

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Емелина Елена Ивановна

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЙ СЕРДЦА,
ВОЗНИКАЮЩИХ ПРИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Гендлин Геннадий Ефимович
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2024

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	25
1.1 Кардиологические проблемы при противоопухолевом лечении онкологических больных.....	25
1.2 Новая таргетная терапия ингибитором тирозинкиназы Брутона – новые задачи для кардиологов.....	26
1.3 Проблема кардиотоксичности таргетной терапии ибрутинибом по данным клинических исследований.....	29
1.4 Данные о токсическом воздействии ибрутиниба на сердце в реальной клинической практике.....	31
1.5 Фибрилляция предсердий – непосредственная причина отмены и угроза эффективности таргетной терапии ибрутинибом.....	38
1.5.1 Механизмы индукции ФП ибрутинибом.....	39
1.5.2 Риск возникновения ФП у больных с ХЛЛ.....	42
1.5.3 Влияние имеющихся ССЗ у больных ХЛЛ на развитие ФП при проведении таргетной терапии ибрутинибом.....	43
1.6 Профилактика кардиоэмболии у больных с ХЛЛ и ФП.....	45
1.7 Кровотечения, связанные с ХЛЛ.....	47
1.8 Кровотечения, связанные с применением ибрутиниба.....	48
1.8.1 Механизм кровотечений, связанный с ибрутинибом.....	50
1.9 Частота тяжелых кровотечений на антитромботической терапии по результатам первых исследований.....	52
1.10 Применение ПОАК у больных ХЛЛ и ФП, находящихся на противоопухолевой терапии ибрутинибом.....	53
1.11 Проблемы антитромбоцитарной терапии у пациентов ХЛЛ, находящихся на противоопухолевом лечении ибрутинибом.....	58
1.12 Межлекарственное взаимодействие ибрутиниба с кардиотропными препаратами.....	59

1.13 Артериальная гипертензия у больных ХЛЛ.....	62
1.13.1 Оценка антигипертензивной стратегии у больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом.....	72
1.14 Антрациклиновая кардиотоксичность - состояние проблемы.....	76
1.14.1 Механизмы развития антрациклиновой кардиотоксичности.....	78
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	93
2.1 Дизайн исследования и общая характеристика больных.....	93
2.2 Использование опросников и оценочных тестов.....	98
2.3 Инструментальные методы исследования.....	105
2.4 Статистическая обработка данных.....	108
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ БОЛЬНЫХ ХЛЛ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ИБРУТИНИБОМ.....	110
3.1 Кардиальный статус обследованных пациентов с ХЛЛ.....	110
3.2 Некардиальная коморбидность больных ХЛЛ, находящихся на постоянной противоопухолевой терапии ибрутинибом.....	116
3.3 Данные оценочных тестов и опросников у обследованных пациентов ХЛЛ - результаты оценки физических возможностей, хрупкости, коморбидности и симптоматики больных с ХЛЛ.....	121
Глава 4. НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ У БОЛЬНЫХ ХЛЛ, ПОЛУЧАВШИХ ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ ИБРУТИНИБОМ.....	131
4.1 Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ у больных ХЛЛ, получавших таргетную терапию ибрутинибом.....	134
4.2 Ведение больных с ХЛЛ и ФП, получающих ПОАК.....	137
4.3 Оценка риска кровотечений у больных с ХЛЛ и ФП, получающих антикоагулянтную терапию.....	140
4.4 Геморрагические проявления у больных ХЛЛ и ФП, принимавших ПОАК.....	143
4.5 Другие нарушения ритма и проводимости у больных ХЛЛ, находившихся на таргетной терапии ибрутинибом.....	150

Глава 5 ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ХЛЛ И АГ, ПОЛУЧАВШИХ ПОСТОЯННУЮ ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ ИБРУТИНИБОМ.....	153
5.1 Общая характеристика больных с ХЛЛ и АГ	153
5.2 Больные с ХЛЛ и АГ, находящиеся на активном кардиомониторинге и стандартном наблюдении.....	157
5.3 Динамика показателей СМАД у больных ХЛЛ, находящихся на лечении ибрутинибом и получающих антигипертензивную терапию.....	159
5.3.1 Динамика показателей СМАД в группах активного кардиомониторинга и стандартного наблюдения.....	161
5.3.2 Сравнение результатов антигипертензивной терапии по показателям СМАД у больных ХЛЛ и АГ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом и у пациентов с АГ в общей популяции.....	162
5.4 Результаты лечения АГ у пациентов с ХЛЛ.....	167
5.4.1 Результаты лечения больных с ХЛЛ и АГ в группе активного кардиомониторинга и в группе стандартного наблюдения.....	168
Глава 6 ФАКТОРЫ, ОКАЗАВШИЕ ВЛИЯНИЕ НА ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ХЛЛ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ИБРУТИНИБОМ.....	172
6.1 Общая выживаемость больных ХЛЛ в зависимости от немодифицируемых факторов.....	172
6.2 Влияние коморбидности и хрупкости на общую выживаемость больных ХЛЛ, находящихся на противоопухолевой терапии ибрутинибом.....	174
6.3 Общая выживаемость больных с ХЛЛ и АГ.....	180
6.4 Смертность больных с ХЛЛ и АГ.....	187
6.5 Влияние систолической функции левого желудочка на выживаемость больных ХЛЛ.....	189
6.6 Влияние нарушений ритма и проводимости на выживаемость больных ХЛЛ.....	190

6.7 Влияние кардиомониторинга на общую выживаемость больных ХЛЛ, получающих постоянную таргетную терапию ибрутинибом.....	191
6.8 Результаты многофакторного анализа общей выживаемости больных ХЛЛ, находившихся на таргетной терапии ибрутинибом.....	201
Глава 7 АНТРАЦИКЛИНОВАЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ.....	206
7.1 Результаты оценки систолической функции левого желудочка в отдаленном периоде у онкологических больных без признаков поражения сердца во время проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии.....	206
7.2 Варианты развития тяжелой антрациклиновой кардиотоксичности.....	212
7.3 Ремоделирование сердца у больных с антрациклиновой кардиомиопатией и низкой систолической функцией левого желудочка.....	229
Глава 8 ОБСУЖДЕНИЕ.....	237
ВЫВОДЫ.....	297
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	299
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	301
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	303
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	306
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	352
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	360

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Благодаря постоянному совершенствованию консервативных методов лечения злокачественных новообразований значительно увеличилась продолжительность жизни онкологических пациентов, имевших ранее неблагоприятный прогноз [112, 188, 231, 260]. В то же время, оказалось, что применяемые эффективные противоопухолевые средства способны оказывать нежелательные воздействия на сердечно-сосудистую систему [173, 218, 295, 306, 307, 331, 341].

Кардиотоксичность стала основным побочным эффектом противоопухолевой терапии, создавая сложности ее успешному проведению. Кроме того, оказалось, что проявления токсичности могут развиваться не только остро во время лечения, но и спустя годы после его завершения [109, 110, 235, 236].

Вместе с ростом числа пациентов, успешно излечившихся от онкологического заболевания или вышедших в длительную ремиссию, увеличивается и число больных с проявлениями токсического воздействия противоопухолевых препаратов на сердечно-сосудистую систему [234, 235, 236, 261]. Долгие годы кардиотоксичность в основном рассматривалась в ракурсе поражения миокарда и развития ХСН. Однако, в настоящее время знания о вариантах токсического воздействия противоопухолевых препаратов на сердечно-сосудистую систему значительно расширились и к ним, помимо дисфункции миокарда и сердечной недостаточности, относят нарушения ритма и проводимости, артериальную гипертензию, тромбоэмболию и заболевания периферических сосудов, ишемию миокарда, инсульт, легочную гипертензию, поражение клапанов сердца и перикарда после лучевой терапии [240, 260, 382]. Тяжесть и опасность этих видов кардиальной патологии воспринимается онкологами и гематологами неодинаково по своей значимости для онкологического пациента - исследуются в основном жизнеугрожающие и мешающие проведению противоопухолевой терапии кардиальные нежелательные эффекты. Однако, прогноз и общая выживаемость онкологических больных, являющиеся основной целью всех вариантов

противоопухолевой терапии, определяются множеством различных факторов [38, 339], среди которых роль сердечно - сосудистых заболеваний не исследована.

На современном этапе в онкологической практике невозможно отказаться от использования лекарств с известной способностью вызывать тяжелое поражение сердца – антрациклиновых антибиотиков, являющихся основой многих эффективных схем химиотерапии [169, 234, 236]. Многие проблемы остаются нерешенными, несмотря на то, что кардиотоксичность антрациклинов изучается уже не первое десятилетие. Не исследованы особенности ремоделирования сердца при значительном снижении систолической функции левого желудочка у этих больных, имеющих сложности медикаментозного ведения и серьезный прогноз. В отдаленном периоде не изучалась систолическая функция у пациентов, не имеющих проявлений кардиотоксичности во время противоопухолевой терапии.

Многим новым высокоэффективным противоопухолевым препаратам также не удалось обходиться от токсического воздействия на сердце. При этом нередко нежелательные воздействия на сердечно-сосудистую систему впервые выявляются уже во время их практического применения и оказываются достаточно тяжелыми [29, 148] .

Все больше в настоящее время в онкологическую практику внедряются таргетные препараты. В отличие от многих схем химиотерапии, используемых курсами с ограниченной продолжительностью, некоторые варианты таргетной терапии предполагают долгосрочное или пожизненное применение. Кардиотоксичность таких противоопухолевых препаратов вызывает большую настороженность и требует особого кардиологического сопровождения пациентов. Одним из инновационных вариантов таргетной терапии является ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб, показавший свою высокую эффективность в лечении В-клеточных злокачественных новообразований. Однако, токсическое воздействие ибрутиниба на сердечно-сосудистую систему с развитием фибрилляции предсердий (ФП) и артериальной гипертензии (АГ) определило необходимость решения важнейших вопросов, связанных с

долгосрочным кардиологическим ведением больных, получающих этот высокоэффективный вариант противоопухолевого лечения.

До настоящего времени не изучена роль активного выявления и своевременного лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы – как имеющихся, так и возникающих у пациентов во время таргетной терапии ибрутинибом. Одной из проблем ведения этих больных является впервые зарегистрированная или имеющаяся ФП. Необходима оценка частоты ее возникновения и факторов риска у онкологических пациентов. Не исследована возможность долгосрочного применения антикоагулянтов у больных с ФП, находящихся на терапии ибрутинибом, с учетом особых рисков кровотечения, обусловленных самим онкологическим заболеванием и проводимым противоопухолевым лечением.

Кроме того, не изучена возможность эффективного лечения АГ с достижением целевых значений АД, учитывая кардиотоксическое воздействие ибрутиниба. Также не исследовано влияние результатов лечения АГ на прогноз пациентов, получающих таргетную терапию ибрутинибом в рамках долгосрочного наблюдения.

С появлением противоопухолевых препаратов, способных индуцировать АГ, стал увеличиваться интерес к этой теме [25, 46, 288]. Однако, проблема АГ касается многих онкологических пациентов и гораздо шире рамок кардиотоксичности.

В 2022 г. созданы первые Европейские рекомендации по кардиоонкологии для диагностики и борьбы с нежелательными кардиальными эффектами противоопухолевой терапии [236]. Несмотря на появление этих рекомендаций, остаются многочисленные неисследованные аспекты. Существует острая необходимость в исследованиях с участием пациентов, переживших лечение злокачественной опухоли в долгосрочной перспективе, включая изучение исходов сердечно-сосудистых заболеваний у этих больных [260]. Крайне важными остаются вопросы раннего выявления и эффективного лечения поражений сердца,

возникающих у онкологических и онкогематологических пациентов при противоопухолевом лечении.

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кардиальные проблемы у онкологических больных стали настолько масштабными, что определили формирование особого направления – кардиоонкологии [219]. Несмотря на продолжающиеся исследования, многие вопросы, в том числе проблемы кардиотоксичности, остаются нерешенными. Это касается и новых препаратов, которые регулярно появляются в онкологической практике и давно известных, широко применяемых противоопухолевых средств.

Длительное время наибольшая часть исследований была посвящена отрицательному воздействию на сердце группы антрациклинов, являющихся основой многих высокоэффективных схем химиотерапии и активно применяемых для лечения различных онкологических заболеваний [108, 110]. Практически все внимание было приковано к поражению миокарда у пациентов, принимавших антрациклин-содержащую химиотерапию, в связи с чем разрабатывались методы минимизации токсического воздействия на сердце с определением критической дозы доксорубина, оптимизацией режима введения, использования дексразоксана, созданием липосомальных форм доксорубина, однако, это не решало проблему антрациклиновой кардиотоксичности [235, 236, 237, 353]. Настороженность стали вызывать не только острые события, но и отдаленные последствия у пациентов, получавших противоопухолевое лечение антрациклинами, с тяжелым поражением миокарда и развитием ХСН с низкой систолической функцией. Несмотря на то, что появлялось все больше информации, указывающей на сложности лечения больных с развившейся антрациклиновой кардиомиопатией и прогрессирующий характер сердечной недостаточности, не были изучены особенности ремоделирования сердца у этих пациентов вследствие невысокой событийности и сложностей, связанных с коморбидностью.

До настоящего времени не исследованы отдаленные последствия доксорубицин-содержащей химиотерапии у пациентов, не имевших проявлений кардиотоксичности во время противоопухолевого лечения. С учетом бессимптомного развития кардиомиопатии и прогрессирующего течения ХСН важно получить результаты, демонстрирующие динамику систолической функции в отдаленном периоде у больных, благополучно перенесших химиотерапию, включавшую антрациклины.

Со временем стало понятно, что прогноз пациентов с сердечной недостаточностью зависит от причин кардиомиопатии. Было показано, что особенно плохой прогноз имеют пациенты с ХСН, обусловленной инфильтративными заболеваниями миокарда (амилоидоз), ВИЧ-инфекцией, а также терапией доксорубицином. При этом, выживаемость пациентов с доксорубициновой кардиомиопатией оказалась хуже, чем у больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией и ИБС [155]. Однако, эффективность антрациклинов диктует необходимость решения проблем кардиотоксичности с получением данных об особенностях изменений сердца у пациентов с клинически явными проявлениями и низкой систолической функцией, что, возможно, позволит реализовать более эффективные подходы кардиопротективной терапии.

Разработка новых противоопухолевых средств была связана с ожиданиями не только высокой эффективности, но и более векторного их воздействия на опухолевые клетки [176]. Большие надежды возлагались на таргетные препараты, создание которых было нацелено в том числе на минимизацию побочных эффектов. Однако, в настоящее время хорошо известно, что таргетная терапия также обладает различной токсичностью, в том числе с воздействием на сердечно-сосудистую систему [125].

Особые вопросы кардиологического сопровождения возникают в ведении больных, находящихся на долгосрочной, пожизненной таргетной терапии. Появление в 2016 году в нашей стране инновационного таргетного препарата ибрутиниба стало важным событием в онкологической практике, радикально

изменившем подход к лечению В-клеточных злокачественных новообразований, особенно хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ). Однако, вопросы кардиотоксичности ибрутиниба с индукцией аритмий и АГ, вызывали настороженность еще на этапе первых клинических исследований [49, 101, 103, 144, 153, 281, 289].

Приоритетными для онкологов стали вопросы ведения больных с ФП, как имевшейся, так и возникающей во время терапии ибрутинибом. Важнейшей проблемой являлась возможность применения антикоагулянтной терапии у этих пациентов в связи с повышенным риском кровотечений, связанным с течением ХЛЛ и долгосрочным применением ибрутиниба, вызывающим тромбоцитопатию. Первые клинические исследования, несмотря на оценку безопасности применяемого варианта таргетной терапии, были ориентированы на подтверждение эффективности ибрутиниба [64, 100, 156, 160, 212, 370, 374].

Однако, появление препарата в реальной клинической практике, продемонстрировало нерешенность проблем, связанных с его кардиотоксичностью [47, 51, 59, 63, 87, 88, 316]. Несмотря на колоссальные успехи в противоопухолевом лечении, все чаще стали появляться сообщения об отмене ибрутиниба вследствие кардиотоксичности, с указанием ФП в качестве основной причины [47, 335]. Все более остро вставали вопросы необходимости проспективных долгосрочных исследований этих больных с участием кардиологов. Ни одна из проведенных работ не являлась кардиологическим исследованием, направленным на решение проблем ведения больных с ФП и АГ, а также других возникающих изменений сердечно-сосудистой системы без прекращения таргетной терапии ибрутинибом. Кроме того, не проводилось исследований, направленных на оценку общей выживаемости больных, получающих ибрутиниб, в зависимости от кардиомониторинга и достижения компенсации сердечно-сосудистых заболеваний, не только выявляемых во время противоопухолевого лечения, но и имевшихся до его начала.

Необходимо отметить, что проблеме АГ у пациентов, получающих таргетную терапию ибрутинибом, практически не уделялось внимание в связи с

предположениями о ее управляемости. Однако, не было ни одного исследования, продемонстрировавшего успешность достижения устойчивых целевых значений АД у этих больных с учетом индукции АГ ибрутинибом.

Таким образом, изучение роли кардиологического наблюдения на общую выживаемость больных, находящихся на долгосрочной таргетной терапии ибрутинибом, с определением возможностей достижения устойчивых целевых значений АД и долгосрочного применения антикоагулянтной терапии в условиях особых рисков кровотечений, а также исследование особенностей ремоделирования сердца у пациентов с низкой систолической функцией после доксорубицин-содержащей химиотерапии и динамики ФВлж у пациентов, не имевших проявлений кардиотоксичности в период проведения химиотерапии с антрациклинами, является актуальным с научной и практической позиций, что позволяет сформулировать цель и задачи настоящей работы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках проспективного долгосрочного исследования и динамического наблюдения изучить возможность ранней диагностики заболеваний сердца, имеющих и возникающих у онкологических больных во время противоопухолевой терапии и в отдаленном периоде после нее, в том числе вследствие кардиотоксичности, обеспечить своевременную коррекцию кардиальной патологии без отмены и прерывания противоопухолевого лечения, изучить эффективность применения кардиотропной терапии и ее влияние на общую выживаемость этих больных.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить возможность увеличения общей выживаемости и продолжительности жизни больных ХЛЛ в условиях ранней диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, имеющих и возникающих на таргетной терапии ибрутинибом.
2. Разработать вариант активного кардиомониторинга с дистанционным контролем и проанализировать его влияние на общую выживаемость больных ХЛЛ, находящихся на противоопухолевой терапии ибрутинибом, обладающим кардиотоксичностью.
3. Изучить возможность эффективного лечения АГ, несмотря на ее индукцию ибрутинибом, с достижением устойчивых целевых значений АД у больных с ХЛЛ.
4. Определить влияние достигнутых целевых значений АД на общую выживаемость пациентов ХЛЛ и АГ, получающих таргетную терапию ибрутинибом.
5. Оценить распространенность впервые выявленной ФП во время таргетной терапии ибрутинибом у больных ХЛЛ и определить частоту ее возникновения в течение 5-летнего периода наблюдения.
6. Изучить возможные факторы риска и предикторы возникновения ФП для ее своевременной диагностики у больных ХЛЛ, получающих ибрутиниб.
7. С помощью активного кардиомониторинга контролировать все возникающие геморрагические проявления у больных с ХЛЛ и ФП, получающих ПОАК в качестве профилактики кардиоэмболии, оценить клиническую значимость кровотечений, необходимость госпитализации и специализированного лечения в связи с возникающими кровотечениями, а также необходимость изменения тактики антитромботической терапии.
8. С учетом повышенного риска кровотечений у больных ХЛЛ получающих ибрутиниб, оценить возможность долгосрочного использования ПОАК для профилактики кардиоэмболии при ФП в соответствии с существующими

клиническими рекомендациями РФ для общей популяции, без прекращения противоопухолевого лечения.

9. В рамках длительного наблюдения изучить особенности ремоделирования сердца у больных с тяжелой антрациклиновой кардиотоксичностью с ФВлж < 40%.

10. Оценить состояние систолической функции левого желудочка сердца онкологических больных в отдаленном периоде после антрациклин-содержащей химиотерапии, не сопровождавшейся развитием кардиотоксичности в период противоопухолевого лечения.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Предложенный нами активный кардиомониторинг с дистанционным контролем позволил в 2 раза увеличить среднюю продолжительность жизни больных с ХЛЛ, умерших от любой причины.
2. Впервые продемонстрирована возможность статистически значимого увеличения общей 5-летней выживаемости и снижения смертности больных ХЛЛ и АГ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, при достижении у них устойчивых целевых показателей АД.
3. Используемый нами активный кардиомониторинг с дистанционным контролем позволил в условиях индукции АГ достигнуть устойчивых целевых значений АД у 90,9% больных ХЛЛ и АГ. Несмотря на индукцию ФП ибрутинибом, показано, что риск ее возникновения значительно выше у пациентов с АГ, узловым зобом и принимающих левотироксин.
4. Выявленные при суточном ХМ короткие эпизоды быстрого нерегулярного наджелудочкового ритма менее 30 сек, являются предикторами возникновения ФП у больных ХЛЛ, получающих таргетную терапию ибрутинибом.
5. В условиях активного кардиомониторинга продемонстрирована возможность долгосрочного применения ПОАК у больных ХЛЛ и ФП,

получающих ибрутиниб, без развития больших кровотечений, несмотря на имеющийся повышенный риск геморрагических осложнений.

6. Тяжелая доксорубициновая кардиомиопатия с низкой ФВлж представляет собой особый фенотип, характеризующийся нормальными размерами правых и левых отделов сердца или умеренной дилатацией левого желудочка.
7. У 1/3 взрослых пациентов, не имевших признаков кардиотоксичности в период антрациклин-содержащей химиотерапии, в отдаленном периоде отмечается снижение систолической функции левого желудочка сердца.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

1. Решена проблема ведения больных ХЛЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями – как уже имеющимися, так и возникающими во время проведения таргетной терапии ибрутинибом.
2. Показана важность активного кардиомониторинга с дистанционным контролем больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, обеспечивающего раннюю диагностику и эффективное лечение имеющихся и возникающих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе с учетом кардиотоксичности этого варианта противоопухолевой терапии.
3. Продемонстрирована возможность долгосрочного применения ПОАК у пациентов с ХЛЛ и ФП совместно с таргетной терапией ибрутинибом, несмотря на повышенный риск кровотечений.
4. Обеспеченный дистанционный врачебный контроль в рамках активного кардиомониторинга продемонстрировал важность непрерывной оценки геморрагических проявлений у больных ХЛЛ и ФП, для своевременной коррекции антикоагулянтной терапии, что позволило избежать больших кровотечений и геморрагических проявлений, требующих госпитализации.

5. Показано прогностическое влияние эффективного лечения АГ и ФП у больных с ХЛЛ, получающих противоопухолевую терапию ибрутинибом, с увеличением общей выживаемости этих пациентов.
6. Проведение активного кардиомониторинга позволило достигнуть устойчивых целевых значений АД у 90,9% больных ХЛЛ: у 97,1 % женщин и 85,7% мужчин, что указывает на важность использования в клинической практике такого варианта наблюдения.
7. Наличие ФП и АГ у больных ХЛЛ не должно ограничивать назначение таргетной терапии ибрутинибом, однако, важно обеспечить непрерывное кардиологическое наблюдение таких пациентов с достижением компенсации имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний. В условиях проведения активного кардиомониторинга возникновение новых случаев ФП и АГ во время проведения противоопухолевого лечения ибрутинибом не требует его прерывания и отмены.
8. Выявлены факторы риска и предикторы возникновения ФП у пациентов, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом.
9. Показано, что тяжелая аКМП представляет собой заболевание, имеющее определенный фенотип с умеренной дилатацией полостей или ее отсутствием, несмотря на низкую ФВлж.
10. Продемонстрировано, что у 1/3 пациентов, которые перенесли антрациклин-содержащую химиотерапию без проявлений кардиотоксичности, в отдаленном периоде отмечается снижение ФВлж до 48 – 53%, без клинически явной ХСН, что требует дальнейшего регулярного мониторингирования систолической функции левого желудочка у этих больных для своевременного назначения кардиотропной терапии и предотвращения развития ХСН.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование, выполненное на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России), включало 2 направления - проведение 5-летнего кардиологического сопровождения пациентов с ХЛЛ, находившихся на постоянной таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы Брутона и этапного обследования больных с раком молочной железы и лимфомами, получавших курсовую антрациклин-содержащую химиотерапию.

Для решения поставленных задач, направленных на оценку влияния на общую выживаемость 217 больных ХЛЛ, активного выявления и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, нами инициировано проспективное 5-летнее наблюдение. Для решения второй задачи разработан и использовался метод активного кардиомониторинга с дистанционным контролем группы пациентов с ХЛЛ. Для решения последующих задач, определяемых кардиотоксичностью таргетной терапии ибрутинибом и имеющимися у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, проводилось динамическое обследование и наблюдение с оценкой результатов инструментального обследования, домашних измерений АД пациентами, а также данных по некардиальной коморбидности. С помощью специальных опросников (G8, GFI, опросника, кардиальной симптоматики), разработанного нами теста «Быстрых шагов» (патент № 2795535 от 04.05.2023) эхокардиографии, холтеровского мониторирования ЭКГ, анализов крови проводилась оценка клинического и кардиального статуса каждого больного на старте исследования и в дальнейшем во время проведения долгосрочной таргетной терапии. Примененная методология позволила нам оценить динамику состояния пациентов, эхокардиографических показателей, исследовать закономерности развития аритмий.

Для решения задач, связанных с возможностью долгосрочного применения ПОАК совместно с таргетной терапией ибрутинибом у больных с ХЛЛ и ФП, проводился длительный дистанционный мониторинг с регистрацией всех возникающих геморрагий и принятием решения о дальнейшей тактике ведения пациента с возникшим кровотечением.

Для решения задач, связанных с антрациклиновой кардиотоксичностью, на различных этапах химиотерапии обследованы 163 онкологических пациента, принимавших доксорубицин в составе курсового лечения. Для оценки особенностей ремоделирования сердца после антрациклин-содержащей химиотерапии, обследована группа тщательно отобранных 16 онкологических больных с тяжелым поражением сердца, возникшим во время химиотерапии или после ее окончания - с фракцией выброса левого желудочка сердца (ФВлж) менее 40%. В рамках сравнительного анализа нами также обследованы 20 больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией для выявления особенностей ремоделирования сердца у больных с аКМП.

Для оценки систолической функции левого желудочка сердца в отдаленном периоде после антрациклин-содержащей химиотерапии у онкологических больных, не имевших признаков кардиотоксичности в период противоопухолевого лечения, на различных этапах обследованы 142 онкологических пациента, показатели которых изучались нами в качестве независимых величин.

Используемые методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Применение внедренного нами активного кардиомониторинга обеспечило наиболее раннюю диагностику и эффективное лечение возникающих и имевшихся сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХЛЛ, находящихся на кардиотоксичной терапии ибрутинибом, что позволило увеличить 5-летнюю общую выживаемость этих пациентов, $p < 0,0001$.
2. Активный кардиомониторинг с дистанционным контролем позволил достигнуть устойчивых целевых значений АД у 90,9% больных с ХЛЛ и АГ, несмотря на индукцию ее ибрутинибом, что увеличило 5-летнюю общую выживаемость этих больных, $p < 0,0001$.
3. Во время таргетной терапии ибрутинибом впервые выявленная ФП регистрировалась у каждого пятого пациента с ХЛЛ, с наибольшей частотой в первые 2,5 года 5-летнего проспективного исследования. Активный кардиомониторинг позволил этим больным продолжать лечение ибрутинибом, обладающим кардиотоксичностью, без изменения дозового режима.
4. Предикторами возникновения ФП у больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, явились КЭБР менее 30 секунд, выявленные при суточном ХМ, $p < 0,0001$. При наличии АГ ($p = 0,012$), узлового зоба ($p = 0,002$) и применении левотироксина ($p = 0,006$) ФП у больных ХЛЛ развивалась значимо чаще.
5. В условиях повышенного риска кровотечений у больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, проведение активного 5-летнего кардимониторинга обеспечило возможность долгосрочного применения ПОАК без развития больших кровотечений и прекращения противоопухолевого лечения, сохраняющего стандартный дозовый режим. Изменение тактики антикоагулянтной терапии с переводом на сниженную дозу апиксабана потребовалось 34,1% больных ХЛЛ с возникшими клинически значимыми небольшими кровотечениями.

6. Поражение сердца у больных с тяжелой антрациклиновой кардиомиопатией с низкой систолической функцией представляет собой особый фенотип, характеризующийся нормальными размерами правых и левых отделов сердца или умеренной дилатации левого желудочка.

7. У 1/3 обследованных нами онкологических больных, перенесших антрациклин-содержащую химиотерапию без проявлений кардиотоксичности, в отдаленном периоде отмечается снижение систолической функции левого желудочка, что требует скрининговой ежегодной ЭхоКГ для своевременного начала кардиопротективной терапии и предотвращения ХСН.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Степень достоверности диссертационного исследования определяется числом больных, длительностью наблюдения и количеством примененных современных методов исследования, соответствующим поставленной цели и задачам.

Для этого в течение 5 лет обследованы в динамике 217 больных ХЛЛ, получающих долгосрочную таргетную терапию ибрутинибом. Этим пациентам проводилось лечение возникающих и имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Также проведено обследование и лечение 163 больных онкологического и онкогематологического профиля, получавших и/или прошедших противоопухолевую терапию антрациклинами.

С целью сопоставления и сравнительного анализа обследовано 158 амбулаторных и 100 стационарных больных, страдающих артериальной гипертензией, а также 20 больных тяжелой дилатационной кардиомиопатией.

Было произведено 874 эхокардиографических исследований, 220 холтеровских мониторингов ЭКГ, 454 суточных мониторингов АД.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (протокол №164 от 17 апреля 2017

г.), все обследованные пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для статистического анализа использованы методы непараметрической статистики, построены кривые общей выживаемости Каплана-Майера, проведен многофакторный регрессионный анализ.

Степень достоверности результатов подтверждена протоколом комиссии по изучению первичного материала диссертации от 30.05.2024 г.

Основные положения и результаты диссертационного исследования были доложены на Российском национальном конгрессе кардиологов в 2017 г. (Санкт-Петербург), в 2019 г. (Екатеринбург), в 2020 г. (Казань), в 2021 г. (Санкт-Петербург), в 2022 г. (Казань), в 2023 г. (Москва), в 2024 г. (Санкт-Петербург), Всероссийской научно-практической конференции «Боткинские чтения», 2017 г. (Санкт-Петербург), на V международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов, 2017 г., (Алматы), VI международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов, 2017 г. (Казань), конференции Евразийской ассоциации терапевтов «Инновации во внутренней медицине», 2023 г. (Москва), Междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиоонкологии», 2018 г. (Уфа), I Международной Научно-практической конференции «Сердце Кавказа», 2018 г. (Владикавказ), научно-практической конференции по кардиоонкологии с международным участием «Кардио 2018», (Москва), на Национальных конгрессах с международным участием «Сердечная недостаточность») в 2017 г. (Москва), 2020 г. (Москва), 2021 г. (Москва), 2023 г. (Москва), VI Международном форуме онкологии и радиотерапии, 2023 год (Москва), Национальных конгрессах терапевтов в 2017 г. (Москва), в 2018 г. (Москва), 2019 г. (Москва), в 2020 г. (Москва), 2023 г. (Москва), XIV международном конгрессе «Кардиостим» 2020 г. (Санкт-Петербург), IV Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2018», 2018 г. (Санкт-Петербург), VI Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2020», 2020 г. (Санкт-Петербург), на Всероссийском конгрессе по геронтологии и гериатрии с международным участием, 2021 г.

(Москва), XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», 2019 г, (Москва), XXVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», 2021 г. (Москва), конференции «Пожилой больной. Нерешенные проблемы диагностики и лечения», 2020 г. (Москва), X Юбилейном международном форуме кардиологов и терапевтов, 2021 г. (Москва), конференции «Онкокардиология», 2021 г. (Москва), VIII международном образовательном форуме «Российские дни сердца», 2021 г. (Санкт-Петербург), Международном форуме кардиологов и терапевтов, 2022 г. (Москва), Конгрессе Приволжского федерального округа с международным участием «Сердечная недостаточность», 2022 г (Пермь), IV Инновационном Петербургском медицинском форуме, 2021 г (Санкт-Петербург), VI Инновационном Петербургском медицинском форуме 2023 г. (Санкт-Петербург), ESC HF Congress 2019 г (Греция, Афины), ESC HF Congress 2020 г (Австрия, Вена/онлайн), ESC EHRA Congress 2020 (Австрия, Вена/онлайн), ESC Congress The Digital Experience 2021 г (онлайн), 15-International Conference on Malignant Lymphoma, 2019 г (Швейцария, Лугано), 16-International Conference on Malignant Lymphoma, 2021 г (Швейцария, Лугано), ЕНА 23-Congress, 2018 г (Швеция, Стокгольм), ЕНА 24-Congress, 2019 г (Нидерланды, Амстердам), ЕНА 25-Congress 2020 г (Германия, Франкфурт/онлайн), ЕНА 26-Virtual-Congress 2021 г (онлайн), ЕНА 27- Congress, 2022 г (Вена, Австрия).

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 56 печатных работ, из них 25 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Автор является ученым секретарем Совета кардиоонкологии при Российском кардиологическом обществе и членом группы экспертов, выпустивших «Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии» (2021),

«Методическое письмо для кардиологов и терапевтов первичного звена здравоохранения по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии» (2023 г), «Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии» (2023 г.). При участии автора написаны Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2018 г.).

Получен патент на изобретение №2795535 «Способ прогнозирования общей выживаемости больных хроническим лимфолейкозом, находящихся на постоянной противоопухолевой терапии ибрутинибом» - дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 04 мая 2023 года.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ

Результаты исследования внедрены в практику кардиологического отделения и ОРИТ в ГБУЗ ГKB № 24 ДЗМ, а также в отделение кардиологии ГБУЗ ГKB им. В.М. Буянова ДЗМ. Они также широко используются в преподавательской работе в семинарах и при чтении лекций на кафедре госпитальной терапии имени академика Г.И.Сторожакова института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автор лично принимала участие на всех этапах работы, в формировании цели и задач исследования, разрабатывала и планировала этапы настоящего исследования. Создание базы данных, разработка алгоритма обследования пациентов, анкетирование, физикальный осмотр, инструментальное обследование, динамическое наблюдение проводились автором. Публикация

основных результатов исследования, научное обоснование, обобщение полученных результатов, написание, оформление диссертации и автореферата проводились лично автором.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 369 страницах машинописного текста, состоит из введения, 8 основных глав, включающих обзор литературы, описание дизайна и методов исследования, результатов собственного исследования, представленного в 5 главах, обсуждения полученных данных. В работе представлены выводы, практические рекомендации, описание перспектив дальнейшей разработки темы, список сокращений, список литературы, приложения. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 77 рисунками.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

1.1 Кардиологические проблемы при противоопухолевом лечении онкологических больных

Сердечно-сосудистые заболевания, возникающие и имеющиеся у онкологических пациентов, становятся все более острой проблемой, несмотря на высокую эффективность используемых режимов противоопухолевой терапии.

Улучшение общей выживаемости онкологических больных является важнейшей целью применяемых в онкологической практике лекарственных средств [371]. В борьбе за продолжительность жизни пациентов со злокачественными новообразованиями применяются как давно известные препараты «золотого стандарта», так и новые противоопухолевые средства, используемые для курсового или долгосрочного, пожизненного лечения. Однако, побочные эффекты противоопухолевых препаратов нередко становятся проблемой их использования и отдаленных токсических эффектов, оказывая отрицательное прогностическое влияние. В последние годы растет понимание роли негативного воздействия применяемых противоопухолевых средств на сердечно-сосудистую систему [115, 116, 181, 201, 232, 275].

Кардиоонкология сформировалась в качестве нового подхода к реализации профилактики, раннего выявления и лечения возникающей кардиотоксичности используемых вариантов противоопухолевой терапии [68, 233, 331, 382]. Кроме того, все больше вопросов вызывает зависимость общей выживаемости онкологических больных от компенсации уже имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы, а не только от эффективности противоопухолевых препаратов и возможной их кардиотоксичности. Необходимость решения проблем, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, возникающими и выявляемыми в период проведения противоопухолевого лечения, а также в различные сроки после его окончания, становится одной из приоритетных задач современной кардиологии.

Несомненно, чрезвычайно важны особенности кардиальных нежелательных явлений, связанные с определенным противоопухолевым лечением, проводимым конкретной группе онкологических пациентов. В настоящее время применяются не только курсовые варианты, но и долгосрочное противоопухолевое лечение, что требует особого участия кардиолога в ведении таких онкологических больных [236].

Создание новых лекарственных средств для лечения онкологических заболеваний направлено на поиск инновационных путей противоопухолевого воздействия и повышения эффективности проводимой терапии с минимизацией побочных эффектов и возможных осложнений. Все более широко в онкологической практике применяются таргетные препараты, показавшие свою высокую эффективность в лечении различных злокачественных заболеваний [42]. Но на сегодняшний день хорошо известно, что таргетная терапия, несмотря на векторность своего воздействия, не стала тем вариантом противоопухолевого лечения, которому удалось освободиться от нежелательных явлений, в том числе от воздействия на сердечно-сосудистую систему [27, 53, 173, 236, 237, 306, 308, 341]. Однако, колоссальные успехи применяемых вариантов таргетной терапии диктуют необходимость поиска решений возникающих кардиологических проблем, с их ранней диагностикой и эффективным лечением [43, 65, 93].

1.2 Новая таргетная терапия ингибитором тирозинкиназы Брутона – новые задачи для кардиологов

Появление каждого нового противоопухолевого препарата, обладающего кардиотоксичностью, ставит новые задачи для кардиологов и требует знаний, касающихся не только кардиотоксичности этих препаратов, но и понимания онкологических аспектов их применения.

Разработка таргетных молекулярных методов противоопухолевого лечения с применением ингибиторов киназы позволила совершить колоссальный прорыв, значительно улучшив прогноз многих онкологических пациентов [42]. Появление в клинической практике ингибитора одной из киназ - тирозинкиназы Брутона

стало революционным в лечении В-клеточных злокачественных новообразований [65, 93, 156, 233, 374]. Являясь ферментом из 659 аминокислот, в основном она участвует в катализе фосфатных групп от АТФ до остатков тирозина, преимущественно экспрессируясь в иммунных клетках, таких как В-клетки и макрофаги [140, 320].

Таргетная терапия, направленная на ингибирование тирозинкиназы Брутона в злокачественных В-клетках, позволяет ограничивать пролиферацию опухоли и прогрессирование заболевания, эффективно подавляя рост В-клеточных новообразований [141]. Кроме того, снижается выживаемость, адгезия и миграция злокачественных клеток в микроокружение, способствующее опухолевому росту [134, 180, 329].

Первым в своем классе необратимым ингибитором тирозинкиназы Брутона стал препарат ибрутиниб, открывший совершенно новую страницу современного лечения больных с ХЛЛ, мантийно-клеточной лимфомой и макроглобулинемией Вальденстрема, а также лимфомой маргинальной зоны [65, 93, 139, 156, 348, 374]. Высокая эффективность таргетной терапии ибрутинибом позволяет постоянно расширять показания к его применению [49, 145, 227, 255, 286, 329].

Более того, ибрутиниб стал интересным кандидатом на лечение коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) благодаря сообщениям о возросшей активности тирозинкиназы Брутона у пациентов в критическом состоянии [140, 303, 336, 347]. Несмотря на появление последующих поколений, на сегодняшний день ибрутиниб остается наиболее широко используемым ингибитором тирозинкиназы Брутона, занимая примерно 97% доли рынка [140, 211, 221, 276, 304, 319]. Представляя собой пероральный препарат, принимаемый один раз в день, ибрутиниб действует путем необратимого и ковалентного связывания с С481 киназного домена тирозинкиназы Брутона [140, 278]. Одной из особенностей этого таргетного средства является необходимость долгосрочного, непрерывного лечения, продолжающегося до прогрессирования заболевания или явлений непереносимости [54, 55, 86, 95, 272, 329, 376].

Появление ибрутиниба было наиболее значимым для пациентов с ХЛЛ. Являясь самым частым лейкозом у взрослых, ХЛЛ составляет около одной трети всех лейкозов и в основном поражает пожилых людей старше 65 лет [38, 67, 174]. В связи с этим в ведении таких больных резко возрастает роль уже имеющихся у них сердечно-сосудистых заболеваний.

Первые клинические исследования были направлены на оценку эффективности таргетной терапии ибрутинибом по сравнению с уже имеющимися вариантами противоопухолевой терапии [49, 96, 104, 223, 249, 271, 289, 343]. Ибрутиниб стал первым ингибитором тирозинкиназы Брутона, улучшающим как безрецидивную, так и общую выживаемость при *de novo* и рецидивирующем/рефрактерном ХЛЛ [98, 221, 272, 279, 376]. Кроме того, по сравнению с применяемой традиционной химиотерапией и химиоиммунотерапией профиль токсичности ибрутиниба выгодно отличался [65, 156, 164, 271, 361]. Полученные результаты, демонстрирующие высокую эффективность этого инновационного препарата, глубоко изменили подход к лечению В-клеточных злокачественных новообразований, особенно ХЛЛ [55, 64, 93, 156, 279, 319, 325].

Исследование RESONATE, явившееся первым ключевым проспективным исследованием 3 фазы наблюдения больных ХЛЛ высокого риска, продемонстрировало, что монотерапия ибрутинибом значительно превосходила по эффективности результаты лечения используемым ранее офатумумабом, независимо от возраста и клинической стадии ХЛЛ [102, 104, 140, 264, 279]. Общая частота ответа составила 91 % при приеме ибрутиниба при медиане наблюдения 65,3 месяца. Чрезвычайно важным результатом было преимущество ибрутиниба у пациентов с высоким риском – имевших делецию 17p, мутацию TP53, делецию 11q и/или немутированный статус IGHV. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 44,1 месяца при приеме ибрутиниба по сравнению с 8,1 месяца при приеме офатумумаба (ОР 0,148; 95 % ДИ 0,113–0,196; $p < 0,001$). Значительное улучшение по всем трем ключевым параметрам эффективности - общей выживаемости, безрецидивной выживаемости и общей частоте ответа стало революционным в лечении больных ХЛЛ [140, 264, 279].

В другом исследовании 3 фазы RESONATE-2, также считающемся базовым, ибрутиниб по сравнению с хлорамбуцилом значительно улучшал общую выживаемость (ОР 0,16; 95% ДИ 0,05–0,56; $p = 0,001$) при долгосрочном наблюдении пожилых пациентов, ранее не получавших лечения [70, 79, 96]. Показана устойчивая эффективность применения ибрутиниба у больных с высоким прогностическим риском, что стало важнейшим достижением [91, 140, 270, 271].

Кроме того, в плацебо-контролируемом исследовании III фазы HELIOS комбинация ибрутиниба, бендамустина и ритуксимаба была более эффективной у ранее лечившихся больных, чем бендамустин и ритуксимаб, со значительно лучшими показателями общего ответа, безрецидивной и общей выживаемости [114, 329].

1.3 Проблема кардиотоксичности таргетной терапии ибрутинибом по данным клинических исследований

Значимость инновационной молекулы ибрутиниба в клинической практике не вызывала никаких сомнений, однако, его блистательное появление не было безоблачным с позиции нежелательных явлений.

Наиболее распространенный профиль токсичности ибрутиниба, опосредован как целевыми, так и нецелевыми эффектами множественных тирозинкиназ [121, 140, 247, 315]. Отмечается, что именно непереносимость этого противоопухолевого препарата, а не прогрессирование заболевания является наиболее распространенной причиной прекращения лечения [47, 143, 191, 238].

Как и многие противоопухолевые препараты, ибрутиниб имел задокументированный профиль побочных эффектов, включая кровотечения, инфекции, цитопению, синдром лизиса опухоли, а также аритмии и АГ [50, 63, 138, 152, 167, 172, 220, 250, 302, 318, 340, 342, 345, 352].

Оценка безопасности являлась одной из задач проводимых клинических исследований. Для классификации побочных эффектов при использовании

противоопухолевых препаратов используется хорошо известная градация степеней тяжести нежелательных явлений от 1 до 5, опубликованная в «Общих терминологических критериях нежелательных явлений» - СТСАЕ (Приложение, таблица 1) [329]. Однако, роль этой классификации фактически сводится к выявлению тех нежелательных явлений, которые могут представлять собой угрозу продолжению противоопухолевой терапии и непосредственный риск осложнений в момент лечения, что, несомненно, отражается на трактовках результатов оценки безопасности.

В связи сстораживающей кардиотоксичностью ибрутиниба, по результатам первых клинических исследований была представлена оценка сердечно-сосудистых нежелательных явлений. Отмечалось, что ФП является наиболее частой причиной прекращения этого варианта таргетной терапии [140, 222, 246, 338].

В сравнительном исследовании RESONATE, включавшем 195 пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ХЛЛ, рандомизированных для приема ибрутиниба и офатумумаба, новые случаи ФП всех степеней тяжести СТСАЕ чаще возникали в группе ибрутиниба – 6% против 1% и 3 степени тяжести 3% против 0%. Результаты получены при медиане периода наблюдения в группе ибрутиниба 65,3 месяцев (диапазон: 0,3–71,6) и медиане продолжительности терапии ибрутинибом 41 месяц (диапазон: 0,2–71,1) [72, 86, 102, 136, 140, 279].

Позднее расширенное до 8 лет исследование RESONATE показало, что ФП любой степени СТСАЕ развилась у 12% пациентов, с выявлением новых случаев ФП на протяжении всего периода наблюдения [102, 124, 140, 381].

Аналогичные данные получены в исследовании RESONATE-2: при среднем периоде наблюдения в 60 месяцев у пациентов в возрасте ≥ 65 лет ФП всех степеней тяжести СТСАЕ возникала у 16% больных [140].

В объединенном анализе четырех рандомизированных контролируемых исследований (RESONATE, RESONATE 2, HELIOS и RAY) также проведена оценка частоты возникновения ФП при лечении ибрутинибом. Общая частота ФП в группе, получавшей ибрутиниб, составила 6,5% через 16,6 месяцев лечения и

10,4% при оценке через 36 месяцев соответственно. Однако, авторы, занимавшиеся оценкой результатов проведенных работ, подчеркивают, что практически ни одно исследование с ибрутинибом не требовало систематического скрининга на ФП [279, 337]. Учитывая тот факт, что ФП у многих больных протекает пароксизмально, частота ее выявления прямо пропорциональна интенсивности мониторинга [279].

Большинство проведенных клинических исследований имели ограничения в оценке числа случаев ФП, поскольку они не предназначались для оценки этих исходов. В представленных работах не было конкретных методов диагностики ФП, ее выявление и лечение оставалось на усмотрение исследователя [279].

Кроме того, известно, что именно эффективность является основной конечной точкой рандомизированных исследований противоопухолевых препаратов и во многих случаях из них исключаются пациенты с более высоким риском возникновения ФП, с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями, установленными нарушениями сердечной деятельности или предшествующей ФП [79]. Однако, ибрутиниб рассматривается в качестве противоопухолевой терапии для больных с отягощенной коморбидностью и пожилых пациентов [308].

1.4 Данные о токсическом воздействии ибрутиниба на сердце в реальной клинической практике

В реальной клинической практике колоссальный успех применения таргетной терапии ибрутинибом омрачился сообщениями о гораздо большем, чем в клинических исследованиях, числе пациентов с нежелательными сердечно-сосудистыми явлениями, представляющими угрозу эффективности - как в связи с высоким процентом отмены ибрутиниба, так и в связи с новыми рисками сердечно-сосудистых заболеваний. Предполагалось, что причиной этому является кардиотоксичность, хотя исходно она не считалась значимой и ей уделялось не так много внимания [47, 75, 99, 172, 218, 247, 308, 334] .

Вскоре после выхода ибрутиниба за рамки клинических исследований и более активного его использования в реальной практике стали появляться сообщения о развитии у пациентов различных побочных кардиальных эффектов [48, 315, 370]. Представлены данные о развитии желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и внезапной смерти - в среднем через 65 дней от начала этого варианта таргетной терапии [220]. Было обнаружено, что частота желудочковых аритмий значительно выше у пациентов, получавших терапию ибрутинибом [154, 220], даже с учетом исходных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [322]. По данным различных работ использование ибрутиниба ассоциировалось с рецидивирующей полиморфной желудочковой тахикардией и внезапной смертью [140, 308, 345].

Большую настороженность стали вызывать данные о том, что наиболее частыми причинами смерти у пациентов, принимавших ибрутиниб, были необъяснимая смерть или смерть без свидетелей, указываемые на первом месте [308, 371].

В опубликованных клинических исследованиях по применению ибрутиниба с включением около 1000 участников, выявлено 10 случаев внезапной смерти или остановки сердца. Средне-взвешенное значение внезапной сердечной смерти составило 788 событий на 100 000 человеко-лет. Для сравнения, частота внезапной сердечной смерти у 65-летних людей находится в диапазоне от 200 до 400 событий на 100 000 человеко-лет [220]. Совокупное количество остановок сердца и внезапных смертей в исследовании HELIOS составило 7 в группе, принимавшей ибрутиниб, и 0 в группе, принимавшей плацебо. Если предположить, что эти события произошли у отдельных пациентов, это соответствует 1991 событию на 100 000 человеко-лет против 0 событий на 100 000 человеко-лет соответственно [220].

Также сообщалось о желудочковых тахикардиях и внезапной смерти во время лечения ингибиторами тирозинкиназы Брутона второго поколения, что указывает на классовый эффект этой группы противоопухолевых препаратов [79, 120].

Риск желудочковых тахикардий и внезапной смерти не зависел от удлинения интервала QT при использовании ибрутиниба [163, 220, 307]. Кроме того, последовательное введение разовых доз терапевтических и сверхтерапевтических концентраций ибрутиниба показало, что ибрутиниб укорачивает интервал QTc и удлиняет интервал PR, что согласуется с результатами фазы 1b/2 исследования 1102 [98, 132, 140]. В исследовании Fradley M.G. и соавторов, ретроспективно проанализировавших 137 пациентов, обнаружено, что частота возникновения коротких интервалов QT после воздействия ибрутиниба имела тенденцию к увеличению [163]. По результатам других исследований не выявлено влияния ибрутиниба на продолжительность интервала QTc [220].

Высказывались опасения, что высокая эффективность ибрутиниба может быть нивелирована смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, особенно с учетом необходимости долгосрочной терапии. Несмотря на более чем десятилетние исследования, биологические механизмы, лежащие в основе кардиотоксичности ибрутиниба, остаются неясными [140]. Несмотря на то, что ибрутиниб показал свою высочайшую эффективность в лечении В-клеточных злокачественных новообразований, рост случаев кардиотоксичности стал проблемой его использования.

Так, в крупнейшем анализе реальных случаев сердечно-сосудистых побочных реакций и смертей, связанных с ибрутинибом, исследователи изучили глобальную базу данных фармаконадзора Всемирной организации здравоохранения, содержащую более 16 миллионов отчетов о безопасности отдельных случаев из более чем 130 стран (WHO Vigibase) и выявили более 13 500 доступных случаев применения ибрутиниба. Продемонстрированы данные о высокой частоте наджелудочковых аритмий, особенно фибрилляцией предсердий, желудочковых аритмий, а также о нарушениях проводимости и сердечной недостаточности, которые не распознавались ранее. Кроме того, выявлена высокая частота ишемических событий головного мозга, как предполагалось за счет кардиоэмболии. Отмечалось, что у пациентов, получающих ибрутиниб,

могут развиваться тяжелые, а иногда и фатальные сердечно-сосудистые события [308].

Анализ базы данных ВОЗ также показал, что множественные сердечно-сосудистые побочные эффекты ибрутиниба связаны с высокой смертностью: при нарушениях проводимости у 18%, суправентрикулярных нарушениях ритма – 10%, желудочковых аритмиях - 10,6%, нарушениях со стороны центральной нервной системы – 19% и 21% смертей при явлениях сердечной недостаточности [279]. Стали подниматься вопросы необходимости тщательной кардиологической оценки пациентов, принимающих ибрутиниб [308]. Первоначальное внимание было сосредоточено на пяти важнейших побочных эффектах - ФП, кровотечениях, сердечной недостаточности, АГ и желудочковой тахикардии. По мере того как публиковалось все больше и больше данных, становилось понятно, что АГ, ФП и кровотечения, связанные с применением антитромботической терапии встречаются чаще, чем сердечная недостаточность или желудочковая тахикардия [279].

Использование ибрутиниба в реальной клинической практике стало сопровождаться многочисленными сообщениями о высокой частоте ФП [85, 136, 225]. Уже на раннем этапе применения ибрутиниба отмечалось 9-10-кратное увеличение частоты возникновения ФП, ставшей важнейшей проблемой в ведении этих больных [92, 308, 335, 375]. Использование ибрутиниба неоднократно и четко связывалось с ФП, приводящей к инсульту и сердечной недостаточности [381]. Несмотря на развитие разнообразных нарушений ритма у этих больных, ФП явилась наиболее распространенной аритмией, связанной с приемом ибрутиниба [140, 207, 225].

В отчетах фармаконадзора, представленного FDA, была проанализирована проблема ФП у пациентов, получающих противораковые препараты. Принимая во внимание ФП как процент от всех зарегистрированных нежелательных явлений к препарату, ибрутиниб составлял самый высокий процент (5,3%), за ним следовали венетоклакс (1,6%), бортезомиб (1,6%), карфилзомиб (1,5%) и нилотиниб (1,4%) [79]. В многочисленных исследованиях было показано, что частота

возникновения ФП существенно выше среди пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями, получающих ибрутиниб, чем в общей популяции [225, 232, 329, 337, 338].

В метаанализе 8 объединенных рандомизированных контролируемых исследований было показано, что использование ибрутиниба ассоциировалось со значительным увеличением риска ФП с ОР 4,69 (95% ДИ 2,17–7,64) [107]. В другом систематическом обзоре и метаанализе был выявлен совокупный относительный риск развития ФП 3,5 (95% ДИ, 1,8–6,9; $p < 0,0001$) у пациентов, получавших ибрутиниб, по сравнению с альтернативными методами лечения [225, 318]. Авторы указывали, что этот риск, по-видимому, сохраняется до тех пор, пока пациенты принимают препарат [153, 318].

С течением времени появлялась настораживающая информация о значительно большем числе больных с ФП при лечении ибрутинибом, по сравнению с данными первых клинических исследований. У пациентов, направленных в кардиоонкологические клиники для наблюдения, частота ФП во время терапии ибрутинибом достигала 40% [154, 173, 220].

Безусловно, сложности диагностики ФП во многом определяются ее бессимптомным течением, а выявляемость определяется частотой скрининговых методов диагностики [159, 161, 195, 202, 322, 367].

Fazal M. и соавторы представили результаты ретроспективного исследования, направленного на оценку выявления ФП с помощью холтеровского мониторирования (ХМ) во время терапии ибрутинибом. По данным электронных медицинских карт из 755 больных, получавших ибрутиниб в Стэнфордской больнице в период с 2014 по 2019 год, у 72 пациентов имелись данные ХМ, включенные в анализ. Показаниями для ХМ были сердцебиение (23%), обмороки (6%), предсердные аритмии (50%), отклонения от нормы ЭКГ (14%). Пациенты, включенные в анализ, имели средний возраст $76,9 \pm 9,9$ года, с диагнозом АГ – 68%, с предшествующим кардиохирургическим вмешательством – 10%. Наиболее часто выявляемыми при ХМ аритмиями были ФП у 44,4% больных ($n = 32$) и суправентрикулярная тахикардия также у 44,4% пациентов ($n = 32$), у 22,2%

больных были зарегистрированы как ФП, так и суправентрикулярная тахикардия [154].

Исследователи отмечают, что высокий процент аритмий определялся, вероятно, тем, что анализировались результаты ХМ пациентов, имеющих симптоматику сердцебиений или обмороков, а также нарушения ритма, зарегистрированные на ЭКГ. Кроме того, когорта состояла из пожилых пациентов со средним возрастом 77 лет и больных с сердечно-сосудистыми факторами риска. Учитывая ограниченный размер когорты, проводился только описательный и одномерный статистический анализ. Несмотря на то, что авторы подчеркивают высокую частоту возникновения ФП, находящихся на терапии ибрутинибом, исследование, в силу своего дизайна, отвечает на совсем другой вопрос - частоты выявления ФП у больных старшей возрастной группы, имеющих симптоматику сердцебиений и синкопальных состояний во время терапии ибрутинибом. Авторы показали, что ФП была выявлена у половины симптомных пациентов [154]. Неоднократно указывалось, что мониторинг сердечного ритма перед назначением ибрутиниба и скрининг бессимптомной ФП следует рассматривать как настойчивую рекомендацию [51, 59, 147].

Считалось важным определиться с периодом необходимого выявления ФП в силу долгосрочного использования ибрутиба. Именно поэтому во многих работах большое внимание уделялось срокам возникновения новых случаев ФП [67, 81, 85, 137, 154, 207, 223, 233, 329, 337].

Согласно анализам безопасности рандомизированных клинических исследований, ФП во время терапии ибрутинибом, чаще возникала в первые 3 месяца, но также отмечалось и позднее начало через 18 месяцев противоопухолевого лечения [69, 140]. В исследовании Thompson P. A. и соавторов среднее время до появления ФП составило 3,8 месяца с момента начала приема ибрутиниба, но 76% случаев выявлены в течение последующего года терапии [337].

Наибольшее число авторов указывают на то, что самая высокая частота ФП отмечалась в течение первых 6 месяцев лечения ибрутинибом, с дальнейшим

уменьшением частоты [67, 85, 223, 329]. Но в других работах получены данные о том, что число случаев ФП со временем становится больше [233, 337]. Показано, что кумулятивная заболеваемость ФП у пациентов с ХЛЛ увеличивается с 5,9% через 6 месяцев терапии ибрутинибом до 16% через 28 месяцев противоопухолевого лечения [153, 220, 232, 337, 363, 366]. В другом исследовании при наблюдении пациентов, получивших ибрутиниб до 60 месяцев, частота ФП в течение первых 18 месяцев составляла 3 – 7%, увеличиваясь в дальнейшем до 9 – 16% [140]. Однако, по результатам некоторых работ не обнаружена значимой корреляции между развитием ФП и продолжительностью терапии ибрутинибом [154].

Сложности выявления бессимптомной ФП определили вариабельность данных в различных исследованиях. Кроме того, дальнейшая стратегия ведения таких больных не стандартизована и вызывает множество вопросов. Сформировавшиеся в последние годы общества кардиоонкологов подчеркивают важность междисциплинарной работы в ведении онкологических больных, получающих противоопухолевую терапию. Создание кардиоонкологических центров во всем мире явилось необходимостью для успешного взаимодействия онкологов и кардиологов. В свете этого интересны результаты проспективного исследования двух кардиоонкологических центров университетских больниц с наблюдением 53 больных, получавших ибрутиниб по поводу В-клеточных злокачественных новообразований с 2015 по 2018 г. Скрининг этих больных включал пальпацию пульса на приеме у гематолога и электрокардиографию каждые 3 месяца с обязательным направлением к кардиологу, в том числе до начала противоопухолевого лечения. Через 12 месяцев терапии ибрутинибом частота новых случаев ФП составила 23% – почти у каждого четвертого пациента. При этом через 2 года выявляемость ФП составила 38%, а риск был в 15 раз выше, чем риск ФП как в общей популяции, так и у пациентов с ХЛЛ, не принимавших ибрутиниб, $p < 0,0001$ [67].

Высокий процент случаев ФП во время терапии ибрутинибом в этом исследовании был связан с тем, что учитывались не только пациенты с впервые

выявленной ФП, но и очередные пароксизмы у больных с уже существовавшей ФП. Кумулятивная заболеваемость ФП через 6, 12 и 24 месяца составила 21% (95% ДИ от 7 до 31), 23% (95% ДИ от 9 до 35) и 38% (95% ДИ от 19 до 53) соответственно. Авторы подчеркивали, что распространенность ФП была значительно больше, чем в сопоставимой по возрасту и полу общей популяции в целом ($SIR=14,9$; 95% ДИ от 7,4 до 26,7), $p < 0,0001$ [310]. Кроме того, у пациентов, получавших ибрутиниб по поводу ХЛЛ, частота ФП была значительно выше, чем у пациентов с ХЛЛ, находившихся на другой противоопухолевой терапии ($SIR=15,0$; 95% ДИ от 6,1 до 31,3), $p < 0,0001$ [67].

Авторами продемонстрирована необходимость регулярного наблюдения и скринингового кардиологического обследования больных, получающих ибрутиниб, поскольку большинство случаев ФП выявлены у бессимптомных пациентов. На момент постановки диагноза ФП у 64% больных не было никаких симптомов. Baptiste F. и соавторы подчеркивают, что пациенты, находящиеся на терапии ибрутинибом, могут подвергаться повышенному риску кардиоэмболии в случаях невыявленной/нелеченной ФП. Важность кардиологического наблюдения демонстрируют данные о том, что в 79% случаев ФП была диагностирована на консультации кардиоонколога [67].

1.5 Фибрилляция предсердий – непосредственная причина отмены и угроза эффективности таргетной терапии ибрутинибом

Согласно доступным отчетам, частота прекращения приема ибрутиниба достигает 56%, при этом ФП является наиболее распространенной причиной отмены этого варианта таргетной терапии [63, 136, 154, 171, 189, 209, 247, 249, 317, 329]. В работе, представленной Thompson P. A. и соавторами, из-за ФП окончательно прекратили прием ибрутиниба 46% пациентов [337].

При этом исследователи обращали внимание на низкую частоту направления пациентов к кардиологам по поводу нарушений ритма [154, 162] несмотря на то, что выживаемость больных ХЛЛ коррелирует с прекращением приема

ибрутиниба из-за непереносимости и токсичности [190]. Подтверждена высокая скорость прогрессирования заболевания у пациентов, которые прекратили прием ибрутиниба [191, 238, 239, 337].

До сих пор не решен вопрос о необходимости отмены ибрутиниба в момент возникновения пароксизма ФП. Однако, данные международного исследования показали, что пациенты с ХЛЛ, у которых прием ибрутиниба был прерван в момент возникновения ФП, имели значительно худшую выживаемость без прогрессирования по сравнению с теми, у кого было снижение дозы ибрутиниба без перерыва, или теми, кто продолжал принимать полную дозу ибрутиниба [79, 317, 337]. В других работах также показано, что отмена или перерывы при проведении этого варианта таргетной терапии оказывают крайне неблагоприятное влияние на исходы пациентов [69, 85, 171, 191, 233]. По этой причине настоятельно рекомендуется избегать не только полного, но и периодического прекращения терапии ибрутинибом у гемодинамически стабильных пациентов [232, 317].

Рассматривалась также тактика уменьшения дозы ибрутиниба для снижения частоты пароксизмов ФП. Однако, было показано, что они сохранялись у 61,5% пациентов, несмотря на снижение дозы ибрутиниба, по сравнению с 61,9% больных, продолжавших принимать его полную дозу. Таким образом, по результатам проведенных исследований, не получены данные о положительном эффекте снижения дозы ибрутинба у больных с ФП [337].

1.5.1 Механизмы индукции ФП ибрутинибом

Предпринимаются попытки изучения механизмов индукции ФП при использовании ибрутиниба. Было показано, что в культивируемых кардиомиоцитах ибрутиниб запускает аномальные потенциалы действия - как ранние, так и отсроченные после деполяризации, увеличивает поздний натриевый ток, что в конечном итоге приводит к усилению автоматизма [120, 220]. Киназа, ответственная за эти изменения, неизвестна и может быть не тирозинкиназой

Брутона [220, 252]. Ибрутиниб ингибирует 19 киназ, в том числе тирозинкиназы, экспрессируемые в миоцитах человека [63, 252, 291].

Указывается, что в развитие ФП вовлечено взаимодействие между ибрутинибом и фосфоинозитид-3-киназой (PI3K), являющейся важным регулятором сердечной деятельности в условиях стресса [136, 252, 279, 291, 329, 337, 365]. Хотя роль этого механизма в патогенезе ФП изучена недостаточно, в эксперименте было показано, что лечение ибрутинибом связано с ингибированием сигнального пути PI3K, который регулируется тирозинкиназой Брутона [120, 252]. Было обнаружено, что мышцы со сниженной активностью PI3K в кардиомиоцитах были подвержены ФП. При изучении образцов сердца человека показано, что у больных с ФП активность PI3K была снижена по сравнению с пациентами без ФП [136, 252, 291]. При длительном воздействии препарата ингибирование PI3K может привести к ФП также за счет активации поздних натриевых каналов [329, 378].

Альтернативно, в качестве потенциальных механизмов рассматриваются нарушения обмена кальция в предсердиях, а также снижение активности тирозинкиназных путей, отличных от PI3K [140, 194, 329, 366]. В соответствии с различными теориями, развитие ФП при использовании таргетной терапии ибрутинибом может быть нецелевым эффектом препарата [232, 338].

В недавнем исследовании использовался хемопротеомный анализ для оценки специфических киназ, ингибируемых ибрутинибом. Серийные исследования ингибиторов *in vivo*, установили С-концевую киназу как ведущую аритмогенную мишень, индуцированную ибрутинибом [63, 140, 194, 375]. Авторы указывают, что нецелевое ингибирование С-концевой киназы, нерецепторной тирозинкиназы, может быть связано с повышенной аритмогенностью, наблюдаемой при терапии ибрутинибом [52, 82, 154, 375]. Ряд авторов сообщает, что С-концевая киназа экспрессируется в ткани сердца с повышенной концентрацией в предсердиях [63, 252, 291, 349], хотя по данным других исследований, она обнаруживается как в предсердных, так и в желудочковых миоцитах на одинаковом уровне в отдельных клетках [154, 375].

Проведенные исследования также показали, что повышенная активность инфламماسомы NLRP3 играет критическую роль в патогенезе ФП. Вопрос о том, вызывает ли передача сигналов от С-концевой киназы активацию инфламماسомы в предсердиях, требует дальнейшего изучения [66].

Экспериментальная модель ФП при использовании ибрутиниба характеризовалась увеличением предсердных рефрактерных периодов, дилатацией предсердий и сохраненной фракцией выброса левого желудочка [66]. Обнаружено, что ФП, вызванная ибрутинибом, в мышинной модели сопровождается нарушением переноса кальция в миоцитах предсердий, отложением коллагена, воспалительной инфильтрацией в кардиомиоцитах, развитием фиброза с увеличением левого предсердия [140, 179].

Последние исследования раскрыли роль макрофагов в функционировании сердца. Было обнаружено, что макрофаги в неизменном миокарде присоединяются электрически к кардиомиоцитам через щелевые контакты, содержащие коннексин-43, и облегчают их электрическую активность [140, 184]. Кроме того, макрофаги принимают участие в элиминации митохондрий из ткани миокарда и сохранении метаболического гомеостаза [268]. Поскольку тирозинкиназа Брутона преимущественно экспрессируется в иммунных клетках, включая макрофаги, предполагается, что макрофаги могут активно участвовать в аритмиях, вызванных ибрутинибом [140].

Таким образом, множество молекулярных механизмов могут быть вовлечены в индукцию ФП у больных, принимающих ибрутиниб, но до настоящего времени они остаются неясными [220]. Многочисленные исследования по оценке различных киназ были проведены с целью выяснения механизма ФП, вызванной ибрутинибом, но они не смогли точно подтвердить мишень [66]. Вероятно, ФП развивается как в результате целевых, так и нецелевых эффектов ибрутиниба, которые сочетаются с имеющимися у пациента сердечно-сосудистыми заболеваниями и предрасполагающими факторами риска [79, 279].

Кроме того, результаты проведенных исследований продемонстрировали, что ингибиторы тирозинкиназы Брутона второго поколения также индуцируют ФП у

пациентов с ХЛЛ, что указывает на классовый аритмогенный эффект этой группы противоопухолевых препаратов [79, 332].

Несмотря на все усилия, направленные на изучение механизмов индукции ФП ибрутинибом, исследователи подчеркивают, что возникновение ФП зависит от многих факторов, включая имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания, которые необходимо надлежащим образом контролировать [80].

1.5.2 Риск возникновения ФП у больных с ХЛЛ

Помимо кардиотоксического воздействия ибрутиниба, нельзя не учитывать влияние других факторов, увеличивающих риск возникновения ФП у больных ХЛЛ. В проведенных исследованиях показано, онкологические пациенты имеют скорректированный риск ФП на 20% выше, независимо от лечения онкологического заболевания [79, 151, 277]. Впервые установленная ФП у онкологических больных определяет более высокий риск тромбоэмболических событий и сердечной недостаточности, что требует своевременной диагностики и соответствующего лечения [79, 294, 356].

Согласно данным долгосрочного эпидемиологического исследования, любое онкологическое заболевание может быть связано с повышенной частотой ФП по сравнению с общей популяцией, но некоторые злокачественные новообразования связаны со значительно более высоким риском [79, 192]. Среди онкогематологических заболеваний, риск ФП оказался особенно высоким у пациентов, страдающих ХЛЛ [245, 317]. Развитие ФП определяется у этих больных не только эффектами противоопухолевого лечения, но и влиянием других факторов [67]. Активность и стадия онкологического заболевания, некоррегированная АГ, метаболические изменения, сопутствующие инфекции, хирургические или диагностические вмешательства также оказывают значительное влияние на возникновение ФП [79, 308].

Кроме того, по данным клинических и эпидемиологических исследований, средний возраст пациентов, получавших ибрутиниб, составляет примерно 70 лет

[67, 92, 102, 317, 337, 366]. В общей популяции риск ФП относительно высок в этой возрастной группе и зависит от других состояний, таких как АГ, которая часто присутствует у пациентов с ХЛЛ [67]. Исследователи подчеркивают, что следует контролировать и адекватно лечить триггеры аритмии, такие как заболевания щитовидной железы, АГ, инфекция, апноэ во сне и электролитный дисбаланс [329].

1.5.3 Влияние имеющихся ССЗ у больных ХЛЛ на развитие ФП при проведении таргетной терапии ибрутинибом

Мало внимания уделяется уже имеющимся сердечно-сосудистым заболеваниям у больных ХЛЛ и их роли в развитии новых случаев ФП во время противоопухолевой терапии ибрутинибом [63].

Avalon J. С. и соавторами представлены результаты исследования в котором анализировалась связь ССЗ, имеющихся до начала лечения ибрутинибом, с риском развития новых случаев ФП по сравнению с пациентами без ССЗ в анамнезе. Ретроспективно были проанализированы данные медицинских карт 189 пациентов в возрасте 74 (64 - 81) лет, с различными гематологическими злокачественными новообразованиями, чаще всего ХЛЛ, получавших ибрутиниб с ноября 2012 г. по сентябрь 2020 г. Возникновение ФП считалось первичной конечной точкой, смертность от всех причин – вторичным исходом. При периоде наблюдения 1,2 года, частота новых случаев ФП была в 2,9 раза выше в группе больных с ССЗ по сравнению с пациентами без ССЗ (95% ДИ 1,19–7,25; $p = 0,02$) [63, 166, 357]. Кроме того, пациенты с ССЗ также продемонстрировали повышенную скорректированную смертность от всех причин (39% против 23%, $p = 0,01$) и снижение вероятности выживания (43% против 54%, $p = 0,04$) по сравнению с пациентами без ССЗ в течение периода наблюдения [63].

Таким образом, имевшиеся ранее сердечно-сосудистые заболевания у больных с гематологическими злокачественными новообразованиями, получавших лечение ибрутинибом, были связаны со значительно более высокими

показателями ФП и смертности от всех причин. Было бы чрезвычайно важно также оценить наличие компенсации имевшихся сердечно-сосудистых заболеваний и роль каждого из них у этих больных, однако такие данные авторами не представлены.

Avalon J. C. и соавторы указывают на необходимость дополнительных исследований, для создания клинических рекомендаций по лечению ФП у пациентов, получающих ибрутиниб, с тщательным учетом риска инсульта и других осложнений. Авторы настоятельно рекомендуют гематологам/онкологам работать вместе с кардиоонкологами в междисциплинарных условиях для эффективного ведения пациентов, получающих терапию ибрутинибом. Исследователи подчеркивают, что кардиоонкологи играют жизненно важную роль в профилактике и лечении кардиотоксичности у онкологических больных, обеспечивая раннее выявление заболеваний сердца благодаря своевременному обследованию, использованию контрольных тестов и специализированному лечению [63].

Parikh P. и соавторы подчеркивают, что все онкологические больные, которым рассматривается возможность назначения терапии ибрутинибом, должны быть обследованы на наличие ранее существовавших сердечно-сосудистых заболеваний или факторов риска [279]. Пациенты с АГ и пороками клапанов сердца были идентифицированы как имеющие наибольший риск развития ФП во время терапии ибрутинибом [317, 329].

Кроме того, было показано, что увеличение размеров левого предсердия может предрасполагать к развитию ФП у больных, получающих ибрутиниб [136, 246, 297, 316]. В исследовании Baptiste F и соавторов индекс объема левого предсердия ≥ 40 мл/м² идентифицировал пациентов, имеющих высокий риск развития ФП на терапии ибрутинибом. При этом индекс объема левого предсердия был независимым предиктором этого события [67], что характерно и для общей популяции [12].

Важный клинический фактор риска ФП, которому практически не уделяется внимание – АГ, которая может быть вариантом кардиотоксичности ибрутиниба

(ОР 2,82; 95% ДИ 1,52-5,23), а также уже имеется у пациентов, получающих этот вариант таргетной терапии [107]. По данным различных работ, оценивающих возникновение ФП у пациентов, получавших ибрутиниб, взаимосвязь с АГ хорошо установлена, также как в популяции [41, 310]. Указывается на важность своевременного выявления и лечения АГ для минимизации развития ФП и предотвращения сосудистых катастроф у этих больных [107].

Было показано, что ибрутиниб увеличивает частоту ФП независимо от других причин, однако, АГ является хорошо известным фактором риска развития ФП, независимо от терапии ибрутинибом [63, 78, 138]. У большой группы пациентов с ХЛЛ исследователи клиники Мэйо также обозначили АГ как фактор риска развития ФП [317, 337]. Эта проблема касается не только недиагностированной АГ и пациентов с ХЛЛ и АГ, не получающих антигипертензивную терапию. Пациенты с неоптимальным контролем АД также подвержены наибольшему риску развития ФП при приеме ибрутиниба [85, 233, 366].

Подчеркивается, что рутинный мониторинг АД должен быть частью регулярных показателей наблюдения за пациентами, получающими терапию ибрутинибом, особенно при диагностированной АГ [63, 107, 198]. Однако, с учетом индукции АГ ибрутинибом и ее бессимптомного течения у многих пациентов, регулярный контроль АД, безусловно, необходим всем больным, получающим этот вариант таргетной терапии.

1.6 Профилактика кардиоэмболии у больных с ХЛЛ и ФП

В настоящее время очень мало данных, которые позволили бы определить вариант оптимальной профилактики кардиоэмболии у больных с ХЛЛ и ФП, поскольку крупные исследования в общей популяции исключали пациентов со злокачественными новообразованиями, тромбоцитопенией и другими факторами риска кровоточивости [337].

У многих онкологических пациентов довольно высокий риск тромбозов, однако создать универсальную шкалу для оценки этого риска крайне сложно. При активном онкологическом заболевании значительно увеличивается риск

тромбообразования, связанный с выбросом прокоагулянтов и воспалительных цитокинов [24, 37, 284]. Исследователями указывается, что особенно высок риск тромбоза у онкогематологических больных [157].

Недавние исследования показали, что за 2 года совокупная частота тромбоэмболий у пациентов с недавно выявленной злокачественной опухолью и ФП по сравнению с пациентами с ФП без онкологического заболевания была выше при всех значениях CHA₂DS₂-VASc. Авторы считают, что показатель CHA₂DS₂-VASc следует использовать с осторожностью у пациентов с недавно диагностированным онкологическим заболеванием и ФП [128].

В 2022 г. появилось исследование, в котором объективизирована необходимость создание новой шкалы риска инсульта и эмболий при ФП с учетом онкологического заболевания [89]. Однако, в 2019 году было опубликовано позиционное письмо экспертов с рекомендациями в настоящее время использовать для оценки риска кардиоэмболического инсульта у онкологических пациентов с ФП шкалу CHAD₂S₂-VASc, для оценки риска кровотечений – шкалу HAS-BLED [232].

Оценка безопасности антикоагулянтной терапии у онкологических пациентов довольно сложна, поскольку это очень разнородная группа – пациенты с разной активностью опухоли, различной локализацией онкологического процесса и течением заболевания, а также совершенно разным противоопухолевым лечением. Основные опасения применения антикоагулянтов у этой категории больных связаны со сложно управляемой коагуляцией и риском фатальных кровотечений [262].

У больных с ХЛЛ и ФП необходимость профилактики кардиоэмболии и оценки риска кровотечений связана с целым рядом вопросов, поскольку используемые в популяции шкалы не учитывают особенности течения ХЛЛ и применяемого противоопухолевого лечения, увеличивающих риск геморрагических осложнений [213]. Тем не менее, ввиду отсутствия специализированных прогностических критериев тромбозэмболии и кровотечения

у больных с ХЛЛ и ФП применяются шкалы, разработанные для общей популяции [232, 233, 382].

Подавляющее большинство пациентов с ХЛЛ, у которых развивается ФП, являются кандидатами на назначение антикоагулянтной терапии. По данным исследований 71 - 80% пациентов с ХЛЛ и ФП имели показания к профилактике кардиоэмболии [67, 337].

Проведенные исследования не были направлены на оценку риска кардиоэмболии у пациентов с ХЛЛ и ФП, получающих ибрутиниб, настолько доминировали вопросы риска кровотечений у этих больных, однако, отмечается более высокий риск ишемического инсульта из-за возраста постановки диагноза и множественных сопутствующих заболеваний [85].

Кроме того, риск кардиоэмболического инсульта у больных ХЛЛ, получающих ибрутиниб, усугубляется несвоевременной диагностикой ФП и отсутствием профилактики кардиоэмболии. В исследовании, представленном Thompson P. A. и соавторами инсульт развился у 1,8% больных с ФП. Авторы подчеркивают, что тромбопрофилактика не проводилась, т.к. ФП не была диагностирована [337].

Однако, наибольшая озабоченность сохраняется по поводу возможных кровотечений, повышенный риск которых определяется имеющимися особенностями течения ХЛЛ, влиянием ибрутиниба, а также необходимостью долгосрочного применения антикоагулянтов в этих достаточно сложных условиях. Отмечается, что ибрутиниб не всегда оптимально используется в клинической практике из-за увеличивающихся опасений по поводу ФП, риска клинически значимых геморрагий при использовании антикоагулянтов и нерешенности этих проблем [232, 233].

1.7 Кровотечения, связанные с ХЛЛ

Стратификация риска кровотечений у пациентов с ХЛЛ и ФП, которым показано проведение антикоагулянтной терапии, является сложной задачей [232, 233].

Само течение ХЛЛ связано с нарушением как АДФ-опосредованной, так и коллаген-опосредованной агрегации тромбоцитов [196, 229]. Сообщалось, что частота больших кровотечений среди пациентов с ХЛЛ более чем в 8 раз выше, чем в общей популяции того же возраста и пола [168, 197]. Среди пациентов с ХЛЛ, включенных в онкологический регистр по надзору, эпидемиологии и конечным результатам (SEER) Medicare, у 18% было, по крайней мере, одно большое кровотечение [168, 198].

1.8 Кровотечения, связанные с применением ибрутиниба

Повышенный риск геморрагических проявлений связан как с особенностями ХЛЛ, так и развитием тромбоцитопатии при лечении ибрутинибом [232, 233]. Частота кровотечений всех степеней тяжести СТСАЕ была определено выше у пациентов, получающих ибрутиниб, по сравнению с альтернативными методами лечения, применяемыми при ХЛЛ (ОР 2,93; $p = 0,03$) [84, 103, 136, 205, 272, 329]. По данным Shatzel J. J. через 3 года наблюдения более чем у половины пациентов, принимающих ибрутиниб, возникли кровотечения [318, 363].

Большое внимание было приковано к результатам первых клинических исследований, которые подтвердили более высокий риск геморрагий у пациентов, находящихся на терапии ибрутинибом. В исследовании RESONATE у пациентов с ХЛЛ кровотечения любой степени тяжести чаще наблюдались при использовании ибрутиниба по сравнению с офатумумабом - 44% против 12% соответственно [136]. Совокупная годовая частота любых кровотечений и больших кровотечений при приеме ибрутиниба составила 20,8 на 100 пациенто-лет и 2,76 на 100 пациенто-лет соответственно по данным систематического обзора [111]. Описывались не только внемозговые, но и высокая частота интрацеребральных кровотечений при использовании этого варианта таргетной терапии [381]. Субдуральная гематома являлась наиболее часто встречающейся формой кровотечения в центральной нервной системе [96, 99, 102, 363], хотя также сообщалось о геморрагической конверсии ишемического инсульта,

субарахноидальном кровоизлиянии после падения и кровоизлиянии в стекловидное тело [101, 318]. Частота геморрагий III–IV степени СТСАЕ, варьировала от 1% до 8% [103, 106, 114, 136, 329, 363], при этом фатальные кровотечения возникли у 1% пациентов [102, 114, 318].

В других работах зарегистрировано небольшое число геморрагий любой степени тяжести, а также низкая частота тяжелых кровотечений [197, 329]. Большинство геморрагических проявлений имели 1 или 2 степень СТСАЕ, возникали наиболее часто в течение первых 6 месяцев терапии и уменьшались с течением времени [67, 84, 136, 259, 296, 318, 329]. Наиболее распространенными вариантами геморрагий были подкожные гематомы, петехии, носовые кровотечения и гематурия [84, 318, 329, 363]. Авторами также отмечается, что незначительное кровотечение не было предиктором последующего большого кровотечения [84, 329].

По данным исследований, отражающих реальную клиническую практику, число пациентов с геморрагиями было значительно больше. По результатам одного из обзоров, во время терапии ибрутинибом незначительные геморрагии возникали у 66% пациентов, большие кровотечения у 6% больных [71, 72, 106, 136]. Значительно большее число тяжелых кровотечений было выявлено в ходе ретроспективного анализа у 70 пациентов, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом - у 19% больных возникли кровотечения 3 и более степени СТСАЕ, что в несколько раз больше, чем сообщалось ранее [259].

Постпроцедурные кровотечения были причиной большого количества зарегистрированных геморрагий в первых клинических исследованиях [99, 197], что привело к внесению поправок в протоколы ведения больных с рекомендациями приостановить прием препарата на 3-7 дней перед и после инвазивных процедур в зависимости от типа вмешательства и риска кровотечения [96, 105, 114, 318, 329].

Mock J. и соавторы указывают, что гемоглобин < 12 г/дл (ОР 5,0; 95% ДИ 1,4–18,2; $p = 0,02$) и международное нормализованное отношение $> 1,5$ (ОР 9,5; 95%

ДИ 2,7–33,5; $p < 0,01$) в начале лечения ибрутинибом были связаны с повышенным риском большого кровотечения [259].

Сообщается, что тромбоцитопения III–IV степени возникает у 2 - 13% пациентов при лечении ибрутинибом [95, 318, 363]. Однако, геморрагические явления при использовании этого варианта таргетной терапии наблюдались как у больных с тромбоцитопенией, так и без нее [171, 329]. Исследователи отмечали, что ни наличие тромбоцитопении при первом посещении (ОР=1,42; 95% ДИ, 0,46–3,85; $p=0,52$), ни показатель HAS-BLED (ОР=1,67; 95% ДИ, 0,91–2,91; $p=0,09$) не прогнозировали кровотечения у больных, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом [67].

Большой проблемой стала отмена противоопухолевой терапии у больных с возникающими кровотечениями в связи с их нарастающей степенью СТСАЕ. Из-за кровотечений лечение ибрутинибом было прекращено у 26,7% пациентов. Исследователи подчеркивают, что возобновление антикоагулянтной терапии у этих больных приводило к повторным кровотечениям 3 и 4 степени [296].

Полученные результаты, в силу своей большой вариабельности, только увеличивали имеющиеся опасения в отношении возможности безопасного применения антикоагулянтов у больных с ХЛЛ и ФП.

1.8.1 Механизм кровотечений, связанный с ибрутинибом

Спектр геморрагических проявлений, возникающих при использовании ибрутиниба, предполагает первичный дефект гемостаза с ингибированием тромбоцитарно-опосредованного звена. Вариабельность кровотечений от незначительных до угрожающих жизни в значительной степени обусловлена воздействием ибрутиниба на несколько различных сигнальных путей тромбоцитов [318, 329].

Считается, что кровотечения у пациентов, получавших ибрутиниб, связаны с самой тирозинкиназой Брутона, играющей важную роль в передаче сигналов гликопротеина VI. Было показано, что ингибирование этого фермента снижает

коллаген-опосредованную агрегацию тромбоцитов у пациентов, принимавших ибрутиниб [9, 136, 165, 230, 318, 329]. Этот эффект коррелировал с возникновением кровотечений и имел обратимый характер при отмене ибрутиниба [136, 198, 205, 226, 229, 318]. В небольших исследованиях продемонстрировано, что степень ингибирования агрегации тромбоцитов, опосредованной коллагеном или ристоцетином, у пациентов, принимающих ибрутиниб, коррелирует с кровотечением [205, 208, 226, 318].

Помимо необратимого ингибирования тирозинкиназы Брутона, ибрутиниб воздействует на несколько других внутриклеточных молекул, участвующих в передаче сигналов тромбоцитов. В эксперименте *in vivo* тромбоциты с дефицитом тирозинкиназы Брутона значительно ингибируются и не подвергаются мобилизации, агрегации, гранулярной секреции и распространению Ca^{2+} в ответ на коллаген или коллаген-родственный пептид, хотя они продолжают нормально агрегировать в ответ на аденозиндифосфат [318].

Увеличение частоты геморрагических проявлений у пациентов, получающих ибрутиниб, частично определяется взаимодействием тирозинкиназы Брутона с фактором Виллебранда. В исследованиях *in vivo* и *in vitro*, направленных на оценку влияния ибрутиниба на функцию тромбоцитов, были описаны дефекты их адгезии и агрегации [205, 226].

Вариабельность дефектов тромбоцитов и тяжести тромбоцитопении также может играть важную роль. У пациентов с ХЛЛ, получающих ибрутиниб, часто наблюдается дисфункция тромбоцитов различной степени, которую трудно измерить лабораторными тестами [136, 226, 229, 329]. Отмечается наличие индивидуальных различий в реакции тромбоцитов на ибрутиниб [318]. В реальной клинической практике сложно учитывать прямое антиагрегантное действие ибрутиниба, который может увеличивать риск кровотечения из-за воздействия на сигнальные пути тромбоцитов [279].

В настоящее время имеется минимальное количество данных, которые могли бы помочь клиницистам контролировать использование ибрутиниба у пациентов с высоким риском кровотечения, особенно у больных с ХЛЛ, получающих

антикоагулянтную или антиагрегантную терапию. Минимальные данные о риске использования ибрутиниба в сочетании с антикоагулянтами и антиагрегантами привели к отсутствию консенсуса относительно их использования [318].

1.9 Частота тяжелых кровотечений на антитромботической терапии по результатам первых исследований

Наибольшая озабоченность при использовании антитромботической терапии у пациентов, получающих ибрутиниб, касалась больших кровотечений, оцениваемых в соответствии с классификацией нежелательных явлений СТСАЕ. Применение как антикоагулянтной, так и антитромбоцитарной терапии, совместно с ибрутинибом значительно увеличивало риск большого кровотечения (ОР 19,2; 95% ДИ 2,3–166,7; $p < 0,01$) [136, 259, 318, 363].

Однако, среди пациентов с большими кровотечениями значительная часть больных принимала антиагреганты (70%), гораздо меньше другие антитромботические препараты - антикоагулянты (17%) или ингибитор СУР 3А4 (7%), при этом 13% двойную антитромботическую терапию [259]. Из 4 пациентов с субдуральными гематомами все получали либо варфарин, либо аспирин [136]. Среднее время возникновения массивного кровотечения у больных, получавших совместно с ибрутинибом антитромботическую терапию, составляло 6 месяцев [136, 269].

Частота возникновения клинически значимых кровотечений при совместном использовании ибрутиниба и антитромботической терапии значительно варьировала по данным разных исследований. Thompson P. A. и соавторы указывают, что геморрагии 3 – 4 степени СТСАЕ развивались у 14% таких пациентов и включали 2 желудочно-кишечных кровотечения, 2 геморрагические тампонады сердца, 1 внутрилегочное кровотечение, 1 большую внутримышечную гематому, 1 нетравматическую и 1 травматическую субдуральную гематому [102, 337]. Однако, профилактика тромбоэмболии у этих больных проводилась с использованием различных вариантов антитромботической терапии - аспирин

(n = 19), комбинации аспирина и клопидогрела (n = 2), низкомолекулярного гепарина (n = 6), варфарина (n = 7) и ПОАК (n = 15) [96, 101, 114, 337]. Клиническая значимость такой объединенной информации сомнительна, особенно с учетом совсем небольшого числа пациентов. В более крупном исследовании, среди 327 пациентов, принимавших ибрутиниб и антикоагулянт (11%) или антиагреганты (34%), большие кровотечения наблюдались у 2% больных [198].

Вариабельность числа случаев кровотечений у пациентов, находившихся на таргетной терапии ибрутинибом, можно объяснить несколькими факторами, включая использование различных вариантов антитромботической терапии, тяжесть тромбоцитопении и вариабельность сообщений о кровотечениях в разных исследованиях [318]. Кроме того, во многих работах не разграничивалось использованием различных антикоагулянтов – витамин К зависимых, ПОАК, а также НМГ, применяемого коротким курсом как в профилактических, так и в лечебных дозах [136]. Делались попытки проанализировать возникающие кровотечения даже при единичных пациентах, принимающих антитромботические препараты и ибрутиниб совместно. Однако, наибольшие вопросы вызывало долгосрочное использование антикоагулянтов у пациентов с ХЛЛ и ФП, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом.

1.10 Применение ПОАК у больных ХЛЛ и ФП, находящихся на противоопухолевой терапии ибрутинибом

Проблема совместного использования ПОАК с ибрутинибом у пациентов с ХЛЛ остается нерешенной. Даже спустя несколько лет после регистрации этого варианта таргетной терапии и его появления в клинической практике, предлагалось избегать одновременного использования ибрутиниба и антикоагулянтов из-за повышенного риска кровотечений, связанного как с течением ХЛЛ, так и антитромбоцитарными свойствами противоопухолевого препарата [136, 205, 226, 337].

Однако, повышенный риск возникновения ФП у больных ХЛЛ, связанный с целым рядом факторов, часто требует назначения антикоагулянтной терапии и решений относительно угрозы геморрагических осложнений [225, 318]. До настоящего времени не разработаны специализированные шкалы оценки риска кровотечений у больных ХЛЛ и ФП, принимающих антикоагулянты. Raz M.A. и соавторы указывают, что статистически значимых предикторов повышенного риска кровотечений у пациентов, получающих ибрутиниб в сочетании с ПОАК, выявить не удалось [296]. Единственным фактором, связанным с риском геморрагических проявлений в общей когорте, было применение антитромботических препаратов (ОР 6,1; 95% ДИ 2,3-17,5; $p = 0,0005$) [67]. Для этих пациентов, также как в популяции, используется шкала HAS-BLED [329]. Поскольку большинство факторов риска кровотечений шкалы HAS-BLED являются немодифицируемыми, исследователи рекомендуют уделять особое внимание контролю АГ [213, 329].

Несмотря на то, что использование ибрутиниба связано с повышенным риском кровотечения, применение ПОАК этим пациентам не противопоказано. В настоящее время нет данных, демонстрирующих какому именно ПОАК следует отдать предпочтение. Roccograndi L.M. и соавторами была проанализирована частота больших кровотечений у 64 пациентов, получавших ибрутиниб совместно с различными ПОАК. Большое кровотечение возникло у 8% пациентов, при этом наиболее высокая частота отмечалась при использовании ривароксабана (3/17, 18%), по сравнению с аписабаном (2/35, 6%). При использовании эноксапарина ($n = 10$) не наблюдалось клинически значимых кровотечений. Авторами указывается, что 38% исследуемых пациентов совместно с антикоагулянтом получали антиагрегант. У одного из этих больных произошло смертельное кровотечение при одновременном приеме ибрутиниба, аписабана и клопидогрела [300]. Несомненно, оценка возникающих кровотечений у пациентов, получавших двойную антитромботическую терапию должна была проводиться отдельно с учетом комбинации с аспирином или клопидогрелом.

Кроме того, авторы не указывают дозы используемых препаратов, а также цель и сроки их применения.

В условиях реальной клинической практики выявлено 2,5-кратное увеличение риска развития клинически значимых кровотечений у пациентов, получающих ибрутиниб и антикоагулянты, а также аналогичное соотношение шансов развития среди ПОАК [57]. Для снижения геморрагических проявлений некоторые исследователи рекомендуют режим низких доз ПОАК в первые дни лечения пациентам с ФП и высоким риском кровотечения, однако эффективность такой стратегии не изучена [197, 296].

В настоящее время нет единого мнения и консенсусных рекомендаций по использованию конкретного антикоагулянта у больных с ФП, получающих ибрутиниб. Возможное межлекарственное взаимодействие, развитие тромбоцитопатии на терапии ибрутинибом и течение ХЛЛ с высоким геморрагическим риском осложняют использование антикоагулянтов для профилактики кардиоэмболии у больных с ХЛЛ и ФП [171, 233, 318, 326, 327].

