

# Нова парадигма кардіогематологічного моніторингу у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію, які приймають інгібітори тирозинкіназ

Н.А. Лопіна<sup>1</sup>, І.С. Дягіль<sup>2</sup>, І.В. Дмитренко<sup>2</sup>, Д.С. Гамов<sup>3</sup>, Д.О. Лопін<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ТОВ «Медик Інформ Груп», платформа симуляційного навчання для медичної освіти  
«КлінКейсКвест Академія», Харків

<sup>2</sup> Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України, Київ

<sup>3</sup> КЗОЗ «Черкаський обласний онкологічний диспансер» Черкаської обласної ради,  
Обласний лікувально-діагностичний гематологічний центр, Черкаси

<sup>4</sup> ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», Харків

На теперішній час досягнуто певних успіхів у лікуванні пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями, зокрема з хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ), що, насамперед, пов'язано з розвитком таргетної терапії, а саме зі створенням специфічних інгібіторів тирозинкіназ (ІТК) – іматинібу, нілотинібу, бозутинібу, дазатинібу, понатинібу тощо. Разом з підвищенням виживаності хворих на ХМЛ при лікуванні ІТК та тривалістю їх прийому, особливу увагу стали привертати кардіоваскулярні ускладнення в цій групі хворих у зв'язку з поширеністю хвороб серцево-судинної системи в загальній популяції, старінням населення та профілем токсичності препаратів таргетної терапії. Стаття присвячена обговоренню стратегії зниження кардіоваскулярного ризику у хворих на ХМЛ. Детально охарактеризовані складові кардіоваскулярного ризику у хворих на ХМЛ та сучасні дослідження, які підтверджують підвищений кардіоваскулярний ризик у когорті пацієнтів порівняно із загальною популяцією, що обумовлює необхідність широкого запровадження стратегії кардіоваскулярної профілактики при цьому захворюванні. Розглянуто патофізіологію впливу ІТК на серцево-судинну систему, профілі кардіоваскулярної токсичності ІТК. Запропоновано виділяти два ключових етапи в стратегії кардіоваскулярної профілактики у хворих на ХМЛ – перед початком терапії ІТК та під час лікування ІТК. Наведено діагностичні підходи перед призначенням ІТК та в процесі моніторингу терапії ІТК, обговорені особливості вибору ІТК залежно від коморбідності особи. Наголошено на необхідності проведення стратифікації ризику у хворих на ХМЛ відповідно до загальнопопуляційних алгоритмів, модифікації способу життя, призначення терапії статинами з необхідністю досягнення цільових рівнів серцево-судинних показників. Наведено невіршені питання клінічних рекомендацій та шляхи подальшого запровадження стратегії.

**Ключові слова:** хронічна мієлоїдна лейкемія, інгібітори тирозинкіназ, серцево-судинні захворювання, кардіоваскулярний ризик, стратегія кардіоваскулярної профілактики серцево-судинних подій, статини.

Після впровадження в клінічну практику інгібіторів тирозинкіназ (ІТК) з 2001 р. хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) з потенційно фатальної хвороби трансформується в захворювання, яке в більшості пацієнтів піддається контролю [1], а тривалість життя пацієнтів з ХМЛ

наближається до загальнопопуляційного рівня. З огляду на той факт, що провідна причина смертності в загальній популяції – це серцево-судинна (СС) патологія, питання зниження кардіоваскулярного ризику стає актуальним і для пацієнтів з ХМЛ. Останнім часом ця проблема все більше

привертає увагу онкогематологів і кардіологів у всьому світі, і підтвердження цьому – це поява як оглядових публікацій з цього питання, так і комплексних лікувально-діагностичних алгоритмів, мета яких – зниження ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів з ХМЛ, виходячи з необхідності поліпшення прогнозу, тривалості життя в цій групі пацієнтів [2–4].

### **Кардіоваскулярний ризик у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію**

Кардіоваскулярний ризик у популяції хворих на ХМЛ вищий, ніж у загальній популяції. У 2017 р. були опубліковані дані популяційного дослідження, в якому оцінювали поширеність ССЗ і факторів ризику ССЗ у 1639 пацієнтів з ХМЛ у США. Протягом 5 років спостереження поширеність ССЗ становила 33,0 %, а факторів ризику ССЗ – 77,7 % відповідно. Порівняно із загальною популяцією дорослого населення США, стандартизовані рівні поширеності через один рік у пацієнтів з ХМЛ були значно вищими (в 1,3–3,5 разу для ССЗ і на 20–40 % для кардіоваскулярних факторів ризику, таких як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і ожиріння;  $p < 0,001$ ) [5].

Відповідно до даних рандомізованих контрольованих досліджень було встановлено, що у хворих на ХМЛ, які приймають терапію деякими ІТК, кардіоваскулярні ризики збільшуються, що підтверджується підвищенням частоти кардіоваскулярних подій у цій популяції пацієнтів. Зокрема, 5-річне спостереження ENESTnd (в якому нілотиніб порівнювали з іматинібом) продемонструвало підвищення кардіоваскулярного ризику у хворих на ХМЛ, які отримували нілотиніб як терапію першої лінії у вигляді збільшення частоти кардіоваскулярних подій [6, 7].

Також було виявлено збільшення частоти виникнення хвороби периферичних артерій, а також біохімічні зміни і зміни гомілково-плечового індексу у хворих, які приймали нілотиніб. Збільшення частоти розвитку хвороби периферичних артерій супроводжувалося необхідністю проведення оперативних втручань, як малоінвазивних (стентування), так і великих оперативних втручань (ампутація нижніх кінцівок) [6, 7].

Хоча це дослідження не було початково призначено для оцінки СС-безпеки, вперше було доведено вищу частоту судинних подій у пацієнтів, які отримували нілотиніб, порівняно з іматинібом. Ці дані були більш вражаючими через 5 років лікування: 28 (10 %) з 279 пацієнтів, які отримували нілотиніб у дозі 300 мг двічі на добу, 44 (15,9 %) із 277 пацієнтів, які отримували нілотиніб у дозі 400 мг двічі на добу, і 7 (2,5 %) з 280 пацієнтів, які

отримували іматиніб у дозі 400 мг раз на добу, мали СС-події, а саме ішемічну хворобу серця (ІХС), ішемічну цереброваскулярну хворобу та хворобу периферичних артерій. Ці дані свідчать про те, що пов'язана з нілотинібом токсичність уражає всі артеріальні русла, при мінімальній кількості венозних подій [7].

Пізніше значну судинну токсичність було продемонстровано в дослідженнях з понатинібом. При спостереженні протягом 12 місяців у дослідженні PACE 6 % пацієнтів мали коронарні події, 3 % – цереброваскулярні події та 4 % – периферичні судинні події. За 28 місяців кількість подій зросла і становила відповідно 10 %, 7 % та 7 %. Ретроспективний аналіз бази даних PACE свідчив про вищий ризик судинної токсичності в пацієнтів із СС-факторами ризику або з уже наявними ССЗ, а також є предиктором розвитку СС-подій, які мали дозозалежний характер. Крім того, принаймні у чверті пацієнтів розвинулася артеріальна гіпертензія після початку лікування понатинібом. Сукупні дані переконливо свідчать про те, що понатиніб асоціюється з вищим ризиком побічних СС-явищ порівняно з іншими ІТК [8, 9].

