ძვლის პატარა ნაჭერიც, რათა შეამოწმოს ბლასტური უჯრედები. ძვლის ნიმუშში ბლასტური უჯრედების ან ბოჭკოვანი შემცველობის არსებობა მიუთითებს, პაციენტის მაღალი რისკის ქვეშ არსებობის შესახებ. ძვლის ტვინის უჯრედების შეფასება ხდება ფილადელფიის ქრომოსომისა და სხვა დარღვევების გამოსავლენად, რომლებიც მიუთითებენ უფრო მაღალი რისკის მქონე პაციენტებზე. ამ ტესტს ქრომოსომების გადანაწილების ანალიზს უწოდებენ (Chromosome banding analysis - CBA). კიდევ ერთი ტესტი, რომელიც ცნობილია, როგორც ფლუორესცენტი ადგილზე ჰიბრიდიზაცია (Fluorescence in-situ hybridization-FISH), უნდა ჩატარდეს იმ შემთხვევაში თუ გამოვლენილია BCR-ABL (ქმლ-ის სახეცვლილი გენი), მაგრამ ფილადელფიის ქრომოსომის ციტოგენეტიკური ტესტით იდენტიფიცირება ვერ ხდება.
- ❖ **ხარისხობრივი პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია (PCR)** - ეს მეტად მგრძობიარე ტესტი აფიქსირებს BCR-ABL გენს სისხლში ან ძვლის ტვინში. ეს ტესტი უნდა გაკეთდეს ქმლ-ის დიაგნოზის დროს. ტესტის შედეგები ემსახურება საბაზისო მნიშვნელობების მიღებისთვის და გამოიყენება გენის ცვლილებების შესაფასებლად, რაც უზრუნველყოფს მკურნალობის ეფექტურად წარმართვის შესაძლებლობას.
- ❖ **ელექტროკარდიოგრამა (ეკგ)** - გულში ელექტრული სიგნალების საშუალებით ფიქსირდება გულის დაავადებების არსებობა.
- ❖ **ბიოქიმიური სისხლის პროფილი** - ტარდება სტანდარტული ტესტები ვენიდან აღებულ სისხლის ნიმუშზე. შემდეგ შედეგები შედარებულია სტანდარტულ მნიშვნელობებთან, რომლებიც აჩვენებს პაციენტის ჯანმრთელობის სტატუსს.

ექიმმა შეიძლება ასევე მოითხოვოს სხვა დიაგნოსტიკური პროცედურების ჩატარება. ეს დამოკიდებული იქნება პაციენტის სამედიცინო მახასიათებლებზე, სამედიცინო ისტორიასა და ნებისმიერ სხვა დაავადებების არსებობაზე.

ქმლ-ია სხვადასხვა პოპულაციაში (ეპიდემიოლოგია)

ქმლ-ია შეიძლება შეგვხვდეს ნებისმიერ ასაკობრივ ჯგუფში. დასავლეთის ქვეყნებში პაციენტები ძირითადად ნაწილი ხანდაზმულები არიან (50 წელზე მეტი). აფრიკაში ან აზიაში ქმლ-ია უფრო ხშირია ახალგაზრდა ასაკობრივ ჯგუფებში, მათ შორის ბავშვებსა და მოზარდებში. ეს განსხვავება შეიძლება განპირობებული იყოს მოსახლეობის ასაკობრივი სტრუქტურით, როდესაც ერთი ქვეყანის მეორე ქვეყანასთან შედარება ხდება.

ასაკი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ქმლ-ის მართვაში და ეს უნდა იქნას გათვალისწინებული მკურნალობის გადაწყვეტილებების მიღებისას. ხანდაზმული პაციენტები უფრო ხშირად იღებენ სხვა დაავადებების მკურნალობისთვის საჭირო პროცედურებს. ახალგაზრდა პაციენტებში წინასაორსულო და ორსულობის საკითხები მკურნალობის ძირითად განმსაზღვრელ ფაქტორს წარმოადგენს.

დიაგნოზის დასმისას არსებული პროგნოზული ფაქტორები

ქმლ-ის დიაგნოზის დროს, ასაკმა, ელენთის ზომამ და სხვა კვლევებმა, როგორცაა სისხლის უჯრედების რაოდენობა, შეიძლება გავლენა მოახდინოს მკურნალობის სტრატეგიაზე და TKI-ით პაციენტის

მკურნალობის პასუხზე და შედეგებზე. აღნიშნული პროგნოზული ფაქტორები უნდა შეფასდეს, სანამ დაიწყება ნებისმიერი მედიკამენტური მკურნალობა. პროგნოზული ფაქტორები გამოიყენება პაციენტის ფარდობითი რისკის შკალის გამოსათვლელად. რისკის შეფასების დონის ცოდნა ექიმს დაეხმარება აირჩიოს საუკეთესო მკურნალობის სტრატეგია და საშუალებები.

ლეიკემიით სიკვდილიანობის რისკის გამოსათვლელად გამოყენებულია სამი პროგნოზული სისტემა: Sokal, Euro და EUTOS. მეოთხე სისტემა, რომელიც გრძელვადიანი სიცოცხლის ხანგრძლივობის შეფასების შკალას (ELTS) წარმდგენს, შემუშავდა 2016 წელს. ამჟამად ELN-ის ექსპერტების მიერ რეკომენდებულია ახალი შეფასების შკალის გამოყენება. ELTS უფრო ნაკლებ მნიშვნელობას ანიჭებს ასაკს, როგორც რისკის საზომს. აღნიშნული გამომდინარეობს იმ გარემოებების გათვალისწინებით, რომ დღეს პაციენტთა უმეტესობას სიცოცხლის თითქმის ნორმალური ხანგრძლივობა აქვთ მიღწეული და ქმლ-ით არ იღუპებიან.

სხვა პროგნოზულმა ფაქტორებმა შეიძლება გავლენა მოახდინოს შედეგებზე და საჭიროა მათი ფრთხილი გაკონტროლება ქმლ-ის დიაგნოზის დროს. ეს ფაქტორები მოიცავს ბოჭკოს შემცველობას ძვლის ტვინის ასპირაციის ნიმუშში და ქრომოსომის დამატებით ცვლილებებს (ე.წ. დამატებითი ქრომოსომის გადახრები-ACA) უჯრედებში, რომლებზეც წარმოდგენილია ფილადელფიის ქრომოსომის არსებობა.

მკურნალობაზე პასუხის განსაზღვრებები

ქმლ-ის TKI-ით მკურნალობის მიზანს წარმოდგენს დაავადების რემისიის მიღწევა. ეს ნიშნავს, რომ დაავადების ნიშნები და სიმპტომები შემცირდა ან გაქრა. ქმლ-ში მკურნალობაზე რეაგირება განისაზღვრება ტესტების შედეგებით, რომლებიც ეძებენ ლეიკოზურ BCR-ABL უჯრედების არსებობას. არსებობს სხვადასხვა დონის პასუხი:

- ✎ **სრული ჰემატოლოგიური პასუხი - Complete hematologic response (CHR):** სისხლის უჯრედების რაოდენობა ნორმალიზებულია და სისხლის ანალიზი არ აჩვენებს სისხლის თეთრ დაუმწიფებელ უჯრედებს. ასევე ელენთა დაუბრუნდა მის ნორმალურ ზომას, მისი ზომის ცვლილების შემთხვევაში;
- ✎ **სრული ციტოგენეტიკური პასუხი - Complete cytogenetic response (CCyR):** ძვლის ტვინის უჯრედების ციტოგენეტიკური ანალიზით არ არის აღმოჩენილი უჯრედი ფილადელფიური ქრომოსომით (Ph);
- ✎ **ძირითადი მოლეკულური პასუხი - Major molecular response (MMR):** პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის ტესტით - პჯრ/PCR ტესტი (სისხლის ანალიზით შესაძლებელი ხდება მცირე რაოდენობის გენის სპეციფიური ელემენტების აღმოჩენა) კვლავ ფიქსირდება BCR-ABL გენი, თუმცა დაბალი ზღვარზე (BCR-ABL დონე შეადგენს <0.1 % დაბლა). ექიმის მიერ აღნიშნული მიჩნეული უნდა იყოს როგორც მკურნალობაზე რეაგირების საუკეთესო შედეგი.
- ✎ **ღრმა მოლეკულური პასუხი - Deep molecular response (MR4 or MR4.5):** პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის ტესტით - პჯრ/PCR ტესტით კვლავ შესაძლებელია ლეიკოზური უჯრედების აღმოჩენა, თუმცა ძალიან დაბალ დონეზე, პრაქტიკულად ტექნიკური აღმოჩენის ზღვარზე (BCR-ABL გენის აღმოჩენის დონე <0.01% და ქვემოთ რაც მიჩნეული MR4 დონედ, ხოლო <0.0032% და ქვემოთ მიჩნეული როგორც MR4.5 დონედ).
- ✎ **მოლეკულური არა აღმოჩენადი დაავადება - Molecularly undetectable disease:** პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის ტესტით - პჯრ/PCR ტესტით სისხლში ან/და ძვლის ტვინში არ ფიქსირდება BCR-ABL გენი. თუმცა უნდა აღინიშნოს რომ ქმლ-ით დაავადებულ პაციენტებს კვლავ ქონდეთ მცირე რაოდენობის BCR-ABL გენი, რომლის აღმოჩენა ამჟამად არსებული ტექნიკური საშინელებებით შეუძლებელია.