Поскольку апиксабан может вызывать меньше случаев кровотечений, чем варфарин или другие ПОАК, некоторые авторы считают его предпочтительным антикоагулянтом в сочетании с ибрутинибом [80, 104, 296, 328, 329]. Однако, отмечается, что использование дабигатрана предполагает доступность антидота и демонстрирует сниженный потенциал межлекарственного взаимодействия [171, 329], ингибиторы фактора Ха имеют устойчивый баланс между эффективностью и безопасностью по сравнению с АВК [329].

Первоначальные клинические испытания ибрутиниба позволили включать пациентов, получающих варфарин, однако позже в них внесены поправки для исключения антагонистов витамина К [105, 136, 363, 364]. Было показано, что одновременное использование ибрутиниба и варфарина значительно усугубляет риск больших кровотечений - описано увеличение частоты возникновения субдуральных гематом у таких пациентов, что привело к значительному ограничению их совместного применения. Однако, в ряде работ, посвященных анализу кровотечений на антитромботической терапии в реальной клинической

практике, продемонстрировано, что варфарин продолжал использоваться у больных ХЛЛ, получающих ибрутиниб [296]. В настоящее время противопоказано применение варфарина одновременно с ибрутинибом в связи с высоким риском кровотечений в ЦНС [136, 140, 318, 329, 363, 364]. Результаты клинических испытаний позволили использовать другие антикоагулянты, включая низкомолекулярный гепарин и ПОАК [196, 318]. Однако, данных по возможным кровотечениям при долгосрочном совместном использовании ибрутиниба и антикоагулянтов было очень мало. В результатах первых работ представлялись объединенные данные о кровотечениях на любых вариантах антитромботической терапии, включающей использование антиагрегантов, их комбинации, сочетания с ПОАК. Крайне затруднительны выводы о частоте и выраженности кровотечений при использовании конкретного варианта антитромботической терапии. Кроме того, предпринимались попытки оценки кровотечений при использовании антикоагулянтов, не разграничивая использование ПОАК и варфарина.

Тем не менее, одной из первых работ, в которой геморрагические проявления оценивались отдельно на различных антикоагулянтах и антиагрегантах, стало исследование PCYC-1102, по результатам которого кровотечение 3 степени СТСАЕ наблюдалось у 9% пациентов, получавших совместно с ибрутинибом какой-либо антикоагулянт и 4% случаев, принимавших антиагрегант при медиане периода наблюдения 22 месяца. Еще меньше значимых кровотечений было зарегистрировано по данным исследования PCYC-1112 с медианой периода наблюдения 10 месяцев - у 2 % больных при использовании антикоагулянтов и 1% при назначении антиагрегантов [83, 198, 296]. Таким образом, заявлялось, что число кровотечений, возникавших при использовании ПОАК, было больше, чем при использовании антиагрегантов. Необходимо отметить, что в этих исследованиях наиболее часто применявшимся антикоагулянтом был низкомолекулярный гепарин, обычно назначавшийся в профилактической дозе и в течение ограниченного периода времени менее 3 месяцев, тогда как немногие пациенты ($n = 4$) получали только ПОАК [84, 296]. По данным других работ

наибольшее число кровотечений отмечалось именно при назначении антиагрегантов, в том числе при использовании тактики их применения при ФП [197]. В настоящее время антитромбоцитарная терапия не рассматривается как стратегия снижения риска тромбозов, связанных с ФП [213, 233].

Глобальные опасения в отношении использования антикоагулянтов совместно с ибрутинибом усугублялись данными опубликованных исследований. С участием пяти центров проведено ретроспективное исследование оценки рисков большого кровотечения у пациентов с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями, получавших ибрутиниб и ПОАК, но без одновременной антиагрегантной терапии [296]. В исследование удалось включить только 30 пациентов, получавших ПОАК, основными показаниями для которых были ФП и ВТЭ. При этом апиксабан получали 23 больных, ривароксабан и дабигатран – 4 и 3 пациента соответственно. Значимые кровотечения 3 или 4 степени СТСАЕ, зарегистрированы у 16,6% больных при медиане периода наблюдения 13,4 месяцев после начала совместного применения ибрутиниба и ПОАК. Из-за внутриглазного кровотечения у одного из пациентов развилась слепота на правый глаз, другому потребовалась срочная краниотомия из-за кровотечения в ЦНС [296].

В противоположность этим данным, в исследовании Baptiste F. и соавторов у пациентов, принимавших ибрутиниб и антикоагулянты, не было серьезных кровотечений, хотя в большинстве случаев использовались антагонисты витамина К [67]. Авторы указывают, что у обследованных больных отмечался повышенный риск небольших кровотечений, что подтверждает данные предыдущих исследований [83]. Кумулятивная частота малых кровотечений составила 23% через 6 месяцев, достигнув 34% через 12 месяцев [67].

По данным Raz M.A. и соавторов риск кровотечений у пациентов, получающих совместно ибрутиниб и антикоагулянты, был значительно выше, чем сообщалось в клинических исследованиях. За период ретроспективной оценки 13,4 месяца частота кровотечений всех степеней при одновременном использовании ибрутиниба и ПОАК увеличилась до 75% и была одинаковой при

использовании различных ПОАК (73,9% на апиксабане, 75% на ривароксабане и 66,7% на дабигатране). Кровотечения возникли у 73,3% больных, преимущественно слизисто-кожные (40%), из желудочно-кишечного тракта (23,3%), а также кровотечения из центральной нервной системы (13,3%). Все слизисто-кожные кровотечения относились к 1–2 степени, кровотечения из желудочно-кишечного тракта и ЦНС к 3 - 4 степени. Raz M.A. и соавторы подчеркивают, что риск кровотечения у больных, принимающих ПОАК и ибрутиниб нельзя назвать незначительным. Кроме того, авторы отмечают, что возобновление приема ПОАК у пациентов после клинически значимого кровотечения, следует рассматривать с осторожностью [296].

Необходимо отметить, что во многих работах число пациентов, принимавших ПОАК совместно с ибрутинибом, было ограниченным, полученные данные оценивались в основном ретроспективно [196, 318]. Указывается на необходимость проведения проспективных и долгосрочных исследований, направленных на разработку тактики ведения больных, которым необходимо совместное применение ибрутиниба и антикоагулянтной терапии [67, 83, 196, 296, 318, 329].

1.11 Проблемы антитромбоцитарной терапии у пациентов ХЛЛ, находящихся на противоопухолевом лечении ибрутинибом

В клинических исследованиях, как правило, не ограничивалось применение антиагрегантов одновременно с ибрутинибом, поскольку многим пациентам требовалась антитромбоцитарная терапия [318]. По результатам работы Shatzel J. J. и соавторов 30% пациентов принимали аспирин совместно с ибрутинибом [158]. Однако, полученные данные клинических исследований позволяли предположить, что добавление антиагрегантов к ибрутинибу увеличивает риск различных геморрагических проявлений [363]. Было показано, что использование неселективных НПВП в сочетании с ибрутинибом увеличивает риск как малых, так и больших кровотечений [196, 229].

В связи с полученной информацией, в работах, посвященных стратегии антитромбоцитарной терапии, даже при показаниях к короткому курсу, прием ибрутиниба рекомендовалось отменить [134, 171, 232, 233, 329]. Данные *in vitro* позволяли предположить, что ибрутиниб в сочетании с антагонистами P2Y₁₂ оказывает аддитивный антиагрегантный эффект [318]. В реальной клинической практике одновременное применение антиагрегантов с ибрутинибом приводило к увеличению частоты геморрагических проявлений [263, 329].

В настоящее время крайне мало информации о возможности продолжения противоопухолевого лечения ибрутинибом пациентам, имеющим показания к двойной антитромбоцитарной терапии. Однако, у больных, получающих ибрутиниб, возникают сердечно-сосудистые состояния, требующие стентирования коронарных артерий с последующим проведением двойной антитромбоцитарной терапии [318]. Кроме того, у части таких пациентов также имеется ФП с необходимостью использования комбинированной антитромботической терапии.

Из-за высокого риска кровотечений длительное время рекомендовалось избегать одновременного использования антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, как в вариантах тройной, так и двойной антитромботической терапии при проведении лечения ибрутинибом [134, 329]. Однако, с учетом увеличивающегося числа таких пациентов и долгосрочного приема ибрутиниба, необходим клинический опыт использования комбинированной антитромботической терапии у больных, которым выбран этот вариант противоопухолевого лечения. Несомненно, важна оценка степени тяжести кровотечений при использовании конкретных вариантов антитромботической терапии.

1.12 Межлекарственное взаимодействие ибрутиниба с кардиотропными препаратами

Сложности ведения больных с ХЛЛ и ФП, получающих таргетную терапию ибрутинибом, связаны также с его широким межлекарственным взаимодействием.

Ибрутиниб метаболизируется в печени ферментом цитохрома P450 - CYP3A4 и CYP2D6 и является ингибитором гликопротеина P, что увеличивает потенциал его взаимодействия со многими лекарственными препаратами [62, 67, 166, 233].

Указывается на необходимость избегать одновременного применения ибрутиниба с сильными ингибиторами CYP3A4, повышающими его токсичность и индукторами CYP3A4, которые могут значительно снизить эффективность этого варианта таргетной терапии. Поскольку ибрутиниб является мощным ингибитором гликопротеина P, требуется осторожность при его совместном применении с субстратами гликопротеина P, имеющими узкий терапевтический диапазон [232, 233].

Имеются данные, характеризующие ограниченную осведомленность врачей и пациентов о рисках, связанных с межлекарственным взаимодействием ибрутиниба. В одном из ретроспективных обзоров лечения 96 пациентов с ХЛЛ, находившихся на таргетной терапии ибрутинибом, было обнаружено, что 64% больных одновременно принимали лекарства, повышающие риск токсичности ибрутиниба, включая ингибиторы CYP3A4 [158, 318, 329]. Кроме того, взаимодействие ибрутиниба с НПВС, применяемыми многими пациентами, а также с рыбьим жиром, может создать дополнительные риски изменения его эффективности [329, 338].

Также описано межлекарственное взаимодействие ибрутиниба и препаратов, используемых у больных с ФП [119, 135, 140, 279]. Применение антиаритмических препаратов и ПОАК может быть затруднено в связи с предполагаемым их взаимодействием с ибрутинибом через систему цитохрома и гликопротеина P [232, 233]. Ряд авторов указывают, что при совместном назначении этих препаратов, следует тщательно наблюдать пациентов и корректировать дозу ибрутиниба [135, 171]. Однако, взаимосвязь между концентрацией ибрутиниба в сыворотке и его эффективностью остается неясной из-за высокой межиндивидуальной фармакокинетической вариабельности, вызванной взаимодействием пищи и лекарственных препаратов [140]. Потенциальная возможность множественного взаимодействия ибрутиниба с

антикоагулянтами и антиаритмическими препаратами вызывает особую настороженность с учетом влияния на эффективность противоопухолевой терапии и развитие различных осложнений [329, 338].

Следует учитывать, что дилтиазем, верапамил, амиодарон и дронедазон являются ингибиторами CYP3A4 и одновременное их применение может повышать концентрацию ибрутиниба в сыворотке и увеличивать его токсичность [136, 228, 241, 279, 329]. Ряд авторов рекомендуют избегать применение дилтиазема и верапамила, амиодарон или дронедазон использовать с осторожностью [135, 140, 232, 233]. Бета-адреноблокаторы не имеют какого-либо лекарственного взаимодействия с ибрутинибом и считаются предпочтительными препаратами первой линии для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с ФП [140, 279].

Необходимо учитывать, что ингибирование ибрутинибом гликопротеина Р увеличивает внутриклеточную концентрацию его субстратов, таких как дигоксин и дабигатран [133, 140]. Влияние ибрутиниба на кишечный гликопротеин Р может повлиять на превращение пролекарства в активное лекарство во время абсорбции и изменить уровень дабигатрана, а также повысить уровень дигоксина, увеличив его токсичность. Чтобы свести к минимуму возможность взаимодействия, рекомендуется назначать субстраты гликопротеина Р по крайней мере за 6 часов до или после приема ибрутиниба [293, 329]. Однако, в ряде работ подчеркивается, что несмотря на данные *in vitro*, указывающие на ингибирование гликопротеина Р ибрутинибом, нет результатов исследований, позволяющих предположить, что это взаимодействие имеет какой-либо клинический эффект [329].

Межлекарственное взаимодействие ибрутиниба с витамин К-зависимыми антикоагулянтами через CYP3A4 может привести к повышению уровня варфарина в крови, что, вероятно, связано с развитием больших кровотечений у пациентов при их совместном использовании. В первых работах указывалось на взаимодействие между ибрутинибом, апиксабаном и ривароксабаном через CYP3A, а также взаимодействие через гликопротеин Р между ибрутинибом и

дабигатраном, что может привести к увеличению риска кровотечений [133, 136, 158, 207, 329].

Основное беспокойство вызывало влияние ибрутиниба на выведение ПОАК посредством ингибирования гликопротеина Р. Однако, до сих пор неясно, оказывает ли ибрутиниб какое-либо влияние на ингибиторы Ха фактора, такие как апиксабан, ривароксабан, эдоксабан [279]. Дабигатран считается наименее предпочтительным препаратом, поскольку является субстратом для гликопротеина Р, что влияет на выведение пролекарства. Описывается, что при совместном использовании с ибрутинибом возможно повышение концентрации прямого ингибитора тромбина дабигатрана в плазме, независимо от взаимодействия через CYP450 [135, 232, 233].

При совместном применении ибрутиниба и ПОАК важно учитывать, что ибрутиниб в первую очередь подвергается метаболизму, опосредованному CYP3A4, а ингибиторы CYP3A4 увеличивают экспозицию ибрутиниба [135, 318]. Ривароксабан и апиксабан, в частности, подвергаются метаболизму, опосредованному CYP3A4 (33% и 25% соответственно), тогда как при использовании дабигатрана и эдоксабана этого не происходит [170, 318].

Однако, неизвестно как одновременное присутствие различных субстратов, метаболизируемых через CYP3A4, влияет на их метаболизм. Вопросы клинической значимости эффектов взаимодействия ибрутиниба и ПОАК через метаболический путь CYP450 CYP3A и гликопротеина Р требуют дальнейшего изучения [63, 67, 69, 113, 140, 158, 166, 326, 327].

1.13 Артериальная гипертензия у больных ХЛЛ

Артериальная гипертензия является еще одним нежелательным сердечно-сосудистым явлением, связанным с применением ибрутиниба [71, 72, 136]. Было показано, что АГ является фактором риска не только ФП, но и кровотечений у больных, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом [317, 329, 338].

В последнее время стало появляться все больше сообщений о том, что АГ, вызванная противоопухолевыми препаратами, увеличивает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических больных, а также приводит к необходимости снижать дозу или отменять используемый противоопухолевый препарат [46, 50, 309, 359].

Точные молекулярные механизмы, лежащие в основе индуцированной ибрутинибом АГ, неясны, но проведенные исследования указывают на важную роль снижения образования оксида азота, окислительного стресса, эндотелина-1, простагландинов, эндотелиальной дисфункции, увеличения симпатического оттока и микроваскулярного разрежения [107, 138, 223, 301, 337].

По данным первых сравнительных анализов безопасности, частота развития АГ у пациентов, принимающих ибрутиниб, составляла 3% по сравнению с 1% при химиоиммунотерапии [269].

В большинстве работ проводилась оценка не степени АГ, а степени нежелательных явлений СТСАЕ, применяемая в онкологической практике. Популярность этой классификации при использовании противоопухолевых препаратов связана с важностью оценки нежелательных явлений, представляющих угрозу проведению противоопухолевой терапии, требующих ее отмены и госпитализации больных.

Наибольший интерес вызывают проспективные, долгосрочные наблюдения за пациентами, получающими таргетную терапию ибрутинибом, какими явились клинические исследования RESONATE и RESONATE-2 [70, 71, 72, 86, 91, 94]. Однако, их первостепенной целью было сравнение эффективности ибрутиниба с другими вариантами противоопухолевого лечения. Оценка безопасности хотя и проводилась, но не была специализированной в отношении кардиологических нежелательных явлений.

Исследование RESONATE было инициировано с целью изучения эффективности терапии ибрутинибом ($n = 195$) по сравнению с офатумумабом ($n = 196$) у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ХЛЛ со стандартной оценкой безопасности. Один из этапов анализа исследования RESONATE

представлял результаты наблюдения до шести лет, при этом 41% пациентов получали противоопухолевую терапию ибрутинибом более четырех лет, с медианой наблюдения 65,3 месяца (0,3 - 71,6 месяцев) при средней продолжительности приема ибрутиниба 41 месяц. По данным RESONATE распространенность АГ 3 и более степени СТCAE составляла 4%, 8%, 7%, 7%, 8%, 11% в течение первого, второго, третьего, четвертого, пятого и шестого года наблюдения соответственно. Таким образом, со временем число пациентов с новыми случаями АГ увеличивалось. Авторы отмечают, что в общей сложности 41 пациент (21%) страдал АГ любой степени СТCAE со средним временем начала 13,8 месяцев при диапазоне от 1,0 до 54,0 месяцев.

Внимание к результатам исследования RESONATE в основном определялось его расширенным к настоящему времени наблюдением. В результате оценки переносимости и безопасности отмечалось, что среди негематологических нежелательных явлений 3 степени СТCAE АГ развивалась у 8% пациентов, что, однако, имело разительные отличия с данными реальной клинической практики. Исследователи признавали, что пациенты, включенные в это исследование, имели статус по шкале ECOG 0-1 балл и были относительно молодыми (средний возраст 67 лет), что, возможно, повлияло на результаты.

Обращает на себя внимание, что в исследовании RESONATE не проводилась оценка эффективности антигипертензивной терапии, возможности достижения устойчивых целевых цифр АД, кроме того не уделялось внимание пациентам с уже имевшейся АГ и динамикой АД у этих больных.

Проспективное исследование RESONATE-2 также в первую очередь было нацелено на оценку гематологической эффективности ибрутиниба с анализом безопасности. Авторами указывается, что АГ 3 степени СТCAE развилась у 12% пациентов, принимавших ибрутиниб, при этом возможности эффективного лечения АГ у этих больных не оценивались. Таким образом, в клинических исследованиях RESONATE и RESONATE-2 оценка безопасности проводилась с учетом нежелательных явлений, которые могут создавать сложности или препятствовать продолжению противоопухолевой терапии. Несмотря на

распространенность этой классификации при использовании противоопухолевых препаратов в онкологической практике, в отношении АГ она не отражает возникновение всех новых случаев АГ, степени самой АГ и что наиболее значимо – возможность эффективного лечения АГ у таких пациентов с достижением устойчивых целевых значений АД. Также не уделялось внимание пациентам с уже имевшейся АГ, динамикой АД у таких больных. Однако, пациенты, имеющие АГ до начала терапии ибрутинибом, также составляют группу, имеющую высокие сердечно-сосудистые риски [3, 26, 44, 368, 369].

Необходимость длительного применения ибрутиниба, определяла необходимость продолжительных исследований, включавших наибольшее число пациентов. В связи с этим данные RESONATE и RESONATE-2 были включены в интегрированный анализ с оценкой долгосрочной безопасности монотерапии ибрутинибом. Авторы интегрированного анализа указывают, что распространенность АГ у пациентов, принимавших ибрутиниб, увеличивалась за время наблюдения в отличие от других возникающих нежелательных явлений, Кроме того, подчеркивается, что большинство нежелательных явлений разрешились во время последующего наблюдения, за исключением АГ, несмотря на проводимую антигипертензивную терапию [124]. Появляющаяся информация в отношении АГ все больше настораживала исследователей, с учетом длительности терапии ибрутинибом.

Долгосрочная безопасность этого варианта таргетной терапии представлена также в исследовании фазы 1b/2 PCYC1102/1103, включавшем 94 пациента - с медианой продолжительности терапии ибрутинибом 47,9 месяца, что на 19 месяцев дольше, чем медиана для объединенных RESONATE-2 и RESONATE. По данным PCYC1102/1103 нежелательные явления 3 и 4 степени СТСАЕ возникли у 83% пациентов, при этом чаще всего выявлялась АГ, в том числе соответствующая 3 степени СТСАЕ у 30% больных. О вынужденном прекращении лечения ибрутинибом из-за токсичности чаще сообщалось за пределами клинических исследований, что связывают с различиями в характеристиках пациентов [123]. Возникающие в реальной клинической

практике кардиальные проблемы у больных, получающих таргетную терапию ибрутинибом, стали вызывать нарастающую озабоченность.

Большинство продолжившихся исследований по изучению проблем АГ у больных, получающих таргетную терапию ибрутинибом, имели ретроспективный характер и были основаны на анализе данных электронных медицинских карт пациентов, наблюдающихся в онкологических центрах. Однако, важно, что эти исследования были направлены на оценку картины реальной клинической практики, с анализом имеющихся кардиологических проблем. Уже в первых таких исследованиях была продемонстрирована высокая частота развития новой или усугубляющейся АГ при использовании ибрутиниба, достигающая 40% при ретроспективном анализе [167].

По данным Lee D.H. и соавторов показана существенная разница в частоте развития АГ в условиях реальной клинической практики у 144 пациентов с диагнозом В-клеточного злокачественного новообразования, находящихся на терапии ибрутинибом, по сравнению с обозначаемой ранее в клинических исследованиях [224]. Несмотря на то, что все измерения АД были получены исследователями из электронных медицинских карт онкологического центра, с оценкой только офисных показателей АД - исходно, а также через 1,2,3 и/или 6 месяцев после начала противоопухолевой терапии, было показано значимое увеличение АД во время лечения ибрутинибом у исследуемых пациентов [224].

В ретроспективном исследовании Dickerson T. и соавторов, включившем 562 пациентов с лимфоидными злокачественными образованиями, получавших ибрутиниб, у 78,3% развилась новая или ухудшилась имевшаяся АГ при среднем периоде наблюдения 30 месяцев. Необходимо отметить, что авторами использовался критерий диагностики АГ при повышении АД $> 130/80$ мм рт ст при двух отдельных посещениях онкоцентра в течение 3 месяцев. Указывается, что неконтролируемая АГ явилась причиной отмены лечения ибрутинибом у ряда больных. Случаи новой АГ выявлены у 71,6% пациентов, принимавших ибрутиниб, при этом кумулятивная заболеваемость составила 50% за 4,2 месяца. Также подчеркивается, что долгосрочная частота и тяжесть АГ при

использовании ибрутиниба неизвестны, т.к. большинство проведенных исследований ограничены по времени [138]. Наиболее высокие проценты пациентов с новой и ухудшившейся АГ по результатам исследования Dickerson Т. и соавторов, вероятно, определяются не только критерием диагностики АГ $> 130/80$ мм рт ст, но и применением ибрутиниба у части больных в составе комбинированной терапии с использованием препаратов, также способных индуцировать АГ.

Кроме того, результаты таких исследований во многом зависели от уровня АД, считавшегося пороговым для диагностики АГ. Так, в работе Roeker L.E., включавшей 247 больных ХЛЛ на терапии ибрутинибом, возникновение АГ с уровнем АД более $140/90$ мм рт ст наблюдалось у 34,8% пациентов с ХЛЛ [301], что гораздо меньше, чем в работе Dickerson Т. с диагностикой АГ при повышении АД $> 130/80$ мм рт ст [138].

Оценка сердечно-сосудистых нежелательных явлений, возникающих во время проведения таргетной терапии ибрутинибом проводилась практически во всех исследованиях, включая те, которые были приоритетно направлены на сравнение его эффективности с другими вариантами противоопухолевого лечения. Caldeira D. и соавторами представлен метаанализ 8 рандомизированных контролируемых исследований, в которых были данные по безопасности ибрутиниба. В метаанализ включили 6 контролируемых исследований и 2 плацебо-контролируемых исследования с участием 2580 пациентов, из которых 54,7% получали ибрутиниб. В исследовании с наименьшим размером выборки участвовало 150 пациентов (iNNOVATE), а в самом большом - 578 пациентов (HELIOS) [107, 164]. При оценке риска АГ в половине исследований по отдельности не достигнута статистическая значимость, однако, несмотря на существенную статистическую гетерогенность этих работ, сводная оценка показала, что применение ибрутиниба ассоциировалось со значительным увеличением риска АГ (ОР 2,82; 95% ДИ 1,52–5,23; $p < 0,001$) [107].

Авторы ретроспективных работ, в отличие от проспективных клинических исследований, проанализировали число больных с АГ, имевшейся у больных до

начала противоопухолевой терапии. В исследовании Dickerson T. и соавторов на момент назначения ибрутиниба 62% пациентов уже имели диагностированную АГ, среди которых 63% принимали по крайней мере 1 антигипертензивный препарат. К сожалению, не указывается какое число пациентов, получавших антигипертензивную терапию, имели целевые показатели АД до начала терапии ибрутинибом и при последующем наблюдении [138]. Аналогичные данные получены в исследовании Lee D.H. и соавторов - исходная распространенность АГ у пациентов, планируемых на терапию ибрутинибом составила 63,4% [224]. Roeker L. E. и соавторы указывают на существование АГ у 49,5% больных до начала таргетной терапии ибрутинибом. Особенностью этой работы явилась оценка числа больных с АГ, имевших целевые значения АД до начала терапии ибрутинибом. Показательным является тот факт, что 67,3% пациентов ХЛЛ имели АГ с хорошо контролируемым исходным уровнем АД менее 140/90 мм рт ст [301].

Вариабельность данных по имеющейся и возникающей АГ у больных во время таргетной терапии ибрутинибом связаны в первую очередь с разными критериями диагностики АГ при пороге уровне САД и ДАД 130/80 мм рт ст или 140/90 мм рт ст, а также способами оценки измерений.

Таким образом, данные по распространенности новых случаев АГ значительно превышают представленные ранее результаты клинических исследований и подчеркивают существование большого числа больных с уже имеющейся АГ. Однако, в большинстве работ не оценивались данные о наличии целевых значений АД у пациентов с АГ на старте таргетной терапии ибрутинибом и в дальнейшем во время ее проведения.

По данным опубликованных рандомизированных исследований применение ибрутиниба ассоциировалось с почти трехкратным увеличением заболеваемости АГ 3 и 4 степени нежелательных явлений СТСАЕ, а также было значимо выше, чем в первых клинических исследованиях [71, 72, 86, 103, 107, 136, 138, 272, 371]. Авторы указывали, что были сосредоточены на нежелательных явлениях СТСАЕ 3 степени и выше, представляющих особый интерес. Т.е. оценка

безопасности была направлена на выявление случаев АГ, которые могут явиться причиной прекращения таргетной терапии ибрутинибом, в то время как проблема ведения пациентов с АГ, ее влияние на прогноз, находятся за рамками используемой классификации.

Поскольку таргетная терапия ибрутинибом предназначена для долгосрочного, пожизненного применения, ряд вопросов был связан со сроками возникновения и продолжительностью нежелательных сердечно-сосудистых явлений, в том числе АГ. В проведенных исследованиях отмечалось, что новые случаи АГ регистрировались в основном в первые 6 месяцев терапии ибрутинибом [301].

В соответствии с данными анализа, проведенного Dickerson Т. и соавторами вновь диагностированная АГ на терапии ибрутинибом выявлялась достаточно рано - среднее время до развития АГ составило 1,8 месяца с кумулятивной частотой 50%. В рамках сравнительного исследования количество больных с АГ в группе ибрутиниба через 1 месяц увеличилось с 63,4% до 72%, чего не отмечалось в группе химиоиммунотерапии. При этом отмечалось повышение САД более чем на 10 мм рт ст у 36,6% больных, в то время как при химиоиммунотерапии у 7,9% пациентов. В этот же короткий период еще у 18,3% больных, получавших ибрутиниб, отмечалось повышение САД ≥ 20 мм рт ст, чего не было у пациентов на химиоиммунотерапии.

Исследователями также проанализирована динамика АД у больных, получавших ибрутиниб. Roeker L.E. и соавторы. продемонстрировали, что в течение первого года лечения ибрутинибом медиана САД и ДАД стала значительно выше исходного уровня, $p < 0,001$, также указывается, что САД изменилось больше, чем ДАД [301]. Исследователи обращают внимание, что при использовании ибрутиниба у большого числа пациентов отмечается повышение АД по сравнению с исходным. В работе, представленной Dickerson Т. и соавторами, во время терапии ибрутинибом более чем у 80% пациентов наблюдалось увеличение уровня САД не менее чем на 10 мм рт ст. Авторы обращают внимание, что не было никакой связи между дозой ибрутиниба и развитием новой или ухудшившейся АГ. Кроме того, АГ сохранялась после

корректировки дозы ибрутиниба и применении антигипертензивных препаратов. По результатам этой работы, на терапии ибрутинибом были выявлены очень высокие показатели ухудшившейся АГ - у 82,4%, определявшееся как повышение ее степени или усиление антигипертензивной терапии [138]. В других работах отмечено, что исходный уровень АД не влиял на степень его изменения с течением времени, систолическое и диастолическое АД значительно повышались у больных, принимающих ибрутиниб по сравнению с исходным уровнем, чего не отмечалось при проведении химиоиммунотерапии [224].

Необходимо отметить, что ни одно из исследований не было разработано для систематического выявления возникшей или ухудшившейся АГ и ФП, что определяет высокий риск выборочной систематической ошибки в отчетах. Показательно, что частота измерений АД была указана только в половине исследований, на результаты могло повлиять отсутствие ослепления. Кроме того, исходы не были первичными и не подвергались активному поиску, а сообщались по усмотрению исследователя [107].

Когда эффективность ибрутиниба, превосходящая все предшествующие варианты противоопухолевого лечения больных с ХЛЛ, уже не вызвала сомнений, все большего внимания требовали нежелательные сердечно-сосудистые явления, доминантой которых стали ФП и АГ.

Последние годы появляются сообщения о том, что применение ибрутиниба связано не только со значительным увеличением заболеваемости и тяжести АГ, но и сопряжено с более высоким риском последующих сердечно-сосудистых событий [50, 107, 138, 224, 301, 309, 337]. Стали появляться работы с оценкой последствий АГ у больных, получающих таргетную терапию ибрутинибом. Несмотря на свой также ретроспективный характер все больше подчеркивается нерешенность проблемы ведения больных с АГ и ее значимость в отношении прогноза этих пациентов. В многофакторной регрессии новая АГ или ухудшение ее течения были связаны с более чем двукратным увеличением риска других сердечно-сосудистых заболеваний – аритмии, инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти (ОР 2,17; 95% ДИ

1,08–4,38). Важным фактом явилось то, что развитие сердечно-сосудистых событий происходило у пациентов с различным уровнем САД [138].

Наиболее частым сердечно-сосудистым событием у больных с новой или ухудшившейся АГ была ФП (13%), вновь возникшая сердечная недостаточность (3,7%), цереброваскулярное событие (2,1%), инфаркт миокарда (1,4%) и внезапная сердечная смерть (1,1%). Кроме того, авторы обращают внимание, что с учетом ретроспективного характера исследования, основанного на работе с медицинскими картами, некоторые случаи АГ и сердечно-сосудистых событий, включая внезапную смерть, вероятно, не были учтены. Также подчеркивается, что высокий риск развития АГ не был известен во время раннего опыта применения ибрутиниба, что отразилось на регистрации сердечно-сосудистых событий [138]. Указывается на важность разработки тактики лечения АГ у больных, получающих таргетную терапию ибрутинибом, для предотвращения сердечно-сосудистых последствий, таких как ФП, инфаркт миокарда и инсульт [107].

Lee D.H. и соавторы обращают внимание на значимость того, что АГ у онкологических пациентов определяет не только кардиальный статус в момент наблюдения, но и смертность этих больных [224].

По результатам проведенных ретроспективных анализов начало антигипертензивной терапии часто задерживалось. Авторы подчеркивают, что крайне важно повышать осведомленность врачей о связи ибрутиниба с АГ. В большом количестве электронных карт не было информации исследуемых показателей САД и ДАД, особенно регистрируемых исходно. Эти факты указывают на необходимость специализированного кардиологического контроля, который должен начинаться до начала противоопухолевой терапии. Однако, за прошедшие годы проблема ведения таких больных так и осталась нерешенной [224].

1.13.1 Оценка антигипертензивной стратегии у больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом

В проведенных исследованиях не оценивалась эффективность антигипертензивной терапии, в основном авторами анализировались используемые для лечения АГ препараты, число применяемых групп, необходимость усиления терапии [138, 301, 337]. В работе Roeker L. E. и соавторов при оценке вновь назначенных антигипертензивных препаратов доминировали бета-адреноблокаторы (43,9%) и диуретики (30,0%), реже использовались иАПФ (19,5%) и БРА (19,5%), а также антагонисты медленных кальциевых каналов (17,1%) [301]. Также была проведена оценка необходимости усиливать проводимую антигипертензивную терапию в период лечения ибрутинибом. По результатам проведенного анализа 80,4% больных ХЛЛ начали прием как минимум одного нового антигипертензивного препарата, из них 19,5% стали принимать 2 новых препарата, 29,4% увеличили дозу уже применявшегося лекарственного средства, 20,6% больных с ХЛЛ и АГ изменили схему антигипертензивного лечения. Авторы обращают внимание на то, что несмотря на проводимое усиление антигипертензивной терапии у этих больных отмечалось увеличение показателей САД и ДАД в течение первого года приема ибрутиниба [301].

По данным Dickerson T. и соавторов ни один антигипертензивный класс не был связан с возможностью предотвратить ухудшение или устойчиво контролировать АГ во время терапии ибрутинибом. Однако, начало антигипертензивной терапии ассоциировалось с более низким риском сердечно - сосудистых событий (ОР 0,40; 95% ДИ 0,24-0,66), но эффект был едва значимым после учета использования бета-адреноблокаторов и блокаторов медленных кальциевых каналов (ОР 0,52; 95% ДИ 0,27-1,01). Увеличение количества применяемых препаратов потребовалось 37,2% пациентов, принимавших ибрутиниб, при этом у 18% возникла необходимость назначения 3 и более антигипертензивных препаратов. Чаще всего использовались диуретики (22,4%),

за ними следовали иАПФ (18%), бета - адреноблокаторы (15,4%), блокаторы медленных кальциевых каналов (12,4%) и другие препараты (3,6%). При этом среди пациентов, которым была назначена антигипертензивная терапия или добавлен один препарат, не было различий в показателях САД при последующем контроле.

У больных с предшествующей АГ, получающих один антигипертензивный препарат до начала лечения ибрутинибом, ни один из них не предотвращал последующего ухудшения течения АГ [138]. К сожалению, не указывается имели ли эти пациенты целевые значения АД на проводимой монотерапии до начала противоопухолевого лечения ибрутинибом и удалось ли достигнуть целевых показателей АД у этих больных при использовании комбинированной антигипертензивной терапии в дальнейшем.

В исследовании Lee D. H. и соавторов подчеркивается, что несмотря на диагностированную АГ, 61,2% пациентов, находившихся на противоопухолевой терапии ибрутинибом, не получали адекватного контроля АД - им не проводилось увеличение доз используемых препаратов или добавление других антигипертензивных средств. Lee D.H. и соавторы продемонстрировали, что пациенты с исходной АГ также не получали достаточного антигипертензивного лечения. Представленные данные демонстрируют необходимость специализированного кардиологического сопровождения этих больных на протяжении всего периода таргетной терапии ибрутинибом [224].

Определенным минусом большинства проведенных исследований является их ретроспективный характер, ориентированность только на данные медицинских документов, в ряде случаев довольно ограниченные, а также краткосрочность оцениваемого периода. Многие авторы, указывали на необходимость долгосрочных, проспективных наблюдений и детальной, специализированной кардиологической оценки возможностей коррекции АГ, использования СМАД для ее характеристики. Следует отметить, что исследования проводились без жестких конечных точек, имея цель изучить распространенность и проводимую антигипертензивную терапию. Ни в одной из работ не оценивалась

эффективность лечения АГ с возможностью достижения устойчивых целевых значений АД у пациентов, находящихся на долгосрочной терапии ибрутинибом. Кроме того, ни в одном исследовании не оценивалось влияние антигипертензивного лечения на общую выживаемость больных ХЛЛ и АГ.

В то же время результаты работ, продемонстрировали, что АГ является частым сердечно-сосудистым заболеванием у пациентов с ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом. Во всех проведенных исследованиях подчеркивается, что в то время как в первоначальных сообщениях предполагалась небольшая частота АГ, связанная с применением ибрутиниба (5 – 18%), результаты более поздних работ, отражающих его использование в реальной клинической практике, указывают на значительное количество таких пациентов.

Представленная в исследованиях картина реальной клинической практики демонстрирует отсутствие активного взаимодействия с кардиологами и специализированного кардиологического наблюдения за этими пациентами. Работы, посвященные оценке последствий АГ у пациентов, принимающих ибрутиниб, дополняют доказательства увеличения неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у этих больных.

Авторы всех ретроспективных работ указывают на необходимость проспективных исследований. Roeker L.E. и соавторы считают, что несмотря на ограничения, определяемые ретроспективным дизайном, полученные данные указывают на необходимость тщательного и регулярного контроля АД у пациентов с ХЛЛ, получающих ибрутиниб, а также оптимизацию проводимой антигипертензивной терапии и клинического образования врачей [301]. Продemonстрированные результаты лечения и течение АГ у больных ХЛЛ, получающих ибрутиниб, демонстрируют нерешенность этой проблемы и важность специализированного ведения таких пациентов с постоянным наблюдением у кардиолога.

Caldeira D. и соавторы подчеркивают, что сердечно-сосудистые события, связанные с ибрутинибом, должны активно изучаться. Необходимы проспективные исследования с продолжительным наблюдением для

характеристики рисков в долгосрочной перспективе, с изучением длительности нежелательных явлений, эффективности лечения АГ и ФП при использовании различных стратегий [20, 107]. Чрезвычайно важны дальнейшие исследования для оптимизации стратегий диагностики, мониторинга и лечения сердечно-сосудистых заболеваний [154].

Решение этих важнейших вопросов является неотъемлемой частью успешного лечения пациентов с В-клеточными лимфомами [79, 154]. Исследователями подчеркивается, что управление сердечно-сосудистыми побочными эффектами ингибиторов тирозинкиназы Брутона требует обязательного сотрудничества между онкогематологами и кардиологами [19, 79].

Несмотря на определенную заинтересованность в выявлении сердечно-сосудистых нежелательных явлений, возникающих при использовании ибрутиниба, не существует ни одного клинического исследования, первоначально предназначенного для оценки АГ и ФП в качестве первичных исходов [107].

В недавних рекомендациях по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с Европейской гематологической ассоциацией и Международным кардиоонкологическим обществом, сообщается, что имеющихся данных недостаточно, чтобы рекомендовать варианты мониторинга и антигипертензивной стратегии во время лечения ингибиторами тирозинкиназы Брутона [79, 236].

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, результаты которых позволят оптимизировать кардиальный мониторинг больных, получающих таргетную терапию ибрутинибом, как с учетом кардиотоксичности этого варианта противоопухолевой терапии, так и необходимой компенсации имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний.

1.14 Антрациклиновая кардиотоксичность – состояние проблемы

Длительное время внимание кардиологов было направлено на антрациклины, широко применяемые в онкологической практике и составляющие основу многих химиотерапевтических схем для лечения лимфопролиферативных заболеваний, а также рака молочной железы [10, 22, 28, 42, 235, 236, 362]. Диагностика кардиотоксичности, возникшей вследствие применения антрациклинов, затруднена, т.к. большинство таких пациентов не находится под регулярным наблюдением кардиолога как в процессе лечения, так и в дальнейшем. До настоящего времени не решены вопросы необходимости полноценного кардиологического обследования онкологических пациентов перед началом противоопухолевой терапии. В большинстве случаев направление к кардиологу таких больных связано с уже возникшими кардиальными проблемами, нередко требующими экстренного решения.

Лечение проявлений кардиотоксичности во многих случаях также имеет определенные сложности, что связано с прогрессирующим течением заболевания и особенностями поражения миокарда [110]. Последние годы большое внимание уделяется возможностям ранней диагностики токсического воздействия антрациклинов на сердечно-сосудистую систему для предотвращения тяжелой ХСН и летальных исходов [4, 5, 6, 7, 8, 199].

Диагноз кардиотоксичности, вызванной антрациклинами, длительное время основывался на выявлении симптомов сердечной недостаточности и снижении ФВлж, измеренной с помощью ЭхоКГ. Ее определение предусматривало абсолютное снижение ФВлж более, чем на 10%, от исходного уровня или ее абсолютное снижение $< 50\%$ [236, 287].

Однако, такие критерии появляются достаточно поздно, тогда как важнейшей задачей диагностики является выявление самых ранних признаков кардиотоксичности. В этом случае имеется возможность начать кардиотропную терапию для предотвращения развития тяжелой кардиомиопатии и ХСН,

определить возможность продолжения противоопухолевого лечения или необходимость поиска альтернативы.

Особое внимание обращено на случаи тяжелой кардиотоксичности, поскольку до настоящего времени нет методов специфического лечения таких больных и прогноз остается серьезным. В настоящее время под тяжелой кардиотоксичностью по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности понимают:

1. поражение сердца с бессимптомной ФВлж $< 40\%$ или с явной клиникой тяжелой ХСН
2. ХСН с умеренно сниженной ФВлж с симптомами и признаками СН с высоким уровнем NT-proBNP и одним из следующих дополнительных критериев: увеличенным объемом левого предсердия (ЛП), массы миокарда ЛЖ и/или другими признаками его измененной диастолической функции
3. ХСН с ФВлж $\geq 50\%$ при наличии симптомов и признаков СН, повышенного уровня NT-proBNP и хотя бы одного дополнительного критерия (увеличения ЛП, гипертрофии миокарда ЛЖ или других показателей его диастолической дисфункции) [234].

Число пациентов с выраженным поражением сердца после применения антрациклинов сравнительно невелико, но развившаяся тяжелая кардиотоксичность тесно связана с высокой смертностью от всех причин и низкой 2-хлетней общей выживаемостью - в 10 раз ниже по сравнению с другими пациентами, имевшими признаки умеренной и мягкой кардиотоксичности [234].

Кроме того, в современной градации сердечно-сосудистой токсичности, связанной с терапией злокачественных новообразований, подчеркивается возможность бессимптомного поражения миокарда, в том числе тяжелого. Основой классификации остается характеристика систолической функции левого желудочка на основании показателей ФВлж и отклонения продольной деформации. У пациентов без клинических проявлений сердечной недостаточности выделяется 3 степени тяжести кардиотоксичности: тяжелая – снижение ФВлж $< 40\%$, умеренная - снижение ФВлж до уровня 40 – 49% и либо

отклонение продольной деформации левого желудочка на 15% от исходного, либо рост кардиомаркеров; мягкая степень - новое отклонение продольной деформации левого желудочка на 15% от исходного при ФВлж > 50% и/или повышение сердечных биомаркеров [236].

При клинически проявляющейся кардиотоксичности выделяют 4 степени тяжести, отражающие вариант и экстренность необходимых мер коррекции сердечной недостаточности: очень тяжелая - требующая инотропной и/или механической поддержки, неотложной трансплантации сердца; тяжелая – требующая госпитализации, умеренная – требующая интенсификации терапии у амбулаторного больного; мягкая – не требующая интенсивной терапии [235, 236].

Несмотря на сложности, связанные с кардиотоксичностью, антрациклины остаются важнейшим компонентом высокоэффективных схем химиотерапии. Однако, до настоящего времени развитие антрациклиновой кардиотоксичности с ее особенностями, различными клиническими проявлениями и сложностями лечения остается важнейшей нерешенной проблемой [108, 219, 244].

1.14.1 Механизмы развития антрациклиновой кардиомиопатии

Дозозависимая, долгосрочная и потенциально смертельная антрациклиновая кардиотоксичность может возникать в процессе лечения и в отдаленном периоде после прекращения химиотерапии [39, 261]. Детальные механизмы токсического воздействия на сердце этой группы противоопухолевых препаратов неясны до настоящего времени [183, 362]. Поскольку из имеющихся антрациклинов наиболее широко используется доксорубин, в большинстве случаев рассматривается доксорубиновая кардиотоксичность [32, 42].

Кардиомиопатия с низкой ФВлж может возникать через много лет после завершения противоопухолевого лечения антрациклинами. Было показано, что у детей, излеченных от лимфобластного лейкоза, сердечно-сосудистые осложнения, в том числе аКМП и сердечная недостаточность, могут развиваться через 15–20 лет после окончания лечения доксорубином [30, 110, 118, 242, 257].

Острые и хронические токсические побочные эффекты доксорубина дозозависимы. При отсутствии факторов риска доксорубин хорошо переносится вплоть до кумулятивной дозы 300 мг/м^2 при этом частота возникновения антрациклиновой кардиомиопатии (аКМП) составляет менее 2%. Ретроспективные исследования показали, что примерно у 3–5% пациентов, не имеющих других факторов риска, аКМП возникает при кумулятивной дозе доксорубина 400 мг/м^2 и более, достигая 48% при 700 мг/м^2 [110, 261].

В то же время, у ряда больных кардиотоксичность и кардиомиопатия возникают и при применении более низких доз доксорубина, нередко это является результатом имеющегося у пациента заболевания сердечно-сосудистой системы, не выявленного до противоопухолевой терапии (постинфарктный кардиосклероз, АГ, сниженная ФВлж до начала химиотерапии) или генетической предрасположенности.

Среди генетических факторов, повышающих риск развития антрациклиновой кардиотоксичности, предполагается роль специфических однонуклеотидных полиморфизмов. Обозначается значимость полиморфизма нескольких генов: CBR1 и CBR3, кодирующих карбонилредуктазы и связанных с повышенной предрасположенностью к кардиотоксичности у детей с онкологическим заболеванием; полиморфизмы в генах ABCC1 и ABCC5, кодирующие АТФ-связывающие кассетные переносчики и определяющие усиление вызванной антрациклинами сердечной дисфункции у пациентов с острым лимфобластным лейкозом; полиморфизмы гена SLC22A, кодирующего растворенный переносчик, а также полиморфизмы генов, играющих роль в гомеостазе железа [261]. В эксперименте у мышей с дефектом белка HFE, отвечающего за регуляцию в организме метаболизма железа, отмечалась более высокая смертность после лечения доксорубином [256].

Поскольку доксорубиновая (антрациклиновая) кардиотоксичность радикально снижает качество и/или продолжительность жизни больных, излеченных от злокачественных заболеваний, в настоящее время увеличивается интерес к пониманию механизмов поражения миокарда при использовании этой

группы противоопухолевых препаратов. Молекулярные процессы, лежащие в основе противоопухолевых эффектов антрациклинов, подробно изучались, однако механизмы их кардиотоксического воздействия являются спорными. Считается, что доксорубин связывается с ДНК и топоизомеразой, образуя «тройной комплекс расщепления» - топоизомераза-доксорубин-ДНК, который вызывает гибель клеток. Противоопухолевое действие определяется ингибированием топоизомеразы 2 типа, ее изоформы 2a в злокачественных клетках, что приводит к прекращению транскрипции и репликации ДНК, а также генерации окислительного стресса [97, 295, 311].

Последние данные свидетельствуют о том, что поражение миокарда доксорубином связано с ингибированием другой изоформы топоизомеразы - 2b (Top2b), которая преимущественно экспрессируется митохондриями дифференцированных клеток, таких как кардиомиоциты. Было продемонстрировано, что доксорубин, накапливается преимущественно в митохондриях кардиомиоцитов, значительно изменяя структуру и активность этих органелл. Происходит модуляция генов, определяющих функции и биогенез митохондрий с нарушениями окислительного пути фосфорилирования в кардиомиоцитах, экспрессирующих Top2b [265, 353]. Кроме того, описан ряд других молекулярных воздействий антрациклинами на миокард, не связанных непосредственно с ингибированием Top2b. С учетом имеющихся на сегодняшний день данных выделяются Top2b-зависимые (или прямые) и Top2b-независимые (косвенные) механизмы антрациклиновой кардиотоксичности [97, 311].

Одним из способов поражения кардиомиоцитов считается чрезмерная продукция активных форм кислорода, которую только частично можно объяснить воздействием на митохондрии. Индуцированную антрациклинами кардиомиопатию связывают с еще одной формой регулируемой клеточной гибели, вызванной железо-зависимым перекисным окислением липидов. Ферроптоз - открытый в последние годы новый тип гибели клеток, обычно сопровождающийся накоплением большого количества железа и перекисным окислением липидов в процессе гибели клеток. Было показано, что

антрациклины генерируют активные формы кислорода в связи с тем, что способны хелатировать свободное железо и образовывать реактивные комплексы железо-антрациклин, взаимодействующие с молекулой кислорода. Доксорубицин может активировать фермент гемоксигеназу первого типа, что определяет высвобождение свободного железа в кардиомиоцитах. В результате происходит накопление железа в митохондриях и окисление липидов митохондриальной мембраны, накопление активных форм кислорода в клетках, что в конечном итоге приводит к окислительной гибели кардиомиоцитов [33, 377].

Также показано влияние антрациклинов на обмен кальция, которое обеспечивается разными механизмами, в том числе с участием активных форм кислорода. Перекисное окисление липидов, вызываемое гиперпродукцией активных форм кислорода, изменяет активность мембранных белков кальциевых каналов. Кроме того, антрациклины снижают активность рецепторов рианодина (RyR2) и Ca-АТФазы саркоплазматического ретикула. Обнаружено, что активный метаболит доксорубицина доксол окисляет тиолы RyR2, и эта необратимая модификация вызывает значительное торможение кальциевых каналов. Кроме того, антрациклины могут активировать кальций - кальмодулин-зависимую протеинкиназу-II, которая изменяет митохондриальный гомеостаз Ca^{2+} , увеличивает его приток в митохондрии и способствует апоптозу [204, 363].

Таким образом, окислительный стресс, повреждение ДНК, апоптоз и гибель клеток являются установленными механизмами, опосредующими токсичность антрациклинов, но их значимость еще предстоит понять. Обсуждается вклад этих критических факторов стресса и возможностей для сохранения функции кардиомиоцитов [280, 305].

Несмотря на имеющиеся определенные данные по механизмам токсического воздействия антрациклинов на сердце, их недостаточно для разработки профилактики и лечения пациентов с развившейся аКМП, а также другими клиническими вариантами - поражения проводящей и сосудистой систем. Поэтому последние годы большое внимание уделялось реальным клиническим

возможностям снижения антрациклиновой кардиотоксичности и предотвращения ее тяжелых проявлений [4, 5, 6, 7, 8, 353].

Онкологические больные с факторами риска или уже имеющимися заболеваниями сердца и сосудов, подвергаются значительно большей опасности развития кардиотоксичности при использовании доксорубицин-содержащих режимов химиотерапии, все выявленные изменения кардиального статуса должны подвергаться активному лечению в соответствии с национальными протоколами, что требует междисциплинарного взаимодействия и постоянного участия кардиолога в ведении таких больных [236].

В настоящее время выделяются 3 группы факторов риска развития антрациклиновой кардиотоксичности:

1. Факторы очень высокого риска: имеющиеся ХСН или ДКМП.
2. Факторы высокого риска: тяжелый клапанный порок сердца, стабильная стенокардия, исходная ФВлж < 50%, возраст более 80 лет, предшествующее лечение антрациклинами, предшествующая лучевая терапия.
3. Факторы промежуточного риска: исходная ФВлж 50% - 54%, исходно повышенный уровень тропонина, исходно повышенный уровень NTproBNP или BNP, возраст 65 – 79 лет, АГ, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, предшествующая противоопухолевая терапия без антрациклинов, длительный анамнез табакокурения, ожирение с индексом массы тела более 30 кг/м² [236].

Наличие факторов высокого или очень высокого риска возникновения антрациклиновой кардиотоксичности определяет необходимость консультации кардиолога и совместное обсуждение предстоящей противоопухолевой терапии. В таких случаях выявление и неотложное лечение сердечно-сосудистых заболеваний, тщательный мониторинг состояния пациента с достижением его компенсации, снижает вероятность осложнений антрациклин-содержащей химиотерапии. При подготовке пациента к предстоящей терапии антрациклинами рекомендуется тщательный клинический осмотр для выявления скрытых и явных заболеваний сердца, ЭКГ, ЭхоКГ для оценки исходной ФВлж (при возможности - исследование глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка

сердца), определение уровня натрийуретических пептидов и тропонина, уровня липопротеинов сыворотки крови [234, 236].

Для определения стратегии первичной профилактики антрациклиновой кардиотоксичности необходимо определение риска развития кардиотоксичности с выделением 4 прогностических групп. Низкий риск возникновения кардиотоксичности у больных с отсутствием факторов риска или наличием одного из них. Промежуточный риск – при имеющихся 2 - 4 промежуточных факторов риска. Высокий риск кардиотоксичности у больных с 5 и более промежуточными факторами или 1 фактором высокого риска кардиотоксичности. Очень высокий риск кардиотоксичности определяется при наличии фактора (или факторов) очень высокого риска [235, 236].

При низком риске рекомендуется регулярный клинико-инструментальный мониторинг пациентов, без медикаментозной кардиопротекции. Наличие умеренного риска кардиотоксичности требует оценки и сопоставления риска и пользы медикаментозной профилактики. При высоком риске рекомендуется начать прием иАПФ, либо сартанов, карведилола или статинов. При стабильном состоянии пациента титровать до рекомендованных доз, при возникновении ограничений в титрации оставить на максимально переносимых дозах препаратов, выбранных для кардиопротекции. При очень высоком риске необходимо начать кардиопротективную терапию еще при подготовке пациента к противоопухолевому лечению, за 7-10 дней до его инициации [6, 219].

В 2020 г. Европейская организация медицинской онкологии предложила собственный план мероприятий по профилактике кардиотоксичности, возникшей во время противоопухолевой терапии (Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations). При отсутствии риска кардиотоксичности, рекомендуется проведение тщательного мониторинга состояния сердца – контроль ФВлж (ЭхоКГ по Simson или в 3D-формате, исследование глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка сердца). Считается, что существует межисследовательская изменчивость ФВлж, измеренной с помощью ЭхоКГ, поэтому рекомендуется

использовать одну и ту же аппаратуру и данные одного исследователя для определения систолической функции левого желудочка сердца на старте химиотерапии и во время нее [287]. Перед химиотерапией с включением антрациклинов должно быть проведено измерение натрийуретических пептидов и высокочувствительного тропонина. Измерение кардиомаркеров у пациентов с низким и средним риском поражения сердца следует осуществлять при достижении кумулятивной дозы 250 мг/м^2 и более, каждые 2 цикла и в течение 3 мес после завершения терапии. Дополнительное эхокардиографическое исследование этой группе больных рекомендуется при достижении кумулятивной дозы доксорубицина равной или более 250 мг/м^2 [197, 236, 253, 254, 287].

Больным с высоким и очень высоким риском поражения сердца следует измерять натрийуретический пептид и высокочувствительный тропонин перед каждым циклом химиотерапии и через 3 и 12 мес после ее завершения. Эхокардиографию рекомендуется проводить каждые два цикла и в течение 3 месяцев после завершения введения антрациклинов [287].

Кроме того, продолжается исследование генетических предикторов кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков. Показано, что существующие полиморфизмы генов CBR3, CELF4, HAS3 повышают риск кардиотоксичности при применении доксорубицина. При изучении данных включавших 2100 генов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, было обнаружено, что однонуклеотидный полиморфизм rs222388 в гене HAS3 связан с повышенным риском кардиомиопатии при высоких дозах антрациклинов [36, 60, 280]. В исследовании однонуклеотидного полиморфизма у 8490 пациенток с раком молочной железы, получавших адъювантную терапию доксорубицином (в суммарной дозе $240 - 300 \text{ мг/м}^2$), выявлено 7 генетических вариантов антрациклиновой кардиомиопатии, хотя ни один из этих вариантов не достиг уровня значимости [36].

В работах, посвященных генетическому полиморфизму, говорится о возможности оценивать индивидуальные риски развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с различными онкологическими заболеваниями и

снижении риска повреждения миокарда за счёт разработки индивидуальных профилактических мероприятий и коррекции химиотерапии [36]. В то же время, в первых клинических рекомендациях по кардиоонкологии, созданных Европейским обществом кардиологов (ESC) совместно с Европейской Гематологической ассоциацией, Европейским Обществом терапевтической радиологии и Онкологии, а также Международным Обществом кардиоонкологов, указывается, что рутинное использование генетического тестирования для оценки риска кардиотоксичности перед началом противоопухолевой терапии в настоящее время не рекомендуется. В будущем персонализированный генетический подход может помочь определить индивидуальную восприимчивость пациентов к сердечно-сосудистым заболеваниям при использовании кардиотоксичных режимов противоопухолевой терапии [236].

Также разработаны способы снижения токсического воздействия антрациклинов на сердце, связанные с особенностями их применения. Они являются важной составляющей первичной профилактики кардиотоксичности. Для использования в клинической практике рекомендовано:

1. Снижение скорости инфузии доксорубицина и оптимизация его дозы.
2. Применение пегилированного липосомального доксорубицина, представляющего собой форму препарата, при которой доксорубицин находится в липосоме, окруженной слоем полиэтиленгликоля, предохраняющего липосомы от уничтожения ретикулоэндотелиальной системой. Это увеличивает период полураспада препарата, его концентрация оказывается выше в опухолевой ткани, чем в здоровой [23, 31]. Кроме того, размер липосом, составляющий около 100 нм, предотвращает их проникновение в ткани с плотными капиллярными соединениями, в частности, сердце и желудочно-кишечный тракт. По сравнению с пациентами, получавшими обычный доксорубицин, при использовании его липосомальных форм кардиотоксичность отмечалась значительно реже [23, 380].

Однако, в последнее время появились сообщения о негативных последствиях применения пегилированных липосомальных форм доксорубицина, включающих тахикардию, ощущение сжатия в грудной клетке, боль в спине, затрудненное

дыхание, периферический цианоз. Экспертный совет Российского общества клинической онкологии опубликован резолюцию от 31.05.2022 г., в соответствии с которой рекомендовал использование пегилированного липосомального доксорубина для пациенток с метастатическим раком молочной железы, при наличии противопоказаний к назначению традиционных антрациклинов [42]. В мировой практике липосомальный доксорубин в настоящее время одобрен для пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистой кардиотоксичности или для тех больных, которые уже получили высокую кумулятивную дозу антрациклинов [236].

3. Использование дексразоксана у взрослых онкологических пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском при необходимости химиотерапии антрациклинами, особенно у тех больных, которые уже получили высокие суммарные дозы антрациклинов. Считается, что дексразоксан соединяется со свободным и связанным железом, тем самым уменьшая образование комплексов антрациклин-железо и в итоге выработку активных форм кислорода, запускающих процессы апоптоза кардиомиоцитов [379]. Однако, в 2006 г. появились сообщения о возникновении вторичных злокачественных заболеваний при применении дексразоксана [313]. Несмотря на то, что затем эти данные были опровергнуты достаточно большими ретроспективными исследованиями [266], применение дексразоксана в настоящее время очень ограничено. Официально он одобрен к использованию только у больных с распространенным или метастатическим раком молочной железы, которые уже получили минимальную кумулятивную дозу доксорубина (300 мг/м^2) или его эквивалента, но им необходимо повторное использование антрациклинов [130].

Безусловно, большой интерес вызывают возможности медикаментозной кардиологической протекции у пациентов, получающих кардиотоксичные противоопухолевые препараты. Несмотря на то, что проведено небольшое количество исследований без жестких конечных точек, при малом количестве пациентов, полученные результаты позволяют предположить, что иАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина и отдельные бета-блокаторы, такие как

карведилол и небиволол, могут быть агентами, применяемыми для снижения риска кардиотоксичности. Начиная с 2016 г. до настоящего времени для вторичной профилактики антрациклиновой кардиотоксичности предлагается применять иАПФ (эналаприл) и бета-адреноблокаторы (карведилол), а также, по данным некоторых источников, малые дозы статинов [127, 236, 237].

Несмотря на известные факторы риска и предложенные меры профилактики кардиотоксичности при использовании антрациклинов, наибольшая часть больных обращается к кардиологам при развитии кардиомиопатии с тяжелыми клиническими проявлениями. За более чем полвека изучения антрациклиновой кардиотоксичности стало ясно, что она плохо поддается лечению, а ХСН, связанная с ее возникновением, приводит к смерти больного чаще, чем сердечная недостаточность вследствие ИБС и ДКМП [108, 155]. Однако, наибольшая часть информации о развитии аКМП представлена в литературе в виде клинических случаев, подчеркивающих клиническую тяжесть таких пациентов [30, 122]. При этом инцидентность доксорубициновой кардиотоксичности сравнительно невелика - в когорте из 2625 пациентов, получавших антрациклины и находившихся под наблюдением в течение 5,2 лет после химиотерапии, частота кардиотоксичности составила 9%, определяясь исследователями как снижение ФВлж более, чем на 10% от исходного уровня или ее снижение до уровня менее 50% [267]. Публикации о более продолжительных проспективных исследованиях отсутствуют.

Появляются отдельные исследования, посвященные изучению закономерностей изменения показателей ЭхоКГ после лечения антрациклинами. В одной из таких единичных работ в течение 6 месяцев проводилось наблюдение за 42 пациентками с раком молочной железы в возрасте от 30 до 56 лет после доксорубицин-содержащей химиотерапии. Отмечается, что пациентки не имели заболеваний сердечно-сосудистой системы в анамнезе. Авторами в зависимости от суммарной дозы доксорубицина были выделены 4 группы больных в которых показано дозозависимое статистически незначимое снижение ФВлж в пределах нормальных величин: 72,1%; 73,2%; 70,4% и 69,8%; $p > 0,05$. За время

наблюдения КДОлж оставался в пределах нормальных значений, отмечалось увеличение ИММлж, $p < 0,01$. Авторы делают вывод, что антрациклины запускают механизмы ремоделирования, обуславливая развитие концентрической гипертрофии, а в дальнейшем процесс сферификации ЛЖ [39]. Однако, необходимо отметить, что исследование проводилось у пациентов, не имеющих никаких критериев развития кардиотоксичности, с высокой систолической функцией левого желудочка.

Невысокая событийность аКМП значительно ограничивает проведение работ, направленных на изучение особенностей ремоделирования сердца у пациентов с развившейся кардиотоксичностью. Чаще всего токсическое воздействие доксорубина на сердечно-сосудистую систему описывается в виде отдельных случаев у больных с крайне тяжелой ХСН, имеющих дилатацию левого желудочка, поэтому доксорубиновая кардиомиопатия трактуется, как дилатационная [58]. Однако, в 2020 г. опубликована работа Kamphuis J. A. и соавторов в которой представлены совершенно другие результаты развития антрациклиновой кардиомиопатии у 92 больных, наблюдавшихся в кардиоонкологической поликлинике [206]. В отличие от предыдущего исследования, медиана наблюдения была более продолжительной, составив 25,0 (9,6–37,2) месяцев после установления диагноза аКМП. По среднему времени до постановки диагноза антрациклинового поражения сердца пациентов разделили на 2 группы: ранним диагнозом - менее 1 года и поздним - более 1 года, в среднем 4 мес против 47,7 месяцев.

Поскольку исследование проводилось в условиях поликлиники, в группах наблюдения не было больных с тяжелой антрациклиновой кардиотоксичностью, у пациентов отмечалось умеренное снижение ФВлж. При ранней и поздней аКМП показатели ФВлж не отличались, составляя $43,6 \pm 4,9\%$ против $43,0 \pm 6,2\%$. Также не имели отличий в наблюдаемых группах значения иКДОлж $63,6 \text{ мл/м}^2$ против $62,9 \text{ мл/м}^2$. Авторы обращают большое внимание на то, что у 79% пациентов левый желудочек не был расширен. Период наблюдения за пациентами и анализ не только ФВлж, но и других параметров ЭхоКГ позволили продемонстрировать

особенности ремоделирования сердца у больных с аКМП при умеренно сниженной систолической функции левого желудочка. В результате было показано, что у пациентов с антрациклиновым поражением сердца наблюдалась гипокинетическая недилатационная кардиомиопатия, а не типичная ДКМП [206]. Таким образом, до настоящего времени нет полной ясности в закономерностях развития аКМП, которая представляет собой потенциально летальное заболевание.

Прогрессирующее течение аКМП и нередко резистентность к проводимой терапии определяют очень серьезный прогноз таких больных. Необходимо исследовать особенности ремоделирования сердца у пациентов, получавших доксорубицин-содержащую химиотерапию для своевременной диагностики возникающих изменений.

Недостаточно изучены отдаленные последствия применения доксорубицин-содержащей химиотерапии. После окончания противоопухолевого лечения кардиологическое наблюдение таких больных не проводится. Особенно неясными остаются последствия у пациентов, не имевших явных признаков кардиотоксичности в период противоопухолевого лечения. Динамика систолической функции у таких больных не отслеживалась. Однако, известно, что возможно латентное развитие кардиомиопатии с продолжительным бессимптомным течением.

Кроме того, в настоящее время имеются убедительные доказательства того, что доксорубицин оказывает проаритмическое действие, выраженность которого является дозо-зависимой, как и другие проявления кардиотоксичности [129]. Объединенный анализ показал, что терапия антрациклинами была в значительной мере связана с более высоким риском аритмии (ОР 1,58; 95% ДИ 1,41–1,76; $p < 0,00001$), нарушением проводимости и АВ-блокадой (ОР 1,86; 95% ДИ 1,06–3,25; $p = 0,03$), тахикардией (ОР 1,74; 95% ДИ 1,11–2,69; $p = 0,02$) диспозицией сегмента ST и зубца T (ОР 1,73; 95% ДИ 1,18–2,55; $p = 0,005$). В нескольких работах было выявлено множество различных аритмий у онкологических больных, получавших доксорубицин. Некоторые нарушения ритма,

развивающиеся при использовании антрациклинов, опасны для жизни, например, развитие полной поперечной блокады и фибрилляция желудочков [129]. У ряда больных отмечается неспецифическая задержка внутрижелудочковой проводимости, прогрессирующая до БЛНПГ [149]. При этом известно, что увеличенная продолжительность QRS-комплекса являются одним из предикторов возникновения сердечной недостаточности [178]. Таким образом, несмотря на длинную историю применения антрациклинов в онкологической практике, многие вопросы кардиотоксичности требуют дальнейших исследований.

Необходимо отметить, что в большинстве клинических исследований по изучению эффективности противоопухолевых препаратов, применяемых в онкологии и гематологии, недостаточно данных по сердечно-сосудистой токсичности и ее исходам. В основном оценка безопасности строится на определении сердечно-сосудистых нежелательных явлений, создающих непосредственную угрозу проведению противоопухолевой терапии. Однако, возникающие у больных кардиальные осложнения оказывают влияние не только на успешное проведение противоопухолевого лечения, но и определяют прогноз этих больных. Все больше пациентов, достигнув длительной ремиссии после лечения онкологического заболевания, имеют последствия этой терапии в виде кардиотоксичности, выявление которой остается нерешенной проблемой.

К настоящему времени появилось понимание того, что лечение и наблюдение за онкологическими пациентами, проходящим потенциально кардиотоксическую терапию, является междисциплинарной задачей, требующей активного участия кардиолога.

Несмотря на то, что антрациклиновая кардиотоксичность интенсивно исследуется уже почти 60 лет, остается неизученным фенотип тяжелой доксорубициновой кардиомиопatii. Мало сведений об отдаленных изменениях сердца у больных, которые в ближайшем периоде после антрациклин-содержащей-химиотерапии не имели значимого снижения ФВлж и признаков сердечной недостаточности.

Таким образом, в ведении онкологических пациентов, получающих как курсовую доксорубицин-содержащую химиотерапию, так и постоянную таргетную терапию ингибитором тирозинкиназы Брутона, остается множество нерешенных проблем. До настоящего времени нет ясности во многих аспектах кардиотоксичности противоопухолевых препаратов, используемых для лечения злокачественных новообразований, однако высокая эффективность применяемых средств, определяет необходимость решения возникающих кардиальных проблем.

Особые вопросы кардиологического сопровождения больных возникают при использовании пожизненной таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы Брутона ибрутинибом, индуцирующим ФП и АГ. Приоритетным является исследование безопасности совместного долгосрочного применения ибрутиниба и антикоагулянтной терапии у больных ХЛЛ и ФП с учетом особого риска геморрагий, а также изучение возможностей эффективного лечения АГ.

С учетом тяжелого течения сердечной недостаточности вследствие развития аКМП, важно исследовать особенности ремоделирования сердца у этих пациентов для ранней ее диагностики, в том числе при малосимптомном течении. Кроме того, учитывая возможность развития кардиотоксичности в отдаленном периоде после окончания антрациклин-содержащей химиотерапии и латентное развитие поражения миокарда, важно исследовать динамику систолической функции у пациентов, не имеющих признаков кардиотоксичности при проведении этого варианта противоопухолевого лечения.

Необходимость решения этих проблем, важность результатов как для клинической практики, так и в рамках научной новизны, определила инициацию нашего исследования, включившего долгосрочное проспективное наблюдение, а также обследование на различных этапах противоопухолевого лечения, с использованием курсовой антрациклин-содержащей химиотерапии и долгосрочной, многолетней таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы Брутона.

В связи с этим нами инициировано проспективное 5-летнее исследование, направленное на проведение специализированного кардиологического

мониторинга больных ХЛЛ, долгосрочно получающих таргетную терапию ибрутинибом, а также изучение особенностей поражения сердца у больных с тяжелой аКМП и не имевших признаков кардиотоксичности при проведении противоопухолевой терапии.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационная работа проводилась на клинической базе кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова ФГАОУ ВО «РНИМУ им Н.И. Пирогова» Минздрава России. Настоящее исследование инициировано после получения одобрения на его проведение Этического комитета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол №164 от 17 апреля 2017 г.). Всеми пациентами собственноручно было подписано информированное согласие до включения в исследование. Конфликт интересов в работе отсутствует.

2.1 Дизайн исследования и общая характеристика больных

В соответствии с поставленной целью и задачами нами были обследованы, принимали кардиотропную терапию и находились под динамическим наблюдением 390 пациентов с онкологическими заболеваниями, получавшими противоопухолевое лечение.

Выполнено клиническое исследование, состоявшее из 2 направлений - проведения 5-летнего кардиологического сопровождения онкологических пациентов, находившихся на постоянной таргетной терапии и этапного обследования больных, получавших курсовую антрациклин-содержащую химиотерапию.

В исследование включены 227 больных с ХЛЛ, получавших таргетную терапию ингибитором тирозинкиназы Брутона и наблюдавшихся в течение 5-летнего периода, а также 163 онкологических пациента, принимавших доксорубицин в составе курсового лечения и обследованных на различных этапах химиотерапии (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Дизайн исследования

Для пациентов, находящихся на постоянной или курсовой противоопухолевой терапии нами использовались различные критерии включения и невключения в исследование.

Критерии включения для больных ХЛЛ:

1. Подтвержденный документально диагноз ХЛЛ
2. Планирование и/или проведение таргетной терапии ибрутинибом

Критерии невключения больных ХЛЛ:

1. Сердечно-сосудистые заболевания, требующие применения витамин К зависимых антикоагулянтов (ввиду невозможности совместного использования с ибрутинибом из-за высокого риска больших кровотечений – при развитии ФП и необходимости использовать антикоагулянт).

Критерии включения онкологических больных, получавших курсовую доксорубицин-содержащую химиотерапию:

1. Подтвержденный документально диагноз рака молочной железы, лимфомы Ходжкина, нехожских лимфом
2. Планирование и проведение химиотерапии, включающей доксорубицин

Критерии не включения онкологических больных, получавших курсовую доксорубицин-содержащую химиотерапию:

1. Клапанные пороки сердца
2. Перенесенный инфаркт миокарда
3. Постинфарктная аневризма левого желудочка
4. Кардиомиопатия, предшествующая противоопухолевому лечению

Кроме того, в рамках сравнительного анализа нами обследованы тщательно отобранные 20 больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией, а также 100 пациентов с артериальной гипертензией, получавших антигипертензивную терапию в стационаре ГKB № 24. Для сравнения использованы данные 158 амбулаторных больных с АГ на антигипертензивной терапии, имевшиеся в базе кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

Из 227 больных с ХЛЛ 217 пациентам, постоянно принимавших ибрутиниб, проводилось кардиологическое сопровождение в рамках проспективного 5-летнего наблюдения. В исследование включены больные с ХЛЛ в возрасте 66,0 (32,0 - 91,0) лет, из них 144 мужчины в возрасте 66,0 (32,0 - 91,0) лет и 83 женщины в возрасте 65,0 (39,0 – 83,0) лет.

116 больных с ХЛЛ обследованы нами до начала таргетной терапии ибрутинибом, 111 пациентов на момент первого обследования уже получали этот вариант противоопухолевого лечения в течение 9,0 (6,0-14,0) месяцев (рис 1). В дальнейшем включенным в исследование больным с ХЛЛ проводилось регулярное персонифицированное обследование и динамическое наблюдение.

Скрининговое обследование проведено для всех пациентов через 15,0 (10,0-23,5) месяцев лечения ибрутинибом.

В течение периода наблюдения была выделена группа активного кардиомониторинга ($n = 89$) – пациенты с ХЛЛ, которые, помимо обследования в клинике, находились на постоянном дистанционном врачебном контроле с ежедневной оценкой самочувствия, всей возникающей симптоматики, регулярности применения назначенных кардиотропных препаратов, ежедневного контроля показателей АД и пульса с ведением дневника. Остальные 138 пациентов с ХЛЛ проходили кардиологическое обследование при контрольных визитах, а также обращались к нам по мере возникновения какой-либо симптоматики, но не принимали участие в дистанционном контроле.

Также в динамике нами обследованы 163 онкологических пациента, получавшие курсовую доксорубицин-содержащую химиотерапию по поводу рака молочной железы, лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом. Включенные в исследование пациенты, получали химиотерапию по схемам ABVD, BEACOPP-14, CNOP, R-CNOP, R-EPOCH с суммарной дозой используемого доксорубина от 200 до 300 мг/м² [32, 42].

142 пациента не имели признаков поражения сердца в период проведения химиотерапии. Эта группа состояла из 103 больных с лимфомой Ходжкина и 39 пациентов с неходжкинскими лимфомами, в возрасте 35,4 (25,0 – 55,5); (от 16,0 до 84,0 лет), из них 60 мужчин в возрасте 33,5 (24,0 – 51,5) лет и 82 женщин в возрасте 35,5 (25,0 – 57,0) лет.

127 из 142 больных с лимфомами, получавших доксорубицин-содержащую химиотерапию, обследованы до начала химиотерапии, на различных этапах противоопухолевого лечения и в отдаленном периоде от 2 до 15 лет после его завершения. За время наблюдения 66 из 127 больных обследованы дважды - до и через 1 – 2 мес после начала химиотерапии, из них 60 больных обследованы и в дальнейшем - через 9 – 12 мес и 61 пациент обследован дважды до химиотерапии и через 9-12 месяцев после ее окончания. В отдаленном периоде после противоопухолевой терапии было обследовано 39 пациентов, из них 32 с

лимфомами и 7 с ХЛЛ, которые получали терапию, включавшую доксорубицин за 4 – 5 лет до нашего исследования; 30 этих пациентов обследованы только в отдаленном периоде и 9 больных прослежены в динамике от первого обследования до начала химиотерапии. Показатели ФВлж этих пациентов в различные периоды противоопухолевого лечения и ремиссии сравнивались, как независимые величины, всего проведено 461 обследование (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Обследование больных без признаков поражения сердца во время проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии

Другие 15 больных этой группы наблюдались нами проспективно: все пациенты обследованы до начала химиотерапии, во время ее проведения и в отдаленном периоде (до 6 лет) после завершения противоопухолевого лечения. Исследование их параметров проводилось в качестве зависимых величин (Рисунок 2).

Кроме того, под нашим наблюдением находилась группа из 21 больного, обратившихся к нам с тяжелым поражением сердца, возникшим во время

химиотерапии или после ее окончания - с ФВЛж сердца менее 40%. В эту группу вошли пациенты с раком молочной железы ($n = 7$), лимфомой Ходжкина ($n = 12$), неходжкинскими лимфомами ($n = 2$) и в возрасте 47,7 (35,0 – 58,8) лет, из них 14 женщин в возрасте 50,5 (40,0-58,0) лет и 9 мужчин в возрасте 42,0 (28,0 – 54,0) лет.

Тщательно отобранные 16 пациентов с тяжелой аКМП включены нами для исследования особенностей ремоделирования сердца после доксорубицин-содержащей химиотерапии (Рисунок 1). С этой целью их эхокардиографические показатели сравнивались с аналогичными данными 20 больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) сходного возраста и длительностью анамнеза заболевания.

Учитывая демонстративность вариантов тяжелого поражением сердечно-сосудистой системы, развившегося в результате противоопухолевого лечения у 5 онкологических больных, их разбору в виде клинических случаев посвящена отдельная глава.

2.2 Использование опросников и оценочных тестов

Клиническое обследование включенных в исследование больных дополнялось применением опросников и результатами инструментальных методов исследования, составлявших формализованную историю болезни.

Нами в динамике оценивался статус всех включенных в исследование больных по шкале ECOG. Наличие и выраженность кардиальных симптомов, а также их связь с самочувствием пациента оценивалась нами с помощью опросника, разработанного на кафедре, у пациентов, находящихся на постоянном и курсовом противоопухолевом лечении.

У пациентов с ХЛЛ, находившихся на постоянной таргетной терапии, нами оценивался статус хрупкости с помощью опросников G8, GFI и теста «Быстрых шагов» (патент №2795535). Коморбидность этих пациентов анализировалась с помощью индекса Чарлсон и информационных анкет. Кроме того, у больных с

ХЛЛ и ФП, получавших ПОАК, использовалась разработанная нами антикоагулянтная анкета для дополнительного контроля информации по геморрагическим проявлениям и коррекции антикоагулянтной терапии.

Шкала ECOG

По шкале ECOG нами в динамике оценивался статус включенных в исследование больных с ХЛЛ (Приложение, таблица 2).

Разработанная несколько десятилетий назад Восточной совместной группой по изучению онкологических заболеваний (Eastern Cooperative Oncology Group), шкала ECOG продолжает оставаться одной из основных в онкологической практике. Статус ECOG используется при исследовании группы онкологических больных для стандартизации оценки состояния каждого пациента, включая уровень физической активности, функционального состояния в рамках повседневной деятельности и способности самостоятельно заботиться о себе. [274].

Опросник кардиальной симптоматики

У всех пациентов нами проводилась оценка связи самочувствия с наличием и выраженностью кардиальной симптоматики с помощью опросника, разработанного на кафедре госпитальной терапии имени академика Сторожакова Г.И. (Приложение, таблица 3).

Выяснялось наличие и выраженность одышки, ощущение учащенного сердцебиения, аритмии, болей в грудной клетке, отеков нижних конечностей, инсульта в анамнезе, а также толерантности к нагрузке в виде ходьбы без ограничений в виде указанных симптомов.

Сопроводительный информационный скрининг - анкетирование пациентов с ХЛЛ, оценка результатов лабораторных анализов

Пациенты с ХЛЛ, находившиеся на постоянном кардиологическом сопровождении во время противоопухолевого лечения, заполняли анкету,

содержащую ключевую информацию о дате рождения, контактном телефоне, всех имеющихся в анамнезе заболеваниях, всех принимаемых лекарственных препаратах и их дозах, статусе курения, начале таргетной терапии ибрутинибом и применяемой дозе, изменении самочувствия на фоне терапии ибрутинибом, появлении новых симптомов и новых заболеваний за время лечения ибрутинибом, повышении АД в анамнезе. С учетом этапов обследования и изменчивости определенной части информации, мы считали целесообразным заполнять информационную анкету на всех визитах пациента (Приложение, таблица 4).

На всех контрольных визитах у больных с ХЛЛ, находящихся на постоянной таргетной терапии ибрутинибом, нами оценивались результаты клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, предоставляемых пациентами. Лабораторные исследования проводились в соответствии с существующим алгоритмом обследования больных с ХЛЛ, находящихся на терапии ибрутинибом.

Индекс хрупкости - GFI (Groningen Frailty Index – Гронингенский Индекс хрупкости).

У всех пациентов с ХЛЛ, находящихся на постоянной противоопухолевой терапии, нами оценивался индекс хрупкости - GFI (Groningen Frailty Index – Гронингенский Индекс хрупкости).

Несмотря на то, что исследователи расходятся во мнениях относительно точного определения, принято считать, что хрупкость указывает на степень уязвимости в отношении будущего ухудшения здоровья и исходов, такие как смертность и необходимость госпитализации. В последнее время хрупкость больного рассматривается как многогранная проблема, включающая несколько областей - физическую, психологическую, социальную и когнитивную, каждая из которых оказывает существенное влияние на состояние пациента [285].

В помощь опросника GFI, разработанного в городе Гронинген, нами оценивались: мобильность пациента - возможность без посторонней помощи гулять около дома, покупать продукты, самостоятельно раздеваться и одеваться,

посещать туалет. При наличии изменений слуха и/или зрения выяснялось их влияние на выполнение повседневной деятельности. Также оценивалось непреднамеренное снижение веса в течение 3-6 месяцев, количество принимаемых пациентом лекарственных препаратов, когнитивный и психосоциальный статус пациента. Кроме того, физические возможности больного оценивались по шкале от 0 до 10 баллов, что в дальнейшем имело градацию на 2 группы - от 0 до 6 баллов соответствующую низким физическим возможностям, от 7 до 10 баллов - удовлетворительным физическим возможностям (Приложение, таблица 5).

Таким образом, опросник GFI, состоящий из 15 пунктов, позволял оценивать физическую, когнитивную, социальную и психологическую области жизнедеятельности пациента, с результатом от нуля до пятнадцати баллов. Показатель GFI, равный четырем баллам или выше, указывал на хрупкого пациента, повышенную потребность в комплексном уходе и дополнительной гериатрической оценке [142].

Опросник Geriatric 8 (G8)

Статус хрупкости пациентов, находящихся на постоянной противоопухолевой терапии, также оценивался нами у всех больных ХЛЛ с помощью опросника Geriatric 8 (G8), разработанного для гериатрической оценки онкологических больных. Опросник G8 включает анализ статуса больного по 8 основным позициям – уменьшения потребления пищи, потери веса за последние 3 месяца, индекса массы тела, подвижности больного, количества принимаемых препаратов, возраста пациента, нейропсихологических проблем и собственной оценки состояния своего здоровья по сравнению с другими людьми того же возраста (Приложение, таблица 6).

Применение G8 рекомендовано Европейской организацией по исследованию и лечению рака у всех пациентов старше 70 лет (European Organization for Research and Treatment of Cancer). В настоящее время опросник G8 является универсальной шкалой для выявления группы уязвимых пациентов, нуждающихся в

дополнительном обследовании. Проспективный анализ 1000 мужчин в возрасте 70 лет показал, что продолжительность жизни пациентов, набравших ≤ 14 баллов из 17 возможных, не превышала 3 года [187]. Пациенты, имеющие 14 и менее баллов по G8, требуют дополнительной оценки геронтологического статуса и своевременного обследования для выявления причин сформированной хрупкости [175].

Тест «Быстрых шагов»

Скорость ходьбы больного известна как предиктор клинических исходов, объединяющий информацию о множестве физиологических факторов. Показано, что снижение скорости походки (gait speed) $< 0,6$ м/с независимо предсказывает смерть и повторные госпитализации вследствие сердечной недостаточности [292, 355]. Показатель скорости походки входит во многие шкалы для оценки хрупкости, однако существует множество его вариаций выполнения у конкретных групп пациентов с расчетами, зависящими от применяемых условий.

У всех больных с ХЛЛ, находящихся на постоянной таргетной терапии ибрутинибом, проводился разработанный нами тест «Быстрых шагов» с оценкой времени быстрой ходьбы. Для этого использовалось отмеренное и ограниченное цветными линиями расстояние коридора больницы, равное 6 метрам, которое пациент проходил быстрым шагом под контролем врача, фиксирующего секундомером время ходьбы. Проводился инструктаж пациента о необходимости пройти отмеренное расстояние быстрым шагом с максимальной скоростью, которая для него возможна. Нами измерялось и учитывалось в дальнейшем время, за которое больной проходил отмеренное расстояние

В дальнейшем с учетом результатов теста «Быстрых шагов» нами определен критерий прогноза для больных ХЛЛ, находившихся на таргетной терапии ибрутинибом. По результатам проведенного исследования, нами предложен способ прогнозирования пятилетней общей выживаемости больных ХЛЛ, находящихся на постоянной противоопухолевой терапии ибрутинибом с

помощью разработанного нами теста «Быстрых шагов» (патент на изобретение № 2795535).

Индекс коморбидности Чарлсон

Для оценки коморбидности больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, нами использовался индекс Чарлсон, представляющий собой балльную систему оценки (от 0 до 40 баллов) наличия определенных сопутствующих заболеваний, с учетом возраста пациента. Среди имеющихся шкал оценки коморбидности на сегодняшний день индекс Чарлсон, предложенный профессором Корнелльского университета Mary E. Charlson в 1987 году для оценки отдаленного прогноза коморбидных больных, наиболее распространен и удобен.

Суммарная оценка складывается из баллов, соответствующих определенным коморбидным заболеваниям и балла за каждые прожитые 10 лет жизни с 50-летнего возраста, т.е. ≥ 50 лет - 1 балл, ≥ 60 лет - 2 балла, ≥ 70 лет – 3 балла, ≥ 80 лет и более – 4 балла. Индекс позволяет прогнозировать риск смерти в течение года у больного с отягощенной коморбидностью (Приложение, таблица 7) [35, 117].

С помощью индекса Чарлсон нами оценивалась коморбидность и прогноз онкогематологических пациентов ($n = 227$), находящихся на постоянной таргетной терапии, в динамике на всех визитах.

Антикоагулянтная анкета

Разработанная нами антикоагулянтная анкета заполнялась и пациентом, и врачом-исследователем, являясь чек-листом для контроля за всеми возникающими геморрагическими проявлениями и изменением антикоагулянтной терапии (Приложение, таблица 8).

Врачом-исследователем в антикоагулянтную анкету вносилась информация о геморрагических проявлениях, полученная от пациента в период дистанционного контроля, на котором находились все больные с ХЛЛ, получавшие ПОАК. Также в антикоагулянтной анкете врачом указывался принимаемый антикоагулянт и его

доза, дата назначения, сроки вынужденной кратковременной отмены и изменения дозы ПОАК, перевод на другой антикоагулянт или его отмена, если это проводилось, с указанием причины изменений. Кроме того, в анкете отмечалась дата диагностики фибрилляции предсердий, уровень креатинина пациента перед контрольным визитом, уровень тромбоцитов в последнем клиническом анализе крови, доза ибрутиниба, принимаемая пациентом, информация о ее уменьшении, если это проводилось, с указанием причины.

Все пациенты с ХЛЛ и ФП, принимавшие ПОАК, также заполняли антикоагулянтную анкету, отражая информацию о возникавших геморрагиях, их частоте и выраженности, а также прерывании антикоагулянтной терапии, изменении дозы ибрутиниба, если это проводилось, с указанием причины.

Больные ХЛЛ, которые уже принимали антикоагулянт до лечения ибрутинибом, дополнительно указывали геморрагические проявления на антикоагулянтной терапии без ибрутиниба. Пациенты с ХЛЛ, начавшие принимать антикоагулянт во время лечения ибрутинибом, указывали возникавшие у них геморрагических проявлениях до назначения антикоагулянта.

Также нами анализировалась геморрагические проявления у больных с ХЛЛ после изменения тактики антикоагулянтной терапии, включавшей снижение дозы ПОАК или замену используемого антикоагулянта. Двойное заполнение антикоагулянтной анкеты врачом и пациентом было направлено на максимально тщательную оценку всей анализируемой в динамике информации.

2.3 Инструментальные методы исследования

Электрокардиография

Электрокардиография (ЭКГ) проводилась всем пациентам на всех контрольных визитах и при необходимости дополнительно при появлении симптоматики перебоев в работе сердца, дискомфорта в грудной клетке и другого ухудшения самочувствия с помощью 12-канального аппаратно-программного анализа электрокардиограмм «Миокард ЭКГ». Всего проведено 912 ЭКГ-исследований.

Эхокардиография

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась при каждом визите всем пациентам, включенным в исследование, на аппарате SEQUOYA-512 (SIEMENS, Германия) в соответствии с современными рекомендациями [258, 299]. Нами исследовались правые и левые отделы сердца в В- и М- режимах с расчетом основных показателей – систолических и диастолических объемов и размеров полостей левого и правого желудочков сердца, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, диаметра корня аорты, передне-заднего размера, объема и индекса объема левого предсердия, диаметра выносящего тракта, индекса массы миокарда левого желудочка, ударного и сердечного объемов. Фракция выброса левого желудочка, конечный систолический объем (КСО) и конечный диастолический объем (КДО) левого желудочка и объем левого предсердия определялись методом Симпсона. Объемные показатели левого желудочка выражались в виде КДО и КСО, а также в виде индексированных по площади поверхности тела показателях в мл/м² (иКДО, иКСО, LAVi) [11].

При доплерэхокардиографии определялись трансклапанные градиенты, наличие регургитаций на клапанах и другие патологические сбросы крови. Диастолическая функция оценивалась при импульсно-волновой доплерографии по соотношению пиков Е к А в трансмитральном потоке. Для выявления

диастолической дисфункции нами также использовался тканевой доплер, с помощью которого определялась скорость движения латеральной и медиальной части фиброзного кольца в диастолу.

Всего в ходе работы проведено 874 эхокардиографических исследований, все измерения проводились одним исследователем.

Суточное мониторирование артериального давления.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось всем пациентам с ХЛЛ, находившихся на постоянной противоопухолевой терапии ибрутинибом ($n = 227$), на аппаратном комплексе AND TM 2421 в динамике на всех визитах. Всего проведено 454 исследования.

Оценивались показатели среднего за сутки систолического АД (САД ср сут), среднего за сутки диастолического АД (ДАД ср сут), средней за сутки частоты сердечных сокращений (ЧСС ср сут), средние показатели САД, ДАД и ЧСС за период бодрствования, средние показатели САД, ДАД и ЧСС в период сна, индекс времени гипертензии (ИВГ) САД и ДАД в периоды бодрствования и сна, суточный профиль САД и ДАД.

В рамках сравнительного анализа эффективности проводимой антигипертензивной терапии у пациентов, получающих противоопухолевое лечение препаратом, способным индуцировать АГ, нами также изучены результаты СМАД 100 пациентов с АГ, получавших антигипертензивную терапию в ГКБ № 24, а также использованы данные 158 амбулаторных больных на гипотензивной терапии, имевшиеся в базе кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

Контроль офисного артериального давления. Самоконтроль артериального давления

Измерение АД проводилось всем пациентам на всех визитах с помощью монитора AND-777, в соответствии с последними российскими и европейскими рекомендациями [3, 26, 44, 368, 369].

На первом визите мы проводили детальный инструктаж пациентов о необходимости ежедневного измерения АД и пульса - утром и вечером, с обязательной записью показателей в дневник. Для всех пациентов проведена подробная инструкция по правильному измерению АД, в том числе для тех, которые ранее уже контролировали АД, т.к. многие такие пациенты совершают достаточно большое количество ошибок, проводя самоконтроль АД.

Всем пациентам выдавался образец таблицы для внесения показателей, которая переносилась в дневник контроля АД, создаваемый пациентом в удобной для него тетради (Приложение 1, таблица 9).

Несмотря на простоту задания, у больных, не имеющих ориентировочной таблицы для внесения данных, возникают сложности ведения дневника АД и произвольные формы таких записей, которые в дальнейшем крайне сложны для интерпретации. Поэтому, данный аспект являлся обязательным для дальнейшей возможности адекватного анализа информации.

Мониторирование ЭКГ по Холтеру

Холтеровское мониторирование проводилось пациентам ХЛЛ, находящимся на постоянной противоопухолевой терапии, с помощью комплекса суточного мониторирования ЭКГ «Миокард - Холтер-2», производство ООО «НИМП ЕСН», г. Саров.

Исходно мониторирование проводилось больным ХЛЛ, имевшим симптоматику перебоев в работе сердца и/или дискомфорта в грудной клетке. Однако, после выявления эпизодов выраженной брадикардии и пауз ритма, а также коротких эпизодов быстрого нерегулярного наджелудочкового ритма (КЭБР) менее 30 секунд, протекавших бессимптомно, нами принято решение о проведении скринингового мониторирования ЭКГ по Холтеру у всех пациентов ХЛЛ, получавших таргетную терапию ибрутинибом.

Для большинства больных продолжительность мониторирования составляла 24 часа, у пациентов с периодически возникающей симптоматикой, мониторирование

ЭКГ удлинялось до 48 и 72 часов в зависимости от частоты возникновения симптомов. В ходе работы проведено 220 исследований.

Нами анализировался основной ритм и все преходящие нарушения ритма за период мониторингования. Оценивалось наличие и продолжительность фибрилляции предсердий, с оценкой длительности эпизода, а также наличие коротких эпизодов быстрого предсердного ритма (КЭБР), продолжительностью менее 30 секунд за весь период мониторингования и отдельно в периоды бодрствования и сна.