Саме профіль СС-ризиків понатинібів привернув увагу до судинних та метаболічних ефектів й інших ІТК, які використовуються при лікуванні ХМЛ. Ці ризики мають обов'язково розглядатися перед вибором ІТК. Наприклад, у незначного відсотка пацієнтів, які отримували як дазатиніб, так і нілотиніб, спостерігалася подовження інтервалу QT, хоча чіткого ризику розвитку шлуночкових аритмій не виявлено [6, 7]. З цієї причини при призначенні нілотинібів рекомендується оцінювати інтервал QT за допомогою електрокардіографії [2–4]. У випадку з дазатинібом задишка, яка спостерігалася в частини пацієнтів, змусила FDA видати попередження та рекомендувати пацієнтам проходити обстеження щодо ознак та симптомів серцево-легеневої хвороби до та під час лікування. У початкових дослідженнях з дазатинібом значна частина пацієнтів мала плевральні випоти. Крім плеврального випоту, прийом дазатинібів асоціювався також з перикардальним випотом. Більше того, повідомлення про розвиток легеневої гіпертензії згодом були відзначені при застосуванні дазатинібів [3]. У 2012 р. французький реєстр легеневої гіпертензії повідомив про 9 важких випадків розвитку легеневої гіпертензії, пов'язаної з прийомом дазатинібів [3, 10, 11]. Під час первинної діагностики в пацієнтів з ХМЛ відзначено прекапілярну легеневу гіпертензію в середній та тяжкій формі з вираженою симптоматикою. Частота дазатиніб-асоційованої легеневої гіпертензії на підставі даних рандомізованих досліджень дорівнює 3 %. Однак у жодному з цих випробувань пацієнти не

проходили систематичного обстеження на наявність легеневої гіпертензії [3, 10–12]. У п'ятирічному звіті про клінічне дослідження DASISION (дослідження Dasatinib проти Imatinib у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією, що не лікувалися; в якому дазатиніб порівнювали з іматинібом у першій лінії) відзначено 5 % ризик розвитку артеріальних ішемічних подій у пацієнтів, які отримували дазатиніб, порівняно з 2 % ризиком при прийомі іматинібу [12].

Судинні події, зокрема серцеві, церебральні та периферичні, стали найбільшою проблемою СС-безпеки в пацієнтів з ХМЛ. До того як судинні ускладнення, пов'язані з понатинібом, стали очевидними наприкінці 2013 р., повідомлялося про окремі випадки або серію випадків судинних подій при застосуванні нілотинібу.

Відносно недавно з'явилися перші дослідження, в яких проводили порівняльний аналіз застосування іматинібу в дозі 400 мг, іматинібу в дозі 800 мг, нілотинібу, дазатинібу та понатинібу. Було доведено, що терапія понатинібом асоціювалася зі збільшенням коефіцієнта розвитку кардіоваскулярних небажаних явищ (4,62; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 2,7–7,7;  $p < 0,0001$ ) та атеротромботичних небажаних явищ (6,38; 95 % ДІ 1,8–21,8;  $p < 0,0001$ ) порівняно з іматинібом у дозі 400 мг [13]. У тому ж дослідженні продемонстровано тенденції до підвищення СС-ризик у хворих на ХМЛ, що приймають ІТК, здебільшого протягом першого року лікування.

Нові небажані атеротромботичні ускладнення були найвищими в перший рік після терапії ІТК та продовжували виникати в наступні роки.

Тобто актуальність кардіоваскулярного моніторингу має важливе значення не тільки у віддале-

ному довгостроковому прогнозі для пацієнтів з ХМЛ, а й для короткострокового прогнозу, що має враховуватися до призначення терапії ІТК.

За даними ще одного популяційного дослідження було встановлено, що застосування ІТК нового покоління спричиняє більшу частоту розвитку СС-подій у пацієнтів з ХМЛ, ніж застосування іматинібу [14]. Вказане ретроспективне популяційне когортне дослідження проводилося за участю пацієнтів, які приймали як терапію першої лінії іматиніб, дазатиніб та нілотиніб у період з 1 січня 2007 р. до 31 грудня 2016 р. (залучено 1207 пацієнтів). Атеротромбоемболічні події були первинним результатом, тоді як інші події, пов'язані із СС-системою, були вторинними. Хворі, які приймали нілотиніб, мали значно вищий ризик атеротромботичних подій (відношення ризиків 4,92; 95 % ДІ 1,68–14,36), ніж ті, які отримували іматиніб. І навпаки, ніякої різниці не виявлено для інших СС-подій. Ризики атеротромботичних подій та інших СС-подій були подібними між дазатинібом та іматинібом та між нілотинібом і дазатинібом. Пацієнти, які отримували нілотиніб, мали значно вищий ризик розвитку атеротромботичних подій, ніж пацієнти, які отримували іматиніб. Однак ризик виникнення атеротромботичних подій та інших СС-подій при застосуванні дазатинібу та іматинібу істотно не відрізнявся [14].

### Складові кардіоваскулярного ризику у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію

Підвищений ризик розвитку ССЗ у пацієнтів з ХМЛ обумовлений поєднаною дією традиційних факторів СС-ризик та супутніх ССЗ, що передуд-

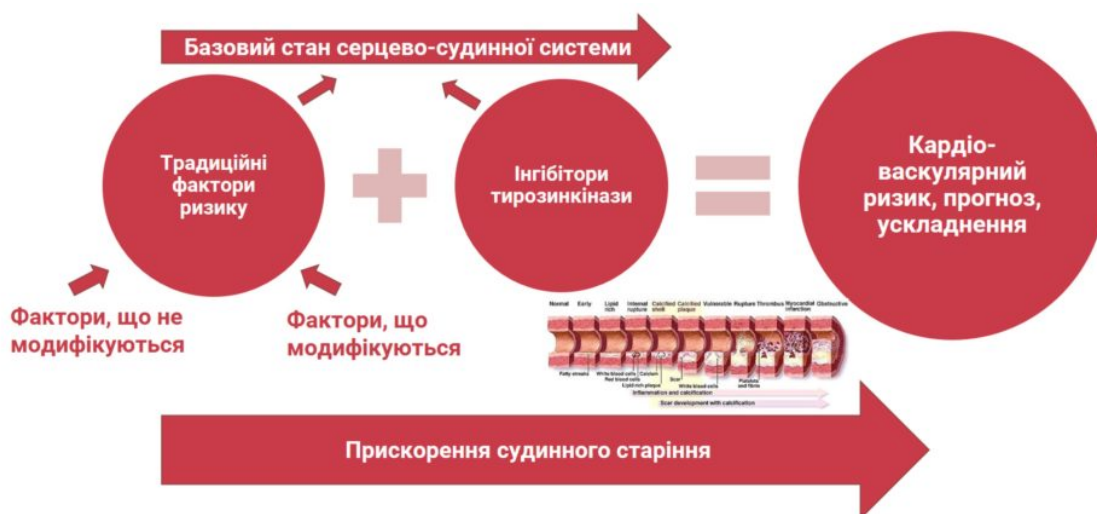


Рис. 1. Складові кардіоваскулярного ризику у хворих на ХМЛ (на думку авторів статті, що обґрунтована клінічними дослідженнями й оглядовими публікаціями).

Таблиця 1

**Фактори ризику серцево-судинних захворювань у загальній популяції**

Фактори ризику, які модифікуються	Фактори ризику, які не модифікуються
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Куріння</li> <li>• Дисліпідемія</li> <li>• Підвищення ХС ЛПНЩ</li> <li>• Зниження ХС ЛПВЩ</li> <li>• Підвищення ТГ</li> <li>• Підвищення АТ</li> <li>• Цукровий діабет</li> <li>• Ожиріння</li> <li>• Дієтичні фактори</li> <li>• Низька фізична активність</li> <li>• Алкоголь</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Індивідуальний анамнез ІХС</li> <li>• Сімейний анамнез ІХС</li> <li>• Вік</li> <li>• Стать</li> </ul>

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ТГ – тригліцериди; АТ – артеріальний тиск.

вали розвитку ХМЛ. Тобто, поєднання певного базового стану СС-системи з додатковою дією ІТК прискорює процес судинного старіння, формує кардіоваскулярний ризик конкретного пацієнта та обумовлює прогноз щодо загального виживання (рис. 1).

Традиційні фактори ризику поділяються на ті, що модифікуються, та ті, що не модифікуються. Фактори ризику, які модифікуються, можуть коригуватися зміною способу життя або медикаментозно. Фактори ризику, які не модифікуються, не піддаються корекції (табл. 1).