მოლეკულური პასუხი იზომება სტანდარტიზებული წესით, საერთაშორისო შკალის (IS) შესაბამისად. ტესტირების ლაბორატორია შეაფასებს BCR-ABL კოპიების რაოდენობას (ასევე უწოდებენ ტრანსკრიპტებს) ცხრილ 1-ში მითითებული გენების კოპიების რაოდენობასთან მიმართებაში (ABL1 ან სხვა საერთაშორისოდ მიღებული საკონტროლო გენის კოპიები, როგორცაა ე.წ. GUSB).

ცხრილი 1

	MMR	MR ⁴	MR ^{4,5}	MR ⁵
განმსაზღვრელი გენების კოპიების მინიმალური ჯამი ნიმუშში	10,000 ABL1 ან 24,000 GUSB	10,000 ABL1 ან 24,000 GUSB	32,000 ABL1 ან 77,000 GUSB	100,000 ABL1 ან 240,000 GUSB
BCR-ABL კოპიების საერთაშორისო შკალის შესაბამისად	≤ 0.1%	≤ 0.01%	≤ 0.0032%	≤ 0.001%

≤ ნიშნავს ნაკლები ან ტოლია მოცემულ მნიშვნელობაზე

მონიტორინგი, პასუხი მკურნალობაზე და ეტაპები

მკურნალი ექიმი გააკონტროლებს TKI-ით მკურნალობაზე პასუხს გამოკვლევების ჩატარებით (როგორც ეს მოცემულია მე -2 ცხრილში). ზოგი პაციენტი რეაგირებს და მათი მკურნალობა გრძელდება შერჩეული საშუალებების გამოყენებით. სხვა პაციენტები ოპტიმალურ რეაგირებას არ ახდენენ მკურნალობაზე ან შეიძლება გახდნენ რეზისტენტული მათი TKI-ით მკურნალობის მიმართ და საჭიროა მკურნალობის სტრატეგიის ცვლილება. და ბოლოს, ზოგიერთ პაციენტს შეიძლება დასჭირდეს მკურნალობის შეცვლა, რადგან ისინი ვერ ეგუებიან შერჩეულ პრეპარატს ან შეიძლება ჰქონდეთ BCR-ABL გენის მუტაცია.

ბევრ ქვეყანაში შესაძლებელია მაღალი ხარისხის მოლეკულური ტესტირების ჩატარება. მკურნალობის კონტროლისთვის ციტოგენეტიკური ტესტირება აღარ არის საჭირო. რადიონობრივი პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია უნდა იქნას გამოყენებული, როდესაც ეს შესაძლებელია, სისხლში BCR-ABL გენის რადიონობის განსასაზღვრად.

ცხრილი 2

სისხლის ანალიზი	ყოველ 2 კვირაში, სრულ ჰემატოლოგიურ პასუხის მიღებამდე. გარკვეულ შემთხვევებში შეიძლება საჭირო გახდეს უფრო ხშირი ტესტირება.
მოლეკულური ანალიზი	რაოდენობრივი PCR ტესტი: მინიმუმ ყოველ 3 თვეში MMR მიღწევის და დადასტურების შემდეგაც. გარკვეულ შემთხვევებში შეიძლება საჭირო გახდეს უფრო ხშირი ტესტირება.
ციტოგენეტიკური ანალიზი	ქრომოსომის გადანაწილების ანალიზი Chromosome banding analysis (CBA): მხოლოდ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ გენეტიკური მასალის უჩვეულო გაცვლა ქრომოსომებს შორის (ე.წ. ატიპიური ტრანსლოკაციები), იშვიათი ან უჩვეულო BCR-ABL კოპიები, რომელთა შეფასება შეუძლებელია რადიონობრივი PCR ტესტით, ქრომოსომის დამატებითი დარღვევების გამოსარიცხად პაციენტებში, რომლებიც არ რეაგირებენ ან რეზისტენტული არიან მკურნალობაზე ან პაციენტებში, რომლებიც გადადიან აქსელერაციის ან ბლასტურ ფაზაში. ფლუორესცენტი ადგილზე ჰიბრიდიზაცია (Fluorescence in-situ hybridization-FISH) შეიძლება საჭირო გახდეს უჩვეულო გენის კოპიების მქონე პაციენტებში.

პაციენტებმა, რომლებმაც მიაღწიეს ძირითადი მოლეკულური პასუხს (MMR-ს), ნიშნავს საუკეთესო შედეგს. ამასთან, რემისიაში ყოფნა არ ნიშნავს იგივე განკურნებას. მაშინაც კი, თუ ტესტებმა ვერ იპოვნეს ქმლ-ის დაავადების გამომწვევი გენის კვალი უჯრედებში, დაავადება შეიძლება დაბრუნდეს. ამიტომ მონიტორინგი ძალიან მნიშვნელოვანია. შეიძლება საჭირო გახდეს მკურნალობის გაგრძელება ან ცვლილება.




თქვენი მკურნალობის ეფექტურობის შესაფასებლად გამოიყენება შემდეგი მონიტორინგის ეტაპები:

- 👉 ოპტიმალური პასუხი - Optimal response** - ნიშნავს, მკურნალობაზე პასუხი შესაძლებლობას, შეიძლება ითქვას რომ, სიცოცხლის ხანგრძლივობა ანალოგიურია როგორც ძირითადი მოსახლეობის. არ არის მინიშნება ან/და საჭიროება მკურნალობის საშუალებების და მეთოდის ცვლილების.

- მკურნალობაზე უპასუხოება - Failure** - ნიშნავს რომ, გარკვეული მკურნალობა არ იძლევა შესაბამის პასუხს დროის გრძელვადიან მონაკვეთში. შესაბამისად საჭიროა მკურნალობის საშუალებების და მეთოდის შეცვლა. პაციენტმა და მისმა მკურნალმა ექიმმა უნდა განიხილონ სხვა მკურნალობის საშუალებაზე გადასვლის ვარიანტები, არსებული მდგომარეობის და შესაძლებლობების გათვალისწინებით.
- გაფრთხილება** - ნიშნავს რომ, არის გარემოებები რაც იძლევა იმის თქმის შესაძლებლობას რომ დაავადების მკურნალობის პროცესი არ პასუხობს საჭირო მოთხოვნებს. აღსანიშნავია რომ, მკურნალმა ექიმმა უნდა შეამოწმოს პაციენტი უფრო ხშირად და შესაძლოა გარკვეული ნიშნების შემდგომ გადაწყვიტოს მკურნალობის საშუალებების და მეთოდის ცვლილება.

ცხრილი 3-ში წარმოდგენილია მონიტორინგის ეტაპები და მკურნალობაზე პასუხი დონები.