Оценивались показатели минимальной, максимальной и средней частоты сердечных сокращений за весь период мониторингования и отдельно в периоды бодрствования и сна, с оценкой ритма, регистрируемого в период анализируемой частоты сердечных сокращений (ЧСС). С учетом имевшихся нарушений ритма, отдельно анализировалась максимальная, минимальная и средняя длительность интервала RR между нормальными кардиоциклами за весь период мониторингования. Оценивалась продолжительность тахикардии с ЧСС 90-100 уд в мин, 100-120 уд в мин, 120-150 уд в мин за весь период мониторингования, а также отдельно в периоды бодрствования и сна. Также анализировалась продолжительность брадикардии с ЧСС 30-40 уд в мин и 40-50 уд в мин за весь период мониторингования и отдельно в периоды бодрствования и сна, наличие и продолжительность пауз ритма, циркадный индекс, наджелудочковая и желудочковая эктопическая активность за весь период мониторингования, а также отдельно в период бодрствования и сна, максимальная и минимальная продолжительность интервала PQ, наличие диспозиции сегмента ST, максимальный и средний за сутки скорригированный интервал QT, наличие сино-атриальных и атриовентрикулярных блокад.

2.4 Статистическая обработка данных

В статистическом анализе для определения различий двух независимых величин нами применялся критерий Манна-Уитни, при множественном сравнении - критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони, при сравнении

двух зависимых величин – метод Вилкоксона, при множественном сравнении зависимых величин – Фридмана-Кендалла в статистике ANOVA. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха или абсолютных и относительных величин. Для сравнения долей использовался критерий χ^2 Пирсона, при малых величинах применялся точный критерий Фишера.

Для изучения общей кумулятивной выживаемости (далее – общей выживаемости) использовался метод Каплана-Мейера с построением кривых выживаемости. При определении влияния каждого показателя на кумулятивную выживаемость больных, он разделялся на децили, после чего определялись отрезные точки.

Для многофакторного анализа использовалась регрессия Кокса с ранее определенными независимыми переменными с выявлением статистически значимого влияния на общую выживаемость больных.

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ БОЛЬНЫХ ХЛЛ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ИБРУТИНИБОМ

Большинство направленных к нам больных ХЛЛ на первом визите имели стадию С по Binet - 71,1%, значительно меньше пациентов ХЛЛ со стадией В - 25,0% и стадией А - 3,1%.

Генетические исследования были представлены у 52 больных ХЛЛ: наиболее часто выявлялась делеция 17p - у 33 пациентов и делеция 13q – у 11 больных. Другие хромосомные аномалии имелись у 8 пациентов – делеция 11q, трисомия 12 хромосомы. Сочетание мутаций 17p и 13q хромосом – у 5 пациентов, сочетание мутаций 11q и 13q хромосом - у 4 больных.

Количество линий предшествующей терапии было известно у 141 больного ХЛЛ и колебалось от 0 до 12, медиана составила 2,0 (2,0 – 3,0) линий терапии. В качестве первой линии терапии лечение ибрутинибом получали 12 пациентов ХЛЛ. У 98 больных ХЛЛ предлеченность состояла из схем, включающих флударабин (n = 81) и антрациклины (n = 17), обладающих кардиотоксичностью с преимущественным влиянием на кардиомиоциты.

3.1 Кардиальный статус обследованных пациентов с ХЛЛ

Из 217 пациентов с ХЛЛ, наблюдаемых нами в течение 5-летнего периода, у 157 больных (72,4%) имелись заболевания сердечно-сосудистой системы, из них у 40,2% обследованных женщин и 59,8% обследованных мужчин, $p = 0,06$. В структуре сердечно-сосудистых заболеваний отмечалось значительное преобладание АГ - 65,7%, доля ФП составила 20,3% , ИБС - 10,2 % и ХСН - 3,8 % (Рисунок 3).

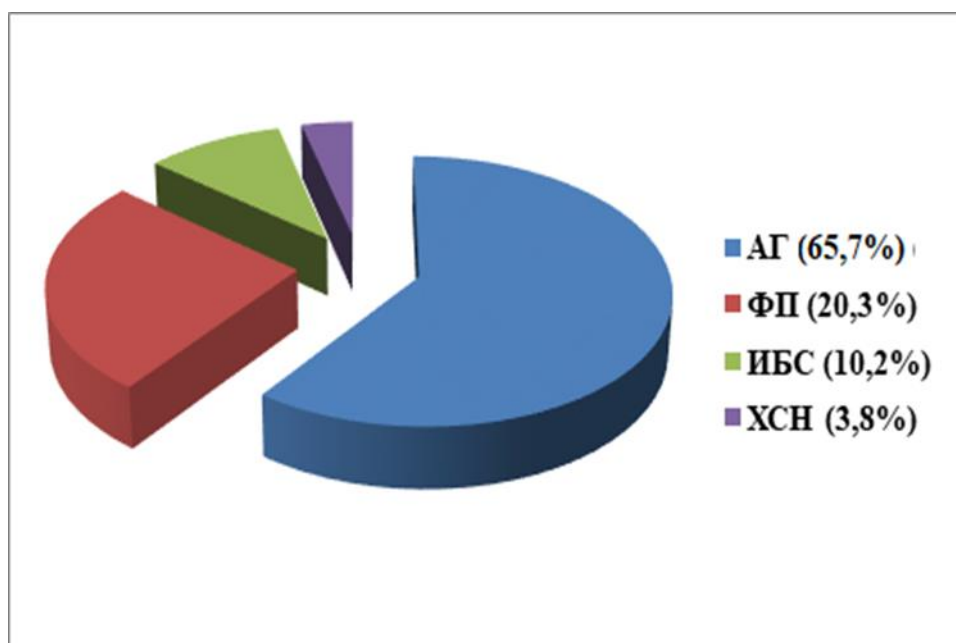


Рисунок 3 - Структура кардиальной коморбидности у обследованных больных ХЛЛ (в % от числа всех диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний, n = 236)

Также нам представилась возможность работы с архивными данными регистра больных ХЛЛ по оценке коморбидности, в том числе сердечно-сосудистой [14]. Из предоставленного архива нами были выделены больные такого же возраста и полового состава с установленным диагнозом ХЛЛ (n = 124) в те же годы (с 1999 по 2016 гг.), что и у пациентов, обследованных нами на этапе первого визита (n = 124). В указанных группах больных ХЛЛ мы сопоставили количество выявленных сердечно-сосудистых заболеваний.

При обследовании пациентов ХЛЛ на первом визите нами было выявлено значимо больше больных с АГ и значительно меньше пациентов с ИБС по сравнению с данными архива. Также показательно, что число случаев выявления ФП у больных ХЛЛ на первом визите нашего исследования в 10 раз больше. Количество пациентов ХЛЛ у которых не диагностированы сердечно-сосудистые заболевания было практически в 4 раза больше по данным архива в сравнении с обследованной нами группой больных ХЛЛ (Таблица 1).

Таблица 1 - Количество больных ХЛЛ, имевших сердечно-сосудистые заболевания по данным регистра и нашего исследования

Источник данных	Возраст на момент выявления	Женщины/ Мужчины, n (%)	АГ, n (%)	ИБС, n (%)	ФП, n (%)	Нет ССЗ, n (%)
Собственные данные, (n = 124)	60,0 (51,0-66,5)	42 (33,9)/ 82 (66,1)	98 (79,0)	3 (2,42)	10 (8,1)	7 (5,65)
Архивные данные регистра, (n = 124)	60,6 (52,3-67,7)	44 (35,8)/ 80 (64,2)	26 (21,0)	17 (13,7)	0	24 (19,3)
p	0,42	0,49	0,001	0,001	0,0125	0,001

Таким образом, имелись значимые различия в выявлении сердечно-сосудистых заболеваний в сопоставимых группах больных ХЛЛ, при оценке у них кардиальной коморбидности с участием и без участия кардиолога [16].

В обследованной нами группе больных ХЛЛ женщины с кардиальным статусом (n = 66) были старше женщин без него (n = 17): 67,0 (59,0 – 73,0) лет против 55,5 (47,0 – 63,0) лет (p = 0,02). У мужчин, имевших (n = 98) и не имевших (n = 46) верифицированные сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, значимой разницы в возрасте не отмечалось - 67,0 (60,0 – 72,5) лет против 64,5 (59,5 – 71,0) лет соответственно, p = 0,28. Возраст женщин и мужчин, имевших АГ, ФП и ХСН статистически значимых различий не имел, но женщины с ИБС были значимо старше мужчин (Таблица 2).

Таблица 2 - Возраст больных ХЛЛ с различными кардиальными заболеваниями

Больные ХЛЛ	АГ	ФП	ИБС	ХСН
Мужчины n = 136	66,0 (60,0 – 71,0) n = 82	67,9 (60,0 – 70,0) n = 39	67,0 (64,0 – 70,0) n = 19	76,0 (64,0 – 80,0) n = 5
Женщины n = 81	66,0 (59,0 - 73) n = 61	70,0 (63,0 – 73,0) n = 25	78,0 (73,0 – 79,0) n = 5	71,5 (64,0 – 79,0) n = 2
p	0,81	0,32	0,005	0,86

Клиника ХСН была у 7 пациентов ХЛЛ - 5 мужчин и 2 женщин. Основными причинами развития ХСН, соответствующей у этих больных 2 ФК, являлась АГ с преимущественным поражением сердца и развитием эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка, а также ФП.

Не было различий эхокардиографических показателей у пациентов ХЛЛ, обследованных нами до начала таргетной терапии ибрутинибом ($n = 116$) по сравнению с больными ХЛЛ, которые направлены на первое обследование через 6-8 месяцев после начала противоопухолевого лечения ибрутинибом ($n = 111$), на первом визите и при динамическом обследовании, как у мужчин так и у женщин.

За время 5-летнего наблюдения, начиная с первого визита ($n = 227$) наибольшее число больных ХЛЛ имели только АГ ($n = 88$), а также сочетание АГ и ФП ($n = 36$). Гораздо меньше пациентов ХЛЛ имели только ФП ($n = 13$), сочетание АГ и ИБС ($n = 16$), а также сочетание АГ с ФП и ИБС ($n = 6$), сочетание ИБС и ФП ($n = 1$) и только ИБС ($n = 1$) (Рисунок 4).

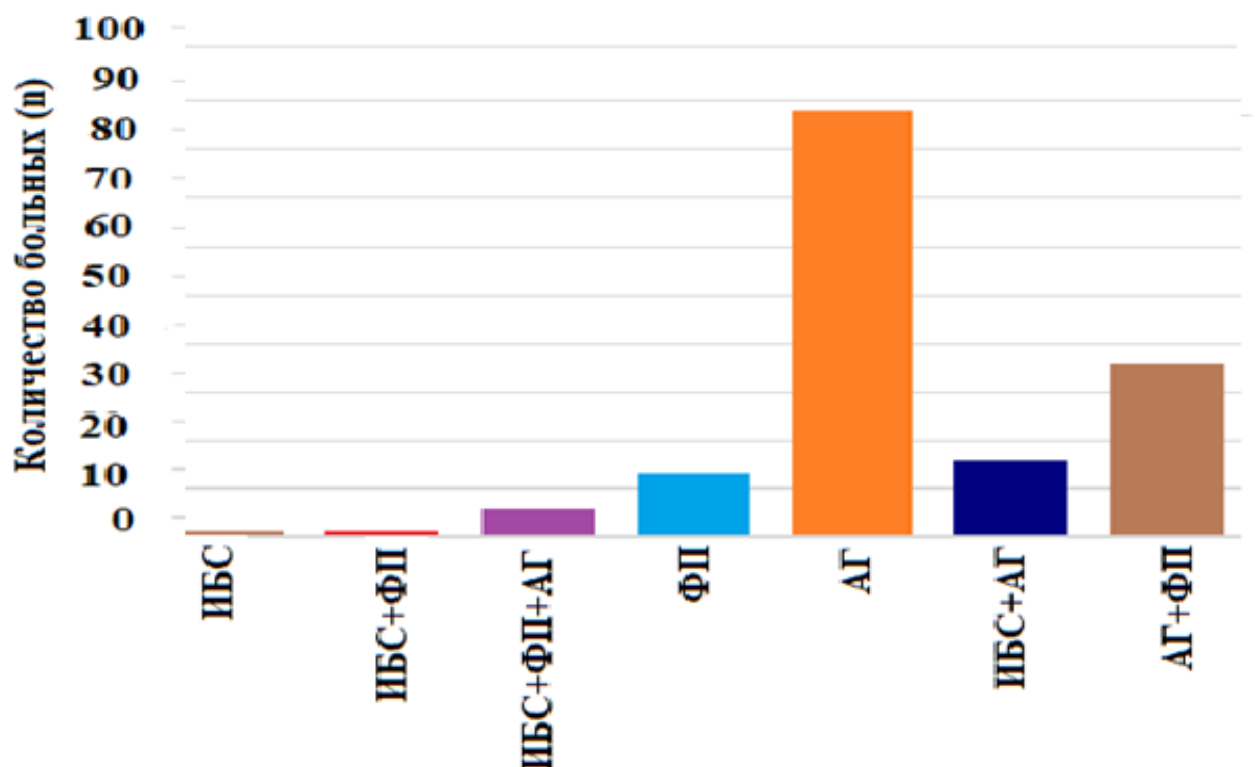


Рисунок 4 - Больные ХЛЛ с различной кардиальной коморбидностью за время 5-летнего наблюдения

При оценке количества заболеваний в кардиальном статусе больных ХЛЛ, оказалось, что преобладали пациенты с одним сердечно-сосудистым заболеванием, как у мужчин, так и у женщин.

Статистической значимости в количестве заболеваний на одного пациента между мужчинами и женщинами не отмечалось, однако, несколько больше женщин по сравнению с мужчинами имели одно кардиологическое заболевание - 55,6% против 40,4% соответственно. У сопоставимого числа мужчин и женщин имелось 2 сердечно-сосудистых заболевания - 21,0% и 18,4% соответственно. Незначительное количество мужчин и женщин имели 3 кардиальных заболевания - 6,6% и 4,9% соответственно. Процент мужчин, не имевших заболеваний сердечно-сосудистой системы, был несколько выше, чем у женщин – 32,3% и 18,5% соответственно (Рисунок 5).

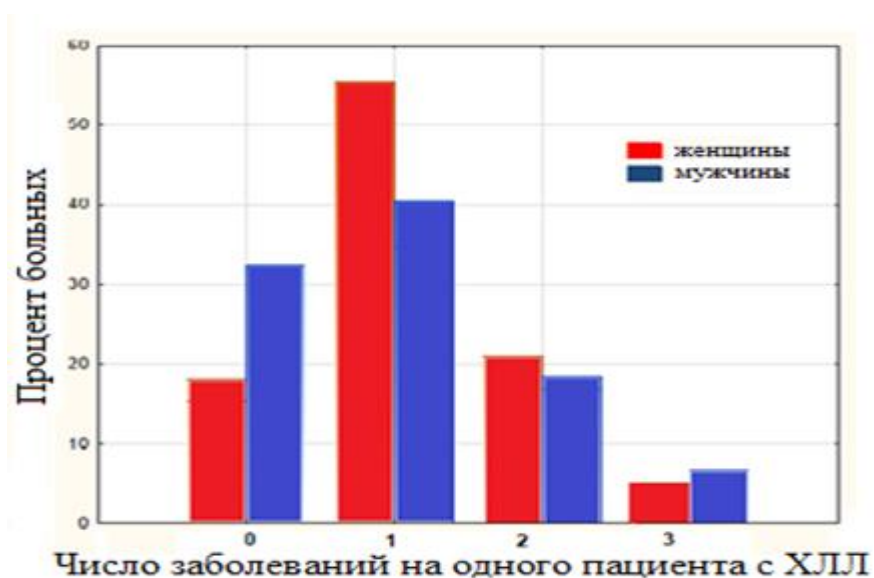


Рисунок 5 - Процент больных ХЛЛ с различным числом кардиологических заболеваний в группах мужчин и женщин на первом визите

Возраст мужчин и женщин, имевших 1, 2 и 3 кардиальных заболевания, значимых отличий также не имел.

На первом визите 122 из 157 больных ХЛЛ, имевших сердечно-сосудистые заболевания (77,7%) получали кардиотропную терапию, представленную иАПФ (n = 70), бета-адреноблокаторами (n = 85), блокаторами медленных кальциевых

каналов ($n = 33$), тиазидоподобными диуретиками ($n = 50$), петлевыми диуретиками ($n = 2$), блокаторами рецепторов ангиотензина II ($n = 19$) (Рисунок 6).

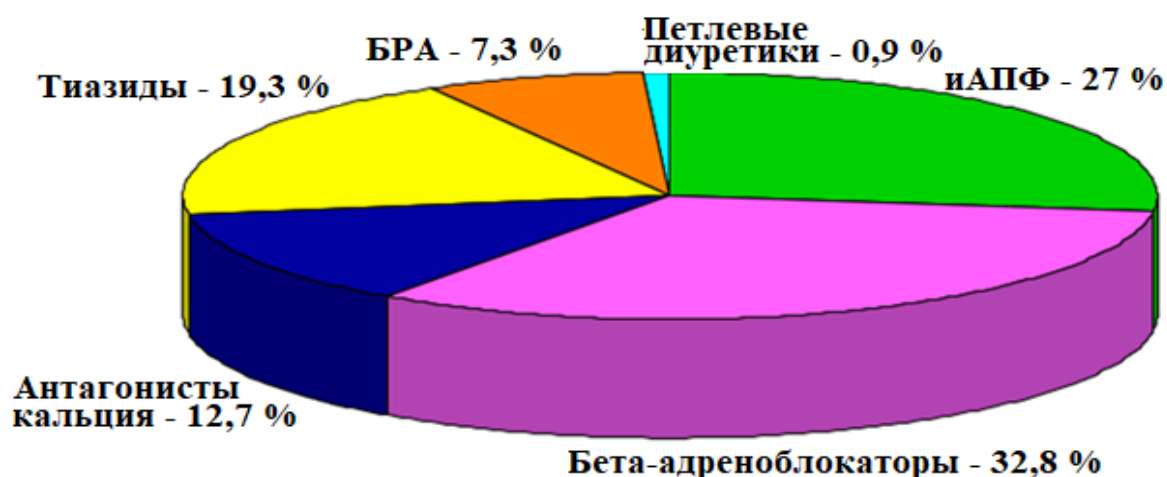


Рисунок 6 - Кардиотропная терапия до включения в исследование у больных ХЛЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Комбинированную терапию получали 66,4% больных с АГ ($n = 81$)), из них 49 больных (60,5%) принимали 2 препарата, 25 пациентов (30,9%) - 3 препарата, 7 пациентов (8,6%) - 4 препарата. Фиксированные комбинации кардиотропных препаратов до включения в исследование у больных с ХЛЛ не использовались.

Обращает на себя внимание тот факт, что на момент первого визита 21,3 % больных ХЛЛ, имевших сердечно-сосудистые заболевания, не получали никакой кардиотропной терапии.

На старте наблюдения нам пришлось изменить применяемую ранее кардиотропную терапию у всех больных. Этот факт был связан с тем, что в 100% случаев пациенты с АГ не достигали целевых показателей АД при приеме рекомендованных ранее препаратов, использовали некорректную кратность их применения или дозовый режим приема. Кроме того, у многих пациентов использовалась монотерапия в лечении АГ, не соответствующая алгоритмам современных рекомендаций. Также у обследованных нами пациентов ХЛЛ до включения в исследование не использовались комбинации с тиазидоподобными диуретиками и фиксированные комбинации, включающие эту группу препаратов.

При изменении терапии включенным в исследование пациентам с ХЛЛ и АГ, иАПФ и тиазидоподобные диуретики были назначены 93,2% больным. Комбинация азилсартана и хлорталидона использовалась у 6,8% больных с ХЛЛ и АГ. Доля комбинированной антигипертензивной терапии достигла 100%. Фиксированные комбинации получали стали получать 92,4% больных.

Таким образом, применение иАПФ увеличено нами в 2 раза, тиазидоподобных диуретиков в 2,5 раза. Все пациенты стали получать комбинированную антигипертензивную терапию. Нами также использовались фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, не применяемые у этих пациентов ранее.

3.2 Некардиальная коморбидность больных ХЛЛ, находящихся на постоянной противоопухолевой терапии ибрутинибом

Некардиальная коморбидность обследованных больных с ХЛЛ была представлена эндокринными заболеваниями, другими опухолями, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, болезнями опорно-двигательного аппарата, заболеваниями органов дыхательной системы, мочевой инфекцией, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, болезнями сосудов и неврологическими заболеваниями (Рисунок 7).

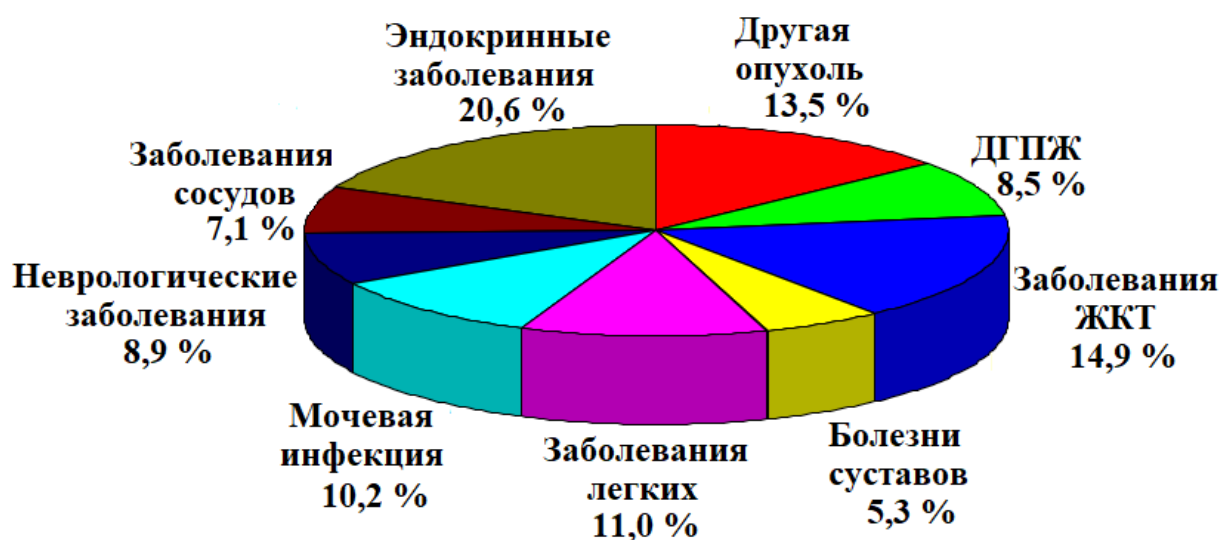


Рисунок 7 - Некардиальная коморбидность у обследованных больных с ХЛЛ (в % от числа всех заболеваний некардиальной коморбидности, n = 281)

Как видно из диаграммы, в структуре некардиальной коморбидности преобладали эндокринные заболевания, болезни желудочно-кишечного тракта и вторые опухоли.

Эндокринные заболевания были представлены сахарным диабетом 2 типа у 31 больного (19 мужчин и 12 женщин), из них 6 пациентов с инсулинопотребным сахарным диабетом 2 типа (5 мужчин и 1 женщина). Заболевания щитовидной железы (узловой зоб) были выявлены у 27 больных, в основном у женщин (20 женщин и 7 мужчин, $p = 0,0001$).

Другие злокачественные новообразования были диагностированы у 38 больных – 26 мужчин (19,1% от всех наблюдаемых в динамике мужчин) и 12 женщин (14,8% от всех наблюдаемых в динамике женщин).

У мужчин в структуре вторых опухолей, которые во всех случаях были диагностированы до начала противоопухолевой терапии ибрутинибом, преобладала меланома ($n = 11$) и рак предстательной железы ($n = 9$), а также опухоли с локализацией в ЖКТ ($n = 9$): в желудке ($n = 1$), сигмовидной кишке ($n = 3$), прямой кишке ($n = 2$), слепой кишке ($n = 1$), поджелудочной железе ($n = 2$). Кроме того, у мужчин были диагностированы злокачественные новообразования с локализацией в легком ($n = 3$), мочевом пузыре ($n = 1$), почке ($n = 1$).

У женщин до начала противоопухолевой терапии ибрутинибом был диагностирован рак молочной железы ($n = 3$), рак матки ($n = 2$), рак яичника ($n = 2$), меланома ($n = 1$) и краниофарингиома ($n = 1$).

Во время проведения противоопухолевой терапии ибрутинибом у 4 больных (4 женщины) выявлены рак шейки матки, метастатический рак сигмовидной кишки, рак правого легкого, у одной из 4 пациенток был диагностирован рак левой почки с последующей нефрэктомией и рак левого яичника.

У 8 пациентов (7 мужчин и 1 женщина) были диагностированы несколько злокачественных заболеваний. Преобладающим у мужчин было сочетание рака предстательной железы и рака желудочно-кишечного тракта, у 1 женщины диагностировано 3 злокачественных процесса – рак молочной железы, рак левой почки и рак яичника. Таким образом, у нескольких больных ХЛЛ были

диагностированы вторые опухоли во время проведения таргетной терапии ибрутинибом, но для большинства обследованных пациентов, имевших другие онкологические заболевания, второй опухолью был ХЛЛ.

Несмотря на то, что у 38,1% больных ХЛЛ имелись вторые опухоли, большинство из них имели успешное предшествующее лечение и находились в ремиссии.

Заболевания желудочно-кишечного тракта включали верифицированную язвенную болезнь желудка у 4 больных (2 мужчин и 2 женщин) и 12-перстной кишки у 15 пациентов (14 мужчин и 1 женщина), а также желче-каменную болезнь у 23 больных (14 мужчин и 9 женщин).

Болезни опорно-двигательного аппарата у 15 пациентов были представлены остеоартритом тазобедренного сустава у 8 пациентов (6 мужчин и 2 женщин) и остеоартритом коленного сустава у 4 больных (2 мужчин и 2 женщин), а также подагрическим артритом у 3 мужчин.

Заболевания дыхательной системы были диагностированы у 31 пациента с ХЛЛ: 28 мужчин страдали ХОБЛ, 3 женщины неаллергической бронхиальной астмой средне-тяжелого, контролируемого течения.

Болезни периферических сосудов включали тромбоз глубоких вен у 5 пациентов (4 мужчин и 1 женщины), из них у двух больных - во время таргетной терапии ибрутинибом, с развитием тромбоэмболии легочной артерии (1 мужчина и 1 женщина); атеросклероз артерий нижних конечностей с резекцией аневризмы и сосудистым протезированием у 1 больного, а также облитерирующий атеросклероз у 2 пациентов и хроническую венозную недостаточность у 10 больных (4 мужчины и 6 женщин).

Группа неврологических заболеваний включала перенесенные ОНМК кардиоэмболического генеза у 1 мужчины и 1 женщины во время проведения таргетной терапии ибрутинибом. В анамнезе перенесенные ОНМК были у 8 больных, из них геморрагический инсульт у одного мужчины, ишемический инсульт у 7 пациентов с ХЛЛ (4 мужчин и 3 женщины). Кроме того, 15 пациентов

с ХЛЛ получали неврологическое лечение по поводу церебро-васкулярной болезни и дисциркуляторной энцефалопатии - 11 мужчин и 4 женщины.

При сравнении некардиальной коморбидности у мужчин у женщин оказалось, что эндокринных заболеваний было значительно больше у женщин – 39,5% по сравнению с мужчинами – 19,2%, $p = 0,01$, за счет большего числа женщин с ХЛЛ, имевших заболевания щитовидной железы - 24,7% против 5,15% у мужчин ($p < 0,0001$), при сопоставимом количестве больных с сахарным диабетом - 14% против 14,8%, $p = 0,79$. Также у женщин было больше инфекционных заболеваний моче-выделительной системы (24,7% против 5,9%, $p < 0,0001$). Бронхообструктивных заболеваний легких диагностировано больше у мужчин - 20,6% по сравнению с женщинами - 3,7%, $p < 0,0001$.

Значимо не отличался процент мужчин и женщин с сосудистыми заболеваниями (8,88% против 9,88%, $p = 0,36$), неврологическими болезнями (12,5% против 9,88%, $p = 0,88$), заболеваниями опорно-двигательного аппарата (8,1% против 4,93%, $p = 0,86$) и желудочно-кишечного тракта (22,1% против 14,8%, $p = 0,35$), а также другой опухолью (19,1% против 14,8%, $p = 0,43$) (Рисунок 8).

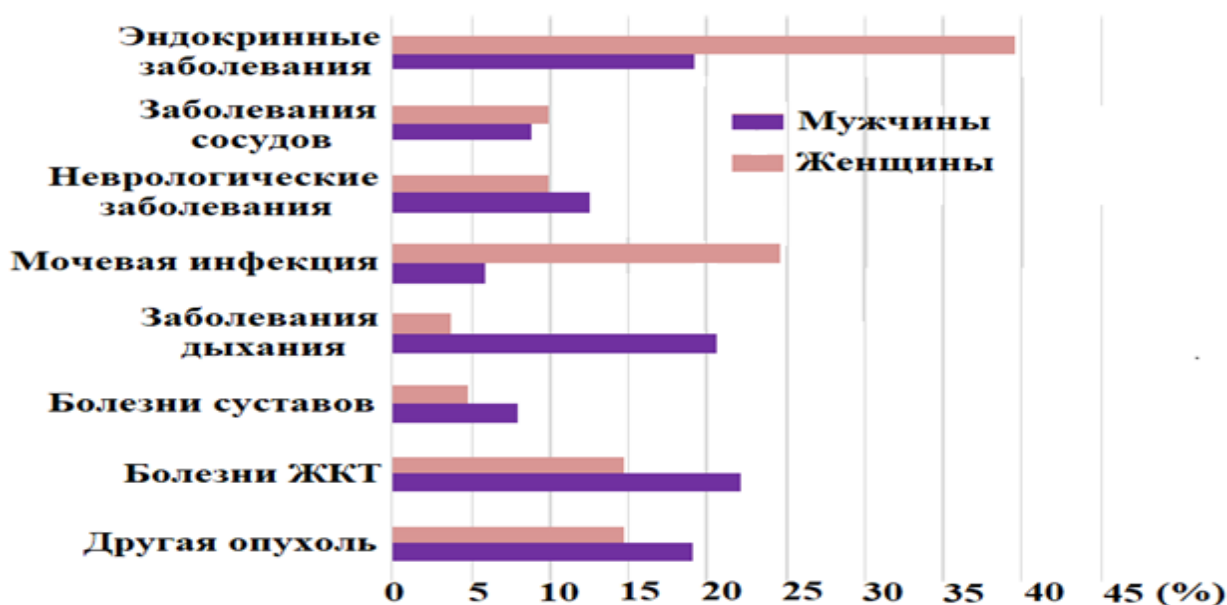


Рисунок 8 - Некардиальная коморбидность у больных ХЛЛ мужского и женского пола

Возраст женщин с мочевыми инфекциями был больше, чем у мужчин, имевших эти заболевания, составив 70,0 (62,5 – 70,0) лет против 61,0 (55,0 – 66,0) лет соответственно. У больных с другой некардиальной коморбидностью, значимых отличий по возрасту не было.

Анализируя количество заболеваний, составляющих некардиальную коморбидность, на одного больного с ХЛЛ, оказалось, что несколько больше мужчин по сравнению с женщинами имели одно некардиологическое заболевание (31,9% мужчин и 25,3% женщин), сопоставимый процент мужчин и женщин, имели 2 заболевания (18,8% мужчин и 18,1% женщин), 3 заболевания (9,7% мужчин и 7,2% женщин) и 5 заболеваний (0,69% мужчин и 1,2% женщин). У женщин чаще, чем у мужчин имелось 4 некардиологических заболевания (9,6% мужчин и 4,9% женщин). Статистически значимых различий в количестве некардиологических заболеваний на одного пациента ХЛЛ между мужчинами и женщинами не было, $p = 0,53$. Процент мужчин и женщин, не имевших верифицированной некардиальной коморбидности, был сопоставим, составляя 34% и 37,3% соответственно (Рисунок 9).

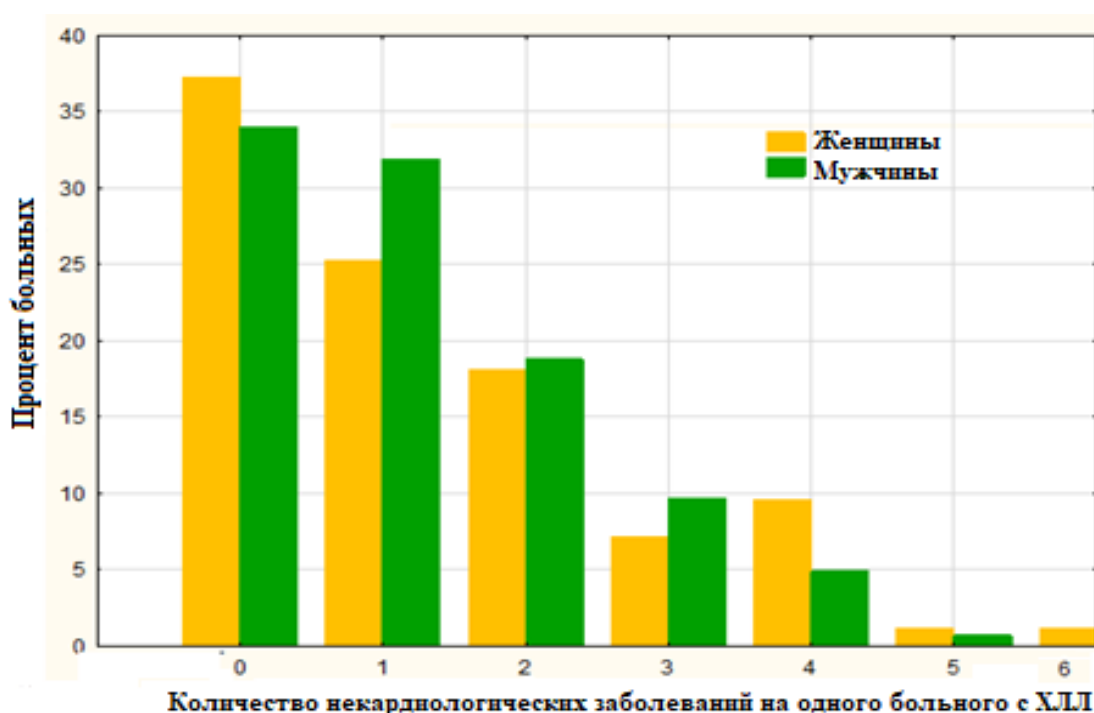


Рисунок 9 - Процент больных с различным числом некардиологических заболеваний в группах мужчин и женщин на первом визите

3.3 Данные оценочных тестов и опросников у обследованных пациентов ХЛЛ - результаты оценки физических возможностей, хрупкости, коморбидности и симптоматики больных с ХЛЛ

Для оценки статуса включенных в исследование пациентов ХЛЛ нами использовалась шкала ECOG, широко применяемая в онкологической практике. Преобладающее количество больных ХЛЛ имели 2 балла по шкале ECOG ($n = 171$; 78,8%), 3 балла по шкале ECOG было у трех пациентов (1,4%), 1 балл – у 39 больных (18%) и 0 баллов – у 4 пациентов (1,8 %) (Рисунок 10).

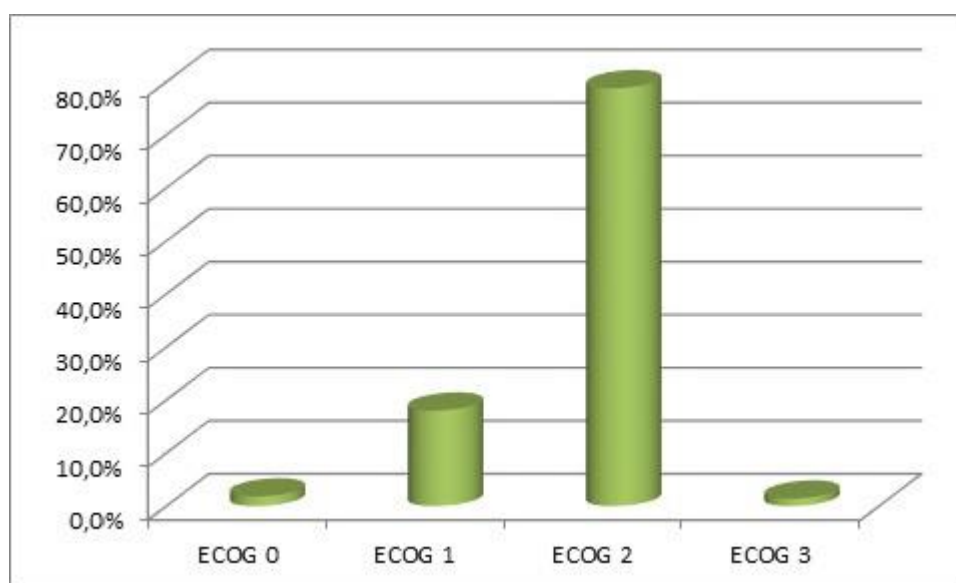


Рисунок 10 - Распределение по шкале ECOG у больных с ХЛЛ на первом визите

Несмотря на то, что возраст не входит в оценочные параметры шкалы ECOG, с каждым баллом значимо увеличивался возраст пациентов, $p < 0,0001$. Однако, не было ассоциации шкалы ECOG с медианой предшествующих линий противоопухолевой терапии ($p = 0,26$), диагностированными вторыми опухолями ($p = 0,1$), наличием диагностированных генетических аномалий ($p = 0,80$), продолжительностью таргетной терапии ибрутинибом ($p = 0,18$), полом ($p = 0,08$), уровнем гемоглобина ($p = 0,18$) а также с наличием АГ ($p = 0,76$), ФП ($p = 0,91$) и некардиальной коморбидности больных ХЛЛ ($p = 0,56$), в том числе с наличием

сахарного диабета ($p = 0,52$), заболеваний щитовидной железы ($p = 0,65$), курением ($p = 0,69$).

Хрупкие пациенты в соответствии с опросником G8 составляли 45,4%, среди них 50,6% мужчин от всех обследованных мужчин и 45,3% женщин от всех обследованных женщин, $p = 0,44$.

В соответствии с индексом GFI, общее число хрупких пациентов было несколько меньше, составив 35,7%, при этом оказалось статистически значимо больше хрупких женщин – 50,6% по сравнению с мужчинами – 27,1%, $p = 0,0004$. Вероятно, большее количество хрупких женщин ХЛЛ, по сравнению с мужчинами ХЛЛ связано с включением в индекс GFI оценки психо-эмоциональных аспектов. Кроме того, отличающийся от опросника G8, подход в оценке физических возможностей и мобильности, когнитивной функции, психо-эмоционального статуса, слуха и зрения в GFI продемонстрировал разницу в проценте хрупких больных ХЛЛ по сравнению с оценочной шкалой G 8.

У хрупких больных ХЛЛ отмечались более низкие показатели минимального гемоглобина в серии клинических анализов крови до включения в исследование - 114,0 (96,0 - 131,0) г/дл у хрупких больных по шкале G8 и 126,0 (105,0 - 140,0) г/дл у сохранных больных по шкале G8 ($p = 0,028$), а также 112,0 (99,0 - 129,0) г/дл у хрупких больных по GFI и 126,0 (104,0 – 140,0) г/дл у сохранных больных по GFI, $p = 0,026$. Таким образом, по результатам этих оценочных тестов хрупкие пациенты ХЛЛ имели более низкие показатели гемоглобина.

На первом визите все включенные в исследование больные ХЛЛ заполняли опросники с самостоятельной оценкой самочувствия по 5-балльной шкале, где цифра 5 соответствовала самому лучшему самочувствию, 1 – самому худшему. Большинство пациентов ХЛЛ выбирали соответствие самочувствия 4 баллам - 101 больной (46,5%) и 3 баллам 84 пациента (38,7%). Незначительное количество больных ХЛЛ отмечало очень плохое самочувствие, соответствующее 2 баллам - 2 больных (1,4%), соответствие 1 баллу не было выбрано ни одним пациентом. Очень хорошее самочувствие, соответствующее 5 баллам, было у 10 пациентов (4,6%) (Рисунок 11).

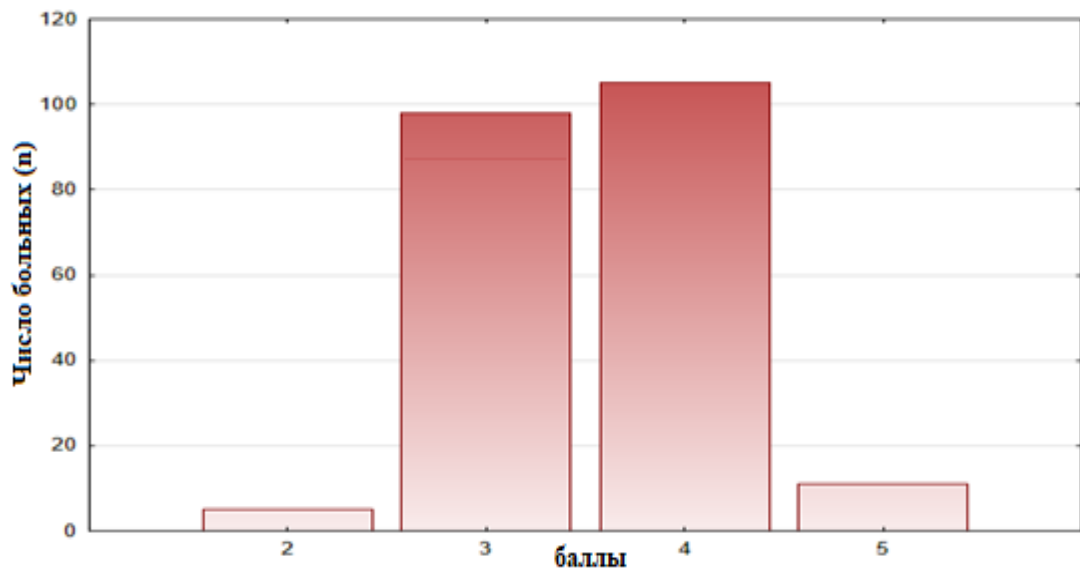


Рисунок 11 - Оценка самочувствия по 5-балльной шкале у больных с ХЛЛ на первом визите

У мужчин и женщин в оценке самочувствия по 5-балльной шкале статистически значимых различий не было, $p = 0,22$. Соответствие самочувствия 4 баллам отмечали 46,9% мужчин ($n = 60$) и 51,3% женщин ($n = 41$), 3 баллам – 45,3% мужчин ($n = 58$) и 42,5% женщин ($n = 34$), 5 баллам - 7,03 % мужчин ($n = 8$) и 2,5% женщин ($n = 2$) и 2 баллам – 0,78% мужчин ($n = 1$) и 3,75% женщин ($n = 3$) (Рисунок 12).

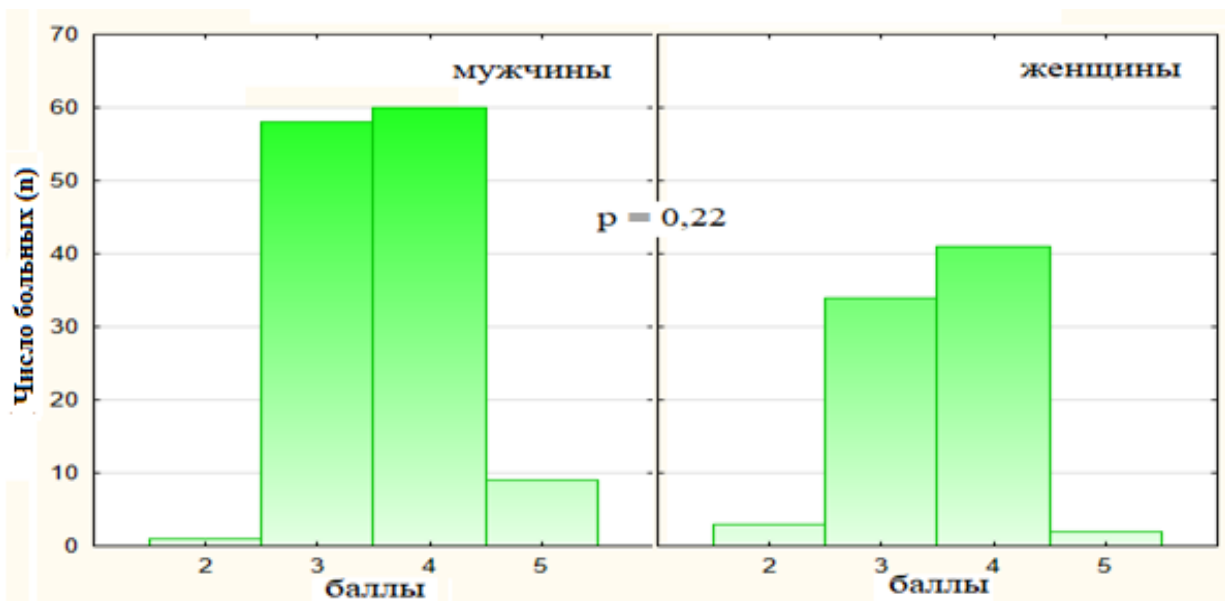


Рисунок 12 - Оценка самочувствия по 5-балльной шкале у мужчин и женщин с ХЛЛ на первом визите

В течение первого года наблюдения увеличилось количество пациентов ХЛЛ, оценивающих свое самочувствие соответственно 5 баллам – с 5,02% до 8,0% и 4 баллам – с 47,9% до 52,4%. Уменьшилось количество больных, отмечавших более низкий уровень самочувствия соответственно 3 баллам – с 44,7% до 39,2%, 2 баллам – с 2,28% до 0,81%, $p = 0,88$ (Рисунок 13).

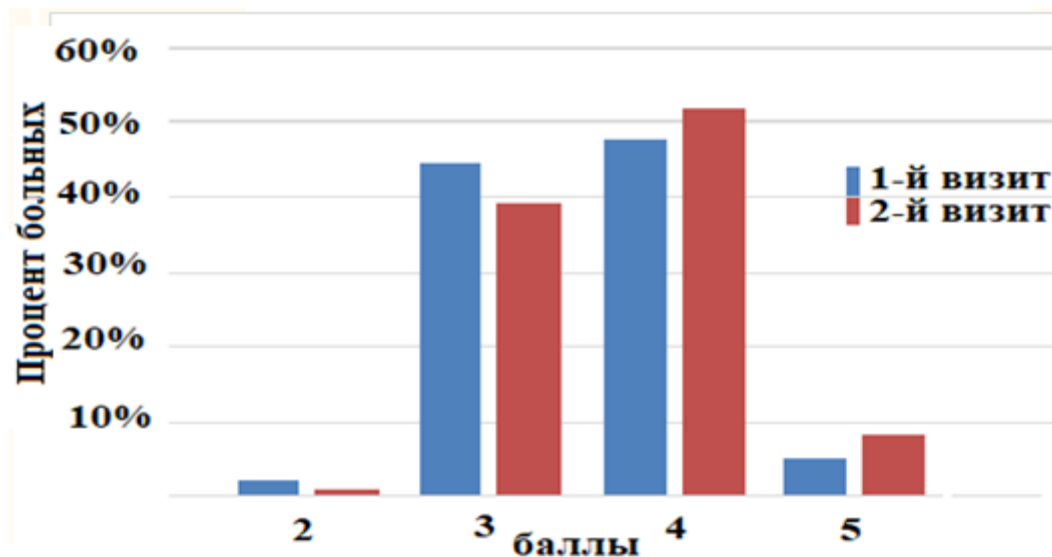


Рисунок 13 - Оценка самочувствия по 5-балльной шкале у больных с ХЛЛ в динамике

Оценка физических возможностей проводилась пациентами самостоятельно в рамках опросника GFI по 10-балльной шкале, где 1 баллу соответствовал худший результат, определяемый невозможностью пациента осуществлять какую-либо физическую деятельность из-за возникающих симптомов, 10 баллам – лучший результат, соответствующий любой физической деятельности пациента без ограничений из-за симптоматики. Мы посчитали важным оценить параметр физических возможностей пациента отдельно от результатов всего опросника GFI.

Наибольшее количество пациентов с ХЛЛ оценивали свои физические возможности соответственно 7 баллам - 52 больных (22,9%). Далее по частоте наибольшей группой были пациенты, считавшие свои физические возможности довольно ограниченными и соответствующие 5 баллам - 42 больных (18,5%). Одинаковое количество пациентов оценивали свои физические возможности

соответственно 8 и 6 баллам – по 37 больных (16,3%). Низкую оценку своим физическим возможностям, соответствующую 4 и 3 баллам дали одинаковое количество пациентов ХЛЛ – 20 больных (8,8%). Незначительное количество пациентов с ХЛЛ высоко оценивали свои физические возможности в соответствии с 9 баллами – 11 больных (4,8%), в соответствии с 10 баллами – 8 больных (3,5%) (Рисунок 14).

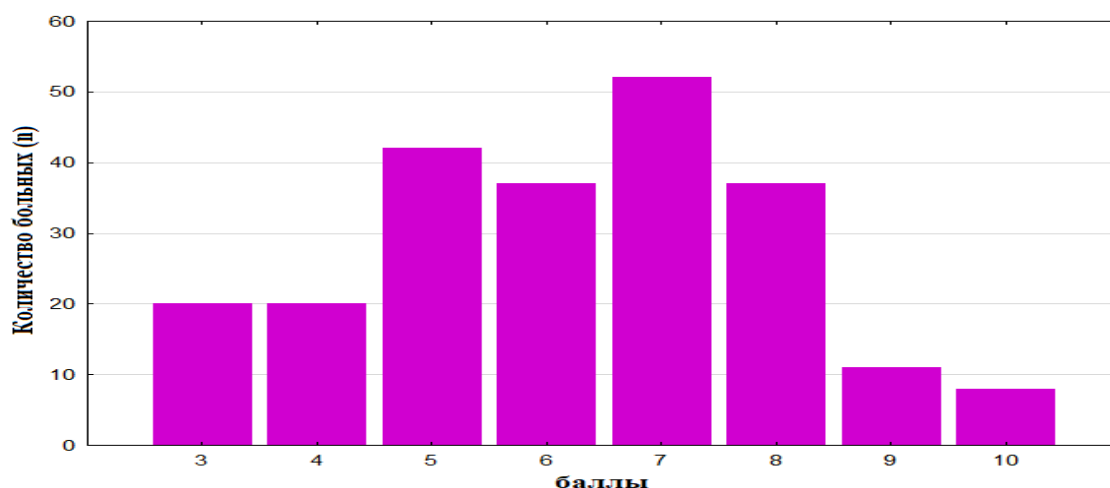


Рисунок 14 - Оценка физических возможностей по 10 балльной шкале у больных ХЛЛ

У мужчин и женщин в оценке физических возможностей по 10-балльной шкале статистически значимых различий не было, $p = 0,51$. Незначительное количество пациентов высоко оценивали свои физические возможности: в соответствии с 10 баллами – 4,17% мужчин ($n = 6$) и 2,41% женщин ($n = 2$), в соответствии с 9 баллами – 4,17% мужчин ($n = 6$) и 6,02% женщин ($n = 5$). Наибольшее количество как мужчин так и женщин оценивали свои физические возможности в соответствии с 7 баллами – 20,14% мужчин ($n = 29$) и 27,7% женщин ($n = 23$), с 8 баллами – 14,6% мужчин ($n = 21$) и 19,3% женщин ($n = 16$), с 6 баллами – 18,06% мужчин ($n = 26$) и 13,3% женщин ($n = 11$), с 5 баллами – 19,4% мужчин ($n = 28$) и 16,9% женщин ($n = 14$). Низко оценивали свои физические возможности в соответствии с 4 баллами 11,1% мужчин ($n = 16$) и 4,82% женщин ($n = 4$), в соответствии с 3 баллами – 8,33% мужчин ($n = 12$) и 9,64% женщин ($n = 8$) (Рисунок 15).

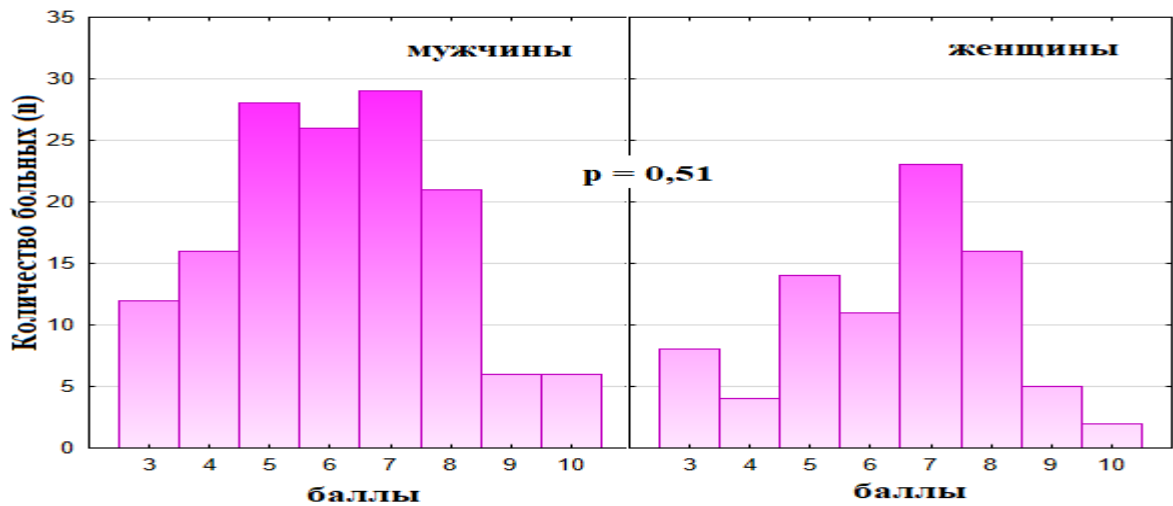


Рисунок 15 - Оценка физических возможностей по 10 балльной шкале у мужчин и женщин с ХЛЛ

В динамике отмечалось улучшение физических возможностей наблюдаемых больных ХЛЛ: увеличилось количество пациентов с более высокими баллами - в соответствии с 10 баллами с 3,52% до 7,52%, 9 баллами – с 4,85% до 6,45%, 8 баллами - с 16,3% до 20,4%, 7 баллами – с 22,9% до 25,8%. Уменьшилось количество пациентов с низкими показателями 10 балльной шкалы – в соответствии с 3 баллами – с 8,81% до 6,45%, 4 баллами – 8,81% до 5,37%, 6 баллами – с 16,3% до 7,52%, практически не изменился процент больных с 5 баллами - 18,5% и 20,4 % соответственно (Рисунок 16).

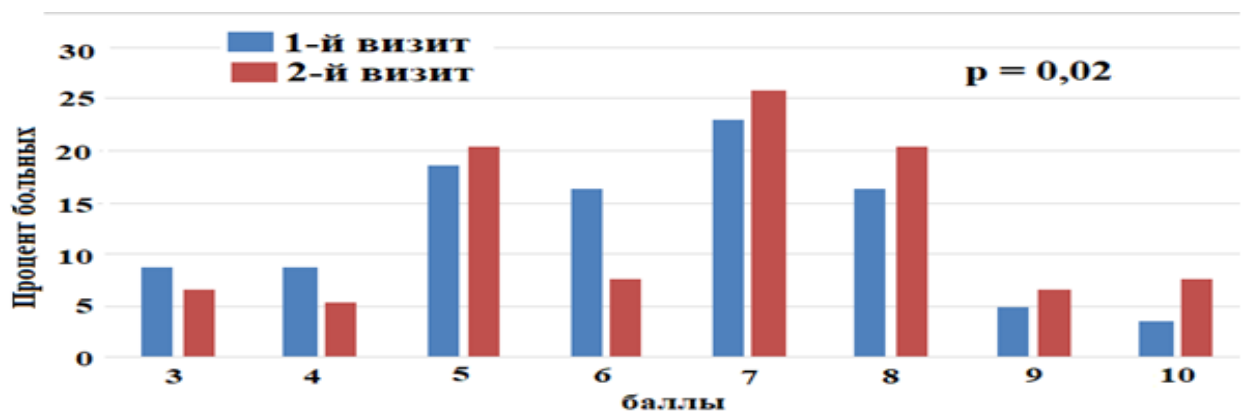


Рисунок 16 - Оценка физических возможностей по 10 балльной шкале у больных ХЛЛ в динамике

Кроме того, на первом визите в рамках опросника «выраженности кардиальной симптоматики» пациенты самостоятельно оценивали способность к ходьбе без возникновения каких-либо симптомов. В общей группе обследованных больных ХЛЛ на возможность к ходьбе без ограничений указывали 36,4% пациентов ($n = 79$), способность пройти без симптоматики 500 метров обозначали 29,5% больных ($n = 64$), 200 метров – 25,3% пациентов ($n = 55$) и 50 метров – 8,8% ($n = 19$).

Мы также проанализировали эти данные отдельно у мужчин и женщин. Способность к ходьбе без ограничений, в соответствии с 1 баллом оценивали 46,1% мужчин ($n = 59$) и 25,3% женщин ($n = 20$), в соответствии с 2 баллами – 28,9% мужчин ($n = 37$) и 34,2% женщин ($n = 27$), в соответствии с 3 баллами – 17,2% мужчин ($n = 22$) и 29,1% женщин ($n = 23$), в соответствии с 4 баллами – у 7,81% мужчин ($n = 10$) и 11,4% женщин ($n = 9$). Таким образом, было значимо больше мужчин, способных к ходьбе без ограничений, $p = 0,02$ (Рисунок 17).

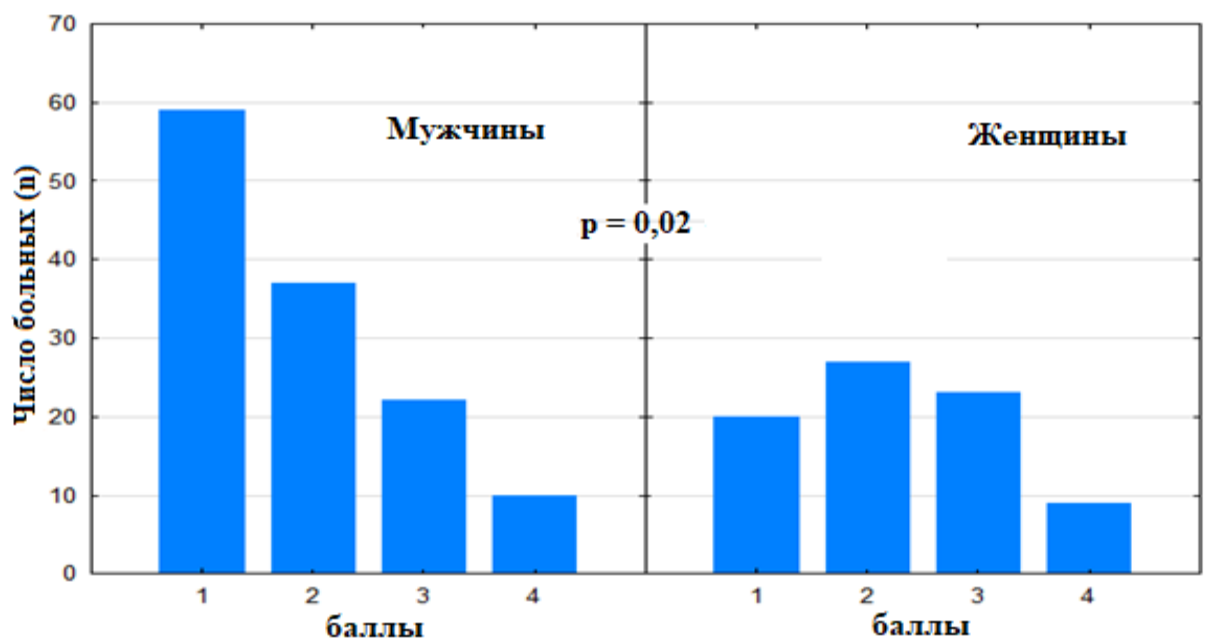


Рисунок 17 - Самооценка способности к ходьбе без ограничений в баллах

В нашем исследовании способность пациента с ХЛЛ к ходьбе без ограничений ассоциировалась в основном с минимальным уровнем гемоглобина, измерявшемся за период от 0 до 6 месяцев перед включением в исследование и не зависела от ФВлж и других показателей ЭхоКГ. Пациенты ХЛЛ, имевшие

уровень гемоглобина 108,0 (89,0 - 124,0) г/дл отмечали более низкие способности к ходьбе, соответствующие 4 баллам. Больные ХЛЛ с уровнем гемоглобина 112,0 (96,0 - 131,0) г/дл указывали на возможность к ходьбе, соответствующую 3 баллам, с уровнем гемоглобина 122,5 (101,5 - 140,5) г/дл - соответствующую 2 баллам. Пациенты с ХЛЛ с уровнем гемоглобина 124,0 (107,0 - 143,0) г/дл отмечали способность ходить без ограничений в соответствии с 1 баллом (Рисунок 18).

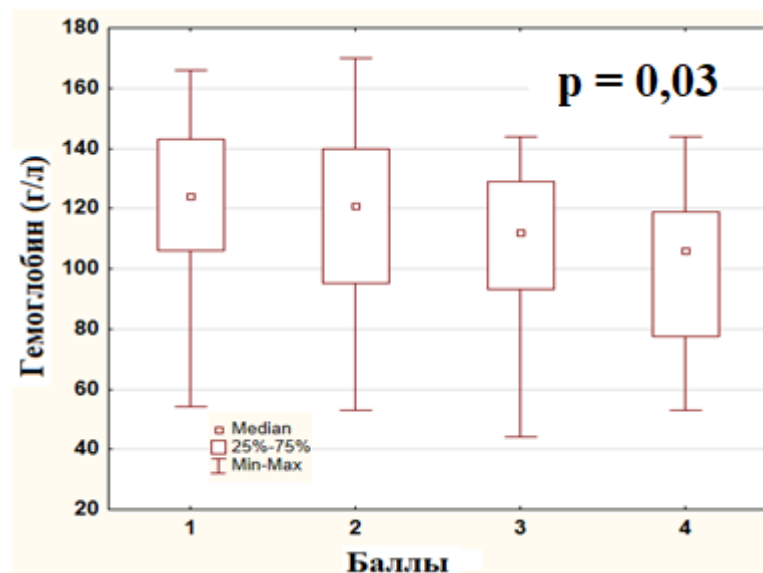


Рисунок 18 - Способность к ходьбе без ограничений у обследованных больных ХЛЛ в зависимости от минимальных показателей гемоглобина перед включением в исследование

Таким образом, до включения в исследование клиническое состояние пациентов с ХЛЛ, их физическая активность и качество жизни в основном ассоциировалось с уровнем гемоглобина.

Одним из основных симптомов, который отмечали абсолютное большинство пациентов ХЛЛ на первом визите, была слабость, определявшаяся гематологическим статусом.

Умеренную одышку описывали 52 пациента с ХЛЛ, из них 30 мужчин (26,8% всех обследованных мужчин) и 22 женщины (26,8% всех обследованных женщин). Одышка определялась прежде всего бронхолегочными заболеваниями и

гематологическим статусом пациентов. Не отмечалось ассоциации одышки с исследуемыми эхокардиографическими показателями - ФВлж ($p = 0,74$), иКДО ($p = 0,57$), Е/А ($p = 0,12$), ИММлж ($p = 0,79$), ЛП ($p = 0,33$), LAVi ($p = 0,97$), СДЛА ($p = 0,094$), а также с возрастом пациентов ХЛЛ ($p = 0,35$).

Статистически значимо чаще одышка отмечалась у тех больных ХЛЛ, которые имели более низкие показатели гемоглобина на серии клинических анализов крови, исследованные за период от 0 до 6 месяцев до включения в исследование, $p = 0,034$. Среди этих пациентов оказалось значимо больше хрупких больных ХЛЛ, $p = 0,026$.

Отеки были выявлены на первом визите у 33 больных ХЛЛ - 19 мужчин и 14 женщин, не были связаны с ХСН, в основном определялись хронической венозной недостаточностью и приемом блокаторов медленных кальциевых каналов.

Ангинозные боли на старте исследования описывали 6 пациентов ХЛЛ – 4 мужчины (2,9%) и 2 женщины (2,44%). Один пациент был компенсирован медикаментозно с помощью бета-адреноблокаторов и пролонгированных нитратов. Остальным 5 пациентам проведена плановая коронароангиография и стентирование коронарных артерий.

Ощущение сердцебиения статистически значимо чаще возникало у женщин – 29,3 % ($n = 24$) по сравнению с мужчинами – 14,5% ($n = 20$), $p = 0,008$.

У пациентов с узловым зобом более часто возникали жалобы на периодически возникающие ощущение перебоев в работе сердца - 38,6% по сравнению с остальными больными ХЛЛ - 14,3% ($p = 0,0023$) и учащенное сердцебиение – 37,04% против 15,4% соответственно, $p = 0,006$.

Больные с ХЛЛ, получавшие лечение по поводу вторых опухолей до начала терапии ибрутинибом, не имели отличий показателей коморбидности в соответствии с опросником G8, а также показателей хрупкости по сравнению с остальными пациентами. Они не отличались оценкой самочувствия - большинство из них оценивали свое состояние на 3 и 4 балла, как и пациенты, не

имевшие вторых опухолей. Также у них не отличалась динамика самочувствия за все время наблюдения.

Заболевания органов дыхания статистически значимо чаще были у курящих пациентов – 27,8% по сравнению с некурящими – 11,7%, $p = 0,013$. В оценке самочувствия по 5 бальной шкале у пациентов с болезнями легких значимых отличий по сравнению с остальными не имелось. Несколько чаще у них отмечалась одышка при повседневной нагрузке – 25% против 16,7% у остальных больных, $p = 0,064$.

Таким образом, клинический статус пациентов ХЛЛ, включенных в наше исследование, определялся не только онкологическим заболеванием, но и имеющимися кардиальными проблемами, как не решенными до начала противоопухолевого лечения, так и возникающими во время его проведения, а также некардиальной коморбидностью.

Многие пациенты ХЛЛ имеют некомпенсированные заболевания до начала противоопухолевой терапии ибрутинибом и в дальнейшем также наблюдаются в ракурсе доминанты онкологического процесса. Несмотря на эффективность проводимой таргетной терапии ибрутинибом, летальность пациентов ХЛЛ, особенно мужчин, была достаточно высокой.

С учетом эффектов кардиотоксичности таргетной терапии ибрутинибом, кардиальный статус пациентов ХЛЛ требует особой оценки уже перед планированием этого варианта противоопухолевой терапии.

ГЛАВА 4

НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ У БОЛЬНЫХ ХЛЛ, ПОЛУЧАВШИХ ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ ИБРУТИНИБОМ

Возникающие у онкологических пациентов нарушения ритма и проводимости нередко становятся причиной отмены противоопухолевой терапии. Развитие различных аритмий провоцируют многие противоопухолевые средства, включая таргетные препараты [45, 53, 56, 90, 173]. Применение таргетной терапии ибрутинибом также сопровождается развитием нарушений ритма и проводимости, что ставит под угрозу продолжение этого высокоэффективного варианта противоопухолевого лечения [47, 121, 191, 239].

В начале нашего исследования было известно об индукции этим препаратом ФП, обсуждалась возможность и безопасность применения ПОАК в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-Vasc, с учетом повышенного риска кровотечений у больных с ХЛЛ, получающих таргетную терапию, также увеличивающую риски геморрагий. Это определило необходимость кардиологического наблюдения за пациентами с ХЛЛ, принимающими ибрутиниб. Кроме того, до начала нашего исследования пациенты с ХЛЛ, уже имевшие ФП, не рассматривались как кандидаты на таргетную терапию ибрутинибом из-за сложных вопросов совместного применения этого варианта противоопухолевой лечения с антикоагулянтами. Во многих случаях сам факт наличия ФП у больного ХЛЛ, даже при отсутствии показаний к проведению антикоагулянтной терапии, также становился преградой для назначения таргетной терапии ибрутинибом. При нашем активном участии, полноценном кардиологическом обследовании и регулярном мониторинговании, больные с ХЛЛ и ФП стали получать таргетную терапию ибрутинибом и профилактику кардиоэмболии при наличии показаний к ПОАК.

В течение 5-летнего периода наблюдения ФП явилась самым частым нарушением ритма, диагностированным нами у больных ХЛЛ, находившихся на постоянной таргетной терапии ибрутинибом [15]. Все включенные в

исследование пациенты с ХЛЛ и ФП имели ее неклапанную форму, для профилактики кардиоэмболий нами применялись исключительно ПОАК т.к. в соответствии с инструкцией к ибрутинибу, не рекомендуется его совместное использование с антагонистами витамина К при имеющихся показаниях к антикоагулянтной терапии [197].

Из обследованных в динамике 217 пациентов с ХЛЛ, под нашим наблюдением находилось 62 пациента с ХЛЛ и ФП, из них у 40 больных (20,5%) (57,5% мужчин и 42,5% женщин) ФП впервые выявлена во время таргетной терапии ибрутинибом (ФПна), у 22 пациентов (68,2% мужчин и 31,8% женщин) ФП была диагностирована до начала противоопухолевой терапии (ФПдо).

Возникновение новых случаев ФП происходило наиболее часто в течение первых 6 месяцев терапии ибрутинибом – 12 случаев (30,0%) из 40, возникших за время наблюдения. Однако, в дальнейшем на протяжении последующих двух лет возникло еще 22 случая ФП (55%). Т.е. за первые 2,5 года от начала терапии ибрутинибом возникло 85% новых случаев ФП и они продолжали регистрироваться нами в дальнейшем с наименьшей частотой - 6 новых случаев (15%) за последующие 2 года приема ибрутиниба (Рисунок 19).

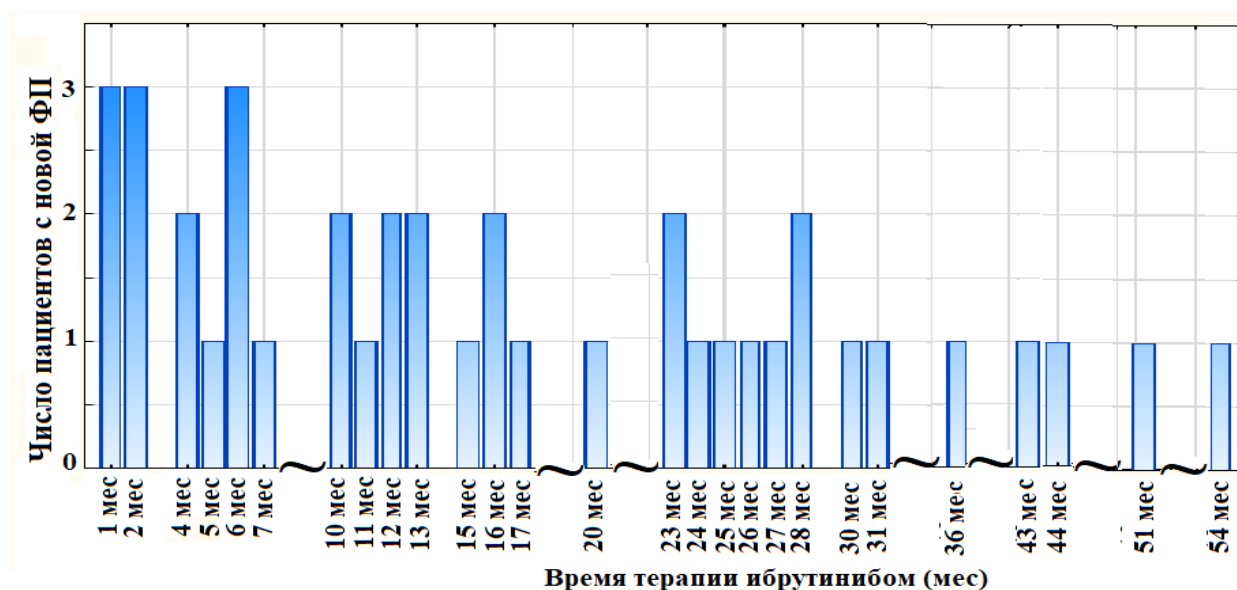


Рисунок 19 - Число новых случаев ФП у больных ХЛЛ на таргетной терапии ибрутинибом

Необходимо отметить, что уменьшение дозы ибрутиниба, проводимое гематологами у некоторых больных с ФП, не приводило к уменьшению частоты возникающих пароксизмов, так же как не определяло их полное купирование.

Большинство возникающих пароксизмов ФП у больных с ХЛЛ протекало с выраженной клинической симптоматикой, требовало госпитализации и проведения медикаментозной кардиоверсии для восстановления синусового ритма. Двум пациентам проводилась электрическая кардиоверсия. В течение первых 1 - 3 месяцев 6 пациентов с ХЛЛ (15%) с новыми случаями преходящей ФП перешли в постоянную форму ФП.

Ритм-удерживающая терапия у больных с ХЛЛ и преходящими формами ФП проводилась в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с ФП [2, 34, 182, 193, 213]. Несмотря на применение максимальных доз соталола, у 3 больных ХЛЛ с преходящими формами ФП отмечались очень частые пароксизмы, возникающие несколько раз в неделю. В связи с тем, что большинство антиаритмических препаратов могли вмешиваться в метаболизм ибрутиниба, нами для удержания синусового ритма назначался этацизин. На проводимой ритм-удерживающей терапии этацизином у 2 пациентов ХЛЛ и ФП пароксизмы за время наблюдения не рецидивировали, у одной пациентки, имевшей патологию щитовидной железы, стали возникать 3-4 раза в год и купировались самостоятельно без госпитализации.

Возраст мужчин ($p = 0,66$) и женщин ($p = 0,09$) с ФП диагностированной до начала и во время таргетной терапии ибрутинибом не отличался. Значимых отличий полового состава в этих группах больных ХЛЛ с ФП не было, $p = 0,41$.

В период проведения таргетной терапии ибрутинибом ФП возникала значительно чаще у больных с АГ по сравнению с пациентами без АГ – 78,4% ($n = 31$) против 28,6% ($n = 9$) соответственно, $p = 0,012$.

Важно отметить, что узловой зоб встречался значительно чаще у пациентов с ХЛЛ и ФП по сравнению с пациентами на синусовом ритме – 21,7% и 7,01% соответственно, $p = 0,002$. Обращает на себя внимание, что значительно больше женщин с ХЛЛ и ФП по сравнению с мужчинами с ХЛЛ и ФП, имели узловой зоб

- 37,5% против 11,1 % соответственно, $p = 0,015$. Кроме того, среди пациентов с ХЛЛ и ФП было значимо больше больных, принимавших левотироксин - 10,9 % по назначению эндокринолога по сравнению с пациентами на синусовом ритме - 5,88%, $p = 0,006$. У больных с ХЛЛ и ФП, возникшей на терапии ибрутинибом и до ее назначения, процент пациентов с заболеваниями щитовидной железы был сопоставимым, $p = 0,42$. Перед назначением таргетной терапии ибрутинибом необходимо выявлять больных с узловым зобом и применяющих левотироксин для более интенсивного скрининга на предмет возникновения ФП.

4.1 Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ у больных ХЛЛ, получавших таргетную терапию ибрутинибом

За время наблюдения ХМ было проведено 112 пациентам с ХЛЛ получавшим ибрутиниб, в возрасте от 32 до 82 лет, медиана возраста составила 66,0 (58,0 – 70,0) лет: 60 мужчин (53,2%) в возрасте 66,0 (59,0 - 70,0) от 32,0 до 82,0 лет и 52 женщины (46,8%) в возрасте 64,0 (56,0 - 70,0) от 41,0 до 82,0 лет, $p = 0,31$.

Исходно ХМ проводилось пациентам ХЛЛ, которые имели симптоматику нарушений ритма сердца, дискомфорта в грудной клетке, периодов слабости и головокружений, а также при отрицательной динамике в самочувствии.

В зависимости от клинических проявлений и выявляемых изменений ХМ проводилось однократно или несколько раз в динамике, таким образом проведено 220 исследований.

При обработке первых полученных данных ХМ у нескольких пациентов с ХЛЛ выявлены короткие эпизоды быстрого нерегулярного наджелудочкового ритма (КЭБР) менее 30 секунд. В результате нами принято решение о проведении скринингового суточного ХМ всем пациентам, находящимся на терапии ибрутинибом.

Из 112 пациентов с ХЛЛ, обследованных с применением ХМ, у 40 пациентов (21 женщина и 19 мужчин), не имевших никакой симптоматики и диагностированной ранее ФП, были зарегистрированы КЭБР менее 30 секунд.

Продолжительность КЭБР составляла от 5,0 до 29,0 сек, при медиане 4,0 (2,0 – 6,0) сек, не имея отличий у мужчин и женщин. За время суточного мониторирования ЭКГ регистрировалось от 1 до 183 эпизодов КЭБР с медианой 4,0 (1,0 - 14,0). Наличие КЭБР не сопровождалось симптоматикой у пациентов с ХЛЛ.

Из 40 пациентов с выявленными КЭБР у 8 больных (20,0%) в течение 2-3 месяцев была диагностирована ФП. У остальных 32 пациентов с КЭБР при проведении контрольного суточного ХМ в динамике через 2-3 месяца отмечалось увеличение частоты и продолжительности выявленных эпизодов КЭБР, не сопровождающихся какой-либо симптоматикой. Не было различий в числе эпизодов КЭБР и их продолжительности за время суточного мониторирования ЭКГ у больных с КЭБР и возникшей в дальнейшем ФП по сравнению с остальными больными с КЭБР.

Больные с КЭБР были старше пациентов, имеющих только синусовый ритм за время ХМ – 65,0 (55,5 – 72,0) лет против 61,0 (56,0 – 66,5) лет соответственно, $p = 0,018$. При этом возраст больных с КЭБР ($n = 40$) не имел значимых отличий от возраста пациентов с недавно возникшей ФП ($n = 40$) - 65,0 (56,5 – 72,0) лет и 66,0 (60,0 – 73,0) лет соответственно, $p = 0,25$

У пациентов ХЛЛ с выявленными КЭБР отмечался более высокий процент больных с АГ – 77,8%, по сравнению с больными на синусовом ритме – 58,5 ($p = 0,017$) и аналогичный таковому у пациентов с ФП, возникшей во время проведения таргетной терапии ибрутинибом – 79,4% и у больных с ФП, диагностированной до начала противоопухолевого лечения - 85,7%. Также у больных с ХЛЛ и КЭБР чаще, чем у больных без КЭБР отмечалось применение левотироксина - 22,2% против 9,3% соответственно, $p = 0,027$.

Новые случаи ФП возникали статистически значимо чаще у больных, имеющих КЭБР менее 30 секунд, по сравнению с пациентами, имеющими при ХМ только синусовый ритм - 38,2% против 16,7% соответственно, $p < 0,0001$.

Важно, что у пациентов с КЭБР, линейные размеры ЛП уже на первом визите значимо отличались от линейных размеров ЛП больных, с синусовым ритмом без

КЭБР и приближались к таковым у больных с ФП, возникшей на терапии ибрутинибом: при синусовом ритме - 3,74 (3,46 – 4,08) см, с КЭБР - 3,88 (3,22 – 4,29) см, у больных с ФП, возникшей на лечении ибрутинибом - 4,01 (3,63 – 4,15) см, с ФП, диагностированной до таргетной терапии ибрутинибом - 4,20 (3,94 – 4,64) см, $p = 0,005$.

Еще более явно и значимо различался у этих больных индекс объема ЛП (LAVi), как на первом визите, так и при обследовании в динамике: у больных с КЭБР он был больше, чем у пациентов с синусовым ритмом, приближаясь к индексу объема ЛП у больных с ФП (Таблица 3).

Таблица 3 - Индекс объема левого предсердия у больных с СР, КЭБР и ФП

Группы пациентов	LAVi (мл/м ²) первое обследование	LAVi (мл/м ²) контрольное обследование
С синусовым ритмом	22,8 (16,4 – 28,3) n = 117	19,1 (13,8 – 24,4) n = 53
С КЭБР	24,8 (20,0 – 31,1) n = 39	22,8 (19,1 – 32,9) n = 22
С ФПна	26,1 (20,3 – 33,4) n = 38	23,8 (15,3 – 36,3) n = 32
С ФПдо	30,1 (24,7- 34,3) n = 22	30,0 (26,5 – 32,2) n = 7
p	0,002	0,004

У пациентов с выявленными КЭБР и развившейся впоследствии ФП, показатели левого предсердия значимо отличались от таковых у пациентов с КЭБР, остающихся на синусовом ритме - ЛП 4,15 (4,01 – 4,43) см против 3,88 (3,35 – 4,08) см, $p = 0,041$; LAVi – 30,2 (28,4 – 37,1) мл/м² против 24,6 (20,6 – 30,5) мл/м² соответственно, $p = 0,038$. При LAVi $\geq 28,4$ мл/м² возникновение ФП отмечалось у 85,7 % больных с КЭБР, $p = 0,014$. Полученные нами данные по LAVi можно использовать при мониторинге больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, как критерий более высокого риска возникновения ФП при наличии КЭБР.

С учетом бессимптомного развития наджелудочковых нарушений ритма у многих больных ХЛЛ, требуется особая настороженность и регулярное проведение ХМ с использованием данных о предиктивной роли КЭБР в отношении развития ФП, особенно при $LA Vi \geq 28,4$ мл/м².

4.2 Ведение больных с ХЛЛ и ФП, получавших ПОАК

Каждый пациент с ХЛЛ, которому назначался ПОАК, являлся важнейшей клинической историей, позволяющей ответить на остро стоявшие вопросы долгосрочного применения антикоагулянтов у этой особой группы онкологических больных.

Показания к профилактике кардиоэмболии в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc имели 77,4% больных с ХЛЛ и ФП - 58,3% мужчин и 41,7% женщин. Из этих пациентов ПОАК получали 83,3%, у 16,7% больных из-за тромбоцитопатии и стойкой тромбоцитопении менее 50 000/мкл антикоагулянты нами не применялись [21]. За время 5-летнего наблюдения 44 пациента с ХЛЛ и ФП длительно принимали ПОАК, из них 29 больных с ХЛЛ и ФП, возникшей во время проведения таргетной терапии ибрутинибом и 15 пациентов с ХЛЛ и ФП, имевшейся до начала лечения ибрутинибом.

У пациентов ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, не рекомендуется использовать антагонисты витамина К из-за высокого риска кровотечений. Поэтому нами у пациентов с ХЛЛ и ФП, имевших показания к назначению ПОАК, применялись ривароксабан, апиксабан и дабигатран [16].

Ввиду отсутствия в настоящее время специализированных шкал для оценки риска кардиоэмболического инсульта и кровотечений у онкологических больных с ФП, нами использовались шкалы CHA₂DS₂-Vasc и HAS-BLED в соответствии с существующими рекомендациями [2, 21, 34, 182, 193, 213].

При оценке риска кардиоэмболического инсульта у больных ХЛЛ и ФП (n = 62), оказалось, что наибольшее количество пациентов имеют 2 и 3 балла по шкале CHA₂DS₂-Vasc, $p < 0,01$ (Рисунок 20).

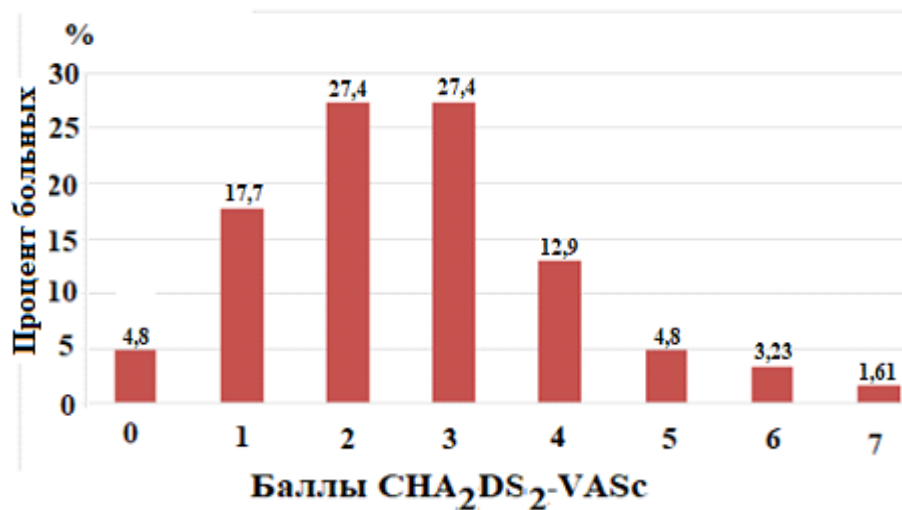


Рисунок 20 - Распределение пациентов с ХЛЛ и ФП в соответствии с баллами CHA₂DS₂-VAsc

В группе пациентов с ХЛЛ и ФП, возникшей за время лечения ибрутинибом, наибольшее количество пациентов имели 1, 2, 3 и 4 балла по шкале CHA₂DS₂-Vasc, в группе больных с ХЛЛ и ФП, диагностированной до начала таргетной терапии ибрутинибом преобладали пациенты с 2 и 3 баллами. Распределение больных в соответствии с баллами шкалы CHA₂DS₂-Vasc в этих группах значимых отличий не имело, $p = 0,24$ (Рисунок 21).

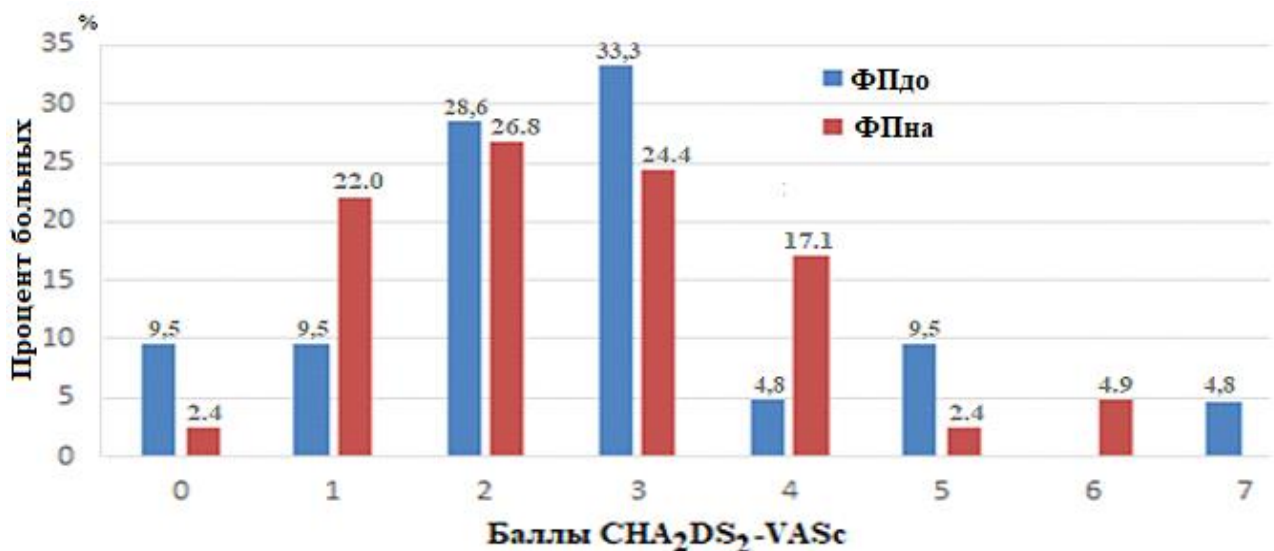


Рисунок 21 - Распределение пациентов ХЛЛ и ФП, возникшей до начала лечения ибрутинибом и на фоне лечения ибрутинибом в соответствии с баллами шкалы CHA₂DS₂-Vasc

Риск кардиоэмболических осложнений, соответствующий 3 и более баллам у женщин, 2 и более баллам у мужчин по шкале CHA₂DS₂-Vasc, имели сопоставимое количество больных с ХЛЛ и ФП, возникшей во время лечения ибрутинибом – 72,5% и у пациентов ХЛЛ с ФП, диагностированной до начала таргетной терапии ибрутинибом – 86,4%, $p = 0,21$.

Учитывая тот факт, что количество баллов по шкале CHA₂DS₂-Vasc коррелирует с риском инсульта [200], но онкологические пациенты имеют особые риски тромбоза, связанные с самим онкологическим заболеванием, важна оценка количества возникающих кардиоэмболических инсультов у пациентов с ХЛЛ и ФП, получающих ПОАК.

В нашем исследовании ишемический инсульт развился у 2 пациентов (4,55%, 2,3% в год) принимавших ПОАК в полной дозе. У пациентки М., 73 лет, ФП была диагностирована до начала таргетной терапии ибрутинибом, однако, несмотря на имевшиеся показания (CHA₂DS₂-Vasc = 5 баллов), ей до включения в наше исследование не была назначена антикоагулянтная терапия в течение года от момента выявления ФП в соответствии с медицинской документацией. Через 2 месяца после одновременного начала терапии ПОАК (ривароксабан 20 мг/сут) и ибрутинибом появилась симптоматика нарушенного мышления в течение нескольких часов. По результатам КТ головного мозга диагностирован ишемический инсульт с множественными очагами. При своевременно начатом лечении в неврологическом отделении стационара отмечался быстрый и полный регресс возникших симптомов в течение 2 дней. В дальнейшем при динамическом наблюдении у пациентки не отмечалось остаточной неврологической симптоматики.

Второй больной Л., 72 лет, с ХЛЛ и ФП (CHA₂DS₂-Vasc = 3 балла), перенес стентирование коронарных артерий через 6 месяцев после начала терапии ибрутинибом. В связи с высоким риском тромбоза стента в течение 12 месяцев находился на двойной антитромботической терапии в комбинации ривароксабан 20 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут вместо тройной терапии в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с высоким риском геморрагических

осложнений [350]. За время приема комбинированной антитромботической терапии пациент не имел никаких геморрагических проявлений. Через год продолжающейся двойной антитромботической терапии появилась симптоматика нарушения речи, в связи с чем был экстренно госпитализирован в неврологическое отделение стационара. По данным КТ головного мозга сделано заключение о развитии ишемического инсульта. В течение недели стационарного лечения отмечено полное восстановление удовлетворительного статуса, без остаточной неврологической симптоматики.

За период кардиомониторинга у 6 пациентов с ХЛЛ и ФП было проведено стентирование коронарных артерий, в связи с чем у этих больных нами использовалась двойная антитромботическая терапия в комбинации антикоагулянт + клопидогрел в соответствии с существующими рекомендациями ведения больных, имеющих высокий риск кровотечений. Для комбинированной антитромботической терапии у этих пациентов нами использовались стандартные дозы ПОАК, во всех случаях применялся ривароксабан [350].

4.3 Оценка риска кровотечений у больных с ХЛЛ и ФП, получающих антикоагулянтную терапию

Повышенный риск кровотечений у больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом являлся основной проблемой при возникновении ФП и необходимости применять антикоагулянтную терапию. Известен высокий риск больших кровотечений, которые у больных ХЛЛ возникают значительно чаще по сравнению с пациентами того же возраста и пола, не имеющих ХЛЛ [314]. Геморрагии могут развиваться как на фоне тромбоцитопении, нередко развивающейся у этих больных, так без нее. Кроме того, тромбоцитопатия, возникающая при использовании ибрутиниба, также усложняет применение антитромботических препаратов. Однако, специализированных шкал для оценки риска кровотечений у больных ХЛЛ нет, также как специфичных лабораторных маркеров.

Риск кровотечений у больных с ХЛЛ и ФП, принимавших ПОАК, оценивался нами по шкале HAS-BLED в соответствии с существующими рекомендациями по ведению больных с ФП [2, 34, 182, 193, 213]. У этих пациентов отмечалось от 1 до 4 баллов по шкале HAS-BLED, наибольшее количество больных (58,3%) имели 3 балла. Необходимо отметить, что у всех обследованных пациентов ХЛЛ был один дополнительный балл, связанный с немодифицируемым для этих больных фактором - применением лекарственного препарата, увеличивающего риск геморрагических проявлений. Таким образом, практически у 2/3 пациентов с ХЛЛ и ФП, принимавших ПОАК, отмечался высокий риск кровотечений в соответствии с количеством баллов по шкале HAS-BLED (Рисунок 22).

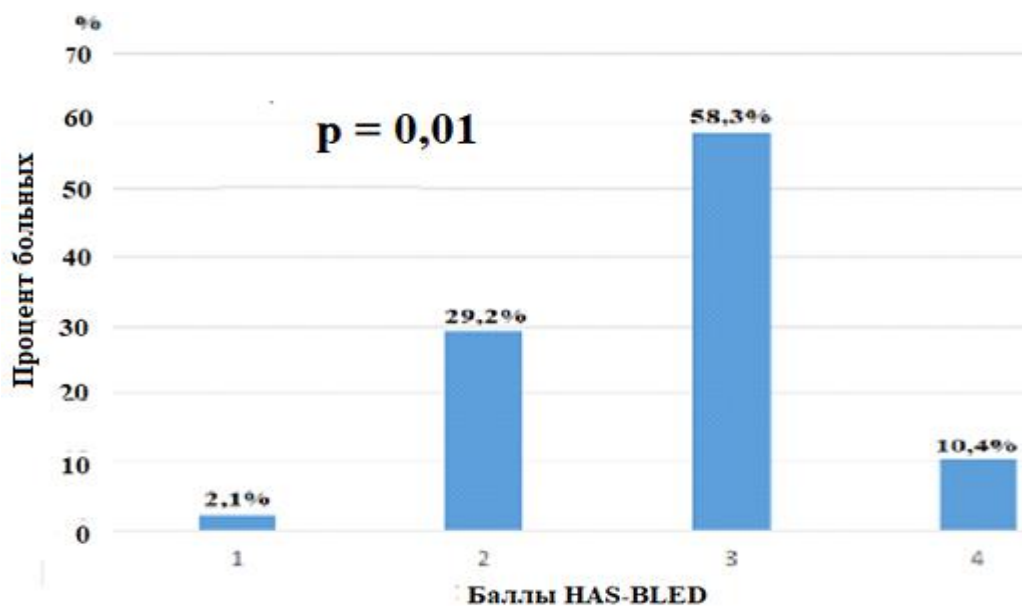


Рисунок 22 - Распределение пациентов с ХЛЛ и ФП, получавших ПОАК, в соответствии с баллами HAS-BLED

В нашем исследовании у мужчин и женщин с ХЛЛ и ФП, получавших ПОАК, распределение в соответствии с балами шкалы HAS-BLED было сопоставимым и соответствовало распределению в общей группе со значимым преобладанием пациентов, имеющих высокий риск кровотечений (Рисунок 23).