У Фремінгемському дослідженні (Framingham Heart Study), в якому вивчалися фактори ризику розвитку ССЗ та оцінювали ризик розвитку ІХС, було встановлено, що поєднання факторів ризику збільшує ризик розвитку ІХС [15].

### Патофізіологія впливу інгібіторів тирозинкінази на серцево-судинну систему

Індукована інгібіторами тирозинкінази СС-токсичність має складний патогенез, а повний механізм ураження СС-системи досі незрозумілий. Загально визнано, що різні фактори можуть відігравати важливу роль у цьому процесі.

Ураження СС-системи при застосуванні ІТК обумовлено впливом цих препаратів на судини; метаболізм; міокард.

Прийом ІТК може спричинити дисфункцію ендотелію, що є підґрунтям для розвитку атеросклерозу. Було продемонстровано, що деякі ІТК, зокрема нілотиніб, підвищують утворення проатерогенних поверхневих молекул в ендотеліальних

клітинах [16]. Дані досліджень також свідчать про те, що нілотиніб часто призводить до підвищення рівня глюкози, а іноді спричиняє цукровий діабет 2-го типу або погіршує його перебіг, блокуючи постінсуліновий рецептор. Насправді, тирозинкіназа ABL бере участь у передачі сигналу інсулінового шляху, і її блокування за допомогою ІТК може спричинити зниження чутливості до інсуліну та потребу в надлишку секреції інсуліну. Більше того, вплив нілотинібу, схоже, також знижує концентрацію адипонектину, тим самим погіршуючи чутливість тканин до інсуліну [17].

Артеріальна гіпертензія – поширена побічна реакція під час лікування нілотинібом та понатинібом. Обидва ці препарати значно інгібують фактор росту ендотелію судин VEGF. VEGF фізіологічно підтримує артеріальну вазодилатацію, залежну від оксиду азоту (NO), і регулює вироблення NO, що діє на ендотеліальні клітини, регулюючи таким чином базальний артеріальний тонус та рівень АТ. Інгібітори VEGF та рецептора VEGFR призводять до блокування цього механізму та можуть спричинити гіпертензію. Артеріальна гіпертензія сама по собі може бути потенційним фактором ризику інших і більш тяжких СС-подій, таких як інфаркт міокарда та інсульт [18]. VEGF також відіграє важливу роль у нирках у клітинній проліферації та гомеостазі. Інгібування його шляху може призвести до дисфункції клубочків, визначаючи або погіршуючи наявну протеїнурію та гіпертензію. Опасисті клітини відіграють важливу роль у відновленні судинної стінки, виробляючи та вивільняючи гепарин та інші біоактивні тканинні активатори плазміногену. І нілотиніб, і понатиніб мають інгібувальну активність і, отже, можуть погіршити функцію опасистих клітин. Було продемонстровано, що імаїтиніб не здатний порушити регенерацію ендотеліальних клітин та спричинити сенсбілізацію ендотелію до прогресування атеросклерозу, що свідчить про те, що одного лише порушення опасистих клітин недостатньо для визначення проатерогенного фенотипу в ендотелії клітини [19, 20].

Механізми, які беруть участь у розвитку кардіотоксичності, обумовлені інгібуванням основної мішені молекул, що використовуються для лікування ХМЛ (інгібування тирозинкінази ABL, ефекти on-target – на ціль), а також інших кіназ, які не беруть участь у патогенезі захворювання (поза ціллю, off-target) [16–20].

Більше того, кожен ІТК може мати різний спектр серцевої та/або судинної токсичності в пацієнтів, залежно від їхніх віку, статі, супутніх захворювань і наявності додаткових загальноприйнятих факторів СС-ризиків (тобто звички

Таблиця 2

**Інгібітори тирозинкіназ для лікування ХМЛ (молекулярна ціль та вплив на серцево-судинну систему)**

Інгібітор тирозинкіназ	Рік впровадження	Молекулярна мішень	Судинний ефект
Іматиніб	2001	PDGFR- $\alpha$ (0.1), KIT (0.1), ABL1 (0.6)	Позитивний метаболічний профіль, вплив на глюкозу крові і ліпідний профіль
Бозутиніб	2014	ABL1 (4.4), FGFR 2, VEGFR 2, PDGFR- $\beta$ , SRC (1.2)	Артеріальна гіпертензія
Дазатиніб	2006	ABL1 (0.27), KIT (79.0), PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , SRC (0.8)	Дисфункція тромбоцитів, легенева гіпертензія, поява ексудату в плевральній порожнині
Нілотиніб	2007	ABL1 (18.5), KIT, PDGFR- $\alpha$	Захворювання периферичних артерій, ІХС/ГПМК, гіперглікемія, дисліпідемія, подовження інтервалу QT
Понатиніб	2012	ABL1 (3.7), FGFR 1 (2.2), FGFR 2 and 3, VEGFR 1, 2, and 3, PDGFR- $\alpha$ (1.1), PDGFR- $\beta$ , KIT, SRC (5.4), TIE2	Захворювання периферичних артерій, артеріальна гіпертензія, ІХС / ГПМК, ВТЕ, гіперглікемія

Адаптовано з Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. American Society of Hematology. *Hematology*. 2017;110–114. ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ВТЕ – венозна тромбоемболія.

куріння, дисліпідемії, надлишкової маси тіла, способу життя, цукрового діабету). Різні ІТК мають різні молекулярні мішені, що також обумовлює їх специфічний вплив на СС-систему і різний спектр побічної дії. У табл. 2 представлено ІТК від найменш кардіотоксичної дії (іматиніб) до найбільш кардіотоксичної дії (понатиніб) з їхніми молекулярними мішенями та судинними ефектами [16].

### **Зниження серцево-судинного ризику у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію, що отримують інгібітори тирозинкіназ**

При лікуванні пацієнтів з ХМЛ, з одного боку, ми маємо зосередити всі зусилля, щоб досягти таких результатів [3, 4, 11]: великої молекулярної відповіді, глибокої молекулярної відповіді, ремісії без терапії; з другого боку – не допустити у хворого розвитку СС-ускладнень та метаболічних порушень при терапії ІТК: ІХС, гострого інфаркту міокарда, захворювання периферичних артерій, дисліпідемії, цукрового діабету, порушення толерантності до вуглеводів.

Той факт, що кардіоваскулярні небажані побічні явища виникають у пацієнтів з ХМЛ під час терапії ІТК із наявним (або майбутнім) СС-ризиком, підтверджує гіпотезу про те, що первинна профілактика є ключовою стратегією зменшення ризику СС-подій у цих пацієнтів. Рекомендації ELN 2020 р. щодо діагностики та лікування ХМЛ повідомляють про побічні СС-явища як про осно-

вні негематологічні небажані реакції та настійно рекомендують уникати вибору понатинібу та нілотинібу в пацієнтів із попереднім або супутнім захворюванням судин [11].

У стратегії зниження кардіоваскулярного ризику у хворих на ХМЛ можна виділити два ключових етапи: перший – оцінка ризику та вибір ІТК перед початком терапії, профілактика СС-ускладнень; другий – моніторинг та лікування під час терапії, профілактика СС-ускладнень.

*Перед початком терапії ІТК та його вибором у всіх пацієнтів з ХМЛ (табл. 3):*

- провести оцінку СС-ризiku з визначенням категорії ризику (низький, проміжний, високий, дуже високий) відповідно до загальнопопуляційного алгоритму;
- зробити електрокардіограму (ЕКГ);
- визначити вихідні значення показників ліпідного профілю та глюкози натще та/або HbA1c;
- оцінити наявність супутніх захворювань для оптимального вибору ІТК.