ცხრილი 3

დრო	 ოპტიმალური პასუხი	 გაფრთხილება	 მკურნალობაზე უპასუხოება
დიაგნოზის დასმისას	არ ვრცელდება ამ ეტაპზე	მაღალი რისკის დამატებითი ქრომოსომის გადახრა (ACA) ფილადელფიის ქრომოსომის მქონე უჯრედებში მაღალი რისკი ELTS შკალის შეფასებით	არ ვრცელდება ამ ეტაპზე
მე-3 თვე	პჯრ/PCR ტესტით - BCR-ABL \leq 10%	პჯრ/PCR ტესტით - BCR-ABL $>$ 10%	პჯრ/PCR ტესტით - BCR-ABL $>$ 10%, დადასტურებული 1-3 თვის განმავლობაში
მე-6 თვე	პჯრ/PCR ტესტით - BCR-ABL \leq 1%	პჯრ/PCR ტესტით - BCR-ABL $>$ 1-10%	პპჯრ/PCR ტესტით - BCR-ABL $>$ 10%, დადასტურებული 1-3 თვის განმავლობაში
მე-12 თვე	პჯრ/PCR ტესტით - BCR-ABL \leq 0.1%	პჯრ/PCR ტესტით - BCR-ABL $>$ 0.1-1%	პჯრ/PCR ტესტით - BCR-ABL $>$ 1%, დადასტურებული 1-3 თვის განმავლობაში
შემდგომ და მკურნალობის მიმდინარეობის ნებისმიერ ეტაპზე	პჯრ/PCR ტესტით - BCR-ABL \leq 0.1%	პჯრ/PCR ტესტით - BCR-ABL $>$ 0.1-1% MMR- ის \leq 0.1% დაკარგვა*	პჯრ/PCR ტესტით - BCR-ABL $>$ 1%, დადასტურებული 1-3 თვის განმავლობაში რეზისტენტულობა მუტაციებზე მაღალი რისკის დამატებითი ქრომოსომის გადახრები (ACA) ფილადელფიის ქრომოსომის მქონე უჯრედებში

* ძირითადი მოლეკულური პასუხის MMR- ის დაკარგვა (BCR-ABL დონე $>$ 0,1%) მიუთითებს მკურნალობის არაეფექტურობაზე, მკურნალობის გარეშე რემისიას (TFR)-ის შემდეგ.

პაციენტებში, რომლებიც ცდილობენ TFR-ის, ოპტიმალური პასუხი (ნებისმიერ დროს) უნდა იყოს BCR-ABL $\leq 0.01\%$ (MR⁴).

მკურნალობის შედეგა შეიძლება ჩაითვალოს მიზანშეწონილად, თუ არ გაქვთ მიღწეული MMR მკურნალობის 36–48 თვის შემდეგ.

ამჟამად ხელმისაწვდომი ქმლ-ის მკურნალობის საშუალებები

ევროპის ლეიკემიის კავშირის/ELN იძლევა კონკრეტულ რეკომენდაციებს ქმლ-ის მკურნალობისთვის. მკურნალობის არჩევანი ემყარება თქვენი პირადი დაავადების სტატუსს და დამოკიდებულია პაციენტის ქმლ-ის დიაგნოზზე. ექიმი ასევე აფასებს რისკების მასშტაბს, არსებულ ჯანმრთელობის მდგომარეობას და სხვა სამედიცინო პირობებს. მკურნალობის მიზნები გათვალისწინებულია თქვენთვის საუკეთესო თერაპიის განსაზღვრისას, მაგრამ ეს შეიძლება განსხვავდებოდეს ევროპის ლეიკემიის კავშირის/ELN რეკომენდაციებისგან. ექიმს შეიძლება ასევე მოუწიოს იმის გათვალისწინება, არის თუ არა ხელმისაწვდომი ზოგიერთი პრეპარატი და ხელმისაწვდომია თუ არა მედიკამენტები.

მკურნალობის მიზნები შეიძლება დროთა განმავლობაში შეიცვალოს. ზოგიერთი პაციენტისთვის მკურნალობის მიზანი შეიძლება იყოს გადარჩენის უზრუნველყოფა ან ცხოვრების კარგი ხარისხი, მხოლოდ მცირე ან მსუბუქი გვერდითი ეფექტებით. სხვა პაციენტებში, სასურველი სტაბილური მოლეკულური რეაქციის მიღწევა და მედიკამენტების შეჩერება ხდება.

ქმლ-ის მკურნალობა განისაზღვრება მათი ჩვეულებრივ დანიშნულების შესაბამისად: პირველი რიგის (დიაგნოზის შემდეგ ტარდება პირველი მკურნალობა) მკურნალობა, მეორე რიგის, მესამე რიგის, მეოთხე რიგის და მეხუთე რიგის მკურნალობა.

პირველი რიგის მკურნალობა

პაციენტებს, ქმლ-ის სიმპტომებით შესაძლოა ხანმოკლე პერიოდით დაენიშნოთ ჰიდრეა/ Hydroxyurea, ვიდრე მოხდება საბოლოოდ დიაგნოზის დადასტურება. ჰიდრეა წარმოადგენს ორალურ ქიმიოთერაპიას, რომელიც შესაძლოა გამოყენებული იყოს ხანმოკლე პერიოდით, ვიდრე დაიწყება თიროზინკინაზას ინჰიბიტორებით მკურნალობა/თერაპია.

თიროზინკინაზას ინჰიბიტორებით - TKI მუშაობს BCR-ABL- ის თიროზინკინაზას აქტივობის ბლოკირებით. BCR-ABL არის გენი, რომელიც წარმოადგენს გენების მუტაციის შედეგს და იწვევს ქმლ-ს. TKI-ს შეუძლია მინიმუმამდე შეამციროს დაავადება, აღადგინოს ჯანმრთელობა და ხელი შეუწყოს ცხოვრების კარგი ხარისხის უზრუნველყოფას. ზოგიერთ პაციენტი აღწევს თუნდაც გამოუცნობი BCR-ABL დონემდე, რაც მათ საშუალებას აძლევს შეაჩერონ TKI-ით მკურნალობა.

დღეისათვის რამდენიმე TKI დამტკიცებული, როგორც პირველი რიგის მკურნალობისთვის და ხელმისაწვდომია უმეტეს ქვეყნებში. TKI-ით მკურნალობის ოპტიმალურ შერჩევა განისაზღვრება პაციენტის ჯანმრთელობის მდგომარეობით და კონკრეტული BCR-ABL მუტაციების არსებობით. ორსულობის დროს ყველა TKI იწვევს გარკვეულ უკუჩვენებას.

იმატინიბი Imatinib (Glivec® or Gleevec®)

იმატინიბი იყო პირველი TKI, რომელიც გამოიყენებოდა ქმლ-ის სამკურნალოდ. ამიტომ მას პირველი თაობის TKI-ს უწოდებენ. იმატინიბი გახდა პირველი რიგის ქმლ-ის მკურნალობის საშუალება. იმატინიბით თერაპიას ქმლ-ის პაციენტებში წარმატებულია და კარგი შედეგს იძლევა, სიცოცხლის ნორმალური ხანგრძლივობის გათვალისწინებით. 1 წლიანი მკურნალობის შემდეგ, პაციენტთა 20% –დან 59% –მა მიაღწია MMR– ს, ხოლო 5 წლის მკურნალობის შემდეგ 60% –დან 80% –მა მიაღწია MMR– ს. პაციენტების 35% და 68% სავარაუდოდ მიაღწევს DMR (MR⁴ ან უფრო ღრმა) 5 წლის შემდეგ. საერთო ჯამში, პაციენტების 90% და 95% გადარჩა 5 წლის შემდეგ და 10% შემდეგ 82% –დან 85% –მდე ცოცხალი იყო.

ქრონიკული ფაზის ქმლ–ში სტანდარტული დოზაა 400 მგ დღეში ერთხელ, მაგრამ შეიძლება შემცირდეს 300 მგ–მდე, თუ იმატინიბის შეთვისება კარგად ხდება და მიიღწევა ოპტიმალური პასუხი. დაჩქარებული ფაზაში შეიძლება ჩაითვალოს დოზა 400 მგ დღეში ორჯერ. პაციენტები, რომლებიც უფრო მომდევნო

ფაზაში გადადიან, უნდა გადავიდნენ მეორე თაობის TKI- ზე. პაციენტებში, რომელთაც MMR მიაღწიეს იმატინიბით, დოზა შეიძლება შემცირდეს.