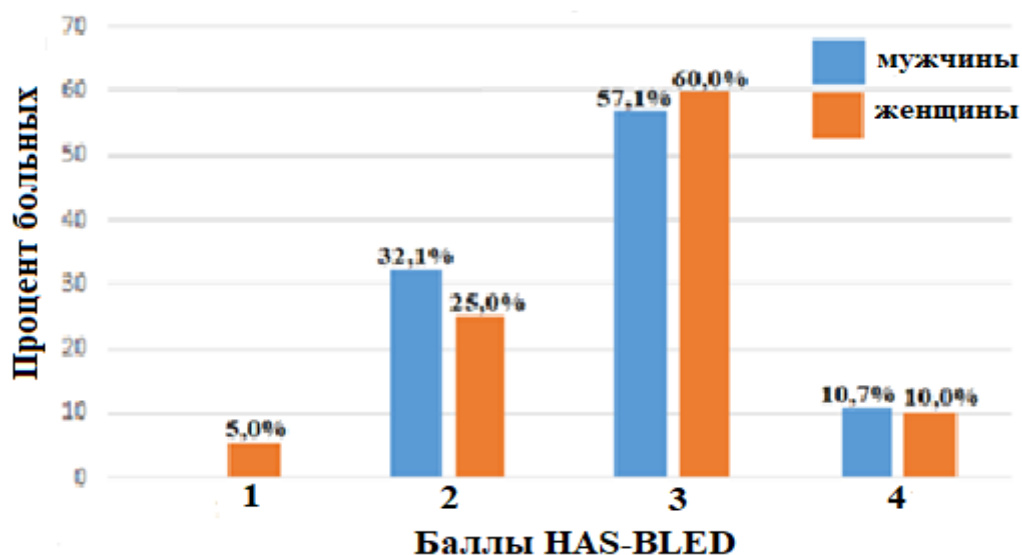


Рисунок 23 - Распределение пациентов с ХЛЛ и ФП, получавших ПОАК, мужского и женского пола, в соответствии с баллами HAS-BLED.

Значимой разницы в количестве таких больных в группах ХЛЛ и ФП, возникшей до начала таргетной терапии или во время ее проведения, не было, $p = 0,36$ (Рисунок 24)

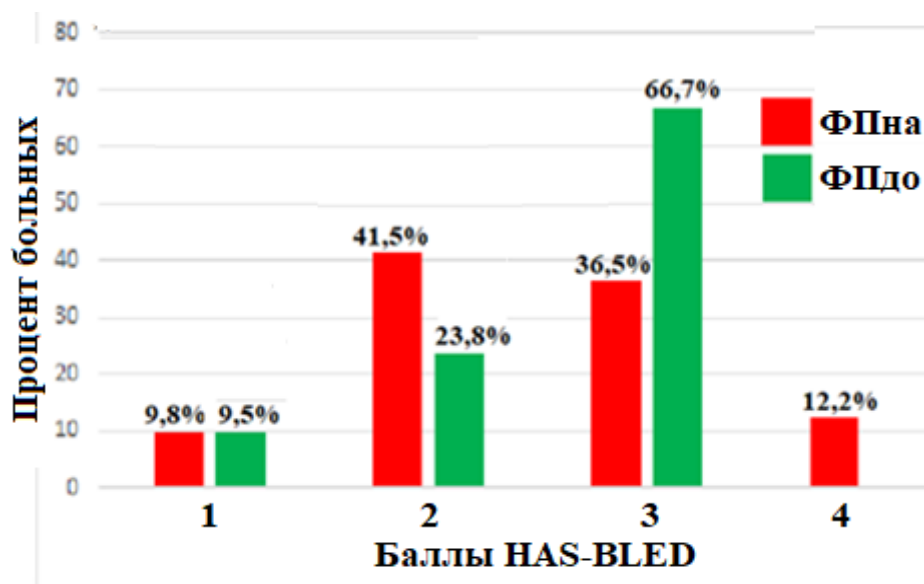


Рисунок 24 - Распределение пациентов с ХЛЛ и ФП, возникшей до начала и во время лечения ибрутинибом, принимавших ПОАК, в соответствии с баллами HAS-BLED

4.4 Геморрагические проявления у больных ХЛЛ и ФП, принимавших ПОАК

Все возникающие геморрагические проявления оценивались нами в соответствии с градацией кровотечений, предусмотренной регистром GARFIELD-AF [203], (Приложение, Таблица 10). За пятилетний период не было больших кровотечений ни у одного из пациентов ХЛЛ и ФП, принимавших ПОАК, также не было необходимости в госпитализации по поводу геморрагических проявлений у наблюдаемых больных. Специализированное амбулаторное лечение возникшего геморрагического проявления потребовалось одной пациентке по поводу кровоизлияния в переднюю камеру глаза, после чего антикоагулянтная терапия была продолжена.

Нами тщательно оценивались все геморрагические проявления, возникающие у больных ХЛЛ, получавших ПОАК по поводу ФП.

Различные геморрагии (чаще клинически незначимые или небольшие клинически значимые) возникли у 68,2% больных с ХЛЛ и ФП, долгосрочно принимавших ПОАК и включали кожные проявления в виде гематом и петехий, носовые кровотечения, кровоизлияние в переднюю камеру и склеру глаза, макрогематурию, кишечные и десневые кровотечения, подлизистые гематомы с локализацией в ротовой полости и на шее, кровотечение из ногтевого ложа.

Сочетание нескольких клинических вариантов геморрагических проявлений было у 47,7% больных ХЛЛ и ФП, получавших антикоагулянтную терапию.

Наиболее часто возникали кожные проявления, включавшие гематомы и петехии - у 68,2% больных ХЛЛ и ФП, принимавших ПОАК. Гематомы у больных с ХЛЛ и ФП возникали преимущественно на руках и ногах, реже на животе и грудной клетке, имели практически постоянный характер, периодически уменьшаясь и увеличиваясь в количестве (Рисунок 25).



Рисунок 25 - Гематомы у больного ХЛЛ и ФП, получавшего ПОАК



Рисунок 26 - Петехии у больной ХЛЛ и ФП, получавшей ПОАК

Петехии, несмотря на их выраженность, у большинства больных исчезали через 3-4 месяца. Наиболее дискомфортным для пациентов было возникновение большого количества петехий на лице. Часть пациентов с обсыпными, ярко красными петехиями на руках также указывали на выраженный дискомфорт (Рисунок 26).

Замена используемого ПОАК у больных ХЛЛ и ФП на апиксабан в полной дозе в течение первых 3-4 месяцев не приводила к исчезновению петехий. В период приема ПОАК более 4 месяцев петехии исчезали самостоятельно и не рецидивировали, также не отмечалось возникновения новых случаев. В дальнейшем, у всех больных, имевших петехии, возникали кожные проявления в виде гематом. Редким клинически незначимым геморрагическим проявлением было однократное кровотечение из ногтевого ложа ($n = 1$).

Небольшие клинически значимые геморрагические проявления отмечались у 34,1% ($n = 15$) пациентов с ХЛЛ и ФП, получавших ПОАК, из них 8 мужчин (53,3%) и 7 женщин (46,7%) и были представлены повторяющимися носовыми кровотечениями, кровоизлиянием в склеру глаза, макрогематурией, кишечными кровотечениями (Рисунок 27).

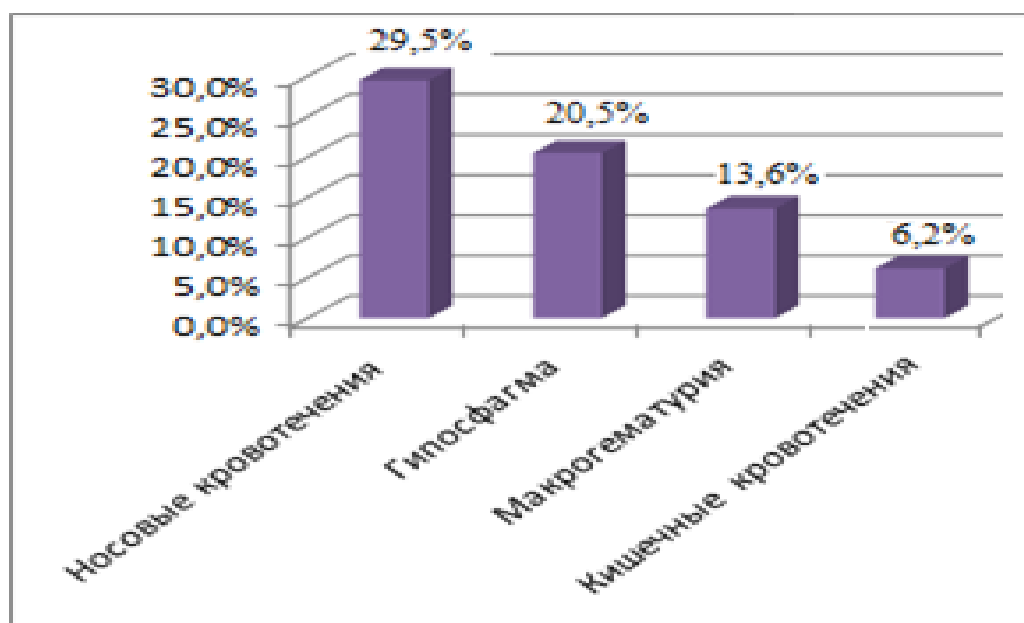


Рисунок 27 - Небольшие клинически значимые геморрагии у больных с ХЛЛ и ФП, принимавших ПОАК

Необходимо отметить, что развитие гипосфагмы (Рисунок 28) сочеталось во всех случаях с другими вариантами небольших клинически значимых кровотечений.



Рисунок 28 - Гипосфагма у больного ХЛЛ и ФП, получавшего ПОАК

У одной пациентки возникло кровоизлияние в переднюю камеру глаза, кишечные кровотечения были у 3 больных. Кроме того, клинически значимым геморрагическим проявлением было возникновение подслизистых гематом с локализацией в ротовой полости ($n = 2$) и на шее ($n = 1$) у больных ХЛЛ и ФП, принимавших ПОАК.

Возникшие клинически значимые небольшие геморрагии у больных ХЛЛ на фоне приема ПОАК, имели у всех больных рецидивирующий и сочетанный между собой характер, что потребовало перевода этих пациентов на сниженную дозу апиксабана $2,5 \text{ мг} * 2$ раза в сутки.

Необходимо отметить, что на старте исследования нами назначался ривароксабан, с учетом его преимущества однократного применения и, как следствие, возможности длительного разобщения приема ибрутиниба и ривароксабана, которое считалось желательным для уменьшения геморрагических проявлений. Таким образом, с учетом нашей стартовой тактики, все пациенты, переведенные на сниженную дозу апиксабана в связи с клинически значимыми небольшими геморрагиями, исходно получали ривароксабан.

На старте исследования нами также использовалась тактика перевода пациентов ХЛЛ и ФП, имевших клинически значимые геморрагии, на сниженную дозу уже применяемого ПОАК (для ривароксабана и дабигатрана), однако это приводило к рецидиву того же варианта клинически значимого кровотечения. С учетом этого, в дальнейшем при возникновении кровотечений, имевших клиническую значимость, мы использовали тактику перевода на сниженную дозу апиксабана 2,5 мг * 2 раза в день.

После перевода пациентов ХЛЛ и ФП на сниженную дозу апиксабана 2,5 мг * 2 раза в день, клинически значимые геморрагии не рецидивировали, у 98% больных ХЛЛ оставались имевшиеся ранее кожные геморрагии в виде гематом с локализацией преимущественно на руках и ногах.

Клинически значимые небольшие кровотечения возникали гораздо чаще у пациентов с ХЛЛ и ФП, имеющих высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED (Рисунок 29).

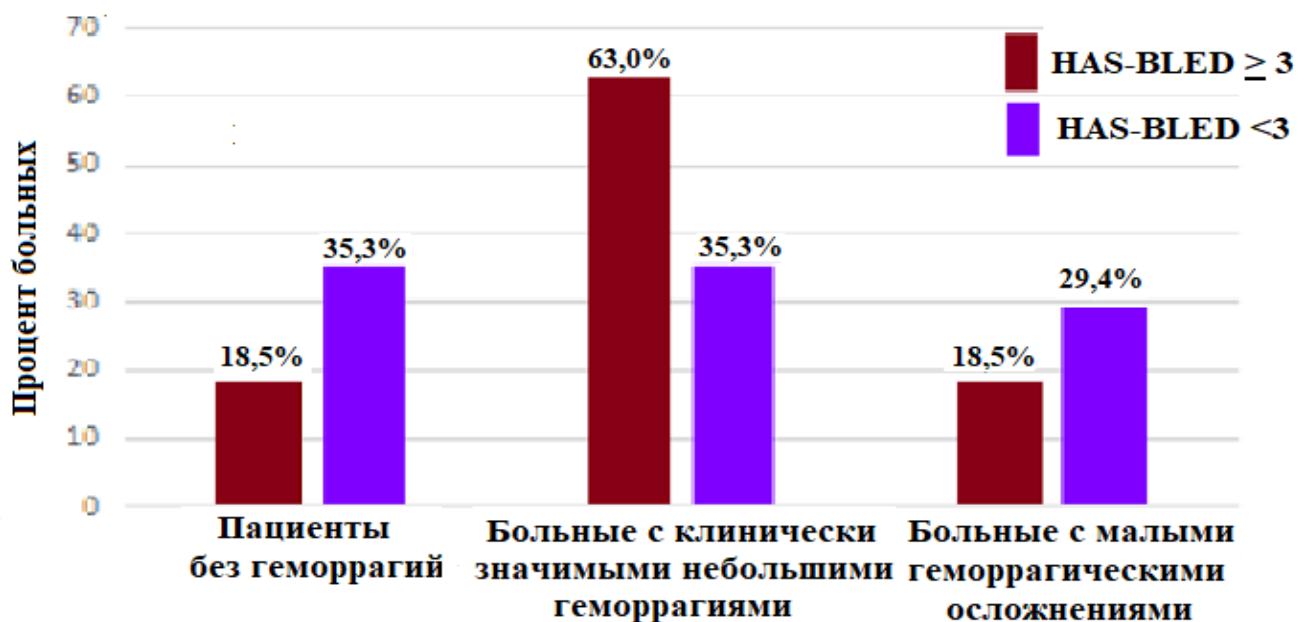


Рисунок 29 - Процент пациентов с ХЛЛ и ФП, имевших клинически значимые небольшие кровотечения при применении ПОАК на терапии ибрутинибом в зависимости от значений шкалы HAS-BLED

Как видно из рисунка 29, при высоком риске кровотечений по шкале HAS-BLED количество больных с клинически значимыми небольшими

кровотечениями было в 3 раза больше, чем пациентов с малыми геморрагическими проявлениями и без геморрагий.

Количество мужчин и женщин, имевших клинически значимые небольшие геморрагии при приеме ПОАК, было сопоставимым - 53,9% и 50,0% соответственно (Рисунок 30).



Рисунок 30 – Клинически значимые небольшие кровотечения у мужчин и женщин с ХЛЛ и ФП, получавших ПОАК

При высоком риске кровотечений по шкале HAS-BLED, изменение тактики антикоагулянтной терапии потребовалось 48,2% больных.

Мы проанализировали влияние уровня тромбоцитов у больных с ХЛЛ и ФП, получающих ПОАК на количество геморрагических проявлений. В нашем исследовании не отмечалось влияния вариабельности тромбоцитов ($p = 0,39$), квадратичного отклонения ($p = 0,58$), а также среднего ($p = 0,90$), минимального ($p = 0,52$) и максимального ($p = 0,52$) числа тромбоцитов на возникновение геморрагий у исследуемых больных ХЛЛ, получавших таргетную терапию ибрутинибом.

Таким образом, за время наблюдения не было зарегистрировано больших кровотечений ни у одного пациента ХЛЛ, получавшего антитромботическую терапию. Амбулаторное лечение потребовалось одной пациентке с кровоизлиянием в переднюю камеру глаза, рецидивировавшем через 2 года после перевода на сниженную дозу апиксабана 2,5 мг * 2 р/д. Госпитализация в связи с возникавшими кровотечениями не понадобилась ни одному из наблюдаемых нами больных ХЛЛ, находившегося на антитромботической терапии.

За время наблюдения, преимущественно в течение первых двух лет, 34,1% больных с ХЛЛ и ФП, принимавших ПОАК, потребовалось перевести на сниженную дозу апиксабана 2,5 мг * 2 р/д в связи с развитием клинически значимых небольших геморрагических проявлений, остальным больным ХЛЛ - 61,4% не потребовалось изменение тактики использования ПОАК, его замены или перевода на сниженную дозу .

Использование сниженных доз ПОАК для всех больных ХЛЛ и ФП, имеющих показания к проведению антикоагулянтной терапии, не обосновано. Несмотря на высокий риск кровотечений у больных ХЛЛ, связанный с самим онкологическим заболеванием, число кардиоэмболических инсультов у больных ХЛЛ и ФП, получавших полные дозы ПОАК, в нашем исследовании составило 2,3% в год, что выше, чем у больных в популяции, принимавших апиксабан и дабигатран и сопоставимо с больными в популяции, получавшими ривароксабан.

В большинстве случаев возникавшие геморрагии не требовали отмены антикоагулянтной терапии и изменения дозового режима применения ибрутиниба. Стойкая тромбоцитопения в сочетании с тромбоцитопатией ограничивала назначение ПОАК у 16,7% больных ХЛЛ и ФП.

Динамическое наблюдение за пациентами, получающими совместно ибрутиниб и антитромботическую терапию, позволяло при необходимости проводить своевременную ее коррекцию - уменьшение дозы, замену ПОАК, в редких случаях - отмену антитромботической терапии с дальнейшим решением вопроса о возможности ее возобновления. Необходимость проведения

антикоагулянтной терапии не должна считаться препятствием ни для назначения, ни для продолжения противоопухолевой терапии ибрутинибом.

4.5 Другие нарушения ритма и проводимости у больных ХЛЛ, находившихся на таргетной терапии ибрутинибом

Несмотря на то, что ФП у больных ХЛЛ уделяется наибольшее внимание, за время наблюдения нами также выявлены другие нарушения ритма и проводимости, которые могли явиться причиной отмены противоопухолевой терапии ибрутинибом.

При ХМ выявлено 11 пациентов с паузами ритма более 3 секунд: 6 мужчин и 5 женщин. Возраст пациентов с выявленными паузами ритма составил 69,0 (60,0 – 74,0) лет и не имел значимых отличий от возраста пациентов без пауз – 66,0 (59,0 – 71,0) лет, $p = 0,44$. Время выявления пауз ритма при ХМ составило от 7 до 29 месяцев, медиана 19 (15 – 24) месяцев. Паузы ритма значимо чаще выявлялись у больных с ФП по сравнению с пациентами, имеющими синусовый ритм, $p < 0,00001$.

Установка ЭКС потребовалась 4 пациентам, при этом была сохранена непрерывность таргетной терапии ибрутинибом. Важной особенностью выявленных пауз ритма у больных ХЛЛ являлось их сочетание с периодами тахикардии до 130 - 160 уд в мин, что осложнялось развитием тахи-зависимой депрессии сегмента ST. Кроме того, возникновение пауз ритма у больных протекало со стертой симптоматикой, что подчеркивает необходимость регулярного обследования с помощью ХМ.

У одной больной зарегистрирован пароксизм тяжелой НЖТ с ЧСС до 280 уд в мин, протекавший бессимптомно, что подчеркивает необходимость скринингового ХМ для этих пациентов.

Нарушения проводимости выявлены у 20,5% пациентов ($n = 23$): 11 мужчин и 12 женщин, не имевших клинической значимости у большинства этих больных ХЛЛ.

При ХМ были выявлены различные варианты преходящих нарушений проводимости - атриовентрикулярная блокада 1 степени ($n = 12$) и 2 степени ($n = 2$), синоатриальная блокада ($n = 3$), а также неполная блокада правой ($n = 4$) и левой ножек пучка Гиса ($n = 4$), постоянная полная блокада левой ножки пучка Гиса ($n = 1$). У 6 пациентов регистрировались сочетанные нарушения проводимости, включавшие преходящую блокаду ножек пучка Гиса и синоатриальную блокаду или атриовентрикулярную блокаду 1 степени.

У двух пациенток выявленные тяжелые атриовентрикулярные блокады 2 степени потребовали кардиохирургической коррекции. Нами не отмечено более частого развития атриовентрикулярных блокад у пациентов, принимавших бета-адреноблокаторы на фоне лечения ибрутинибом, $p = 0,97$.

У обследованных нами больных с ХЛЛ не было постоянно удлиненного и постоянно укороченного интервала PQ. Периодическое удлинение интервала PQ более 0,2 мс было выявлено при ХМ у 82 пациентов: 51,2% мужчин ($n = 42$) и 48,8% женщин ($n = 40$). Возраст больных, имевших периодическое удлинение интервала PQ не отличался от возраста больных без удлинения PQ, $p = 0,98$. Нами не отмечено зависимости удлинения интервала PQ более 0,2 мс от приема бета-адреноблокаторов. Среди пациентов, имеющих удлинение интервала PQ более 0,2 мс принимали бета-адреноблокаторы 45,1% пациентов, не принимали - 54,9% больных, $p = 0,77$. Преходящее укорочение интервала PQ менее 12 мс было выявлено у 16 пациентов – в 2 раза чаще у женщин ($n = 11$), чем у мужчин ($n = 5$), $p = 0,092$. Возраст больных с периодическим укорочением PQ и без него отличий не имел, $p = 0,78$. В то же время оказалось, что при укорочении интервала PQ (независимо от наличия преходящей ФП или устойчивого СР) отмечалось снижение общей выживаемости больных ХЛЛ, получавших ибрутиниб, $p = 0,026$.

Таким образом, как показало наше исследование, кроме ФП у пациентов, получающих ибрутиниб, могут возникать различные клинически значимые нарушения ритма и проводимости (синоатриальные и атриовентрикулярные блокады II–III степени, паузы ритма, пароксизмы тяжелой НЖТ), требующие своевременной диагностики и лечения. Проведение ХМ позволило выявить у

больных ХЛЛ значимые нарушения ритма, протекающие бессимптомно или со стертой симптоматикой.

Динамическое кардиологическое наблюдение за пациентом с ХЛЛ, включающее регулярное обследование, позволит своевременно выявить нарушения ритма и проводимости, требующие коррекции, в том числе кардиохирургической и во многом обеспечит возможность продолжения таргетной терапии ибрутинибом.

ГЛАВА 5

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ХЛЛ И АГ, ПОЛУЧАВШИХ ПОСТОЯННУЮ ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ ИБРУТИНИБОМ

5.1 Общая характеристика больных с ХЛЛ и АГ

Индукция артериальной гипертензии (АГ) является еще одним из наиболее известных кардиотоксических эффектов ибрутиниба. Этому нежелательному явлению уделяется гораздо меньше внимания, чем фибрилляции предсердий т.к. у многих пациентов АГ имеется уже до начала таргетной терапии ибрутинибом. Однако, именно АГ является основным фактором риска развития ФП и сердечно-сосудистых осложнений, влияющих на продолжительность жизни пациентов [3, 26, 44, 368, 369]. Кроме того, с учетом известного свойства ибрутиниба индуцировать АГ, необходимы данные об эффективности антигипертензивной терапии у больных с ХЛЛ и АГ, возникшей как во время противоопухолевой терапии ибрутинибом, так и диагностированной ранее.

Нами проведено проспективное исследование возможности эффективного контроля АГ у больных с ХЛЛ, получавших постоянную таргетную терапию ибрутинибом [20]. Мы уделяли одинаковое внимание как тем пациентам у которых АГ впервые выявлена во время терапии ибрутинибом, так и тем больным у которых АГ имелась до начала таргетной терапии ибрутинибом, проводя лечение, направленное на достижение устойчивых целевых показателей АД. Кроме того, нами оценивалось влияние эффективного лечения АГ на общую выживаемость больных ХЛЛ, получавших противоопухолевое лечение ибрутинибом.

При обследовании на первом визите часть наблюдаемых нами пациентов с ХЛЛ, которым назначался ибрутиниб, уже имели АГ в анамнезе, однако по данным домашних измерений ни один из этих больных с ХЛЛ и АГ, не находился в целевом диапазоне АД, несмотря на прием антигипертензивных препаратов. Во многих случаях это связано с самостоятельной отменой части рекомендованных

ранее препаратов, ориентацией на свое самочувствие и отсутствием регулярного контроля АД. Частой проблемой этих пациентов являлся «пунктирный» прием антигипертензивных препаратов в соответствии с самостоятельно принимаемым решением, зависящим от уровня АД, самостоятельное уменьшение доз, постоянное их изменение в зависимости от измеренного АД. Совершенно определенно все эти проблемы, приводившие к неправильному лечению, были связаны с отсутствием постоянного, регулярного контакта пациента с кардиологом или терапевтом.

На момент включения в исследование всем пациентам с ХЛЛ и АГ нами была скорректирована или полностью изменена антигипертензивная терапия, включая замену групп применяемых ранее препаратов, доз и кратности используемых гипотензивных средств. Больным ХЛЛ и АГ проводился подробный инструктаж о необходимости ежедневного применения антигипертензивных препаратов.

У 117 (51,1%) больных с ХЛЛ АГ была диагностирована до начала таргетной терапии ибрутинибом, 110 (48,9%) пациентов с ХЛЛ до начала лечения ибрутинибом не имели АГ в анамнезе.

У 26 (12%) пациентов с ХЛЛ АГ впервые выявлена в период лечения ибрутинибом в сроки от 1 до 6 месяцев терапии, медиана составила 3,5 (1,0 – 6,0) месяцев. К этой группе пациентов отнесены только те больные, которые до начала лечения ибрутинибом регулярно проводили измерения АД и ЧСС с ведением дневника в домашних условиях и не имели показателей выше 140/90 мм рт ст.

Количество больных с ХЛЛ и АГ (независимо от времени выявления) ($n = 143$) старше и младше 65 лет было сопоставимым 47,55% ($n = 68$) и 52,45% ($n = 75$) соответственно, $p = 0,27$.

Пациенты с ХЛЛ и АГ, возникшей на ибрутинибе, были значимо моложе больных с АГ, имевшейся до начала терапии ибрутинибом, а также моложе пациентов без АГ (Таблица 4).

Таблица 4 - Возраст больных с ХЛЛ и АГ, выявленной на терапии ибрутинибом, имевшейся до начала терапии ибрутинибом, а также пациентов без АГ

Группы больных	АГ, выявленная на терапии ибрутинибом	АГ, имевшаяся до терапии ибрутинибом	Без АГ	р
Возраст (лет)	59,0 (55,0 – 67,0)	68,0 (61,0 – 73,0)	64,0 (57,0 – 72,0)	0,008
	р = 0,002			

АГ, диагностированная на терапии ибрутинибом, у мужчин возникала в 2,2 раза чаще, чем у женщин. Мужчины преобладали как в группе пациентов с ХЛЛ и АГ, возникшей на терапии ибрутинибом, как и в группе больных с АГ, имевшейся в анамнезе (Таблица 5).

Таблица 5 - Половой состав больных с ХЛЛ и АГ, возникшей на ибрутинибе, больных с АГ и без АГ в анамнезе

Группа больных	Мужчины	Женщины	Всего
С АГ в анамнезе	64 (54,7%)	53 (45,3%)	117
С АГ выявленной на терапии ибрутинибом.	18 (69,2%)	8 (30,8%)	26
р	0,17		143

В наблюдаемой нами группе больных ХЛЛ с 1 стадией АГ было 18,2% (n = 26), со 2 стадией АГ - 73,4% (n = 105), с 3 стадией АГ - 8,4% (n = 12).

Из 143 пациентов с ХЛЛ и АГ, было 85 больных (59,4%) с 3 степенью АГ, 43 пациента (30,1%) со 2 степенью АГ, 15 больных (10,5%) с 1 степенью АГ. Значимо больше было пациентов с 3 степенью АГ, $p < 0,0001$.

Пациенты с 3 степенью АГ преобладали и в группе больных с АГ в анамнезе, и у пациентов с АГ, выявленной в период лечения ибрутинибом, составив 62,4 % и 46,2 % соответственно. Гораздо меньше было больных со 2 и 1 степенью АГ, составив 29,1 % и 8,55 % в группе больных с АГ в анамнезе, 34,6 % и 19,2 % у больных с АГ, выявленной в первые 6 месяцев терапии ибрутинибом (Таблица 6).

Таблица 6 - Степени АГ у обследованных больных ХЛЛ

Группы больных	1 степень	2 степень	3 степень	Всего	p
Больные с АГ, имевшейся в анамнезе	10 (8,55%)	34 (29,1%)	73 (62,4%)	117	0,18
Пациенты с АГ, выявленной во время терапии ибрутинибом	5 (19,2%)	9 (34,6%)	12 (46,2%)	26	
Всего	15	43	85	143	

Таким образом, у пациентов с ХЛЛ и АГ, возникшей во время терапии ибрутинибом, не отмечалось особенностей в возникновении АГ определенной степени. Однако, обращает на себя внимание то, что число случаев АГ 3 степени было наибольшим.

Среди больных с ХЛЛ и АГ было статистически значимо больше пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с больными ХЛЛ, не имеющими АГ - 23 (16,1%) против 2 (2,7%) пациентов соответственно, $p = 0,003$.

5.2 Больные с ХЛЛ и АГ, находящиеся на активном кардиомониторинге и стандартном наблюдении

В группе пациентов с ХЛЛ, находящихся на активном кардиомониторинге, было статистически значимо больше больных с АГ по сравнению с группой стандартного наблюдения, $p < 0,0001$ (Таблица 7).

Таблица 7 - Количество больных с АГ по данным домашних измерений в группе активного кардиомониторинга и стандартного наблюдения

Группа больных	Без АГ, n (%)	АГ, n (%)	Всего
Группа активного кардиомониторинга	12 (13,5%)	77 (86,5%)	89
Группа стандартного наблюдения	62 (48,4%)	66 (51,6%)	128
Всего	75	143	217
p	< 0,0001		

Возраст больных с АГ ($n = 143$) в группе АКМ ($n = 66$) и в группе СКН ($n = 77$) не отличался, составив 66,0 (59,0-70,0) лет и 66,5 (59,0-75,0) лет соответственно, $p = 0,39$.

Количество мужчин и женщин с ХЛЛ и АГ в исследуемых группах также не имело статистически значимых различий - 54,6% ($n = 42$) мужчин, 45,5% ($n = 35$) женщин в группе АКМ и 60,6% ($n = 40$) мужчин и 39,4% ($n = 26$) женщин в группе СКН, $p = 0,65$.

Число пациентов с ХЛЛ и АГ, прошедших первое обследование до начала терапии ибрутинибом или во время ее проведения в сроки 6 - 8 месяцев от начала противоопухолевой терапии было сопоставимым в группе АКМ и в группе СКН (Таблица 8).

Таблица 8 - Число больных ХЛЛ, прошедших первое обследование до начала терапии ибрутинибом и во время терапии ибрутинибом в группах кардиомониторинга и группе стандартного наблюдения

Группа больных	Первое обследование	Контрольное обследование	Всего
Группа активного кардиомониторинга	43 (48,31%)	46 (51,69%)	89
Группа стандартного наблюдения	63 (49,22%)	65 (50,78%)	128
Всего	106	111	217
p	0,76		

На первом визите у пациентов, находившихся в дальнейшем на активном кардиомониторинге, отмечались статистически значимо большие цифры максимального САД, по сравнению с группой СКН, $p < 0,0001$. Уровень максимального САД в группе АКМ ($n = 89$) составил 170,0 (160,0 - 190,0) мм рт ст, против 150,0 (130,0 - 180,0) мм рт ст в группе СКН ($n = 128$).

Однако, не было значимых отличий по количеству больных с различной степенью АГ в группах АКМ и СКН (Таблица 9).

Таблица 9 - Степень АГ в группах активного кардиомониторинга и группе стандартного наблюдения

Группа больных	1 степень АГ, n (%)	2 степень АГ, n (%)	3 степень. АГ, n (%)	всего
Группа активного кардиомониторинга	5 (6,5%)	26 (33,8%)	46 (59,7%)	77
Группа стандартного наблюдения	10 (15,1%)	17 (25,8%)	39 (59,1%)	66
Всего	15	43	85	143
P	0,19			

На первом визите показатели ЭхоКГ не отличались в группе больных с ХЛЛ и АГ, находящихся в дальнейшем на активном кардиомониторинге и в группе стандартного наблюдения.

Количество больных с ХЛЛ и АГ старше 65 лет в группах АКМ и группе СКН также не отличалось, составив 46,8% ($n = 36$) и 48,5% ($n = 32$) соответственно ($p = 0,84$).

Больных с ХЛЛ и АГ, имеющих сахарный диабет 2 типа было статистически значимо больше в группе АКМ по сравнению с группой СКН - 17 пациентов (19,1%) против 8 больных (6,35%) соответственно, $p = 0,0035$.

В группе активного кардиомониторинга с дистанционным контролем, коррекция гипотензивной терапии проводилась с учетом показателей АД и ЧСС, измеряемых пациентами ежедневно с ведением дневника и оцениваемых нами каждую неделю или чаще при необходимости. Пациентам из группы СКН были даны рекомендации по применению определенной гипотензивной терапии и контролю АД, ЧСС, но дистанционное контактирование ими не осуществлялось.

За время наблюдения в группе АКМ выявлено в 2,3 раза больше больных с АГ, возникшей в период проведения таргетной терапии ибрутинибом, чем в группе СКН - 18% против 7,8% за счет ежедневного контроля АД,

5.3 Динамика показателей СМАД у больных ХЛЛ, находящихся на лечении ибрутинибом и получающих антигипертензивную терапию

С применением суточного мониторирования АД (СМАД) на первом визите нами обследовано 227 больных с ХЛЛ, из них – 116 больных до назначения ибрутиниба, 111 пациентов, получавших таргетную терапию ибрутинибом в течение 9,0 (6,0 - 14,0) месяцев. В динамике СМАД проведено 136 больным с ХЛЛ через 15 (10,0 - 21,0) месяцев таргетной терапии ибрутинибом.

При оценке динамики показателей СМАД оказалось, что у больных с ХЛЛ и АГ ($n = 136$) на фоне проводимой антигипертензивной терапии отмечалось статистически значимое снижение всех основных показателей (Таблица 10).

Таблица 10 - Динамика показателей СМАД у больных с ХЛЛ и АГ между 1 и 2 визитами на фоне проводимой терапии (n = 136)

Параметр	первое обследование	контрольное обследование	p
САД ср сут	128 (121-137)	124,5(118-132)	0,009
САД ср дн	130(122-139)	124,5(118-132)	0,051
САД ср ночь	115 (108-127)	114 (107-123)	0,069
ДАД ср сут	76(70-81)	74(69-79)	0,013
ДАД ср дн	77(72-84)	75,5(70-82)	0,024
ДАД ср ночь	70(62-76)	67(61-73)	0,011
ИБГ САД день	23,5(11-44)	17(9-31)	0,008
ИБГ САД ночь	30(8-67)	21(8-55)	0,046
ИБГ ДАД день	11(4-23)	8,5(3-19)	0,011
ИБГ ДАД ночь	7,5(0-20)	0(0-17)	0,007

Еще более выраженная динамика этих параметров СМАД отмечалась у пациентов с ХЛЛ и АГ, имеющих при первом обследовании уровень среднесуточного САД более 130 мм рт ст (Таблица 11).

Таблица 11 - Динамика показателей СМАД у больных с ХЛЛ и АГ, имеющих среднесуточный САД более 130 мм рт.ст на первом визите (n = 54)

Параметр	первое обследование	контрольное обследование	p
САД ср сут	138,5 (136-145)	129,5 (121-137)	< 0,0001
САД ср дн	140,5 (136-147)	132,0 (124-140)	< 0,0001
САД ср ночь	129,5 (123-137)	120,5 112-128)	< 0,0001
ДАД ср сут	81,5 (77-88)	76 (70-81)	< 0,0001
ДАД ср дн	84 (78-88)	78 (71-83)	= 0,0001
ДАД ср ночь	73 (70-80)	68,5 (63-74)	= 0,0004
ИБГ САД день	46,5 (34-68)	24 (12-48)	< 0,0001
ИБГ САД ночь	75 (42-94)	42 (18-60)	< 0,0001
ИБГ ДАД день	24 (13-47)	11 (4-25)	< 0,0001
ИБГ ДАД ночь	13,5 (7-45)	7 (0-21)	= 0,0011

Оказалось, что значимое снижение основных показателей СМАД было и у пациентов с ХЛЛ и АГ старше 65 лет (n = 22), имеющих при первом стартовом обследовании уровень среднесуточного САД более 130 мм рт ст. Отмечалось

значимое снижение среднесуточного, среднего дневного и среднего ночного САД, индекса времени гипертензии САД в дневные и ночные часы, а также снижение среднесуточного и среднего дневного ДАД, индекса времени гипертензии ДАД в дневное время. Менее выраженная динамика прослеживалась в отношении показателей среднего ночного ДАД и индекса времени гипертензии среднего ночного ДАД (Таблица 12).

Таблица 12 - Динамика показателей СМАД у больных с ХЛЛ и АГ старше 65 лет и САД более 130 мм рт ст

Параметр СМАД	Первое обследование	Контрольное обследование	p
САД ср сут	139(137-142)	129(122-137)	0,003
САД ср дн	141 (136-144)	131(122-138)	0,004
САД ср ночь	128,5 (121-135)	121,5(120-128)	0,048
ДАД ср сут	81(75-84)	74,5(68-82)	0,02
ДАД ср дн	82 (75-85)	76(68-83)	0,022
ДАД ср ночь	72 (69-78)	67(62-74)	0,069
ИБГ САД день	45(32-58)	24(13-33)	0,022
ИБГ САД ночь	79 (42-91)	51(40-64)	0,027
ИБГ ДАД день	20,5(9-31)	10,5(3-23)	0,022
ИБГ ДАД ночь	8(0-30)	4(0-17)	0,12

5.3.1 Динамика показателей СМАД в группах активного кардиомониторинга и стандартного наблюдения

При оценке динамики показателей СМАД у пациентов с ХЛЛ и АГ оказалось, что статистически значимое ($p = 0,02$) снижение среднесуточного САД с 128 (122,0 - 138,0) до 124,5 (118,0 - 131,0) мм рт ст происходило именно в группе АКМ и не отмечалось при стандартном наблюдением больных с ХЛЛ и АГ.

При выделении группы больных с ХЛЛ и АГ, имеющих исходно уровень среднесуточного САД более 130 мм рт ст ($n = 37$), динамика показателей между контрольными визитами оказалась еще более выраженной в группе активного

кардиомониторинга: отмечалось снижение уровня среднесуточного САД с 138,0 (136,0 - 144,0) до 127,0 (121,0 - 129,0) мм рт ст, $p < 0,0001$.

В группе пациентов с ХЛЛ и АГ, находящихся на стандартном наблюдении и имевших исходно уровень среднесуточного САД более 130 мм рт ст ($n = 17$), также отмечалось значимое снижение САД среднесуточного – с 141,0 (135,0 – 146,0) до 132,0 (128,0 – 147,0) мм рт ст ($p = 0,03$), однако, значения верхнего квартиля демонстрируют, что оставались пациенты с высоким уровнем среднесуточного САД, чего не отмечалось у больных из группы АКМ.

Обращает на себя внимание, что исходно, несмотря на получаемую антигипертензивную терапию, в группе АКМ по сравнению с группой СКН было в 2,2 раза больше пациентов с уровнем среднесуточного САД более 130 мм рт ст, однако все эти пациенты на фоне проводимой нами антигипертензивной терапии достигли устойчивых целевых значений АД.

5.3.2 Сравнение результатов антигипертензивной терапии по показателям СМАД у больных ХЛЛ и АГ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом и у пациентов с АГ в общей популяции

Нами также проведен сравнительный анализ показателей СМАД на проводимой гипотензивной терапии у 401 больного с АГ, составляющих 3 исследуемые группы: больные с ХЛЛ и АГ ($n = 143$), получавших таргетную терапию ибрутинибом, индуцирующим АГ и две контрольные группы пациентов с АГ, получающих лечение АГ амбулаторно в поликлиниках г Москвы ($n = 158$) и в стационаре ($n = 100$).

Все пациенты получали антигипертензивную терапию в соответствии с современными рекомендациями [3, 26, 44, 368, 369], при этом группа больных с ХЛЛ получала рекомендованные нами препараты. Комбинированная антигипертензивная терапия потребовалась всем больным с ХЛЛ и АГ: комбинацию из 2 препаратов - 56,9%, из 3 препаратов - 33,3%, из 4 препаратов -

9,8%. Остальные пациенты получали гипотензивную терапию, назначенную врачами стационара и поликлиник.

По результатам СМАД в группе больных с ХЛЛ и АГ на фоне проводимой нами гипотензивной терапии отмечались более низкие показатели среднесуточного САД ($p = 0,001$) (Рисунок 31 А) и среднесуточного ДАД ($p = 0,0003$) (Рисунок 31 Б) по сравнению с пациентами с АГ в общей популяции, получающих гипотензивную терапию в стационаре и в поликлиниках.

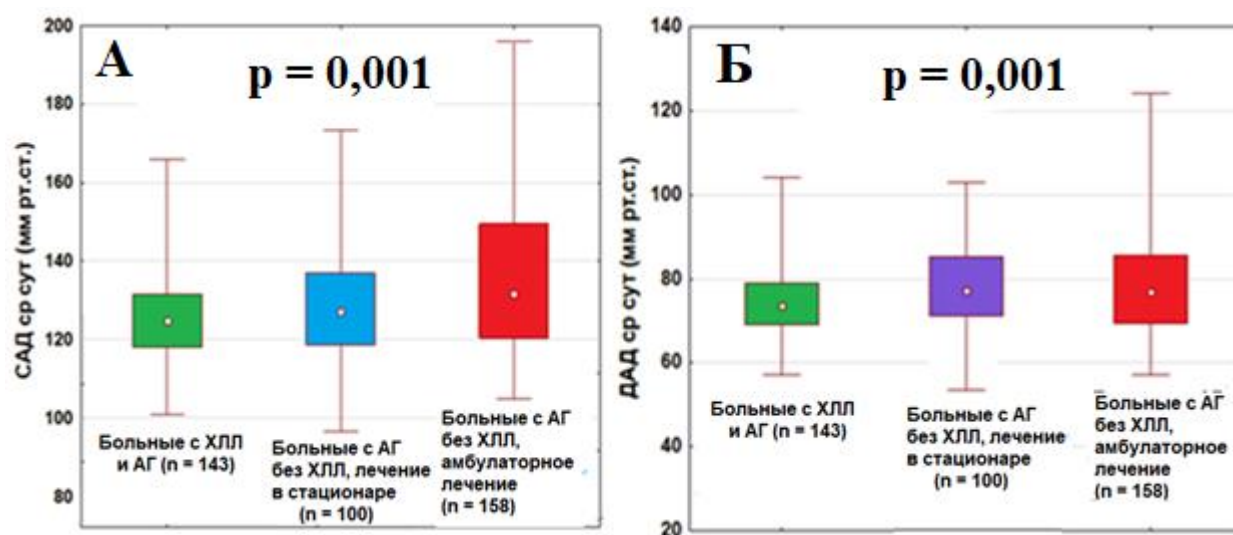


Рисунок 31 - Сравнение показателей среднесуточного САД на фоне антигипертензивной терапии по данным СМАД в трех группах больных (А). Сравнение показателей среднесуточного ДАД на фоне гипотензивной терапии по данным СМАД в трех группах больных (Б).

У пациентов с ХЛЛ и АГ показатели САД среднесуточного составили 125,0 (118,0 – 132,0) мм рт ст, у пациентов с АГ, обследованных в стационаре 127,0 (118,0 – 137,0) мм рт ст, у больных с АГ, наблюдающихся в поликлиниках 131,0 (120,5 – 149,5) мм рт ст, $p = 0,001$. Показатели ДАД среднесуточного у пациентов с ХЛЛ и АГ составили: 74,0 (69,0 – 79,0) мм рт ст, у пациентов с АГ, обследованных в стационаре 77,0 (69,5 – 85,5) мм рт ст, у больных с АГ, наблюдающихся в поликлиниках 76,9 (71,1 – 84,5) мм рт ст, $p = 0,003$.

При оценке типов суточного профиля САД в этих трех группах пациентов оказалось, что в наблюдаемой нами группе больных с ХЛЛ и АГ на фоне

проводимой гипотензивной терапии не было значимых отличий по количеству пациентов с различными суточными профилями по сравнению с больными общей популяции, получающих амбулаторное лечение по поводу АГ. В обеих группах преобладали пациенты с суточным профилем Диппер и Нон-Диппер, значительно меньше было больных с суточным профилем Найт-Пикер и Овер-Диппер. Суточные профили САД при контрольном обследовании статистически значимо не различались. Таким образом, несмотря на возможную индукцию АГ ибрутинибом у ряда больных с ХЛЛ, особенностей суточного профиля отмечено не было. По сравнению с этими 2 группами больных, получавших амбулаторное лечение АГ, у больных с АГ, находящихся в стационаре, было значимо меньше больных с суточным профилем Диппер и гораздо больше с суточным профилем Найт-Пикер (Таблица 13).

Таблица 13 - Типы суточного профиля САД в трех группах больных с АГ

Группы больных	Диппер	Нон-диппер	Найт пикер	Овер-диппер	Всего
ХЛЛ	42 (43,3%)	40 (41,2%)	9 (9,3%)	6 (6,2%)	97
Поликлинические	65 (41,1%)	66 (41,8%)	16 (10,1%)	11 (7,0%)	158
Стационарные	26 (26,0%)	45 (45,0%)	28 (28,0%)	1 (1,0%)	100
Всего	133	151	53	18	355
p	0,00025				

При выделении группы больных с ХЛЛ и АГ, находящихся на активном кардиомониторинге и сравнении показателей САД в 4-х группах больных, оказалось, что наиболее значимое снижение показателей СМАД отмечалось у пациентов с ХЛЛ и АГ, находящихся на активном кардиомониторинге.

Несмотря на то, что разница показателей среднесуточного САД с учетом поправки Бонферрони, была не очень высокой ($p = 0,07$), показатели среднесуточного САД у пациентов с ХЛЛ и АГ, находящихся на активном кардиомониторинге, были меньше, составив 125,0 (119,0 – 131,0) мм рт ст, у больных с ХЛЛ и АГ из группы СКН 131,0 (122,0 – 140,0) мм рт ст, у пациентов с

АГ, обследованных в стационаре 131,0 (120,5 – 149,5) мм рт ст, у больных с АГ, наблюдающихся в поликлиниках 127,0 (118,0 – 137,0) мм рт ст, $p = 0,03$.

Динамика показателей САД в ночное время была наиболее значимой. Медиана показателей ночного САД у пациентов с ХЛЛ и АГ в группе АКМ составила 114,5 (107,0 – 125,0), мм рт ст, у больных с ХЛЛ и АГ из группы СКН 121,0 (115,0 – 129,0) мм рт ст, у пациентов с АГ, обследованных в стационаре 129,0 (129,5 – 144,0) мм рт ст, у больных с АГ, наблюдающихся в поликлиниках 116,2 (107,5 – 128,0) мм рт ст, $p < 0,0001$.

Медиана показателей дневного ДАД у пациентов с ХЛЛ и АГ, находящихся на активном кардиомониторинге ($n = 82$), составила 76,0 (70,0 – 80,0), мм рт ст, у больных с ХЛЛ и АГ из группы стандартного наблюдения ($n = 51$) - 75,0 (70,0 – 82,0) у пациентов с АГ, обследованных в стационаре ($n = 100$) 78,0 (71,0 – 87,0) мм рт ст, у больных с АГ, наблюдающихся в поликлиниках ($n = 158$) – 79,9 (73,0 – 87,2) мм рт ст ($p = 0,0017$).

Медиана показателей ночного ДАД у пациентов с ХЛЛ и АГ, находящихся на активном кардиомониторинге ($n = 82$), составила 67,0 (60,0 – 73,0) мм рт ст, у больных с ХЛЛ и АГ из группы СКН ($n = 51$) - 67,0 (63,0 – 74,0) мм рт ст у пациентов с АГ, обследованных в стационаре ($n = 100$) 71,5 (65,0 – 79,5) мм рт ст, у больных с АГ, наблюдающихся в поликлиниках ($n = 158$) - 69,8 (62,2 – 76,9) мм рт ст, $p = 0,014$.

В ночные часы у больных с ХЛЛ и АГ отмечался статистически значимо более низкий уровень среднего САД ($p < 0,0001$) и среднего ДАД ($p = 0,014$) по сравнению с другими группами пациентов.

При оценке ИВГ дневного САД и ДАД в четырех исследуемых группах больных, оказалось, что он статистически значимо меньше у пациентов с ХЛЛ и АГ, находящихся на активном кардиомониторинге. Медиана ИВГ дневного САД на втором визите у пациентов с ХЛЛ и АГ, находящихся на активном кардиомониторинге, составила 20,5 (10,0 – 33,0)%, у больных с ХЛЛ и АГ из группы стандартного наблюдения 28,0 (12,0 – 57,0)%, у пациентов с АГ,

обследованных в стационаре 25,0 (11,0 – 68,0)%, у больных с АГ, наблюдающихся в поликлиниках 36,6 (18,1 – 58,8)%, $p = 0,003$.

Значимое снижение показателей ИВГ САД в ночные часы также отмечалось в группе больных, находящихся на активном кардиомониторинге, $p < 0,0001$. Медиана показателей ИВГ САД ночного на втором визите у пациентов с ХЛЛ и АГ, находящихся на активном кардиомониторинге, составила 25,0 (8,0 – 58,0)%, у больных с ХЛЛ и АГ из группы СКН 42,0 (18,0 – 58,0)%, у пациентов с АГ, обследованных в стационаре 72,0 (38,0 – 100,0)%, у больных с АГ, наблюдающихся в поликлиниках 40,0 (14,2 – 80,0)%, $p < 0,00001$.

Медиана показателей ИВГ ДАД ночного на втором визите у пациентов с ХЛЛ и АГ, находящихся на активном кардиомониторинге, составила 0 (0 – 17,0)%, у больных с ХЛЛ и АГ из группы стандартного наблюдения 6,0 (0 – 25,0)%, у пациентов с АГ, обследованных в стационаре 15,5 (0 – 41,5)%, у больных с АГ, наблюдающихся в поликлиниках 34,7 (0 – 73,0)%, $p < 0,00001$.

Таким образом, у пациентов с ХЛЛ и АГ, находящихся на дистанционно контролируемой антигипертензивной терапии, удалось достичь лучших показателей СМАД, по сравнению с амбулаторными и стационарными пациентами общей популяции, значимо большее количество пациентов достигло целевых значений АД, несмотря на постоянный прием противоопухолевого препарата, способного индуцировать АГ.

С учетом длительности проводимой таргетной терапии ибрутинибом, у большинства пациентов возникает необходимость неоднократного усиления гипотензивной терапии для удержания целевого диапазона АД. Своевременная коррекция антигипертензивной терапии возможна у таких больных только при постоянном амбулаторном контроле АД, ЧСС с ведением дневника пациентом и регулярной оценки этих показателей кардиологом или терапевтом.

5.4 Результаты лечения АГ у пациентов с ХЛЛ.

Вопрос возможности эффективного контроля АГ являлся одним из важнейших в нашем исследовании вне зависимости от периода возникновения АГ - во время проведения таргетной терапии ибрутинибом при ее возможной индукции или у больных ХЛЛ с уже имеющейся АГ.

Нами были проанализированы факторы, оказавшие влияние на возможность достижения устойчивого целевого диапазона АД у больных ХЛЛ и АГ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом. Несмотря на то, что многие пациенты с ХЛЛ имели АГ до начала терапии ибрутинибом, нельзя не учитывать возможную индукцию АГ этим препаратом как у тех пациентов ХЛЛ, которые ранее не имели АГ, так и у больных ХЛЛ с АГ до начала противоопухолевого лечения.

Мы оценили влияние проводимой антигипертензивной терапии на возможность достижения целевого уровня АД в общей группе больных с ХЛЛ и АГ. Пациенты с ХЛЛ и АГ, получавшие иАПФ ($n = 66$) достигли целевых значений АД в 80,3% случаев ($n = 53$), $p = 0,002$. При использовании тиазидоподобных диуретиков ($n = 46$) целевых показателей АД достигли 82,6% пациентов ($n = 38$), $p = 0,007$. Роли других групп гипотензивных препаратов в достижении целевого диапазона АД у пациентов с ХЛЛ и АГ выявлено не было.

Нами было проанализировано влияние возраста на возможность достижения целевого уровня АД в группе наблюдаемых нами пациентов с ХЛЛ и АГ. Возраст больных с ХЛЛ и АГ, достигших целевых значений АД, составил 66,0 (59,0 – 70,5) лет ($n = 96$), не отличаясь от возраста пациентов, не имеющих целевого уровня АД - 66,0 (58,0 – 75,0) лет ($n = 47$), $p = 0,71$. Число больных старше 65 лет с ХЛЛ и АГ, достигших целевых значений АД, не отличалось от количества пациентов с ХЛЛ и АГ младше 65 лет, составив 46,9% ($n = 45$) и 53,1% ($n = 51$) соответственно, $p = 0,82$.

Поскольку АГ значимо чаще выявлялась у мужчин во время проводимой таргетной терапии ибрутинибом, мы оценили возможность достижения целевых

значений АД отдельно у мужчин и женщин, с учетом возможно более частой индукции АГ у мужчин и вероятных трудностей ее коррекции. Однако, значимых различий в достижении целевых значений АД у мужчин и женщин не было - в целевом диапазоне АД находились 62,2% мужчин с ХЛЛ и АГ и 73,8% женщин с ХЛЛ и АГ, $p = 0,15$.

Мужчины с ХЛЛ и АГ, достигшие целевых значений АД, статистически значимо чаще принимали иАПФ – в 77,5% случаев, $p = 0,005$. У женщин с ХЛЛ и АГ такого значения иАПФ в достижении целевого диапазона АД не отмечалось.

5.4.1 Результаты лечения больных с ХЛЛ и АГ в группе активного кардиомониторинга и в группе стандартного наблюдения

В группе АКМ 70 из 77 (90,9%) пациентов с ХЛЛ и АГ достигли устойчивых целевых показателей АД, в то время как в группе СКН 26 из 66 (39,4%) больных с ХЛЛ и АГ были с целевыми значениями АД, $p < 0,0001$ (Рисунок 32).

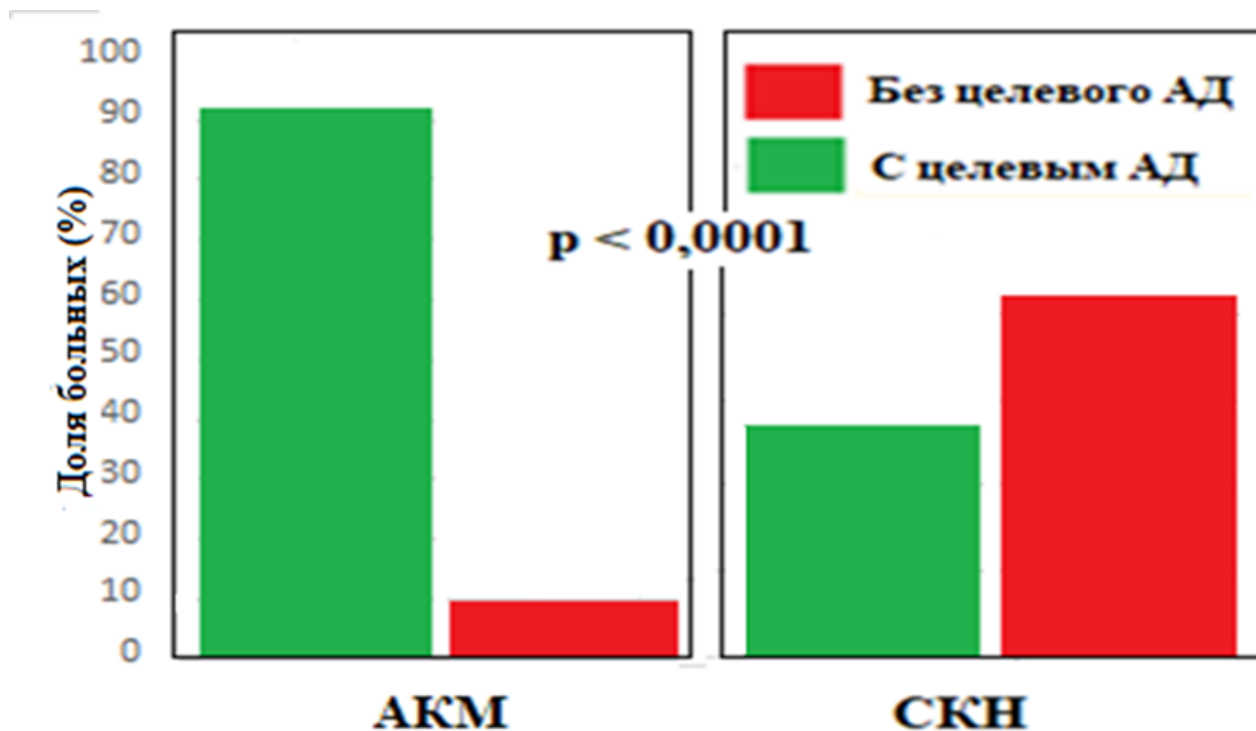


Рисунок 32 – Доля больных с ХЛЛ и АГ, достигших и не достигших целевых значений АД за время лечения в группах активного кардиомониторинга и стандартного наблюдения

Отдельно мы проанализировали результаты эффективности лечения АГ у мужчин и женщин с ХЛЛ, наблюдаемых в группах АКМ и СКН. В группе АКМ целевых значений АД достигли 36 из 42 мужчин (85,7%), тогда как в группе СКН только у 15 из 40 (37,5%) мужчины был целевой уровень АД, $p < 0,0001$. Также значительно больше женщин в группе АКМ достигли целевых показателей АД по сравнению с женщинами в группе СКН – 34 из 35 (97,1%) и 11 из 26 (42,3%) соответственно, $p < 0,0001$.

Таким образом, в группе АКМ по сравнению с группой СКН статистически значительно большее количество больных ХЛЛ и АГ достигло целевых значений АД, как среди мужчин, так и среди женщин, $p < 0,0001$. Т.е., несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, в группе больных ХЛЛ, не поддерживающих дистанционный контроль, преобладали пациенты, не достигшие целевых значений АД.

В группах АКМ и СКН нами также проанализировано влияние возраста на достижение целевых значений АД. В группе АКМ возраст больных, достигших целевых значений АД, не отличался от возраста пациентов с целевыми значениями АД из группы СКН, составив 68,0 (60,0 – 70,0) лет и 65,0 (57,0 – 71,0) лет соответственно, $p = 0,75$. Т.е. фактор возраста не оказывал влияние на возможность достижения целевого диапазона АД у пациентов из группы СКН (Таблица 14).

Таблица 14 - Возраст больных, достигших и не достигших целевых значений АД в группах активного кардиомониторинга и стандартного наблюдения

	Группа активного кардиомониторинга	Группа стандартного наблюдения	p
Возраст достигших целевого АД	68,0 (60,0 – 70,0)	65,0 (57,0 – 71,0)	0,75
Возраст не достигших целевого АД	58,0 (50,0 – 67,0)	68,0 (60,0 – 77,5)	0,038
p	0,06	0,35	

В группе АКМ больные с АГ и сахарным диабетом достигали целевого уровня АД в 88,2% случаев, в то время как в группе стандартного наблюдения - в 50,0% случаев, $p = 0,05$.

С учетом полученных результатов эффективного лечения АГ в группах АКМ и СКН, мы проанализировали в этих группах проводимую антигипертензивную терапию.

Ингибиторы АПФ получали только 28,8% больных из группы СКН ($n = 128$) в связи с необходимостью продолжать прием льготных препаратов, получаемых в районных поликлиниках. В группе АКМ иАПФ принимали 61,0% пациентов, $p = 0,0001$ (Рисунок 33).

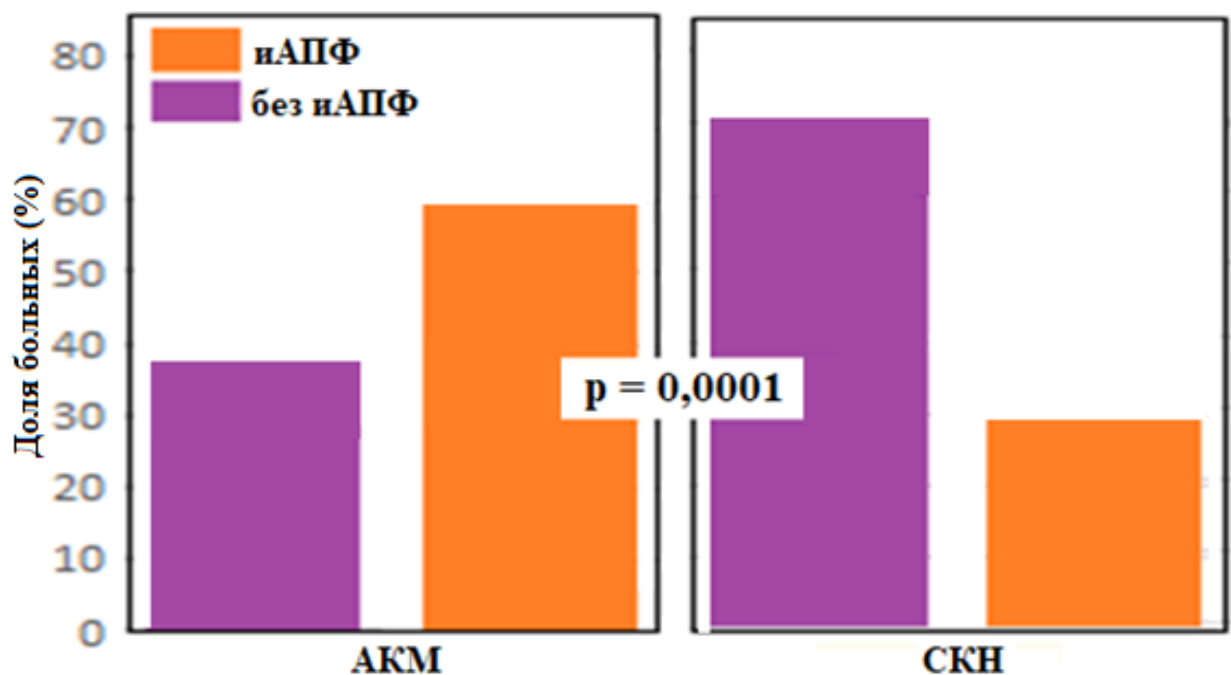


Рисунок 33 - Доля больных с ХЛЛ и АГ, получавших иАПФ в группе активного кардиомониторинга и группе стандартного наблюдения.

Тиазидоподобные диуретики также статистически значимо больше получали пациенты, находящиеся на активном кардиомониторинге - 42,9% ($n = 33$) против 19,7% ($n = 13$) в группе СКН, $p = 0,003$.

Фиксированные комбинации иАПФ и тиазидоподобных диуретиков также статистически значимо больше получали пациенты, находящиеся на активном кардиомониторинге – 31,2% ($n = 24$) и 15,2% ($n = 10$) в группе СКН, $p = 0,025$.

Таким образом, в группе АКМ статистически значимо больше больных с ХЛЛ и АГ, получали иАПФ, тиазидоподобные диуретики, а также фиксированные комбинации этих групп препаратов по сравнению с пациентами с ХЛЛ и АГ из группы СКН.

Применение блокаторов медленных кальциевых каналов, антагонистов рецепторов ангиотензина 2, бета-адреноблокаторов не имело отличий в группах АКМ и СКН.

В результате нашего исследования статистически значимо большее количество пациентов с ХЛЛ и АГ, находящихся на активном кардиомониторинге, имели целевой уровень АД, в том числе пациенты с АГ старше 65 лет и больные с сахарным диабетом. Это было достигнуто благодаря регулярной оценке нами показателей АД и ЧСС, измеряемых пациентами ежедневно, проведению своевременной коррекции антигипертензивной терапии, а также значимо большему применению иАПФ, тиазидоподобных диуретиков и их фиксированных комбинаций.

ГЛАВА 6

ФАКТОРЫ, ОКАЗАВШИЕ ВЛИЯНИЕ НА ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ХЛЛ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ИБРУТИНИБОМ.

6.1 Общая выживаемость больных ХЛЛ в зависимости от немодифицируемых факторов

Одной из важнейших задач современной противоопухолевой терапии является увеличение продолжительности жизни онкологических больных. С этой целью активно развиваются новые направления противоопухолевого лечения, создается все больше препаратов таргетной терапии [42]. Однако, результаты лечения онкологических пациентов зависят не только от эффективности противоопухолевой терапии, но и от устойчивой компенсации имеющихся других заболеваний [339].

За 5-летний период наблюдения умер 101 пациент с ХЛЛ, из них 73 мужчин (53,7% от всех обследованных мужчин) и 28 женщин (34,6% от всех обследованных женщин), $p = 0,006$. Т.е. общая пятилетняя выживаемость наблюдаемых нами больных ХЛЛ, получающих постоянную таргетную терапию ибрутинибом составила 53,5% (Рисунок 34).

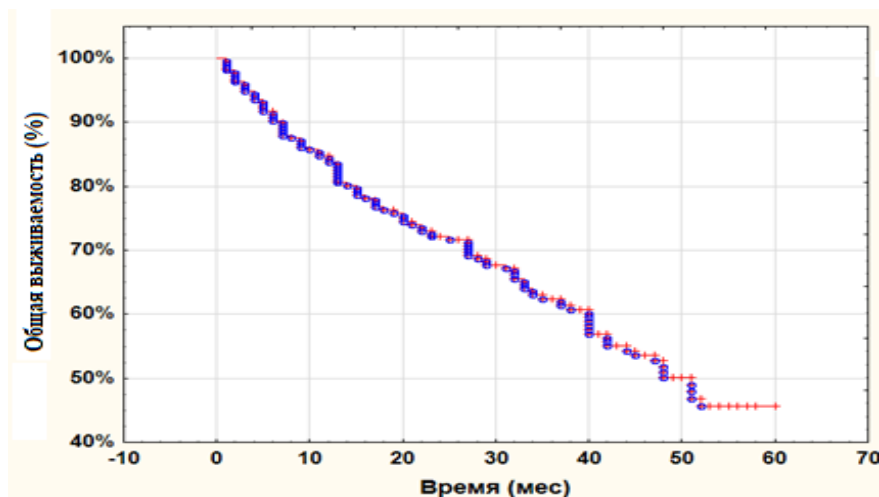


Рисунок 34 - Общая пятилетняя выживаемость больных ХЛЛ, получающих постоянную таргетную терапию ибрутинибом.

На общую выживаемость больных ХЛЛ, получающих постоянную таргетную терапию ибрутинибом, могут повлиять различные факторы, которые мы учли в своем анализе. Данные общей выживаемости представлены как кумулятивная пропорциональная выживаемость от момента первого визита в нашу клинику.

Пятилетняя общая выживаемость 217 больных ХЛЛ, получающих ибрутиниб, не зависела от сроков его приема на первом визите ($p = 0,5$).

Важно отметить, что в обследованной нами группе больных ХЛЛ общая 5-летняя выживаемость мужчин была хуже, чем у женщин за период от первого визита (Рисунок 35).

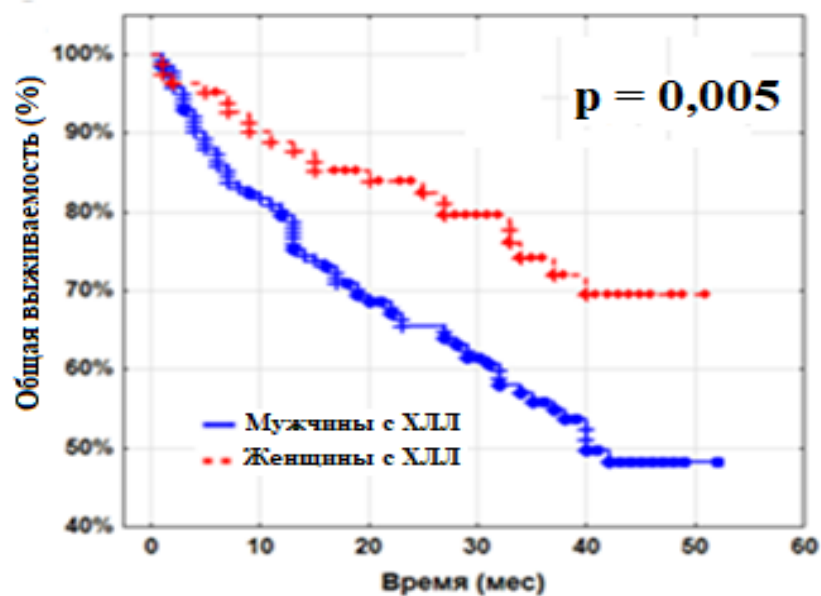


Рисунок 35 - Влияние пола на общую выживаемость больных с ХЛЛ за время от первого визита

Смертность мужчин также была значимо выше, составив 44,1% по сравнению с женщинами – 24,7%, $p = 0,004$. При этом возраст умерших мужчин и женщин не различался - 67,0 (61,0 - 74,0) и 68,0 (58,0 - 74,5) лет соответственно, $p = 0,52$. Внезапная смерть была у двух пациентов мужского пола.

Для определения влияния возраста на 5-летнюю общую выживаемость больных ХЛЛ весь ряд его значений был разделен нами на децили. В обследованной группе больных ХЛЛ статистически значимо общая выживаемость оказалась хуже в возрастной группе 80 лет и старше ($p = 0,037$). Однако, у

женщин с ХЛЛ не отмечалось статистически значимого расхождения кривых Каплана-Мейера в зависимости от возраста ($p = 0,30$). Общая выживаемость оказалась хуже у мужчин с ХЛЛ в возрастной группе 80 лет и старше ($p = 0,039$) за время от первого визита (Рисунок 36).

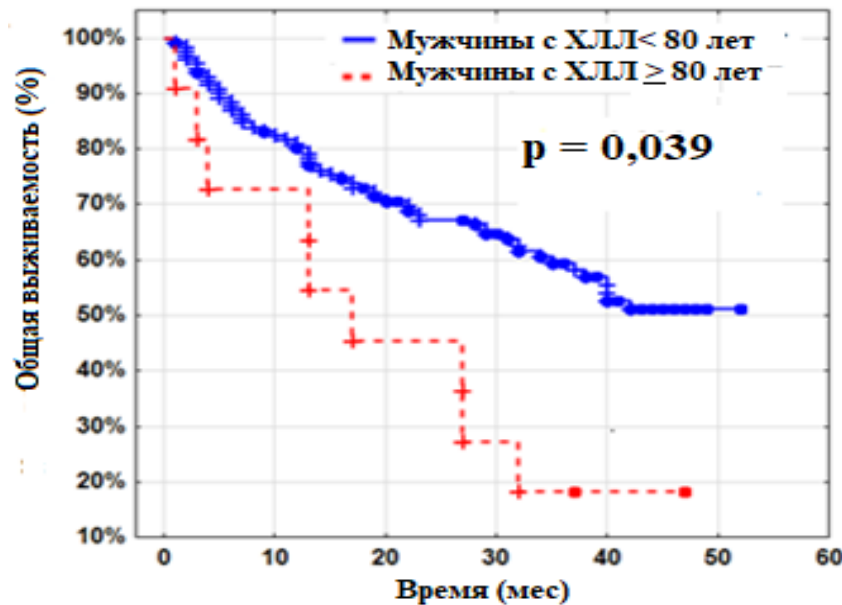


Рисунок 36 - Влияние возраста в группе мужчин с ХЛЛ на их общую выживаемость

6.2 Влияние коморбидности и хрупкости на общую выживаемость больных ХЛЛ, находящихся на противоопухолевой терапии ибрутинибом

Нами не было выявлено значимого влияния на общую выживаемость больных ХЛЛ диагностированных вторых опухолей ($p = 0,085$), сахарного диабета ($p = 0,80$), болезней ЖКТ ($p = 0,38$) и бронхо-легочной системы ($p = 0,35$), а также заболеваний щитовидной железы ($p = 0,53$) и мочевой инфекции ($p = 0,91$). Таким образом, наличие некардиальной коморбидности у больных ХЛЛ в нашем исследовании не оказывало влияния на 5-летнюю общую выживаемость ни в общей группе больных ($p = 0,76$), ни у мужчин и женщин отдельно ($p = 0,69$ в обоих случаях).

При оценке индекса коморбидности Чарлсон, учитывающего наличие и количество определенных заболеваний, считающихся прогностически

значимыми, а также возраст пациента, оказалось, что большинство больных ХЛЛ, вошедших в исследование, имеют высокий индекс Чарлсон, равный или более 3 баллов, соответствующий выраженной коморбидности у 203 пациентов (93,55%) против 14 больных (6,45%), имеющих индекс Чарлсон менее 3 баллов.

К настоящему времени в проведенных исследованиях была показана вариабельность прогностических баллов индекса Чарлсон у разных групп пациентов, что связано с целым рядом факторов, особенно у онкологических больных. Это привело к необходимости определения прогностических баллов индекса Чарлсон, применимых для конкретных групп больных.

В нашем исследовании худшая общая выживаемость была у пациентов ХЛЛ, имевших 7 и более баллов индекса Чарлсон по сравнению с больными ХЛЛ, имевшими 5 - 6 баллов и 2 - 4 балла ($p = 0,003$) (Рисунок 37).

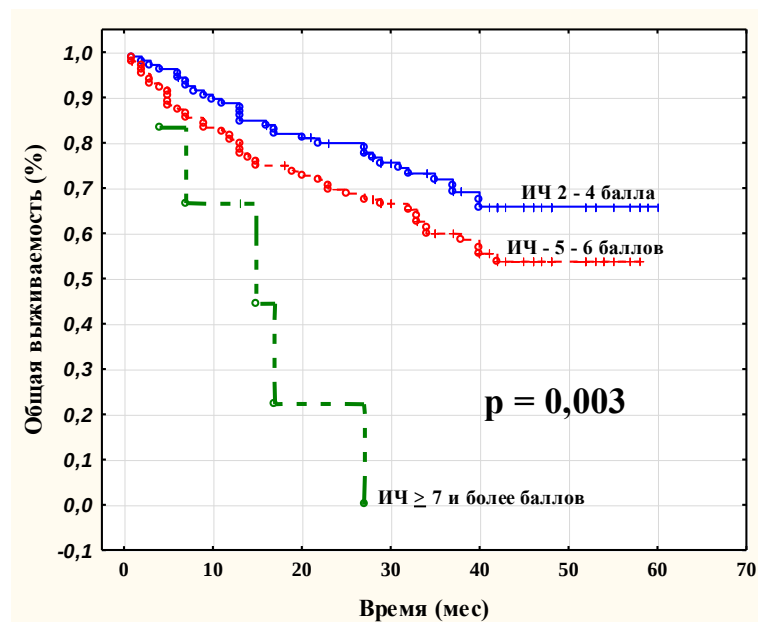


Рисунок 37 - Общая выживаемость обследованных больных ХЛЛ в зависимости от баллов индекса Чарлсон

Смертность больных ХЛЛ, имевших 7 и более баллов индекса Чарлсон, была статистически значимо больше, составив 75% против 43,2% у пациентов ХЛЛ, имевших 5-6 баллов индекса Чарсон и 29,6% у больных ХЛЛ с 2-4 баллами индекса Чарсон ($p = 0,01$).

При объединении двух групп пациентов ХЛЛ с лучшей общей выживаемостью и сравнении их с больными ХЛЛ, имевшими 7 и более баллов индекса Чарлсон, мы получили статистически значимое расхождение кривых выживаемости с прогностической границей индекса Чарлсон, составляющей 6 баллов для обследованных нами больных ХЛЛ. Оказалось, что пациенты ХЛЛ, имевшие 6 и менее баллов индекса Чарлсон, несмотря на выраженную коморбидность, выживали статистически значимо лучше больных ХЛЛ, имевших 7 и более баллов индекса Чарлсон, $p = 0,015$ (Рисунок 38).

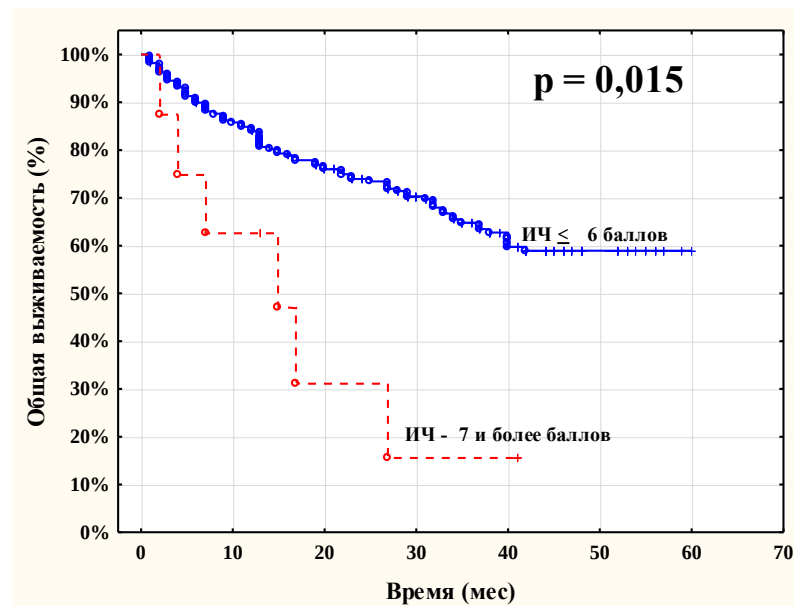


Рисунок 38 - Общая выживаемость обследованных больных ХЛЛ в зависимости от выделенного прогностического балла индекса Чарлсон

В суммарных баллах индекса Чарлсон большое значение имеют не только заболевания пациента, но и его возраст. Так, больные ХЛЛ с 7 и более баллами, были статистически значимо старше (75,0 (63,5-79,0) лет) пациентов с 5-6 баллами (71,0 (68,0 – 77,0) лет) и 2-4 балами (59,0 (54,0-64,0) лет) индекса Чарлсон ($p = 0,0002$). Мы решили проанализировать влияние заболеваний, входящих в индекс Чарлсон, без учета возраста больного ХЛЛ. Определив суммарный балл коморбидности, образованный только имеющимися у пациента заболеваниями, мы разделили полученные баллы на соответствующие группы пациентов ХЛЛ, получив расхождение кривых выживаемости близко к

статистически значимому ($p = 0,056$). В дальнейшем, объединив группы больных ХЛЛ с близкой общей выживаемостью, оказалось, что пациенты ХЛЛ имеющие от 5 до 8 баллов, определяемых наличием различных заболеваний, без учета возраста, выживают статистически значимо хуже пациентов ХЛЛ, имеющих от 0 до 4 баллов, $p = 0,0053$.

Смертность пациентов ХЛЛ, имевших более 4 баллов, определяемых только наличием заболеваний в рамках индекса Чарлсон, была статистически значимо выше - 45,4% ($n = 54$) по сравнению с пациентами ХЛЛ, имевшими менее 4 баллов - 29,6% ($n = 32$) ($p = 0,015$)

Известно, что хрупкие пациенты имеют более серьезный прогноз в отношении выживаемости. В онкологической практике для оценки хрупкости широко используется шкала G8, а также индекс GFI.

В нашем исследовании хрупкие больные ХЛЛ (в соответствии со шкалой G8 менее 14 баллов) имели статистически значимо худшую 5-летнюю общую выживаемость по сравнению с остальными пациентами ХЛЛ, $p = 0,01$ (Рисунок 39).

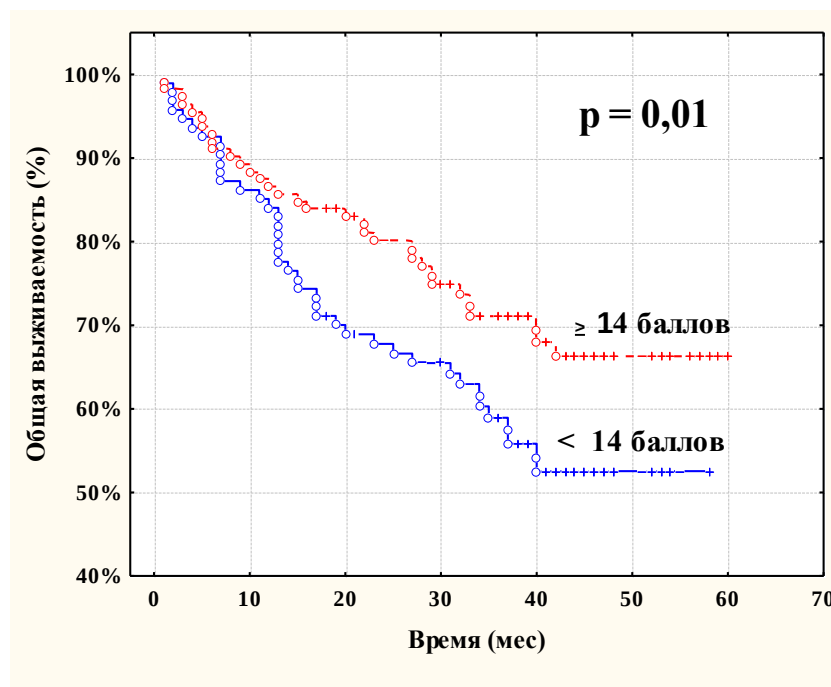


Рисунок 39 - Общая выживаемость больных ХЛЛ в зависимости от показателей хрупкости в соответствии со шкалой G8

Индекс хрупкости GFI продемонстрировал меньшую чувствительность ($p = 0,075$) в отношении прогнозирования общей выживаемости больных ХЛЛ по сравнению со шкалой G8, хотя 5-летняя общая выживаемость также была хуже именно у хрупких больных ХЛЛ, имевших в соответствии с индексом GFI 4 и более баллов. Поскольку, индекс хрупкости GFI включает анализ психологических факторов, сложных для самостоятельной оценки пациентом, зависящих от его открытости и эмоциональности, мы проанализировали отдельно показатель физических возможностей, являющийся одним из компонентов индекса GFI. Физические возможности оценивались пациентом самостоятельно по 10-балльной шкале. В рамках индекса GFI низкими считаются физические возможности пациента, с количеством баллов от 0 до 6, хорошими – от 7 до 10 баллов. Оказалось, что общая выживаемость больных ХЛЛ, считающих свои физические возможности низкими, статистически значимо хуже по сравнению с пациентами ХЛЛ, оценивающими свои физические возможности как хорошие, $p < 0,0001$ (Рисунок 40).

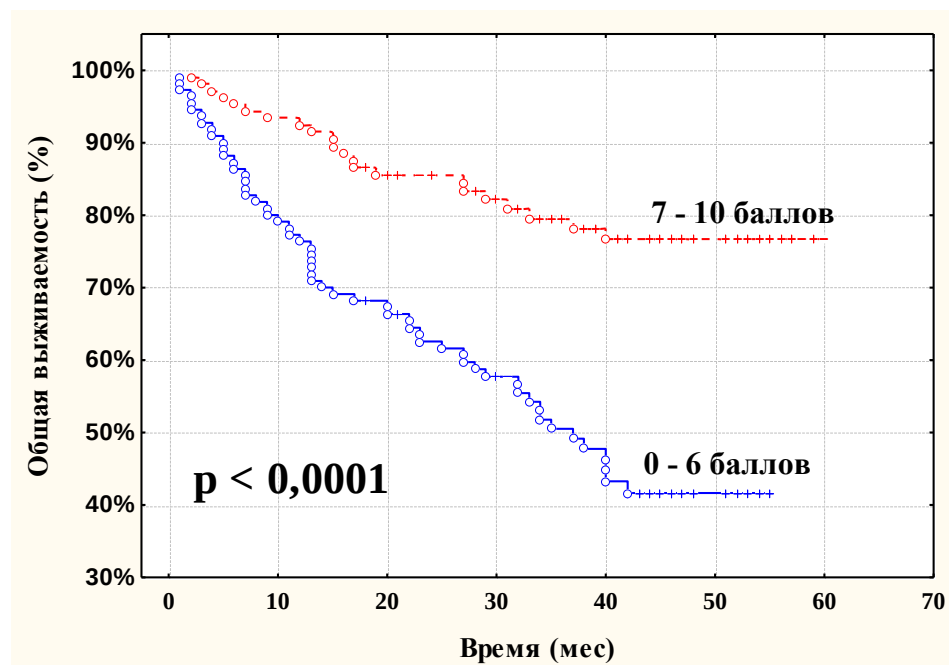


Рисунок 40 - Общая выживаемость больных ХЛЛ в зависимости от самостоятельной оценки физических возможностей в рамках индекса GFI

Кроме того, включенным в исследование больным ХЛЛ для оценки их физических возможностей нами проводился 6-метровый тест «Быстрых шагов», результаты которого варьировали от 2,27 сек до 9,38 сек, с медианой 3,5 (3,12 - 4,0) сек. Полученные у всех пациентов ХЛЛ показатели теста быстрых шагов были разделены нами на интервалы по 0,5 секунд. Оказалось, что у больных ХЛЛ с результатами теста, равными или более 3,5 сек, отмечалась худшая общая выживаемость по сравнению с пациентами ХЛЛ, имевшими результаты теста быстрых шагов менее 3,5 сек (Рисунок 41).

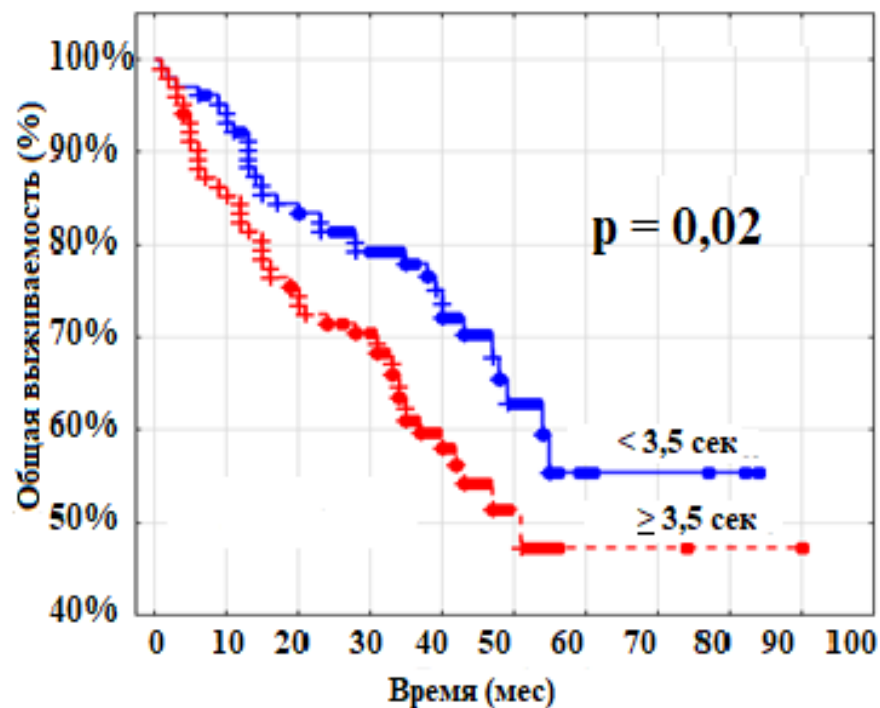


Рисунок 41 - Общая выживаемость больных ХЛЛ в зависимости от результатов теста «Быстрых шагов» на первом визите

Не исследовано влияние на общую выживаемость больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, сердечно-сосудистых заболеваний, как возникающих во время проведения противоопухолевой терапии, так и уже имеющихся у пациента.

6.3 Общая выживаемость больных с ХЛЛ и АГ

При оценке общей выживаемости у больных с ХЛЛ и АГ, достигших и не достигших целевых значений АД, она оказалась статистически значимо лучше у больных, находившихся в устойчивом целевом диапазоне АД по сравнению с пациентами не имевшими целевых показателей АД (Рисунок 42).

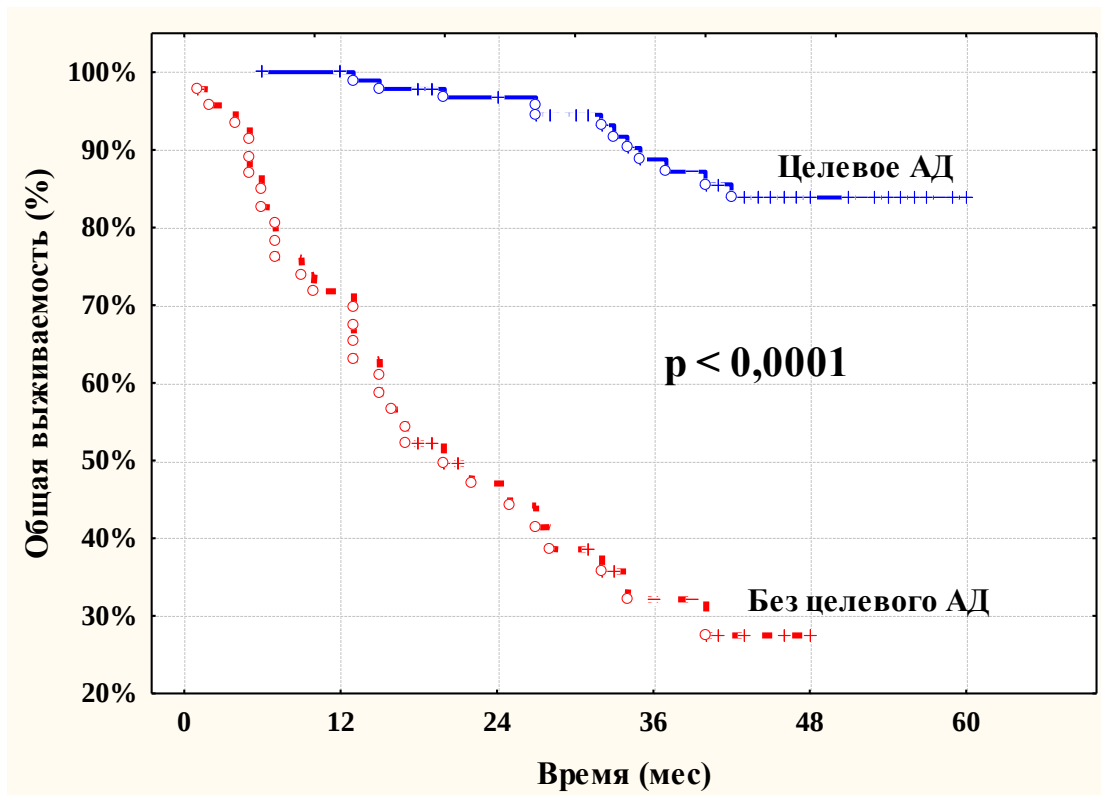


Рисунок 42 - Общая выживаемость больных ХЛЛ с АГ ($n = 143$) в зависимости от достижения ($n = 96$) и не достижения ($n = 47$) целевого АД

В группе больных ХЛЛ и АГ старше 65 лет общая выживаемость также была лучше у пациентов, находившихся в устойчивом целевом диапазоне АД ($n = 83$; $p < 0,0001$).

Несмотря на то, что общая выживаемость мужчин с ХЛЛ была хуже, пациенты мужского пола с ХЛЛ и АГ, имевшие целевые значения АД, выживали статистически значимо лучше, $p < 0,0001$ (Рисунок 43 А). Так же лучше выживали женщины с ХЛЛ и АГ, находящиеся в целевом диапазоне АД (Рисунок 43 Б).