### **Алгоритм призначення інгібіторів тирозинкіназ першої лінії за оцінкою серцево-судинних ризиків**

При виборі терапії ІТК слід враховувати супутні стани та захворювання і за можливості обирати препарати, які не мають протипоказань до їхнього призначення [3, 11] (табл. 4).

Відповідно за наявності тих або інших базових ССЗ слід уникати призначення ІТК, що можуть

Таблиця 3

**Діагностичний мінімум при первинному контакті перед призначенням того або іншого ІТК (акцент на маркери СС-ризик)**

	Іматиніб	Бозутиніб	Дазатиніб	Нілотиніб	Понатиніб
Контроль рівня АТ	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано
Гомілково-плечовий індекс	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	Рекомендовано	Рекомендовано
Базовий контроль метаболічних показників	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано
Ліпідний профіль	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано
Глюкоза натщесерце / HbA1C	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано
ЕКГ	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано
ЕхоКГ	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	Рекомендовано	За клінічними показаннями	Рекомендовано

Адаптовано з Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. American Society of Hematology. *Hematology*. 2017;110–114.

спричинити погіршення перебігу цих захворювань та їх прогресування. Перед призначенням ІТК має обов'язково проводитися скринінг на симптоми ІХС, захворювання периферичних артерій, легенево-гіпертензію. Це передбачає обов'язкову консультацію кардіолога та використання додаткових діагностичних тестів, у тому числі з визначенням гомілково-плечового індексу (ГПІ), ультразвукове дослідження магістральних судин, проведення ехокардіографії (ЕхоКГ).

Наступним кроком перед призначенням ІТК має бути визначення СС-ризик у пацієнта відповідно до загально-популяційного алгоритму [21].

У 2021 р. були опубліковані нові шкали оцінки ризиків – SCORE2 та SCORE2-OP у практично здорових людей відповідно до віку. До цього часу використовувалася шкала SCORE. Також для стратифікації пацієнтів можна використовувати таблиці розподілення ризиків за наявності ССЗ (табл. 5) [21].

У пацієнтів з ХМЛ з високим та дуже високим СС-ризиком не слід використовувати лікарські засоби з високим профілем кардіотоксичності та рекомендовано призначати альтернативні ІТК з низьким ризиком розвитку СС-подій [3, 11]. Оцінка ризику може бути ключовою у прийнятті рішення не тільки щодо вибору того чи іншого ІТК, а також у розробленні стратегії профілактики та частоти моніторингу в кожного пацієнта. Оцінка пацієнтів має проводитися мультидисциплінарною командою фахівців з обговоренням основної мети терапії онкогематологами та кардіологами.

**Алгоритми ведення пацієнтів під час терапії інгібіторами тирозинкіназ**

Усім пацієнтам з ХМЛ слід рекомендувати модифікацію СС-ризик та способу життя. Пацієнтам можуть бути рекомендовані прості практичні «ABCDE» кроки для зниження ризику розвитку ІХС у пацієнтів з ХМЛ, які отримують терапію ІТК (табл. 6) [2].

Через місяць після старту терапії рекомендується моніторувати такі кардіоваскулярні фактори ризику: АТ, глюкоза крові натщесерце / HbA1C, як наведено в табл. 7 [2, 3].

Під час терапії ІТК частота моніторингу стану СС-системи може залежати від СС-ризик пацієнта та препарату, обраного для лікування ХМЛ [2] (рис. 2, табл. 8).

Кожні 3 або 6 місяців у пацієнтів, які отримують ІТК, мають оцінюватися кардіоваскулярні маркери, як представлено в табл. 8 [2, 3].

У хворих, які приймають нілотиніб та понатиніб, обов'язково слід визначити ГПІ, виконувати доплерографію для своєчасного виявлення захворювань периферичних артерій незалежно від СС-ризик [2, 3]. Хворим, які отримують терапію дазатинібом, що формує потенційний ризик розвитку легеневої гіпертензії, а також при виникненні будь-яких кардіопульмональних симптомів, мають регулярно проводитися ЕКГ, ЕхоКГ [2, 3].

Для контролю над СС-ризиками для первинної профілактики можуть застосовуватися цільові рівні АТ, ліпідів та показників глікемії, що наведені в табл. 9 [21].

Таблиця 4

**Рекомендації щодо вибору інгібіторів тирозинкіназ першої лінії за оцінкою супутніх станів та захворювань**

Супутня патологія	Бозутиніб	Дазатиніб	Іматиніб	Нілотиніб
Артеріальна гіпертензія	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Погіршення середнього ступеня станів, що передували
ІХС	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Погіршення середнього ступеня станів, що передували
Цереброваскулярний тромбоз	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Погіршення середнього ступеня станів, що передували
Периферична оклюзійна хвороба	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Погіршення середнього ступеня станів, що передували
Подовження інтервалу QT	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Уникати по можливості
Застійна серцева недостатність	Немає протипоказань	Погіршення середнього ступеня станів, що передували	Погіршення середнього ступеня станів, що передували	Уникати по можливості
Цукровий діабет	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Погіршення середнього ступеня станів, що передували
Шлунково-кишкова кровотеча	Погіршення легкого ступеня станів, що передували	Погіршення середнього ступеня станів, що передували	Немає протипоказань	Немає протипоказань
Легенева гіпертензія	Немає протипоказань	Уникати по можливості	Немає протипоказань	Немає протипоказань
Хронічна легенева хвороба	Немає протипоказань	Погіршення середнього ступеня станів, що передували	Немає протипоказань	Немає протипоказань
Панкреатит	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Немає протипоказань	Погіршення середнього ступеня станів, що передували
Порушення функції печінки	Погіршення середнього ступеня станів, що передували	Немає протипоказань	Погіршення легкого ступеня станів, що передували	Погіршення середнього ступеня станів, що передували

Адаптовано з Smith G, Apperley J, Milojkovic D, Cross NCP, Foroni L, Byrne J, Goringe A, Rao A, Khorashad J, de Lavallade H, Mead AJ, Osborne W, Plummer C, Jones G, Copland M; British Society for Haematology. A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia. *Brit J Haematol.* 2020.

Також незалежно від ризику, необхідно розглянути призначення статинів з тією різницею, що за наявності високого та дуже високого ризику статинотерапія має бути більш агресивною. В загальній популяції рекомендована мета статинотерапії – це досягнення та підтримання рівня ХС ЛПНЩ у осіб з дуже високим СС-ризиком –  $< 1,4$  ммоль/л або зниження на  $\geq 50$  % від початкового рівня, при високому ризику  $< 1,8$  ммоль/л або зниження на  $\geq 50$  % від початкового рівня, при проміжному ризику –  $< 2,6$  ммоль/л, та низькому ризику –  $< 3,0$  ммоль/л [21].

Яким має бути цільовий рівень ХС ЛПНЩ у хворих на ХМЛ, якщо ці пацієнти мають вищий СС-ризик? Це запитання поки що залишається відкритим, а клінічні рекомендації не дають чіткої відповіді, але, скоріше за все, виправданим у цій групі хворих може бути досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ менше 2,0 ммоль/л з огляду на вищий ризик виникнення СС-ускладнень у цих хворих порівняно із загальною популяцією.

Також незалежно від ризику, необхідно розглянути призначення статинів з тією різницею, що за наявності високого та дуже високого ризику статинотерапія має бути більш агресивною. В загальній популяції рекомендована мета статинотерапії – це досягнення та підтримання рівня ХС ЛПНЩ у осіб з дуже високим СС-ризиком –  $< 1,4$  ммоль/л або зниження на  $\geq 50$  % від початкового рівня, при високому ризику  $< 1,8$  ммоль/л або зниження на  $\geq 50$  % від початкового рівня, при проміжному ризику –  $< 2,6$  ммоль/л, та низькому ризику –  $< 3,0$  ммоль/л [21].