იმატინიბით მკურნალ პაციენტებში არ ყოფილა ცნობები, რომლებიც ეწინააღმდეგება მის გამოყენებას და სიცოცხლისათვის საშიში გართულებები გამოიწვია. ამასთან, გულის ან თირკმლის ცუდი ფუნქციის მქონე პაციენტებში უნდა იყოს ხშირი კონტროლი. კუნთების კრუნჩხვამ და დაღლილობის შეგრძნებამ შეიძლება გამოვლინდეს ზოგიერთ პაციენტში, რომლებიც იყენებენ იმატინიბს. ასევე დაფიქსირებულია სხეულში წყლის დაგროვება, კუჭ-ნაწლავის სიმპტომები, სახსრების ტკივილი და გამონაყარი კანზე. ეს სიმპტომები შეიძლება გაქრეს გარკვეული დროის ან იმატინიბის ცოტა ხნით შეწყვეტის შემდეგ.

დაზატინიბი Dasatinib (Sprycel®)

დაზატინიბი შეიქმნა იმატინიბის შემდეგ და ამიტომ მას მეორე თაობის TKI-ს უწოდებენ. დაზატინიბი გამოიყენება როგორც პირველი რიგის მკურნალობის საშუალება ქმლ პაციენტებისთვის. მას აქვს უფრო ძლიერი მოქმედება, ვიდრე იმატინიბი და შეიძლება გამოიწვიოს უფრო სწრაფი და ღრმა რეაქცია, ხოლო პაციენტის სიცოცხლის ხანგრძლივობა ანალოგიურია. დაზატინიბი ასევე ეფექტურია გარკვეული მუტაციების მიმართ, რომლებიც მდგრადია იმატინიბის მიმართ.

დამტკიცებული დოზაა 100 მგ დღეში ერთხელ ქმლ-ის ქრონიკულ ფაზაში და 70 მგ დღეში ორჯერ შემდგომ ფაზის ქმლ პაციენტებში. ზოგიერთმა პაციენტმა მიაღწია მკურნალობის კარგ შედეგებს 50 მგ-ით ნაკლები დოზით და ნაკლები გვერდითი ეფექტებით.

დაზატინიბმა შეიძლება დააზიანოს ფილტვები და გამოიწვიოს ფილტვების უკმარისობა (პლერო-ფილტვის ტოქსიკურობა) და არ უნდა იქნას გამოყენებული როგორც პირველი რიგის მკურნალობა იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ფილტვების ან გულის დაავადება. ეს გართულებები შეიძლება ასევე მოხდეს დაზატინიბით ქრონიკული თერაპიის შემდეგ. დაზატინიბის სხვა გვერდითი ეფექტები ზოგადად მსგავსია იმატინიბით გამოწვეულ გვერდით მოვლენებთან.

ნილოტინიბი Nilotinib (Tasigna®)

ექიმს ასევე შეუძლია დანიშნოს ნილოტინიბი, როგორც მეორე მეორე თაობის TKI, რომელიც გამოიყენება როგორც პირველი რიგის მკურნალობა. დაზატინიბის მსგავსად, ნილოტინიბი იწვევს უფრო სწრაფ და ღრმა რეაქციას, ვიდრე იმატინიბი, ხოლო პაციენტის სიცოცხლის ხანგრძლივობა ანალოგიურია. ნილოტინიბი ასევე ეფექტურია ზოგიერთი მუტაციის მიმართ, რომლებიც მდგრადია იმატინიბის მიმართ.

ნილოტინიბი დამტკიცებული დოზა შეადგენს 300 მგ დღეში ორჯერ პირველი რიგის თერაპიისთვის. მეორე რიგის და შემდგომი მკურნალობის ფაზებში 400 მგ დღეში ორჯერ ხდება. უფრო მაღალმა დოზებმა შესაძლოა გამოიწვიოს გულსისხლძარღვთა გვერდითი მოვლენები და დიდ სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული.

არ უნდა გამოიყენოთ ნილოტინიბი, როგორც პირველი რიგის მკურნალობა, თუ პაციენტს აღენიშნება გულის დაავადება, გულსისხლძარღვთა პრობლემები ან პანკრეასის ანთება. პაციენტებმა, რომლებსაც აქვთ მაღალი წნევა, სისხლში მაღალი ქოლესტერინი ან დიაბეტი, ფრთხილად უნდა იყენებენ ნილოტინიბის გამოყენებისას. გულსისხლძარღვთა გვერდითი მოვლენები უფრო ხშირად გვხვდება ნილოტინიბთან, ვიდრე იმატინიბთან.

ბოზუტინიბი Bosutinib (Bosulif®)

მეორე თაობის TKI, რომელიც შესაძლოა გამოყენებული იყოს როგორც პირველი რიგის ქმლ მკურნალობის კიდევ ერთი საშუალება. დაზატინიბის და ნილოტინიბის მსგავსად, ბოზუტინიბსაც აქვს უფრო ძლიერი მოქმედება და შეიძლება გამოიწვიოს უფრო სწრაფი და ღრმა რეაქცია, ვიდრე იმატინიბი. ბოზუტინიბი შეიძლება დაინიშნოს იმ პაციენტებშიც, რომლებსაც აქვთ იმატინიბის მიმართ მდგრადი მუტაციები.

ბოზუტინიბი დამტკიცებული დოზაა 400 მგ დღეში ერთხელ, როგორც პირველი რიგის მკურნალობა და 500 მგ დღეში ერთხელ, თუ გამოიყენება როგორც მეორე რიგის თერაპია. უფრო მაღალი დოზები არ არის რეკომენდებული. ქვედა დოზების გამოყენება შეიძლება იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტებს აღენიშნებათ გვერდითი მოვლენები და მკურნალობაზე რეაგირება ოპტიმალურია.

დიარეას იწვევს თითქმის ყოველი მესამე პაციენტში, მაგრამ, როგორც წესი, ქრება დროთა განმავლობაში. მკურნალობის დასაწყისში შეიძლება გამოვლინდეს ღვიძლის ანთების ნიშნები.

რადოტინიბი Radotinib (Supect®)

მეორე თაობის TKI რადოტინიბი ხელმისაწვდომია, როგორც პირველი რიგის მკურნალობა, მხოლოდ სამხრეთ კორეაში. მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი მოლეკულური პასუხია ნაჩვენები რადოტინიბის დოზა შეადგენს 300 მგ დღეში ორჯერ, ვიდრე მიიღწევა იმატინიბთან. რადოტინიბის მიღებასთან ერთად ღვიძლის მაჩვენებლები ხშირად იზრდება.

ინტერფერონი ალფა Interferon alpha (IFN α)

ვიდრე იმატინიბი გახდებოდა ცნობილი, ინტერფერონ ალფა (IFN α) ქმლ-ის მკურნალობის საუკეთესო საშუალებას წარმოადგენდა. ინტერფერონი ალფა კლავს ქმლ-ის უჯრედებს. დღეს ხელმისაწვდომია ინტერფერონ ალფას გაუმჯობესებული ვარიანტები, რომლებიც ცნობილია როგორც პეგილირებული ინტერფერონი (PEG-IFN α). PEG-IFN α -ს TKI-ის სხვადასხვა კომბინაციის შეფასება ხდება პაციენტებში უფრო სწრაფი და ღრმა მოლეკულური პასუხის მისაღწევად და ზრდის მკურნალობის შეჩერებას დაქვემდებარებული პაციენტების რაოდენობას.

ჯენერიკები

იმატინიბის ზოგადი ფორმულირება ახლა უკვე ხელმისაწვდომია მთელ მსოფლიოში და სავარაუდოდ, მალე დაზატინიბიც გახდება ხელმისაწვდომი. ჯენერიკ TKI უფრო იაფია ვიდრე ორიგინალური TKI-ის პროდუქტები და შესაბამისად, უფრო ადვილად ხელმისაწვდომია პაციენტებისთვის. მედიკამენტების დაბალმა ხარჯებმა შეიძლება გააუმჯობესოს წამლის შესაბამისობა, განსაკუთრებით იმ პაციენტებისთვის, რომლებსაც მედიკამენტებზე ხარჯის გაწევა თავად უწევთ.