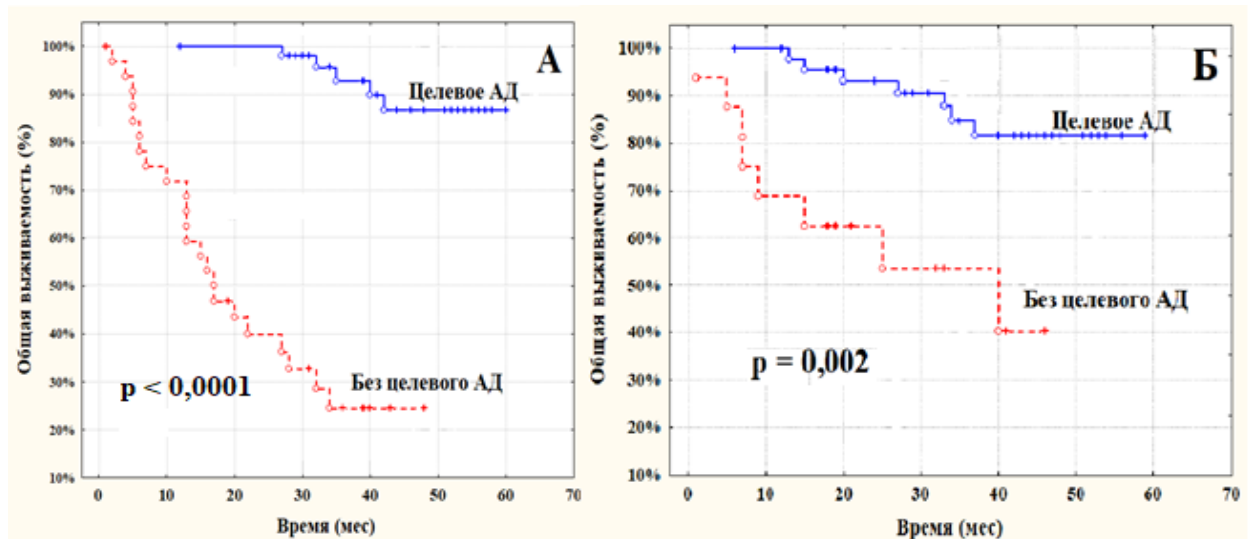


Рисунок 43 – Общая выживаемость мужчин (А) и женщин (Б) с АГ, достигших и не достигших целевых значений АД

Мы проанализировали влияние степени АГ на общую выживаемость больных с ХЛЛ. Отмечалась тенденция к худшей выживаемости больных с 3 степенью АГ по сравнению с пациентами, имевшими 1 и 2 степень АГ (Рисунок 44 А). Поскольку общая выживаемость больных ХЛЛ с 1 и 2 степенью АГ была аналогичной, мы объединили эти две группы и сравнили с выживаемостью пациентов ХЛЛ и АГ 3 степени. Статистически значимо хуже общая выживаемость была у больных ХЛЛ с 3 степенью АГ по сравнению с пациентами, имевшими 1 и 2 степень АГ, $p = 0,006$ (Рисунок 44 Б).

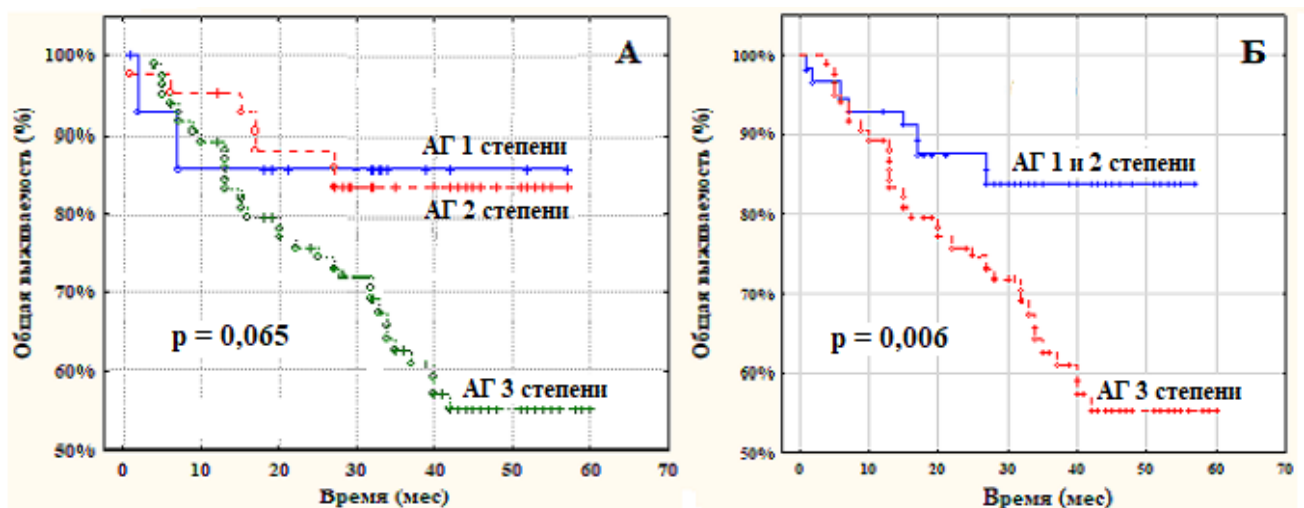


Рисунок 44 - Общая выживаемость больных ХЛЛ с АГ в трех группах (А) и двух группах (Б) в зависимости от степени АГ

Однако, при достижении устойчивых целевых значений АД, значительно лучше выживали пациенты с любой степенью АГ – и при 3 степени ($p < 0,0001$), и при 2 степени ($p = 0,003$), и при 1 степени ($p = 0,025$) (Рисунок 45).

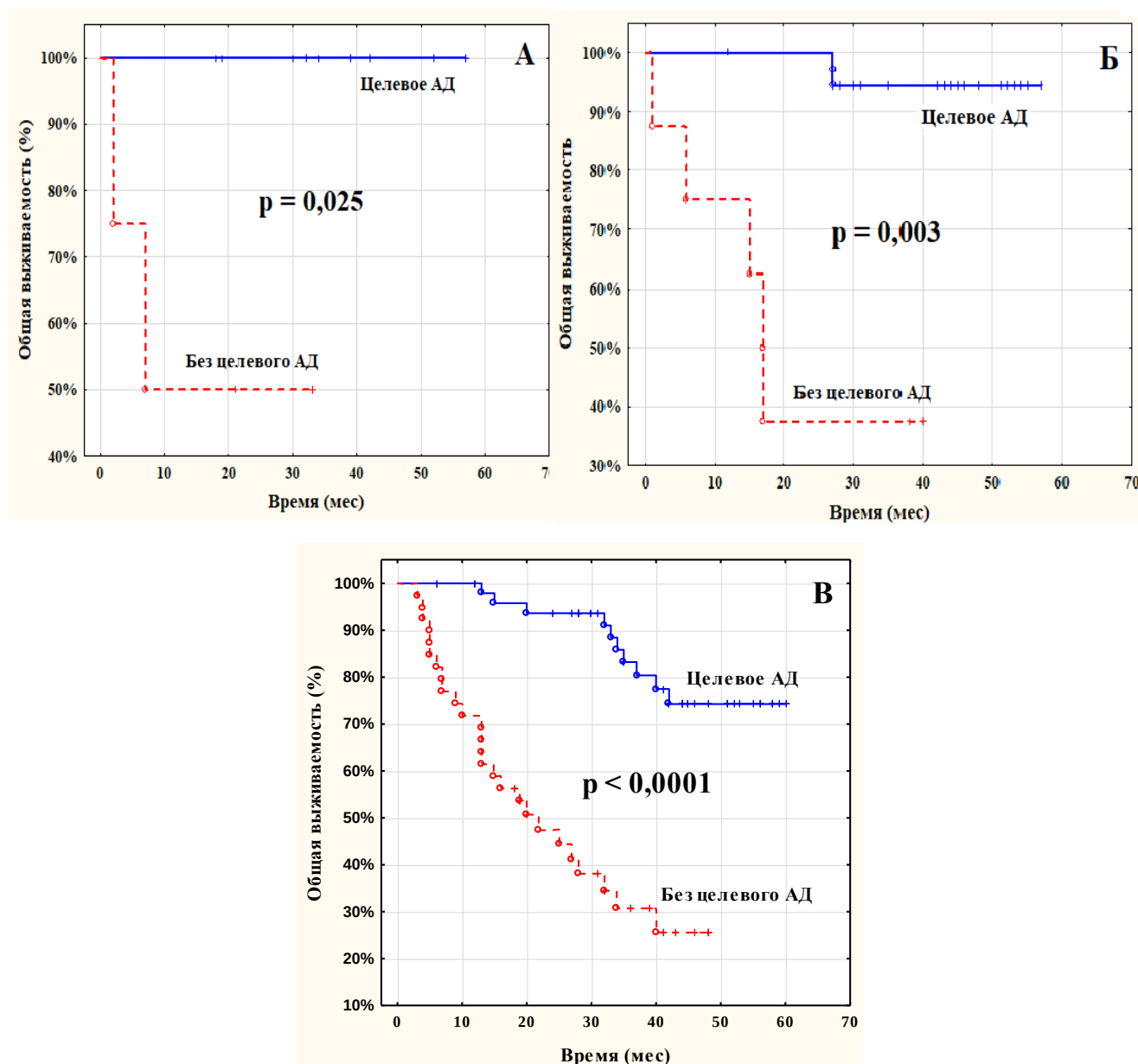


Рисунок 45 - Общая выживаемость больных ХЛЛ с АГ 1 степени (А), 2 степени (Б) и 3 степени (В) в зависимости от достижения целевых значений АД

Таким образом, и в прогностически более сложной группе больных ХЛЛ с 3 степенью АГ, достижение целевых значений АД явилось фактором,

определяющим лучшую 5-летнюю общую выживаемость с высокой степенью значимости.

Кроме того, оказалось, что у пациентов с ХЛЛ и АГ, имевших различные показатели шкалы ECOG, общая выживаемость была лучше при достижении устойчивых целевых показателей АД. Обращает на себя внимание, что как у более тяжелых пациентов ХЛЛ и АГ с 2 и 3 баллами по шкале ECOG ($n = 113$), так и у более сохранных больных ХЛЛ с 0 и 1 баллом по шкале ECOG ($n = 30$), при достижении целевого диапазона АД отмечались лучшие показатели общей выживаемости (Рисунок 46 А и Б).

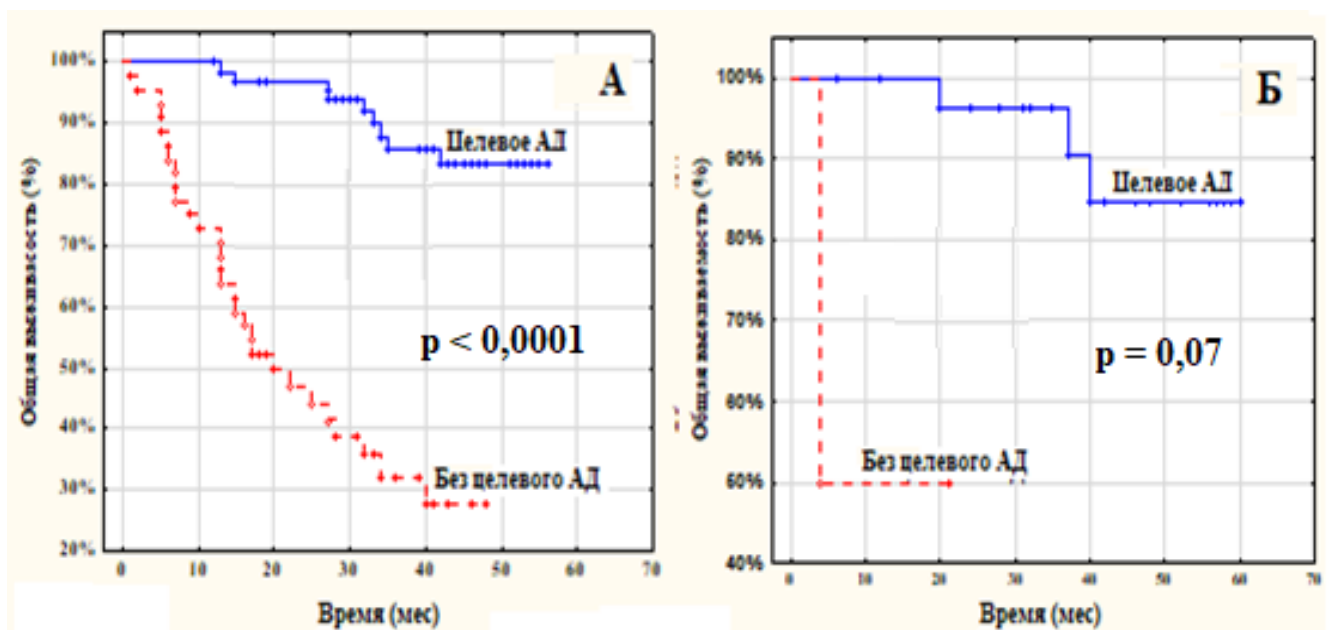


Рисунок 46 - Общая выживаемость больных с ХЛЛ и АГ, имевших 2 и 3 балла по шкале ECOG в зависимости от достижения или не достижения целевого АД ($n = 113$) (А). Общая выживаемость больных с ХЛЛ и АГ, имевших 0 и 1 балл по шкале ECOG в зависимости от достижения или не достижения целевого АД ($n = 30$) (Б).

Аналогичным образом расходились кривые общей выживаемости у больных ХЛЛ и АГ с различными стадиями по Binet. Значимо лучше выживали пациенты с ХЛЛ и АГ, достигшие целевых значений АД и при стадии В ($p = 0,005$) и при более тяжелой стадии С по Binet ($p < 0,0001$).

Поскольку количество линий предшествовавшего лечения ХЛЛ перед назначением ибрутиниба, отражает тяжесть рецидивирующего течения ХЛЛ, из 217 больных, получавших ибрутиниб долгосрочно, нами отобраны 140 больных с ХЛЛ и АГ, составивших 2 группы сопоставимого возраста: 1-я ($n = 79$) - 65,0 (55,0 – 71,0) лет и 2-я ($n = 61$) - 66,0 (59,0 – 72,0) лет, $p = 0,33$ и полового состава: 62,0% мужчин и 38,0% женщин и 70,5% и 29,5,0% соответственно, $p = 0,29$. Первая группа с небольшой предлеченностью - количеством линий терапии от 0 до 2, медиана - 1,0 линия, вторая группа ($n = 61$) с значительной предлеченностью - количеством линий от 3 до 12, медиана - 4,0 линии терапии.

У пациентов ХЛЛ и АГ, имевших и небольшую, и значительную предлеченностью, общая выживаемость была статистически значимо лучше у больных с устойчивым целевым уровнем АД по сравнению с пациентами ХЛЛ и АГ, не имевшими целевых значений АД, $p < 0,0001$.

У пациентов с ХЛЛ и АГ, которые перед назначением ибрутиниба получали потенциально кардиотоксичную химиотерапию флударабином и / или антрациклинами ($n = 97$), достижение устойчивого целевого уровня АД также приводило к значительному увеличению 5-летней общей выживаемости, $p < 0,0001$.

Таким образом, результаты нашей работы демонстрируют, что достижение целевого диапазона АД увеличивает общую выживаемость не только кардиологических пациентов с АГ, не имеющих онкологического заболевания, но и больных с ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, включая группы более серьезного прогноза.

Кроме того, один из важнейших результатов получен при оценке общей выживаемости пациентов ХЛЛ, не имеющих АГ, в сравнении с больными ХЛЛ и АГ, достигшими и не достигшими целевых значений АД, она оказалась значимо лучше у больных, находившихся в устойчивом целевом диапазоне АД по сравнению с пациентами, не имевшими АГ и не находившимися в целевом диапазоне АД (Рисунок 47).

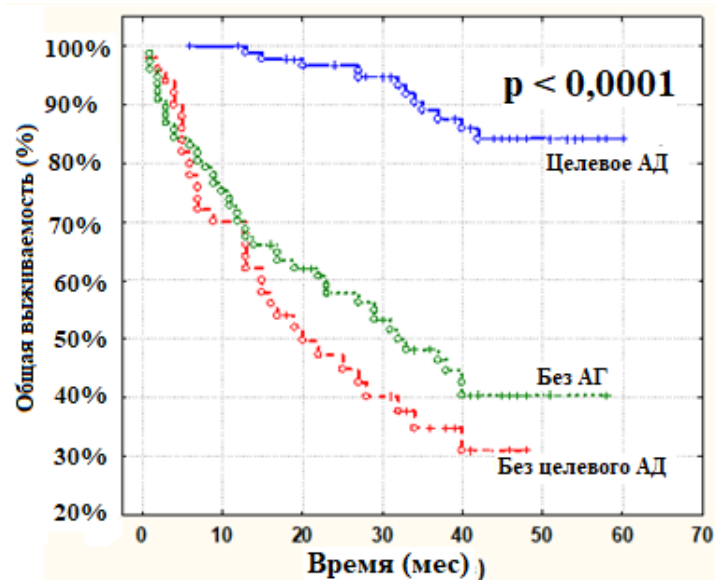


Рисунок 47 - Выживаемость больных с ХЛЛ и АД, достигших и не достигших целевых значений АД, а также у больных без АД

При сравнении выживаемости в двух группах больных, не имеющих повышенного АД, оказалось, что выживаемость больных ХЛЛ и АД с устойчивыми целевыми показателями АД на фоне получаемой антигипертензивной терапии, статистически значимо лучше ($p < 0,0001$), чем у больных без АД (Рисунок 48).

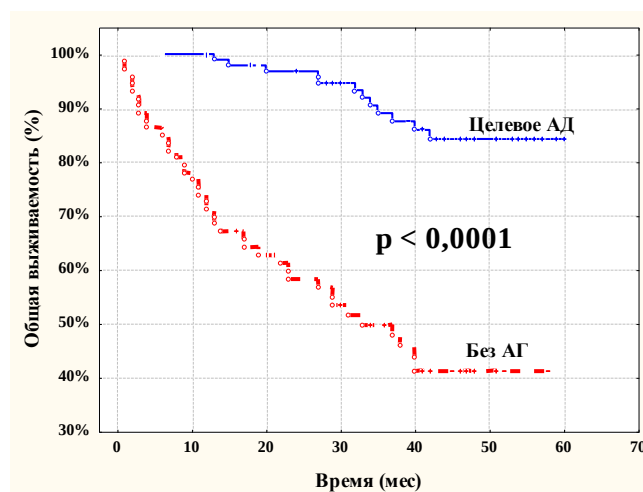


Рисунок 48 - Общая выживаемость больных с ХЛЛ и АД, находящихся в целевом диапазоне АД и у больных с ХЛЛ, не имеющих АД

Полученные данные позволяют думать о значимой роли кардиопротективной терапии и эффективных дозах применяемых препаратов, которые позволили не

только достигнуть целевых значений АД, но и повлиять на общую выживаемость этих больных, независимо от наличия или отсутствия АГ.

Пятилетняя общая выживаемость оказалась статистически значимо лучше у больных ХЛЛ, которые получали кардиотропную терапию по поводу АГ, по сравнению с пациентами ХЛЛ без АГ, которым она не была показана, $p = 0,0001$. Статистически значимое влияние на общую выживаемость оказал прием ингибиторов АПФ ($p = 0,0005$) (Рисунок 49 А), тиазидоподобных диуретиков ($p = 0,0034$) (Рисунок 49 Б), а также фиксированных комбинаций ингибитора АПФ и тиазидоподобного диуретика ($p = 0,004$) (Рисунок 49 В).

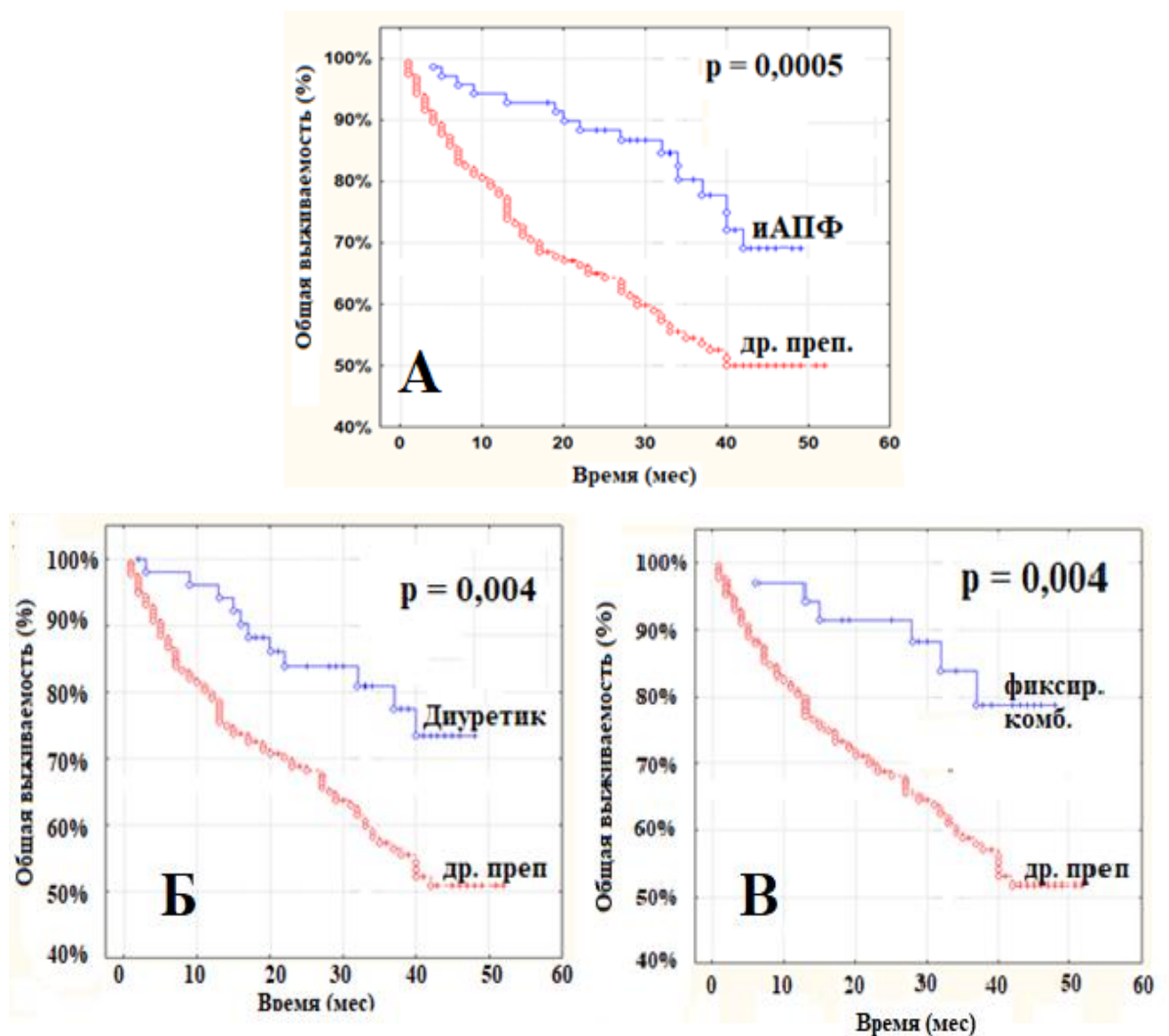


Рисунок 49 - Влияние на общую выживаемость больных с ХЛЛ применения кардиотропной терапии: применяемых иАПФ (А), диуретиков (Б), фиксированных комбинаций (В)

6.4 Смертность больных с ХЛЛ и АГ

При оценке смертности у больных с ХЛЛ и АГ оказалось, что статистически значимо меньше летальных исходов у пациентов с ХЛЛ и АГ, находящихся в целевом диапазоне АД, $p < 0,0001$ (Таблица 15).

Таблица 15 - Смертность больных с ХЛЛ и АГ в зависимости от достигнутого или не достигнутого целевого АД

Группы больных	Целевое АД	Нецелевое АД	Всего
Живы	86 (83,5%)	17 (15,5%)	103
Умерли	12 (29,3%)	29 (70,7%)	41
Р	<0,0001		144

Более того, довольно неожиданным результатом оказалось то, что смертность больных ХЛЛ и АГ, находящихся в устойчивом целевом диапазоне значений АД, была в 3 раза меньше, чем у больных, не имеющих АГ (Таблица 16).

Таблица 16 - Смертность больных с ХЛЛ и АГ в зависимости от достигнутого или не достигнутого целевого АД, а также у больных с ХЛЛ без АГ

Группы больных	Целевое АД	Нецелевое АД	Без АГ	Всего
Живы	86 (62,8%)	17 (12,4%)	34 (24,8%)	137
Умерли	12 (15,0%)	29 (36,3%)	39 (48,8%)	80
р	< 0,0001			217

При этом, у больных с ХЛЛ и АГ, достигших целевых значений АД, смертность была статистически значимо меньше и у мужчин ($p < 0,0001$), и у женщин ($p = 0,005$) (Таблица 17).

Таблица 17 - Смертность мужчин и женщин с целевым и нецелевым АД

Группы больных	Смертность мужчин			Смертность женщин		
	Живы	Умерли	Всего	Живы	Умерли	Всего
Целевое АД	47 (90,4%)	5 (9,6%)	52	39 (84,8%)	7 (15,2%)	46
Нецелевое АД	10 (30,3%)	23 (69,7%)	33	8 (50,0%)	8 (50,0%)	16
Всего	57	28	85	47	15	62
р	< 0,0001			0,005		

Учитывая влияние на прогноз больных с ХЛЛ принимаемой кардиотропной терапии, нами была проанализирована смертность больных в зависимости от принимаемых препаратов. Оказалось, что статистически значимо меньше смертность была у больных с ХЛЛ и АГ, принимавших иАПФ, в том числе по сравнению с пациентами без АГ, $p = 0,0002$. Однако, и те пациенты, которые не принимали иАПФ, но находились в целевом диапазоне АД, имели статистически значимо меньший показатель летальности, по сравнению с пациентами, не имевшими целевого диапазона АД. Обращает на себя внимание, что у пациентов без АГ летальность была значимо больше по сравнению с пациентами, получавшими кардипротективную терапию по поводу АГ, несмотря на отсутствие у этих больных приема иАПФ (Таблица 18).

Таблица 18 - Смертность больных ХЛЛ и АГ, не принимавших иАПФ, в зависимости от целевого АД и больных ХЛЛ без АГ

Группы больных	Целевое АД	Нецелевое АД	Без АГ	Всего
Живы	40 (47,6%)	12 (14,3%)	32 (38, %)	84
Умерли	7 (10,6%)	21 (31,8%)	38 (57,6%)	66
Р	<0,0001			150

Данных о влиянии на показатель смертности других групп применяемых кардиопротективных препаратов – бета-адреноблокаторов, антагонистов рецепторов ангиотензина II, блокаторов медленных кальциевых каналов получено не было.

6.5 Влияние систолической функции левого желудочка на выживаемость больных ХЛЛ

Нами проанализировано влияние систолической функции левого желудочка на общую выживаемость больных ХЛЛ. Оказалось, что пациенты ХЛЛ ($n = 9$) с умеренно сниженной ФВлж от 40 до 49 % при первом обследовании (предлеченность антарциклинами), имели значимо худшую 5-летнюю общую выживаемость (Рисунок 50).

Таким образом, необходимо учитывать, что даже умеренно сниженная ФВлж от 40 до 49 % оказывает влияние на общую выживаемость пациентов с ХЛЛ. При включении в этот анализ находившихся под нашим наблюдением 2 больных ХЛЛ с постинфарктным кардиосклерозом и ФВ менее 40%, отмечалось абсолютно аналогичное расхождение кривых общей выживаемости с такой же значимостью, $p = 0,015$.

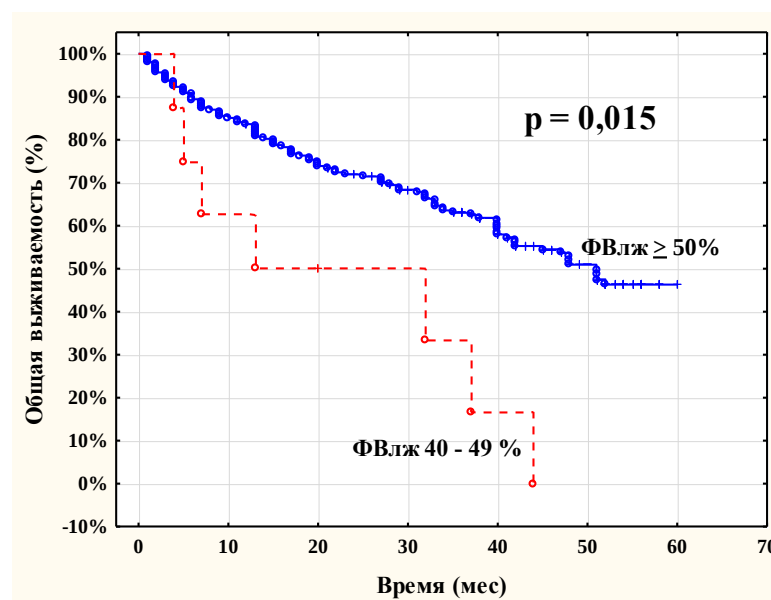


Рисунок 50 - Выживаемость больных ХЛЛ в зависимости от систолической функции левого желудочка

6.6 Влияние нарушений ритма и проводимости на выживаемость больных ХЛЛ

Необходимо отметить, что наши усилия, направленные на максимально раннее выявление ФП и в дальнейшем тщательное мониторирование проводимой антикоагулянтной терапии, с оценкой геморрагических проявлений и своевременной коррекцией кардиотропной терапии, привело к тому, что общая выживаемость больных ХЛЛ, имеющих ФП не отличалась от выживаемости пациентов ХЛЛ с синусовым ритмом (Рисунок 51).

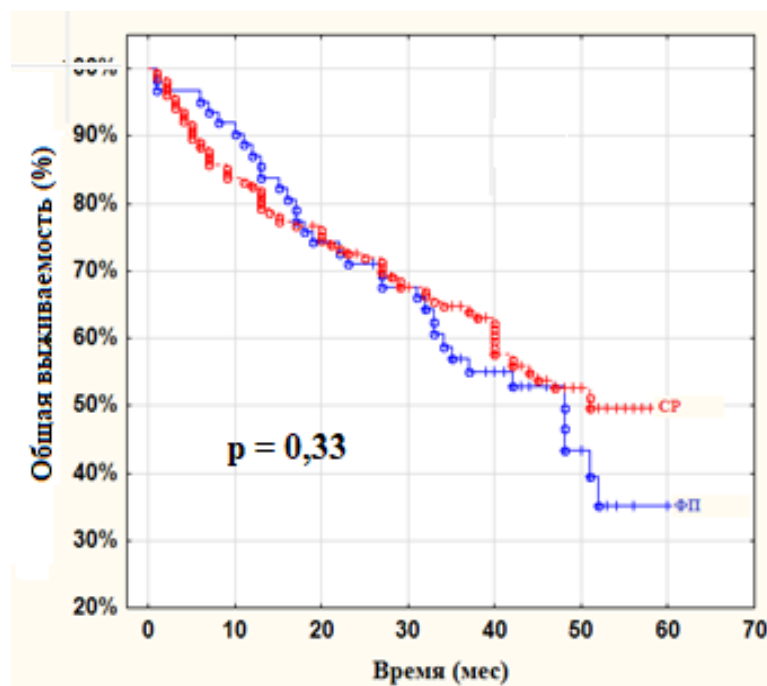


Рисунок 51 - Общая 5-летняя выживаемость больных ХЛЛ с ФП и СР

Летальность пациентов ХЛЛ с синусовым ритмом и ФП также не отличалась, составив - 43,9% и 53,3% соответственно, $p = 0,21$.

При оценке влияния на выживаемость изменений ЭКГ, выявленных при ХМ у больных ХЛЛ, было показано, что общая выживаемость была хуже у пациентов, имеющих периодическое укорочение интервала PQ, независимо от имеющейся у пациента преобладающей ФП или СР, $p = 0,026$.

6.7 Влияние кардиомониторинга на общую выживаемость больных ХЛЛ, получающих постоянную таргетную терапию ибрутинибом

Нами проведена оценка значимости активного кардиомониторинга с дистанционным контролем на 5-летнюю общую выживаемость больных ХЛЛ, получавших постоянную таргетную терапию ибрутинибом в сравнении с пациентами ХЛЛ, находившимися на стандартном кардиологическом наблюдении [18, 20].

В нашем исследовании пациенты в группах АКМ и СКН были сопоставимы по хрупкости, коморбидности и физическим возможностям в соответствии с проведенными оценочными тестами. Показатели шкалы G8, индекса GFI, а также индекса Чарлсон и теста «Быстрых шагов», продемонстрировавшие свою прогностическую значимость в отношении общей выживаемости больных ХЛЛ, не различались в группах АКМ и СКН (Таблица 19).

Таблица 19 - Данные оценочных тестов в группах АКМ и СКН

Группы больных ХЛЛ	Опросник G 8 (баллы)	Опросник GFI (баллы)	Индекс Чарлсон (баллы)	Тест «Быстрых шагов» (сек)
Группа АКМ (n = 89)	14,0 (13,0 - 15,5)	3,0 (2,0 - 9,0)	4,0 (4,0 - 5,0)	3,43 (3,0 - 4,1)
Группа СКН (n = 128)	14,5 (13,0 - 15,5)	3,0 (2,0 - 9,0)	5,0 (4,0 - 6,0)	3,5 (3,12 - 3,95)
p	0,94	0,25	0,68	0,40

Индекс Чарлсон - индекс коморбидности, опросник G 8 - скрининг хрупкости с помощью опросника Geriatric 8, опросник GFI - Гронингенский индекс хрупкости (Groningen Frailty Index).

Возраст больных ХЛЛ в группе АКМ (n = 89) и у пациентов из группы СКН (n = 128) не различался, составив 66,0 (60,0 - 70,0) лет и 65,0 (58,5 - 73,5) лет соответственно, p = 0,52. Возраст мужчин и женщин в группах АКМ и СКН не имел статистически значимых отличий: у мужчин в группе АКМ (n = 49) - 66,0

(62,0-70,0) лет, в группе СКН (n = 87) - 65,0 (59,0 - 72,0) лет, $p = 0,76$; у женщин в группе АКМ (n = 40) - 64,5 (59,0 - 69,5) лет, в группе СКН (n = 41) - 65,0 (56,0 - 78,0), $p = 0,56$.

В группе СКН было больше мужчин - 68,0% (n = 87), чем в группе АКМ - 55,1% (n = 49), $p = 0,053$. Количество женщин в группах АКМ и СКН не отличалось, составив 41 и 40 женщин с ХЛЛ соответственно.

В группе АКМ было больше пациентов ХЛЛ, имевших некардиальную коморбидность - 79,8% (n = 71) по сравнению с группой СКН - 59,4% (n = 76), $p = 0,0016$. Больных ХЛЛ с неврологическими заболеваниями, болезнями суставов и легких, а также сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом было статистически значимо больше в группе АКМ по сравнению с группой СКН (Таблица 20).

Таблица 20 - Отличия некардиальной коморбидности в группах АКМ и СКН

Группы больных ХЛЛ	Неврологические заболевания (n, %)	Заболевания суставов	Болезни легких	Заболевания сосудов	Сахарный диабет
Группа АКМ (n = 89)	16 (76,2%)	8 (80,0%)	21 (58,3%)	11 (64,7%)	21 (53,9%)
Группа СКН (n = 128)	5 (23,8%)	2 (20,0%)	15 (41,7%)	6 (32,3%)	18 (46,1%)
p	0,0006	0,01	0,021	0,039	0,072

Примечание: указаны проценты от больных ХЛЛ, имеющих указанное заболевание.

Не было отличий в группах АКМ и СКН по количеству пациентов с другими злокачественным новообразованиям, болезнями щитовидной железы, заболеваниям ЖКТ, мочевого инфекции, а также ДГПЖ (Таблица 21).

Таблица 21 - Сопоставимая некардиальная коморбидность в группах АКМ и СКН

Группы больных ХЛЛ	Другая опухоль	Болезни щитовидной железы	Заболевания ЖКТ	Заболевания мочевыделительной системы	ДГПЖ
Группа АКМ (n = 89)	12 (34,3%)	9 (45,0%)	24 (48,0%)	3 (25%)	11 (52,4%)
Группа СКН (n = 128)	23 (65,7%)	11 (55,0%)	26 (52,3%)	9 (75%)	10 (47,6%)
p	0,38	0,27	0,25	0,25	0,27

Примечание: указаны проценты от больных ХЛЛ, имеющих данное заболевание

В группе АКМ оказалось статистически значимо больше больных ХЛЛ, имевших заболевания сердечно-сосудистой системы с преобладанием АГ и ФП. Количество пациентов с ИБС и ХСН в исследуемых группах было сопоставимым (Таблица 22).

Таблица 22 - Сердечно-сосудистые заболевания в группах АКМ и СКН

Группы больных ХЛЛ	АГ, n (%)	ФП, n (%)	ИБС, n (%)	ХСН, n (%)
Активный кардиомониторинг (n = 89)	77 (86,5%)	39 (42,7%)	14 (15,7%)	2 (2,25%)
Стандартное наблюдение (n = 128)	69 (50,7%)	22 (15,9%)	12 (8,7%)	5 (3,94%)
p	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,27	p = 0,49

АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таким образом, в группе АКМ было значимо больше больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также имевших некардиальную коморбидность, по сравнению с группой СКН, при этом возраст, число диагностированных других злокачественных заболеваний, индекс коморбидности Чарлсон, показатели

хрупкости в соответствии с опросником G8, а также индексом GFI в исследуемых группах не различались.

Приверженность пациентов к дистанционному контролю в группе АКМ была высокой, с проводимыми ежедневными измерениями АД и пульса утром и вечером, постоянным ведением дневника и предоставлением данных измерений, а также возникающей симптоматики и самочувствия, что позволяло нам выявлять изменения кардиологического статуса этих пациентов максимально своевременно.

За время исследования в группе АКМ нами выявлено статистически значимо больше сердечно-сосудистых событий, потребовавших кардиохирургического вмешательства – 12, в группе СКН – 0, $p = 0,0004$. Во время противоопухолевого лечения на стентирование коронарных артерий из группы АКМ нами направлено 8 больных ХЛЛ против – 0 из группы СКН, $p = 0,004$. Один из пациентов группы АКМ направлялся нами на стентирование коронарных артерий дважды с интервалом 12 месяцев, второму больному ХЛЛ стентирование коронарных артерий проводилось трижды за время нашего наблюдения. Таким образом, активный кардиомониторинг с дистанционным контролем позволил выявить статистически значимо больше больных, которые были направлены нами реваскуляризацию коронарных артерий на этапе до развития коронарных событий.

Проведение активного кардиомониторинга позволило с помощью ХМ выявить 6 малосимптомных больных ХЛЛ с паузами ритма более 3 мсек, которые направлены нами на консультацию к кардиохирургу для решения вопроса об установке ЭКС. Двум из этих 6 пациентов не удалось установить ЭКС: одному из них в связи с внезапной смертью, второму в связи с пневмонией и летальным исходом.

Установка искусственного водителя ритма проведена 4 пациентам с ХЛЛ по поводу синдрома слабости синусового узла ($n = 3$) и атриовентрикулярной блокады II степени с приступами Морганьи - Эдамса - Стокса ($n = 1$),

выявленными при холтеровском мониторинге ЭКГ, в том числе двух- и трехсуточном при наличии стертой симптоматики.

У пациентов ХЛЛ с выявленными во время терапии ибрутинибом паузами ритма от 2,5 до 3 мсек ($n = 7$) без установки ЭКС, общая выживаемость была хуже по сравнению с пациентами ХЛЛ с зарегистрированными в период противоопухолевого лечения паузами ритма более 3 мсек и установленным по этому поводу ЭКС. Летальность пациентов ХЛЛ с паузами ритма от 2,5 до 3 мсек без установки ЭКС составила 57,1%, что значимо выше, по сравнению с больными ХЛЛ с установленным по поводу пауз ритма ЭКС, не имевших летальных исходов, $p = 0,058$.

За 5-летний период наблюдения нами было отмечено, что многие пациенты с ХЛЛ не имеют яркой кардиологической симптоматики или могут оставаться бессимптомными при имеющихся значимых сердечно-сосудистых изменениях – развитии нарушений ритма и проводимости, значимой ишемии миокарда, тромбоза глубоких вен и АГ. Проведение дистанционного мониторинга с ежедневной оценкой новых симптомов позволило своевременно диагностировать у двух больных ХЛЛ малосимптомную ТЭЛА вследствие ТГВ и успешно провести антитромботическую терапию, не прерывая противоопухолевое лечение.

Доля пациентов, получавших лечение по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы, в группе АКМ составляла 94,4% ($n = 84$), в группе СКН – 73,4% ($n = 94$), $p < 0,0001$. Кардиопротективная терапия была представлена иАПФ (периндоприлом и эналаприлом), БРА (лозартаном и азилсартаном), бета-адреноблокаторами (бисопрололом), тиазидоподобными диуретиками (индапамидом и хлорталидоном), блокаторами медленных кальциевых каналов (амлодипином и лерканидипином), ПОАК (ривароксабаном, апиксабаном, дабигатраном), антиагрегантами (аспирином и клопидогрелом), а также фиксированными комбинациями, преимущественно из иАПФ и тиазидоподобных диуретиков (периндоприла и индапамида), а также БРА и тиазидоподобных диуретиков (азилсартана и хлорталидона), применяемых по поводу АГ.

В группе АКМ было статистически значимо больше больных с ХЛЛ и ФП, получавших ПОАК - 35 (39,8%) пациентов, по сравнению с 9 (6,5%) в группе СКН в связи с высоким риском кардиоэмболических осложнений в соответствии со шкалой CHA₂DS₂Vasc, $p < 0,0001$. Нами постоянно контролировался регулярный прием ПОАК, с проведением при необходимости своевременной коррекции антитромботической терапии. При возникающих клинически значимых геморрагических проявлениях, пациенты переводились на сниженную дозу апиксабана 2,5 мг * 2 раза в день, с сохранением возможности продолжать таргетную терапию ибрутинибом в условиях повышенного риска геморрагических проявлений, тромбоцитопатии, высокой вариабельности уровня тромбоцитов и склонности к тромбоцитопении. Важнейшим результатом активного кардиомониторинга явилось достижение устойчивого уровня целевых значений АД у 70 из 77 (90,9%) пациентов ХЛЛ и АГ в отличие от группы стандартного наблюдения, где процент таких больных был значимо ниже – у 26 из 66 (39,4%), $p < 0,0001$. Таким образом, достижение устойчивых целевых значений АД, показавшее прогностическое значение в отношении 5-летней общей выживаемости больных ХЛЛ, стало возможным у подавляющего числа пациентов именно в группе активного кардиомониторинга.

Пятилетняя общая выживаемость больных ХЛЛ в группе АКМ за период наблюдения от первого визита была статистически значимо лучше по сравнению с пациентами ХЛЛ группы СКН (Рисунок 52).

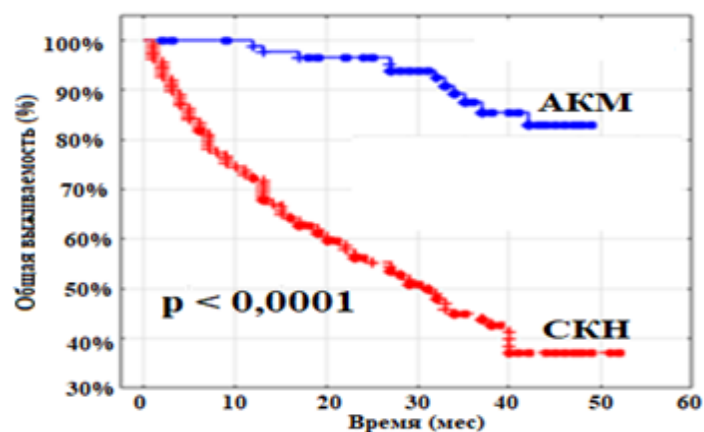


Рисунок 52 - Общая выживаемость у больных ХЛЛ в группах АКМ и СКН за период наблюдения от первого визита

Для исключения влияния на 5-летнюю общую выживаемость тех больных ХЛЛ, которые наблюдались менее 6 и 12 месяцев, эти пациенты исключались нами из дополнительно проведенного анализа. Оказалось, что общая выживаемость в группе АКМ была высоко статистически значимо лучше и при исключении больных, наблюдавшихся менее 6 месяцев ($p < 0,0001$) и менее 12 месяцев, $p < 0,0001$.

Поскольку в нашем исследовании общая выживаемость мужчин была хуже, ($p = 0,005$), 5-летняя общая выживаемость в группах АКМ и СКН оценивалась нами отдельно у мужчин и женщин с ХЛЛ.

Оказалось, что общая 5-летняя выживаемость была статистически значимо лучше и у мужчин, и у женщин с ХЛЛ, находившихся на активном кардиомониторинге (Рисунок 53 А и Б).

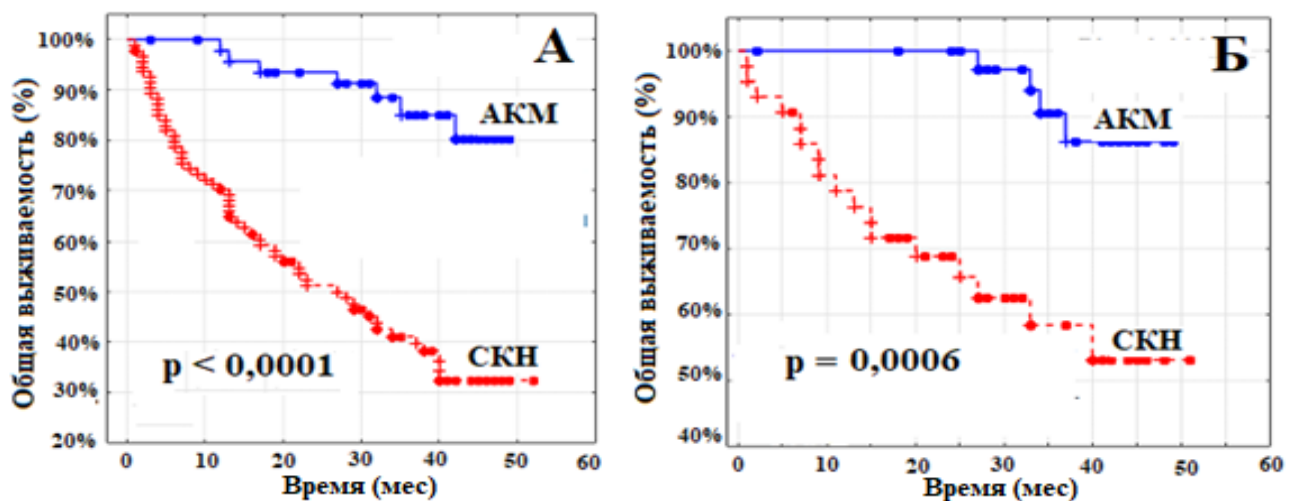


Рисунок 53 – Общая выживаемость мужчин с ХЛЛ в группах АКМ и СКН за период наблюдения от первого визита (А). Общая выживаемость женщин с ХЛЛ в группах АКМ и СКН за период наблюдения от первого визита (Б)

При оценке выживаемости больных в возрасте 70 лет и старше выявлено, что она также лучше у пациентов, находившихся на активном кардиомониторинге с дистанционным контролем (Рисунок 54).

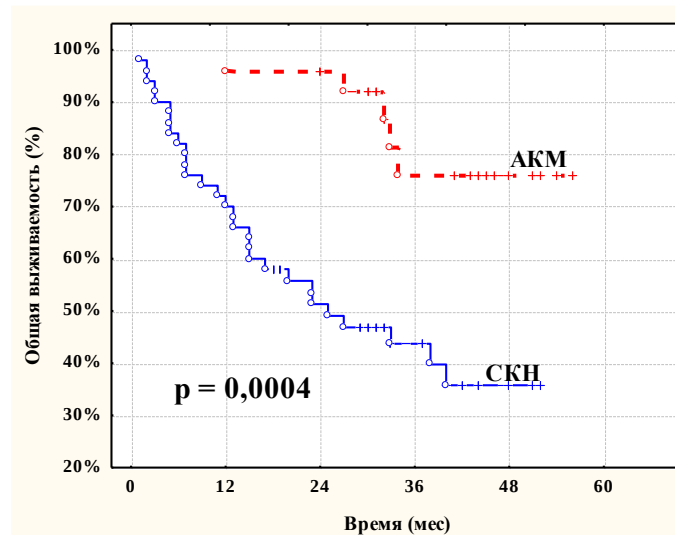


Рисунок 54 - Общая выживаемость больных ХЛЛ в возрасте 70 лет и старше ($n = 75$), в группе АКМ ($n = 40$) и СКН ($n = 41$)

Пятилетняя смертность у пациентов 70 лет и старше, находившихся на активном кардиомониторинге, была также значительно меньше, составив 20,8% против 58,3% у больных этого возраста из группы СКН, $p = 0,0025$.

Несмотря на то, что хрупкие пациенты с ХЛЛ (в соответствии со шкалой G8) имели статистически значимо худшую общую выживаемость ($p = 0,0098$), в группе АКМ по сравнению с группой СКН общая выживаемость была статистически значимо лучше - как в группе хрупких больных ХЛЛ (имевших менее 14 баллов по G8) ($p < 0,0001$), так и у остальных пациентов ХЛЛ ($p = 0,0007$).

В рамках индекса хрупкости GFI у обследованных больных ХЛЛ с низкими физическими возможностями отмечалась худшая общая выживаемость по сравнению с пациентами ХЛЛ, оценивающими свои физические возможности, как хорошие. Однако, в группе АКМ общая выживаемость была статистически значимо лучше как у больных ХЛЛ с низкими физическими возможностями ($p < 0,0001$), так и у пациентов ХЛЛ с хорошими физическими возможностями в рамках индекса хрупкости GFI ($p = 0,0005$).

В общей группе обследованных больных с ХЛЛ нами показана прогностическая роль теста «Быстрых шагов», с худшей общей выживаемостью пациентов, имеющих показатели более 3,5 сек. Однако, в группе АКМ общая

выживаемость была статистически значимо лучше как у больных ХЛЛ с результатами теста быстрых шагов более 3,5 сек, так и у больных с результатами теста менее 3,5 сек (Рисунок 55 А и Б).

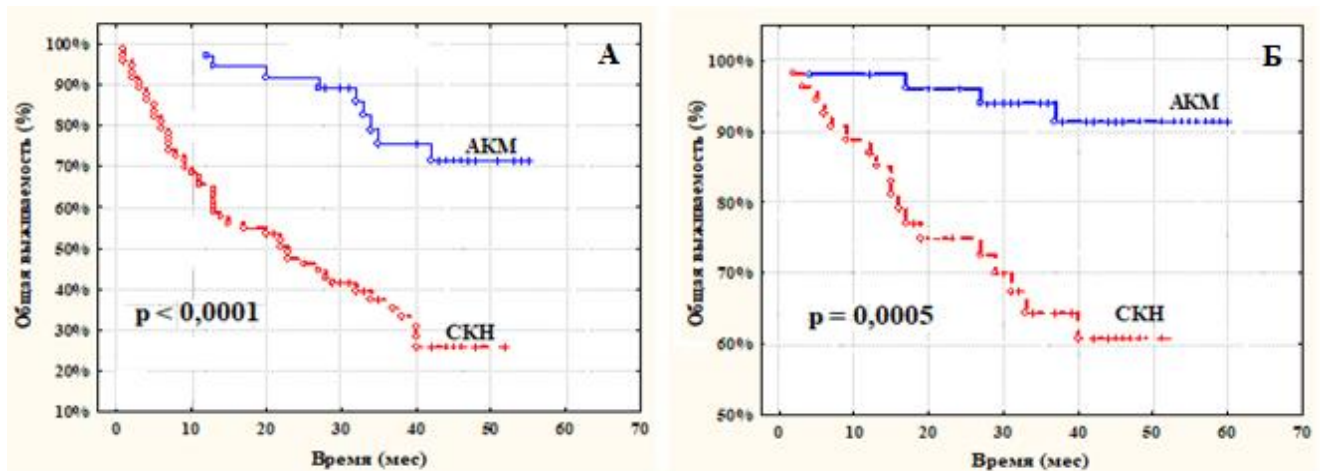


Рисунок 55 - Выживаемость больных ХЛЛ, имеющих результаты теста «Быстрых шагов» $\geq 3,5$ сек в группах АКМ и СКН (А). Выживаемость больных ХЛЛ, имеющих результаты теста быстрых шагов $< 3,5$ сек в группах АКМ и СКН (Б)

Общая выживаемость больных ХЛЛ в группе АКМ по сравнению с группой СКН была статистически значимо лучше и при небольшой ($p=0,0001$), и при значительной предлеченности, $p=0,0002$ (Рисунок 56 А и Б).

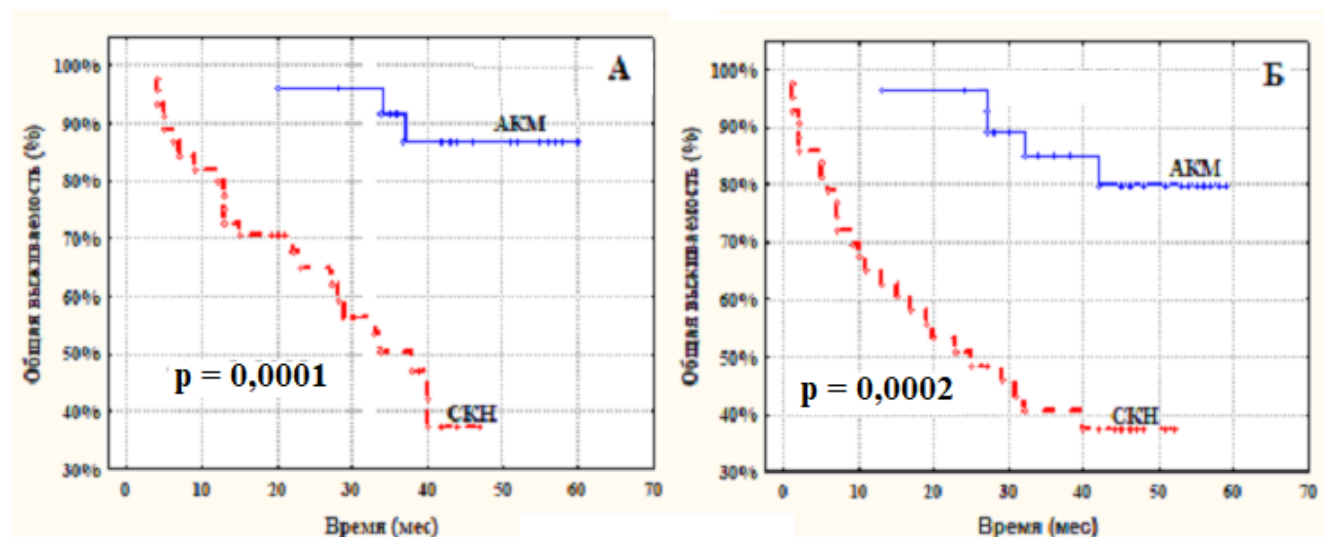


Рисунок 56 - Общая выживаемость больных ХЛЛ с небольшой предлеченностью в группах АКМ и СКН (А). Общая выживаемость больных ХЛЛ со значительной предлеченностью в группах АКМ и СКН (Б)

Кроме того, у пациентов ХЛЛ, имевших предпочтение кардиотоксическими режимами с использованием флударабина и доксорубина общая выживаемость была статистически значимо лучше у больных из группы АКМ по сравнению с пациентами группы СКН, $p < 0,0001$.

Мы также оценили общую выживаемость больных ХЛЛ с различными показателями по шкале ECOG. Оказалось, что как у более тяжелых больных ХЛЛ с 2 и 3 баллами по шкале ECOG ($n = 174$), так и у более сохранных пациентов ХЛЛ, имевших 0 и 1 балл по шкале ECOG ($n = 43$), показатели общей выживаемости были лучше в группе АКМ по сравнению в группой СКМ (Рисунок 57 А и Б).

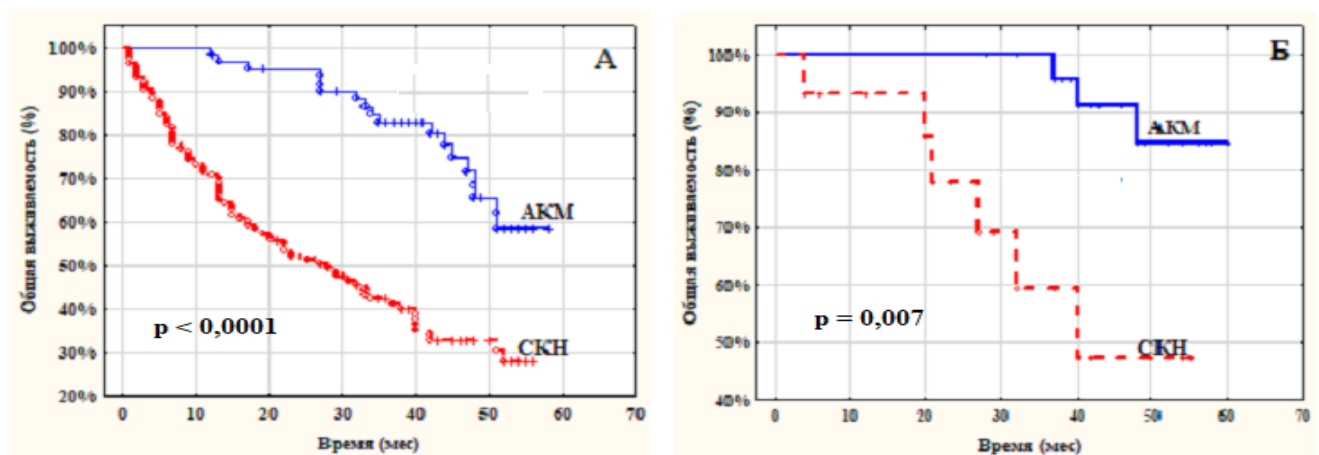


Рисунок 57 - Общая выживаемость больных с ХЛЛ, имевших 2 и 3 балла по шкале ECOG в группах АКМ и СКМ (А) и 0 и 1 балл по шкале ECOG в группах АКМ и СКМ (Б).

Таким образом, 5-летняя общая выживаемость пациентов, находившихся на активном кардиомониторинге, была значимо лучше во всех прогностических группах больных ХЛЛ. Кроме того, у пациентов с ХЛЛ без АГ, выживаемость была так же лучше в группе АКМ ($n = 12$) по сравнению с группой СКН ($n = 66$), $p = 0,0005$ (Рисунок 58). Это объясняется ранней диагностикой всех возникавших сердечно-сосудистых изменений и их коррекцией, включая кардиохирургическую, непрерывным контролем геморрагий, возникающих у

больных ХЛЛ и ФП, получавших ПОАК, своевременной коррекцией проводимой антикоагулянтной и другой кардиопротективной терапии.

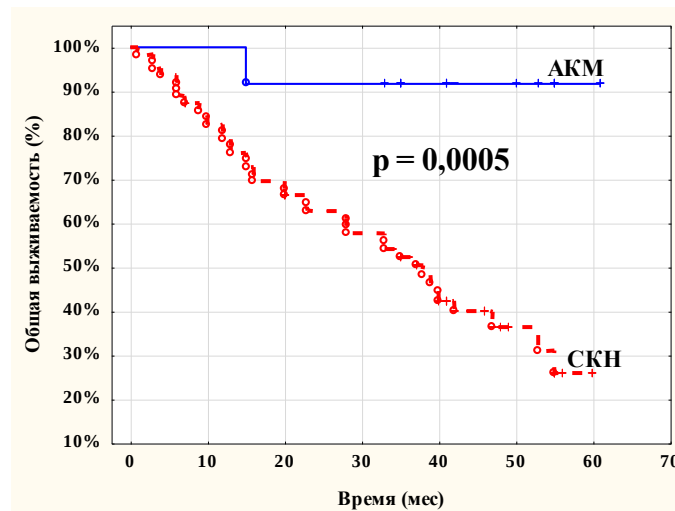


Рисунок 58 - Общая выживаемость больных ХЛЛ без АГ в группах АКМ и СКН

6.8 Результаты многофакторного анализа общей выживаемости больных ХЛЛ, находившихся на таргетной терапии ибрутинибом

При многофакторном анализе с помощью регрессии Кокса мы включили все данные, которые статистически значимо влияли на выживаемость больных ХЛЛ, получающих лечение ибрутинибом. Самым сильным предиктором выживаемости оказалось прежде всего достижение устойчивых целевых уровней АД при лечении АГ, в чем важнейшую роль играл активный кардиомониторинг (Таблица 23).

Значительное преобладание в группе активного мониторинга больных ХЛЛ и АГ, достигших устойчивых целевых значений АД, постоянный контроль за приемом антикоагулянтов у пациентов с ФП в этой группе, раннее выявление у этих пациентов сердечно-сосудистых событий объясняют статистически высокосignимые различия в 5-летней общей выживаемости больных ХЛЛ, находившихся на постоянной таргетной терапии ибрутинибом, в группах АКМ и СКН, начиная с первого визита, $p < 0,0001$.

Beta - регрессионный коэффициент Beta; СО - стандартная ошибка коэффициента Beta; 95% ДИ Beta - 95% доверительный интервал Beta; ОР - относительный риск; 95% ДИ ОР - 95% доверительный интервал относительного риска; АПФ ангиотензинпревращающий фермент; БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Кроме того, средняя продолжительность жизни умерших пациентов, получавших лечение в условиях активного кардиомониторинга, составила 36,1 мес против 17,5 мес в группе стандартного наблюдения - 37,0 (27,0 - 47,0) мес ($n = 21$) и 13,5 (6,0 - 27,5) мес ($n = 80$) соответственно, $p < 0,0001$.

Таким образом, общая выживаемость больных ХЛЛ зависит от множества факторов, среди которых важнейшее значение имеют сердечно-сосудистые заболевания, как имеющиеся у пациента, так и возникающие во время противоопухолевой терапии. Полученные нами данные указывают на то, что эти больные должны находиться под непрерывным наблюдением кардиолога с привлечением методик дистанционного контроля, продемонстрировавших влияние на общую выживаемость.

В последнее время все чаще ставится вопрос о необходимости удаленного мониторинга за пациентами. Разрабатываются довольно сложные системы автоматизированного контроля, приводятся данные о положительном влиянии этих методик на результаты лечения пациентов с различной патологией.

Нами в течение 5 лет для дистанционного наблюдения за больными из группы активного кардиомониторинга использовались доступные для пациентов мессенджеры и электронная почта, что давало возможность регулярно получать информацию о возникающей у пациентов симптоматике и динамике их самочувствия, параметрах АД и пульса, что обеспечило возможность своевременной коррекции кардиотропной терапии, а также при возникновении необходимости - вызова пациента на осмотр и дополнительное обследования.

В нашей работе впервые показано, что больные ХЛЛ, находившиеся на активном кардиомониторинге, регулярность которого обеспечивалась дистанционным контролем, имели значительно более высокую общую выживаемость по сравнению с пациентами, периодически посещающими кардиолога.

Нами продемонстрировано, что важнейшим фактором улучшения прогноза у больных ХЛЛ, как и в общей популяции, явилось достижение устойчивого целевого диапазона АД. При этом регрессия Кокса показала, что самым сильным

предиктором общей 5-летней выживаемости служит достижение устойчивого целевого уровня АД, достигнутого у 90,9% пациентов в группе АКМ. Результаты нашего исследования показывают, что от каких бы причин ни умирали пациенты с ХЛЛ, активное лечение ССЗ, постоянный контроль АД, частоты сердечных сокращений и симптоматики, позволяющий своевременно усиливать или изменять проводимую кардиотропную терапию, значительно увеличивает продолжительность жизни таких пациентов.

В нашем исследовании показано статистически значимое увеличение пятилетней выживаемости и снижение смертности больных с ХЛЛ, регулярно принимавших иАПФ, тиазидные диуретики, а также фиксированные комбинации иАПФ с тиазидным диуретиком в качестве антигипертензивного средства на фоне таргетной терапии ибрутинибом. Влияние на выживаемость указанных групп препаратов является предметом для обсуждения целесообразности применения кардиопротективной терапии у всех пациентов ХЛЛ, получающих ибрутиниб.

Несмотря на наличие онкологического заболевания и более тяжелый кардиологический статус, активный кардиомониторинг позволил увеличить выживаемость этих больных. Дистанционный контроль дал возможность выявлять минимальные изменения в кардиологическом статусе пациента и проводить своевременную коррекцию лечения, включая кардиохирургические вмешательства, добиться стабильного снижения уровней АД до целевых значений при наличии АГ.

Лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы, выявляемых во время противоопухолевой терапии, а также имеющих в анамнезе у онкологических пациентов, своевременное выявление и коррекция кардиотоксических нежелательных явлений оказывают выраженное влияние на продолжительность жизни пациентов с ХЛЛ, получающих постоянную таргетную терапию ибрутинибом.

Нам удалось впервые продемонстрировать значение активного кардиомониторинга с дистанционным контролем в увеличении продолжительности жизни больных ХЛЛ, находившихся на противоопухолевой

терапии. В доступной литературе нам не удалось найти работы, в которых продемонстрировано увеличение общей 5-летней выживаемости онкологических больных в результате участия кардиолога в их ведении.

В связи с полученными результатами нашего исследования, активный кардиомониторинг больных ХЛЛ, включающий обязательный непрерывный дистанционный контроль, целесообразно внедрять в клиническую практику для ведения больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом.

ГЛАВА 7

АНТРАЦИКЛИНОВАЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ

7.1 Результаты оценки систолической функции левого желудочка в отдаленном периоде у онкологических больных без признаков поражения сердца во время проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии

Антрациклиновой кардиотоксичности долгое время уделялось особое внимание в связи с тем, что несмотря на появление новых противоопухолевых средств, доксорубицин остается основой многих высокоэффективных схем химиотерапии.

Кардиотоксичность с отсроченным началом, возникающая после применения химиотерапии, включавшей доксорубицин, в настоящее время изучена недостаточно. До сих пор не решены вопросы необходимости долгосрочного кардиологического наблюдения за больными, благополучно перенесшими химиотерапию, обладающую токсическим воздействием на кардиомиоциты. Пациенты, завершившие противоопухолевое лечение без клинически явных признаков поражения сердечно-сосудистой системы, в абсолютном большинстве случаев в дальнейшем не проходят регулярное кардиологическое обследование. У таких больных практически не изучалась динамика систолической функции, являющейся наиболее уязвимой при отдаленных последствиях кардиотоксичности антрациклинов. Однако, сердечная недостаточность, как следствие кардиотоксичности, может развиваться через несколько лет после завершения противоопухолевого лечения, характеризуясь прогрессирующим течением, нередко резистентностью к проводимой терапии и быстрой декомпенсацией больных.

Нами в динамике обследованы 142 пациента, не имевших признаков поражения сердца в период проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии. Все эти больные считались успешно перенесшими противоопухолевое лечение и не наблюдались кардиологом/терапевтом

амбулаторного звена. 127 из 142 больных с лимфомами, получавших доксорубицин-содержащую химиотерапию, обследованы нами до начала химиотерапии, на различных этапах противоопухолевого лечения и в отдаленном периоде от 2 до 15 лет после его завершения. Показатели ФВлж этих пациентов в различные периоды противоопухолевого лечения и ремиссии сравнивались, как независимые величины. Через 1-2 мес после начала противоопухолевого лечения у обследованных больных происходило незначительное снижение ФВлж - с 67,0 (62,9 – 73,1)% до 65,3 (60,7 – 69,7)%, $p = 0,11$. Затем в сроки от 9 до 12 мес последующего наблюдения отмечалось возвращение ФВлж к исходным показателям - до 66,7 (60,4 – 71,9)%. Однако, в отдаленном периоде было выявлено снижение ФВлж до 58,2 (53,3 – 64,3)%, $p < 0,0001$, что связано с появлением больных с ФВлж 48 - 53% ($n = 13$). Между значениями ФВлж в отдаленном периоде и перед лечением - $p < 0,0001$; ее значениями через 1 – 2 мес после лечения - $p = 0,00015$ и ее уровнем через 9-12 мес, $p = 0,0003$. За весь оценочный период значимость отрицательной динамики ФВлж определялась $p < 0,0001$ (Рисунок 59).

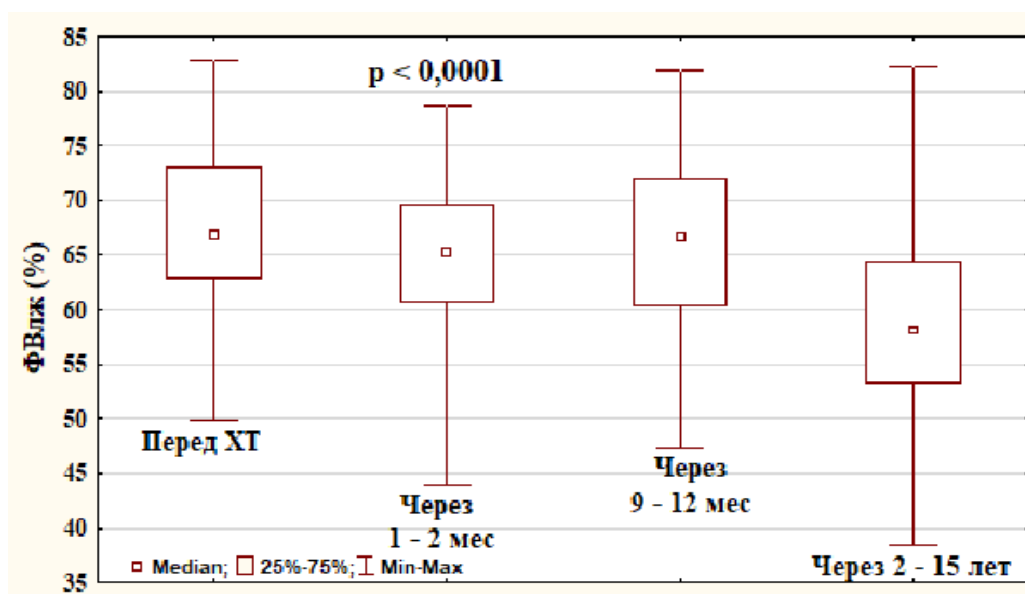


Рисунок 59 - Сравнение величины ФВлж в качестве независимых величин у больных без признаков поражения сердца в период проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии

Кроме того, нами проведено продольное исследование показателей ФВлж у 15 больных: до начала доксорубицин-содержащей химиотерапии, через 1- 2 мес и через 9 - 12 мес после начала химиотерапии, а также в отдаленном периоде от 2 до 6 лет после ее завершения (Рисунок 60).

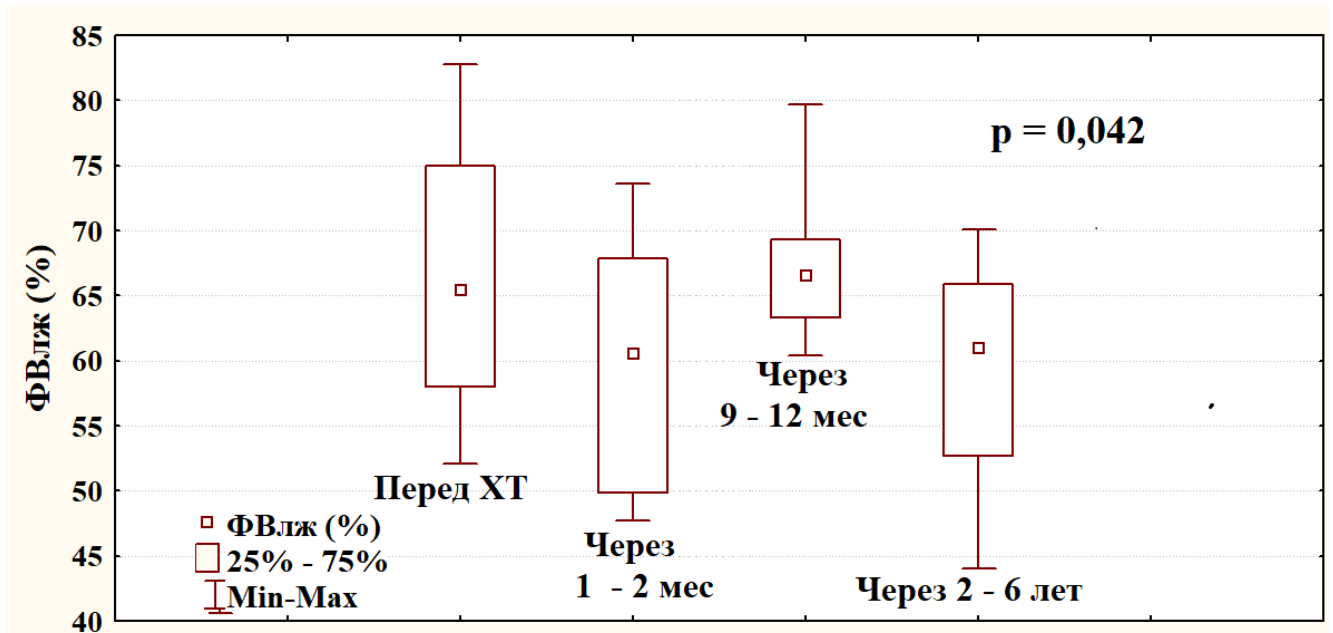


Рисунок 60 - Продольное исследование ФВлж больных без признаков поражения сердца в период проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии

Из рисунка 61 видно, что через 1 – 2 мес после начала химиотерапии, включающей доксорубицин, также происходит незначительное снижение ФВлж с 65,5 (58,0 – 75,0)% до 60,6 (49,9 – 67,9)%, $p = 0,064$, но через 9-12 мес исследуемый показатель возвращается к уровню 66,6 (63,3 – 69,3)%, $p = 0,013$. Однако, при наблюдении в отдаленном периоде, в течение 2-6 лет после окончания противоопухолевого лечения систолическая функция обследованных пациентов значимо снижается до 61,0 (52,7 – 65,9)%, за счет появления шести больных с ФВлж < 55%, $p = 0,022$. Между значениями ФВлж в отдаленном периоде и перед лечением значимость отрицательной динамики определялась $p = 0,029$. При оценке всего периода наблюдения отмечалось значимое снижение ФВлж, $p = 0,042$.

Таким образом, сравнительный анализ значений ФВлж, как зависимых и независимых величин показал абсолютно аналогичную динамику изменений

ФВлж у пациентов, находящихся в ремиссии после доксорубицин-содержащей химиотерапии. Не было различий связанных с полом больных, ФВлж не коррелировала ни с их возрастом, ни с длительностью времени отдаленного периода.

Из других показателей, полученных с помощью ЭхоКГ, соответствующим образом изменялся только зависящий от ФВлж сердечный индекс (СИ). Также, как и ФВлж, в продольном исследовании величина СИ незначительно снижалась после первого введения с 2,66 (2,2 – 3,56) л/мин/м² до 2,51 (1,97 – 3,04) л/мин/м², $p = 0,15$, возвращаясь к исходному уровню через 9 – 12 мес до прежних значений - до 2,56 (2,48 – 3,04) л/мин/м², $p = 0,55$. Однако в отдаленном периоде вновь отмечалось его снижение до 2,13 (1,96 – 2,53) л/мин/м², $p = 0,074$. Между значениями в отдаленном периоде и перед лечением значимость снижения СИ определялась $p = 0,016$. За весь период наблюдения также отмечалась значимая отрицательная динамика СИ, $p = 0,03$ (Рисунок 61).

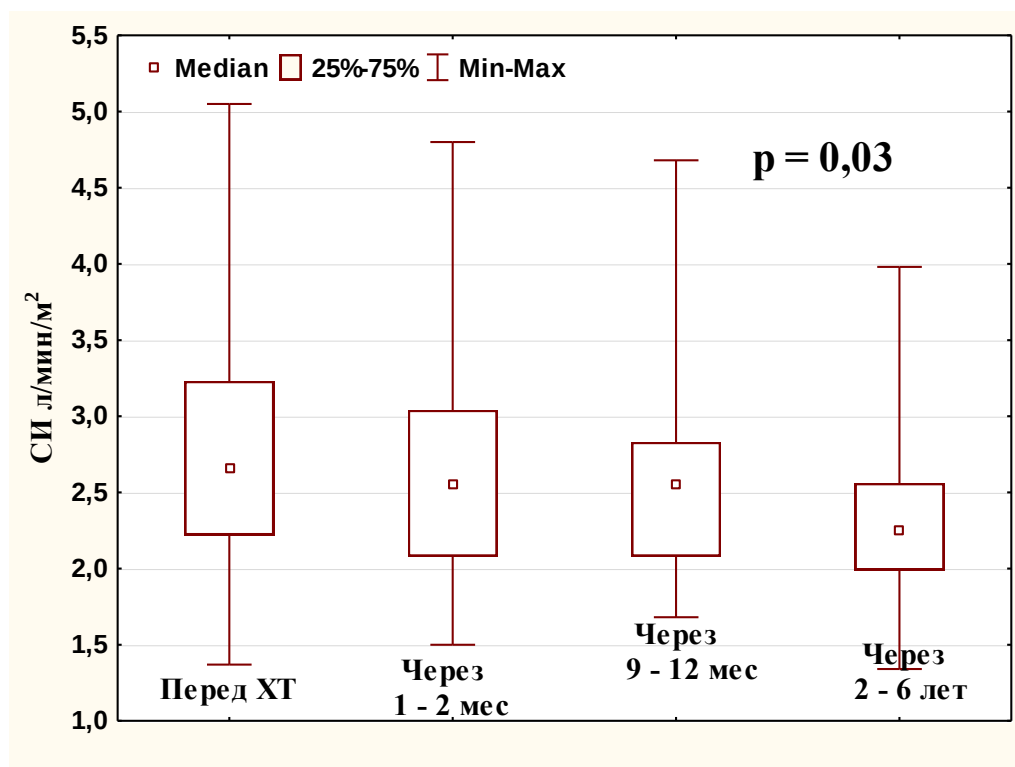


Рисунок 61 - Динамика показателей СИ при продольном исследовании у больных без признаков поражения сердца в период проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии

При исследовании СИ в качестве независимых величин на различных этапах измерений прослеживались аналогичные изменения: СИ незначительно снижался через 1-2 мес после начала доксорубицин-содержащей химиотерапии с 2,67 (2,2 – 3,23) л/мин/м² до 2,55 (2,02 – 3,04) л/мин/м², $p = 0,27$ и возвращался к исходным значениям через 9 – 12 мес после начала противоопухолевого лечения - 2,56 (2,08 – 2,83) л/мин/м², $p = 0,76$, но вновь снижался к отдаленном периоде до 2,25 (1,99 – 2,56) л/мин/м², $p = 0,047$. Величина СИ в отдаленном периоде была статистически значимо ниже по сравнению со всеми контрольными визитами - перед противоопухолевой терапией ($p = 0,0021$), через 1-2 мес после ее начала ($p = 0,046$) и через 9-12 мес дальнейшего наблюдения ($p = 0,047$). За весь период значимость отрицательной динамики СИ определялась $p = 0,021$ (Рисунок 62).

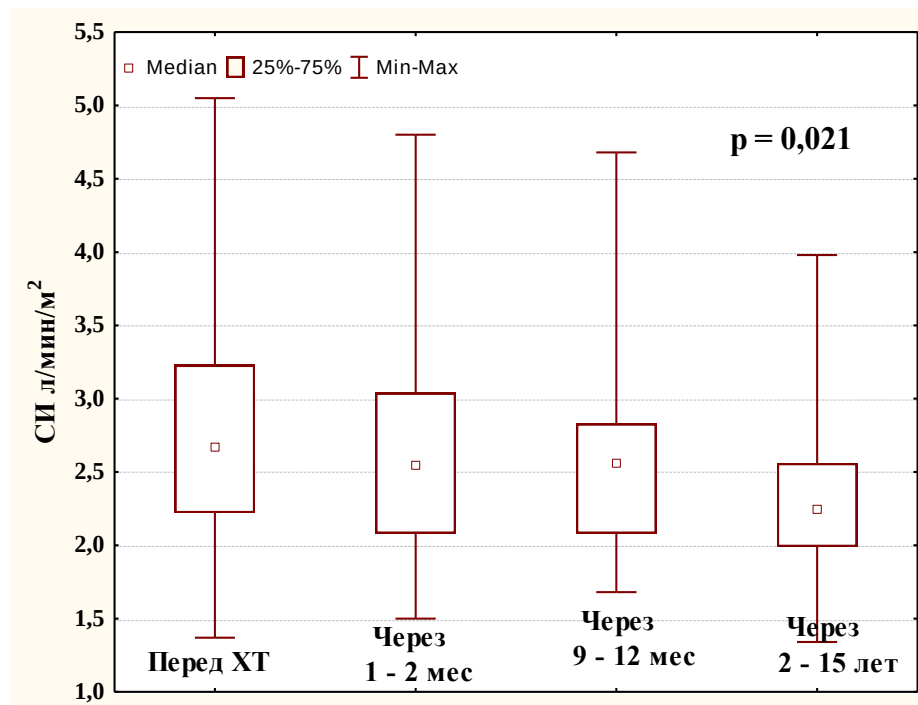


Рисунок 62 - Сравнение величины СИ в качестве независимых величин у больных без признаков поражения сердца в период проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии

Таким образом, нами выявлено умеренное, но статистически значимое снижение показателей систолической функции левого желудочка сердца у части больных в отдаленном периоде от 2 до 6 лет после доксорубицин-содержащей

химиотерапии, не сопровождавшейся развитием клинически явной кардиотоксичности в период проведения противоопухолевого лечения. Необходимо отметить, что у больных с ФВлж $< 55\%$ не было четкой симптоматики ХСН, однако при тщательном расспросе можно было выявить жалобы на снижение переносимости высокой физической нагрузки.

Несмотря на то, что целый ряд противоопухолевых препаратов обладает токсическим воздействием на систолическую функцию левого желудочка, антрациклины, входящие в большинство широко используемых схем химиотерапии, имеют наиболее выраженное воздействие на кардиомиоциты, что определяет необходимость регулярного кардиологического обследования этих пациентов после завершения противоопухолевой терапии.

Нами проведено сравнение значений ФВлж в отдаленном периоде у пациентов, получавших доксорубицин-содержащую химиотерапию с показателями больных ХЛЛ, которым проводилась противоопухолевая терапия флударабином, также обладающим токсичностью с воздействием на кардиомиоциты. Величина ФВлж была статистически значимо ниже у больных после применения доксорубицина: $58,2 (53,3 - 64,3)\%$ ($n = 39$) против $67,4 (62,3 - 75,2)\%$ при использовании флударабина ($n = 44$), $p < 0,0001$. Использование у этих пациентов иАПФ и бета-адреноблокаторов, сопровождалось улучшением их самочувствия и значимым увеличением ФВлж до $66,1 (62,1 - 69,7)\%$, $p = 0,0002$.

Онкологическим больным, перенесшим доксорубицин-содержащую химиотерапию без проявлений кардиотоксичности, требуется долгосрочное наблюдение с ежегодным проведением Эхо-КГ и контролем систолической функции для своевременного назначения кардиопротективной терапии с целью предотвращения быстро прогрессирующей ХСН.

7.2 Варианты развития тяжелой антрациклиновой кардиотоксичности

Воздействие антрациклинов может быть неодинаковым у разных пациентов и поражать различные отделы сердечно-сосудистой системы [74, 108, 146]. Большой проблемой до настоящего времени остается отсутствие регулярного кардиологического обследования онкологических больных перед началом и во время проведения противоопухолевого лечения, в том числе при планировании терапии, обладающей кардиотоксичностью. Тяжелое поражение сердца после применения антрациклинов может развиваться у пациентов, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний до начала химиотерапии, независимо от их возраста.

После применения доксорубицин-содержащей химиотерапии токсическое воздействие на сердце наиболее часто рассматривается в ракурсе воздействия на кардиомиоциты со снижением систолической функции левого желудочка. Чаще всего тяжелое течение ХСН отмечается у онкологических пациентов с развившейся аКМП и низкой систолической функцией левого желудочка [290]. В литературе преобладают публикации, посвященные тяжелой кардиомиопатии, развивающейся у таких больных. Однако, в клинической практике встречаются и другие проявления кардиотоксичности при использовании доксорубицина, включающие поражение проводящей системы и сосудов, а также их сочетание, описание которых крайне малочисленны.

Тяжелая кардиотоксичность может развиваться у пациентов и при значительном, и при умеренном снижении ФВлж, а также при нормальных ее значениях, что требует контроля не только систолической функции левого желудочка, но и других маркеров, а также тщательного анализа клинического статуса пациента [236].

Большинству онкологических пациентов не проводится кардиологическое обследование до начала противоопухолевой терапии. Поводом для обращения к кардиологу, как правило, является появление выраженной кардиологической симптоматики и значительное ухудшение состояния пациента.

В клинической практике необходимо учитывать все возможные проявления антрациклиновой кардиотоксичности, сочетание которых усложняет ведение больных [45, 295]. Кардиотоксичность у обратившихся к нам пациентов имела вариант остро начавшейся хронической прогрессирующей или поздно начавшейся хронической прогрессирующей [126]. Несмотря на то, что наибольшее внимание уделяется дозо-зависимой кардиотоксичности, известно, что она может проявляться и при использовании стандартных терапевтических доз антрациклинов, не превышающих 200-300 мг/м² [236]. Клинические случаи, выбранные нами, демонстрируют особенности развития и течения антрациклиновой кардиотоксичности.

Клинический случай 1. Больная Г. 63 года, 20017 перенесла радикальную двухстороннюю мастэктомию по поводу первично-множественного синхронного рака правой и левой молочных желез, с проведением адъювантной химиотерапии по схеме FAC (5-фторупацил, адриабластин, циклофосфан).

В период окончания 6 курса химиотерапии пациентка впервые отметила появление учащенного сердцебиения, перебоев в работе сердца, одышки при незначительной физической нагрузке, с последующим быстрым ее нарастанием.

Обратилась к нам с явлениями ХСН на уровне IV ФК. На ЭКГ зарегистрирована ФП с ЧСС до 110 уд в мин. При ЭхоКГ: аорта - 3,71 см, пульсация аритмичная, амплитуда пульсации низкая. Створки аортального клапана тонкие, расходятся полностью, клапан трехстворчатый. ЛП - 5,2 см, Тпж - 0,33 см, КДРпж - 3,32 см, Тмжп - 1,16 см, КДРлж - 5,09 см., Тзс - 1,05 см, КДОлж - 86,7 мл, ФВлж - 28% по Симпсону. Створки митрального и трехстворчатого клапана без патологии. Дискинез верхушки и боковой стенки. При доплерэхокардиографии: незначительная митральная и трехстворчатая регургитация. СДЛА 30 мм рт ст. Обращало на себя внимание, что полость левого желудочка не расширена, однако систола и диастола мало различаются (Рисунок 63).

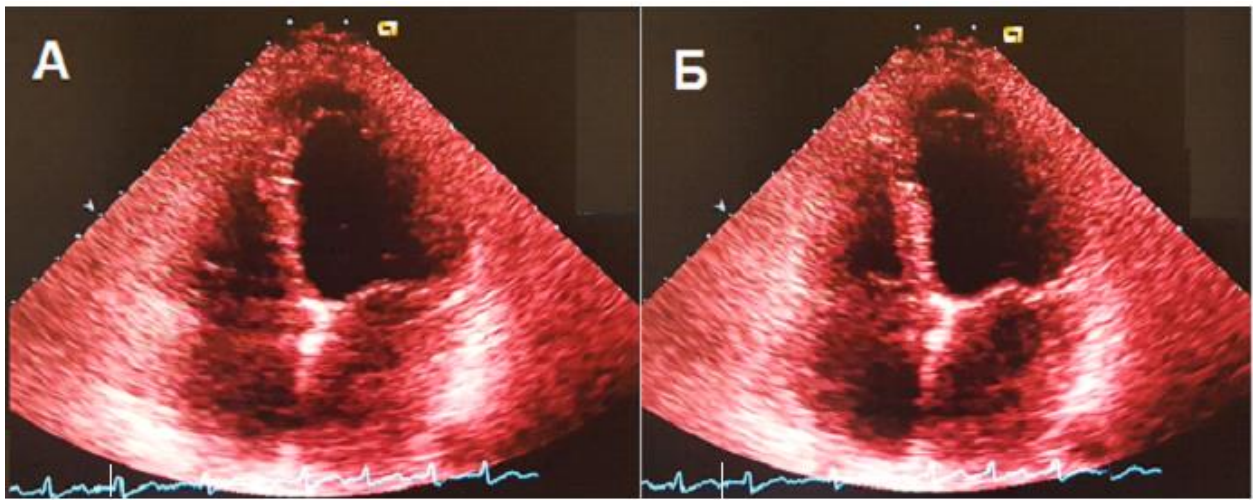


Рисунок 63 - Эхокардиограмма больной Г. В-режим, четырехкамерная позиция от верхушки: диастола (А) и систола (Б)

При восстановлении синусового ритма отмечалась неэффективность медикаментозной терапии, что потребовало проведения электрической кардиоверсии. Дальнейшее течение ФП сопровождалось неоднократными пароксизмами, несмотря на ритм-удерживающую терапию. Известно, что развитие доксорубицин-индуцированной ФП определяется структурным ремоделированием, связанным с гипотрофией, вакуолизацией и гибелью кардиомиоцитов, а также электрическим ремоделированием, которое определяется снижением и перераспределением коннексина 43 в предсердиях [333].

При контрольном ЭхоКГ исследовании на фоне восстановленного синусового ритма ФВлж оставалась 28% по Симпсону. На фоне проводимого нами лечения ХСН в соответствии с существующими рекомендациями [1, 40, 251, 290], в течение 2 месяцев удалось достигнуть улучшения самочувствия пациентки и компенсации ХСН на уровне 2 ФК. Однако, через 3 месяца вновь стала нарастать одышка с быстрой прогрессией до уровня 4 ФК, усиливающаяся в горизонтальном положении, появились выраженные отеки нижних конечностей. Несмотря на проводимую терапию, сердечная недостаточность у этой пациентки приобрела очень тяжелое течение и декомпенсация привела к ее гибели.

Таким образом, у больной, получавшей доксорубицин-содержащую химиотерапию по поводу рака молочной железы, развилась ФП и тяжелая кардиомиопатия в виде остро начавшейся антрациклиновой кардиотоксичности с низкой ФВлж и тяжелой, прогрессирующей ХСН.

Обращает на себя внимание тот факт, что несмотря на хорошо известную кардиотоксичность антрациклинов, пациентка не была обследована у кардиолога перед химиотерапией, включавшей доксорубицин, не находилась под наблюдением кардиолога во время ее проведения. Кардиологическое обследование впервые проведено при самостоятельном обращении пациентки из-за значительного ухудшения самочувствия на фоне развившейся декомпенсации сердечной деятельности.

Необходимо учитывать, что тяжелые проявления кардиотоксичности у больных раком молочных желез чаще всего развиваются при рецидивах рака и необходимости повторного применения антрациклинов, что требует тщательного кардиологического наблюдения за такими пациентами. Однако, у ряда больных и при первом применении антрациклинов развивается тяжелая аКМП. К сожалению, в целом ряде случаев отмечается резистентность к проводимой стандартной терапии ХСН при развитии аКМП, что определяет необходимость не только ранней диагностики проявлений кардиотоксичности, но и проведения ее профилактики в соответствии с современными рекомендациями.

Несмотря на то, что алгоритмы профилактики кардиотоксичности разработаны для большинства применяемых противоопухолевых режимов, в первую очередь для антрациклинов, их активное применение в клинической практике в настоящее время не достигнуто [10, 19, 22, 28]. Наибольшее число онкологических пациентов обращаются за кардиологической помощью уже в тяжелом состоянии с необходимостью экстренного решения проблемы и столь же экстренного лечения.

Необходимо отметить, что у ряда онкологических больных с аКМП и тяжелой ХСН после проведенной химиотерапии, удастся достигнуть их медикаментозной компенсации.

Клинический случай 2. Больная К., 55 лет., получала химиотерапию по схемам R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) и R-DHAP (ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин, цисплатин) по поводу В-клеточной крупноклеточной лимфомы в области терминального отдела подвздошной кишки, малого таза, IV стадии, с высокой пролиферативной активностью. Отмечалась положительная динамика в отношении опухоли, однако сразу после завершения химиотерапии состояние пациентки стало значительно ухудшаться, появилась одышка при минимальной нагрузке, в связи с чем она была госпитализирована. При обследовании в стационаре впервые выявлена ФП с блокадой левой ножки пучка Гиса. После восстановления синусового ритма пациентка выписана с рекомендациями на амбулаторное лечение, однако, в связи с сохраняющейся картиной тяжелой ХСН на уровне IV ФК направлена к нам на консультацию.

При осмотре отмечалась одышка до 25/мин, ортопное, в легких застойные хрипы в нижних отделах, больше справа, выслушивался голосистолический шум митральной регургитации, АД - 110/70 мм рт.ст. На ЭКГ регистрировалась блокада левой ветви пучка Гиса, не исчезнувшая после восстановления синусового ритма (Рисунок 64).

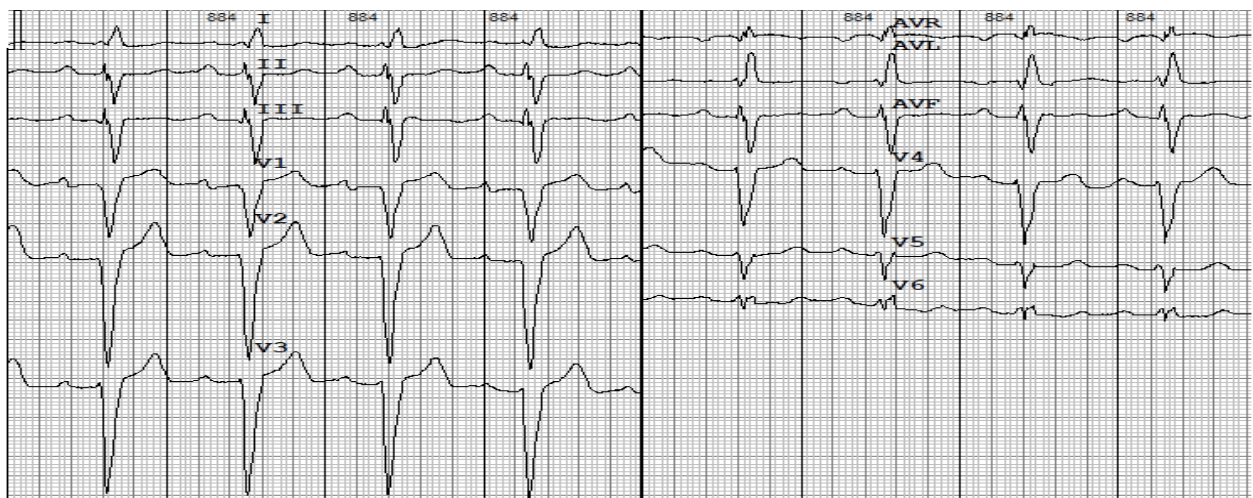


Рисунок 64 - ЭКГ больной К. после восстановления синусового ритма

Необходимо учитывать, что появление уширенного QRS-комплекса на ЭКГ ассоциируется с быстрым падением систолической функции ЛЖ и развитием тяжелой сердечной недостаточности. У ряда онкологических больных блокада левой ножки пучка Гиса также возникает при наличии в схеме химиотерапии циклофосфана или трастузумаба [76].