Таблиця 5

**Категорії та критерії серцево-судинного ризику в загальній популяції**

СС-ризик	Критерії
Дуже високий ризик	<p>Задokumentоване ССЗ атеросклеротичного генезу (клінічно або за даними ангіографії)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Задokumentована ІХС (попередній інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, стабільна ІХС, коронарна реваскуляризація)</li> <li>– Інсульт/транзиторна ішемічна атака</li> <li>– Захворювання периферичних артерій, які підтверджені візуалізаційними методиками (наявність атеросклеротичних бляшок)</li> </ul> <p>Сімейна гіперхолестеринемія з підтвердженим ССЗ атеросклеротичного генезу або іншим великим фактором ризику</p> <p>Хронічна хвороба нирок (швидкість клубочкової фільтрації &lt; 30 мл/хв)</p> <p>Цукровий діабет з ураженням органів-мішеней (мікроальбумінурія, ретинопатія, нейропатія) або не менше 3 факторів ризику, або ранній початок цукрового діабету 1-го типу загальною тривалістю більше 20 років</p> <p>Оцінка за SCORE <math>\geq 10</math> %</p> <p>Оцінка за SCORE2 та SCORE2-OP (&lt; 50 років – <math>\geq 7,5</math> %; 50–69 років – <math>\geq 10</math> %; <math>\geq 70</math> років – <math>\geq 15</math> %)</p>
Високий ризик	<p>Значне підвищення рівня одного з перерахованих факторів ризику (загальний холестерин &gt; 8 ммоль/л або ХС ЛПНЩ &gt; 4,9 ммоль/л або АТ <math>\geq 180/110</math> мм рт. ст.)</p> <p>Сімейна гіперхолестеринемія без додаткових факторів ризику</p> <p>Цукровий діабет без ураження органів-мішеней або тривалістю &gt; 10 років або з іншим додатковим фактором ризику</p> <p>Помірна хронічна хвороба нирок (швидкість клубочкової фільтрації 30–59 мл/хв)</p> <p>Оцінка за SCORE 5–9 %</p> <p>Оцінка за SCORE2 та SCORE2-OP (&lt; 50 років – 2,5 до &lt; 7,5 %; 50–69 років – 5 до &lt; 10 %; <math>\geq 70</math> років – 7,5 до &lt; 15 %)</p>
Проміжний ризик	<p>Молоді пацієнти (для цукрового діабету 1-го типу &lt; 35 років; 2-го типу &lt; 50 років) з цукровим діабетом тривалістю &lt; 10 років без інших додаткових факторів ризику</p> <p>Оцінка за SCORE 1–4 %</p> <p>Оцінка за SCORE2 та SCORE2-OP (&lt; 50 років – &lt; 2,5 %; 50–69 років – &lt; 5 %, <math>\geq 70</math> років – &lt; 7,5 %)</p>
Низький ризик	<p>Оцінка за SCORE &lt; 1 %</p> <p>Оцінка за SCORE2 та SCORE2-OP (&lt; 50 років – &lt; 2,5 %; 50–69 років – &lt; 5 %, <math>\geq 70</math> років – &lt; 7,5 %)</p>

Таблиця 6

**Практичні «ABCDE» кроки для зниження ризику розвитку ІХС у пацієнтів з ХМЛ, які отримують терапію інгібіторами тирозинкіназ**

ABCDE Кроки профілактики	Дії
A	<p>Збір анамнезу, виявлення симптомів ССЗ</p> <p>Ацетилсаліцилова кислота в деяких пацієнтів</p> <p>Вимірювання голілково-плечового індексу для контролю захворювання периферичних артерій</p>
B	Контроль АТ, лікування
C	<p>Відмова від сигарет і тютюну</p> <p>Контроль рівня холестерину, зокрема регулярний моніторинг і лікування, якщо необхідно</p>
D	<p>Лікування цукрового діабету та моніторинг</p> <p>Дієта і контроль маси тіла</p>
E	<p>Фізична активність</p> <p>ЕКГ</p> <p>ЕхоКГ</p>



Таблиця 7

**Діагностичні заходи щодо моніторингу стану СС-системи через 1 місяць після призначення інгібіторів тирозинкінази**

	Іматиніб	Бозутиніб	Дазатиніб	Нілотиніб	Понатиніб
Контроль рівня АТ	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано
Глюкоза натщесерце / НbA1C	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	Рекомендовано	Рекомендовано

Адаптовано з Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. American Society of Hematology. *Hematology*. 2017;110–114.

Таблиця 8

**Частота та обсяг кардіоваскулярного моніторингу в пацієнтів з ХМЛ під час терапії ІТК (кожні 3 або 6 місяців)**

	Іматиніб	Бозутиніб	Дазатиніб	Нілотиніб	Понатиніб
Контроль рівня АТ	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано
ГПІ	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	Рекомендовано	Рекомендовано
Ліпідний профіль	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	Рекомендовано	Рекомендовано
Глюкоза натщесерце / НbA1C	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	Рекомендовано	Рекомендовано
ЕКГ	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	Рекомендовано	Рекомендовано	Рекомендовано
ЕхоКГ	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями	За клінічними показаннями

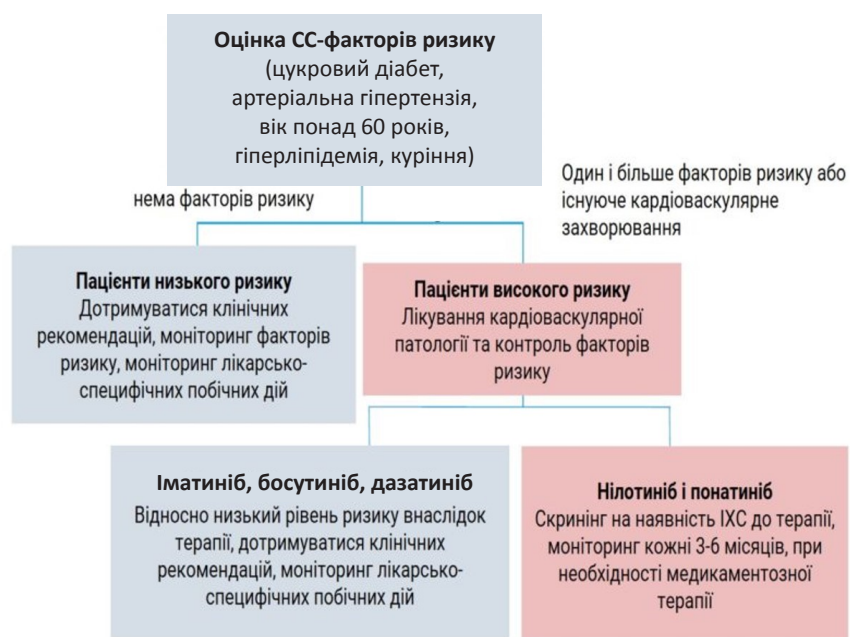


Рис. 2. Стратегія моніторингу пацієнтів з ХМЛ залежно від СС-ризiku та препарату таргетної терапії. Адаптовано з Mary C. Barber, Michael J. Mauro, and Javid Moslehi. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. American Society of Hematology. *Hematology*. 2017. ЦД – цукровий діабет; АГ – артеріальна гіпертензія.

Таблиця 9

Цільові рівні серцево-судинних показників у первинній серцево-судинній профілактиці

Показник	Цілі лікування
НьА1с	≤ 7 %
Загальний холестерин, ммоль/л	< 4,0
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	≥ 1,0
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	< 2,6 (первинна мета), < 1,8 (при високому ризику), < 1,4 (при дуже високому ризику)
Не ХС ЛПВЩ, ммоль/л	< 2,5
Тригліцериди, ммоль/л	< 2,0
АТ, мм рт. ст.	< 140/90, ≤ 130/80 при переносимості

Відповідно до рекомендацій Британського товариства гематологів щодо діагностики та ведення пацієнтів з ХМЛ (ключові концепції, що стосуються профілактики СС-подій) [3]:

– Якщо СС-ризик високий, дуже високий > 10 % (за шкалою оцінки SCORE), слід запропонувати призначити аторвастатин у дозі 20 мг щоденно.