ჯენერიკ TKI არის ორიგინალური TKI-ის მისაღები ალტერნატივა, რადგან იგივე ხარისხისაა. ჯენერიკის დოზირება უნდა იყოს იგივე, რაც ორიგინალური TKI-ის. პაციენტის ორიგინალიდან ჯენერიკზე გადასვლა მოითხოვს უფრო ხშირ მოლეკულურ მონიტორინგს და გვერდითი მოვლენების შეფასებას 6 თვემდე. ეს იმისთვისაა საჭირო, რომ მკურნალობა ეფექტური და უსაფრთხო იყოს. შემდგომი მონიტორინგი უნდა წარიმართოს იგივენაირად, რაც თავდაპირველი TKI-ის შემთხვევაში. იდეალურ შემთხვევაში, ქმლ-ის პაციენტებმა არ უნდა შეცვალონ სხვადასხვა ჯენერიკ წამლები და უნდა მიიღონ ერთი და იგივე მოქმედი ნივთიერებით.

TKI ფასი და ხარჯ-ეფექტურობა

ქმლ-ით დაავადებულთა უმეტესობა აგრძელებს TKI-ის მიღებას მთელი სიცოცხლის განმავლობაში. მკურნალობის ეფექტურობა მნიშვნელოვან საკითხს წარმოადგენს TKI სწორი არჩევისას. გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ ჯენერიკ იმატინიბის მიღება ხარჯ ეფექტურია ქმლ-ის ქრონიკული ფაზაში.

მეორე რიგის მკურნალობა

მეორე რიგის მკურნალობა არის დაავადების მკურნალობა ან მდგომარეობა საწყისი მკურნალობის გამოყენების შემდეგ (პირველი რიგის მკურნალობა). თქვენ და თქვენს ექიმს შეუძლიათ მიიღონ გადაწყვეტილება თქვენი პირველი რიგის TKI შეცვალონ სხვა მეორე თაობის TKI-ით. აღნიშნული უმეტეს შემთხვევაში იძლევა უფრო კარგ ეფექტს და ასეთი გადაწყვეტილების მიღება შეიძლება შემდეგი მიზეზების გამო:

- ❖ მკურნალობის წარუმატებლობა ან რეზისტენტულობა: ამჟამინდელი მკურნალობა უნდა შეიცვალოს და მუტაციების არსებობა გადამოწმდეს.
- ❖ შეუფერებლობა და მკურნალობასთან დაკავშირებული გართულებები: მკურნალობის შეცვლა შეიძლება განვიხილოთ ამ მიზეზების გამო და აგრეთვე მკურნალობაზე რეაგირების მხრივ.

ღ გაფრთხილება: ამჟამინდელი მკურნალობის გაგრძელება ან შეცვლა ყურადღებით უნდა იქნას გააზრებული და განხილული. ეს დამოკიდებულია პაციენტის ჯანმრთელობის ინდივიდუალურ მახასიათებლებზე, სხვა დაავადებებზე და შეგუებაზე.

იმატინიბი, დაზატინიბი, ნილოტინიბი და ბოზუტინიბი შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც მეორე რიგის მკურნალობის ვარიანტები ზემოთ აღწერილ დოზებზე პირველი რიგის მკურნალობის დროს. ასევე გამოიყენება მკურნალობის რეაგირების იგივე განმარტებები. არ არსებობს კვლევები TKI-ების შედარების შესახებ და TKI-ის არჩევანი პაციენტთან არის დაკავშირებული. ამიტომ, ევროპის ლეიკემიის კავშირი/ELN არ გირჩევთ გამოიყენოთ მეორე სპეციფიკური TKI რაიმე კონკრეტული, თუ პაციენტებს არ აქვთ BCR-ABL მუტაცია. მკურნალობის ვარიანტები სპეციფიკური მუტაციების შემთხვევაში ნაჩვენებია მე-5 ცხრილში. მეორე რიგის მკურნალობისთვის ყველა პაციენტმა უნდა განაგრძოს მკურნალობა TKI-ით მწვავე, ბლასტურ ან ქრონიკულ ფაზებში. ქრონიკულ ფაზაში მყოფმა პაციენტებმა, რომლებიც ვერ აღწევენ ციტოგენეტიკურ პასუხს, უნდა განაგრძონ TKI მიღება, თუ სხვა ვარიანტი არ არის ხელმისაწვდომი. მკურნალობის გაგრძელება, როგორც ჩანს, აუმჯობესებს ამ პაციენტები სიცოცხლის ხანგრძლივობას და ხარისხს.

ქრონიკული ფაზაში TKI-ის შერჩევის შემაჯამებელი ინფორმაცია წარმოდგენილია ცხრილში 4.

ცხრილი 4

მკურნალობის რიგი	რომელი პაციენტისთვის?	რომელი მკურნალობა?
პირველი რიგი*	ყველა პაციენტი	<p>იმატინიბი 400 მგ დღეში ერთხელ ან 300 მგ ერთხელ დღეში, ცუდი შეგუების პირობებში</p> <p>დაზატინიბი 100 მგ დღეში ერთხელ ან შესაძლოა დოზა არანაკლებ 50 მგ დღეში ერთხელ</p> <p>ნილოტინიბი 300 მგ დღეში ორჯერ დღეში</p> <p>ბოზუტინიბი 400 მგ დღეში ერთხელ ან ნაკლები დოზა, ცუდი შეგუების პირობებში</p> <p>რადოტინიბი 300 მგ დღეში ორჯერ (მხოლოდ სამხრეთ კორეაში)</p>
მე-2 რიგი	მკურნალობის წარუმატებლობა ან რეზისტენტულობა	ნებისმიერი TKI , რომელიც არ არის გამოყენებული 1-ლი რიგად, გამომდინარე BCR-ABL მუტაციის ანალიზით **: მაგალითად, F317L / V / I / C, T315A ნილოტინიბით 400 მგ დღეში ორჯერ ან ბოზუტინიბი 500 მგ დღეში ერთხელ
	შეუგუებლობა და გვერდითი მოვლენები	ნებისმიერი TKI , რომელიც არ არის გამოყენებული 1-ლი რიგად, არჩევანი დამოკიდებულია პაციენტზე და მკურნალობის მიმდინარეობასა და რეაქციაზე. შეიძლება საჭირო გახდეს დოზების ადაპტირება.
მე-2 რიგი და შემდგომი	მკურნალობის წარუმატებლობა ან რეზისტენტულობა	ნებისმიერი TKI არ გამოიყენება 1-ლი რიგად, BCR-ABL მუტაციის ანალიზიდან გამომდინარე: მაგალითად, T315I პონატინიბით 45 მგ დღეში ერთხელ ან დაბალი დოზით, თუ ცუდი შემგუებლობა, პონატინიბი ასევე სასურველია, როდესაც 1-ლი და მე-2 რიგის ღონისძიებები ვერ განხორცილდა წარმატებით და არ არსებობს კონკრეტული მუტაციები
	მკურნალობაზე ცუდი პასუხი მე-2 ან მეტი თაობის TKI-ზე	ღეროვანი უჯრედების გადანერგვის შესაძლებლობა

* ჰიდრეა ენიშნებათ სიმპტომურ პაციენტებს, ქმლ-ის დადასტურების მოლოდინში, IFN α , რომელიმე TKI-თან კომბინაციაში წარმოადგენს პირველ რიგის ღონისძიებას ქმლ-ის მკურნალობაში

** ყველა კონკრეტული მუტაციისთვის იხილეთ ცხრილი 5

ტოქსიკურობა, გვერდითი მოვლენები და გართულებები

როგორც ყველა პრეპარატი, თიროზინკინაზით (TKI) მკურნალობა იწვევს არასასურველ გვერდით მოვლენებს და გართულებებს, რომელიც ცნობილია როგორც პრეპარატის გვერდით მოვლენები. ექიმმა უნდა გაითვალისწინოს ამ უარყოფით მოვლენების, პაციენტის ზოგადი ჯანმრთელობის მდგომარეობა და მიმდინარე ქმლ-ის სტატუსი, როდესაც ხდება TKI-ის შერჩევა. ELN-ის რეკომენდაციების თანახმად, გასათვალისწინებელია შემდეგი სახის გვერდითი მოვლენები:

1. ჰემატოლოგიური გვერდითი მოვლენები, როგორცაა სისხლის პარამეტრების პათოლოგიური შემცირება (ნეიტროპენია, თრომბოციტოპენია და ანემია). ეს ცვლილებები, როგორც წესი, ხდება მკურნალობის პირველ ეტაპზე. შეიძლება დროებით მოგიწიოთ დოზის შემცირება, მაგრამ TKI-ს შეეცვლა როგორც წესი არ არის საჭირო.
2. არაჰემატოლოგიური გვერდითი მოვლენები:
 - "გვერდითი მოვლენები", რომლებიც გავლენას ახდენენ იმაზე, თუ როგორ იტანთ მკურნალობას და აფერხებთ თქვენი ცხოვრების ხარისხს. ამ გვერდითი მოვლენების გამო პაციენტების დაახლოებით 30% საჭიროებს მკურნალობის შეცვლას.
 - იმ ცვლილებებს, რომლებიც გავლენას ახდენს თქვენს ჯანმრთელობაზე და ცხოვრების ხარისხზე ან თუნდაც იწვევს ლეტალობას, შეიძლება ეწოდოს "გართულებები". ამ გართულებების გამო პაციენტების 15% საჭიროებს მკურნალობის შეცვლას.