При ЭхоКГ: аорта 3.67 см, пульсация ритмичная, амплитуда пульсации резко снижена. Аортальный клапан трехстворчатый. Створки тонкие, расхождение их не ограничено. ЛП - 4,29 см, Тпр - 0,28 см, КДР пж - 3,63 см, Тмжп - 0,97 см, КДРлж - 6.51 см, Тз - 0,97 см., КДОлж - 161,5 мл, ФВлж - 28,4% по Симпсону. Диффузный гипокинез. Створки митрального клапана тонкие, движутся дискордантно, раскрытие полное. Створки трехстворчатого клапана тонкие, движение дискордантное, раскрытие полное. При доплер ЭхоКГ с цветным картированием: умеренная митральная и трехстворчатая регургитация, СДЛА - 50 мм рт.ст.

Таким образом, при незначительно расширенной полости ЛЖ у пациентки была очень низкая систолическая функция, КДО и КСО мало различались (Рисунок 65).

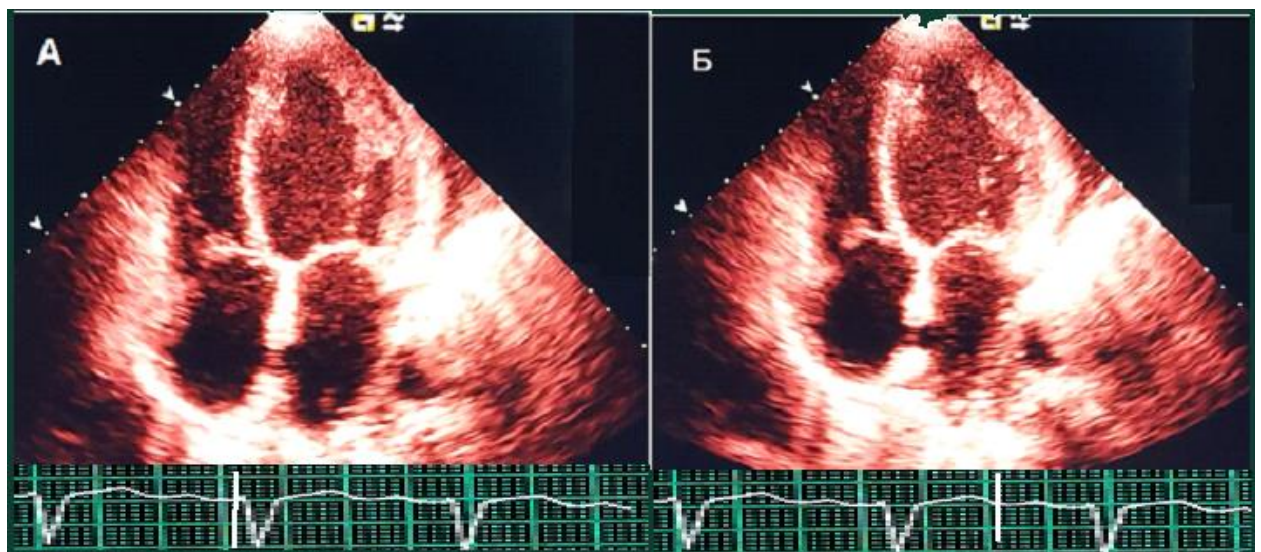


Рисунок 65 - Эхокардиограмма больной К. В-режим, четырехкамерная позиция от верхушки: диастола (А) и систола (Б)

Пациентка находится под нашим наблюдением в течение нескольких лет и получает лечение в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН [1, 40, 251, 290].

При динамических исследованиях наблюдалась положительная динамика: ФВлж последовательно увеличилась с 28,4% через месяц до 38,4%, затем к концу второго года проводимой кардиотропной терапии до 49,6%. Произошло сокращение камер сердца, снизилось давление в легочной артерии с 50 мм рт.ст. до 37 мм рт.ст.

На фоне проводимого нами эффективного лечения пациентка благополучно перенесла тяжелую полостную операцию по поводу пресакрального абсцесса с вовлечением подвздошной и слепой кишки. Была произведена лапаротомия, адгезиолизис, резекция правых отделов толстой кишки с формированием илеоасцендоанастомоза бок в бок, вскрытие и дренирование пресакрального абсцесса. В 2021 году больная вернулась на работу.

Необходимо отметить, что у многих пациентов с развившейся аКМП и ХСН возникают сложности в подборе терапии и титрации доз лекарственных препаратов в связи с развивающейся выраженной гипотонией даже при использовании минимальных стартовых доз. Нередко выраженная слабость приводит к самостоятельному прекращению приема пациентом части назначенных препаратов.

Кроме того, улучшение самочувствия нередко приводит к значительному расширению режима двигательной активности самим пациентом, что и произошло у этой пациентки на шестом году наблюдения. Неадекватные физические нагрузки привели к развитию очередного пароксизма ФП и снижению ФВлж до 32% по Симпсону. Сохраняющаяся полная блокада левой ножки пучка Гиса, также определяет более тяжелое течение ХСН у этой больной.

В настоящее время, несмотря на низкую ФВлж, пациентка отмечает значительное клиническое улучшение, с компенсацией ХСН на уровне II ФК. Проводимая кардиотропная терапия позволяет ей оставаться социально и

физически активной. В настоящее время больная направлена на ресинхронизирующую терапию.

Таким образом, у представленной пациентки кардиотоксичность доксорубина также, как и в предыдущем случае проявилась возникновением ФП, развитием кардиомиопатии и значительным снижением систолической функции левого желудочка. Однако, удалось достигнуть устойчивой компенсации ХСН, несмотря на сложности при подборе кардиотропной терапии, довольно характерные для большинства таких больных.

Несмотря на то, что контроль антрациклиновой кардиотоксичности в основном сфокусирован на ФВЛж, в ряде случаев систолическая функция левого желудочка может оставаться нормальной, однако на первый план выходит тяжелое поражение проводящей системы сердца.

Клинический случай 3. Больной Б., 42 года в августе 2021 г. впервые обнаружил у себя уплотнение правого яичка. В институте им. П.А.Герцена была выявлена диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением внутригрудных, забрюшинных, тазовых лимфатических узлов, почек, яичек, головного мозга, по поводу чего проведена 1 курс химиотерапии по схеме Rsplit-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) с разделением введения доксорубина и циклофосфамида на 2 дня для снижения пикового уровня в плазме, но токсичность все же проявилась возникновением тошноты, рвоты и тромбоцитопении. В дальнейшем химиотерапия продолжена с проведением 3 курсов по схеме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), 1 курс R-CODOX-M-LP (ритуксимаб, винкристин, доксорубин, метотрексат) и 1 курс R-CODOX (без метотрексата).

Через месяц после окончания химиотерапии у больного появились эпизоды головокружения и ощущение постоянной слабости, дискомфорта в грудной клетке, повышение АД до 160/90 мм рт.ст. и брадикардия до 35/мин, регистрируемая на тонометре самим пациентом. При обращении к нам: на ЭКГ ритм коронарного синуса (Рисунок 66).

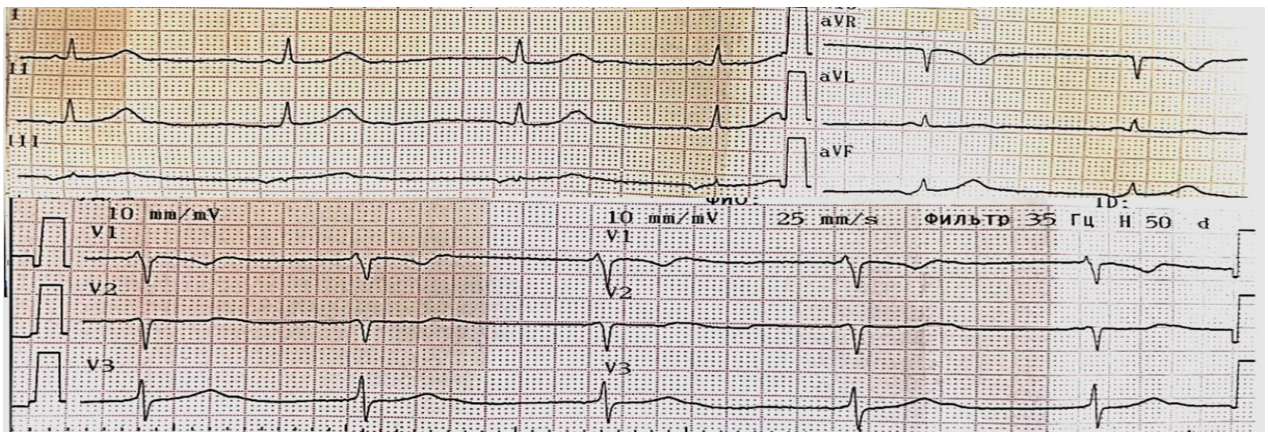


Рисунок 66 - ЭКГ больного З. при первом обращении

При ЭхоКГ была выявлена выраженная дилатация предсердий (индекс объема ЛП - $42,0 \text{ мл/м}^2$) и умеренная трехстворчатая недостаточность, не регистрируемые у пациента при ЭхоКГ до начала противоопухолевой терапии. Изометрическая диссоциация привела к укорочению интервала PQ, что определило исчезновение пика А в трансмитральном потоке и на тканевом доплере фиброзного кольца митрального клапана (Рисунок 67).

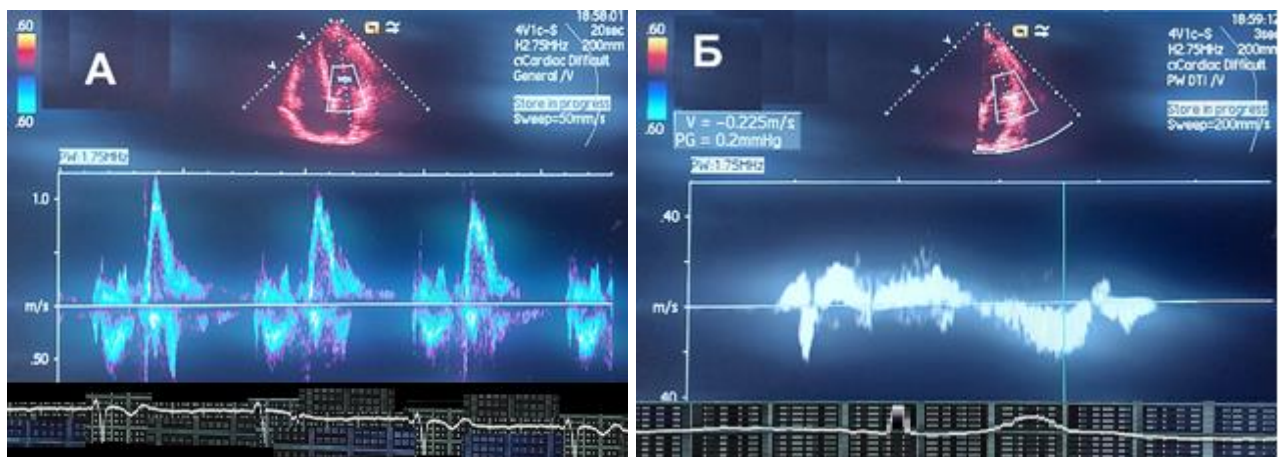


Рисунок 67 - Допплерэхокардиография пациента Б: трансмитральный импульсный доплер (А), тканевой доплер латеральной зоны фиброзного кольца митрального клапана (Б)

Выявленное снижение скорости выброса крови из левого предсердия и его дилатацию у этого пациента мы расценили как развитие кардиотоксичности после доксорубицин-содержащей химиотерапии [234].

В диагностике токсического воздействия антрациклинов на сердце, необходимо учитывать дополнительные критерии, в том числе размеры левого предсердия, которые в отсутствии снижения систолической функции левого желудочка, являются маркерами повреждения миокарда.

С учетом регистрируемой пациентом брадикардии, а также симптоматики головокружения и слабости, пациенту проведено ХМ, по результатам которого зарегистрирована пауза ритма с RR 4.32 сек в 7:38:38 (Рисунок 68).

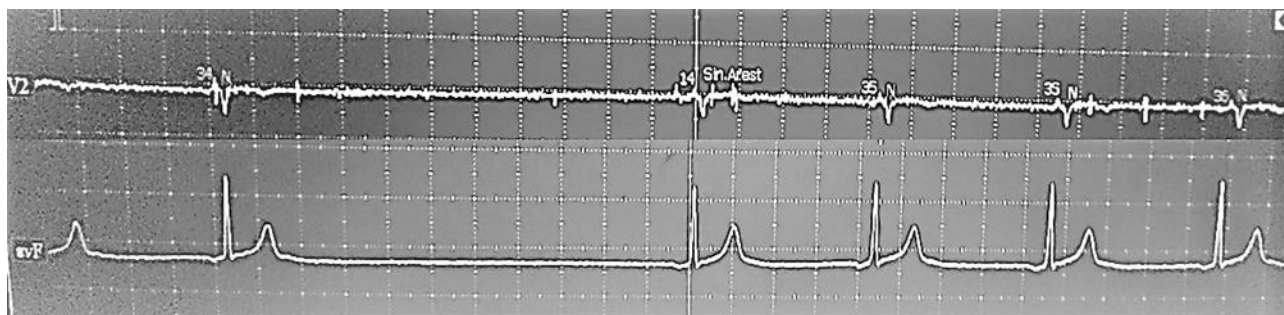


Рисунок 68 - Пауза ритма, продолжительностью 4,32 сек при 24-часовом холтеровском мониторинге ЭКГ

Одним из лечебных мероприятий в данном случае должна являться установка двухкамерного ЭКС. Пациенту имплантирован ЭКС ENDURITY CORE DR с трансвенозным проведением электродов в верхушку правого желудочка и в ушко правого предсердия (DDDR). На ЭКС установлена физиологическая последовательность деполяризации предсердий и желудочков. Пациент отметил значительное улучшение самочувствия, исчезновение головокружения, слабости и одышки. В течение последующих месяцев наблюдения сохранялась компенсация состояния пациента.

При проведении контрольной ЭхоКГ отмечено сокращение размеров левых и правых отделов сердца, а также исчезновение трикуспидальной регургитации. После установки двухкамерного ЭКС отчетливо визуализировался пик А, отражающий систолу предсердий - в трансмитральном импульсном доплере и тканевом доплере латеральной зоны фиброзного кольца митрального клапана (Рисунок 69).

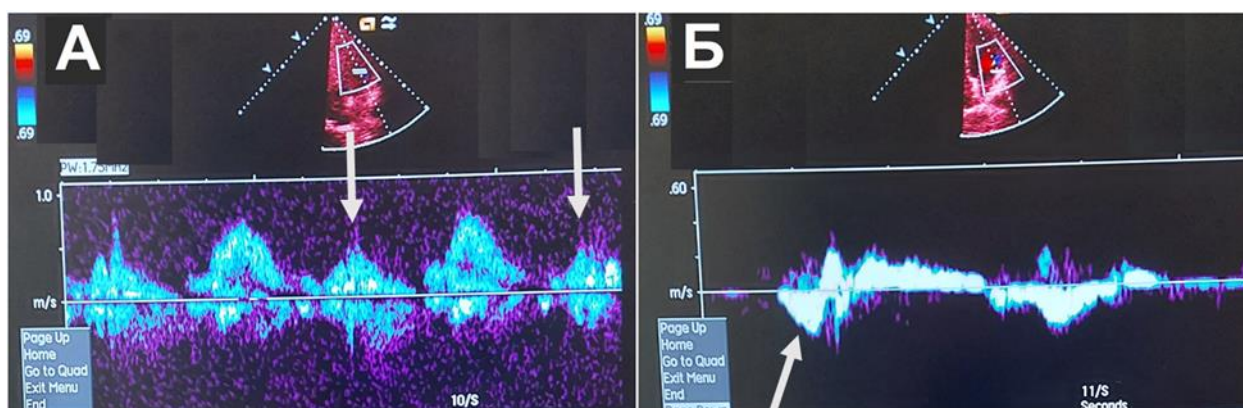


Рисунок 69 - Допплерэхокардиография пациента Б. после установки двухкамерного ЭКС: трансмитральный импульсно-волновой доплер (А), тканевой доплер латеральной зоны фиброзного кольца митрального клапана (Б). Белые стрелки указывают на появившийся пик систолы левого предсердия

Таблица 24 - Динамика показателей ЭхоКГ: перед лечением, непосредственно после противоопухолевой терапии по схеме, включавшей антрациклины и после установки ЭКС

Оцениваемые показатели	Перед химиотерапией	После химиотерапии	После установки ЭКС
ЧСС (1/мин)		45	60
КДО (мл)		137,4 мл	110,5
ФВЛж (%)	68%	66,1%	62,3
Диаметр ЛП (см)	3.3 см	5,05 см	3,81
Индекс объема ЛП (мл/м ²)		42,0 мл/м ²	15,2
КДР пр (см)	1,8 см	3,88 см	2,63
трикуспидальная регургитация (степень)	0 - нет	выраженная трикуспидальная регургитация	нет
Уменьшение диаметра НПВ на вдохе (%)	Более 50%	стенки НПВ коллабируют на 1/3	Более 50%

При оценке ЭхоКГ параметров этого пациента после окончания химиотерапии, отчетливо видна отрицательная динамика показателей, характеризующих правые и левые размеры сердца с дилатацией полостей при сохраняющейся нормальной

ФВлж. После установки ЭКС заметна выраженная положительная динамика с уменьшением размеров полостей, а также исчезновением трикуспидальной регургитации (Таблица 24).

Таким образом, антрациклиновая кардиотоксичность может проявляться не только снижением систолической функции ЛЖ, но и тяжелым поражением проводящей системы сердца, потребовавшим кардиохирургического вмешательства с установкой ЭКС.

При необходимости использовать более интенсивные режимы доксорубицин-содержащей химиотерапии риск возникновения поражения сердечно-сосудистой системы увеличивается.

При назначении одной из интенсифицированных схем химиотерапии BEACOPP-14 увеличение токсичности происходит в результате уменьшения временного интервала между циклами. Кардиотоксичность такого режима в ряде случаев может проявиться остро поражением коронарных артерий с развитием тромбоза и инфаркта миокарда. При этом возможно сочетание сосудистого поражения с развитием аКМП, не проявляющей себя какое-то время клинически.

Клинический случай 4. Больной И., 28 лет, получал лечение по поводу лимфомы Ходжкина по схеме BEACOPP-14 (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон). При завершении 8 курса химиотерапии развился инфаркт миокарда с типичными изменениями на ЭКГ и высоким уровнем тропонина I. При коронароангиографии был выявлен тромбоз ПМЖВ, с последующей установкой стента.

При ЭхоКГ: верхушечная циркулярная тромбированная постинфарктная малая аневризма левого желудочка сердца, левое предсердие 3,11 см, индекс объема левого предсердия - 14,5 мл/м², Тмжп - 0,83 см, КДРлж - 5,67 см, Тз - 0,76 см, КДОлж - 119,5 мл, ФВлж - 31,5% по Симпсону, диффузный гипокинез (Рисунок 70).

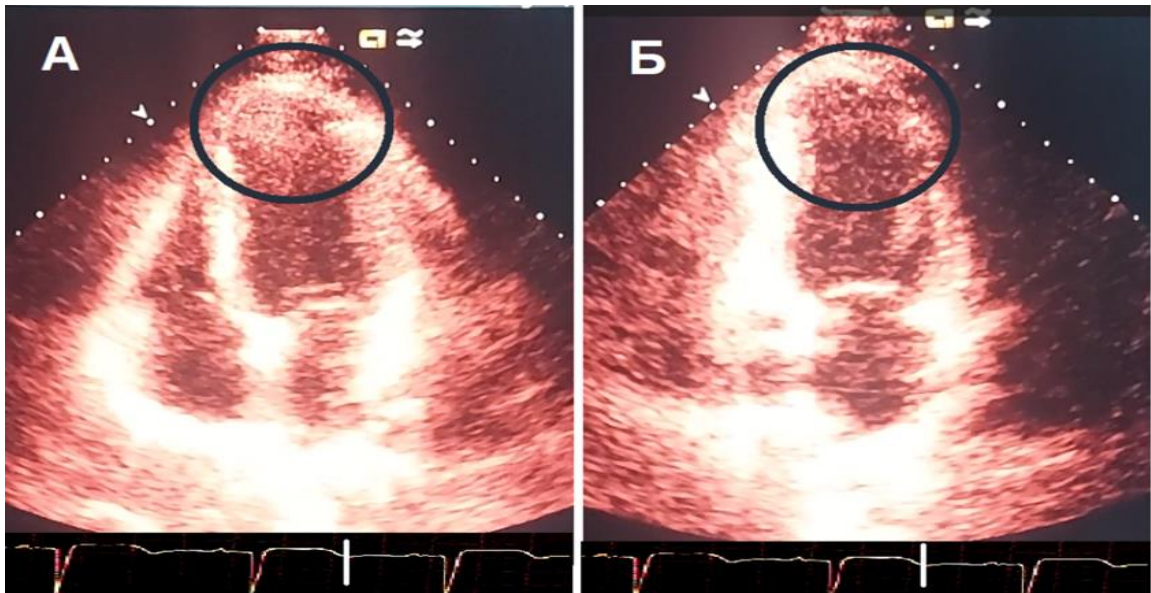


Рисунок 70 - ЭхоКГ больного И., 28 лет: апикальная четырехкамерная позиция, систола (А), апикальная двухкамерная позиция, систола (Б). Циркулярный апикальный гипо- и дискинез с тромбозом верхушки ЛЖ

Выраженное снижение систолической функции левого желудочка на фоне диффузного гипокинеза указывают на сочетанное проявление кардиотоксичности, включающее не только поражение коронарных артерий, но и развитие латентной аКМП. Во многих случаях запоздалая диагностика аКМП связана с малоизученными особенностями ремоделирования сердца у таких пациентов с отсутствием «ожидаемой» дилатации камер сердца.

Кроме того, возможен довольно длительный бессимптомный период развития аКМП или течение с малыми симптомами, которые не становятся поводом для обращения к врачу. В отсутствие скринингового регулярного обследования, аКМП может клинически дебютировать тяжелой ХСН.

На фоне оптимального лечения, несмотря на низкую ФВлж, клинических данных за ХСН у представленного пациента не было. NTproBNP оставался в пределах нормальных значений, вероятно, из-за применения в терапии валсартана/ сакубитрила [282].

Таким образом, антрациклиновая кардиотоксичность может проявляться острым коронарным событием у молодых больных, не имеющих факторов риска и кардиальной коморбидности. Нельзя не учитывать потенцирование кардиотоксичности доксорубицина другими препаратами, входящими в схему, в частности эффекты циклофосфана, увеличивающего склонность к тромбозу.

Необходимость повторного введения антрациклинов несет особые риски развития кардиотоксичности, в том числе при использовании их через много лет после первого применения. При этом во время проведения противоопухолевой терапии нередко дебютом кардиотоксичности являются клинически значимые нарушения ритма, сопровождающиеся яркой симптоматикой. Но мониторинг систолической функции левого желудочка должен быть обязательным у больных повторно получающих антрациклины, поскольку отрицательная динамика ФВлж может быть достаточно резкой при отсутствии симптоматики у больных.

Клинический случай 5. Больной А., 50 лет, получал длительное противоопухолевое лечение по поводу рецидивирующего течения лимфомы Ходжкина III A стадии. Начиная с 1993 года проводилась химиотерапия по схеме (CVPP - циклофосфамид, винбластин, прокарбазин, преднизолон, СЕР (ломустин, этопозид, преднимустин), LABO (ломустин, доксорубицин, блеомицин, винкристин), в дальнейшем - лучевая терапия на средостение, среднюю долю правого легкого, обе надключичные зоны. В этот период проведения противоопухолевой терапии у пациента не было клинически явных проявлений кардиотоксичности.

Поздний рецидив в 2017 г. с вовлечением шейно-надключичных лимфатических узлов, с вовлечением над-, подключичных, субпекторальных, подмышечных узлов слева. Назначена химиотерапия по схеме ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин). После 1 первого курса химиотерапии отметил ухудшение самочувствия, появились синкопальные состояния. При обращении в поликлинику на ЭКГ зарегистрирована тахикардия с широкими QRS-комплексами, в связи с чем установлен имплантируемый

кардиовертер-дефибриллятор. В дальнейшем на ЭКГ на фоне синусового ритма регистрировалось бифасцикулярная блокада (Рисунок 71).

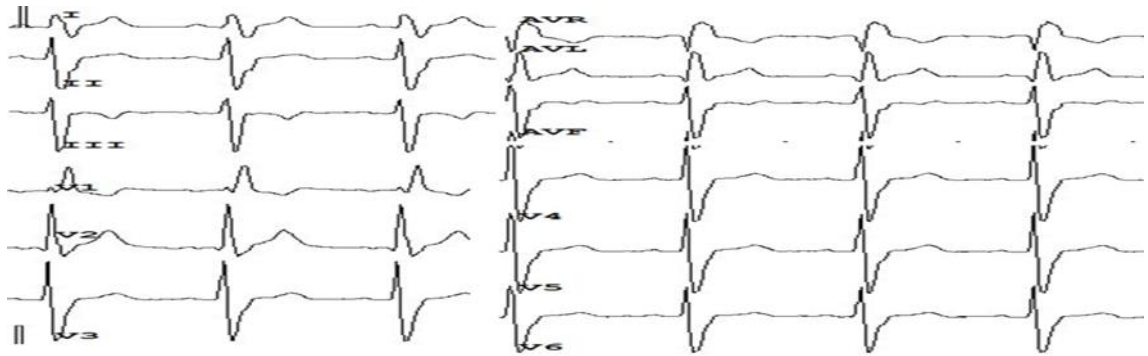


Рисунок 71 - ЭКГ больного А. от 10.04.2018

Пациент был направлен к нам на консультацию в связи с сохраняющимися нарушениями проводимости. Нами получены данные о регулярном включении кардиовертера-дефибриллятора, что указывало на периодическое возникновение тяжелых аритмий. На серии ЭКГ сохранялось сочетание полной блокады левой и правой ножки пучка Гиса.

При ЭхоКГ в момент первого обращения изменений выявлено не было, ФВлж составляла 72,2 % по Симпсону. Однако, с учетом повторного использования антрациклинов, наличия тяжелых нарушений ритма в анамнезе во время проведения химиотерапии, а также сохраняющейся бифасцикулярной блокады и периодическую работу кардиовертера-дефибриллятора, контрольная ЭхоКГ проводилась каждый месяц. Было отмечено снижение ФВлж до 64,9% и еще через 3 недели до 63,8%. Все это время пациент оставался бессимптомным с нормальными значениями NTproBNP.

Однако, через 3 месяца после первого визита при контрольном обследовании выявлено снижение ФВлж до 52,5% на фоне появившегося умеренного диффузного гипокинеза, что свидетельствовало о поражении миокарда у этого пациента. Известно, что снижение ФВлж более чем на 10% от исходного уровня является критерием кардиотоксичности, указывающим на развитие аКМП. За 3 месяца у пациента произошло достаточно резкое снижение систолической функции левого желудочка на 19,7%, в связи с чем нами начата терапия иАПФ.

Необходимо учитывать, что значимое снижение ФВлж у больных получавших антрациклины, возможно при полном отсутствии симптоматики ХСН.

На фоне кардиотропной терапии через месяц отмечалось увеличение ФВлж до 58,6%, однако через 2,5 месяца систолическая функция вновь снизилась до 50,4%, но клиники ХСН у пациента не было. Прогноз таких пациентов в большинстве случаев определяется прогрессирующим течением аКМП и развитием ХСН, несмотря на проводимую кардиотропную терапию. В ведение таких больных необходимо учитывать, что значимое и достаточно быстрое снижение ФВлж может продолжительное время не сопровождаться никакой симптоматикой.

В дальнейшем пациент несколько лет не посещал обследования, находясь в другом регионе. Через 3 года пациент обратился в связи с появившейся одышкой при повседневной нагрузке. При ЭхоКГ выявлено значительное снижение ФВлж до 38,7%, диффузный гипокинез. За время наблюдения отмечено значительное увеличение конечного систолического объема левого желудочка (Рисунок 72).

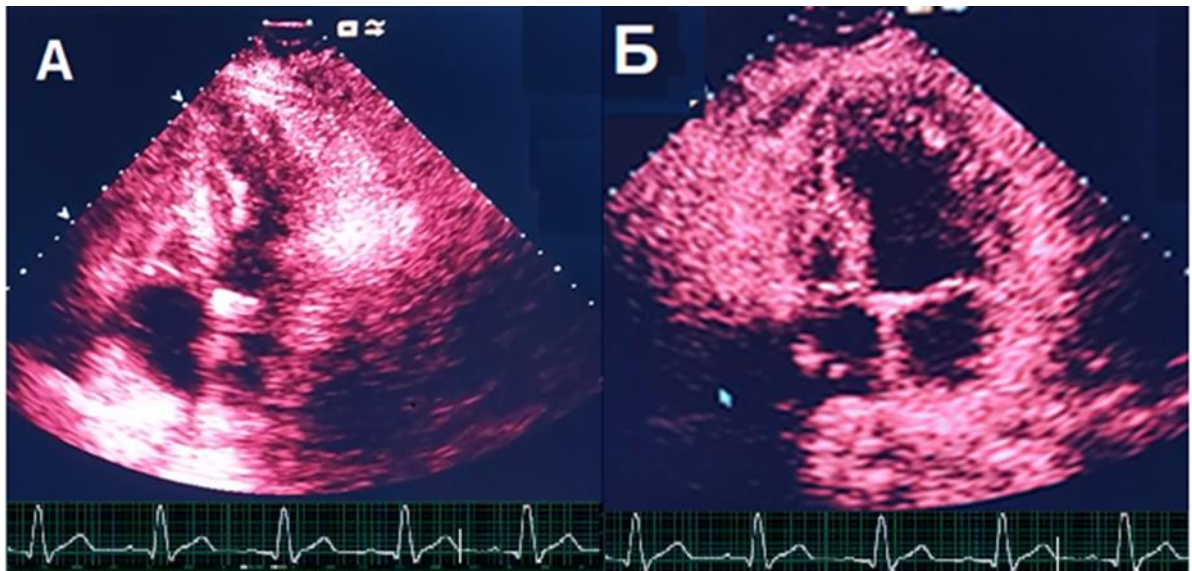


Рисунок 72 - Эхокардиографические исследования в динамике: от 2018 г. (А), от 2023 г. (Б), апикальная четырехкамерная позиция, систола в обоих случаях

При этом КДОлж оставался в пределах нормальных значений, изменившись за время наблюдения совсем незначительно с 122,5 мл до 145,1 мл. Динамика имеющихся измерений систолической функции, демонстрировала закономерное снижение ФВлж от момента первого к нам обращения (Рисунок 73).

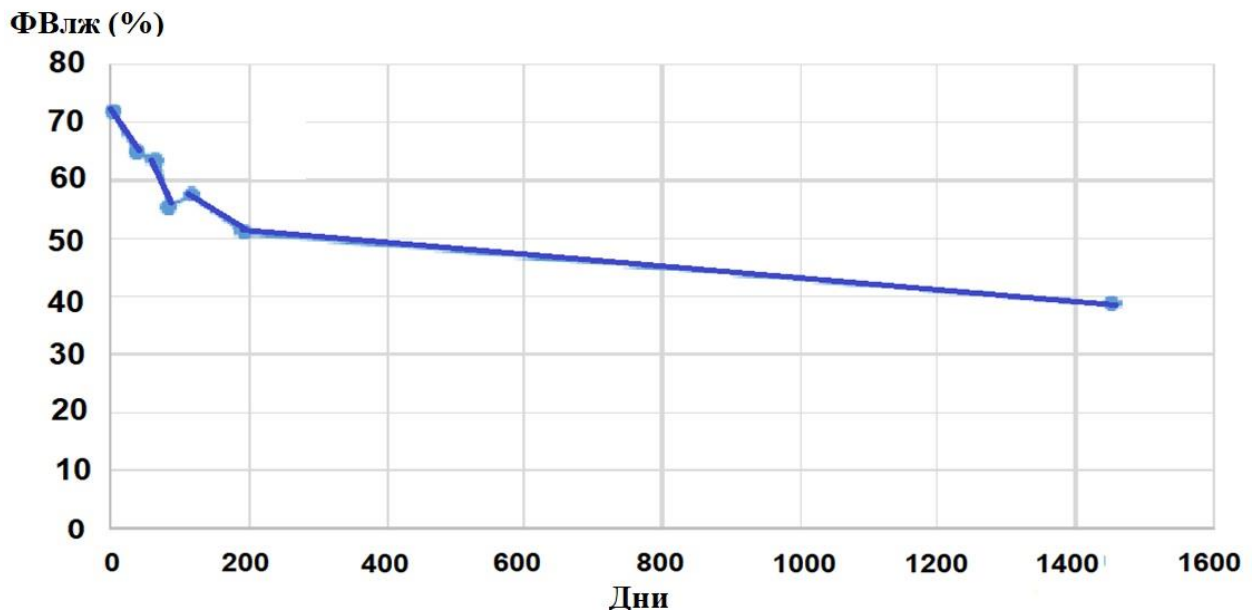


Рисунок 73 - Снижения ФВЛж больного А. с момента первого обращения

Несмотря на сохраняющуюся низкую ФВЛж, удалось достигнуть компенсации ХСН на уровне II ФК. Необходимо использовать все возможности медикаментозной кардиотропной терапии у таких больных, однако прогноз развившейся аКМП остается очень серьезным.

Таким образом, в ведении онкологических больных, необходимо учитывать, что токсическому поражению антрациклинов может подвергаться миокард, проводящая и сосудистая системы сердца. Несомненно, применение доксорубицина в составе схем химиотерапии, включающих препараты нередко также обладающих кардиотоксичностью, значительно увеличивает риск развития как острых, так и отсроченных событий. Повторное использование антрациклинов, в том числе спустя много лет после первого применения, нередко приводит к развитию сочетанного поражения сердца, включающего проводящую систему и миокард, с последующим развитием тяжелой, прогрессирующей ХСН. Учитывая первые клинические проявления кардиотоксичности, можно предположить, что развитие тяжелых аритмий является началом развития аКМП. К сожалению, у многих пациентов отмечается резистентность к проводимой стандартной терапии ХСН и прогрессирующее течение аКМП. Проблема лечения больных с развившейся тяжелой кардиотоксичностью определяет необходимость

своевременного кардиологического обследования и кардиологического сопровождения пациентов, которым планируется доксорубицин-содержащая химиотерапия.

7.3 Ремоделирование сердца у больных с антрациклиновой кардиомиопатией и низкой систолической функцией левого желудочка

Развитие ХСН у больных с аКМП характеризуется тяжелым, прогрессирующим течением и значительными сложностями в проведении лечения. Как правило, такие пациенты обращаются к кардиологу уже с выраженной симптоматикой ХСН при значительных нарушениях сердечной деятельности. Во многом это связано с тем, что своевременная диагностика аКМП затруднена из-за неизученных особенностей ремоделирования сердца у таких больных.

В доступной литературе нами не найдено исследований, посвященных изучению особенностей ремоделирования сердца у пациентов, перенесших доксорубицин-содержащую химиотерапию. В основном описываются отдельные клинические случаи развития тяжелой систолической дисфункции у больных, получавших антрациклины. До настоящего времени не изучены особенности фенотипа ремоделирования сердца у таких больных. В первую очередь трудности связаны с тем, что многие пациенты с развившейся аКМП имеют заболевания, влияющие на ремоделирование сердца, что делает невозможным включения их в такой анализ. Кроме того, тяжелое поражение миокарда со снижением ФВлж < 40% у больных после применения антрациклинов встречается нечасто и проспективное исследование является довольно сложной задачей. К сожалению, в нашей стране не ведутся регистры таких больных, которые могли бы послужить основой для исследования особенностей как ремоделирования, так и прогноза, наиболее эффективных стратегий ведения пациентов с тяжелой аКМП.

Нами обследованы и находились под наблюдением 16 больных, обратившихся с клиникой тяжелой ХСН после доксорубицин-содержащей химиотерапии. В эту

группы вошли пациенты с раком молочной железы, лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами, 11 женщин и 5 мужчин, в возрасте от 21 до 73 лет и течением ХСН от 6 до 87 месяцев (Таблица 25).

Таблица 25 - Больные с клиникой тяжелой ХСН после доксорубин-содержащей химиотерапии

Заболевание	Возр. пол	ФК	Анамнез (мес)	ФВЛж (%)	Лпр (см)	КДОЛж (мл)	КДРпр (см)	СДЛА (мм рт.ст.)
РМЖ-1987 РМЖ-1995	73 ж	III	16	38,0	4,2	177,0	2,15	45,0
НХЛ	65 ж	III	87	28,4	4,29	161,5	2,30	60,0
РМЖ	58 ж	III	12	18,0	4,7	180,0	4,0	60,0
ЛХ	40 ж	III	24	24,6	3,71	144,2	2,38	59,5
ЛХ	49 ж	III	9	32,0	5,33	184,0	3,94	34,5
РМЖ	45 ж	IV	24	22,5	2,99	134,9	1,66	40,9
РМЖ-1999 РМЖ-2005	47 ж	III	36	26,5	4,0	161,0	2,6	30,5
ЛХ	36 ж	II	6	19,9	2,71	124,4	1,83	30,0
РМЖ-2007 ЛХ - 2008	52 ж	III	12	22,9	3,94	131,4	2,49	55,0
ЛХ - 1993, 2004, 2017	54 ж	III	42	38,7	2,14	145,8	2,7	38,5
РМЖ 2-стороний	28 ж	II	12	31,5	3,25	119,5	2,21	30,0
НХЛ	35 м	IV	60	31,5	2,93	92,9	1,49	22,8
ЛХ	21 м	IV	40	35,3	3,05	107,5	1,74	-
ЛХ	54 м	III	11	37,2	3,99	125,0	1,77	51,2
ЛХ	28 м	IV	48	28,0	4,60	98,0	4,7	-
РМЖ	24	IV	30	15,3	5,04	83,3	3,39	29,7

Примечание: ЛХ – лимфома Ходжкина, НХЛ – неходжкинская лимфома, РМЖ – рак молочной железы. В столбце «Заболевание» - заболевания, по поводу которых проводилось лечение антрациклинами, там же – годы рецидивов. м- мужчины, ж-женщины. У двух больных СДЛА не измерена из-за тяжести состояния.

У части наблюдаемых пациентов развитие тяжелой аКМП определялось повторным применением антрациклинов при рецидивах РМЖ или необходимостью лечения высокими дозами антрациклинов (более 300 мг/м²). Тяжесть ХСН определялась преимущественно III - IV функциональным классом NYHA с низкой ФВлж < 40%. При этом ФВлж у 9 пациентов была не только ниже 40%, но и ниже 30% (от 15,3% до 28,4%), у остальных 7 больных – от 31,0% до 38,7% .

Следует отметить, что кардиомиопатию, возникающую вследствие применения антрациклинов, принято считать вариантом дилатационной [312]. Тем не менее, линейные и объемные показатели камер сердца обследованных нами пациентов с тяжелой аКМП, указывают на то, что дилатация в этой группе пациентов небольшая или отсутствует, при низкой ФВлж.

Для сравнительного анализа нами тщательно отобраны 20 больных с тяжелой идиопатической ДКМП (в дальнейшем - ДКМП), сопоставимые по возрасту и показателям ФВлж с группой аКМП. Из обеих групп были исключены пациенты с коморбидностью, способной оказать влияние на параметры ремоделирования - имевших АГ, перенесенный инфаркт миокарда или постинфарктную аневризму, клапанные пороки сердца, а также злоупотреблявшие алкоголем.

Нами продемонстрировано, что линейные и индексированные объемные показатели ЭхоКГ больных с аКМП высоко статистически значимо меньше, чем у больных с ДКМП, несмотря на то, что в группах одинаково низкая ФВлж (Таблица 26).

Таблица 26 - Сравнительный анализ показателей ремоделирования левых отделов и правого желудочка сердца у больных аКМП и ДКМП

	аКМП (n = 16) Медиана (квартили); ±95% ДИ	ДКМП (n = 20) Медиана (квартили); ±95% ДИ	Р
Возраст (годы)	49,0 (37,5 – 56,0); 95% ДИ: 39,4 – 55,3	48,5 (45,0 – 54,5); 95% ДИ: 46,1 – 53,4	0,81
ФВлж %	28,2 (22,7 – 33,7); 95% ДИ: 22,2 – 32,0	25,5 (24,0 – 32,5) 95% ДИ: 23,7 – 30,0	0,67
ЛП (см)	3,97 (3,08 – 4,95); 95% ДИ: 3,44 – 4,29	4,78 (4,80 – 5,30) 95% ДИ: 4,63 – 5,44)	0,0002
Индекс объема ЛП (мл/м ²)	27,8 (20,5 – 44,4); 95% ДИ: 24,3 – 43,9	60,7 (48,0 – 87,2) 95% ДИ: 55,4 – 88,5	0,00015
иКДОлж (мл/м ²)	72,9 (61,9 – 88,0); 95% ДИ: 64,2 – 84,0	98,6 (81,4 – 111,8) 95% ДИ: 89,0 – 112,1	0,0007
КДРпр (см)	2,30 (1,77 – 3,39); 95% ДИ: 2,02 – 3,19	4,20 (3,40 – 4,90) 95% ДИ: 3,40 – 4,71	0,001
Тмжп (см)	0,83 (0,72 – 1,0); 95% ДИ: 0,72 – 0,99	0,97 (0,89 – 1,17) 95% ДИ: 0,93 – 1,16	0,04
Тз (см)	0,90 (0,78 – 0,94); 95% ДИ: 0,81 – 0,96	1,06 (0,90 – 1,3) 95% ДИ: 0,97 – 1,25	0,02
СДЛА (мм рт ст)	40,9 (30,0 – 55,0); 95% ДИ: 33,1 – 55,2	45,0 (36,4 – 45,0) 95% ДИ 39,5 – 52,7	0,49

К сожалению, не удалось подобрать одинаковый половой состав в этих группах: среди больных с аКМП было 68,8% женщин и 31,2% мужчин, в то время как среди пациентов с ДКМП 20% женщин и 80% мужчин, $p = 0,003$. Это объясняется тем, что часть пациентов с аКМП получали лечение антрациклинами по поводу РМЖ в то время как ДКМП чаще возникает у мужчин [150]. Учитывая гендерное неравенство в этих группах, изучаемые показатели сравнивались нами отдельно в подгруппах мужчин и женщин (Рисунок 74).

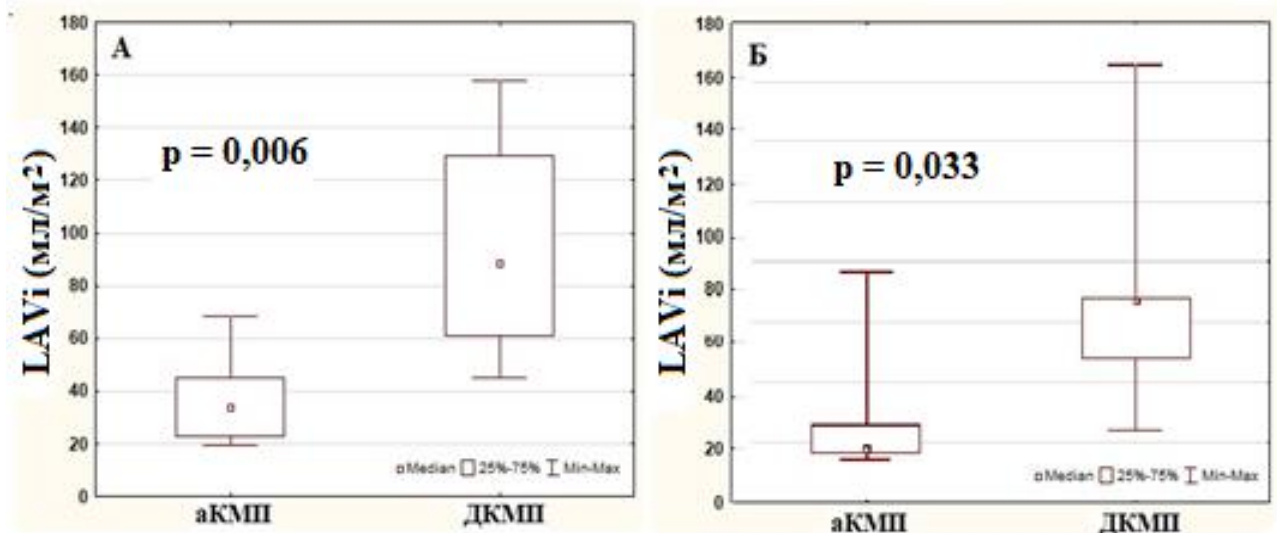


Рисунок 74 - Различия в величине индекса объема левого предсердия в группе женщин (А) и мужчин (Б) с аКМП и ДКМП

На рисунке 75 А хорошо видно, что индекс объема левого предсердия у женщин ($n = 11$) с аКМП составил $33,8$ ($22,9 - 45,0$) мл/м^2 , $\pm 95\%$ ДИ: $11,0 - 26,1$ мл/м^2 и был значимо меньше, чем этот показатель у женщин ($n = 5$) с ДКМП - $88,6$ ($60,9 - 129,4$) мл/м^2 , $\pm 95\%$ ДИ: $19,1 - 171,1$ мл/м^2 , $p = 0,006$. На рисунке 75 Б отражены различия этого показателя у мужчин: при аКМП ($n = 5$) - $17,3$ ($16,7 - 24,9$) мл/м^2 , $\pm 95\%$ ДИ: $2,71 - 62,7$] против значений при ДКМП ($n = 15$) - $67,0$ ($48,0 - 68,1$) мл/м^2 , $\pm 95\%$ ДИ: $49,7 - 81,8$ мл/м^2 , $p = 0,033$.

Также отдельно у женщин и мужчин нами проанализирована разница показателей иКДО: при аКМП у женщин ($n = 11$) иКДО составил $75,4$ ($61,4 - 90,0$) мл/м^2 , 95% ДИ: $61,0 - 90,0$ мл/м^2 , в то время как у женщин с ДКМП ($n = 5$) этот показатель был значимо больше - $111,3$ ($86,7 - 132,0$) мл/м^2 , $\pm 95\%$ ДИ: $66,0 - 152,7$ мл/м^2 , $p = 0,04$. У мужчин с аКМП ($n = 11$) иКДО составлял $68,1$ ($66,0 - 75,4$) мл/м^2 , 95% ДИ: $57,60 - 84,8$ мл/м^2 и был значимо меньше иКДО у мужчин с ДКМП ($n = 5$) - $98,6$ ($81,4 - 106,7$) мл/м^2 , $\pm 95\%$ ДИ: $85,4 - 111,4$ мл/м^2 , $p = 0,008$ (Рисунок 75).

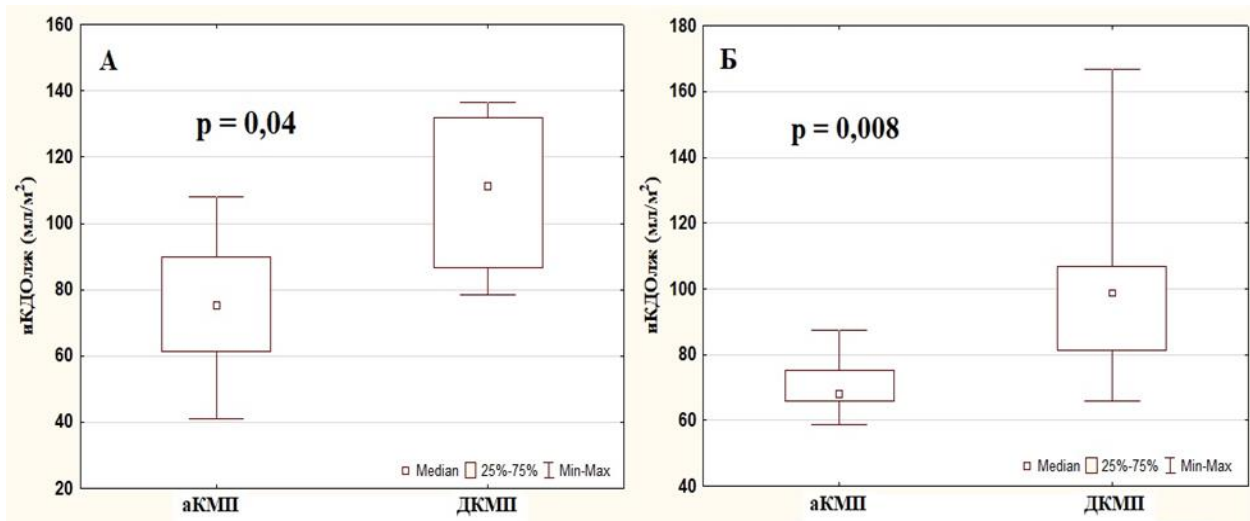


Рисунок 75 - Различия иКДО в группах женщин (А) и мужчин (Б) с аКМП и ДКМП

При оценке правых отделов также отмечались их меньшие линейные размеры у мужчин и женщин при аКМП по сравнению с ДКМП: КДРпр у женщин с аКМП ($n = 11$) составил 2,49 (1,74 – 3,34) см 95% ДИ 1,74 – 3,39 см, в то время как у женщин с ДКМП ($n = 4$) этот показатель был гораздо больше - 3,65 (3,45 – 3,75) см 95% ДИ 3,31 – 3,89 см, $p = 0,078$. У мужчин с аКМП ($n = 5$) КДРпр составлял 2,21 (1,83 – 2,44) см 95% ДИ 1,34 – 2,44 см и был значительно меньше КДРпр у мужчин с ДКМП ($n = 16$) - 4,2 (3,50 – 4,83) см 95% 3,48 – 4,69 см, $p = 0,008$ (Рисунок 76).

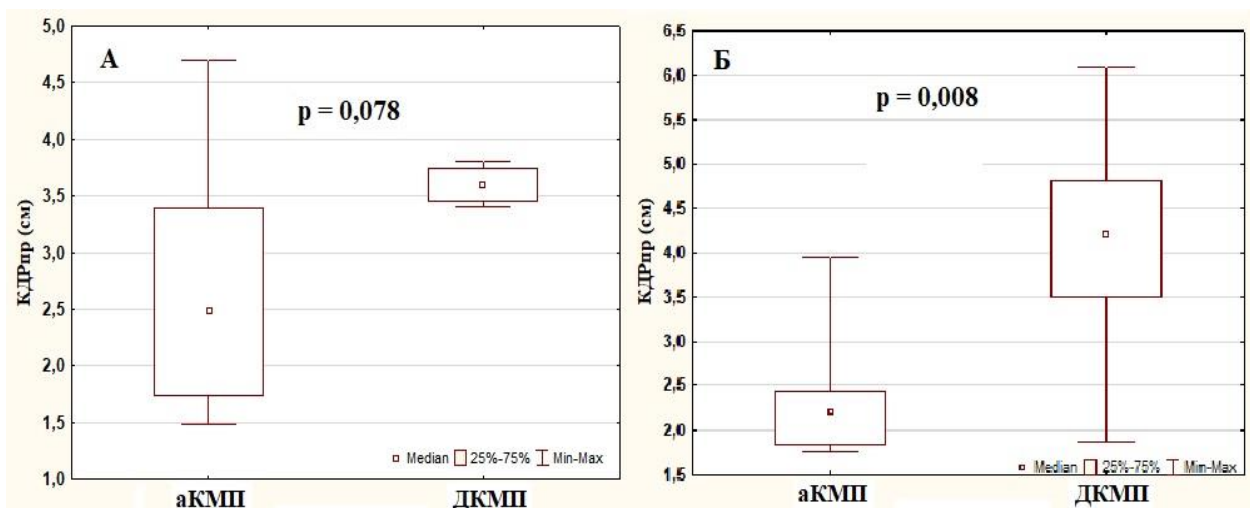


Рисунок 76 - Различия КДРпр в группах женщин (А) и мужчин (Б) с аКМП и ДКМП

Важно, что продолжительность ХСН в группах аКМП и ДКМП не отличалась, составляя 35,0 (12,0 – 60,0); 95% ДИ = 23,2 – 52,4 мес и 36,0 (24,0 – 108,0) мес 95% ДИ = 33,3 – 82,3 мес соответственно, $p = 0,25$. Таким образом, нельзя сказать, что гораздо большие объемы камер сердца у больных ДКМП были следствием более длительного анамнеза ХСН.

Таким образом, фенотип тяжелой аКМП с низкой ФВлж отличается от такового у больных ДКМП с такой же тяжелой систолической дисфункцией. Нами продемонстрировано, что тяжелая аКМП с низкой ФВлж представляет особый фенотип без увеличения правых и левых отделов сердца или с умеренной дилатацией ЛЖ.

У ряда больных с аКМП ($n = 9$) на фоне проводимого нами лечения ХСН удалось достигнуть значимого увеличения ФВлж (с 27,4 (24,6 – 30,9)% до 49,0 (46,6 – 58,0)%, $p = 0,012$ (Рисунок 77).

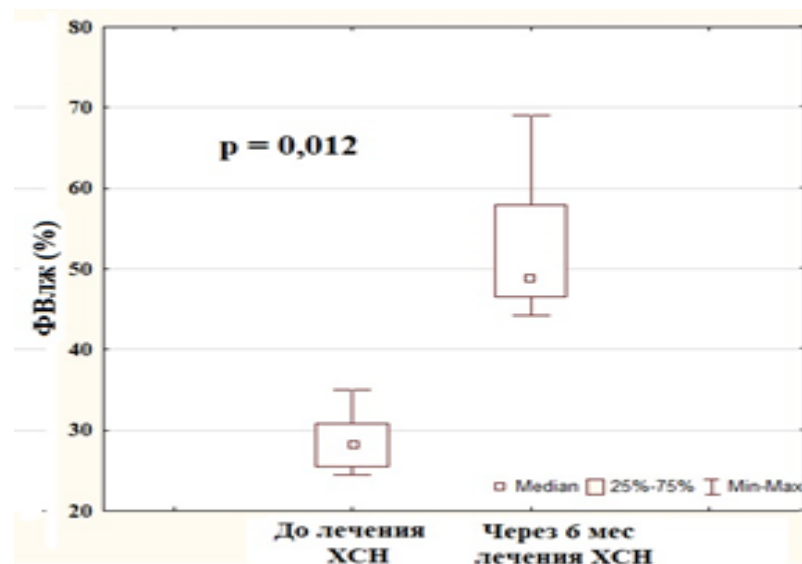


Рисунок 77 - Динамика ФВлж (А) и КДО (Б) у больных с аКМП при лечении ХСН

Необходимо отметить, что успешность проводимой терапии ХСН у таких пациентов во многом определяется наиболее ранней диагностикой аКМП и своевременным началом кардиопротективной терапии. Несомненно, большое значение имеет комплаентность пациента и его готовность к регулярному обследованию, т.к. во многих случаях сложности титрации и подбора препаратов

требуют непрерывного кардиологического наблюдения и выполнения пациентом всех рекомендаций, включая как регулярный прием назначенных препаратов, так и ежедневный контроль АД и ЧСС с обязательным ведением дневника измерений.

В доступной литературе нами не найдено работ, обобщающих клинические и гемодинамические показатели больных с тяжелой кардиомиопатией после проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии. Нами впервые проведено сравнительное исследование этих показателей у больных с аКМП и ДКМП с выделением особого фенотипа кардиомиопатии, возникающей после применения доксорубицин-содержащей химиотерапии [17].

ГЛАВА 8

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование было направлено на изучение возможностей ранней диагностики и своевременного, эффективного лечения заболеваний сердца, имеющих и возникающих у онкологических больных в период проведения противоопухолевой терапии и после ее окончания, с оценкой влияния кардиомониторинга на общую выживаемость этих пациентов.

Сформировавшееся в последние годы направление кардиоонкологии, посвященное всесторонней кардиологической поддержке онкологического пациента, объединило кардиологов, разрабатывающих и внедряющих в клиническую практику алгоритмы кардиологического обследования и ведения онкологических больных с учетом различных вариантов противоопухолевой терапии [4, 5, 6, 7, 8]. Однако, остается множество нерешенных вопросов, связанных с применением как давно известных, так и новых противоопухолевых препаратов и необходимостью активного участия кардиолога в ведении онкологических больных на всех этапах противоопухолевого лечения.

Успешность лечения онкологических больных определяется не только эффективностью применяемых препаратов, но и своевременной коррекцией возникающих нежелательных эффектов, среди которых особое место занимают кардиологические осложнения, связанные как с уже имеющимися заболеваниями сердечно-сосудистой системы, так и с кардиотоксичностью используемых средств [46, 56].

Несмотря на то, что довольно громко звучат обсуждения возникающих сердечно-сосудистых проблем у онкологических больных, доминирует направленность на раннюю диагностику кардиотоксичности, ее профилактику и возможности лечения. Однако, многие онкологические пациенты имеют сердечно-сосудистые заболевания еще до начала противоопухолевой терапии, не связанные с кардиотоксичностью, что также требует их полной компенсации.

Большой проблемой является отсутствие полноценного кардиологического обследования онкологических больных до начала противоопухолевого лечения. В основном онкологами и гематологами используется тактика «спасения пациента» при уже возникших, нередко критических изменениях сердечно-сосудистой системы.

При использовании кардиотоксических режимов ситуация усугубляется возможностью возникновения кардиальных осложнений во время противоопухолевой терапии и у тех онкологических пациентов, которые не имели никаких изменений сердечно-сосудистой системы до ее начала, и у больных с уже диагностированными заболеваниями сердца. Вопросы кардиологического сопровождения онкологического больного до настоящего времени не были решены и требовали результатов новых исследований [47, 315, 333].

Ведение больных ХЛЛ, находящихся на постоянной таргетной терапии ибрутинибом

С каждым годом проблемы кардиотоксичности используемых протоколов противоопухолевого лечения становятся все больше в связи с появлением новых лекарственных средств, в том числе таргетных. Несмотря на целевое воздействие, препараты таргетной терапии также приводят к развитию нежелательных явлений, в том числе к поражению сердца [19, 73, 87, 88, 143, 309, 335, 359].

Больные ХЛЛ, получающие долгосрочную таргетную терапию ибрутинибом, представляют особую группу среди онкологических пациентов, что связано как с течением самого онкологического заболевания, так и проводимым противоопухолевым лечением. Возможность достижения длительной ремиссии при лечении ХЛЛ особенно остро ставит вопросы необратимых кардиологических осложнений, оказывающих непосредственное влияние на качество и продолжительность жизни этих пациентов. Однако, до настоящего времени не проводится регулярное кардиологическое обследование больных ХЛЛ - ни перед началом противоопухолевой терапии, ни во время ее проведения.

Нами в течение 5-летнего периода наблюдения клинический статус 217 пациентов ХЛЛ, получавших ибрутиниб, оценивался в динамике, включая как осмотры и обследование в клинике, так и регулярный дистанционный контроль за группой больных ХЛЛ, находящихся на активном кардиомониторинге. Несмотря на то, что перед нами стояли приоритетные задачи кардиологического ведения включенных в исследование больных ХЛЛ, мы считали необходимым контролировать течение и других заболеваний.

Поскольку большинству пациентов ХЛЛ до назначения ибрутиниба проводилось противоопухолевое лечение, нами учтено влияние предшествующей терапии. Особое внимание уделялось оценке влияния режимов, включавших флударабин и антрациклины, обладающих кардиотоксичностью. Предлеченность флударабин-содержащими режимами имела у 57,4% больных ХЛЛ, значительно меньше наблюдаемых пациентов в качестве предшествовавшей противоопухолевой терапии получали антрациклины - 12,1%. Нами не выявлено значимых изменений эхокардиографических параметров у больных ХЛЛ, имевших предлеченность флударабином. У пациентов, получавших предшествующую терапию антрациклинами, ФВлж была значимо ниже по сравнению с остальными обследованными больными ХЛЛ ($p = 0,023$) и общая выживаемость этих пациентов оказалась хуже, $p = 0,015$.

Необходимо отметить, что основные опасения онкологов и гематологов сосредоточены на возникновении сердечно-сосудистых изменений во время проведения терапии ибрутинибом. При этом многие кардиальные проблемы, уже имевшиеся у больных до начала этого варианта таргетной терапии, остаются нерешенными. По нашим наблюдениям, тактика ведения пациентов сводится к поиску возможностей экстренной коррекции возникших сердечно-сосудистых осложнений. Однако, прогноз пациентов с ХЛЛ, получающих таргетную терапию ибрутинибом, во многом определяется достигнутой устойчивой компенсацией имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также ранней диагностикой и лечением возможных проявлений кардиотоксичности.

Кардиологический статус больных ХЛЛ, получающих противоопухолевое лечение ибрутинибом

Заболевания сердца имелись у 72,4% из 217 обследованных нами в динамике больных ХЛЛ, которым был назначен ибрутиниб, и были представлены АГ (65,7%), ФП (20,3%), ИБС (10,2%) и ХСН (3,8%). Таким образом, кардиальный анамнез был у большинства пациентов ХЛЛ, которым проводилась таргетная терапия ибрутинибом. Обращала на себя внимание неэффективность лечения сердечно-сосудистых заболеваний у этих больных до начала противоопухолевой терапии, в том числе отсутствие достижения целевых значений АД у всех обследованных пациентов с ХЛЛ и АГ при первом обследовании.

В кардиальном статусе у обследованных нами больных ХЛЛ, преобладала АГ, имевшаяся в качестве единственного сердечно-сосудистого заболевания у 56,1% (здесь и далее проценты указаны от всех больных ХЛЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями). Значительно меньшее количество пациентов ХЛЛ имели только ФП (8,28%) и только ИБС (0,63%), сочетание АГ и ФП (22,9%), АГ и ИБС (10,2%), ИБС и ФП (0,63%), а так же сочетание АГ с ФП и ИБС (3,8%). Сосудистые осложнения в период проведения таргетной терапии ибрутинибом с развитием тромбоза глубоких вен, осложнившегося ТЭЛА, диагностированы у 2 больных, ОНМК кардиоэмболического генеза у 2 других пациентов с ХЛЛ и ФП.

Ведение больных ХЛЛ без участия кардиолога приводит к тому, что часть сердечно-сосудистых болезней остаются не диагностированными, другие выставляемые кардиальные заболевания, напротив, не имеют никакой верификации. Нами продемонстрирована существенная разница в оценке кардиального статуса у больных ХЛЛ с участием и без участия кардиолога при сравнении результатов нашего исследования с архивными данными регистра больных ХЛЛ. В обследованной нами группе больных ХЛЛ на первом визите выявлено в 10 раз больше пациентов с ФП, в 4 раза больше больных с АГ и, напротив, в 6 раз меньше больных с ИБС. При оценке кардиального статуса без участия кардиолога было значимо больше пациентов ХЛЛ без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний, $p = 0,001$ [14]. Проблема усугубляется

прогрессирующим течением невыявленной патологии сердца, отсутствием лечения и, соответственно, декомпенсацией пациента во время проводимой противоопухолевой терапии.

В обследованной нами группе больных с ХЛЛ в период включения в исследование, даже одно сердечно-сосудистое заболевание, преимущественно АГ, оставалось некомпенсированным в течение длительного времени. На момент первого визита 22,3% больных с ХЛЛ, имевших кардиальную патологию, не получали никакого лечения. После первичного обследования она была назначена нами и в дальнейшем контролировалась в динамике.

В период нашего наблюдения значительно увеличилось число пациентов ХЛЛ и АГ, которым мы назначили комбинированное лечение – в 100% случаев против 56,4% до включения в исследование. Доля фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, ранее не применяемых у этих больных, в нашей тактике ведения достигла 92,4%. Значительно больше назначено иАПФ, БРА, которые использовались в комбинации с тиазидоподобными диуретиками у 93,2% больных с ХЛЛ и АГ.

В своей работе мы считали необходимым достижение устойчивой компенсации имеющихся и возникающих сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХЛЛ, независимо от того индуцированы они противоопухолевым лечением или нет. Нами предпринимались все меры, чтобы каждый пациент с ХЛЛ получил необходимую таргетную терапию ибрутинибом без ее прерывания и отмены.

В нашем исследовании показано, что высокий процент сердечно-сосудистых заболеваний, имеющихся у больных ХЛЛ и остающихся некомпенсированными, определяет важность постоянного активного участия кардиолога в ведении таких пациентов. Кроме того, кардиотоксические эффекты ибрутиниба подчеркивают важность специализированной оценки сердечно-сосудистой системы больного ХЛЛ перед началом этого варианта противоопухолевого лечения. Кардиологическое наблюдение больных ХЛЛ необходимо обеспечить как с учетом кардиотоксичности этого противоопухолевого режима, так и в связи с

большим числом пациентов ХЛЛ с некомпенсированными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Решение проблем ведения больных ХЛЛ с фибрилляцией предсердий, получающих ибрутиниб

Нарушения ритма, имеющиеся или возникающие у онкологических больных в период проведения противоопухолевой терапии, вызывают наибольшую настороженность у гематологов и онкологов. Нередко появление аритмий приводит к отмене выбранного противоопухолевого лечения, при уже существующих нарушениях ритма - к ограничению выбора противоопухолевой терапии.

Способность ибрутиниба провоцировать ФП, а также множество вопросов, связанных с применением антикоагулянтной терапии у больных ХЛЛ, имеющих повышенный риск кровотечений, определили необходимость кардиологического наблюдения и начало нашего исследования.

ФП была самым частым нарушением ритма, выявляемым нами у включенных в исследование больных ХЛЛ. Во время проведения таргетной терапии ибрутинибом пароксизмы ФП были впервые зарегистрированы у 20,5% наблюдаемых пациентов с ХЛЛ – у сопоставимого количества мужчин (57,5%) и женщин (42,5%).

С первых проведенных исследований, направленных на изучение эффективности таргетной терапии ибрутинибом, поднимался вопрос частоты новых случаев ФП [71, 72, 95, 99, 269, 360, 361]. Результаты различных работ были очень вариабельны, особенно с появлением данных реальной клинической практики, что диктовало необходимость дальнейшего изучения и определения тактики ведения этих больных. Появлялось все больше данных, демонстрирующих остроту и нерешенность этой проблемы. Было отмечено 10-кратное увеличение частоты возникновения ФП у больных, находящихся на терапии ибрутинибом, по сравнению с общей популяцией [308]. При этом зарегистрированная ФП в основном касалась симптомных и требующих

госпитализации больных. Исследователями подчеркивалось, что реальная частота ФП у пациентов, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, может быть значительно выше [375].

По результатам исследования, проведенного в условиях двух кардиоонкологических клиник, риск развития ФП при приеме ибрутиниба был в 15 раз выше, чем ожидалось в общей популяции и у пациентов с ХЛЛ, не получавших этот вариант таргетной терапии [67]. Рандомизированные клинические исследования, метаанализы и проведенные ретроспективные работы показали, что кумулятивная заболеваемость ФП у больных, принимающих ибрутиниб, колеблется от 10% до 16% [67, 96, 102, 166, 225, 317, 337, 348, 363, 364, 366, 381]. Однако, исследователи отмечали, что практически не было работ, направленных на выявление ФП у пациентов, находившихся на таргетной терапии ибрутинибом [48, 66, 121, 221], не использовались методы диагностики ФП, ее выявление и дальнейшая стратегия оставались на усмотрение исследователей [47, 247, 315]. Попытки ретроспективной оценки частоты новых случаев ФП в реальной клинической практике указывали на существенно большее число таких пациентов по сравнению с данными первых рандомизированных клинических исследований [335, 370].

При различной указываемой частоте возникновения ФП, в условиях разных способов выявления нарушений ритма и вариантов наблюдения пациентов, однозначным оставался тот факт, что число случаев ФП гораздо выше у пациентов, принимающих ибрутиниб, чем в общей популяции [107, 225, 232, 233, 338], что обозначает необходимость решения проблемы ведения таких больных.

Особое внимание уделялось времени возникновения новых случаев ФП на терапии ибрутинибом. Считалось важным определить период интенсивного скрининга сердечного ритма у пациентов, получающих ибрутиниб, с учетом бессимптомного течения ФП во многих случаях и длительности этого варианта противоопухолевой терапии.

В нашем исследовании 30% впервые зарегистрированных пароксизмов ФП возникли в течение первых 6 месяцев таргетной терапии ибрутинибом, однако

продолжали регистрироваться и в дальнейшем – на протяжении последующих 2 лет было выявлено еще 55% новых случаев ФП. Таким образом, за первые 2,5 года нашего наблюдения было диагностировано 85% новых случаев ФП, что указывает на достаточно протяженный период возможного возникновения этого варианта нарушений ритма у больных, получающих ибрутиниб, и необходимость специализированного кардиологического наблюдения на протяжении всего противоопухолевого лечения.

В ряде работ обозначается, что наиболее часто ФП возникает у пациентов в первые 6 месяцев после начала терапии ибрутинибом, однако отмечается и более позднее ее выявление спустя 12-18 месяцев [81, 148, 153, 207, 247]. Так же исследователи подчеркивают, что заболеваемость ФП, вероятно, сохраняется в течение всего периода лечения ибрутинибом [59, 137]. Fazal M. и соавторы указывают на отсутствие значимой корреляции между развитием ФП и продолжительностью лечения ибрутинибом [154].

Несмотря на то, что основные опасения в отношении ФП были связаны со сложностями применения антикоагулянтов из-за имеющегося повышенного риска кровотечений у больных ХЛЛ, на практике наличие ФП у больного ХЛЛ, также было для гематологов фактором, ограничивающим выбор терапии ибрутинибом, даже при отсутствии показаний к проведению антикоагулянтной терапии. Из нашего исследования не исключались пациенты, уже имеющие диагностированную неклапанную ФП, несмотря на то, что у большинства из них были показания к применению ПОАК. Напротив, мы считали необходимым обеспечить кардиологическую поддержку всем больным ХЛЛ, нуждающимся в проведении таргетной терапии ибрутинибом, несмотря на особенности этой группы онкологических пациентов. До начала лечения ибрутинибом ФП была диагностирована у 10,1% наблюдаемых нами больных ХЛЛ – в 2 раза больше у мужчин (68,2%), чем у женщин (31,8%).

Начало нашего исследования обеспечило возможность для больных ХЛЛ, получающих ибрутиниб, находиться под регулярным кардиологическим наблюдением и получать необходимое обследование и лечение. При нашем

активном участии ФП перестала быть ограничением для назначения таргетной терапии ибрутинибом, в том числе для тех пациентов ХЛЛ, которые имели показания к назначению ПОАК. На старте работы нами обозначена позиция, в соответствии с которой возникновение ФП не должно сопровождаться прерыванием противоопухолевой терапии ибрутинибом, в том числе на период пароксизмов, т.к. в настоящее время показано, что перерывы в лечении ибрутинибом оказывают негативное влияние на исходы пациентов [69, 85, 171, 232, 233].

По имеющимся данным, пациенты, у которых прием ибрутиниба был прерван в момент возникновения ФП, имели значительно худшую выживаемость без прогрессирования по сравнению с теми, у кого было снижение дозы ибрутиниба без перерыва или теми, кто продолжал принимать полную дозу этого препарата [79, 317, 337].

В наше исследование включались все больные, нуждающиеся в назначении таргетной терапии ибрутинибом, вне зависимости от имеющейся сердечно-сосудистой коморбидности, кроме случаев, требующих использования варфарина.

Предикторы ФП у обследованных больных ХЛЛ.

Определенные усилия в проводимых исследованиях были направлены на поиск предикторов развития ФП на терапии ибрутинибом, связанных с особенностями ЭКГ и параметров ЭхоКГ. Однако, роль клинических триггеров, которые можно скорректировать, мало учитывается в ведении этих больных.

В нашем исследовании у пациентов с ХЛЛ, также как в общей популяции, при ФП значимо чаще встречался узловой зоб (21,7%) по сравнению с пациентами, имеющими синусовый ритм (7,01%), $p = 0,002$. При этом узловой зоб чаще встречался у женщин (37,5%) по сравнению с мужчинами (11,1%), $p = 0,015$. Кроме того, гораздо больше больных с ХЛЛ и ФП, принимали левотироксин - 10,9%, по сравнению с пациентами ХЛЛ, имевшими синусовый ритм - 5,88%, $p = 0,006$. В связи с этими данными нам представляется важным перед назначением ибрутиниба выявлять у больных ХЛЛ заболевания щитовидной железы и

оценивать корректность применения и обоснованность дозы используемого левотироксина.

Stühlinger M. C. и соавторы также указывают, что необходимо контролировать и адекватно лечить заболевания щитовидной железы, являющиеся триггерами аритмии у больных, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом [329]. Другими исследователями подчеркивается, что гипертиреоз должен быть выявлен и скорректирован перед началом противоопухолевого лечения ибрутинибом с учетом более высокого риска возникновения ФП у этих больных [279, 337]. Поскольку ибрутиниб рекомендуется в качестве противоопухолевой терапии для больных с отягощенной коморбидностью, необходимо учитывать и компенсировать все заболевания-триггеры с целью уменьшения риска ФП [308].

Во многих работах, посвященных изучению эффектов ибрутиниба, исключались пациенты с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями и более высокой вероятностью возникновения ФП [71, 72, 83, 98, 164, 269]. Однако, в клинической практике, процент таких больных достаточно высок и для минимизации возникновения ФП необходимо достижение компенсации уже имеющихся ССЗ. Подчеркивается роль АГ, как хорошо известного фактора риска развития ФП независимо от терапии ибрутинибом [63, 138, 317, 337].

В нашем исследовании ФП возникала в 2 раза чаще у больных с ХЛЛ и АГ - у 34,3% против 17,6% у пациентов без АГ, $p = 0,01$. Среди больных с ФП, выявленной впервые во время противоопухолевой терапии ибрутинибом, 79,4% имели АГ, что сопоставимо с числом таких пациентов, уже имевших диагностированную ФП (85,7%) и значимо больше по сравнению с больными, имевшими синусовый ритм (58,5%), $p = 0,05$. Кроме того, ФП возникала в 2 раза чаще и при АГ, диагностированной во время терапии ибрутинибом, и у больных с АГ, уже имевшейся до начала противоопухолевого лечения. Таким образом, наличие АГ, вне зависимости от продолжительности течения этого сердечно-сосудистого заболевания, имеет важнейшую роль в возникновении ФП и требует эффективного лечения.

Исследователи подчеркивают, что мониторинг АД должен быть частью регулярных оцениваемых показателей у больных, получающих терапию ибрутинибом [63, 107, 198]. Однако, необходимая компенсация АГ с достижением устойчивых целевых значений АД возможна только при специализированном кардиологическом ведении этих больных. Avalon J. C. и соавторы показали, что частота новых случаев ФП была в 2,9 раза выше в группе больных с ССЗ по сравнению с пациентами без ССЗ, $p = 0,02$ [63]. Также продемонстрировано, что пациенты с неоптимальным контролем АД подвержены наибольшему риску развития ФП при приеме ибрутиниба [83, 232, 233, 366], что указывает на важность своевременного выявления и лечения АГ при проведении этого варианта противоопухолевого лечения [107].

Течение ФП у больных с ХЛЛ, сложности ритм-удерживающей терапии

В нашем исследовании у большинства наблюдаемых больных с ХЛЛ и ФП возникали неоднократные пароксизмы ФП, с выраженной клинической симптоматикой, требовавшие госпитализации, проведения медикаментозной и электрической кардиоверсии.

Нельзя не учитывать, что сложности кардиологического ведения пациентов, принимающих ибрутиниб, связаны с его широким межлекарственным взаимодействием, в том числе с препаратами, применяемыми у больных с ФП [119, 135, 140, 279].

Потенциальное множественное взаимодействие ибрутиниба с антиаритмическими препаратами накладывает значительные ограничения в медикаментозной стратегии ритм-удерживающей терапии и контроля частоты сердечного ритма [329, 338]. Из-за метаболизма через CYP3A4 не рекомендуется использовать дилтиазем, верапамил, амиодарон или дронадарон, поскольку они повышают уровень ибрутиниба и связанный с этим риск токсических осложнений [135, 136, 140, 228, 232, 233, 241, 279, 329].

Ритм-удерживающая терапия у больных с ХЛЛ и преходящими формами ФП проводилась в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с ФП [2,

34, 182, 193, 213]. У ряда пациентов ХЛЛ и ФП с очень частыми пароксизмами, возникавшими несколько раз в неделю и не уменьшавшимися при использовании соталола в максимальных дозах, свою эффективность в качестве ритм-удерживающей терапии показал этацизин, для которого не указано межлекарственное взаимодействие с ибрутинибом. В условиях существующих ограничений применения антиаритмических препаратов, многие из которых могут вмешиваться в метаболизм ибрутиниба, применение этацизина позволяло в нашем исследовании значительно улучшить качество жизни больных ХЛЛ и ФП с часто возникающими пароксизмами и обеспечить продолжение этот варианта таргетной терапии.

Несмотря на то, что в абсолютном большинстве исследований с ибрутинибом не проводилось специализированного кардиологического наблюдения больных с ФП, обозначалось предпочтение тактике контроля частоты сердечных сокращений, а не ритм-удерживающей стратегии. При этом указывается, что контроль ритма имел ограниченную эффективность, особенно у пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями, преимущественно АГ [171, 232, 233, 337].

При выборе антиаритмической терапии для больных с ФП и ХЛЛ, необходимо также учитывать, что ингибирование ибрутинибом гликопротеина Р увеличивает внутриклеточную концентрацию дигоксина [133, 140]. Лекарственное взаимодействие ибрутиниба с блокаторами бета-адренергических рецепторов не обозначено, поэтому они считаются предпочтительными препаратами первой линии для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с ХЛЛ и ФП [140, 279].

В реальной клинической практике предпринимались попытки управлять ФП с помощью уменьшения дозы ибрутиниба у таких больных. Однако, в нашем исследовании не отмечалось уменьшения частоты возникающих пароксизмов ФП, также как их полного прекращения, у нескольких пациентов ХЛЛ, которым гематологи в связи с другими токсическими эффектами ибрутиниба, снижали дозу до 280 мг и 140 мг вместо 420 мг, рекомендованных для лечения ХЛЛ.

Это наблюдение соответствует данным других исследователей о том, что пароксизмы ФП сохранялись у 61,5% пациентов, несмотря на снижение дозы этого противоопухолевого препарата, в то время как при сохранении стандартного дозового режима возникали у 61,9% больных. Таким образом, не получено данных о целесообразности снижения дозы ибрутиниба при возникновении у больных ФП [337].

Отмечается факт редкого направления больных, получающих ибрутиниб, к кардиологам по поводу возникающих нарушений ритма. При этом ФП остается наиболее частой причиной отмены этого варианта таргетной терапии [154, 162]. В то же время показана высокая скорость прогрессирования заболевания у больных, прекративших прием ибрутиниба [63, 189, 209]. Частота окончательной отмены ибрутиниба из-за ФП достигает 46% еще и в связи с тем, что до сих пор нет единства в тактике ведения больных с ФП, в стратегии профилактики у этих пациентов кардиоэмболии, несмотря на то, что многие из них получают противоопухолевое лечение ибрутинибом в академических центрах [337].

Долгосрочное применение антикоагулянтов у больных ХЛЛ и ФП в условиях особых рисков кровотечений

На момент появления ибрутиниба в клинической практике, опыт его совместного использования с антикоагулянтами был совсем небольшим. Существовала острая необходимость в результатах исследований, которые ответят на вопросы безопасности применения различных антикоагулянтов, возможности использовать рекомендованные для популяции дозы ПОАК.

Известны особые риски тромбозов и кровотечений у онкологических больных [16, 21, 37, 173]. Однако, нет маркеров для оценки этих рисков в связи с множеством особенностей, имеющих при определенных онкологических заболеваниях и проводимом противоопухолевом лечении, также оказывающими различное влияние на риск кровотечения и тромбоза.

У больных ХЛЛ отмечается повышенный риск кровотечений, связанный с течением самого онкологического заболевания, а также воздействием таргетной

терапии ибрутинибом, вызывающим тромбоцитопатию. Известно, что кровотечения у больных с ХЛЛ могут возникать на фоне тромбоцитопении, которая нередко возникает у этих больных, но также и без нее [298].

Еще одной особенностью этой группы онкологических больных явилось то, что долгосрочное применение антикоагулянтов требовалось им на фоне постоянной, ежедневной таргетной терапии ибрутинибом. В отличие от курсового противоопухолевого лечения и других показаний к антикоагулянтам с ограниченным периодом применения, максимально складывались факторы риска кровотечений. Поэтому необходимость проведения антикоагулянтной терапии больным ХЛЛ и ФП, получающим ибрутиниб, вызвала множество вопросов и обоснованных опасений [16, 21].

До настоящего времени для больных ХЛЛ и ФП также не разработаны специализированные шкалы, учитывающие особенности этих онкологических пациентов при назначении ПОАК. Нами для оценки риска кардиоэмболического инсульта и кровотечений у больных ХЛЛ и ФП использовались шкалы CHA₂DS₂-Vasc и HAS-BLED в соответствии с существующими рекомендациями [2, 34, 182, 193, 213].

Применение антикоагулянтов было показано 77,4% больных с ХЛЛ и ФП, из них 58,3% мужчин и 41,7% женщин. Стойкая тромбоцитопения менее 50 000/мкл и тромбоцитопатия ограничивала назначение ПОАК у 16,7% больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом. Долгосрочно получали ПОАК 83,3% больных ХЛЛ и ФП, имевших показания к антикоагулянтной терапии.

Все включенные в исследование пациенты с ХЛЛ и ФП имели ее неклапанную форму. Поскольку в соответствии с инструкцией к ибрутинибу не рекомендуется его совместное использование с антагонистами витамина К, применение которых связано с высоким процентом кровотечений в ЦНС в первых исследованиях [314], нами использовались различные ПОАК - ривароксабан, апиксабан, дабигатран.

Учитывая тот факт, что количество баллов по шкале CHA₂DS₂-Vasc коррелирует с риском эмболии, мы проанализировали распределение суммы

баллов этой шкалы у включенных в исследование больных ХЛЛ и ФП. Наибольшее число обследованных нами пациентов с ХЛЛ и ФП имели 2 и 3 балла по шкале CHA2DS2-Vasc, $p < 0,01$, что сопоставимо с результатами регистра GARFIELD, однако в нашем исследовании было гораздо меньше больных с 4 и 5 баллами по шкале CHA2DS2-Vasc [203]. Не было значимых различий в распределении баллов шкалы CHA2DS2-Vasc при возникновении ФП до начала или во время лечения ибрутинибом – как у мужчин, так и женщин.

В нашем исследовании кардиоэмболический инсульт развился у 2 пациентов с ХЛЛ и ФП (4,55%, 2,3% в год) принимавших ПОАК в стандартной дозе, что сопоставимо с данными исследования ROCKET AF – 2,1% в год [196, 283]. За время 5-летнего наблюдения не было случаев развития кардиоэмболии у пациентов с ХЛЛ и ФП, переведенных на сниженную дозу апиксабана 2,5 мг * 2 раза в день.

Исследователи указывают, что пациенты, получающие ибрутиниб, как правило, имеют более высокий риск ишемического инсульта из-за более старшего возраста, в котором диагностируется онкологическое заболевание и некомпенсированной коморбидности [85]. В ведении больных ХЛЛ и ФП необходимо учитывать, что повышенный риск кровотечений у этих пациентов сочетается с риском кардиоэмболических инсультов, аналогичным в популяции. Кроме того, риск кардиоэмболического инсульта у больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, усугубляется несвоевременной диагностикой ФП и соответственно отсутствием назначения антикоагулянтов больным с риском кардиоэмболии. Несмотря на то, что в проведенных исследованиях не оценивалось развитие кардиоэмболии, Thompson P. A. и соавторы подчеркивают, что именно отсутствие тромбопрофилактики явилось причиной развития инсульта у 1,8% больных ХЛЛ с недиагностированной своевременно ФП [337].

Оценка риска кровотечений у больных с ХЛЛ и ФП, получавших ПОАК совместно с таргетной терапией ибрутинибом

Повышенный риск кровотечений у больных ХЛЛ был основным фактором, вызывающим оправданные опасения при проведении антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП.

По результатам ряда работ частота геморрагий всех степеней тяжести СТСАЕ была значимо выше у пациентов, получающих ибрутиниб, по сравнению с другими вариантами лечения ХЛЛ, $p = 0,03$ [84, 136, 329]. Также известно, что кровотечения у больных ХЛЛ могут развиваться как на фоне нередко возникающей тромбоцитопении, так и без нее [298].

Нами проведена оценка влияния уровня тромбоцитов на возникновение геморрагических проявлений, исследованных в серии клинических анализов крови на протяжении 2 лет от начала приема ибрутиниба у больных с ХЛЛ и ФП, длительно получавших ПОАК. В нашем исследовании не отмечалось влияния вариабельности числа тромбоцитов ($p = 0,39$), квадратичного отклонения ($p = 0,58$), а также минимального ($p = 0,52$), максимального ($p = 0,52$) и среднего ($p = 0,90$) количества тромбоцитов на возникновение геморрагий у исследуемых больных ХЛЛ.

Особенно настораживали данные о высокой частоте больших кровотечений у больных ХЛЛ даже без применения антикоагулянтов - в 8 раз выше, чем в общей популяции того же возраста и пола [168, 196]. Кроме того, применение ибрутиниба тоже увеличивает риск кровотечений в связи с антитромбоцитарным действием препарата и развитием у больных тромбоцитопатии [106, 205, 329]. Описывались не только внемозговые, но и высокая частота кровотечений в ЦНС у пациентов, получающих ибрутиниб [381]. Кроме того, не было результатов продолжительных наблюдений за такими пациентами, имеющиеся данные были весьма ограниченными и разнородными. Сохраняющиеся опасения определялись необходимостью длительного совместного использования ПОАК и таргетной терапии ибрутинибом у больных с повышенным риском кровотечений, связанным

с течением ХЛЛ и проводимой таргетной терапией, влияющей на агрегацию тромбоцитов.

Ситуация осложняется также тем, что несмотря на особый риск кровотечений у больных ХЛЛ, до настоящего времени не существует специализированных шкал его оценки, также как и лабораторных маркеров. Оценка риска кровотечений у больных с ХЛЛ и ФП проводилась нами в соответствии с существующими рекомендациями, как и в общей популяции по шкале HAS-BLED [2, 34, 182, 193, 213].

В нашем исследовании пациенты с ХЛЛ и ФП с показаниями к назначению ПОАК, имели от 1 до 4 баллов по шкале HAS-BLED. Высокий риск кровотечений в соответствии со шкалой HAS-BLED отмечался у 58,3% больных ХЛЛ. Необходимо также отметить, что у всех обследованных нами пациентов ХЛЛ, получавших ПОАК, сумма баллов по шкале HAS-BLED дополнялась фактором, связанным с применением ибрутиниба, ставшего немодифицируемым для этой группы больных.

В проведенных исследованиях с ибрутинибом, не представлены данные об оценке риска кровотечений с применением шкалы HAS-BLED. Мы сравнили полученные нами результаты с данными работы Wojszel Z.B. и соавторов, в которой анализировался риск кровотечений у пациентов, также имевших дополнительный некорректируемый балл, определяемый возрастом старше 80 лет [373]. При этом пациентов с высоким риском кровотечений в соответствии со шкалой HAS-BLED было практически в 2 раза меньше (30,4%), чем в наблюдаемой нами группе больных ХЛЛ.

Не выявлено значимых различий в распределении баллов по шкале HAS-BLED у больных с ХЛЛ и ФП, возникшей во время терапии ибрутинибом или до ее начала, а также у мужчин и женщин, с преобладанием пациентов, имеющих высокий риск кровотечений.

Мы впервые показали, что при высоком риске кровотечений по шкале HAS-BLED количество больных с ХЛЛ и ФП, имевших клинически значимые небольшие кровотечения было в 3 раза больше, чем пациентов с малыми

геморрагическими проявлениями и без геморрагий. Изменение тактики антикоагулянтной терапии потребовалось 48,2% больным с ХЛЛ и ФП при высоком риске кровотечений по шкале HAS-BLED.

Поскольку до настоящего времени нет четких критериев оценки риска кровотечений у больных ХЛЛ с ФП, шкала HAS-BLED остается базовым инструментом и для этой категории пациентов. Однако, важные особенности больных ХЛЛ, включая склонность к геморрагиям, возникающая тромбоцитопения и тромбоцитопатия не учитываются в шкале HAS-BLED, что определяло в нашем исследовании необходимость особой настороженности в отношении кровотечений и постоянного дистанционного мониторинга за больными ХЛЛ, принимавшими ПОАК.

Геморрагические проявления у больных ХЛЛ и ФП, принимавших ПОАК

Ввиду повышенного риска кровотечений у больных ХЛЛ, получающих лечение ибрутинибом, нами тщательно оценивались все возникающие геморрагические проявления у пациентов с ХЛЛ и ФП, находящихся на антикоагулянтной терапии – их локализация, выраженность и частота возникновения. Все пациенты, принимавшие ПОАК, находись на активном кардиомониторинге.

За время наблюдения не было больших кровотечений у наблюдаемых нами больных с ХЛЛ и ФП, получавших ПОАК. Несмотря на особые риски геморрагий у больных ХЛЛ, одновременно получающих ПОАК и ибрутиниб, активный кардиомониторинг позволил нам проводить своевременную коррекцию антикоагулянтной терапии при клинически значимых небольших геморрагиях.

По результатам проведенных ранее исследований указывалось, что применение как антикоагулянтной, так и антитромбоцитарной терапии значительно увеличивает риск большого кровотечения у пациентов, получающих ибрутиниб, $p < 0,01$ [136, 259]. Однако, ряд авторов отмечали, что большие кровотечения у больных ХЛЛ были зарегистрированы в основном при использовании антиагрегантов (70%), значительно меньше при использовании антикоагулянтов

(17%) и двойной антитромботической терапии (13%) [180, 197, 198, 216]. Во многих исследованиях профилактика кардиоэмболии у больных с ФП, получающих ибрутиниб, проводилась с использованием совершенно разных вариантов антитромботической терапии, включающих использование антиагрегантов, их комбинации, сочетания с ПОАК, не разграничивая эти подходы при оценке геморрагий [96, 102, 114, 337]. Кроме того, во многих исследованиях антикоагулянты, использовались как в профилактических, так и в лечебных дозах в течение короткого периода времени 3 - 6 месяцев [136]. В связи с этим оценка представленных результатов относительно возникавших кровотечений крайне сложна и клинически малозначима, что определяло необходимость проведения новых работ.

В нашем исследовании различные геморрагические проявления возникли у 68,2% больных ХЛЛ и ФП, принимавших ПОАК – чаще клинически незначимые кожные или небольшие клинически значимые.

В связи с возникавшими геморрагиями на фоне приема ПОАК госпитализация больных ХЛЛ не потребовалась. Амбулаторное специализированное офтальмологическое лечение возникшего кровоизлияния в переднюю камеру глаза проводилось одной пациентке, после чего она продолжила прием ПОАК в сниженной дозе.

По данным ретроспективных исследований частота кровотечений всех степеней у пациентов, получающих совместно ибрутиниб и антикоагулянты составляла 60 - 75% и была сопоставимой при использовании различных ПОАК [67, 296].

Особый интерес был связан с клинически значимыми кровотечениями, в том числе небольшими, но требующими изменения тактики ведения больных. В нашем исследовании клинически значимые небольшие геморрагические проявления отмечались у 34,1% больных ХЛЛ и ФП, находящихся на долгосрочной терапии ПОАК. Количество мужчин и женщин, имевших клинически значимые небольшие геморрагии при приеме ПОАК, было сопоставимым - 53,9% и 50,0% соответственно. По сравнению с результатами

исследования ROCKET AF у обследованные нами больных ХЛЛ и ФП, клинически значимых геморрагий было больше – 34,1% против 20,9% соответственно [119].

У больных ХЛЛ и ФП, долгосрочно принимавших ПОАК, было типичным возникновение клинически значимых небольших кровотечений одной и той же локализации у каждого конкретного пациента. Наиболее часто геморрагии были представлены рецидивирующими носовыми кровотечениями, кровоизлиянием в склеру глаза и макрогематурией. Обращает на себя внимание, что желудочно-кишечные кровотечения возникали в наименьшем проценте случаев и были связаны с опухолевым процессом в ЖКТ у этих больных.

У всех пациентов ХЛЛ и ФП с возникшими клинически значимыми небольшими геморрагиями, отмечался их рецидивирующий и сочетанный между собой характер, потребовавший изменения тактики антикоагулянтной терапии.