– Ацетилсаліцилову кислоту не слід призначати для первинної профілактики в безсимптомних пацієнтів, за винятком пацієнтів зі встановленими стенозами сонних артерій > 50 %.

– АТ має бути вимірний до та під час лікування ІТК, а артеріальна гіпертензія має лікуватися у співпраці з лікарем загальної практики відповідно до поточних рекомендацій. При призначенні ІТК часто трапляється артеріальна гіпертензія (> 10 % при деяких ІТК), але ризик загрози життю з виникненням СС-події низький. ІТК слід припинити, якщо АТ вище 180/110 мм рт. ст.

– Подовження інтервалу QT фіксують рідко: ЕКГ слід проводити на початку лікування для пацієнтів, які починають приймати бозутиніб та нілотиніб або за клінічними показаннями.

– У пацієнтів, що мають інтервал QT, оцінений за формулою Фредерика (QTcF) > 450 мс (чоловіки) або > 460 мс (жінки), необхідно визначити рівень електролітів і проконсультуватися у фахівця.

## Вплив статинів на досягнення глибокої молекулярної відповіді та молекулярні мішені у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію

З огляду на необхідність зниження кардіоваскулярного ризику у хворих на ХМЛ, виправдано використовувати в цій популяції інгібітори ГМГ-КоА – статини – препарати, які довели свою ефективність у запобіганні кардіоваскулярним подіям з рівнем доказів I (A) (за даними РКІ та метааналізів). У світі статини останніми роками все частіше стали призначатися пацієнтам з ХМЛ, які отримують терапію ІТК другого покоління для модифікації факторів СС-ризiku, наприклад гіперліпідемії. У лікарів практичної охорони здоров'я може виникнути закономірне запитання щодо безпечності поєднання статинів з препаратами таргетної терапії у хворих на ХМЛ. Експериментальні дослідження показали, що ловастатин синергічно посилює протилейкемічну активність імаїнібу в клітинних лініях і первинних CD34+ клітинах пацієнтів з ХМЛ на різних фазах захворювання, зокрема пацієнтів з резистентністю до імаїнібу без виявлених мутацій [22]. Нещодавно були опубліковані дані міжнародного дослідження, в якому оцінювали ефективність поєднання статинів та ІТК при лікуванні пацієнтів з ХМЛ. У групі з 408 пацієнтів з ХМЛ частота досягнення великої молекулярної відповіді (p=0,0048) та глибокої молекулярної відповіді (p=0,0016) у пацієнтів, які отримували комбінацію статини/ІТК, була значно вищою, ніж у пацієнтів, які отримували тільки ІТК. Частота глибокої молекулярної відповіді через 5 років терапії становила відповідно 55,8 % [43,4–66,5 %] і 41,0 % [35,0–47,0 %]; частота великої молекулярної відповіді через 3 роки терапії становила відповідно 77,3 % [65,9–85,3 %] і 62,5 % [56,7–67,9 %] [23].

Крім того, результати досліджень *in vitro* показали, що статини синергічно підсилюють цитотоксичну активність ІТК проти BCR-ABL1+ клітинних ліній (K562 клітинної лінії дикого типу та з мутацією T315I, а також клітинних ліній BaF3 з мутаціями T315, G250E та F317L). Показано зниження *in vitro* колонієутворювальної здатності мишачих cKit+Lineage-Sca1+ (KLS) клітин, ізольованих від мишей з ХМЛ, які отримували ІТК та статини. Цей факт дозволяє припустити, що статини потенційно можуть інгібувати/знищувати лейкемічні клітини-попередники в пацієнтів з ХМЛ. Дані транскриптомного та мішеневого РНК-секвенування в цьому дослідженні підтверджують

Таблиця 10

**Цитохроми, залучені в процес біотрансформації інгібіторів тирозинкінази у печінці**

Інгібітор тирозинкінази	Цитохроми, залучені в процес біотрансформації в печінці
Іматиніб	CYP3A4, CYP3A5
Дазатиніб	CYP3A4 (переважно), CYP3A5, UGT
Нілотиніб	CYP3A4, CYP2C8
Понатиніб	CYP3A4, (CYP2C8, 2D6, 3A5 меншою мірою)
Бозутиніб	CYP3A4

гіпотезу про те, що статини інгібують сигнальний шлях с-Мус у клітинах ХМЛ. Таким чином, адитивна підвищена інгібувальна активність ІТК і статинів проти клітин ХМЛ може бути опосередкована через блокаду шляху с-Мус, який можна розглядати як потенційну терапевтичну мішень для ерадикації лейкемічних клітин-попередників у пацієнтів з ХМЛ. Результати дослідження підтверджують терапевтичну користь одночасного застосування статинів і ІТК у пацієнтів з ХМЛ. Зокрема, ця комбінація може розглядатися для досягнення глибокої молекулярної відповіді в пацієнтів з ХМЛ, які не досягли глибокої молекулярної відповіді тільки при терапії ІТК. Для цих пацієнтів поєднання статинів з ІТК може сприяти досягненню глибокої молекулярної відповіді, і згодом може сприяти припиненню прийому ІТК [23].

### **Особливості метаболізму інгібіторів тирозинкінази та вибору препаратів супутньої терапії для контролю серцево-судинного ризику**

Іматиніб, дазатиніб, нілотиніб, понатиніб, бозутиніб метаболізуються ферментами системи цитохромів Р450, і супутнє використання ліків, які є інгібіторами системи цитохромів CYP3A4, CYP3A5, може впливати на їхні терапевтичні ефекти (табл. 10) [24].

У клінічних рекомендаціях наголошено на тому, що пацієнти старшого віку можуть по-різному переносити терапію та/або отримувати інші ліки в супутній терапії, які метаболізуються за допомогою ферментів системи CYP450 (що може знижувати швидкість метаболізму ІТК та збільшує їх токсичність), а отже, може вимагати частішого зменшення дози або перерв у лікуванні, ніж у молодих пацієнтів. Також особливості метаболізму ІТК можуть мати значення саме при виборі статину для проведення профілактики СС-подій.

Таблиця 11

**Очікуване зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності для комбінованої терапії**

Лікування	Середнє зниження ЛПНЩ
Статин помірної інтенсивності	~ 30 %
Статин високої інтенсивності	~ 50 %
Статин високої інтенсивності + езетиміб	~ 65 %
Інгібітор PCSK9	~ 60 %
Інгібітор PCSK9 + Статин високої інтенсивності	~ 75 %
Інгібітор PCSK9 + Статин високої інтенсивності + езетиміб	~ 85 %

Єдиними препаратами із групи статинів, які не метаболізуються через ферменти цитохромів CYP3A4, CYP3A5, є розувастатин, флувастатин, пітавастатин та правастатин, які у хворих на ХМЛ можуть розглядатися як профілактика кардіоваскулярних подій, в міжнародних рекомендаціях також зазначається й аторвастатин.

### **Комбінована ліпідознижувальна терапія**

Іноді для того, щоб досягнути цільових рівнів ХС ЛПНЩ відповідно до ризику, необхідно провести комбіновану терапію, зокрема із призначенням езетимібу. Очікувані рівні зниження ХС ЛПНЩ із використанням того ЧИ іншого режимів терапії зазначені в табл. 11.

Використання комбінованої терапії для досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ широко застосовується в загальній популяції, і пацієнти з ХМЛ не мають бути винятком задля ефективного зниження в них підвищеного кардіоваскулярного ризику.

### **Алгоритм прийняття рішення щодо початку ліпідознижувальної терапії у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію**

На основі загальнопопуляційного алгоритму, цільових рівнів ХС ЛПНЩ та різниці в профілях СС-токсичності ІТК у пацієнтів з ХМЛ можна запропонувати використовувати спеціальний алгоритм, який може бути корисним у рутинній клінічній практиці щодо прийняття рішень про початок ліпідознижувальної терапії в пацієнтів з ХМЛ, а також обрання режиму інтенсивності проведення статинотерапії (табл. 12).