როგორც ყველა წამლის მსგავსად, ნებისმიერი TKI-ის გამოყენებამ შეიძლება გამოიწვიოს ტოქსიკურობა, თუმცა ის არ არის შედარებული ქიმიოთერაპიასთან. ტოქსიკურობა იწვევს გართულებებს, რომლებიც მნიშვნელოვანია თითოეული პაციენტისთვის TKI სწორი შერჩევისას. თუ თქვენ გაქვთ ან გქონდათ გარკვეული დაავადება ან მდგომარეობა, ეს შეიძლება გახდეს მიზეზი, რომელიმე კონკრეტულ TKI-ზე შეზღუდვის აუცილებლობის.

მაგალითად, არტერიების დაავადება (არტერიოვასკულური დაავადება) ძლიერი უკუჩვენებაა ნილოტინიბის პირველი რიგის და პონატინიბის მეორე ან მესამე რიგის პრეპარატებად გამოყენებისათვის, თუ მკურნალობის სხვა ვარიანტი არ არსებობს. ჟანგბადის ცუდად მომარაგება (სუნთქვის უკმარისობა) და ფილტვების დაავადება (პლევრო-პულმონალური დაავადება) და დაზატინიბის პირველი ხაზის ძლიერი უკუჩვენებაა. იმატინიბი არ უნდა დაინიშნოს პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ თირკმლის მნიშვნელოვანი პრობლემები (თირკმლის უკმარისობა). ამჟამად ცნობილი არ არის იმატინიბის ან ბოზუტინიბის სხვა ძლიერი უკუჩვენებები.

არტერიების ბლოკირების რისკი (არტერიული ოკლუზიური დაავადება) ყველაზე მაღალია პონატინიბით მკურნალობისას, შემდეგ მოჰყვება ნილოტინიბი და ბევრად დაბალია სხვა TKI-ების მიღებისას.

წყლის დაგროვება ფილტვების გარშემო (პლევრის გამონაჟონი) ძირითადად ხდება დაზატინიბის მიღებისას.

დიარეა ან ოსტიპაცია შეიძლება მოხდეს ნებისმიერი TKI-ის მიღების დროს. დიარეა განსაკუთრებით ბოზუტინიბთან ერთად ვლინდება, მაგრამ ეს პრობლემა დროთა განმავლობაში ჩვეულებრივ იხსნება. პრობლემები შეიძლება ნაკლები იყოს 400 მგ ბოზუტინიბის დოზით დღეში ერთხელ და ლოპერამიდის გამოყენებამ შეიძლება ხელი შეუწყოს სიმპტომების პრევენციას ან მკურნალობას.

სისხლში შაქარი შეიძლება გაიზარდოს (ჰიპერგლიკემია) ძირითადად ნილოტინიბით და უნდა მოხდეს შაქრის ხშირი კონტროლი. ნილოტინიბთან ერთად შეიძლება ასევე აღმოჩნდეს სისხლში ქოლესტერინის მაღალი დონე.

ღვიძლის ტოქსიკურობა (ჰეპატოტოქსიურობა) შეიძლება გამოწვეული იყოს ნებისმიერი TKI-ის მიღებისას, მაგრამ ძირითადად ხდება ბოზუტინიბთან და ნილოტინიბთან ერთად. ჩვეულებრივ, მხოლოდ ანთების მარკერები იზრდება ღვიძლის სერიოზული დაზიანების გარეშე.

სისხლის უჯრედების რაოდენობის შემცირება (ციტოპენია) ხდება ყველა TKI-ის თერაპიის პირველი რამდენიმე კვირის განმავლობაში. როგორც წესი, ამ ეფექტების მართვა დამხმარე პრეპარატების საშუალებით არის შესაძლებელი.

ნილოტინიბის და ბოზუტინიბის მიღებამ შეიძლება გამოიწვიოს ცილა ლიპაზის გაზრდა. ზოგჯერ, ამან შეიძლება გამოიწვიოს პანკრეასის ანთება, რის შემდგომაც სასურველია სხვა TKI-ის მიღება.

რეზისტენტული BCR-ABL მუტაციების მკურნალობის ვარიანტები

ქმლ-ით დაავადებულ პაციენტებში პირველი რიგის მკურნალობის გამოცდილება აჩვენებს, რომ პაციენტების 10%-15% რეზისტენტულია იმატინიბის მიმართ, ხოლო პაციენტთა 10% -ზე ნაკლები რეზისტენტულია მეორე თაობის TKI-ის მიმართ. რეზისტენტულობა ნიშნავს, რომ არსებული მკურნალობის შედეგად მიღებული შედეგები და პასუხი არ მიიღწევა და არადაამკამყოფილებელია. პაციენტი შესაძლოა რეზისტენტული გახდეს იმის გამო, რომ არ იღებდეს მკურნალობას დანიშნულებისამებრ, ან წარმოიშვა კონკრეტული BCR-ABL მუტაცია, რომელიც არ რეაგირებს TKI-ზე. ქრონიკულ ფაზაში მყოფი ყოველი სამი რეზისტენტული პაციენტიდან, ერთის რეზისტენტობის მიზეზს წარმოადგენს მუტაციები, ხოლო აქსელერაციის ან ბლასტურ ფაზაში მყოფი პაციენტებისათვის ყოველი ორისთვის.

ცხრილი 5-ში წარმოდგენილია რეკომენდებულ თიროზინკინაზას ინჰიბიტორები (TKI), რომლებს გამოყენებული უნდა იყოს რეზისტენტული პაციენტებისთვის BCR-ABL მუტაციის შემთხვევაში და ვალიდურია ნებისმიერი მკურნალობის ეტაპზე:

ცხრილი 5

რომელი მუტაცია?	რომელი პრეპარატი/მკურნალობა?
პაციენტები T315I მუტაციით	პონატინიბი
პაციენტები F317L / V / I / C, T315A მუტაციით	ნილოტინიბი, ბოზუტინიბი * ან პონატინიბი
პაციენტები V299L მუტაციით	ნილოტინიბი ან პონატინიბი
პაციენტები Y253H, E255V / K, F359V / I / C მუტაციით	დაზატინიბი, ბოზუტინიბი * ან პონატინიბი

* ბოზუტინიბის ეფექტურობა E255V ან E255K მუტაციის მქონე პაციენტებისთვის, ჯერ კიდევ საჭიროებს შემდგომ კვლევებს და დადასტურებას.

სანგერის (Sanger) ან შემდეგი თაობის სექვენირების (NGS) საშუალებებით მუტაციების ანალიზი წარმოადგენს სპეციფიკურ ტექნიკას, რომელსაც შეუძლია მუტაციების დადგენა. ეს ანალიზი რეკომენდებულია პაციენტებში, რომლებიც არ რეაგირებენ TKI-ზე (მკურნალობის წარუმატებლობა/ჩავარდნა ან რეზისტენტობა) ან დაავადების პროგრესირების შემთხვევაში.

ქმლ-ის შემდგომი ფაზების მკურნალობა

ქმლ-ია ძალიან ცოტა პაციენტებში პროგრესირებს და გადადის შემდგომ ფაზებში. ELN-ის ექსპერტები რეკომენდაციას უწევენ ექიმებს, გაითვალისწინონ მე-6 ცხრილში წარმოდგენილი რეკომენდაციები და დაავადების ყოველი შემდგომი ფაზის მართვა მოახდინონ წარმოდგენილი თანმიმდევრობით.