Возникновение клинически значимых небольших кровотечений требовало кратковременной отмены ПОАК до полного прекращения кровотечения. Необходимо отметить, что снижение дозы ривароксабана с 20 мг до 15 мг в связи с клинически значимым небольшим кровотечением приводило к быстрому рецидиву у пациента ХЛЛ этого же клинического варианта геморрагического проявления. Поэтому в дальнейшем нами использовалась тактика перевода больных с клинически значимыми небольшими кровотечениями на апиксабан в сниженной дозе 2,5 мг * 2 раза в день.

При длительном применении сниженной дозы апиксабана по 2, 5 мг * 2 раза в день (в течение 3-4 лет) рецидив клинически значимого небольшого кровотечения возник у одной пациентки в виде повторившегося кровоизлияния в переднюю камеру глаза через 3 года после первого эпизода. Необходимо отметить, что кожные проявления в виде гематом оставались у 98% больных ХЛЛ и ФП, переведенных на сниженную дозу апиксабана.

В проведенных исследованиях у пациентов с ХЛЛ и ФП, получавших таргетную терапию ибрутинибом, не опубликованы данные о стратегии снижения дозы ПОАК при возникающих клинически значимых кровотечениях. Кроме того,

для оценки тяжести кровотечений у больных, получавших совместно ибрутиниб и антикоагулянты, использовалась градация нежелательных явлений СТСАЕ, которая не отражает в полной мере число пациентов с клинически значимыми, но не угрожающими жизни кровотечениями. Однако, именно такие пациенты, по нашему наблюдению, являются особой группой, требующей тщательного контроля и своевременной коррекции антикоагулянтной терапии.

Также вызывает вопросы нацеленность проведенных работ на выявление геморрагий и их регистрацию, т.к. большинство исследований были посвящены именно оценке эффективности ибрутиниба. По данным исследования PCYC-1102 и PCYC-1112, кровотечения 3 степени СТСАЕ были у 9% и 2% пациентов, получавших совместно какой-либо антикоагулянт с ибрутинибом [86, 197, 296]. Однако, в условиях реальной практики выявлено 2,5-кратное увеличение риска развития клинически значимых кровотечений у пациентов, получающих ибрутиниб и антикоагулянты по сравнению с популяцией, а также аналогичное соотношение шансов развития среди различных ПОАК [57]. По данным Raz M.A. и соавторов значимые кровотечения 3 или 4 степени СТСАЕ, зарегистрированы у 16,6% больных, несмотря на ретроспективный характер работы [296].

Кроме того, при отсутствии специализированной градации, не была регламентирована регистрация сообщений о геморрагиях в разных исследованиях [318]. Вариабельность числа случаев кровотечений у пациентов, находившихся на таргетной терапии ибрутинибом, также связана с использованием различных антитромботических препаратов и сроков их применения. Проспективные долгосрочные исследования, нацеленные на оценку тактики антикоагулянтной терапии у больных с ФП, получающих ибрутиниб, не проводились.

Изменение тактики антикоагулянтной терапии у больных с ХЛЛ и ФП

В связи с развитием клинически значимых небольших кровотечений 34,1% больных с ХЛЛ и ФП, принимавших ПОАК, потребовалось в течение первых 2 лет наблюдения перевести на апиксабан в сниженной дозе 2,5 мг * 2 р/д.

Результаты нашего исследования показали, что необходимость проведения антикоагулянтной или двойной антитромботической терапии не должна являться ограничивающим фактором для назначения или продолжения противоопухолевой терапии ибрутинибом, однако требует специализированного кардиологического наблюдения за этой группой больных. Мы считаем чрезвычайно важным постоянно мониторировать все возникающие геморрагические проявления при назначении ПОАК больным ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом. Для своевременной оценки клинической ситуации необходимо привлекать возможности дистанционного контроля и регулярно инструктировать больных на предмет незамедлительного сообщения кардиологу о возникшем геморрагическом проявлении.

Именно постоянное динамическое наблюдение за пациентами ХЛЛ и ФП, получавшими ПОАК совместно с таргетной терапией ибрутинибом, позволяло нам своевременно реагировать на все возникающие геморрагические проявления и при необходимости проводить коррекцию антикоагулянтной терапии. Вероятно, активный кардиомониторинг позволил избежать больших кровотечений и уменьшить число случаев клинически значимых небольших кровотечений при долгосрочном использовании антикоагулянтов.

Клинический опыт, полученный нами при использовании ПОАК у каждого наблюдаемого больного с ХЛЛ и ФП явился основой для ответов на важные вопросы по долгосрочному применению антикоагулянтов у больных ХЛЛ, имеющих повышенный риск геморрагических проявлений и получающих противоопухолевое лечение препаратом, провоцирующим развитие тромбоцитопатии.

Опыт ведения больных ХЛЛ, перенесших реваскуляризацию коронарных артерий

Одним из важных вопросов для больных ХЛЛ является необходимость проведения реваскуляризации коронарных артерий с последующей

анти тромботической терапией без отмены противоопухолевого лечения ибрутинибом.

На старте нашего исследования для тех клинических ситуаций, которые требовали проведения комбинированной анти тромботической терапии совместно с ибрутинибом, в существовавших руководствах по ведению больных ХЛЛ, звучал лейтмотив отмены ибрутиниба и поиска альтернативного противоопухолевого лечения в связи с большим числом клинически значимых кровотечений [197, 314]. Поэтому пациенты, которые продолжали терапию ибрутинибом совместно с назначенной комбинированной анти тромботической терапией после проведенной реваскуляризации, фактически были эксклюзивными.

У нас есть небольшой опыт длительного применения двойной анти тромботической терапии у больных ХЛЛ ($n = 6$), которые после стентирования коронарных артерий продолжали получать таргетную терапию ибрутинибом. В соответствии с существующими рекомендациями ведения больных, имеющих высокий риск кровотечений, нами вместо тройной использовалась двойная анти тромботическая терапия в комбинации ривароксабан и клопидогрел в полных дозах [350]. За все время проведения двойной анти тромботической терапии у этих больных ХЛЛ, не возникало клинически значимых кровотечений, не требовалось уменьшать дозу или прекращать использование ибрутиниба.

Таким образом, в условиях активного кардиомониторинга больных ХЛЛ, получавших анти тромботическую терапию совместно с таргетной терапией ибрутинибом, не возникло жизнеугрожающих кровотечений, не требовалось изменение дозового режима применения ибрутиниба в связи с геморрагиями. Несмотря на небольшое число больных ХЛЛ, находившихся на двойной анти тромботической терапии совместно с ибрутинбом, эти данные чрезвычайно важны для клинической практики.

Роль коротких эпизодов быстрого ритма в развитии ФП у больных с ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом.

В течение последних нескольких лет обсуждается роль эпизодов быстрого предсердного ритма (АНРЕ – atrial high-rate episodes) в развитии ФП [131, 210, 216, 324]. Следует отметить, в большинстве таких работ описывается выявление АНРЕ при анализе длительной записи с электродов имплантируемых в сердце электронных устройств [185]. Обсуждаются проблемы тактики ведения таких пациентов, поднимаются вопросы о возможной роли АНРЕ, как предикторов бессимптомной и/или симптоматической ФП, а также необходимость профилактики кардиоэмболии в соответствии с баллами шкалы CHA2DS2-Vasc при выявлении АНРЕ [177, 344].

В 2023 г. были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного исследования 2536 пациентов старше 65 лет с АНРЕ, длящимися более 6 мин, получавших эдоксабан в сравнении с плацебо. Авторами сделан вывод о том, что антикоагуляция эдоксабаном не приводила к значительному снижению частоты смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта или системной эмболии по сравнению с плацебо, но приводила к более высокой частоте смерти из-за кровотечения. Однако, АНРЕ могут быть связаны с риском дальнейшего прогрессирования до длительных эпизодов клинически значимой ФП [214].

Показано, что наличие АНРЕ связано с увеличением риска инсульта по сравнению с пациентами без АНРЕ [344]. В связи с этим выявление пациентов с АНРЕ рассматривается с позиции важности своевременного назначения антикоагулянтной терапии и, возможно, предотвращению инсульта и системной эмболии [185]. Появились работы по выявлению АНРЕ при пролонгированном холтеровском мониторингировании до 3 – 7 суток у пациентов с криптогенной ишемией и ишемическим инсультом, не имевших диагностированной ФП [131, 217].

До настоящего времени роль эпизодов быстрого предсердного ритма у пациентов, находящихся на противоопухолевой терапии, индуцирующей ФП, не изучена.

Нами показана предиктивная роль КЭБР менее 30 сек, выявляемых при суточном ХМ, в условиях индукции ФП таргетным препаратом ибрутинибом. Новые случаи ФП возникали значительно чаще у больных с КЭБР менее 30 секунд (38,2%), по сравнению с пациентами, имеющими только синусовый ритм при ХМ (16,7%), $p < 0,0001$. Продолжительность приема ибрутиниба не оказывала значимого влияния на возникновение ФП у пациентов с КЭБР, $p = 0,88$. Среди опубликованных работ нами не найдено ни одного исследования, в котором оценивалось наличие и роль КЭБР у больных, принимающих ибрутиниб, несмотря на озабоченность поиском предикторов ФП у этих пациентов.

Мы сочли важным проанализировать особенности пациентов с диагностированными КЭБР, выделив модифицируемые и немодифицируемые факторы. Больные с КЭБР были старше пациентов, имеющих синусовый ритм при ХМ на контрольных обследованиях – 65,0 (55,5 – 72,0) лет против 61,0 (56,0 – 66,5) лет соответственно, $p = 0,018$. При этом возраст больных с КЭБР не имел значимых отличий от возраста пациентов с ФП, возникшей во время проведения таргетной терапии ибрутинибом – 65,0 (56,5 – 72,0) лет и 66,0 (60,0 – 73,0) лет соответственно, $p = 0,25$.

Показательно, что пациенты с КЭБР имели особенности линейных и объемных показателей левого предсердия. При всех контрольных обследованиях линейные размеры левого предсердия, а также его индекс объема у пациентов с КЭБР приближались к таковым у больных с ФП, возникшей на терапии ибрутинибом и были больше индексированного объема ($p = 0,002$) и линейных размеров ($p = 0,005$) левого предсердия у больных с синусовым ритмом. Исследуемые показатели у пациентов с КЭБР и возникшей в дальнейшем ФП, максимально приближались к таковым у пациентов с существующей ФП.

Нами выявлена роль АГ у больных с диагностированными КЭБР, также как у пациентов с ФП. У пациентов с ХЛЛ и КЭБР отмечался более высокий процент

больных с АГ (77,8%), так же как у пациентов с ФП, возникшей в период применения ибрутиниба (79,4%) и ФП, диагностированной до начала таргетной терапии (85,7%), что значимо больше по сравнению с пациентами, имевшими синусовый ритм при ХМ (58,5%), $p = 0,05$. Кроме того, КЭБР значимо чаще выявлялись у больных ХЛЛ, получающих левотироксин, по сравнению с пациентами, у которых при ХМ регистрировался только синусовый ритм, $p = 0,036$.

Нами выявлено, что пациенты с КЭБР и возникшей в дальнейшем ФП, имели значимые отличия линейных и объемных параметров ЛП, по сравнению с больными, имеющими КЭБР без ФП. При $LAVi \geq 28,4$ мл/м² возникновение ФП отмечалось у 85,7 % больных с КЭБР, $p = 0,014$. Этот параметр можно использовать для осуществления более частого скринингового ХМ у больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом.

Нарушения проводимости у больных ХЛЛ, находившихся на таргетной терапии ибрутинибом.

Несмотря на то, что развитие ФП является доминантой среди аритмий, возникающих во время лечения ибрутинибом, у пациентов с ХЛЛ, получающих этот вариант таргетной терапии, выявляются и другие клинически значимые нарушения ритма и проводимости [15, 75, 121, 172, 315, 335, 345].

Сообщается о развитии тяжелых атриовентрикулярных блокад и пауз ритма, явившихся причиной отмены таргетной терапии ибрутинибом. Анализ базы данных VigiBase Всемирной организации здравоохранения показал повышенный относительный риск развития тяжелых нарушений проводимости у больных, находящихся на терапии ибрутинибом, по сравнению с пациентами, получавшими другие противоопухолевые препараты, сообщив об отношении шансов 3,5 при 50 случаях инцидента с зарегистрированными случаями АВ-блокады высокой степени в течение 13 месяцев после начала приема ибрутиниба [351]. По общему признанию, широта клинических подробностей в используемых базах и большинстве проведенных исследований неоптимальна, поскольку не

проводилось специализированное кардиологическое сопровождение больных [121, 315, 335, 351].

Нами во время проведения таргетной терапии ибрутинибом у 9,8% обследованных больных ХЛЛ были выявлены паузы ритма более 3 секунд, потребовавшие имплантации ЭКС. Различий в возникновении пауз ритма между мужчинами и женщинами не было. Кроме того, возраст больных с ХЛЛ и паузами ритма не имел значимых отличий от возраста пациентов ХЛЛ без пауз ритма, что может указывать на индукцию ибрутинибом этого варианта нарушений проводимости. Время выявления пауз ритма, составлявшее от 7 до 29 месяцев, с медианой 19 (15 – 24) месяцев, еще раз подчеркивает необходимость долгосрочного кардиологического мониторинга пациентов ХЛЛ, получающих ибрутиниб.

Сочетание выявленных пауз ритма у больных ХЛЛ с периодами тахикардии до 160 уд в мин, осложнявшейся развитием тахи-зависимой депрессии сегмента ST, являлось важной особенностью этих больных. Кроме того, важно учитывать, что у больных ХЛЛ возникшие паузы ритма в большинстве случаев не сопровождаются развитием явных симптомов, что указывает на важную роль специализированной кардиологической оценки всей имеющейся симптоматики и/или изменившегося самочувствия пациента с ХЛЛ для обследования с помощью суточного или при необходимости 2-3 суточного ХМ.

Проведение нами активного кардиомониторинга позволило не только выявить паузы ритма, но и своевременно организовать их кардиохирургическую коррекцию. Важнейшее значение имеет тот факт, что противоопухолевая терапия ибрутинибом этим пациентам была продолжена без уменьшения дозового режима.

Кроме того, во время проведения таргетной терапии ибрутинибом нами были выявлены атриовентрикулярные блокады 2 степени с выраженной брадикардией, потребовавшие кардиохирургического лечения. Организованная нами быстрая коррекция данного варианта нарушений проводимости позволила пациенткам с ХЛЛ продолжать необходимое им противоопухолевое лечение ибрутинибом.

Исследователи отмечают, что тяжелые нарушения проводимости являются нечастым, но потенциально фатальным нежелательным явлением, связанным с терапией ибрутинибом. Точная распространенность этих случаев остается неясной. Указывается, что имеют значение и другие факторы, в том числе пожилой возраст пациентов и наличие ИБС, что еще раз указывает на роль сердечно-сосудистой коморбидности этих больных и необходимость устойчивой компенсации имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний [351].

Таким образом, как показало наше исследование, во время таргетной терапии ибрутинибом, помимо ФП, могут возникать и другие клинически значимые нарушения ритма и проводимости – паузы ритма, атриовентрикулярные блокады II степени, требующие своевременной коррекции.

Регулярное кардиологическое наблюдение за пациентами с ХЛЛ лежит в основе ранней диагностики возникающих аритмий, их своевременной коррекции, как медикаментозной, так и кардиохирургической, что позволит продолжать таргетную терапию ибрутинибом и определит лучшую общую выживаемость этих больных.

Ведение больных с ХЛЛ и АГ, получающих противоопухолевую терапию ибрутинибом

Роль эффективного лечения АГ в выживаемости онкологических больных в настоящее время не изучена. Представленные исследования в основном были направлены на оценку распространенности и степени нежелательных эффектов в отношении АГ, возникающей во время противоопухолевого лечения [70, 71, 72, 83, 91, 96, 104]. В своей работе мы считали важным не только выявлять, но и эффективно лечить пациентов с ХЛЛ и АГ, контролируя достижение устойчивых целевых значений АД.

В настоящее время интерес к проблеме АГ у онкологических больных возрастает, определяясь в основном тем, что многие противоопухолевые препараты способны индуцировать АГ [46, 359].

Ибрутиниб, применяемый ежедневно и долгосрочно у больных ХЛЛ, также обладает кардиотоксическим эффектом с развитием АГ [107, 138, 224, 301, 337]. Однако, этому нежелательному явлению уделялось мало внимания. Считалось, что АГ не является столь значимой проблемой для этих больных, хотя данные имеющихся к настоящему времени исследований свидетельствуют об обратном [50, 309].

Более того, как показало наше исследование, проблема АГ касается не только тех пациентов, у которых она возникает во время противоопухолевого лечения. Нами продемонстрировано, что многие больные ХЛЛ имеют АГ до начала таргетной терапии ибрутинибом. Однако, ни один из этих пациентов при первом обследовании не имел целевых значений АД, несмотря на принимаемые антигипертензивные препараты. Более 20% больных с ХЛЛ и АГ не получали никакой антигипертензивной терапии.

В нашем исследовании на момент включения уже имели диагностированную АГ 51,5% обследованных пациентов с ХЛЛ, из них 57,3% мужчин и 42,7% женщин, $p = 0,0024$, что соответствует распространенности АГ в целом в нашей стране (44%), с большей встречаемостью у мужчин, $p < 0,001$ [3].

Несомненно, важны данные об АГ именно у онкологических больных, находящихся на определенном противоопухолевом лечении. По данным опубликованных работ варьирует число пациентов, у которых уже имеется или развивается АГ во время лечения ибрутинибом [107, 138, 224, 301, 337]. Это определяется разными критериями оценки самой АГ с выбором порогового уровня САД и ДАД 130/80 мм рт ст или 140/90 мм рт ст, способами и частотой контроля АД, а также особенностями самих исследований, которые в основном носят ретроспективный характер.

Несмотря на нацеленность выявления именно новых случаев АГ во время противоопухолевой терапии, исследователями подчеркивается, что от 49,5% до 63,4% больных ХЛЛ уже имеют АГ до начала лечения ибрутинибом [138, 224, 301].

Нами впервые проведено проспективное 5-летнее кардиологическое исследование больных ХЛЛ и АГ, получавших таргетную терапию ибрутинибом. Необходимо отметить, что абсолютное большинство работ по изучению проблем АГ у больных ХЛЛ, отражающих картину реальной клинической практики при использовании ибрутиниба, построены на ретроспективном анализе данных электронных медицинских карт пациентов, посещающих онкологические центры. Исследователями оценивалось АД, зафиксированное при визите к онкологу без анализа домашних измерений и показателей СМАД, проводимых в нашем исследовании.

Новые случаи АГ во время проведения таргетной терапии ибрутинибом были выявлены нами у 26% больных ХЛЛ в сроки от 1 до 6 месяцев от начала противоопухолевого лечения, медиана составила 3,5 (1,0 – 6,0) месяцев. Именно АГ, выявленной во время противоопухолевой терапии ибрутинибом, исследователями уделялось наибольшее внимание [71, 72, 83, 104]. В соответствии с опубликованными данными, частота ее развития у пациентов во время терапии ибрутинибом, составляла от 18% до 71,6% [107, 138, 224, 301].

В метаанализе, представленном D. Caldeira и соавторами продемонстрировано, что применение ибрутиниба ассоциировалось со значительным увеличением риска АГ с ОР 2,82 (95% ДИ 1,52–5,23), $p < 0,001$ [107]. Несмотря на то, что мы не ставили перед собой задачу изучения индуцированной АГ, нами проанализированы особенности пациентов с новыми случаями АГ, выявленными во время лечения ибрутинибом.

Оказалось, что больные с ХЛЛ и АГ, выявленной в период проведения таргетной терапии ибрутинибом, были значимо моложе (59,0 (55,0 – 67,0) лет) больных с АГ, имевшейся до начала лечения ибрутинибом (68,0 (61,0 – 73,0) лет), и, кроме того, моложе пациентов без АГ (64,0 (57,0 – 72,0) лет), $p = 0,008$, что позволяет думать именно о ее индукции. Выявленная в период терапии ибрутинибом АГ у мужчин возникала в 2,2 раза чаще, чем у женщин. Практически у половины пациентов ХЛЛ и АГ (46,2%) возникшей в период лечения ибрутинибом, была диагностирована 3 степень. Исследователи также

обращают внимание на высокую степень АГ, возникающей у пациентов во время проведения таргетной терапии ибрутинибом [301].

Необходимо отметить, что в большинстве проведенных работ для характеристики АГ использовались степени нежелательных явлений СТСАЕ, а не степень АГ, т.к. для онкологов и гематологов первостепенным в большинстве случаев является необходимость выявить осложнения, представляющие угрозу проведению противоопухолевой терапии. Однако, несмотря на распространенность этой классификации нежелательных явлений в онкологической практике, она не отражает все случаи АГ, степень самой АГ и, что наиболее значимо, возможность эффективно лечить АГ у таких пациентов с достижением устойчивых целевых значений АД.

Результаты опубликованных рандомизированных исследований указывают на то, что применение ибрутиниба ассоциировалось с почти трехкратным увеличением заболеваемости АГ 3 и 4 степени нежелательных явлений СТСАЕ [107, 272]. По данным анализа PCYC1102/1103, среди нежелательных явлений 3 и 4 степени СТСАЕ, чаще всего регистрировалась АГ [98]. Исследователи подчеркивали, что были сосредоточены на нежелательных явлениях 3 степени СТСАЕ и выше, представляющих для них особый интерес. Т.е. работы были направлены на оценку безопасности с выявлением тех побочных эффектов, которые могут явиться причиной прекращения таргетной терапии ибрутинибом, в то время как проблема ведения пациентов с АГ, ее влияние на прогноз, требуют другого подхода.

Несмотря на абсолютно разную направленность используемых классификаций, появляется все больше информации о том, что АГ у больных ХЛЛ, находящихся на терапии ибрутинибом, является важнейшей нерешенной к настоящему времени проблемой [50, 309].

Большинство проведенных исследований ограничены по времени, долгосрочная частота и тяжесть АГ при использовании ибрутиниба не изучены [138]. Авторы проведенных ретроспективных анализов указывают на необходимость проспективных исследований [107, 138, 224, 301, 337]. Кроме

того, необходимость длительного применения ибрутиниба определяет важность долгосрочных наблюдений за больными, получающими этот вариант таргетной терапии, что было реализовано в нашем исследовании.

Данные ретроспективных работ, отражающих реальную клиническую практику, значительно отличаются от результатов клинических исследований, однако проспективное наблюдение в рамках исследования RESONATE-2 вызывало интерес [70, 71, 91, 96]. В отличие от нашего исследования, RESONATE-2 имело ряд ограничений и не включало специализированного кардиологического ведения больных. Авторы указывают, что АГ 3 степени нежелательных явлений СТСАЕ развилась у 12% пациентов, принимавших ибрутиниб. Обращает на себя внимание, что в исследовании RESONATE-2 не уделялось внимание пациентам с уже имевшейся АГ, динамике АД у таких больных во время противоопухолевого лечения и, что особенно принципиально, оценке эффективности антигипертензивной терапии. Поэтому, несмотря на проспективный характер и продолжительность наблюдения, RESONATE-2 не способствовало решению каких-либо вопросов, связанных с АГ, оставаясь в ракурсе изучения эффективности ибрутиниба.

В представленных к настоящему времени работах не анализировались параметры гипертрофии миокарда ЛЖ у больных с ХЛЛ и АГ – ни в ретроспективных, ни в проспективных исследованиях, имевших целью оценку сердечно-сосудистых осложнений. В нашем исследовании эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ была выявлена у 72,5% пациентов с ХЛЛ и АГ и значимо чаще определялась у мужчин – 82,7%, чем у женщин – 59,0%, $p = 0,002$. У пациентов с ХЛЛ и АГ, имевших гипертрофию миокарда ЛЖ по сравнению с пациентами без нее, значимо отличались параметры ЛП – как его линейные размеры 4,01 (3,74 – 4,29) см против 3,53 (3,18 – 4,01) см, $p < 0,0001$, так и индексированный объем ЛП 25,9 (20,4 – 32,3) мл/м² против 22,3 (13,4 – 26,9) мл/м², $p = 0,001$, что, вероятно, является причиной развития ФП у этих больных.

Исходно предполагалась небольшая частота АГ, связанная с применением ибрутиниба (5–18%), однако более поздние данные демонстрируют значительное

количество пациентов с АГ. Результаты исследований, направленных на оценку реальной клинической практики подчеркивают необходимость заниматься проблемой АГ у больных, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом [50, 309]. Несмотря на то, что таких работ становится все больше, в основном они направлены на изучение вновь возникшей АГ во время терапии ибрутинибом, сроков ее возникновения, а также усугубления имевшейся АГ и необходимости усиливать антигипертензивную терапию. Ни в одном из этих исследований не оценивалась эффективность лечения АГ с возможностью достигать у таких пациентов устойчивых целевых значений АД.

Также минусом большинства опубликованных работ является их ретроспективный характер, ориентированность только на данные медицинских документов, в ряде случаев довольно ограниченные, а также краткосрочность оцениваемого периода. Многие авторы указывали на необходимость проспективных, продолжительных наблюдений в условиях реальной клинической практики, использования СМАД для характеристики имеющейся АГ, оценки эффективности проводимой антигипертензивной терапии, что осуществлялось в нашем исследовании. В течение 5-летнего периода мы проводили непрерывное наблюдение больных ХЛЛ и АГ, находившихся на таргетной терапии ибрутинибом, обеспечив их регулярное кардиологическое обследование и лечение.

Антигипертензивная терапия у больных с ХЛЛ и АГ в период противоопухолевого лечения ибрутинибом

Изучение возможности эффективного лечения АГ, с достижением устойчивых целевых значений АД у больных ХЛЛ являлось одним из важнейших в нашем исследовании, вне зависимости от времени возникновения - как у больных ХЛЛ с уже имевшейся АГ, так и возникшей во время проведения таргетной терапии ибрутинибом.

Известно, что многие пациенты с АГ не контролируют АД в домашних условиях и не поддерживают постоянный прием антигипертензивных препаратов,

что не может не сказываться на эффективности проводимой врачом антигипертензивной терапии. Как показано в исследовании BP-CARE ($n = 7860$) более 75% больных с АГ, регулярно наблюдавшихся у врача и принимающих антигипертензивную терапию, не контролировали своё АД. Среди пациентов, имеющих АГ, по данным ЭССЕ, контролировали АД только треть женщин и 14,4% мужчин, $p < 0,0005$ [3].

Мы считали необходимым проведение ежедневного контроля показателей АД и ЧСС утром и вечером с обязательным ведением дневника, учитывая возможную индукцию АГ ибрутинибом - как у тех пациентов ХЛЛ, которые ранее не имели АГ по данным домашних измерений, так и у больных с ХЛЛ, которым АГ уже диагностирована до начала противоопухолевого лечения.

Важнейшим критерием, отражающим успешность лечения АГ, является доля пациентов, достигающих целевых значений АД. По данным исследования ЭССЕ, несмотря на рост числа больных, получающих антигипертензивную терапию, более половины из них не достигают целевых значений АД, что ассоциируется с заметным увеличением риска фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Таким образом, несмотря на диагностированную АГ, назначение антигипертензивной терапии и осуществление врачебного наблюдения не приводит к эффективному лечению у большинства больных.

Наблюдаемые нами больные с ХЛЛ и АГ при первом обследовании не имели целевых значений АД, несмотря на принимаемую антигипертензивную терапию. На первом визите нашего исследования выяснилось, что в качестве антигипертензивной терапии у подавляющего числа пациентов с ХЛЛ и АГ, использовалась монотерапия, при имеющихся показаниях к использованию комбинаций препаратов.

Антигипертензивную терапию под нашим наблюдением с учетом имевшейся и выявленной во время противоопухолевой терапии ибрутинибом АГ, получали 143 пациента с ХЛЛ, с сопоставимым количеством больных старше и моложе 65 лет, $p = 0,27$. Целевых значений АД, устойчивость которых подтверждалась

данными регулярных домашних измерений, удалось достигнуть у 67,1% в общей группе пациентов с ХЛЛ и АГ.

Анализ эффективности проводимой антигипертензивной терапии в нашей стране показал, что с возрастом, при увеличении коморбидности, доля эффективно лечатся пациентов с АГ в возрасте 55 - 64 лет снижается среди мужчин до 24,5% и среди женщин до 34,4%, соответственно, $p < 0,0005$. Ранее такая закономерность была также отмечена испанскими исследователями в программе PRESCAP [3].

В нашем исследовании пол и возраст больных ХЛЛ, получающих ибрутиниб, не оказывали влияния на возможность достижения целевых показателей АД в условиях регулярного кардиологического наблюдения.

Несмотря на возрастающий интерес к проблеме АГ у больных с ХЛЛ, получающих таргетную терапию ибрутинибом, проведенные исследования не включали специализированное кардиологическое сопровождение этих пациентов. Ни в одной из представленных в настоящее время работ не анализировалась эффективность проводимой антигипертензивной терапии с оценкой достижения и устойчивости целевых значений АД. Однако, в ретроспективных анализах, отражающих картину реальной клинической практики, указывается на имеющиеся проблемы лечения АГ у больных, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом. Lee H. и соавторы подчеркивают, что пациенты с АГ не получали достаточного антигипертензивного лечения, им не проводилось увеличение доз используемых препаратов или добавление других групп антигипертензивной терапии. У пациентов с повышением САД более чем на 20 мм рт ст во время лечения ибрутинибом, только у 52,9% была изменена тактика лечения АГ [224], однако в дальнейшем достижение целевых значений АД у этих больных не оценивалось.

Выбор антигипертензивных препаратов для эффективного лечения АГ является одним из вопросов, вызывающих большой интерес, особенно с учетом возможной индукции АГ противоопухолевым препаратом. Поскольку в настоящее время механизмы индуцированной АГ не изучены настолько, чтобы

использовать специальные антигипертензивные средства, лечение таких пациентов проводится в соответствии с существующими рекомендациями для популяции [3, 26, 44, 368, 369].

Нами было показано, что среди пациентов с ХЛЛ и АГ, получавших иАПФ, значительно больше больных достигли целевых значений АД - 80,3% против 19,7% пациентов, не имевших целевых показателей АД, $p = 0,002$. Также при использовании тиазидоподобных диуретиков целевых показателей АД достигли 82,6% против 17,4% пациентов без целевых значений АД, $p = 0,007$.

В проведенных работах делались попытки оценить используемые антигипертензивные препараты, однако эффективность такого лечения не оценивалось. В работе L. E. Roeker и соавторов было показано, что в лечении АГ доминировало применение бета-адреноблокаторов (43,9%) и диуретиков (30,0%), реже использовались иАПФ (19,5%) и БРА (19,5%), а также антагонисты медленных кальциевых каналов (17,1%) [301]. Однако, остается неясным, удалось ли у этих пациентов достигнуть целевых значений АД на проводимой терапии.

В ретроспективном анализе, представленном Dickerson T. и соавторами отмечено, что у пациентов, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом, АГ сохранялась после снижения его дозы и не ослаблялась применением какого-либо конкретного класса антигипертензивных препаратов [138]. Однако, известно, что применение гипотензивных препаратов без возможности постоянного контроля показателей пациентов с ХЛЛ и АГ не приводит к эффективному лечению [3]. Большая озабоченность исследователей определялась также тем, что несмотря на проводимое усиление антигипертензивной терапии у больных ХЛЛ отмечалось увеличение показателей САД и ДАД в течение первого года приема ибрутиниба [301].

Сложности ведения больных с ХЛЛ и АГ, определяются целым рядом факторов, еще более многообразных, чем в популяции: сформированной доминантой онкологического заболевания и проводимого противоопухолевого лечения препаратом, способным индуцировать АГ, а также возрастом этих пациентов и существующей коморбидностью, компенсированность которой

остается фактически на усмотрение пациента, который самостоятельно обращается за специализированным лечением. Таким образом, очевидна необходимость постоянного участия кардиолога в ведении больных ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом.

Роль активного кардиомониторинга в лечении АГ у больных ХЛЛ

В нашем исследовании впервые предпринято два варианта кардиологического наблюдения больных с ХЛЛ, получающих противоопухолевую терапию ибрутинибом. Сравнение результатов лечения АГ проведено нами в двух группах пациентов ХЛЛ – находившихся на активном кардиомониторинге с дистанционным контролем и на стандартном наблюдении, включающем периодическое кардиологическое обследование и рекомендации по необходимому лечению [18, 20].

При оценке этих групп пациентов с ХЛЛ по имеющимся ключевым характеристикам, оказалось, что в группе АКМ было статистически значимо больше больных с АГ (86,5%) по сравнению с группой СКН (51,6%), $p < 0,0001$. До включения в исследование значимо большие цифры максимального САД отмечались у пациентов из группы АКМ (170,0 (160,0 - 190,0)) мм рт ст, по сравнению с группой СКН (150,0 (130,0 - 180,0)) мм рт ст, $p < 0,0001$. Больных с ХЛЛ и АГ, имеющих сахарный диабет 2 типа, было также больше в группе АКМ (19,1%) по сравнению с группой СКН (6,35%), $p = 0,0035$. Однако, возраст больных с ХЛЛ и АГ в группах АКМ и СКН отличий не имел, составив 66,0 (59,0 – 70,0) лет и 66,5 (59,0 – 75,0) лет соответственно, $p = 0,39$. Количество больных с ХЛЛ и АГ старше 65 лет в группах АКМ и СКН также не отличалось, $p = 0,84$. Число мужчин и женщин с ХЛЛ и АГ в исследуемых группах было сопоставимым, $p = 0,65$.

Оказалось, что эффективность антигипертензивной терапии значительно отличалась в зависимости от варианта кардиологического наблюдения. Устойчивых целевых значений АД достигли 90,9% больных ХЛЛ, находящихся на активном кардиомониторинге с дистанционным контролем и 39,4% у

пациентов стандартного кардиологического наблюдения, $p < 0,0001$. Также мы оценили результаты эффективности лечения АГ отдельно у мужчин и женщин с ХЛЛ, наблюдаемых в группах АКМ и СКН. Целевых значений АД в группе АКМ достигли значительно больше мужчин по сравнению с группой СКН - 85,7% против 37,5% соответственно, $p < 0,0001$. Аналогичная разница отмечалась у женщин - в группе АКМ по сравнению с группой СКН целевых показателей АД достигли 97,1% против 42,3% соответственно, $p < 0,0001$.

Поскольку в группе АКМ по сравнению с группой СКН значительно большее число больных ХЛЛ достигло устойчивых целевых значений АД, мы проанализировали используемые антигипертензивные препараты в этих двух группах больных. Пациенты с ХЛЛ и АГ в группе АКМ по сравнению с группой СКН, значительно больше получали иАПФ ($p < 0,0001$), тиазидоподобные диуретики ($p = 0,003$), а также фиксированные комбинации этих групп препаратов ($p = 0,002$).

Нами были проанализированы и другие факторы, способные повлиять на достижение целевых значений АД у больных в группах АКМ и СКН. Фактор возраста не оказывал влияние на возможность достижения целевых показателей АД в исследуемых группах. В группе АКМ возраст больных ХЛЛ, достигших целевых значений АД, не отличался от возраста пациентов с целевыми значениями АД из группы СКН, составив 68,0 (60,0 – 70,0) лет и 65,0 (57,0-71,0) лет соответственно, $p = 0,75$. Пациенты с АГ и сахарным диабетом также значительно чаще достигали устойчивых целевых показателей АД в группе АКМ - в 88,2% случаев, в то время как в группе СКН - в 50,0% случаев, $p = 0,051$.

Таким образом, нами впервые проведено проспективное исследование эффективности проводимой антигипертензивной терапии у больных с ХЛЛ и АГ, в зависимости от варианта кардиологического наблюдения, что ранее не проводилось ни в одной опубликованной работе. В результате было показано, что пациенты с ХЛЛ и АГ, находящиеся на стандартном кардиологическом наблюдении с периодическим посещением кардиолога, несмотря на принимаемые антигипертензивные препараты, значительно реже достигали целевых показателей

АД. Значительно больше пациентов с ХЛЛ и АГ, находящихся на активном кардиомониторинге, имели устойчивые целевые показатели АД, в том числе больные старше 65 лет и пациенты с сахарным диабетом. Значимо большее применение в группе АКМ тиазидоподобных диуретиков, иАПФ, фиксированных комбинаций этих групп препаратов также явились факторами, определяющими эффективность назначенной нами терапии. Результаты нашего исследования продемонстрировали ключевую роль активного кардиомониторинга с дистанционным контролем, обеспечивающего возможность достижения устойчивых целевых значений АД у больных ХЛЛ и АГ, находящихся на постоянной таргетной терапии ибрутинибом.

Суточное мониторирование АД у больных ХЛЛ, получающих противоопухолевую терапию ибрутинибом

К настоящему времени не представлены результаты исследований с использованием СМАД у пациентов, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом. Авторы работ, посвященных проблеме АГ у этой категории больных, указывали на важность результатов СМАД, ранее не изучавшихся и не представленных ни в одном из проведенных исследований [107, 138, 224, 301, 337].

В нашей работе СМАД проводилось всем пациентам на всех контрольных визитах и дополнительно при необходимости, что позволило получить информацию, наиболее полно отражающую эффективность проводимой антигипертензивной терапии и необходимость ее коррекции.

Учитывая возможную индукцию АГ ибрутинибом, мы провели сравнение эффективности проводимой антигипертензивной терапии в трех группах – у больных с ХЛЛ и АГ, получавших таргетную терапию ибрутинибом и двух контрольных групп пациентов с АГ, получающих лечение АГ амбулаторно в поликлиниках г. Москвы и в стационаре на базе ГКБ №24.

Более низкие показатели среднесуточного САД ($p = 0,001$) и среднесуточного ДАД ($p = 0,0003$) отмечались у больных с ХЛЛ и АГ на проводимой нами

антигипертензивной терапии, по сравнению с пациентами общей популяции, имеющими АГ и получающих гипотензивную терапию в стационаре и в поликлиниках.

Необходимо отметить, что несмотря на возможную индукцию АГ ибрутинибом у больных с ХЛЛ, не было значимых отличий количества пациентов с различными суточными профилями по сравнению с больными общей популяции, получающих амбулаторное лечение по поводу АГ. В обеих группах преобладали пациенты с суточным профилем Диппер и Нон-Диппер, значительно меньше было больных с суточным профилем Найт-Пикер и Овер-Диппер. У пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу АГ, по сравнению с 2 группами амбулаторной антигипертензивной терапии, было в 3 раза больше больных с суточным профилем Найт-Пикер и значимо меньше пациентов с суточным профилем Диппер.

Мы также посчитали необходимым проанализировать динамику показателей СМАД в указанных 3 группах с дополнительным выделением среди пациентов с ХЛЛ групп АКМ и СКН. Оказалось, что значимое снижение исследуемых показателей СМАД отмечалось именно в группе АКМ, как в дневные, так и в ночные часы. Нами показано, что у пациентов из группы АКМ отмечалось достижение целевых значений АД и по данным домашних измерений, и по результатам СМАД. Кроме того, нами впервые получены данные о суточных профилях АД, определяющих прогноз и ранее не исследованных у больных с ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом.

Несмотря на ежедневный и постоянный прием противоопухолевого препарата, способного индуцировать АГ, у больных с ХЛЛ и АГ, находящихся на контролируемой нами антигипертензивной терапии, удалось достичь значимо лучших показателей СМАД, по сравнению с амбулаторными и стационарными пациентами общей популяции. Это позволяет сделать вывод о возможности эффективно лечить АГ в условиях специализированного кардиологического наблюдения пациентов с ХЛЛ, несмотря на ее индукцию ибрутинибом.

Таким образом, нами впервые продемонстрирована возможность эффективного лечения АГ у больных, принимающих ибрутиниб, с достижением устойчивых целевых значений АД, подтвержденных в том числе результатами СМАД. Нами также впервые показаны результаты активного кардиомониторинга с дистанционным контролем больных ХЛЛ и АГ, позволившим достичь наиболее выдающихся результатов антигипертензивной терапии, в том числе по данным СМАД.

Негематологические факторы, влияющие на общую выживаемость больных ХЛЛ, получающих противоопухолевую терапию ибрутинибом

Несмотря на появление новых перспективных направлений противоопухолевой терапии и применение высокоэффективных таргетных препаратов, множество различных факторов оказывает влияние на общую выживаемость больных ХЛЛ. При понятном клиническом приоритете онкологического диагноза, состояние пациента и его прогноз во многом определяется и другими имеющимися у него заболеваниями.

К настоящему времени разработаны кардиологические алгоритмы обследования онкологических пациентов, получающих различные варианты противоопухолевой терапии, однако в основном онкологи и гематологи сосредоточены на решении уже возникших сердечно-сосудистых проблем, требующих экстренных мер, что нередко негативно сказывается на прогнозе таких больных.

Таргетная терапия ибрутинибом нацелена на увеличение продолжительности жизни пациентов с ХЛЛ. Однако, являясь противоопухолевым режимом, обладающим кардиотоксичностью, применяемым долгосрочно и для многих пациентов пожизненно, требует особого кардиологического наблюдения. Кроме того, как показало наше исследование, большинство пациентов с ХЛЛ до начала применения таргетной терапии ибрутинибом имеют некомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания.

До настоящего времени не исследовалась общая выживаемость больных ХЛЛ в зависимости от имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний и специализированного кардиологического ведения этих пациентов. Результаты нашей работы продемонстрировали важную роль активного кардиомониторинга с дистанционным контролем в увеличении общей выживаемости больных ХЛЛ, получающих противоопухолевую терапию ибрутинибом.

Однако, помимо кардиальных, нами проанализированы другие негематологические факторы, способные повлиять на общую выживаемость обследованных нами больных ХЛЛ, находящихся на постоянной таргетной терапии ибрутинибом.

Также как и в других работах [372], выживаемость мужчин в обследованной нами группе больных ХЛЛ была хуже, чем у женщин, $p = 0,005$. Влияние возраста на общую выживаемость больных ХЛЛ отмечалось только у мужчин старше 80 лет ($p = 0,015$). У женщин с ХЛЛ влияние возраста на общую выживаемость не было, $p = 0,30$.

Поскольку наше исследование было направлено на определение прогностического значения кардиомониторинга у наблюдаемой группы больных ХЛЛ, мы считали необходимым использовать валидизированные тесты, характеризующие клиническую тяжесть пациента. Для оценки состояния больных ХЛЛ нами были применены различные шкалы и опросники, как широко используемые в онкологической практике, так и направленные на оценку кардиологической симптоматики, физических возможностей и самочувствия, коморбидности и хрупкости обследованных пациентов.

Несмотря на то, что преобладающее число наблюдаемых нами больных имели одинаковый статус по шкале ECOG, соответствующий 2 баллам (78,8%), эти пациенты отличались по своей клинической тяжести. Применение различных опросников и оценочных тестов позволило нам определить группы уязвимых пациентов с учетом их разносторонней оценки. Нами показано, что чрезвычайно важно уделять внимание определению самим пациентом своих физических

возможностей и самочувствия, что позволяет, выделить прогностически серьезных больных для проведения активной коррекции их статуса.

Большинство больных ХЛЛ, вошедших в наше исследование, имели высокий индекс Чарлсон, равный или более 3 баллов, отражающий выраженную коморбидность у 93,6% обследованных нами пациентов с ХЛЛ. Известны определенные сложности для универсального использования индекса Чарлсон ввиду вариабельности его прогностических баллов, определяемой влиянием доминирующих заболеваний у разных групп пациентов. Кроме того, влияние на прогноз онкологических больных также оказывает применяемое противоопухолевое лечение. В связи с этим для каждой группы больных требуется определение баллов индекса Чарлсон, указывающих на более серьезный прогноз.

Ранее не были описаны прогностические баллы индекса Чарлсон для больных ХЛЛ, получающих таргетную терапию ибрутинибом. По результатам нашего исследования, пациенты ХЛЛ с 7 и более баллами индекса Чарлсон имели худшую общую выживаемость ($p = 0,0033$) и более высокую смертность ($p = 0,01$) по сравнению с остальными обследованными пациентами.

Физические возможности больных ХЛЛ являлись для нас важным критерием многофакторной компенсации их состояния и оценивалась на контрольных визитах в клинику с помощью теста «Быстрых шагов» (патент на изобретение № 2795535). Наше исследование показало, что у больных ХЛЛ с результатами введенного нами теста «Быстрых шагов» равными или более 3,5 сек отмечалась худшая общая выживаемость по сравнению с пациентами ХЛЛ, имевшими результаты теста «Быстрых шагов» менее 3,5 сек.

Хрупкие больные ХЛЛ имели значимо худшую общую выживаемость по сравнению с остальными пациентами ХЛЛ, что было наиболее выражено в соответствии со шкалой G8 ($p = 0,01$). Индекс хрупкости GFI в отношении прогнозирования общей выживаемости больных ХЛЛ показал меньшую чувствительность, хотя тенденции были аналогичными.

Мы также посчитали необходимым выделить из индекса хрупкости GFI показатель физических возможностей, освободив результаты в первую очередь от субъективной оценки пациентом психоэмоциональных факторов этого индекса. В результате нами было показано, что больные ХЛЛ, считающие свои физические возможности низкими (от 0 до 6 баллов индекса GFI), выживали значимо хуже по сравнению с пациентами ХЛЛ, оценивающих свои физические возможности как хорошие (от 7 до 10 баллов), $p < 0,0001$.

Таким образом, нами показана прогностическая роль хрупкости, с наибольшей чувствительностью шкалы G8, физических возможностей пациентов ХЛЛ, оцениваемых как самостоятельно пациентом в рамках индекса GFI, так и с помощью теста «Быстрых шагов». Нами также определена прогностическая граница индекса Чарлсон, имеющая вариабельность у различных групп больных, в том числе при оценке коморбидности без учета возраста, не показавшего влияния на прогноз у больных ХЛЛ, получающих таргетную терапию ибрутинибом.

Влияние кардиотропной терапии на общую выживаемость больных ХЛЛ

До настоящего времени не исследовано влияние применяемой кардиотропной терапии на общую выживаемость онкологических больных. В последние годы все большее внимание привлекает изучение возможностей первичной профилактики сердечно-сосудистых нежелательных явлений при использовании противоопухолевых режимов, обладающих кардиотоксичностью [4, 5, 6, 7, 8]. Абсолютное большинство работ направлены на изучение эффективности кардиотропной терапии для предотвращения систолической дисфункции левого желудочка при использовании противоопухолевых режимов с воздействием на кардиомиоциты.

Давыдкин И.Л. и соавторы показали, что у больных ХЛЛ, получающих химиотерапию по схеме FCR, своевременное назначение эналаприла на стадии субклинической дисфункции ЛЖ позволяет предотвратить развитие

кардиотоксичности, развивающейся при использовании флударабин - содержащих режимов [13].

Большое внимание применению иАПФ у онкологических больных уделяется в публикациях Cardinale D., посвященных кардиотоксичности, вызванной антрациклинами. Поскольку доксорубин в течение многих лет остается основой большинства высокоэффективных схем химиотерапии, кардиотоксичность, связанная с этой группой противоопухолевых препаратов, так же как возможности ее предотвращения, изучались наиболее подробно. Экспериментальные данные продемонстрировали решающую роль ренин-ангиотензиновой системы в развитии и прогрессировании кардиомиопатии, вызванной антрациклинами [109]. Эти данные позволили думать об эффективности иАПФ при использовании в рамках первичной и вторичной профилактики кардиотоксичности, связанной в первую очередь с широко применяемыми антрациклинами.

Кроме того, кардиопротективная способность эналаприла была исследована и у пациентов с различными онкологическими заболеваниями ($n = 473$), получавших высокодозную химиотерапию [110]. Было показано, что эналаприл явился эффективной терапией, позволяющей избежать дисфункции левого желудочка и последующих сердечных событий. Ни у одного пациента в группе, получавшей эналаприл, не было отмечено снижения ФВлж на 10% и ниже значения 50%. Авторы обращают внимание, что при использовании эналаприла ФВлж у пациентов оставалось на исходном уровне, частота сердечно-сосудистых событий была удивительно низкой. Таким образом, было продемонстрировано, что эналаприл может быть эффективным препаратом для полного сохранения систолической функции у пациентов, получающих высокодозную химиотерапию [110].

Исследование возможностей профилактики нежелательных кардиальных эффектов противоопухолевых препаратов имеет чрезвычайную важность, однако проблема ведения онкологических больных гораздо шире рамок кардиотоксичности. Малоизученной остается роль кардиотропной терапии в

общей выживаемости онкологических больных. В настоящее время не исследовано влияние эффективного лечения всех имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний, вне зависимости от времени их возникновения, на общую выживаемость онкологических пациентов, в том числе больных ХЛЛ.

Несмотря на то, что таргетная терапия ибрутинибом также обладает кардиотоксическими эффектами, требующих своевременного выявления и коррекции, в нашем исследовании достаточно большому числу больных ХЛЛ, требовалось лечение уже имевшихся сердечно - сосудистых заболеваний. Мы впервые оценили влияние проводимой кардиотропной терапии на общую выживаемость больных ХЛЛ. Нами получены данные о лучшей общей выживаемости пациентов с ХЛЛ, принимавших кардиотропные препараты по поводу АГ и достигших целевых значений АД по сравнению с пациентами без сердечно-сосудистых заболеваний, не имевших показаний к назначению кардиотропной терапии, $p < 0,0001$, что определенно указывало на прогностическую значимость применяемых нами лекарственных средств. В нашем исследовании было показано, что влияние на общую выживаемость больных ХЛЛ оказали используемые иАПФ ($p = 0,0005$), тиазидоподобные диуретики ($p = 0,0034$), а также фиксированные комбинации этих двух групп препаратов ($p = 0,004$), применяемые для лечения АГ.

Влияние на общую выживаемость больных ХЛЛ эффективного лечения АГ

Ранее ни в одном исследовании не оценивалось влияние эффективного лечения АГ на общую выживаемость больных ХЛЛ, находящихся на постоянной таргетной терапии ибрутинибом. В основном проводилась оценка числа пациентов ХЛЛ с вновь возникшей АГ во время терапии ибрутинибом, сроков возникновения АГ, а также необходимости усиливать антигипертензивную терапию [107, 138, 224, 301, 337].

Особенно принципиально, что представленные работы проводились без жестких конечных точек, имея цель изучить распространенность и обозначить

динамику АД, без оценки эффективности проводимой антигипертензивной терапии.

В своем исследовании мы оценили влияние результатов лечения АГ на 5-летнюю общую выживаемость больных ХЛЛ, получающих таргетную терапию ибрутинибом, способным индуцировать АГ. Важнейшим аспектом является тот факт, что продолжительность проведенного исследования позволила достигнуть жестких конечных точек и оценить влияние эффективного лечения АГ на общую выживаемость этих больных.

АГ явилась самым частым сердечно-сосудистым заболеванием у обследованных нами больных ХЛЛ, при этом у многих этих пациентов – единственным, составлявшим кардиальную коморбидность. Однако, как было описано выше, на этапе включения в исследование ни один из пациентов не имел целевых показателей АД.

Мы оценили общую выживаемость больных ХЛЛ и АГ в зависимости от достижения или недостижения целевых значений АД на фоне проводимой нами антигипертензивной терапии. По результатам нашего исследования общая выживаемость оказалась значимо лучше у больных с ХЛЛ и АГ, достигших устойчивых целевых показателей АД по сравнению с больными ХЛЛ и АГ, не имевших целевых значений АД, $p < 0,0001$.

Показательным является тот факт, что пациенты мужского пола с ХЛЛ и АГ, находившиеся в целевом диапазоне АД, выживали значимо лучше ($p < 0,0001$), несмотря на то, что общая выживаемость мужчин с ХЛЛ была хуже. У женщин с ХЛЛ и АГ, имевших целевые показатели АД, также отмечалась лучшая общая выживаемость, $p = 0,002$.

Мы также оценили влияние степени АГ на общую выживаемость больных с ХЛЛ. При сравнении общей выживаемости в трех группах больных – с 1, 2 и 3 степенью АГ отмечалась тенденция к худшей выживаемости больных с 3 степенью. Общая выживаемость больных с ХЛЛ и АГ 1 и 2 степени была сопоставима, что позволило нам объединить этих пациентов в одну группу, сравнив с выживаемостью пациентов ХЛЛ, имеющих 3 степень АГ. Оказалось,

что статистически значимо хуже была общая выживаемость больных ХЛЛ с 3 степенью АГ по сравнению с пациентами, имевшими 1 и 2 степень АГ, $p = 0,006$.

Однако, в каждой группе с соответствующей степенью АГ у больных с целевыми значениями АД, общая выживаемость была значимо лучше. Пациенты с ХЛЛ и АГ, достигшие устойчивых целевых значений АД, выживали значимо лучше и при 1 степени АГ ($p = 0,025$), и при 2 степени АГ ($p = 0,003$), и при 3 степени АГ ($p < 0,0001$).

Кроме того, мы проанализировали роль достижения целевых значений АД в прогностически сложных группах – более тяжелых больных по шкале ECOG, при значительной предлеченности, предшествующей химиотерапии с использованием флударабина и антрациклинов, обладающих кардиотоксичностью. И более тяжелые по шкале ECOG пациенты с ХЛЛ и АГ ($p < 0,001$), и более сохранные больные ($p = 0,07$) при достижении устойчивых целевых значений АД имели лучшие показатели общей выживаемости. У пациентов ХЛЛ и АГ и с небольшой, и со значительной предлеченностью общая выживаемость была значимо лучше при достижении устойчивых целевых значений АД ($p < 0,0001$ в обоих случаях). Больные ХЛЛ и АГ с предшествующей химиотерапией флударабином и антрациклинами, обладающими кардиотоксичностью, также выживали лучше при достижении устойчивых целевых значений АД, $p < 0,0001$. Таким образом, как продемонстрировали результаты нашего исследования, при достижении устойчивых целевых значений АД лучшая общей выживаемости больных ХЛЛ и АГ отмечалась во всех группах более серьезного прогноза.

Кроме того, нами проведена оценка общей выживаемости больных ХЛЛ в зависимости от наличия АГ и эффективности ее лечения. У пациентов ХЛЛ, не имеющих АГ, в сравнении с больными ХЛЛ и АГ, достигшими и не достигших целевых значений АД, она оказалась значимо лучше у больных, находившихся в устойчивом целевом диапазоне АД, $p < 0,0001$. При сравнении в двух группах больных с нормальным уровнем АД пятилетняя общая выживаемость больных с ХЛЛ и АГ, достигших устойчивых целевых значений АД на фоне получаемой антигипертензивной терапии, была значимо лучше, по сравнению с пациентами

без АГ, не имевших показаний к применению кардиотропной терапии – 62,8% и 24,5% соответственно, $p < 0,0001$. Полученные нами результаты позволяют предполагать важную роль кардиопротективных препаратов и значение эффективных доз, которые позволили не только достигнуть устойчивых целевых показателей АД, но и повлияли на общую выживаемость больных ХЛЛ.

Необходимо отметить, что в лечении пациентов ХЛЛ и АГ главенствующим фактором, повлиявшим на общую выживаемость этих больных было именно достижение устойчивого целевого АД – при использовании различных классов антигипертензивных препаратов.

Нами было показано, что пациенты с ХЛЛ и АГ, не принимавшие иАПФ, но находившиеся в целевом диапазоне АД, имели значимо меньший показатель летальности, по сравнению с больными ХЛЛ, не достигшими целевых значений АД. Смертность больных ХЛЛ и АГ, достигших целевых значений АД, была значимо меньше ($p < 0,0001$), как в группе мужчин ($p < 0,0001$), так и в группе женщин ($p < 0,0001$). Кроме того, число летальных исходов больных с ХЛЛ и АГ, имевших целевые показатели АД, было в 3 раза меньше, чем у пациентов ХЛЛ без АГ - 15% и 48,8% соответственно, что определенно было связано с принимаемой кардиотропной терапией.

По результатам пятилетнего наблюдения оказалось, что смертность была значимо меньше у больных с ХЛЛ и АГ, принимавших иАПФ, в том числе по сравнению с пациентами без АГ, $p = 0,0002$. Нами не выявлено влияния на показатель смертности других групп применяемых кардиопротективных препаратов – бета-адреноблокаторов, антагонистов рецепторов ангиотензина II, блокаторов медленных кальциевых каналов.

Таким образом, важнейшим результатом нашей работы явилось продемонстрированное влияние эффективного лечения АД на общую выживаемость больных ХЛЛ, ранее никогда не исследованное. Было показано, что достижение целевых показателей АД способно улучшить общую выживаемость пациентов с ХЛЛ, находящихся на противоопухолевой терапии ибрутинибом во всех прогностических группах.

Влияние активного кардиомониторинга на общую выживаемость больных ХЛЛ, получающих ибрутиниб

До настоящего времени вопросы необходимости активного участия кардиолога в ведении онкологических больных остаются нерешенными. Особенно остро эта проблема проявляется у пациентов, находящихся на долгосрочной, в перспективе - пожизненной противоопухолевой терапии, обладающей кардиотоксичностью. Несмотря на успешно проводимую таргетную терапию ибрутинибом, роль сердечно-сосудистых заболеваний и возникающих кардиальных нежелательных явлений для многих пациентов с ХЛЛ становится определяющей в вопросе продолжительности жизни.

Постоянный кардиологический контроль за больными ХЛЛ, находящимися на противоопухолевой терапии ибрутинибом, до нашего исследования не осуществлялся. По окончании 5-летнего периода наблюдения нами проведена оценка влияния двух вариантов кардиомониторинга - в группах АКМ и СКН на общую выживаемость больных ХЛЛ, получавших ибрутиниб.

Как показало наше исследование, большое значение имеет не только сам факт наблюдения кардиологом больного с ХЛЛ, но и формат активного кардиомониторинга, позволяющий достигнуть важных результатов в ранней диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, как уже имеющих у пациента с ХЛЛ, так и возникающих во время проведения противоопухолевой терапии ибрутинибом.

О важности активного кардиомониторинга свидетельствуют показатели средней продолжительности жизни пациентов ХЛЛ, умерших от всех причин, составившей 36,1 мес в группе АКМ против 17,5 мес в группе СКН, $p < 0,0001$ [18, 20].

Общая выживаемость больных ХЛЛ в группе АКМ за период наблюдения от первого визита была значимо лучше по сравнению с пациентами группы СКН ($p < 0,0001$), в том числе при исключении больных ХЛЛ, наблюдавшихся менее 6 месяцев ($p < 0,0001$), а также менее 12 месяцев ($p < 0,0001$).

Несмотря на то, что в общей группе больных общая выживаемость мужчин была хуже ($p = 0,005$), но в группе АКМ и у мужчин ($p < 0,0001$), и у женщин ($p = 0,0002$), общая 5-летняя выживаемость была значимо лучше, в том числе у пациентов 70 лет и старше ($p = 0,0004$). Пятилетняя смертность в группе АКМ у пациентов 70 лет и старше также была также значимо меньше, $p = 0,0025$. Кроме того, при ФВлж менее 50% в группе АКМ общая выживаемость также была значимо лучше по сравнению с группой СКН, $p = 0,009$.

Активный кардиомониторинг оказал влияние на общую выживаемость больных ХЛЛ, которые имели серьезный прогноз, определяемый хрупкостью, статусом по шкале ECOG, низкими физическими возможностями, значительной предлеченностью, в том числе с использованием кардиотоксических режимов. Общая выживаемость была значимо лучше в группе АКМ, как у более тяжелых больных по шкале ECOG ($p < 0,0001$), так и у более сохранных пациентов ($p = 0,007$). Хрупкие пациенты с ХЛЛ в соответствии со шкалой G8 также имели значимо лучшую выживаемость в группе АКМ, $p < 0,0001$.

Нами была показана прогностическая роль теста «Быстрых шагов» у обследованных пациентов ХЛЛ с худшей выживаемостью больных, имеющих результаты более 3,5 сек. Однако, в группе АКМ 5-летняя общая выживаемость у больных ХЛЛ с результатами теста быстрых шагов более 3,5 сек была значимо лучше по сравнению с группой СКН, $p < 0,0001$.

Низкие физические возможности в рамках индекса GFI были также ассоциированы с худшей общей выживаемостью больных ХЛЛ, но в группе АКМ у этих пациентов общая выживаемость была значимо лучше по сравнению с группой СКН, $p < 0,0001$.

Кроме того, и при значительной ($p = 0,00015$), и при небольшой ($p = 0,0001$) предлеченности, общая выживаемость больных ХЛЛ в группе АКМ по сравнению с группой СКН была статистически значимо лучше. У пациентов ХЛЛ с предлеченностью кардиотоксическими режимами, включающими флударабин и доксорубин, общая выживаемость была также значимо лучше именно в группе АКМ по сравнению с группой СКН, $p < 0,0001$.

Таким образом, в результате нашего исследования продемонстрировано, что 5-летняя общая выживаемость пациентов ХЛЛ, получавших постоянную таргетную терапию ибрутинибом и находившихся на активном кардиомониторинге, была статистически значимо лучше во всех прогностических группах больных.

В период наблюдения нами было отмечено, что у многих больных ХЛЛ, получающих таргетную терапию ибрутинибом, возникает стертая кардиологическая симптоматика или ощущение некомфортного самочувствия, которое являлось следствием сердечно-сосудистых изменений - нарушений ритма и проводимости, значимой ишемии миокарда, тромбоза глубоких вен.

Активный кардиомониторинг позволил нам во время проведения противоопухолевой терапии ибрутинибом выявить значимо больше больных ХЛЛ, потребовавших кардиохирургического вмешательства, включавшего стентирование коронарных артерий и установку ЭКС, $p = 0,0004$. Этому способствовал постоянный дистанционный контроль и раннее выявление возникающей симптоматики, возможность проведения дополнительного обследования у малосимптомных больных. Чрезвычайно важно, что больные ХЛЛ были направлены нами на реваскуляризацию коронарных артерий на этапе до развития коронарных событий.

У пациентов, находившихся на активном кардиомониторинге, с помощью ХМ были выявлены паузы ритма более 3 секунд ($n = 6$), атриовентрикулярная блокада высокой степени ($n = 2$). Для этих пациентов нами организовано проведение установки ЭКС без прерывания таргетной терапии ибрутинибом.

Общая выживаемость больных ХЛЛ с выявленными паузами ритма и установленным по этому поводу ЭКС, значимо лучше по сравнению с пациентами ХЛЛ, имевшими при ХМ паузы ритма от 2,5 до 3 мсек без установки ЭКС, $p = 0,022$. Летальность пациентов ХЛЛ с паузами ритма от 2,5 до 3 мсек без установки ЭКС была также значимо выше, в сравнении с больными ХЛЛ, которым была произведена установка ЭКС по поводу пауз ритма более 3 мсек, $p = 0,058$. Эти данные, вероятно, указывают на прогрессирующий характер

нарушений проводимости, возможно, внезапный у таких больных - с учетом способности ибрутиниба индуцировать нарушения проводимости.

Активный кардиомониторинг с регулярной оценкой возникающей симптоматики позволил выявить двух больных ХЛЛ с малосимптомной ТЭЛА и успешно провести антитромботическую терапию, не останавливая противоопухолевое лечение ибрутинибом.

Особого контроля требовали пациенты с ХЛЛ и ФП, которым получали антикоагулянтную терапию. Нами проводился тщательный и регулярный инструктаж пациентов о чрезвычайной важности постоянного и непрерывного приема ПОАК. Необходимость проведения антикоагулянтной терапии у больных с ХЛЛ и ФП была значимо больше в группе АКМ (39,8%), по сравнению с группой СКН (6,5%), $p < 0,0001$. При нашем активном участии больные ХЛЛ и ФП обеспечивались получением ПОАК в городских поликлиниках, что также определяло непрерывность приема этой дорогостоящей группы препаратов. Нами организовывалась и контролировалась необходимость изменения дозы или замены ПОАК у больных ХЛЛ с клинически значимыми небольшими гемorragиями, в то же время активно ограничивалась необоснованная замена одного антикоагулянта на другой у части больных. Эти мероприятия позволили проводить таргетную терапию ибрутинибом в условиях повышенного риска геморрагических проявлений у больных ХЛЛ, высокой вариабельности уровня тромбоцитов, склонности к тромбоцитопении и тромбоцитопатии.

Важнейшим результатом активного кардиомониторинга явилось достижение устойчивых целевых показателей АД у 90,9% пациентов с ХЛЛ и АГ в отличие от группы стандартного наблюдения, где процент таких больных был значимо ниже - 39,9%, $p < 0,0001$.

Таким образом, активный кардиомониторинг с дистанционным контролем, проводимый в нашем исследовании, позволил увеличить 5-летнюю общую выживаемость больных ХЛЛ, получающих постоянную таргетную терапию ибрутинибом. Дистанционный контроль, являющийся важнейшей составляющей активного кардиомониторинга, предоставляет возможность ранней диагностики

возникающих изменений состояния пациента с ХЛЛ, своевременного усиления или изменения проводимого лечения, достижения устойчивых целевых значений АД при постоянном врачебном контроле имеющихся показателей, а также проведения дополнительного обследования и своевременной коррекции, включая кардиохирургическую.

Эффективное лечение всех имеющихся у больных ХЛЛ сердечно-сосудистых заболеваний, вне зависимости от причины и времени их возникновения, является основой, позволяющей увеличить продолжительность жизни пациентов с ХЛЛ, находящихся на постоянной таргетной терапии ибрутинибом. Лучшие показатели общей выживаемости у больных ХЛЛ, наблюдавшихся в группе АКМ ($p < 0,0001$) объясняются возможностью раннего выявления сердечно - сосудистых изменений, постоянным контролем геморрагических проявлений на антикоагулянтной терапии у пациентов с ХЛЛ и ФП, а также своевременной коррекцией проводимого нами лечения, достижением устойчивых целевых значений АД у большинства больных с АГ [18, 20].

Исследование доксорубициновой кардиотоксичности

Несмотря на то, что в отличие от ибрутиниба и других новых противоопухолевых препаратов, антрациклины изучаются более 50 лет, многие аспекты кардиотоксичности, возникающей при их применении, исследованы недостаточно. В основном уделяется внимание воздействию антрациклинов на систолическую функцию левого желудочка, с единичными сообщениями о других вариантах поражения сердечно-сосудистой системы, часто имеющих запоздалую диагностику. Нами продемонстрировано, что антрациклиновая кардиотоксичность может развиваться с поражением различных структур - миокарда, проводящей системы сердца и коронарных артерий [10].

Развитие острых коронарных событий у пациентов во время проведения или сразу после окончания антрациклин-содержащей химиотерапии является жизнеугрожающим нежелательным эффектом. Как правило, такие больные не обследованы до начала противоопухолевого лечения с использованием

антрациклинов, т.к. не предъявляют жалоб и не указывают на кардиальный анамнез. Развитие инфаркта миокарда у пациентов во время доксорубицин-содержащей химиотерапии, вероятно, является следствием укороченного до 2 недель интервала между введениями химиотерапевтических препаратов при использовании схемы BEACOPP-14 и наличием в используемой комбинации циклофосфана в дозе 650 мг, способного вызывать тромбозы [186]. Повторяемость коронарных событий при использовании конкретных схем химиотерапии указывает на необходимость дополнительно рассмотреть безопасность используемого режима.

Нами показано, что тяжелая аКМП может включать поражение проводящей системы сердца с развитием блокады левой ножки пучка Гиса. Все чаще в последнее время для лечения этих больных используется сердечная ресинхронизирующая терапия [149, 283, 321, 358].

Мало исследований с долгосрочным наблюдением пациентов, получавших антрациклин-содержащие режимы противоопухолевой терапии. Также, до настоящего времени нет исследований, посвященных вариантам ремоделирования ЛЖ при тяжелой аКМП с низкой ФВлж менее 40%. В существующих рекомендациях она рассматривается, как вариант негенетической дилатационной кардиомиопатии [58, 243]. Тяжелая аКМП описывается чаще всего в рамках клинических случаев с представлением данных о низкой систолической функции левого желудочка, при этом остальные параметры не анализируются [30, 323, 330].

Для оценки особенностей ремоделирования пациентов с тяжелой аКМП, развившейся после противоопухолевой терапии, нами отобраны уникальные больные, не имевшие коморбидности, оказывающей влияние на исследуемые параметры.

Нами впервые проведено сравнение вариантов ремоделирования ЛЖ тщательно подобранных больных с тяжелой аКМП с группой пациентов, имеющих ДКМП. Несмотря на одинаковую тяжесть ХСН у этих больных, параметры объемов и размеров полостей сердца в группах аКМП и ДКМП

значительно различались, что указывает на особый фенотип кардиомиопатии у больных после перенесенного противоопухолевого лечения, включавшего антрациклины.

В работе Kamphuis J. A. M. и соавторов также было показано, что у пациентов с аКМП отмечалось снижение ФВлж до 40 - 43%, но у 79% этих больных левый желудочек не был расширен. Исследователи обращают внимание на то, что в отдаленном периоде после противоопухолевой терапии, включавшей антрациклины, у больных развивается гипокинетическая недилатационная кардиомиопатия, а не типичная ДКМП. Авторы подчеркивают, что указанные особенности ремоделирования левого желудочка развиваются вне зависимости от времени постановки диагноза аКМП – менее 1 года и более 1 года после окончания антрациклин-содержащей химиотерапии [206]. В отличие от работы J. A. M. Kamphuis с соавторов, в нашем исследовании оценивались больные с очень тяжелым поражением сердца - с ФВ < 40% (у 9 пациентов ФВлж была от 15,3% до 28,4%, у 7 больных от 31,0% до 38,7%), при этом получены аналогичные результаты.

Достаточно давно была принята система клинического описания кардиомиопатий, в которой акцент делался на морфологию и функцию желудочков сердца, с указанием этиологического разнообразия посредством подразделения на генетические и негенетические подтипы [243]. С тех пор знания о кардиомиопатиях увеличились в основном за счет применения новых методов визуализации и молекулярных технологий. В последних Европейских клинических рекомендациях по кардиомиопатиям предлагается новый подход к номенклатуре и диагностике заболеваний, основанный на преобладающем сердечном фенотипе на момент обращения [58]. Авторы подчеркивают, что прогрессирование заболевания у отдельного пациента может включать эволюцию от одного фенотипа кардиомиопатии к другому, тем не менее, рекомендуется диагностика, основанная на преобладающем сердечном фенотипе КМП при обращении [354].

Наше исследование продемонстрировало, что тяжелая аКМП у больных с низкой ФВлж представляет особый вариант ремоделирования – сочетание тяжелой систолической дисфункции с умеренной дилатацией левых отделов или ее отсутствием при нормальных параметрах правого желудочка. Этот вариант ремоделирования нельзя отнести ни к одному из выделяемых в настоящее время фенотипических кластеров, при этом выживаемостью таких пациентов значимо хуже, чем у больных ДКМП [17, 155].

Несмотря на то, что воздействие на кардиомиоциты оказывают не только антрациклины, их кардиотоксичность является доминирующей. При сравнении значений ФВлж в отдаленном периоде у пациентов, получавших лечение антрациклинами и больных, получавших флударабин, также оказывающий токсическое воздействие на кардиомиоциты, величина исследуемого показателя была статистически значимо ниже у больных в после применения антрациклин-содержащих режимов химиотерапии: 58,2 (53,3 – 64,3)% против 67,4 (62,3 – 75,2)%, $p < 0,0001$.

Считается, что большинство случаев нежелательных явлений у пациентов, получающих антрациклины, проявляется остро, долгосрочные последствия кардиотоксичности не мониторируются. У многих пациентов аКМП может протекать бессимптомно, с клиническими проявлениями, возникающими через годы, возможно под действием других провоцирующих факторов [382]. До настоящего времени отсроченная кардиотоксичность этой группы противоопухолевых препаратов изучена недостаточно [215]. Кроме того, не исследованы отдаленные кардиальные последствия у пациентов, не имевших проявлений кардиотоксичности в период проведения химиотерапии, включавшей антрациклины.

Нами обследованы больные, не имевшие признаков поражения сердца при проведении доксорубин-содержащей химиотерапии. С этой целью в наше исследование были включены 142 онкологических пациента, обследованных до начала противоопухолевого лечения, в дальнейшем через 1-2 мес и 9-12 мес, а также и в отдаленном периоде после окончания химиотерапии.

Проведено как продольное исследование, так и сравнение ФВлж в качестве независимых величин в указанные периоды, с оценкой 461 протоколов ЭхоКГ. Сравнительный анализ значений ФВлж у этих пациентов показал, что несмотря на тенденцию к снижению ФВлж в рамках нормальных значений в период химиотерапии, она имела обратимый характер, однако в отдаленном периоде появляется 1/3 малосимптомных пациентов с ФВлж 48-53%, $p < 0,0001$. ФВлж у этих пациентов не коррелировала ни с возрастом и полом, ни с продолжительностью отдаленного периода. Хотя у больных с такой умеренно сниженной ФВлж в отдаленном периоде после применения антрациклинов не было явных симптомов и признаков ХСН, при детальном опросе можно было выявить жалобы на снижение переносимости высокой физической нагрузки. Общая выживаемость этих больных оказалась значимо хуже, $p = 0,0037$.

Необходимо отметить, что несмотря на известную проблему отдаленных последствий после применения антрациклинов, пациенты, успешно завершившие противоопухолевое лечение, не находятся под наблюдением кардиолога и не проходят кардиологическое обследование [215, 346].

Таким образом, нами продемонстрировано, что в отдаленном периоде после химиотерапии, включавшей доксорубицин, появляются больные с ФВлж 48-53%, имеющие стертую симптоматику ХСН и, как правило, самостоятельно не предъявляющие жалобы. Это характерно для ХСН любой этиологии: показано, что около половины пациентов с сердечной недостаточностью имеют только легкие симптомы и не сообщают о них врачу. Прогрессирующий характер ХСН часто бессимптомный, делает клиническую стабильность обманчивой, и часто в такой ситуации приводит к тяжелой декомпенсации [61]. Наши данные подтверждает большой систематический обзор с метаанализом из 26 исследований, включившим 910 больных, благополучно прошедших химиотерапевтическое лечение с включением антрациклинов. Несмотря на то, что снижение ФВлж у обследованных пациентов было небольшим, именно эти больные отмечали ухудшение самочувствия [77]. Наиболее долговременные исследования смогли бы ответить на вопросы прогноза и исходов таких больных.

Несмотря на то, что к настоящему времени разработаны методы первичной и вторичной профилактики антрациклиновой кардиотоксичности, крайне мало пациентов находятся под постоянным кардиологическим наблюдением [4, 5, 6, 7, 8, 236].

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что после завершения противоопухолевого лечения с использованием доксорубина, всем пациентам, в том числе не предъявляющим кардиологические жалобы, должно проводиться долгосрочное наблюдение с ежегодным кардиологическим обследованием, обязательно включающем ЭхоКГ для своевременной диагностики снижения систолической функции левого желудочка и назначения кардиопротективной терапии. Это позволит обеспечить профилактику ХСН или снизить ее тяжесть.

В заключение к нашему исследованию следует отметить, что в результате кардиологического мониторинга удалось значимо увеличить продолжительность жизни больных с самой частой формой лейкоза у взрослых - ХЛЛ. Это явилось следствием тщательного лечения у них сердечно-сосудистых заболеваний (ФП, АГ, нарушений проводимости) в соответствии национальными и европейскими клиническими рекомендациями, независимо от того имелись они до таргетной терапии или были индуцированы ибрутинибом.

Результаты нашей работы продемонстрировали необходимость постоянного кардиологического сопровождения пациентов с ХЛЛ, которое позволяет осуществлять ранее выявление и коррекцию возникающих сердечно-сосудистых изменений. Проведение активного кардиомониторинга оказало влияние на общую выживаемость больных ХЛЛ, принимавших постоянную противоопухолевую терапию ибрутинибом. Важнейшим результатом наблюдения в группе АКМ явилось значимое увеличение продолжительности жизни этих больных по сравнению с группой СКН. Нами показана значимость активного кардиомониторинга с дистанционным контролем для эффективного лечения АГ с достижением устойчивого целевого АД у большинства этих больных.

Нами также продемонстрировано, что у трети больных, благополучно перенесших доксорубицин-содержащую химиотерапию, в отдаленном периоде возникает умеренное снижение ФВлж.

В нашем исследовании показано, что тяжелая кардиомиопатия, возникающая у части больных после лечения антрациклинами не является дилатационной, обладая особым фенотипом с низкой ФВлж $< 40\%$ и нормальными размерами правых и левых отделов сердца или умеренной дилатацией левого желудочка, что имеет важнейшее значение для диагностики аКМП.

ВЫВОДЫ

1. Активное выявление и лечение сердечно-сосудистых заболеваний, имевшихся до начала и возникающих в период проведения таргетной терапии ибрутинибом, в том числе вследствие кардиотоксичности, позволяет увеличить общую выживаемость и продолжительность жизни больных ХЛЛ.
2. Внедрение предложенного нами активного кардиомониторинга с дистанционным контролем позволило проводить своевременную диагностику и эффективное лечение кардиальной патологии, что значимо увеличило 5-летнюю общую выживаемость больных ХЛЛ, находящихся на противоопухолевой терапии ибрутинибом, обладающим кардиотоксичностью, $p < 0,0001$.
3. Несмотря на индукцию АГ ибрутинибом у больных ХЛЛ, при использовании активного кардиомониторинга с дистанционным контролем устойчивые целевые значения АД достигнуты у 90,9% пациентов: 97,1% женщин и 85,7% мужчин.
4. Достижение устойчивых целевых значений АД у больных с ХЛЛ и АГ, находящихся на противоопухолевой терапии ибрутинибом, позволяет значимо увеличить общую 5-летнюю выживаемость этих больных, $p < 0,0001$.
5. За 5-летний период наблюдения ФП возникла у 20,5% больных ХЛЛ, получавших таргетную терапию ибрутинибом, не потребовав прекращения противоопухолевого лечения или изменения его дозового режима в условиях активного кардиомониторинга. Новые случаи ФП во время противоопухолевого лечения ибрутинибом регистрировались у больных ХЛЛ в течение всего 5-летнего периода наблюдения, с наибольшей частотой в первые 2,5 года.
6. У пациентов с ХЛЛ, получающих ибрутиниб, ФП развивалась значимо чаще при наличии АГ ($p = 0,012$), узлового зоба ($p = 0,002$) и принимающих левотироксин, $p = 0,006$. КЭБР менее 30 секунд, выявленные при суточном холтеровском мониторировании ЭКГ, явились предикторами возникновения ФП, $p < 0,0001$.
7. Использование нами активного кардиомониторинга позволило обеспечить долгосрочное применение ПОАК у больных с ХЛЛ и ФП для профилактики

кардиоэмболии без развития больших кровотечений в течение 5-летнего периода наблюдения. Клинически значимые небольшие кровотечения при использовании ПОАК возникли у 34,1% больных ХЛЛ и ФП, что потребовало изменения тактики антикоагулянтной терапии с переводом на сниженную дозу апиксабана 2, 5 мг * 2 раза в день. Специализированное амбулаторное офтальмологическое лечение проводилось одной пациентке, принимавшей ПОАК. Госпитализация больных ХЛЛ в связи с необходимостью лечения геморрагий не потребовалась.

8. Несмотря на повышенный риск кровотечений у больных ХЛЛ, получающих таргетную терапию ибрутинибом, возможно долгосрочное применение ПОАК для профилактики кардиоэмболических осложнений при ФП в соответствии с существующими клиническими рекомендациями РФ для общей популяции, без прекращения противоопухолевого лечения. Наличие ФП у больного ХЛЛ и необходимость применять ПОАК не должны ограничивать применение таргетной терапии ибрутинибом.

9. У пациентов, перенесших химиотерапию с использованием доксорубицин-содержащих режимов, при развитии кардиомиопатии отмечается особый фенотип с низкой ФВлж < 40% и нормальными размерами правых и левых отделов сердца или умеренной дилатацией левого желудочка.

10. При обследовании пациентов в отдаленном периоде после доксорубицин-содержащей химиотерапии, не вызвавшей нежелательных кардиальных явлений и снижения систолической функции ЛЖ в период противоопухолевого лечения, отмечается бессимптомное умеренное снижение ФВлж до 48 - 53% ($p < 0,0001$) у 1/3 больных, что указывает на необходимость долгосрочного, ежегодного обследования с обязательным проведением эхокардиографии для своевременного начала кардиопротективного лечения и предотвращения тяжелой ХСН.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний и их эффективного лечения у больных ХЛЛ, получающих таргетную терапию ибрутинибом, целесообразно применение активного кардиомониторинга с дистанционным контролем, позволяющим увеличить общую выживаемость этих пациентов.
2. У больных с ХЛЛ и АГ, находящихся на противоопухолевом лечении ибрутинибом, необходимо достижение устойчивых целевых значений АД независимо от причин возникновения АГ, что увеличивает общую выживаемость и продолжительность жизни этих больных.
3. Возникновение пароксизмов ФП у больных с ХЛЛ, принимающих ибрутиниб, в абсолютном большинстве случаев не требует прерывания или отмены этого варианта противоопухолевой терапии, в том числе на период восстановления ритма сердца.
4. Несмотря на повышенный риск кровотечений, больным ХЛЛ с ФП, получающим ибрутиниб, показано применение ПОАК в соответствии с риском кардиоэмболии по шкале CHA₂DS₂-VASc под постоянным дистанционным контролем всех возникающих геморрагических проявлений для своевременной коррекции антикоагулянтной терапии и предотвращения больших кровотечений.
5. При возникновении клинически значимых небольших кровотечений у больных с ХЛЛ и ФП, получающих одновременно ибрутиниб и ПОАК, необходима отмена ПОАК до полного купирования кровотечения и коррекция антикоагулянтной терапии с переводом на апиксабан в сниженной дозе 2, 5 мг * 2 раза в день без прерывания лечения ибрутинибом.
6. Пациентам ХЛЛ с результатами теста «Быстрых шагов» более 3,5 сек, а также с 7 и более баллами по шкале G8, имеющим худшую выживаемость, необходима активная коррекция имеющихся заболеваний с достижением их полной компенсации.

7. Онкологическим пациентам, завершившим антрациклин-содержащую химиотерапию с нормальными показателями систолической функции левого желудочка, необходимо долгосрочное наблюдение у кардиолога с ежегодным проведением эхокардиографии для ранней диагностики отсроченной кардиотоксичности, своевременного начала кардиотропной терапии, а также уменьшения числа тяжелых поражений сердца и связанной с этим летальности больных.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведение профилактики и лечения кардиотоксичности является одной из приоритетных задач в ведении онкологического пациента, при планировании и проведении противоопухолевого лечения.

Результаты проведенного исследования, продемонстрировавшего роль активного кардиомониторинга в ведении больных, находящихся на долгосрочной таргетной терапии, могут рассматриваться как важный подход, направленный на увеличение продолжительности жизни этих пациентов. Необходимо разработать и активно внедрять в клиническую практику алгоритмы кардиологического ведения и стратегии лечения нежелательных сердечно-сосудистых явлений у онкологических больных, получающих длительную (пожизненную) противоопухолевую терапию.

Необходимо активное внедрение в реальную клиническую практику стратегий ведения онкологических больных, получающих различные варианты противоопухолевой терапии, на основе Согласованного мнения российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. С учетом специфики наблюдения пациентов на амбулаторном и стационарном этапе необходимо активное информирование врачей об использовании рекомендаций, изложенных в методических письмах для кардиологов и терапевтов первичного звена здравоохранения, а также кардиологов учреждений онкологического профиля [6,7,8].

Важно создание обновляемых рекомендаций по ведению онкологических больных, получающих различные варианты противоопухолевой терапии, с учетом применяемых препаратов и определенной группы риска кардиотоксичности.

Для стандартизации тактики кардиологического сопровождения онкологического пациента важно внедрение специальных шкал оценки риска кардиотоксичности, выполняющих роль унифицированных чек-листов, в том числе в цифровом формате, в качестве обязательного оценочного документа в

медицинской документации различных учреждений при использовании различных групп противоопухолевых препаратов.

Необходимо составление больших регистров пациентов, прошедших противоопухолевую терапию, а также находящихся на долгосрочном, многолетнем лечении, что предоставит необходимые данные по распространенности, тяжести, вариантам поражения сердца, эффективности лечения, а также оценки прогноза таких пациентов.

Следует интенсивно изучать механизмы индуцируемых противоопухолевыми препаратами сердечно-сосудистых осложнений для определения возможностей специфического лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКМ – активный кардиомониторинг

аКМП – антрациклиновая кардиомиопатия

АТФ – аденозинтрифосфат

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса

ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИБГ – индекс времени гипертензии

иКДО – индексированный конечный диастолический объем

иКСО - индексированный конечный систолический объем

ИММлж – индекс массы миокарда левого желудочка

КДОлж - конечный диастолический объем левого желудочка

КДРпр – конечный диастолический размер правого желудочка

КСОлж - конечный систолический объем левого желудочка

КЭБР - короткие эпизоды быстрого нерегулярного наджелудочкового ритма

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

НЖТ – наджелудочковая тахикардия

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

Олп – объем левого предсердия

ОР – отношение рисков

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

САД – систолическое артериальное давление

СИ – сердечный индекс

СКН – стандартное кардиологическое наблюдение

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СР – синусовый ритм

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФВлж – фракция выброса левого желудочка

ФП – фибрилляция предсердий

ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз

ХМ – холтеровское мониторирование ЭКГ

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиография

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭхоКГ – эхокардиография

ABVD – доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин

АНРЕ (atrial high-rate episodes) - эпизоды быстрого предсердного ритма

BEACOPP - блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон

CHA2DS2-VASC - оценка риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП (Congestive Heart Failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Prior Stroke or TIA or Thromboembolism, Vascular diseases).

СНОР - циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон

СТСАЕ - степень тяжести нежелательных явлений в соответствии с Общими критериями токсичности нежелательных явлений Национального института рака США (Common Terminology Criteria for Adverse Event)

ECOG – шкала для клинической оценки общего состояния пациента, разработанная Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group)

G8 - опросник Geriatric 8 для гериатрической оценки онкологических больных

GFI - Groningen Frailty Index – Гронингенский индекс хрупкости.

HAS-BLED - шкала, включающая оценку прогностических факторов риска кровотечений у пациентов с ФП, получающих антикоагулянты (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly)

LAVi – индекс объема левого предсердия

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида

PI3K - фосфоинозитид-3-киназа

R-СНОР – ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон

R-ЕРОСН – ритуксимаб, этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубицин

Top2b - топоизомераза 2b

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. / Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов, Ю. Л. Беграббекова, и др. // Российский кардиологический журнал. - 2020. - № 25 (11). - С. 311 - 374.
2. Аракелян, М. Г. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. / М. Г. Аракелян, Л. А. Бокерия, Е. Ю. Васильева, и др. // Российский кардиологический журнал. - 2021. - № 26 (7). - С. 190 - 260.
3. Бойцов, С. А. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, А. А. Аншелес, и др. // Российский кардиологический журнал. - 2023. - № 28 (5). - С. 119 - 249.
4. Васюк, Ю. А. Кардиоонкология: современные аспекты диагностики сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. / Ю. А. Васюк, Е. Л. Школьник, В. В. Несветов, и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2016. - № 17 (6). - С. 383 - 387.
5. Васюк, Ю. А. Возможности современных эхокардиографических технологий в ранней диагностике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов антрациклинового ряда у онкологических больных. / Ю. А. Васюк, В. В. Несветов, Е. Л. Школьник, С. А. Фурсов, Л. Д. Школьник, Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина // Кардиология. - 2017. - № 4 (57) - С. 31 - 37.
6. Васюк, Ю. А. Методическое письмо для кардиологов и терапевтов первичного звена здравоохранения по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. // Ю. А. Васюк, Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина, и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2023. - № 7 (22). - С. 119 - 127.
7. Васюк, Ю. А. Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых

- осложнений противоопухолевой терапии. / Ю. А. Васюк, Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина, и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2023. - № 7 (22). - С.109 - 118.
8. Васюк, Ю. А. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. / Ю. А. Васюк, Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина, и др. // Российский кардиологический журнал. - 2021. - № 9 (26). - С.152 - 233.
 9. Волчков, Е. В. Подходы к профилактике и терапии ибрутиниба ассоциированных кровотечений у взрослых пациентов. / Е. В. Волчков, П. А. Жарков, М. А. Пантелеев // Онкогематология. - 2018.- № 13 (3). - С. 47 - 54.
 10. Гендлин, Г. Е. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. / Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина, И. Г. Никитин, и др. // Российский кардиологический журнал. - 2017. - № 3 (143). - С.145 - 154.
 11. Гендлин, Г. Е. Линейные и объемные показатели левого предсердия у больных изолированным аортальным стенозом. / Г. Е. Гендлин, А. И. Ковалева, Е. И. Емелина, и др. // Российский кардиологический журнал. - 2019. - № 11 (24). - С.16 - 21.
 12. Гурина, В. И. МСКТ-волюметрия левого предсердия у пациентов кардиологического профиля. / В. И. Гурина, Е. В. Кондратьев, Г. Г. Кармазановский, и др. // Медицинская визуализация. - 2017. - № 21 (6).- С. 13 - 18.
 13. Давыдкин, И. Л. Особенности нарушения сократительной способности миокарда у больных хроническим лимфолейкозом в процессе химиотерапии и их коррекция эналаприлом. / И. Л. Давыдкин, Т. П. Кузьмина, И. А. Золотовская, и др. // Российский кардиологический журнал. - 2020. - № 25 (2). - С.90 - 97.

14. Емелина, Е. И. Значение коморбидности для больных хроническим лимфолейкозом. / Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, И. Г. Никитин, и др. // Кардиология. - 2018. - № S10 (58). - С. 51 - 60.
15. Емелина, Е. И. Нарушения ритма и проводимости у пациентов, получающих лечение ибрутинибом. / Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, И. Г. Никитин, и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2019. - №2 (12). - С.220 - 230.
16. Емелина, Е. И. Антитромботическая терапия у пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, получающих ибрутиниб. / Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, И. Г. Никитин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2019. - № 4 (12). - С.449 - 460.
17. Емелина, Е. И. Ремоделирование сердца у больных с тяжелой систолической дисфункцией, возникшей на фоне противоопухолевой терапии. / Е. И. Емелина, А. А. Ибрагимова, И. И. Ганиева, и др. // Кардиология. - 2020. - № 3 (60). - С.51 - 58.
18. Емелина, Е. И. Результаты активного дистанционного кардиомониторинга онкогематологических больных. / Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, И. Г. Никитин // Российский медицинский журнал. - 2021. - № (27). - С.127 - 138.
19. Емелина, Е. И. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечения кардиотоксичности, направления реабилитации. / Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, И. Г. Никитин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2021. - № 2 (14). - С.239 - 261.
20. Емелина, Е. И. Пятилетнее исследование влияния кардиомониторинга на общую выживаемость больных хроническим лимфолейкозом, получающих таргетную терапию ибрутинибом. / Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, И. Г. Никитин // Кардиология. - 2022. - № 4 (62). - С.20 - 29.
21. Емелина, Е. И. Антикоагулянтная терапия в условиях особых рисков тромбозов и кровотечений у онкологических больных. / Е. И. Емелина, Г. Е.

- Гендлин, И. Г. Никитин // Атмосфера. Новости кардиологии. - 2022. - № 1. - С.3 - 11.
22. Ибрагимова, А. А. Возможности профилактики и лечения поражений сердечно-сосудистой системы, вызванных применением противоопухолевых препаратов. / А. А. Ибрагимова, Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, и др. // Российский медицинский журнал. - 2018. - № 6 (24). - С.316 - 323.
23. Иванов, Л. В. Изучение механизмов расширения спектра цитотоксичности пегилированных липосомальных систем доставки противоопухолевых препаратов методом спиновых зондов. / Л. В. Иванов, А. В. Щербак, В. Г. Кравченко, и др. // WORLD SCIENCE. - 2019. - № 6 (46). - С. 26 - 36.
24. Игнатьев, С. В. Проблемы прогнозирования риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. / С. В. Игнатьев, А. В. Лянгузов, Е. С. Фокина и др. // Онкогематология 2022. - № 17 (2). - С.134 - 140.
25. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия на фоне терапии онкологических заболеваний ингибиторами ангиогенеза: серьезное препятствие или управляемая реакция? / Ж. Д. Кобалава, Е. К. Шаварова // Опухоли головы и шеи. - 2020. - № 7 (7). - С 70 - 80.
26. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода, и др. // Российский кардиологический журнал. - 2020. - № 25 (3). - С. 119 - 218.
27. Корнеева, С. И. Возможности оценки кардиотоксичности таргетной терапии рака молочной железы в рутинной клинической практике. / С. И. Корнеева, С. В. Поветкин, О. И. Киселева, и др. // Кардиология. 2019. - № 59 (3S). - С. 10 - 15.
28. Кулиева, А. А. Трудности профилактики кардиотоксичности у больных лимфомами, получающих лечение, включающее антрациклины. / А. А. Кулиева, Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, и др. // Российский медицинский журнал. - 2020. - № 6 (26). - С.351 - 358.