Таблиця 12

**Алгоритм прийняття рішення щодо початку ліпідознижувальної терапії, її інтенсивності та супутні профілактичні заходи у хворих на ХМЛ**

	ІТК з низьким ризиком СС-токсичності*	ІТК з високим ризиком СС-токсичності**
Низький ризик	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проведення повторної стратифікації ризику 1 раз на півроку</li> <li>• Модифікація способу життя</li> <li>• Дієта</li> <li>• Фізична активність</li> <li>• Контроль АТ та лікування, якщо необхідно</li> <li>• Моніторинг побічних ефектів лікування ІТК</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проведення повторної стратифікації ризику 1 раз на півроку</li> <li>• Модифікація способу життя</li> <li>• Дієта</li> <li>• Фізична активність</li> <li>• Контроль АТ та лікування, якщо необхідно</li> <li>• Моніторинг побічних ефектів лікування ІТК</li> <li>• Низькі дози статинів (цільовий рівень ХС ЛПНЩ менше 3,0 ммоль/л)</li> </ul>
Помірний ризик	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проведення повторної стратифікації ризику 1 раз на півроку</li> <li>• Модифікація способу життя</li> <li>• Дієта</li> <li>• Фізична активність</li> <li>• Контроль АТ та лікування, якщо необхідно</li> <li>• Моніторинг побічних ефектів лікування ІТК</li> <li>• Статини (цільовий рівень ХС ЛПНЩ менше 2,6 ммоль/л)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проведення повторної стратифікації ризику 1 раз на півроку</li> <li>• Модифікація способу життя</li> <li>• Дієта</li> <li>• Фізична активність</li> <li>• Контроль АТ та лікування, якщо необхідно</li> <li>• Моніторинг побічних ефектів лікування ІТК</li> <li>• Статини (цільовий рівень ХС ЛПНЩ менше 2,6 ммоль/л)</li> </ul>
Високий ризик	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Модифікація способу життя</li> <li>• Дієта</li> <li>• Фізична активність</li> <li>• Контроль АТ та лікування, якщо необхідно</li> <li>• Моніторинг побічних ефектів лікування ІТК</li> <li>• Високоінтенсивна терапія статинами або ліпідознижувальна комбінація (цільовий рівень ХС ЛПНЩ менше 1,8 ммоль/л)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Модифікація способу життя</li> <li>• Дієта</li> <li>• Фізична активність</li> <li>• Контроль АТ та лікування, якщо необхідно</li> <li>• Моніторинг побічних ефектів лікування ІТК</li> <li>• Високоінтенсивна терапія статинами або ліпідознижувальна комбінація (цільовий рівень ХС ЛПНЩ менше 1,8 ммоль/л)</li> </ul>
Дуже високий ризик	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Модифікація способу життя</li> <li>• Дієта</li> <li>• Фізична активність</li> <li>• Контроль АТ та лікування, якщо необхідно</li> <li>• Моніторинг побічних ефектів лікування ІТК</li> <li>• Високоінтенсивна терапія статинами або ліпідознижувальна комбінація (цільовий рівень ХС ЛПНЩ менше 1,4 ммоль/л)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Модифікація способу життя</li> <li>• Дієта</li> <li>• Фізична активність</li> <li>• Контроль АТ та лікування, якщо необхідно</li> <li>• Моніторинг побічних ефектів лікування ІТК</li> <li>• Високоінтенсивна терапія статинами або ліпідознижувальна комбінація (цільовий рівень ХС ЛПНЩ менше 1,4 ммоль/л)</li> </ul>

\* ІТК з низьким ризиком СС-токсичності – імаїніб, бозутиніб, дазатиніб; \*\* ІТК з високим ризиком СС-токсичності – нілотиніб, понатиніб.

**Невирішені питання клінічних рекомендацій**

Необхідність призначення статинотерапії хворим на ХМЛ з високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком не викликає сумнівів.

До невирішених питань клінічних рекомендацій слід віднести:

– цільові рівні ХС ЛПНЩ у хворих на ХМЛ та зіставність цільових рівнів із такими в загальній популяції або необхідність досягнення рівнів ХС ЛПНЩ відповідно до рекомендацій для осіб з високим та дуже високим СС-ризиком;

– який статин більш рекомендований у цій популяції хворих;

– чи необхідно призначати статини пацієнтам з ХМЛ з низьким та помірним ризиком як додаткову терапію задля прискорення досягнення глибокої молекулярної відповіді;

– чи необхідно призначати статини пацієнтам, які приймають ІТК низької та нейтральної кардіоваскулярної токсичності та мають низькі й помірні ризики;

– хто має призначати та проводити моніторинг терапії – гематолог, кардіолог чи сімейний лікар, як має формуватися кардіогематологічна команда фахівців.

## Висновки

Таким чином, для зниження кардіоваскулярного ризику в пацієнтів з ХМЛ, які приймають ІТК, необхідно запроваджувати двоетапну стратегію профілактики ССЗ. Перед початком терапії проводити базову оцінку факторів ризику ССЗ, базову оцінку стану СС-системи, стратифікацію ризику пацієнта та обирати ІТК залежно від наявних факторів СС-ризиків. Під час терапії ІТК запроваджувати індивідуальну стратегію профілактики, виконувати регулярний СС-моніторинг, проводити повторні стратифікації ризиків, контролювати терапію та побічні дії терапії ІТК, слідкувати за досягненням цільових рівнів ХС ЛПНЩ, АТ та показників глікемії як основних чинників, пов'язаних з прогресуванням атеросклеротичного ураження судин, задля поліп-

шення прогнозу в цій популяції пацієнтів. Для поліпшення виживання пацієнтів з ХМЛ та зниження СС-ризиків вести таких хворих має мультидисциплінарна команда фахівців із залученням гематолога та кардіолога. Також велике значення має популяризація зниження СС-ризиків у хворих на ХМЛ серед фахівців охорони здоров'я, що можуть бути задіяні в наданні медичної допомоги хворим на ХМЛ (сімейні лікарі, кардіологи). Провідну роль у цьому процесі можуть відігравати пацієнтські організації та навчання пацієнтів стратегії зниження СС-ризиків. Кардіогематологічний моніторинг – це основа успіху в стратегії лікування пацієнтів з ХМЛ. Стрімкий розвиток кардіоонкології в Україні буде сприяти поліпшенню надання високоспеціалізованої медичної допомоги хворим на ХМЛ.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: формування концепції – І.С.Д., Н.Л.; огляд літератури, збір матеріалу – Н.Л., Д.Г., Д.Л.; написання статті – Н.Л.; редагування тексту – І.С.Д., І.В.Д.*