ცხრილი 6

ქმლ-ის პროგრესი და დაავადების შემდგომი ფაზების მკურნალობისთვის რეკომენდებული სტრატეგია	
დაავადების პროგრესირების პრევენცია BCR-ABL- ის ელიმინაცია	<ul style="list-style-type: none"> ✦ დარწმუნდით, რომ დანიშნული თიროზინკინაზას ინჰიბიტორით (TKI) მკურნალობა კარგად მუშაობს
მაღალი რისკის დამატებითი ქრომოსომული გადახრების (ACA) გამოვლინება როგორც ადრეული პროგრესირების ნიშნად	<ul style="list-style-type: none"> ✦ ყურადღებით დააკვირდით, განიხილეთ მკურნალობის გაძლიერება პონატინიბის ან ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციის გამოყენებით
პირველადი ბლასტური ფაზა	<ul style="list-style-type: none"> ✦ დაიწყეთ იმატინიბით, გადადით მეორე თაობის TKI- ზე, სპეციფიკური მუტაციების არსებობის საფუძველზე
რეზისტენტულობა მეორე თაობის TKI- ზე გამოყენებული როგორც პირველ ან მეორე რიგის მკურნალობის საშუალება	<ul style="list-style-type: none"> ✦ გამოიყენეთ პონატინიბი, იმ შემთხვევაში თუ არ არსებობს გულსისხლძარღვთა რისკის ფაქტორები, ან გამოიყენოთ პრეპარატი, რომელიც გამოიყენება კლინიკურ კვლევების ფარგლებში ✦ შესაძლოა განხილულ იქნას ღეროვანი უჯრედების გადანერგვა
პონატინიბით წარუმატებლობა	<ul style="list-style-type: none"> ✦ რეკომენდებულია ღეროვანი უჯრედების ადრეულ ეტაპზე გადანერგვა, რადგან დაავადების პროგრესირების რისკი მაღალია
აქსელერაციის ფაზა	<ul style="list-style-type: none"> ✦ პაციენტი მიიჩნით როგორც მაღალ რისკის მქონედ და განახორციელეთ ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია, თუ პასუხი არ არის ოპტიმალური
ბლასტურ ფაზაში გადასვლა	<ul style="list-style-type: none"> ✦ დაავადების მეორე ქრონიკულ ფაზაში დაბრუნების მცდელობა ✦ ამჟამად არსებული TKI- ით მკურნალობა უშედეგოა (1 წელზე ნაკლები) ✦ გაითვალისწინეთ ქიმიოთერაპიის დამატება ✦ TKI-ის შერჩევა უნდა ეფუძნებოდეს წინა თერაპიასა და BCR-ABL მუტაციის სტატუსს ✦ მეორე ქრონიკული ფაზის მიღწევის შემდგომ დაუყოვნებლივ განახორციელეთ ღეროვანი უჯრედების გადანერგვა

ღეროვანი უჯრედის ტრანსპლანტაცია

იმ შემთხვევაში თუ პაციენტის მკურნალობა ზემოთ აღნიშნული პრეპარატებით არაეფექტურია, ექიმის რეკომენდაციით პაციენტისთვის შესაძლოა გადანერგილ იქნას დონორისგან ჯანმრთელი ღეროვანი უჯრედები. ამ პროცედურას ღეროვანი უჯრედების ალოგენური გადანერგვა (allo-SCT) უწოდებენ და ამ საშუალებით შესაძლებელია დაავადების განკურნება.

ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია შეიძლება საჭირო გახდეს დაავადების ქრონიკულ ფაზაში მყოფი პაციენტებისთვის, რომლებმაც გამოავლინეს რეზისტენტულობა ან/და ვერ ხდებდა შეფუება მინიმუმ პირველი ან/და მეორე რიგის თიროზინკინაზას ინჰიბიტორი პრეპარატის მამართ, ან პონატინიბით სამთვიან თერაპიაზე მიღებული მკურნალობა უშედეგოა. იმ ქვეყნებში, სადაც სიცოცხლის გრძელვადიან პერიოდში TKI-ით მკურნალობა ძალიან ძვირია, ღეროვანი უჯრედების გადანერგვა შეიძლება იყოს ნაკლებად ძვირადღირებული მკურნალობა ქრონიკული ფაზაში მყოფი პაციენტებისთვის.

პაციენტებისთვის, რომლებიც იმყოფებიან ბლასტურ ფაზაში ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაცია წარმოადგენს მკურნალობის ერთერთ საშუალებას, მხოლოდ იმ შემთხვევაში თუ ინტენსიური ქიმიოთერაპიით და თიროზინკინაზას ინჰიბიტორების გამოყენებით ან მათ გარეშე ვერ მიიღწევა დაავადების ოპტიმალური მკურნალობის შედეგი. ღეროვანი უჯრედების გადანერგვის დაწყებამდე პაციენტებს მკურნალობენ ყველა შესაძლო TKI-ით. პაციენტები რომელთა მკურნალობა არ ექვემდებარება არცერთი შემოთავაზებულ TKI-ით მკურნალობას და რეზისტენტულია ბლასტურ ფაზაში, ღეროვანი უჯრედების გადანერგვა არ არის რეკომენდებული. ამ პაციენტებისთვის შეიძლება უფრო შესაფერისი იყოს ქიმიოთერაპია და/ან პალიატიური მზრუნველობა.

ცხოვრების ხარისხი

თიროზინკინაზას ინჰიბიტორებით მკურნალობის წარმატება ნიშნავს, ცხოვრების ჩვეულებრივ წესს და პაციენტის სიცოცხლეს თითქმის იმდენ ხანს, რამდენიც ქმლ-ის გარეშე. ცხოვრების ხარისხი სულ უფრო მნიშვნელოვანი გახდა და პაციენტების მიერ გამოვლენილი კითხვარების შედეგებით ნაჩვენები იყო, რომ ქმლ-ის პაციენტებისთვის ცხოვრების ხარისხი გრძელვადიან გამოწვევას წარმოადგენს.

მკურნალობის გარეშე რემისია

პაციენტებს, რომლებიც კარგად პასუხობენ TKI-ით მკურნალობას და რომლებიც დიდი ხნის განმავლობაში იმყოფებოდნენ ღრმა მოლეკულურ რემისიაში, შესაძლოა აღარ დასჭირდეთ TKI მკურნალობა. ზოგიერთ ამ პაციენტს შეიძლება ჰქონდეს მკურნალობის შეწყვეტის მცდელობა სამედიცინო მეთვალყურეობის მონიტორინგი გათვალისწინებით. ამ გზით მკურნალობის შეჩერება ცნობილია როგორც მკურნალობის გარეშე რემისია (TFR). მნიშვნელოვანია, რომ ზოგიერთ პაციენტს, ვისაც შეუძლია მიიღოს მკურნალობის გარეშე რემისია (TFR), მაინც ურჩევნია გააგრძელოს მკურნალობა.

ევროპის ლეიკემიის კავშირის/ELN რეკომენდაციების თანახმად, მკურნალობის შეწყვეტამდე უნდა შესრულდეს შემდეგი კრიტერიუმები:

- ❖ პაციენტი იმყოფება ქმლ-ის დაავადების პირველ ქრონიკულ ფაზაში.
- ❖ პაციენტი მოტივირებულია მკურნალობის შეწყვეტაზე და კომუნიკაბელურია.
- ❖ პაციენტს აქვს მაღალ ხარისხიან რადიკალურ PCR-ზე წვდომა და სწრაფად არის ხელმისაწვდომი ტესტის შედეგები.
- ❖ მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ პაციენტი თანახმაა უფრო ხშირი მონიტორინგის ჩატარებაზე. ეს ნიშნავს ყოველთვიურად პირველი 6 თვის განმავლობაში ტესტის ჩატარებას, ყოველ 2 თვეში ერთხელ 6–12 თვის განმავლობაში და შემდეგ 3 თვეში ერთხელ.

გარდა ამისა, მკურნალობის შეწყვეტამდე უნდა შესრულდეს შემდეგი მინიმალური კრიტერიუმები:

- ❖ პაციენტი იღებს მიმდინარე პირველი რიგის TKI-ის ან მეორეს, მხოლოდ იმ შემთხვევაში თუ პრეპარატთან შეუგუებლობა იყო მიზეზი.
- ❖ პაციენტს აქვს ტიპური BCR-ABL კოპიები.
- ❖ პაციენტი იღებს თიროზინკინაზა ინჰიბიტორს 5 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში (ან 4 წელზე მეტია მეორე თაობის TKI-ით).
- ❖ პაციენტი 2 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში იმყოფება ღრმა მოლეკულურ რემისიაში (DMR), MR⁴-ში ან უფრო მეტი.
- ❖ პაციენტს მკურნალობის ადრეული უკმარისობა არ ჰქონია.

დამატებითი კრიტერიუმები მკურნალობის შეწყვეტისას ითვლება ოპტიმალურად, როდესაც:

- ❖ პაციენტმა მიიღო TKI მკურნალობა 5 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში.
- ❖ პაციენტი იმყოფებოდა ღრმა მოლეკულურ რემისიაში (DMR) 3 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში, და მიღწეული აქვს MR⁴.

❖ პაციენტი იმყოფებოდა ღრმა მოლეკულურ რემისიაში (DMR) 2 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში, თუ MR^{4,5}

ყველა პაციენტს არ შეუძლია შეინარჩუნოს მკურნალობის გარეშე რემისია (TFR) მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ, მაშინაც კი, თუ ყველა ზემოხსენებული კრიტერიუმია დაკმაყოფილებული. კლინიკურ კვლევებში დაავადება განმეორდა პაციენტთა დაახლოებით 50%-ში TKI-ით მკურნალობის შეჩერების შემდგომ. ეს ძირითადად პირველი 6-8 თვის განმავლობაში მოხდა. სწორედ ამიტომ ხშირია მოლეკულური ტესტირება მკურნალობის შეჩერების პირველი წლის განმავლობაში. მიუხედავად იმისა, რომ დაავადება იშვიათად ბრუნდება მკურნალობის გარეშე რემისია (TFR) ერთი წლის შემდეგ, ეს შეიძლება კიდევ უფრო გვიან მოხდეს. ამიტომ პაციენტებმა უნდა აკონტროლონ სიცოცხლის განმავლობაში 3 თვეში ერთხელ, რათა დაავადება არ განვითარდეს შეუმჩნევლად. პაციენტებს, რომლებსაც აქვთ მოლეკულური რეციდივი, ჩვეულებრივ შეუძლიათ განაგრძონ TKI-ით მკურნალობა. ამ პაციენტთა უმეტესობა (90% –95%) შემდეგ კვლავ აღწევს მკურნალობის ოპტიმალურ დონეს.

მკურნალ ექიმთან საუბრის შედეგად და ყველა პოტენციური რისკების და სარგებელის გათვალისწინებით, ექიმმა, პაციენტთან ერთად უნდა მიიღოს მკურნალობის გარეშე რემისია (TFR) გადაწყვეტილება. საბოლოო გადაწყვეტილება TKI მკურნალობის შეწყვეტასთან დაკავშირებით, მხოლოდ და მხოლოდ უნდა იყოს პაციენტის და ექიმის მიერ ერთობლივად მიღებული.

ორსულობა და ბავშვის აღზრდა

ოჯახური ურთიერთობის დაგეგმვის ეტაპზე, როდესაც ოჯახის შექმნას აპირებთ. შეიძლება საჭირო გახდეს იმის ცოდნა, თუ როგორ აისახება თქვენი დაავადება და მკურნალობა ამ გეგმაზე.

ცნობილია, რომ მამაკაცებს, რომლებიც სულ იღებენ პირველ ან მეორე თაობის TKI-ს, არ აქვთ შვილებში ანომალიების რისკი. ამიტომ, მამაკაცებს, რომლებიც აპირებენ მამობას, არ სჭირდებათ შეწყვიტონ იმატინიბი, ბოზუტინიბი, დაზატინიბი ან ნილოტინიბი. ამჟამად მცირეა ან საერთოდ არ არის მონაცემები სპერმაზე ან შთამომავლობაზე სხვა TKI-ის გავლენის შესახებ.

ქალებში, ყველა TKI-ის გააჩნია უკუზვენებები ორსულობის დროს და უნდა შეწყვიტონ პრეპარატის მიღება, რადგან TKI-მა შეიძლება ზიანი მიაყენოს მუცლად მყოფ ბავშვს. ქალებმა, მკურნალ ექიმთან ერთად უნდა განიხილონ მკურნალობის გაგრძელების ან შეწყვეტის და ორსულობის გაგრძელების ან შეწყვეტის პირობები და შესაძლებლობები, განსაკუთრებით დაავადების უფრო პროგრესირებად ფაზებში. საჭიროების შემთხვევაში, ქმლ-ის კონტროლისთვის შეიძლება გამოყენებულ იქნას ორსულობის პერიოდში. ქალებმა არ უნდა მიიღონ TKI ძუძუთი კვების დროს, რადგან მცირე რაოდენობით გადადის დედის რძეში.

ქალებს, რომელთაც სურთ დაორსულდნენ და შეუძლიათ მკურნალობის გარეშე რემისიაში (TFR) ყოფნა, შეუძლიათ შეაჩერონ TKI-ით მკურნალობა. ქალები, რომლებიც ორსულობის დროს კარგავენ ძირითადი მოლეკულური პასუხის (MMR), ჩვეულებრივ არ სჭირდებათ მკურნალობის განახლება მშობიარობამდე. ქალები, რომლებიც ორსულობამდე კარგავენ MMR-ს, უნდა განაახლონ მკურნალობა. მას შემდეგ, რაც კვლავ მიაღწევენ ღრმა მოლეკულურ რემისიას (DMR), შეეძლება მკურნალობის მეორედ შეჩერება და მხოლოდ ამის შემდეგ შეიძლება ფიქრს ორსულობაზე.

მადლიერება

წარმოდგენილი რეზიუმე ემყარება სტატიას „European LeukemiaNet 2020“-ის ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემიის მკურნალობის რეკომენდაციებს, რომელიც სამედიცინო ჟურნალ „Leukemia“-ში გამოქვეყნდა 2020 წელს (საინფორმაციო მითითება: Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, RT et al. European LeukemiaNet 2020 რეკომენდაციები ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემიის სამკურნალოდ. „Leukemia“ 34, 966–984 (2020 წ.). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>). სტატიის ორიგინალის ვერსიის ნახვა და გადმოწერა შესაძლებელია შემდეგი ბმულიდან: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>.

სამუშაო ჯგუფი მადლობას უხდის ლიდიჯა პეკოვას პროექტის მართვისა და გაწეული მხარდაჭერისთვის და მარიონ ალცერს წარმოდგენილი დოკუმენტის რეზიუმეს შემუშავებისა და რედაქტირებისთვის.

წარმოდგენილი დოკუმენტი პაციენტების ხელმძღვანელობით მომზადებული და წარმართული პროექტის შედეგია. წარმოდგენილი სარეკომენდაციო დოკუმენტის სრული და საბოლოო სარედაქციო შინაარსზე მთლიანად პასუხისმგებელია ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემიის ადვოკატების ქსელი (CML Advocates Network) <http://www.cmladvocates.net/>. რომლის მიმწვევ ორგანიზაციას წარმოდგენს ლეიკემიით დაავადებული პაციენტთა ადვოკატების ფონდი, მიუნცგრაბენ 6, 3000 ბერნი, შვეიცარია (Foundation, Münzgraben 6, 3000 Bern, Switzerland). პროექტის მენეჯმენტის, თარგმნის ხარჯები და დოკუმენტის ბეჭდვა დაფინანსებულია ქმლ-ის ადვოკატების ქსელისთვის მინიჭებული Bristol-Myers Squibb-ის შეუზღუდავი სასწავლო გრანტის ფარგლებში. პროექტი ასევე მოიცავს დოკუმენტის თარგმნას, დაფინანსებული Pfizer-ის მიერ, ადვოკატთა ქსელის შეუზღუდავი საგანმანათლებლო გრანტის საშუალებით.

დოკუმენტის საავტორო უფლებები და საკუთრება მხოლოდ CML ადვოკატთა ქსელს ეკისრება.

ეს დოკუმენტი ხელმისაწვდომია მრავალ ენაზე <https://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.

ვერსიის: 8 აგვისტო 2020 (v0.3/2020)