## Література

1. Hehlmann R. Innovation in hematology. Perspectives: CML 2016. *Haematologica*. 2016;101(6):657–9. doi: 10.3324/haematol.2016.142877.
2. Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;1:110–4. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.110.
3. Smith G, Apperley J, Milojkovic D, Cross NCP, Foroni L, Byrne J, Goringe A, Rao A, Khorashad J, de Lavallade H, Mead AJ, Osborne W, Plummer C, Jones G, Copland M. A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia. *Brit J Haematol*. 2020;2:171–93. doi: 10.1111/bjh.16971.
4. Seguro FS, Silva CMPDC, Moura CMB, Conchon M, Fogliatto L, Funke VAM, Abdo A, Macedo AVS, Santos MHHD, Saraiva JFK. Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with chronic myeloid leukemia on tyrosine kinase inhibitors: risk assessment, stratification, treatment and monitoring. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2021;43(2):191–200. doi: 10.1016/j.htct.2020.04.009.
5. Coutinho AD, Makenbaeva D, Farrelly E, Landsman-Blumberg PB, Lenihan D. Elevated cardiovascular disease risk in patients with chronic myelogenous leukemia seen in community-based oncology practices in the United States. *Clin Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2017;17(10):676–83. DOI: 10.1016/j.clml.2017.06.011.
6. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW, Flinn IW, Kurokawa M, Moiraghi B, Yu R, Blakesley RE, Gallagher NJ, Saglio G, Kantarjian HM. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*. 2012;10:2197–203. doi: 10.1038/leu.2012.134.
7. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre PD, Etienne G, Dorlhiac-Llacer PE, Clark RE, Flinn IW, Nakamae H, Donohue B, Deng W, Dalal D, Menssen HD, Kantarjian HM. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044–54. doi: 10.1038/leu.2016.5.
8. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio J, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, Müller MC, Gambacorti-Passerini C, Wong S, Lustgarten S, Rivera VM, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Guilhot F, Deininger MW, Hochhaus A, Hughes T, Goldman JM, Shah NP, Kantarjian H; PACE Investigators. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *New Engl J Med*. 2013;369(19):1783–96. doi: 10.1056/NEJMoa1306494.
9. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, Müller MC, Gambacorti-Passerini C, Lustgarten S, Rivera VM, Haluska FG, Guilhot F, Deininger MW, Hochhaus A, Hughes TP, Shah NP, Kantarjian HM. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final

- 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393–404. doi: 10.1182/blood-2016-09-739086.
10. Cortes JE, Jimenez CA, Mauro MJ, Geyer A, Pinilla-Ibarz J, Smith BD. Pleural effusion in dasatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: Identification and Management. *Clin Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2017;17(2):78–82. doi: 10.1016/j.clml.2016.09.012.
  11. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Deininger MW, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Janssen JJWM, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Mayer J, Nicolini F, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rea D, Richter J, Rosti G, Rousselot P, Saglio G, Sauβele S, Soverini S, Steegmann JL, Turkina A, Zaritskey A, Hehlmann R. European Leukemia Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966–84. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
  12. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, Shah NP, Chuah C, Casanova L, Bradley-Garelik B, Manos G, Hochhaus A. Final 5-year study results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncology*. 2016;34(20):2333–40. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8899.
  13. Jain P, Kantarjian H, Boddu PC, Nogueras-González GM, Verstovsek S, Garcia-Manero G, Borthakur G, Sasaki K, Kadia TM, Sam P, Ahaneku H, O'Brien S, Estrov Z, Ravandi F, Jabbour E, Cortes JE. Analysis of cardiovascular and arterio-thrombotic adverse events in chronic-phase CML patients after frontline TKIs. *Blood Adv*. 2019 Mar 26;3(6):851–61. doi: 10.1182/bloodadvances.2018025874.
  14. Yang YC, Huang RY, Tsai HJ, Li PC, Yang YH, Hsieh KP. Cardiovascular events in patients with chronic myeloid leukaemia treated with tyrosine kinase inhibitors in Taiwan: a nationwide population-based study. *Eur J Preventive Cardiol*. 2021;28:zwab043. doi: 10.1093/eurjpc/zwab043.
  15. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014; 15;383(9921):999–1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
  16. Manouchehri A, Kanu E, Mauro MJ, Aday AW, Lindner JR, Moslehi J. Tyrosine Kinase Inhibitors in Leukemia and Cardiovascular Events: From Mechanism to Patient Care. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(2):301–8. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313353.
  17. Ito Y, Miyamoto T, Chong Y, Maki T, Akashi K, Kamimura T. Nilotinib exacerbates diabetes mellitus by decreasing secretion of endogenous insulin. *Intern J Hematology*. 2013; 97:135–8. doi: 10.1007/s12185-012-1222-7.
  18. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, Beckman JA, Harrison DG, Moslehi J. Mechanisms of VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitor – associated hypertension and vascular disease. *Hypertension*. 2017;71:e1–e8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271.
  19. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *New Engl J Med*. 2016;375:1457–67. doi: 10.1056/NEJMra1100265
  20. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncology*. 2015;33:4210–8. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4718.
  21. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglul, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wannan C, Williams B; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
  22. Glodkowska-Mrowka E, Mrowka P, Basak GW, Niesiobedzka-Krezel J, Seferynska I, Wlodarski PK, Jakobisiak M, Stoklosa T. Statins inhibit ABCB1 and ABCG2 drug transporter activity in chronic myeloid leukemia cells and potentiate antileukemic effects of imatinib. *Exp Hematol*. 2014;42(6):439–47. doi: 10.1016/j.exphem.2014.02.006.
  23. Jang HJ, Woo YM, Naka K, Park JH, Han HJ, Kim HJ, Kim SH, Ahn JS, Kim T, Kimura S, Zarabi S, Lipton JH, Minden MD, Jung CW, Kim HJ, Kim JW, Kim DDH. Statins enhance the molecular response in chronic myeloid leukemia when combined with tyrosine kinase inhibitors. *Cancers*. 2021;13:5543. <https://doi.org/10.3390/cancers13215543>.
  24. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, DeAngelo DJ, Gotlib J, Hobbs G, Maness L, Mead M, Metheny L, Mohan S, Moore JO, Naqvi K, Oehler V, Pallera AM, Patnaik M, Pratz K, Pusic I, Rose MG, Smith BD, Snyder DS, Sweet KL, Talpaz M, Thompson J, Yang DT, Gregory KM, Sundar H. Chronic myeloid leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Nat Comprehensive Cancer Network*. 2020;18(10):1385–1415. doi: 10.6004/jnccn.2020.0047.

**A new paradigm of cardiohematological monitoring in patients with chronic myeloid leukemia taking tyrosine kinase inhibitors****N.A. Lopina<sup>1</sup>, I.S. Dyagil<sup>2</sup>, I.V. Dmitrenko<sup>2</sup>, D.S. Hamov<sup>3</sup>, D.O. Lopin<sup>4</sup>**<sup>1</sup> LLC «Medic Inform Group», Simulation Training Platform for medical education «ClinCaseQuest», Kharkiv<sup>2</sup> National Scientific Center of Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine, Kyiv<sup>3</sup> Cherkasy Regional Oncology Dispensary of Cherkasy Regional Council, Regional Medical Hematology Center, Cherkasy<sup>4</sup> Institute of General and Emergency Surgery V.T. Zaitseva of NAMS of Ukraine, Kharkiv

Currently, significant progress has been achieved in patients with oncohematological diseases treatment, including chronic myeloid leukemia (CML). This is primarily associated with the development of targeted therapy named tyrosine kinase inhibitors (TKI) – imatinib, nilotinib, bosutinib, dasatinib, ponatinib, etc.). Along with the increased survival of patients with CML, special attention has recently been paid to cardiovascular complications in this group of patients due to the prevalence of cardiovascular diseases in the general population and the toxicity profile of targeted drugs. The article is devoted to the discussion of the cardiovascular risk-reducing strategy in patients with CML. The components of cardiovascular risk in patients with CML are described in detail, and current studies confirm the increased cardiovascular risk in this group of patients compared to the general population, which requires the widespread introduction of cardiovascular prophylaxis for patients with CML. The pathophysiology of the TKI effects on the cardiovascular system are presented, the profiles of cardiovascular toxicity of TKI are considered. The article proposes to implement two concepts in the strategy of cardiovascular prophylaxis in patients with CML – before the start of TKI therapy and during the TKI treatment. The article presents diagnostic measures before the TKI prescribing and for monitoring the TKI therapy, discusses the features of the TKI choice depending on concomitant conditions and diseases. Emphasis is made on the necessity of the risk stratification in patients with CML in accordance with general population algorithms, lifestyle modifications, statin therapy with the achievement of the targeted levels of cardiovascular markers in patients with CML. The article also presents unresolved issues of clinical recommendations and ways to further implement the strategy.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, cardiovascular diseases, cardiovascular risk, strategy for cardiovascular events prevention, statins.