29. Кушнарева, Е. А. Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами контрольных точек: систематический анализ клинических случаев. / Е. А. Кушнарева, О. М. Моисеева // Российский кардиологический журнал. - 2020. - № 25 (11). - С. 185 - 191.
30. Ложкина, Н. Г. Антрациклиновая кардиотоксичность и ее роль в развитии сердечной недостаточности. / Н. Г. Ложкина, А. Н. Спиридонов // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. - 2021. - № 36 (4). - С.164 - 167.
31. Орел, Н. Ф. Кардиотоксичность антрациклинов: возможности преодоления / Н. Ф. Орел // Современная онкология. - 2004. - № 3 (6). - С. 121 - 124.
32. Поддубная, И. В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний 2018 г. / И. В. Поддубная, В. Г. Савченко, Д. Т. Абдурахманов, и др. // Буки-Веди, РМАПО. - Москва, 2018. - 356 с.
33. Подзолков, В. И. Ферроптоз-ассоциированное повреждение как потенциальная мишень в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова, Л. А. Пономарева, и др. // Терапевтический архив. - 2022. - № 12 (94). - С. 1421 - 1425.
34. Ревешвили, А. Ш. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. / А. Ш. Ревешвили, Ф. Г. Рзаев, М. В. Горев, и др. // Москва, 2017. - 211 с.
35. Сарсенбаева, Г. И. Современные подходы к оценке коморбидности у пациентов. / Г. И. Сарсенбаева, А. Е. Турсынбекова. // CardioСоматика. - 2019. - № 10 (1). - С. 19 - 23.
36. Сеницкий, М. Ю. Генетические основы кардиотоксичности антрациклинов: обзор литературы. / М. Ю. Сеницкий, А. В. Цепокина, М. В. Хуторная, и др. // Acta biomedica scientifica. - 2021. - № 6 (4). - С. 27 - 38.
37. Соменова, О. В. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. / О. В.

- Сомонова, Э. А. Антух, А. В. Варданян, и др. // Злокачественные опухоли. - 2021. - № 3 (10). - С. 131 - 140.
38. Стадник, Е. А. Роль мутационного статуса VН-генов в патогенезе и подходах к терапии хронического лимфолейкоза. / Стадник Е. А., Румянцев А.М. // Экон-Информ. - Методические рекомендации. – Москва, 2020 г. - 40 с.
39. Супрончук, Н. В. Роль доксорубина в патогенезе ремоделирования левого желудочка и сердечной недостаточности у больных раком молочной железы. / Н. В. Супрончук, В. Л. Дмитриев, А. В. Важенин, и др. // Сибирский онкологический журнал. - 2007. - № 2 (22). - С. 26 - 31.
40. Терещенко, С. Н. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. / С. Н. Терещенко, А. С. Галявич, Т. М. Ускач и др. // Российский кардиологический журнал. - 2020. - № 25 (11). - С. 311 - 374.
41. Тлегенова, Ж. Ш. Факторы риска развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией с сохраненной систолической функцией левого желудочка. / Ж. Ш. Тлегенова, Б. К. Жолдин, Г. З. Кудайбердиева, и др. // Кардиология. - 2019. - № 59 (5S). - С.37 - 46.
42. Тюляндин, С. А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. / С. А. Тюляндин, Е. В. Артамонова, Л. Г. Жукова, и др. // Злокачественные опухоли. - 2022. - № 3 (12). - С. 155 - 197.
43. Тюляндин, С. А. Таргетная терапия: Двадцать лет успехов и поражений. / С. А. Тюляндин // Практическая онкология. - 2019. - № 4 (20). - С. 274 - 288.
44. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, М. В. Архипов, и др. // Системные гипертензии. - 2019. - № 16 (1). - С. 6 - 31.
45. Чаулин, А.М. Аритмогенные эффекты доксорубина. / А. М. Чаулин Д. В. Дупляков // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2020. - № 9 (3). - С. 69 - 80.

46. Шаварова, Е. К. Современные алгоритмы диагностики и лечения артериальной гипертензии, ассоциированной с антиангиогенной противоопухолевой терапией. / Е. К. Шаварова, Э. А. Хачатурян, И. А. Покатаев, и др. // Клиническая фармакология и терапия. - 2021. - № 32 (2). - С. 32 - 36.
47. Abdel-Qadir, H. Cardiovascular risk associated with ibrutinib use in chronic lymphocytic leukemia: a population-based cohort study. / H. Abdel-Qadir, N. Sabrie, D. Leong, et al. // J Clin Oncol. - 2021. - № 39 (31). - P. 3453 -3462.
48. Abrisqueta, P. Real-world characteristics and outcome of patients treated with single-agent ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia in Spain (IBRORSLLC study). / P. Abrisqueta, J. Loscertales, M .J. Terol, et al.// Clin Lymphoma Myeloma Leuk. - 2021. - № 21 (12). - P. 985 - 99.
49. Advani, R. H. Bruton tyrosine kinase inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Has significant activity in patients with relapsed/refractory B-Cell malignancies. / R. H. Advani, J. J. Buggy, J. P. Sharman, et al. // J Clin Oncol. - 2013. - № 31. - P. 88 - 94.
50. Agarwal, M. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypertension. / M. Agarwal, N. Thareja, M. Benjamin, et al. // Curr Oncol Rep. - 2018. - № 20. - P. 1 - 7.
51. Agrawal, A. Ibrutinib induced atrial fibrillation and its associated management. / A. Agrawal, A. Kumar, F. Berglund, et al. // J Am Coll Cardiol. - 2022. - № 79 (9). - P. 3361.
52. Ahern, C. A. Modulation of the cardiac sodium channel NaV1.5 by Fyn, a Src family tyrosine kinase. / C. A. Ahern, J. F. Zhang, M. J. Wookalis, et al.// Circ Res. - 2005. - № 96. - P. 991 - 998.
53. Ahmad, J. Anti-cancer drugs associated atrial fibrillation-an analysis of real-world pharmacovigilance data. / J. Ahmad, A. Thurlapati, S. Thotamgari, et al. // Front Cardiovasc Med. - 2022. - № 9. - P. 1 - 9.
54. Ahn, I. E. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. / I. E. Ahn, M. Z. H. Farooqui, X. Tian, et al.// Blood. - 2018. - № 131 (21). - P. 2357 - 2366.

55. Akpinar, S. The real-world experience with single agent ibrutinib in relapsed/refractory CLL. / S. Akpinar, M. H. Dogu, S. Celik, et al. // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. - 2022. - № 22 (3). - P.169 - 173.
56. Alexandre, J. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: current knowledge and basic underlying mechanisms. / J. Alexandre, J. J. Moslehi, K. R. Bersell, et al. // Pharmacol Ther. - 2018. - № 189. - P. 89 - 103.
57. Allouchery, M. Safety Profile of Ibrutinib: An Analysis of the WHO Pharmacovigilance Database. / M. Allouchery, C. Tomowiak, T. Lombard, et al. // Front Pharmacol. - 2021. - 12. - P. 1 - 11.
58. Arbelo, E. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. / E. Arbelo, A. Protonotarios, J. R. Gimeno, et al. // European Heart Journal. - 2023. - № 44. - P. 3503 - 3626.
59. Archibald, W. J. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with ibrutinib: risk prediction, management, and clinical outcomes. / W. J. Archibald, K. G. Rabe, B. F. Kabat, et al. // Ann Hematol. - 2021. - №1 (100). - P. 143 - 155.
60. Armenian, S. Predictng and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. / S. Armenian, S. Bhatia // Am Soc Clin Oncol Educ Book. - 2018. - № 38. - P.3 - 12.
61. Arvanitaki, A. Mildly symptomatic heart failure with reduced ejection fraction: diagnostic and therapeutic considerations. / A. Arvanitaki, E. Michou, A. Kalogeropoulos, et al. // ESC heart failure. - 2020. - №7. - P. 1477 - 1487.
62. Asnani, A. Management of atrial fibrillation in patients taking targeted cancer therapies. /A. Asnani, A. Manning, M. Mansour, et al. Cardiooncology. - 2017. - № 3. - P.1 - 10.
63. Avalon, J. C. Pre-existing cardiovascular disease increases the risk of atrial arrhythmia and mortality in cancer patients treated with Ibrutinib. / J. C. Avalon, J. Fuqua, T. Miller, et al. // Cardio-oncology. - 2021. - № 7. - P. 1-8.

64. Awan, F. T. Current perspectives on therapy for chronic lymphocytic leukemia. / F. T. Awan, O. Al-Sawaf, K. Fischer, et al. // Am Soc Clin Oncol Educ Book. - 2020. - № 40. - P.1 - 10.
65. Awan, F. T. New strategies in chronic lymphocytic leukemia: shifting treatment paradigms. / F. T. Awan, J. C. Byrd // Clin Cancer Res. - 2014. - № 20 (23). - P.5869 - 5874.
66. Awan, F. T. Cardio-Oncology: A Win-Win Situation How Solving the Mystery of an Ibrutinib Off-Target Effect Reveals New Insights Into Atrial Fibrillation Mechanisms. / F. T. Awan, D. Tong, V. G. Zaha // Circulation. - 2020. - № 142. - P. 2456 - 2458.
67. Baptiste, F. High incidence of atrial fibrillation in patients treated with ibrutinib. / F. Baptiste, J. Cautela, Y. Ancedy, et al. // Open Heart. - 2019. - № 6. - P.1 - 9.
68. Barac, A. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. / A. Barac, G. Murtagh, J. R. Carver, et al. // J Am Coll Cardiol. - 2015. - № 65. - P.2739 - 2746.
69. Barr, P. M. Impact of ibrutinib dose adherence on therapeutic efficacy in patients with previously treated CLL/SLL. / P. M. Barr, J. R. Brown, P. Hillmen, et al. // Blood. - 2017. - № 129 (19). - P. 2612 - 2615.
70. Barr, P. M. Up to 8-year followup from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. / P. M. Barr, C. Owen, T. Robak, et al. // Blood Adv. - 2022. - № 6 (11). - P.3440 - 3450.
71. Barr, P. M. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of firstline ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. / P. M. Barr, T. Robak, C. Owen, et al. // Haematologica. - 2018. - № 103 (9). - P.1502 - 1510.
72. Barrientos, J. C. Improvement in parameters of hematologic and immunologic function and patient wellbeing in the phase III RESONATE study of ibrutinib versus ofatumumab in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. / J. C. Barrientos, S. O'Brien, J. R.

- Brown, et al. // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. - 2018. - №18 (12). - P. 803 - 813.
73. Baysal, M. Late onset left ventricular dysfunction and cardiomyopathy induced with ibrutinib / M. Baysal, U. Demirci, et al. // J Oncol Pharm Pract. - 2020. - № 226. - P.478 - 480.
74. Benjanuwattra, J. Doxorubicin and its proarrhythmic effects: A comprehensive review of the evidence from experimental and clinical studies. / J. Benjanuwattra, N. Siri-Angkul, S. C. Chattipakorn, et al. // Pharmacological Research. - 2020. - № 51 - P.996 - 1086.
75. Beyer, A. A. perfect storm: tyrosine kinase inhibitor-associated polymorphic ventricular tachycardia. / A. Beyer, B. Ganti, A. Majkrzak, et al. // J Emerg Med. - 2017. - № 52 (4). - P. 123 - 127.
76. Bikiewicz, A. Adjuvant breast cancer treatments cardiotoxicity and modern methods of detection and prevention of cardiac complications. / A. Bikiewicz, M. Banach, S. von Haehling, et al. // ESC Heart Fail. - 2021. - № 8 (4). - P.2397 - 2418.
77. Bin Lee, A. R. Y. Natural Progression of Left Ventricular Function following Anthracyclines without Cardioprotective Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. / A. R. Y. Bin Lee, C. E. Yau, C. E. Low, et al. // Cancers. - 2023. - № 15 (2). - P.1 - 11.
78. Binsah, G. An observational study of the occurrence of atrial fibrillation and hypertension in patients treated with ibrutinib. / G. Binsah, T. A. Philip, A. Ferrajoli // Blood. - 2014. - № 124. - P. 5657 - 5660.
79. Boriani, G. Ibrutinib and Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia: Focus on Atrial Fibrillation and Ventricular Tachyarrhythmias/ Sudden Cardiac Death. / G. Boriani, P. Menna, R. Morgagni, et al. // Chemotherapy. - 2023. - № 68. - P. 61 - 72.
80. Boriani, G. Practical management of ibrutinib in the real life: focus on atrial fibrillation and bleeding. / G. Boriani, P. Corradini, A. Cuneo A, et al. // Hematol Oncol. - 2018. - № 36. - P. 624 - 632.

81. Boriani, G. Managing atrial fibrillation: the need for an individualized approach even in the emergency department. / G. Boriani, J. F. Imberti, A. C. Valenti, et al. // Intern Emerg Med. - 2020. - №15 (1). - P. 9 - 12.
82. Bradshaw, J. M. The Src, Syk, and Tec family kinases: distinct types of molecular switches. / J. M. Bradshaw // Cell Signal. - 2010. - № 822. - P. 1175 - 1184.
83. Brown, J. R. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. / J. R. Brown, P. Hillmen, S. O'Brien, et al. // Leukemia. - 2018 - № 32 (1). - P. 83 - 91.
84. Brown, J. R. Incidence of and risk factors for major haemorrhage in patients treated with ibrutinib: an integrated analysis. / J. R. Brown, J. Moslehi, M. S. Ewer, et al. // British Journal of Haematology. - 2019. - № 184 (4). - P. 558 - 569.
85. Brown, J. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. / J. Brown, J. Moslehi, S. O'Brien, et al. // Haematologica. - 2017. - № 102 (10). - P. 1796 - 1805.
86. Brown, J. R. How I treat CLL patients with ibrutinib. / J. R. Brown // Blood. 2018. - №131 (4). - P.379 - 386.
87. Buck, B. Myocardial injury after ibrutinib initiation for hematologic malignancies. / B. Buck, A. Chum, M. Patel, et al. // J Am Coll Cardiol. - 2022. - № 9 (79). - P.1938.
88. Buck, B. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with ibrutinib-associated cardiotoxicity. / B. Buck, A. P. Chum, M. Patel, et al. // JAMA Oncol. - 2023. - № 9 (4). - P. 552 - 555.
89. Bungo, B. Better prediction of stroke in atrial fibrillation with incorporation of cancer in CHA2DS2VASC score: CCHA2DS2VASC score. International Journal of cardiology. / B. Bungo, P. Chaudhury, M. Arustamyan. et al. // Heart & Vasculture. - 2022. - № 41. - P. 1 - 6.

90. Burashnikov, A. Atrial Fibrillation Induced by Anticancer Drugs and Underling Mechanisms. / A. Burashnikov // J Cardiovasc Pharmacol. - 2022. - № 80. - P.540 - 546.
91. Burger, J. A. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. / J. A. Burger, P. M. Barr, T. Robak, et al. // Leukemia. - 2020. - № 34 (3). - P. 787 - 798.
92. Burger, J. A. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765). / J. A. Burger, J. J. Buggy // Leuk Lymphoma. - 2013. - № 54 (11). - P. 2385 - 2391.
93. Burger, J. A. O'Brien S. Evolution of CLL treatment - from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. / J. A. Burger, S. O'Brien // Nat Rev Clin Oncol. - 2018. - № 15 (8). - P. 510 - 527.
94. Burger, J. A. Outcomes of first-line ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) and high-risk genomic features with up to 6.5 years follow-up: Integrated analysis of two phase 3 studies (RESONATE-2 and iLLUMINATE). / J. A. Burger, T. Robak, F. Demirkan, et al. // Blood. - 2020. - № 136 (1). - P. 25 - 26.
95. Burger, J. A. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. / J. A. Burger, A. Tedeschi, P. M. Barr, et al. // N Engl J Med. - 2015. - №373 (25). - P. 2425 - 2437.
96. Burger, J. A. RESONATE-2 Investigators. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. / J. A. Burger, A. Tedeschi, P. M. Barr, et al. // N Engl J Med. - 2015. - № 373 (25). - P. 2425 - 2437.
97. Buzun, K. DNA topoisomerases as molecular targets for anticancer drugs. / K. Buzun, A. Bielawska, K. Bielawski, et al. // Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry. - 2020. - №1 (35). - P. 1781 - 1799.
98. Byrd, J. C. Ibrutinib treatment for first-line and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final analysis of the pivotal phase 1b/2 PCYC-1102 study. / J. C. Byrd, R. R. Furman, S. E. Coutre, et al. // Clin Cancer Res. - 2020. - № 26 (15). - P. 3918 - 3927.

99. Byrd, J. C. Response: additional data needed for a better understanding of the potential relationship between atrial fibrillation and ibrutinib. / J. C. Byrd, P. Hillmen, D. F. James // *Blood*. - 2015. - № 125 (10). - P.1673.
100. Byrd, J. C. Long-term efficacy and safety with ibrutinib (ibr) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Up to four years follow-up of the RESONATE study. / J. C. Byrd, P. Hillmen, S. M. O'Brien, et al. // *J Clin Oncol*. - 2017. - № 35 (15). - P. 7510.
101. Byrd, J. C. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. / J. C. Byrd, J. R. Brown, S. O'Brien, et al. // *N Engl J Med*. - 2014. - № 3 (71). - P. 213 - 223.
102. Byrd, J. C. RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. / J. C. Byrd, J. R. Brown, S. O'Brien, et al // *N Engl J Med*. - 2014. - № 71 (3). - P. 213 - 223.
103. Byrd, J. C. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. / J. C. Byrd, R. R. Furman, S. E. Coutre, et al. // *N Engl J Med*. - 2013. - № 369 (1). - P. 32 - 42.
104. Byrd, J. C. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. / J. C. Byrd, P. Hillmen, S. O'Brien, et al. // *Blood*. - 2019. - № 133 (19). - P. 2031 - 2042.
105. Byrd, J. C. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. / J. C. Byrd, R. R. Furman, S. E. Coutre, et al. // *Blood*. - 2015. - № 125. - P. 2497 - 2506.
106. Byrd, J. C. Ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. / J. C. Byrd, S. O'Brien, D. F. James, // *New England Journal of Medicine*. - 2013. - № 369. - P. 1278 - 1279.
107. Caldeira, D. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. / D. Caldeira, D. Alves, J. Costa, et al. // *PLoS One*. - 2019. - №14 (2). - P. 1 - 15.

108. Cappetta, D. Doxorubicin targets multiple players: A new view of an old problem. / D. Cappetta, F. Rossi, E. Piegari, et al. // *Pharmacol Res.* - 2018. - № 127. - P. 4 - 14.
109. Cardinale, D. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. / D. Cardinale, A. Colombo, G. Bacchiani, et al. // *Circulation.* - 2015. - № 131 (22). - P. 1981 - 1988.
110. Cardinale, D. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. / D. Cardinale, F. Jacopo, F. Ciceri, et al. // *European Journal of cancer.* - 2018. - № 94. - P.126 - 137.
111. Caron, F. Current understanding of bleeding with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. / F. Caron, D. P. Leong, C. Hillis, et al. // *Blood Adv.* - 2017. - №1. - P. 772 - 778.
112. Casadei-Gardini, A. Survival trends over 20 years in patients with advanced cholangiocarcinoma: Results from a national retrospective analysis of 922 cases in Italy. / A. Casadei-Gardini, F. Leone, G. Brandi, et al. // *Front Oncol.* - 2023. - № 13. - P. 1 - 10.
113. Chai, K. L. Practical recommendations for the choice of anticoagulants in the management of patients with atrial fibrillation on ibrutinib. / K. L. Chai, G. Rowan, J. F. Seymour, et al. // *Leuk Lymphoma.* - 2017. - № 58. - P. 2811 - 2814.
114. Chanan-Khan, A. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, doubleblind, phase 3 study. / A. Chanan-Khan, P. Cramer, F. Demirkan, et al. // *Lancet Oncol.* - 2016. - № 17 (2). - P. 200 - 211.
115. Chang, H. M. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. / H. M. Chang, T. M. Okwuosa, T. Scarabelli, et al. // *J Am CollCardiol.* - 2017. - № 70. - P. 2552 - 2565.

116. Chang, H. M. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. / H. M. Chang, R. Moudgil, T. Scarabelli, et al. // J Am Coll Cardiol. - 2017. - № 70. - P. 2536 - 2551.
117. Charlson, M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales et al. // J Chron Dis. - 1987. - № 40. - P. 373 - 383.
118. Chatterjee, K. Doxorubicin cardiomyopathy. / K. Chatterjee, J. Zhang, N. Honbo, et al. // Cardiology. - 2010. - № 115 (2). - P.155 - 162.
119. Chen, S. T. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: observations from ROCKET AF. / S. T. Chen, A. S. Hellkamp, R. C. Becker, et al. // Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. - 2019. - № 5(2). - P.145 - 152.
120. Cheng, M. Tyrosine kinase inhibitors-induced arrhythmias: from molecular mechanisms, pharmacokinetics to therapeutic strategies. / M. Cheng, F. Yang, J. Liu, et al. // Front Cardiovasc Med. - 2021. - № 8. - P. 1 - 8.
121. Christensen, B. W. Cardiotoxicity of BTK inhibitors: ibrutinib and beyond. / B. W. Christensen, V. G. Zaha, F. T. Awan // Expert Rev Hematol. - 2022. - № 415. - P. 321 - 331.
122. Chong, E. G. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A case report and review of literature. / E. G. Chong, E. H. Lee, R. Sail, et al. // World J Cardiol. - 2021. - № 13 (1). - P. 28 - 37.
123. Coutre, S. E. Extended treatment with single-agent ibrutinib at the 420 mg dose leads to durable responses in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. / S. E. Coutre, R. R. Furman, I. W. Flinn, et al. // Clin Cancer Res. - 2017. - № 23 (5). - P. 1149 - 1155.
124. Coutre, S. E. Long-term safety of single-agent ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia in 3 pivotal studies. / S. E. Coutre, J. C. Byrd, P. Hillmen, et al. // Blood Adv. - 2019. - № 123. - P.1799 - 1807.

125. Crisci, S. Overview of Current Targeted Anti-Cancer Drugs for Therapy in Onco-Hematology. / S. Crisci, F. Amitrano, M. Saggese, et al. // *Medicina (Kaunas)*. - 2019. - № 55 (8). - P. 414 - 442.
126. Curigliano, G. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. / G. Curigliano, D. Cardinale, T. Suter, et al. // *Ann Oncol.* - 2012. - № 7. - P. 55 - 166.
127. Curigliano, G. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. / G. Curigliano, D. Lenihan, M. Fradley, et al. // *Ann Oncol.* - 2020. - № 31 (2). - P. 171 - 190.
128. D'Souza, M. CHA2DS2-VASc score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer / M. D'Souza, N. Carlson, E. Fosbøl et al. // *European Journal of Preventive Cardiology*. - 2018. - № 25 (6). - P. 651 - 658.
129. Deana, Y. E. Anthracyclines and the risk of arrhythmias A systematic review and meta-analysis. / Y. E. Deana, H. Dahshan, K. R. Motawea, et al. // *Medicine*. - 2023. - № 102 (46). - P. 1 - 7.
130. De Baat, E. C. ECCan the medicine dexrazoxane prevent or reduce heart damage in adults and children with cancer receiving anthracyclines? / E. C. De Baat, R. L. Mulder, S. Armenian, et al. // *Cochrane library*. - 2022. - № 9. - P. 1 - 3.
131. De Gregorio, C. Subclinical Atrial Fibrillation on Prolonged ECG Holter Monitoring: Results from the Multicenter Real-World SAFARI (Silent Atrial Fibrillation ANCE-Sicily Research Initiative) Study. / C. De Gregorio, A. Di Franco, A. V. Panno, et al. // *Journal of Cardiovascular. Development and Disease*. - 2023. - № 10. - P. 336 - 347.
132. De Jong, J. Ibrutinib does not prolong the corrected QT interval in healthy subjects: results from a thorough QT study. / J. De Jong, P. Hellemans, J. J. Jiao, et al. // *Cancer Chemother Pharmacol.* - 2017. - № 80. - P. 1227 - 1237.

133. De Jong, J. Effect of CYP3A perpetrators on ibrutinib exposure in healthy participants. / J. De Jong, D. Skee, J. Murphy, et al. // *Pharmacol Res Perspect.* - 2015. - № 43. - P. 1 - 11.
134. De Weerd, I. Incidence and management of toxicity associated with ibrutinib and idelalisib: a practical approach. / I. De Weerd, S. M. Koopmans, A. P. Kaer, et al. // *Haematologica.* - 2017. - № 102 (10). - P. 1629 - 1639.
135. De Zwart, L. Ibrutinib dosing strategies based on interaction potential of CYP3A4 perpetrators using physiologically based pharmacokinetic modeling. / L. De Zwart, J. Snoeys, J. De Jong, et al. // *Clin Pharmacol Ther.* - 2016. - № 100. - P. 548 - 557.
136. Deborah, M. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. / M. Deborah, S. Byrd, J. C. Byrd // *Blood.* - 2019. - № 133 (12). - P. 1298 - 1307.
137. Diamond, A. Three-Fold Risk of Atrial Fibrillation in Ibrutinib Treated CLL Patients without Increased Risk of Stroke: A SEER-Medicare Database Analysis. / A. Diamond, W. P. Bensken, W. Dong, et al. // *Blood.* 2020. - № 136 (1). - P. 18 - 19.
138. Dickerson, T. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. / T. Dickerson, T. Wiczer, A. Waller, et al. // *Blood.* - 2019. - № 134 (22). - P. 1919 - 1928.
139. Dimopoulos, M. Phase 3 trial of Ibrutinib plus rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. / Dimopoulos M, Tedeschi A, et al. *N Engl J Med.* - 2018. - № 378. - P. 2399 - 2410.
140. Dong, R. Ibrutinib-associated cardiotoxicity: from the pharmaceutical to the clinical. / R. Dong, Y. Yan, X. Zeng, et al. // *Drug Des Devel Ther.* - 2022. - № 20 (16). - P. 3225 - 3239.
141. Dreyling, M. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. / M. Dreyling, W. Jurczak, M. Jerkeman, et al. // *Lancet.* - 2016. - № 10020 (387). - P. 770 - 778.

142. Drubbel, I. Identifying frailty: do the Frailty Index and Groningen Frailty Indicator cover different clinical perspectives? a cross-sectional study. / I. Drubbel, N. Bleijenberg, G. Kranenburg, et al. // BMC Fam Pract. - 2013. - № 14. - P. 1 - 8.
143. Du, B. Acute effects of ibrutinib on ventricular arrhythmia in spontaneously hypertensive rats. / B. Du, P. Chakraborty, M. A. Azam, et al. // JACC CardioOncol. - 2020. - № 42. - P. 614 - 629.
144. Dubovsky, J. A. Ibrutinib is an irreversible molecular inhibitor of ITK driving a Th1-selective pressure in T lymphocytes. / J. A. Dubovsky, K. A. Beckwith, G. Natarajan, et al. // Blood. - 2013. - № 122 (15). - P. 2539 - 2549.
145. Dubovsky, J. A. Ibrutinib treatment ameliorates murine chronic graft-versus-host disease. / J. A. Dubovsky, R. Flynn, J. Du, et al. // J Clin Invest. - 2014. - № 124. - P. 4867 - 4876.
146. Ekberg, S. Myocardial infarction in diffuse large B-cell lymphoma patients – a population-based matched cohort study. / S. Ekberg, S. Harrysson, T. Jernberg, et al. // J Intern Med. - 2021. - № 290. - P. 1048 - 1060.
147. Essa, H. How to manage atrial fibrillation secondary to ibrutinib. / H. Essa, T. Lodhi, R. Dobson, et al. // Jacc-Cardiooncol. - 2021. - № 13. - P. 140 - 144.
148. Ezad, S. Ibrutinib-related atrial fibrillation: A single-center Australian experience. / S. Ezad, A. A. Khan, H. Cheema, et al. // Asia Pac J Clin Oncol 2019. - № 15. - P. 187 - 190.
149. Ezzeddine, F. M. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy. / F. M. Ezzeddine, A. N. Saliba, V. Jain, et al. // Pacing Clin Electrophysiol. - 2021. - № 44 (4). - P. 625 - 632.
150. Fairweather, D. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy: An update. / D. Fairweather, D. J. Beetler, N. Musigk, et al. // Front. Cardiovasc. Med. - 2023. - № 10. - P. 1 - 22.

151. Farmakis, D. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. / D. Farmakis, J. Parissis, G. Filippatos // J Am Coll Cardiol. - 2014. - № 63. - P. 945 - 953.
152. Farooqui, M. Z. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. / M. Z. Farooqui, J. Valdez, S. Martyr, et al. // Lancet Oncol. - 2015. - № 16 (2). - P. 169 - 176.
153. Farooqui, M. Atrial fibrillation in cll/sll patients on ibrutinib. / M. Farooqui, J. Valdez, S. Soto, et al. // Blood. - 2015. - № 126 (23). - P. 2933 - 2936.
154. Fazal, M. Arrhythmia patterns in patients on ibrutinib. / M. Fazal, R. Kapoor, P. Cheng, et al. // Front Cardiovasc Med. - 2021. - № 8. - P. 1 - 7.
155. Felker, G. M. Underlying Causes and Long-Term Survival in Patients with Initially Unexplained Cardiomyopathy. / G. M. Felker, R. E. Thompson, J. M. Hare, et al. // N Engl J Med. - 2000. - № 342. - P. 1077 - 1084.
156. Ferguson, F. M. Kinase inhibitors: the road ahead. / F. M. Ferguson, N. S. Gray // Nat Rev Drug Discov. - 2018. - № 17. - P. 353 - 377.
157. Fernandes, C. J. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. / C. J. Fernandes, L. T. K. Morinaga, J. L. Alves, et al. // Eur Respir Rev. - 2019. - 28 (151). - P. 1 - 11.
158. Finnes, H. D. Pharmacovigilance during ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) in routine clinical practice. / H. D. Finnes, K. G. Chaffee, T. G. Call, et al. // Leuk Lymphoma. - 2017. - № 58 (6). - P. 1376 - 1383.
159. Force U. S. P. S. T. Screening for atrial fibrillation: US preventive services task force recommendation statement. / U. S. P. S. T. Force, K.W. Davidson, M. J. Barry, et al. // JAMA. - 2022. - № 4 (327). - P. 360 - 367.
160. Forum, U.C. Ibrutinib for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a UK and Ireland analysis of outcomes in 315 patients. / U. C. Forum // Haematologica. - 2016. - № 12 (101). - P. 1563 - 1572.

161. Fradley, M. G. Recognition, prevention, and management of arrhythmias and autonomic disorders in cardio-oncology: a scientific statement from the American heart association. / M. G. Fradley, T. M. Beckie, S. A. Brown, et al. // *Circulation*. - 2021. - № 144 (3). - P. 41 - 55.
162. Fradley, M. G. Rates and risk of atrial arrhythmias in patients treated with ibrutinib compared with cytotoxic chemotherapy. / M. G. Fradley, M. Gliksman, J. EmoleJ, et al. // *Am J Cardiol*. - 2019. - № 124. - P. 539 - 544.
163. Fradley, M. G. Welter-Frost A, Gliksman M, et al. Electrocardiographic changes associated with ibrutinib exposure. / M. G. Fradley, A. Welter-Frost, M. Gliksman, et al. // *Cancer Control*. - 2020. - № 127. - P. 1 - 3.
164. Fraser, G. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. / G. Fraser, P. Cramer, F. Demirkan, et al. // *Leukemia*. - 2019. - № 33 (4). - P. 969 - 980.
165. Futatani, T. Bruton's tyrosine kinase is present in normal platelets and its absence identifies patients with X-linked agammaglobulinaemia and carrier females. / T. Futatani, C. Watanabe, Y. Baba, et al. // *Br J Haematol*. - 2001. - № 114 (1). - P.141 - 149.
166. Ganatra, S. Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation. / S. Ganatra, A. Sharma, S. Shah, et al. // *JACC Clin Electrophysiol*. - 2018. - № 4. - P. 1491 - 1500.
167. Gashonia, L. M. Persistence of ibrutinib-associated hypertension in CLL pts treated in a real-world experience. / L. M. Gashonia, J. R. Carver, R. O'Quinn, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2017. - № 35. - P.7525.
168. Gifkins, D. M. Incidence of major hemorrhage among CLL and MCLpatients compared to the general elderly population: an analysis of the US SEER-Medicare linked database. / D. M. Gifkins, A. Matcho, H. Yang, et al. // *Blood*. - 2015. - № 126 (23). - P. 3268.

169. Giordano, S. H. Decline in the Use of Anthracyclines for Breast Cancer. / S. H. Giordano, Y. L. Lin, Y. F. Kuo, et al. // J Clin Oncol. - 2012. - № 30 (18). - P. 2232 - 2239.
170. Granger, C. B. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. / C. B. Granger, J. H. Alexander, J. J. McMurray, et al. // N Engl J Med 2011. - № 365. - P. 981 - 92.
171. Gribben, J. G. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. / J. G. Gribben, F. Bosch, F. Cymbalista, et al. // Br J Haematol. - 2018. - № 180. - P. 666 - 679.
172. Guha, A. Ventricular arrhythmias following ibrutinib initiation for lymphoid malignancies. / A. Guha, M. H. Derbala, Q. Zhao, et al. // J Am Coll Cardiol. - 2018. - № 72. - P. 697 - 698.
173. Guha, A. Atrial fibrillation in the era of emerging cancer therapies. / A. Guha, A. K. Dey, H. Jneid, et al. // Eur Heart J. - 2019. - № 40 (36). - P. 3007 - 3010.
174. Hallek, M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. / M. Hallek // Am J Hematol. - 2017. - № 92 (9). - P. 946 - 965.
175. Hamaker, M. E. The G8 screening tool detects relevant geriatric impairments and predicts survival in elderly patients with a haematological malignancy. / M. E. Hamaker, M. Mitrovic, R. Stauder // Ann Hematol. – 2014. - № 93 (6). - P.1031 - 1040.
176. Hanson, J. Novel drug targets and therapeutic perspectives. Towards a precision medicine. / J. Hanson // Rev Med Liege. - 2020. - № 75 (5 - 6). - P. 460 - 465.
177. Healey, J. S. Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation. / J. S. Healey, R. D. Lopes, C. B. Granger, et al. // N Engl J Med. - 2024. - № 390. - P. 107 - 117.

178. Heidenreich, P. A. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. / P. A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar, et al. // *Circulation*. - 2022. - № 145. - P.895 - 1032.
179. Heijman, J. Calcium dysregulation in atrial fibrillation: the role of CaMKII. / J. Heijman, N. Voigt, X. H. Wehrens, et al. // *Front Pharmacol*. - 2014. - № 30 (5). - P. 1 - 10.
180. Herman, S. E. Ibrutinib inhibits BCR and NF- κ B signaling and reduces tumor proliferation in tissue-resident cells of patients with CLL. / S. E. Herman, R. Z. Mustafa, J. A. Gyamfi, et al. // *Blood*. - 2014. - № 123. - P. 3286 - 3295.
181. Herrmann, J. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. / J. Herrmann, D. Lenihan, S. Armenian, et al. // *Eur Heart J*. - 2022. - № 43 (4). - P. 280 - 299.
182. Hindricks, G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres, et al. // *European Heart Journal*. - 2021. - № 42 (5). - P.373 - 498.
183. Huang, J. Understanding Anthracycline Cardiotoxicity From Mitochondrial Aspect. Sec. / J. Huang, R. Wu, L. Chen, et al. // *Cardiovascular and Smooth Muscle Pharmacology*. - 2022. - № 13. - P. 1 - 22.
184. Hulsmans, M. Macrophages facilitate electrical conduction in the heart. / M. Hulsmans, S. Clauss, L. Xiao, et al. // *Cell*. - 2017. - № 3 (169). - P. 510 - 522.
185. Imberti, J. F. Atrial High-Rate Episodes Detected by Cardiac Implantable Electronic Devices: Dynamic Changes in Episodes and Predictors of Incident Atrial Fibrillation. / J. F. Imberti, N. Bonini, A. Tosetti, et al. // *Biology*. - 2022. - № 11. - P. 443 - 453.

186. Iqbal, A. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. / A. Iqbal, M. K. Iqbal, S. Sharma, et al. // Life Sciences. - 2019. - № 1 (218). - P. 112 - 131.
187. Ishii, R. Use of the geriatric-8 screening tool to predict prognosis and complications in older adults with head and neck cancer: A prospective, observational study. /R. Ishii, T. Ogawa, A. Ohkoshi, et al. // J Geriatr Oncol. - 2021. - № 7 (20). - P. 1039 - 1043.
188. Iwase, T. Changes in Overall Survival over Time for Patients with de novo Metastatic Breast Cancer. / T. Iwase, T. V. Shrimanker, R. Rodriguez-Bautista, et al. // Cancers (Basel). - 2021. - №13 (11). - P.650 - 660.
189. Jain, P. Longterm follow-up of treatment with ibrutinib and rituximab in patients with high-risk chronic lymphocytic leukemia. / P. Jain, M. J. Keating, W. G. Wierda, et al. // Clin Cancer Res. - 2017. - 23 (9). - P. 2154 - 2158.
190. Jain, P. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. / P. Jain, M. Keating, W. Wierda, et al. // Blood. - 2015. - № 125 (13). - P. 2062 - 2067.
191. Jain, P. Long-term outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia who discontinue ibrutinib. / P. Jain, P. A. Thompson, M. Keating, et al. // Cancer. - 2017. - № 123 (12). - P. 2268 - 2273.
192. Jakobsen, C. B. Incidence of atrial fibrillation in different major cancer subtypes: a Nationwide population-based 12 year follow up study. / C. B. Jakobsen, M. Lamberts, N. Carlson, et al. // BMC Cancer. - 2019. - № 19 (1). - P.1105 - 1117.
193. January, C. T. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. / C. T. January, L. S. Wann, J. S. Alpert, et al. // J Am Coll Cardiol. - 2014. - № 64. - P. 2246 - 2280.

194. Jiang, L. Ibrutinib promotes atrial fibrillation by inducing structural remodeling and calcium dysregulation in the atrium. / L. Jiang, L. Li, Y. Ruan, et al. // Heart Rhythm. - 2019. - № 916. - P.1374 - 1382.
195. Jonas, D. E. Screening for atrial fibrillation with electrocardiography: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. / D. E. Jonas, L. C. Kahwati, J. D. Y. Yun, et al. // JAMA. - 2018. - № 320 (5). - P. 485 - 498.
196. Jones, J. A. Pattern of use of anticoagulation and/or antiplatelet agents in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) treated with single-agent Ibrutinib therapy. / J. A. Jones, P. Hillmen, S. Coutre, et al. // Blood. - 2014. - № 124. - P. 1990.
197. Jones, J. A. Use of anticoagulants and antiplatelet in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with single-agent ibrutinib. / J. A. Jones, P. Hillmen, S. Coutre, et al. // Br J Haematol. - 2017. - № 178 (2). - P. 286 - 291.
198. Jones, J. Long-term effects of ibrutinib on blood pressure in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). / J. Jones, B. George, C. B. Peterson, et al. // J Clin Oncol. - 2019. - № 37 (15). - P. 19009.
199. Jones, M. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. / M. Jones, P. O'Gorman, C. Kelly, et al. // Ann Clin Biochem. - 2017. - № 54 (1). - P. 149 - 157.
200. Joundi, R. A. Ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc score of 1: systematic review and meta-analysis. / R. A. Joundi, L. E. Cipriano, L. A. Sposato, et al. // Stroke. - 2016. - № 47. - P. 1364 - 1367.
201. Kaakeh, Y. Drug-induced atrial fibrillation. / Y. Kaakeh, B. R. Overholser, J. C. Lopshire, et al. // Drugs. - 2012. - № 72. - P. 1617 - 1630.
202. Kahwati, L. C. Screening for atrial fibrillation: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. / L. C. Kahwati, G. N. Asher, Z. O. Kadro, et al. // JAMA. - 2022. - № 327 (4). - P. 368 - 383.
203. Kakkar, A. K. Risk Profiles and Antithrombotic Treatment of Patients Newly Diagnosed with Atrial Fibrillation at Risk of Stroke: Perspectives from the

- International, Observational, Prospective GARFIELD Registry. / A. K. Kakkar, I. Mueller, J. P. Bassand, et al. // PLoS ONE. - 2013. - № 8 (5). - P. 1 - 11.
204. Kalyanaraman, B. Teaching the basics of the mechanism of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Have we been barking up the wrong tree? / B. Kalyanaraman // Redox Biol. - 2020. - № 29. - P. 1 - 9.
205. Kamel, S. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation. / S. Kamel, L. Horton, L. Ysebaert, et al. // Leukemia. - 2015. - № 29 (4). - P.783 - 787.
206. Kamphuis, J. A. M. Early and late anthracycline-induced cardiac dysfunction: echocardiographic characterization and response to heart failure therapy. / J. A. M. Kamphuis, M. Linschoten, M. J. Cramer, et al. // Cardio-Oncology. - 2020. - № 6. - P. 1 - 13.
207. Kapelios, C. J. Ibrutinib-related atrial fibrillation: therapeutic challenges. / C. J. Kapelios, M. S. Bonou, P. Diamantopoulos, et al. // J Oncol Pharm Pract. - 2019. - № 525. - P. 1258 - 1260.
208. Kazianka, L. Ristocetin-induced platelet aggregation for monitoring of bleeding tendency in ibrutinib-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. / L. Kazianka, C. Drucker, C. Skrabs, et al. // Blood. - 2017. - № 31. - P. 1117 - 1122.
209. Khalid, S. Management of atrial fibrillation in patients on ibrutinib: a Cleveland Clinic experience. / S. Khalid, S. Yasar, A. Khalid, et al. // Cureus. - 2018. - № 10 (5). - P. 1 - 5.
210. Khan, A. A. Are atrial high rate episodes (AHREs) a precursor to atrial fibrillation? / A. A. Khan, G. Boriani, G. Y. H. Lip // Clin Res Cardiol. - 2020. - № 109 (4). - P. 409 - 416.
211. Kipps, T. J. Long-term studies assessing outcomes of ibrutinib therapy in patients with del(11q) chronic lymphocytic leukemia. / T. J. Kipps, G. Fraser, S. E. Coutre, et al. // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. - 2019. - № 19 (11). - P. 715 - 722.

212. Kipps, T. J. 11q deletion (del11q) is not a prognostic factor for adverse outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) treated with ibrutinib: pooled data from 3 randomized phase 3 studies. / T. J. Kipps, P. Hillmen, F. DemirkanF, et al. // *Blood*. - 2016. - № 128 (22). - P. 2042 - 2042.
213. Kirchhof, P. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, et al. // *Eur Heart J*. - 2016. - № 37 (38). - P. 2893 - 2962.
214. Kirchhof, P. Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes. / P. Kirchhof, T. Toennis, A. Goette, et al. // *N Engl J Med*. - 2023. - № 389 (13). - P.1167 - 1179.
215. Kong, M. Anthracycline-induced delayed-onset cardiac toxicity: A case report and literature review. / M. Kong, Q. Pan, X. Cheng, et al. // *Experimental and therapeutic medicine*. - 2023. - № 26 (5). - P.1 - 7.
216. Kreimer, F. How should I treat patients with subclinical atrial fibrillation and atrial high-rate episodes? Current evidence and clinical importance. / F. Kreimer, A. Mügge, M. Gotzmann. // *Clinical Research in Cardiology*. - 2022. - № 111. - P. 994 - 1009.
217. Kułach, A. 72 hour Holter monitoring, 7 day Holter monitoring, and 30 day intermittent patient-activated heart rhythm recording in detecting arrhythmias in cryptogenic stroke patients free from arrhythmia in a screening 24 h Holter. / A. Kułach, M. Dewerenda, M. Majewski, et al. // *Open Med (Wars)*. - 2020. - № 15 (1). - P. 697 - 701.
218. Kyi, H. H. Ibrutinib-induced cardiomyopathy. / A. Kułach, M. Dewerenda, M. Majewski, et al. // *J Community Hosp Intern Med Perspect*. - 2019. - № 19. - P. 50 - 52.
219. Larsen, C. M. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. / C. M. Larsen, S. L. Mulvagh // *Echo Res Pract*. - 2017. - № 4 (1). - P. 33 - 41.

220. Lampson, B. L. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. / B. L. Lampson, L. Yu, R. J. Glynn, et al. // *Blood*. - 2017. - № 129 (18). - P. 2581 - 2584.
221. Langerbeins, P. The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. / P. Langerbeins, C. Zhang, S. Robrecht, et al. // *Blood*. - 2022. - № 139 (2). - P. 177 - 187.
222. Lasica, M. Management of ibrutinib toxicities: a practical guide. / M. Lasica, C. S. Tam // *Curr Hematol Malig Rep*. - 2020. - № 315. - P. 177 -186.
223. Lee, C. S. A review of a novel, Bruton's tyrosine kinase inhibitor, ibrutinib. / C. S. Lee, M. A. Rattu, S. S. Kim // *J Oncol Pharm Pract*. - 2016. - № 22. - P. 92 - 104.
224. Lee, D. H. Association between ibrutinib treatment and hypertension. / D. H. Lee, F. Hawk, K. Seok, et al. // *Heart*. - 2022. - № 108 (6). - P. 445 -450.
225. Leong, D. P. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. / D. P. Leong, F. Caron, C. Hillis, et al. // *Blood*. - 2016. - № 1128. - P. 138 - 140.
226. Levade, M. Ibrutinib treatment affects collagenandvon Willebrand factor-dependent platelet functions. / M. Levade, E. David, C. Garcia, et al. // *Blood*. - 2014. - № 124 (26). - P. 991 - 3995.
227. Lionakis, M. S. Inhibition of B cell receptor signaling by ibrutinib in primary CNS lymphoma. / M. S. Lionakis, K. Dunleavy, M. Roschewski, et al. // *Cancer Cell*. - 2017. - № 31 (6). - P.833 - 843.
228. Lip, G. Y. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. / G. Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters, et al. // *Chest*. - 2010. - № 137 (2). - P. 263 - 272.
229. Lipsky, A. H. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. / A. H. Lipsky, M. Z. H. Farooqui, X. Tian, et al. // *Haematologica*. - 2015. - № 100. - P. 1571 - 1578.

230. Liu, J. Bruton tyrosine kinase is essential for botrocetin/VWF-induced signaling and GPIIb-dependent thrombus formation in vivo. / J. Liu, M. E. Fitzgerald, M. C. Berndt, et al. // *Blood*. - 2006. - № 108 (8). - P. 2596 -2603.
231. Loeb, S. Plant-based diet associated with better quality of life in prostate cancer survivors. / S. Loeb, Q. Hua, S. R. Bauer, et al. // *Cancer*. - 2024. - № 130 (9). - P. 1618 - 1628.
232. López-Fernández, T. Atrial Fibrillation in Active Cancer Patients: Expert Position Paper and Recommendations. / T. López-Fernández, A. Martín-García, I. Rabadán, et al. // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. - 2019. - № 9 (72). - P.749 - 759.
233. Lopez-Fernarndez, T. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. / T. Lopez-Fernarndez, A. M. Garcia, A. S. Beltrar, et al. // *Rev Esp Cardiol*. - 2017. - № 70. - P. 474 - 486.
234. López-Sendón, J. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. / J. López-Sendón, C. Álvarez-Ortega, P. Zamora Auñon, et al. // *European Heart Journal*. - 2020. - № 18 (41). - P. 1720 - 1729.
235. Lyon, A. R. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. / A. R. Lyon, S. Dent, S. Stanway, et al. // *European Journal of Heart Failure*. - 2020. - № 22 (11). - P. 1945 - 1960.
236. Lyon, A. R. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). / A. R. Lyon, T. López-Fernández, L. S. Couch, et al. // *Eur Heart J*. - 2022. - № 43 (41). - P. 4229 - 4361.

237. Lyon, A. R. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. / A. R. Lyon, N. Yousaf, N. M. L. Battisti, et al. // *Lancet Oncol.* - 2018 - № 919. - P. 447 - 458.
238. Maddocks, K. J. Update in the management of chronic lymphocytic leukemia. / K. J. Maddocks, T. L. Lin // *Journal of Hematology & Oncology.* - 2009. - № 29 (2). - P. 1 - 8.
239. Maddocks, K. J. Etiology of ibrutinib therapy discontinuation and outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. / K. J. Maddocks, A. S. Ruppert, G. Lozanski, et al. // *JAMA Oncol.* - 2015. - № 1 (1). - P. 80 - 87.
240. Malavasi, V. L. Impact of malignancy on outcomes in European patients with atrial fibrillation: a report from the ESC-EHRA EUR Observational research programme in atrial fibrillation general longterm registry. / V. L. Malavasi, M. Vitolo, M. Proietti M, et al. // *Eur J Clin Invest.* - 2022. - № 7 (52). - P. 1365 - 1398.
241. Mancia, G. ESH/ESC Practice Guidelines for the management of arterial hypertension. / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, et al. // *Blood.* - 2013. - № 23. - P. 3 - 16.
242. Mancilla, T. R. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Children. / T. R. Mancilla, Br. Iskra, G. J. Aune. // *Wiley online Library.* - 2019. - № 3 (9). - P. 905 - 931.
243. Maron, B. J. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. / B. J. Maron, J. A. Towbin, G. Thiene, et al. // *Circulation.* - 2006. - № 113 (14). - P. 1807 - 1816.
244. Martins-Teixeira, M. B. Antitumours Anthracyclines: Progress and Perspectives. / M. B. Martins-Teixeira, I. Carvalho. // *ChemMedChem.* - 2020. - № 15 (11). - P. 933 - 948.

245. Mathur, P. Atrial Fibrillation in Hematologic Malignancies, Especially After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Review of Risk Factors, Current Management, and Future Directions. / P. Mathur, H. Paydak, S. Thanendrarajan, et al. // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. - 2016. - № 16. - P.70 - 75.
246. Mato, A. R. Left atrial abnormality (LAA) as a predictor of ibrutinib-associated atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia. / A. R. Mato, S. Clasen, P. Pickens, et al. // Cancer Biol Ther. -2018. - № 19. - P. 1 - 2.
247. Mato, A. R. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib treated patients in the United States: a realworld analysis. / A. R. Mato, C. Nabhan, M. C. Thompson, et al. // Haematologica. - 2018. - № 103 (5). - P. 874 - 879.
248. Mato, A. R. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. / A. R. Mato, B.T. Hill, N. Lamanna, et al. // Ann Oncol. - 2017. - № 28. - P. 1050 - 1056.
249. Mato, A. R. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. / A. R. Mato, C. Nabhan, P. M. Barr, et al. // Blood. - 2016. - № 128 (18). - P. 2199 - 2205.
250. Maurer, C. Effect of first-line treatment on second primary malignancies and Richter's transformation in patients with CLL. / C. Maurer, P. Langerbeins, J. Bahlo, et al. // Leukemia. - 2016. - № 30 (10). - P. 2019 - 2025.
251. McDonagh, T. A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo, et al. European Heart Journal. - 2021. - № 1 (128). - P. 3599 - 3726.
252. McMullen, J. R. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. / J. R. McMullen, E. J. Boey, J. Y. Ooi, et al. // Blood. - 2014. - № 124 (25). - P. 3829 - 3830.
253. Meessen, J. M. T. A. Circulating biomarkers and cardiac function over 3 years after chemotherapy with anthracyclines: the ICOS-ONE trial. / J. M. T. A.

- Meessen, D. Cardinale, F. Ciceri, et al. // ESC Heart Failure. - 2023. - №5 (10). - P. 1452 - 1466.
254. Michel, L. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. / L. Michel, R. I. Mincu, A. A. Mahabadi, et al. // European Journal of Heart Failure. - 2020. - № 22. - P. 350 - 361.
255. Miklos, D. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. / D. Miklos, C. Cutler, et al. // Blood. - 2017. - №130. - P. 2243 - 2250.
256. Miranda, C. J. Hfe deficiency increases susceptibility to cardiotoxicity and exacerbates changes in iron metabolism induced by doxorubicin. / C. J. Miranda, H. Makui, R. J. Soares, et al. // Blood. - 2003. - № 102 (7). - P. 2574 - 2580.
257. Mironova, D. Late effects in survivors of infant acute lymphoblastic leukaemia—a study of the Australian and New Zealand Children's Haematology/Oncology Group. / D. Mironova, C. M. Saraswati, P. Downie, et al. // Blood Cancer Journal. - 2023. - №1 (13). - P. 1 - 3.
258. Mitchell, C. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. / C. Mitchell, P. S. Rahko, L. A. Blauwet, et al. // Journal of the American Society of Echocardiography. - 2018. - № 1 (32). - P.1 - 64.
259. Mock, J. Risk of major bleeding with ibrutinib. / J. Mock, P. R. Kunk, S. Palkimas, et al. // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. - 2018. - № 18 (11). - P. 755 - 761.
260. Mohty, R. Latest advances in the management of classical Hodgkin lymphoma: the era of novel therapies. / R. Mohty, R. Dulery, A. H. Bazarbachi, et al. // Blood Cancer J. - 2021. - №11 (126). - P.1 - 10.
261. Morelli, M. B. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular Mechanisms and Strategies for Cardioprotection. / M. B. Morelli, C. Bongiovanni, S. Da Pra, et al. // Front. Cardiovasc. Med. - 2022. - № 9. - P. 1 - 24.

262. Mosarla, R. C. Anticoagulation Strategies in Patients With Cancer: *JACC Review Topic of the Week* / R. C. Mosarla, M. Vaduganathan, A. Qamar et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2019. - № 11 (73). - P. 1336 - 1349.
263. Mulligan, S. P. Atrial fibrillation, anticoagulant stroke prophylaxis and bleeding risk with ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukaemia and lymphoproliferative disorders. / S. P. Mulligan, C. M. Ward, D. Whalley, et al. // *Br J Haematol*. - 2016. - № 175. - P. 359 - 364.
264. Munir, T. Final analysis from RESONATE: up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. / T. Munir, J. R. Brown, S. O'Brien, et al. // *Am J Hematol*. - 2019. - № 94 (12). - P. 1353 - 1363.
265. Murabito, A. Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Is Mitochondrial Dysfunction the Answer? / A. Murabito, E. Hirsch, A. Ghigo // *Front. Cardiovasc. Med*. - 2020. - № 7 (35) - P. 1 - 11.
266. Narayan, H. K. Minimizing cardiac toxicity in children with acute myeloid leukemia. / H. K. Narayan, K. D. Getz, K. J. Leger. // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. - 2021. - № 1. - P. 368 - 375.
267. Narezkina, A. Anthracycline Cardiotoxicity. / A. Narezkina, K. Nasim // *Circulation: Heart failure*. - 2019. - № 3 (12). - P. 1 - 3.
268. Nicolas-Avila, J. A. A network of macrophages supports mitochondrial homeostasis in the heart. / J. A. Nicolas-Avila, A. V. Lechuga-Vieco, L. Esteban-Martinez, et al. // *Cell*. 2020. - № 1 (183). - P. 94 - 109.
269. O'Brien, S. M. Five-Year experience with single-agent ibrutinib in patients with previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic Leukemia/Small lymphocytic leukemia. / S. M. O'Brien, R. R. Furman, S. E. Coutre. // *Blood*. - 2016. - № 22 (128). - P. 233 - 2239.
270. O'Brien, S. Safety analysis of four randomized controlled studies of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic

- lymphoma or mantle cell lymphoma. / S. O'Brien, P. Hillmen, S. Coutre, et al. // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. - 2018. - № 18 (10). - P. 648 - 657.
271. O'Brien, S. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. / S. O'Brien, J. A. Jones, S. E. Coutre, et al. // Lancet Oncol. - 2016. - № 17 (10). - P. 1409 - 1418.
272. O'Brien, S. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. / S. O'Brien, R. R. Furman, S. Coutre, et al. // Blood. - 2018. - № 131 (17). - P. 1910 - 1919.
273. Ohtsu, H. World Evidence in Cardio-Oncology: What Is It and What Can It Tell Us? /H. Ohtsu, A. Shimomura, K. Sase, et al. // ACC CardioOncol. - 2022. - № 4 (1). - P. 95 - 97.
274. Oken, M. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. / Oken M, Creech R, Tormey D, et al. // Am J Clin Oncol. - 1982. - № 5. - P.649 - 655.
275. Okwuosa, T. M. The cardiologist and the cancer patient: challenges to cardio-oncology (or onco-cardiology) and call to action. / T. M. Okwuosa, N. Prabhu, H. Patel, et al. // J Am Coll Cardiol. - 2018. - № 272. - P. 228 - 232.
276. Omi, A. Efficacy and safety of ibrutinib in relapsed/refractory CLL and SLL in Japan: a post-marketing surveillance. / A. Omi, F. Nomura, S. Tsujioka, et al. // J Clin Exp Hematop. - 2022. - 62 (3). - P.136 - 146.
277. O'Neal, W. T. Relation between cancer and atrial fibrillation (from the REasons for geographic and racial differences in stroke study). / W. T. O'Neal, S. G. Lakoski, W. Qureshi, et al. // Am J Cardiol. - 2015. - № 115 (8). - P.1090 - 1094.
278. Pan, Z. Discovery of selective irreversible inhibitors for Bruton's tyrosine kinase. /Z. Pan, H. Scheerens, S. J. Li, et al. // ChemMedChem. - 2007. - № 12. - P. 58 - 61.

279. Parikh, P. Ibrutinib and atrial fibrillation as cardiotoxicity – A new safety warning that impacts overall survival. / P. Parikh, I. B. Aggarwal, A. Daddi et al. // International Journal of Molecular and Immuno Oncology. - 2022. - № 7 (2). - P.54 - 57.
280. Park, B. Genome-wide association study of genetic variants related to anthracycline-induced cardiotoxicity in early breast cancer. / B. Park, S. H. Sim, K. S. Lee, et al. // Cancer Science published by John Wiley & Sons Australia. - 2020. - № 111. - P. 2579 - 2587.
281. Parmar, S. Ibrutinib (imbruvica): a novel targeted therapy for chronic lymphocytic leukemia. / S. Parmar, K. Patel, J. Pinilla-Ibarz. // P & T. - 2014. - № 39 (7). - P.483 - 519.
282. Pascual-Figal, D. NT-proBNP Response to Sacubitril/Valsartan in Hospitalized Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction: TRANSITION Study. / D. Pascual-Figal, R. Wachter, M. Senni, et al. // JACC Heart Fail. - 2020. - № 8 (10). - P. 822 - 833.
283. Patel, D. Cardiac resynchronisation therapy in anthracycline-induced cardiomyopathy. / D. Patel, A. Kumar, L. A. Moennich, et al. // Heart. - 2022. - № 108 (4). - P. 274 - 278.
284. Patell, R. Usefulness of CHADS2 and CHA2DS2-VASc Scores for Stroke Prediction in Patients With Cancer and Atrial Fibrillation. / R. Patell, A. Guterrez, L. Rybicki, et al. // Am J Cardiol. - 2017. - № 120. - P. 2182 - 2186.
285. Peters, L. L. Measurement Properties of the Groningen Frailty Indicator in Home-Dwelling and Institutionalized Elderly People. / L. L. Peters, H. Boter, E. Buskens, et al. // JAMDA. - 2012. - № 13. - P. 546 - 551.
286. Ping, L. The Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib exerts immunomodulatory effects through regulation of tumor-infiltrating macrophages. / L. Ping, N. Ding, Y. Shi, et al. // Oncotarget. - 2017. - № 8. - P. 39218 - 39229.
287. Plana, J. C. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. / J.

- C. Plana, M. Galderisi, A. Barac, et al. // J Am Soc Echocardiography. - 2014. - № 27 (9). - P. 911 - 939.
288. Plummer, C. Expert recommendations on the management of hypertension in patients with ovarian and cervical cancer receiving bevacizumab in the UK. / C. Plummer, A. Michael, G. Shaikh, et al. // Br J Cancer. - 2019. - № 121 (2). - P. 109 - 116.
289. Ponader S, Burger JA. Bruton's tyrosine kinase: from X-linked agammaglobulinemia toward targeted therapy for B-Cell malignancies. / S. Ponader, J. A. Burger // J Clin Oncol. - 2014. - № 32. - P. 1830 - 1839.
290. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker, et al. // European Heart Journal. - 2016. - № 37. - P. 2129 - 2200.
291. Pretorius, L. Reduced phosphoinositide 3-kinase (p110alpha) activation increases the susceptibility to atrial fibrillation. / L. Pretorius, X. J. Du, E. A. Woodcock, et al. // Am J Pathol. - 2009. - № 175 (3). - P. 998 - 1009.
292. Pulignano, G. Incremental value of gait speed in predicting prognosis of heart failure older adults: Insights from the IMAGE-HF study. / G. Pulignano, D. Del Sindaco, A. Di Lenarda, et al. // JACC Heart Fail. - 2016. - № 4. - P. 289 - 298.
293. Quintavalla, R. Increased dabigatran plasma concentration during Ibrutinib treatment: a case of cerebral hemorrhage and successful dabigatran reversal by idarucizumab. / R. Quintavalla, M. Lombardi, P. Prandoni, et al. // Aging Clin Exp Res. - 2018. - № 30. - P. 93 - 95.
294. Rahman, F. Association of atrial fibrillation and cancer. / F. Rahman, D. Ko, E. J. Benjamin. // JAMA Cardiol. - 2016. - №1 (4). - P. 384 - 386.
295. Rawat, P. S. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: an update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. / P. S. Rawat, A. Jaiswal, A. Khurana, et al. // Biomed Pharmacother. - 2021. - № 139. - P. 1 - 14.

296. Raz, M. A. The risk of bleeding in patients receiving ibrutinib combined with novel direct oral anticoagulants. / M. A. Raz, J. Arnason, O. Bairey, et al. // *British Journal of Haematology*. - 2020. - № 189. - P. 31 - 63.
297. Reda, G. Predictors of atrial fibrillation in ibrutinib-treated CLL patients: a prospective study. / G. Reda, B. Fattizzo, R. Cassin, et al. // *J Hematol Oncol*. - 2018. - № 11 (1). - P.79 - 83.
298. Rigg, R. A. Oral administration of Bruton's tyrosine kinase inhibitors impairs GPVI-mediated platelet function. / R. A. Rigg, J. E. Aslan, L. D. Healy, et al. // *Am J Physiol Cell Physiol*. - 2016. - № 310. - P. 373 - 380.
299. Robinson, S. A practical guideline for performing a comprehensive transthoracic echocardiogram in adults: the British Society of Echocardiography minimum dataset. / S. Robinson, B. Rana, D. Oxborough, et al. // *Echo Res Pract*. - 2020. - № 7 (4). - P.59 - 93.
300. Roccograndi, L. M. Incidence of major bleeding in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving ibrutinib and therapeutic anticoagulation. / L. M. Roccograndi, A. R. Lovell, A. Ferrajoli A. // *Leuk Lymphoma*. - 2023. - № 64 (9). - P. 1554 - 1561.
301. Roeker, L. E. Hypertension in patients treated with Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. / L. E. Roeker, M. Sarraf Yazdy, J. Rhodes, et al. // *JAMA Netw Open*. - 2019. - № 2 (12). - P. 326 - 332.
302. Rogers, K. A. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. / K. A. Rogers, A. S. Ruppert, A. Bingman, et al. // *Leukemia*. - 2016. - № 30 (2). - P. 346 - 350.
303. Roschewski, M. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. / M. Roschewski, M. S. Lionakis, J. P. Sharman, et al. // *Sci Immunol*. - 2020. - № 5 (48). - P. 1 - 13.
304. Rule, S. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. / S. Rule, M. Dreyling, A. Goy, et al. // *Haematologica*. - 2019. - № 104 (5). - P. 211 - 214.

305. Saha, M. Free radical induced activity of an anthracycline analogue and its MnII complex on biological targets through in situ electrochemical generation of semiquinone. / M. Saha, S. Das. // *Heliyon*. - 2021. - № 7. - P. 1 - 9.
306. Salem, J. E. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. / J. E. Salem, A. Manouchehri, M. Moey, et al. // *Lancet Oncol*. - 2018. - № 19. - P.1579 - 1589.
307. Salem, J. E. Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. / J. E. Salem, L. S. Nguyen, J. J. Moslehi, et al. // *Eur Heart J*. - 2021. - № 42 (38). - P. 3915 - 3928.
308. Salem, J. E. Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib. / J. E. Salem, A. Manouchehri, M. Bretagne, et al. // *J Am Coll Cardiol*. - 2019. - № 1374. - P. 1667 - 1678.
309. Samples, L. Hypertension Treatment in Patients Receiving Ibrutinib: A Multicenter Retrospective Study. / L. Samples, J. M. Voutsinas, B. S. Fakhri, et al. // *Blood Advances*. - 2024. - № 8 (9). - P.2085 - 2093.
310. Schnabel, R. B. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. / R. B. Schnabel, X. Yin, P. Gona, et al. // *Lancet*. - 2015. - № 386 (9989). - P.154 - 162.
311. Sciascia, N. Suppressing proteasome mediated processing of topoisomerase II DNA-protein complexes preserves genome integrity. / N. Sciascia, W. Wu, D. Zong, et al. // *eLIFE*. - 2020. - № 9. - P. 1 - 27.
312. Seferovic, P. M. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. / P. M. Seferovic, M. Polovina, J. Bauersachs, et al. // *European Journal of Heart Failure*. - 2019. - № 21. - P. 553 - 576.
313. Seif, A. E. Dexrazoxane Exposure and Risk of Secondary Acute Myeloid Leukemia in Pediatric Oncology Patients. / A. E. Seif, D. M. Walker, Y. Li, et al. // *Pediatr Blood Cancer*. - 2015. - № 62 (4). - P. 704 - 709.

314. Seiter, K. Successful treatment of ibrutinib-associated central nervous system hemorrhage with platelet transfusion support. / K. Seiter, M. F. Stiefel, J. Barrientos, et al. // Stem Cell Investig. - 2016. - № 3. - P.1 - 5.
315. Sestier, M. Bruton's tyrosine kinase inhibitors and cardiotoxicity: More than just atrial fibrillation. / M. Sestier, C. Hillis, G. Fraser, et al. // Curr Oncol Rep. - 2021. - № 23 (10). - P. 113 - 120.
316. Shafaattalab, S. Ibrutinib displays atrial-specific toxicity in human stem cell-derived cardiomyocytes. / S. Shafaattalab, E. Lin, E. Christidi, et al. // Stem Cell Reports. - 2019. - № 12 (5). - P. 996 - 1006.
317. Shanafelt, T. D. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). / T. D. Shanafelt, S. A. Parikh, P. A. Noseworthy, et al. // Leuk Lymphoma. - 2017. - № 58 (7). - P. 1630 - 1639.
318. Shatzel, J. J. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. / J. J. Shatzel, S. R. Olson, D. L. Tao, et al. // J Thromb Haemost. - 2017. - № 15 (5). - P. 835 - 847.
319. Shirley, M. Bruton tyrosine kinase inhibitors in B-cell malignancies: their use and differential features. /M. Shirley. // Target Oncol. - 2022. - № 117. - P. 69 - 84.
320. Singh, S. P. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. / S. P. Singh, F. Dammeijer, R. W. Hendriks. // Mol Cancer. - 2018. - № 17 (57). - P. 1 - 23.
321. Singh, J. P. Association of Cardiac Resynchronization Therapy With Change in Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy. / J. P. Singh, D. Phil, S. D. Solomon, et al. // JAMA. - 2019. - № 322 (18). - P. 1799 - 1805.
322. Solomon, M. D. Incidence and timing of potentially high-risk arrhythmias detected through long term continuous ambulatory electrocardiographic monitoring. / M. D. Solomon, J. Yang, S. H. Sung, et al. // BMC Cardiovasc Disord. - 2016. - № 16. - P. 35 - 40.

323. Song, D. Delayed doxorubicin induced cardiomyopathy in a breast cancer patient: A case report. / D. Song, J. Shabani, V. Jaiswal, et al. // Radiology Case Reports. - 2023. - №3 (18). - P. 1256 - 1260.
324. Spartalis, M. Anticoagulation in Patients with Atrial High-rate Episodes Detected by Cardiac Implantable. / M. Spartalis, C. Kontogiannis, E. Spartalis, et al. // Electronic Devices. - 2024. - № 7 (30). - P. 485 - 488.
325. Stauder, R. Management of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the elderly: a position paper from an international Society of Geriatric Oncology (SIOG) Task Force. / R. Stauder, B. Eichhorst, M. E. Hamaker, et al. // Ann Oncol. - 2017. - № 28 (2). - P. 218 - 227.
326. Steffel, J. External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. / J. Steffel, R. Collins, M Antz, et al. // Europace. - 2021. - № 23 (10). - P. 1612 - 1676.
327. Steffel, J. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. / J. Steffel, P. Verhamme, T. S. Potpara, et al. // European Heart Journal. - 2018. - № 39 - P. 1330 - 1393.
328. Stephens, D. M. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. / D. M. Stephens, J. C. Byrd. // Blood. - 2019. - № 133 (12) - P. 1298 - 1307.
329. Stühlinger, M. C. Recommendations for ibrutinib treatment in patients with atrial fibrillation and/or elevated cardiovascular risk. / M. C. Stühlinger, A. Weltermann, P. Staber, et al. // Wien Klin Wochensh. - 2020. - № 132. - P. 97 - 109.
330. Suto, H. Late-onset doxorubicin-induced congestive heart failure in an elderly cancer survivor: A case report. / H. Suto, M. Suto, Y. Inui, et al. // Front. Cardiovasc. Med. - 2023. - № 10. - P.1 - 6.

331. Tajiri, K. Cardio-oncology: a multidisciplinary approach for detection, prevention and management of cardiac dysfunction in cancer patients. / K. Tajiri, K. Aonuma, I. Sekine. // *Jpn J Clin Oncol.* - 2017. - № 47(8). - P. 678 - 682.
332. Tam, C. S. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. / C. S. Tam, J. Trotman, S. Opat, et al. // *Blood.* - 2019. - № 134 - P. 851 - 859.
333. Tan, R. Anthracycline-Induced Atrial Structural and Electrical Remodeling Characterizes Early Cardiotoxicity and Contributes to Atrial Conductive Instability and Dysfunction. / R. Tan, T. Cong, G. Xu, et al. // *Antioxidants & Redox Signaling.* - 2022. - № 1 - 3 (37). - P. 19 - 39.
334. Tang, C. P. S. Management of cardiovascular complications of bruton tyrosine kinase inhibitors. / C. P. S. Tang, G. Y. H. Lip, T. McCormack, et al. // *Br J Haematol.* - 2022. - № 1 (196). - P.70 - 78.
335. Tang, C. P. S. Cardiac side effects of Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors. / C. P. S. Tang, J. McMullen, C. Tam. // *Leuk Lymphoma.* - 2018. - № 59 (7). - P. 1554 - 1564.
336. Thibaud, S. Protective role of Bruton tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19. / S. Thibaud, D. Tremblay, S. Bhalla, et al. // *Br J Haematol.* - 2020. - № 190 (2). - P.73 - 76.
337. Thompson, P. A. Atrial fibrillation in CLL patients treated with ibrutinib. An international retrospective study. / P. A. Thompson, V. L'evy, C. S. Tam, et al. // *Br J Haematol.* - 2016. - № 175 (3). - P. 462 - 466.
338. Thorp, B. C. Atrial fibrillation as a complication of ibrutinib therapy: clinical features and challenges of management. / B. C. Thorp, X. Badoux. // *Leuk Lymphoma.* - 2018. - № 59. - P. 311 - 320.
339. Thurmes, P. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. / P. Thurmes, T. Call, S. Slager, et al. // *Leuk Lymphoma.* - 2008. - № 49 (1). - P. 49 - 56.
340. Tillman, B. F. Systematic review of infectious events with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in the treatment of hematologic malignancies. /

- B. F. Tillman, J. M. Pauff, G. Satyanarayana, et al. // *Eur J Haematol.* - 2018. - № 100 (4). - P. 325 - 334.
341. Tisdale, J. E. Drug-induced arrhythmias: A scientific statement from the American heart association. / J. E. Tisdale, M. K. Chung, K. B. Campbell, et al. // *Circulation.* - 2020. - № 14. - P. 214 - 233.
342. Titus-Rains, K. S. Ibrutinib-associated tumor lysis syndrome in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and mantle cell lymphoma: a case series and review of the literature. / K. S. Titus-Rains, J. N. Brown, J. M. Hammond // *J Oncol Pharm Pract.* - 2018. - № 24 (7). - P. 544 - 549.
343. Tobinai, K. Safety and tolerability of ibrutinib monotherapy in Japanese patients with relapsed/refractory B cell malignancies. / K. Tobinai, M. Ogura, K. Ishizawa, et al. // *Int J Hematol.* - 2016. - № 103 (1). - P. 86 - 94.
344. Toennis, T. The influence of atrial high-rate episodes on stroke and cardiovascular death: an update. / T. Toennis, E. Bertaglia, A. Brandes, et al. // *Europace.* - 2023. - № 25 (7). - P.1 - 10.
345. Tomcsanyi, J. Ibrutinib, an approved tyrosine kinase inhibitor as a potential cause of recurrent polymorphic ventricular tachycardia. / J. Tomcsanyi, Z. Nenyey, Z. Matrai, et al. // *JACC Clin Electrophysiol.* - 2016. - № 72. - P.847 - 849.
346. Tran, D. B. Delayed Onset Anthracycline-Associated Cardiotoxicity Presenting as Acute Decompensated Heart Failure Seven Years After Chemotherapy Completion. / D. B. Tran, A. K. Alashi, A. Hernandez // *Cureus.* - 2021. - 13 (8). - P.1 - 6.
347. Treon, S. P. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19-infected patients. / S. P. Treon, J. J. Castillo, A. P. Skarbnik, et al. // *Blood.* - 2020. - № 135 (21). - P. 1912 - 1915.
348. Treon, S. P. Ibrutinib monotherapy in symptomatic, treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. / S. P. Treon, J. Gustine, K. Meid, et al. // *J Clin Oncol.* - 2018. - № 36. - P. 2755 – 2761.

349. Tuomi, J. M. Increased susceptibility for atrial and ventricular cardiac arrhythmias in mice treated with a single high dose of ibrutinib. / J. M. Tuomi, A. Xenocostas, D. L. Jones. // Can J Cardiol. - 2018. - № 34 (3). - P. 337 - 341.
350. Valgimigli, M. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. / M. Valgimigli, H. Bueno, R. A. Byrne, et al. // European Heart Journal. - 2018. - № 3 (39). - P. 213 - 260.
351. Vartanov, A. R. High-grade heart block associated with ibrutinib therapy. / A. R. Vartanov, B. L. Lampson, E. D. Jacobsen, et al. // Heart Rhythm Case Reports. - 2021. - № 6 (7). - P. 391 - 394.
352. Varughese, T. Serious infections in patients receiving Ibrutinib for treatment of lymphoid Cancer. / T. Varughese, Y. Taur, N. Cohen, et al. // Clin Infect Dis. - 2018. - № 67 (5). - P. 687 - 692.
353. Vejpongsa, P. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. / P. Vejpongsa, E. T. H. Yeh. // J Am Coll Cardiol. - 2014. - № 64 (9). - P. 938 - 945.
354. Verdonschot, A. J. Phenotypic clustering of dilated cardiomyopathy patients highlights important pathophysiological differences. / A. J. Verdonschot, M. Merlo, F. Dominguez, et al. // European Heart Journal. - 2021. - № 2 (42). - P. 162 - 174.
355. Vidarn, M. T. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure. / M. T. Vidarn, V. Blaya-Novakova, E. Sarnchez, et al. // Eur J Heart Fail. - 2016. - № 18 - P. 869 - 875.
356. Vitolo, M. Adherence to the “Atrial fibrillation Better Care” (ABC) pathway in patients with atrial fibrillation and cancer: a report from the ESC-EHRA EURObservational Research Programme in atrial fibrillation (EORP-AF) General LongTerm Registry. / M. Vitolo, M. Proietti, V. L. Malavasi, et al. // Eur J Intern Med. - 2022. - № 105. - P. 54 - 62.

357. Vrontikis, A. Proposed algorithm for managing ibrutinib-related atrial fibrillation. / A. Vrontikis, J. Carey, J. A. Gilreath JA, et al. // *Oncology*. – 2016. - № 30 (11). - P. 970 - 974.
358. Vuong, J. T. Novel Therapeutics for Anthracycline Induced Cardiotoxicity. / J. T. Vuong, A. F. Stein-Merlob, R. K. Cheng, et al. // *Front Cardiovasc Med*. - 2022. - № 9. - P. 1 - 25.
359. Waliany, S. Increase in blood pressure associated with tyrosine kinase inhibitors targeting vascular endothelial growth factor. / S. Waliany, K. L. Sainani, L. S. Park, et al. // *JACC CardioOncol*. - 2019. - № 1. - P. 24 - 36.
360. Walter, H. S. Long-term follow-up of patients with CLL treated with the selective Bruton's tyrosine kinase inhibitor ONO/GS-4059. / H.S. Walter, S. Jayne, S. A. Rule, et al. // *Blood*. - 2017. - № 129 (20). - P. 2808 - 2810.
361. Walter, H. S. A phase 1 clinical trial of the selective BTK inhibitor ONO/GS-4059 in relapsed and refractory mature B-cell malignancies. / H. S. Walter, S. A. Rule, M. J. Dyer, et al. // *Blood*. - 2016. - № 127. - P. 411 - 419.
362. Wang, J. Molecular mechanisms of doxorubicin-induced cardiotoxicity: novel roles of sirtuin 1-mediated signaling pathways. / J. Wang, J. Zhang, M. Xiao, et al. // *Cellular and Molecular Life Sciences*. - 2021. - № 78 (2). - P.1 - 21.
363. Wang, M. L. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. / M. L. Wang, K. A. Blum, P. Martin, et al. // *Blood*. - 2015. - № 6 (126). - P.739 - 745.
364. Wang, M. L. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. / M. L. Wang, S. Rule, P. Martin, et al. // *N Engl J Med*. - 2013. - № 369 (6). - P. 507 - 516.
365. Weeks, K. L. Phosphoinositide 3-kinase p110 α is a master regulator of exercise-induced cardioprotection and PI3K gene therapy rescues cardiac dysfunction. / K. L. Weeks, X. Gao, X. J. Du, et al. // *Circ Heart Fail*. - 2012. - № 5. - P. 523 - 534.

366. Wiczer, T. E. Cumulative incidence, risk factors, and management of atrial fibrillation in patients receiving ibrutinib. / T. E. Wiczer, L. B. Levine, J. Brumbaugh, et al. // *Blood Adv.* - 2017. - № 1. - P. 1739 - 1748.
367. Wilke, T. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. / T. Wilke, A. Groth, S. Mueller, et al. // *Europace.* - 2013. - № 15. - P. 486 - 493.
368. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. / S. Williams, G. Mancia, W. Spiering, et al. // *European Heart Journal.* - 2018. - № 39. - P. 3021 - 3104.
369. Williamson, J. D. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years A Randomized Clinical Trial. / J. D. Williamson, M. A. Supiano, W. B. Applegate, et al. // *JAMA.* - 2016. - № 315 (24). - P. 2673 - 2682.
370. Winqvist, M. Real-world results of ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: data from 95 consecutive patients treated in a compassionate use program. A study from the Swedish Chronic Lymphocytic Leukemia Group. / M. Winqvist, A. Asklid, P. O. Andersson, et al. // *Haematologica.* - 2016. - № 101 (12). - P. 1573 - 1580.
371. Woyach, J. A. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. / J. A. Woyach, A. S. Ruppert, N. A. Heerema, et al. // *N Engl J Med.* - 2018. - № 379 (26). - P. 2517 - 2528.
372. Woyach, J. A. Characteristics and Clinical Outcomes of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Receiving Ibrutinib for ≥ 5 Years in the RESONATE-2 Study. / J. A. Woyach, P. M. Barr, T. J. Kipps, et al. // *Cancers.* - 2023. - 15 (2). - P. 507 - 523.
373. Wojszel, Z. B. Determinants of anticoagulant therapy in atrial fibrillation at discharge from a geriatric ward: cross sectional study. / Z. B. Wojszel, A. Kasiukiewicz. // *J Thromb Thrombolysis.* - 2020. - № 49 (1). - P. 18 - 26.

374. Wu, H. Discovery of a potent, covalent BTK inhibitor for B-cell lymphoma. / H. Wu, W. Wang, F. Liu, et al. // ACS Chem Biol. - 2014. - № 9. - P. 1086 - 1091.
375. Xiao, L. Ibrutinib-mediated atrial fibrillation attributable to inhibition of C-terminal src kinase. / L. Xiao, J. E. Salem, S. Clauss, et al. // Circulation. - 2020. - №25 (142). - P. 2443 - 2455.
376. Xu, Y. Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis. / Y. Xu, K. Fahrbach, E. Dorman, et al. // J Comp Eff Res. - 2018. - № 7 (5). - P. 421 - 441.
377. Yan, H.-fa. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases. / H.-fa Yan, T. Zou, Q.-z. Tuo, S. Xu, et al. // Signal Transduction and Targeted Therapy. - 2021. - № 49 (6). - P. 1 - 16.
378. Yang, T. Proarrhythmic effects of Ibrutinib, a clinically approved inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) used in cancer therapy. / T. Yang, J. J. Moslehi, D. M. Roden. // Circulation. - 2015. - № 3 (132). - P. 4587.
379. Yu, X. Dexrazoxane ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting both apoptosis and necroptosis in cardiomyocytes. / X. Yu, Y. Ruan, X. Huang, et al. // Biochem Biophys Res Commun. - 2020. - № 523 (1). - P. 140 - 146.
380. Yuan, Z. Pegylated liposomal doxorubicin in patients with epithelial ovarian cancer. / Z. Yuan, Y. Zhang, D. Cao, et al. // Journal of Ovarian Research. - 2021. - № 14 (12). - P. 1 - 13.
381. Yun, S. Risk of atrial fibrillation and bleeding diathesis associated with ibrutinib treatment: a systematic review and pooled analysis of four randomized controlled trials. / S. Yun, N. D. Vincelette, U. Acharya, et al. // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. - 2017. - № 17 (1). - P. 31 - 37.
382. Zamorano, J. L. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular

toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). / J. L. Zamorano, P. Lancellotti, D. R. Muñoz, et al. // Eur Heart J. - 2016. - № 37. - P. 2768 - 2801.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Список рисунков

Рисунок 1 - Дизайн исследования.....	94
Рисунок 2 - Обследование больных без признаков поражения сердца во время проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии.....	97
Рисунок 3 - Структура кардиальной коморбидности у обследованных больных ХЛЛ	111
Рисунок 4 - Больные ХЛЛ с различной кардиальной коморбидностью за время 5-летнего наблюдения.....	113
Рисунок 5 - Процент больных ХЛЛ с различным числом кардиологических заболеваний в группах мужчин и женщин на первом визите.....	114
Рисунок 6 - Кардиотропная терапия до включения в исследование у больных ХЛЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями.....	115
Рисунок 7 - Некардиальная коморбидность у обследованных больных с ХЛЛ	116
Рисунок 8 - Некардиальная коморбидность у больных ХЛЛ мужского и женского пола.....	119
Рисунок 9 - Процент больных с различным числом некардиологических заболеваний в группах мужчин и женщин на первом визите.....	120
Рисунок 10 - Распределение по шкале ECOG у больных с ХЛЛ на первом визите.....	121
Рисунок 11 - Оценка самочувствия по 5-балльной шкале у больных с ХЛЛ на первом визите.....	123
Рисунок 12 - Оценка самочувствия по 5-балльной шкале у мужчин и женщин с ХЛЛ на первом визите.....	123
Рисунок 13 - Оценка самочувствия по 5-балльной шкале у больных с ХЛЛ в динамике.....	124
Рисунок 14 - Оценка физических возможностей по 10 балльной шкале у больных ХЛЛ.....	125

Рисунок 15 - Оценка физических возможностей по 10 балльной шкале у мужчин и женщин с ХЛЛ.....	126
Рисунок 16 - Оценка физических возможностей по 10 балльной шкале у больных ХЛЛ в динамике.....	126
Рисунок 17 - Самооценка способности к ходьбе без ограничений в баллах.....	127
Рисунок 18 - Способность к ходьбе без ограничений у обследованных больных ХЛЛ в зависимости от минимальных показателей гемоглобина перед включением в исследование.....	128
Рисунок 19 - Число новых случаев ФП у больных ХЛЛ на таргетной терапии ибрутинибом.....	132
Рисунок 20 - Распределение пациентов с ХЛЛ и ФП в соответствии с баллами CHA ₂ DS ₂ -VASc.....	138
Рисунок 21 - Распределение пациентов ХЛЛ и ФП, возникшей до начала лечения ибрутинибом и на фоне лечения ибрутинибом в соответствии с баллами шкалы CHA ₂ DS ₂ -Vasc.....	138
Рисунок 22 - Распределение пациентов с ХЛЛ и ФП, получавших ПОАК, в соответствии с баллами HAS-BLED.....	141
Рисунок 23 - Распределение пациентов с ХЛЛ и ФП, получавших ПОАК, мужского и женского пола, в соответствии с баллами HAS-BLED.....	142
Рисунок 24 - Распределение пациентов с ХЛЛ и ФП, возникшей до начала и во время лечения ибрутинибом, принимавших ПОАК, в соответствии с баллами HAS-BLED.....	142
Рисунок 25 - Гематомы у больного ХЛЛ и ФП, получавшего ПОАК.....	144
Рисунок 26 - Петехии у больной ХЛЛ и ФП, получавшей ПОАК.....	144
Рисунок 27 - Небольшие клинически значимые геморрагии у больных с ХЛЛ и ФП, принимавших ПОАК.....	145
Рисунок 28 - Гипосфагма у больного ХЛЛ и ФП, получавшего ПОАК.....	146

Рисунок 29 - Процент пациентов с ХЛЛ и ФП, имевших клинически значимые небольшие кровотечения при применении ПОАК на терапии ибрутинибом в зависимости от значений шкалы HAS-BLED.....	147
Рисунок 30 – Клинически значимые небольшие кровотечения у мужчин и женщин с ХЛЛ и ФП, получавших ПОАК.....	148
Рисунок 31 – А. Сравнение показателей среднесуточного САД на фоне гипотензивной терапии по данным СМАД в трех группах больных. Б. Сравнение показателей среднесуточного ДАД на фоне гипотензивной терапии по данным СМАД в трех группах больных.....	163
Рисунок 32 - Доля больных с ХЛЛ и АГ, достигших и не достигших целевых значений АД за время лечения в группах активного кардиомониторинга и стандартного наблюдения.....	168
Рисунок 33 - Доля больных с ХЛЛ и АГ, получавших иАПФ в группе активного кардиомониторинга и группе стандартного наблюдения.....	170
Рисунок 34 - Общая пятилетняя выживаемость больных ХЛЛ, получающих постоянную таргетную терапию ибрутинибом.	172
Рисунок 35 - Влияние пола на общую выживаемость больных с ХЛЛ за время от первого визита.....	173
Рисунок 36 - Влияние возраста в группе мужчин с ХЛЛ на их общую выживаемость.....	174
Рисунок 37 - Общая выживаемость обследованных больных ХЛЛ в зависимости от баллов индекса Чарлсон.....	175
Рисунок 38 - Общая выживаемость обследованных больных ХЛЛ в зависимости от выделенного прогностического балла индекса Чарлсон.....	176
Рисунок 39 - Общая выживаемость больных ХЛЛ в зависимости от показателей хрупкости в соответствии со шкалой G8.....	177
Рисунок 40 - Общая выживаемость больных ХЛЛ в зависимости от самостоятельной оценки физических возможностей в рамках индекса GFI.....	178

Рисунок 41 - Общая выживаемость больных ХЛЛ в зависимости от результатов теста «Быстрых шагов» на первом визите.....	179
Рисунок 42 - Общая выживаемость больных ХЛЛ с АГ (n = 143) в зависимости от достижения (n = 96) и не достижения (n = 47) целевого АД.....	180
Рисунок 43 – Общая выживаемость мужчин (А) и женщин (Б) с АГ, достигших и не достигших целевым целевых значений АД.....	181
Рисунок 44 - Общая выживаемость больных ХЛЛ с АГ в трех группах (А) и двух группах (Б) в зависимости от степени АГ.....	181
Рисунок 45 - Общая выживаемость больных ХЛЛ с АГ 1 степени (А), 2 степени (Б) и 3 степени (В) в зависимости от достижения целевых значений АД.....	182
Рисунок 46 - Общая выживаемость больных с ХЛЛ и АГ, имевших 2 и 3 балла по шкале ECOG в зависимости от достижения или не достижения целевого АД (n = 113) (А). Общая выживаемость больных с ХЛЛ и АГ, имевших 0 и 1 балл по шкале ECOG в зависимости от достижения или не достижения целевого АД (n = 30) (Б).....	183
Рисунок 47 - Выживаемость больных с ХЛЛ и АГ, достигших и не достигших целевых значений АД, а также у больных без АГ.....	185
Рисунок 48 - Общая выживаемость больных с ХЛЛ и АГ, находящихся в целевом диапазоне АД и у больных с ХЛЛ, не имеющих АГ.....	185
Рисунок 49 - Влияние на общую выживаемость больных с ХЛЛ применения кардиотропной терапии: применяемых иАПФ (А), диуретиков (Б), фиксированных комбинаций (В).....	186
Рисунок 50 - Выживаемость больных ХЛЛ в зависимости от систолической функции левого желудочка.....	189
Рисунок 51 - Общая 5-летняя выживаемость больных ХЛЛ с ФП и СР.....	190
Рисунок 52 - Общая выживаемость у больных ХЛЛ в группах АКМ и СКН за период наблюдения от первого визита.....	196
Рисунок 53 – Общая выживаемость мужчин с ХЛЛ в группах АКМ и СКН за период наблюдения от первого визита (А). Общая выживаемость женщин с ХЛЛ в группах АКМ и СКН за период наблюдения от первого визита (Б).....	197

Рисунок 54 - Общая выживаемость больных ХЛЛ в возрасте 70 лет и старше (n = 75), в группе АКМ (n = 40) и СКН (n = 41).....	198
Рисунок 55 - Выживаемость больных ХЛЛ, имеющих результаты теста быстрых шагов $\geq 3,5$ сек в группах АКМ и СКН (А). Выживаемость больных ХЛЛ, имеющих результаты теста быстрых шагов $< 3,5$ сек в группах АКМ и СКН (Б).....	199
Рисунок 56 - Общая выживаемость больных ХЛЛ с небольшой предлеченностью в группах АКМ и СКН (А). Общая выживаемость больных ХЛЛ со значительной предлеченностью в группах АКМ и СКН (Б).....	199
Рисунок 57 - Общая выживаемость больных с ХЛЛ, имевших 2 и 3 балла по шкале ECOG в группах АКМ и СКМ (n = 174) (А). Общая выживаемость больных с ХЛЛ и АГ, имевшие 0 и 1 балл по шкале ECOG в группах АКМ и СКМ (n = 43) (Б).....	200
Рисунок 58 - Общая выживаемость больных ХЛЛ без АГ в группах АКМ и СКН.....	201
Рисунок 59 - Сравнение величины ФВлж в качестве независимых величин у больных без признаков поражения сердца в период проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии.....	207
Рисунок 60 - Продольное исследование ФВлж больных без признаков поражения сердца в период проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии.....	208
Рисунок 61 - Динамика показателей СИ при продольном исследовании у больных без признаков поражения сердца в период проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии.....	209
Рисунок 62 - Сравнение величины СИ в качестве независимых величин у больных без признаков поражения сердца в период проведения доксорубицин-содержащей химиотерапии.....	210
Рисунок 63 - Эхокардиограмма больной Г. В-режим, четырехкамерная позиция от верхушки: диастола (А) и систола (Б).....	214
Рисунок 64 - ЭКГ больной К. после восстановления синусового ритма.....	216

Рисунок 65 - Эхокардиограмма больной К. В-режим, четырехкамерная позиция от верхушки: диастола (А) и систола (Б).....	217
Рисунок 66 - ЭКГ больного З. при первом обращении.....	220
Рисунок 67 - Допплерэхокардиография пациента Б: трансмитральный импульсный доплер (А), тканевой доплер латеральной зоны фиброзного кольца митрального клапана (Б).....	220
Рисунок 68 - Пауза ритма, продолжительностью 4,32 сек при 24-часовом холтеровском мониторингировании ЭКГ.....	221
Рисунок 69 - Допплерэхокардиография пациента Б. после установки двухкамерного ЭКС: трансмитральный импульсно-волновой доплер (А), тканевой доплер латеральной зоны фиброзного кольца митрального клапана (Б).....	222
Рисунок 70 - ЭхоКГ больного И., 28 лет: апикальная четырехкамерная позиция, систола (А), апикальная двухкамерная позиция, систола (Б). Циркулярный апикальный гипо- и дискинез с тромбозом верхушки ЛЖ.....	224
Рисунок 71 - ЭКГ больного А. от 10.04.2018.....	226
Рисунок 72 - Эхокардиографические исследования в динамике: от 2018 г. (А), от 2023 г. (Б), апикальная четырехкамерная позиция, систола в обоих случаях.....	227
Рисунок 73 - Снижения ФВлж больного А. с момента первого обращения.....	228
Рисунок 74 - Различия в величине индекса объема левого предсердия в группе женщин (А) и мужчин (Б) с аКМП и КМП.....	233
Рисунок 75 - Различия иКДО в группах женщин (А) и мужчин (Б) с аКМП и ДКМП.....	234
Рисунок 76 - Различия КДРпр в группах женщин (А) и мужчин (Б) с аКМП и ДКМП.....	234
Рисунок 77 - Динамика ФВлж (А) и КДО (Б) у больных с аКМП при лечении ХСН.....	235

Список таблиц

Таблица 1 - Количество больных ХЛЛ, имевших сердечно-сосудистые заболевания по данным регистра и нашего исследования.....	112
Таблица 2 - Возраст больных ХЛЛ с различными кардиальными заболеваниями... ..	112
Таблица 3 - Индекс объема левого предсердия у больных с СР, КЭБР и ФП.....	136
Таблица 4 - Возраст больных с ХЛЛ и АГ, выявленной на терапии ибрутинибом, имевшейся до начала терапии ибрутинибом, а также пациентов без АГ.....	155
Таблица 5 - Половой состав больных с ХЛЛ и АГ, возникшей на ибрутинибе и больных с АГ и без АГ в анамнезе.....	155
Таблица 6 - Степени АГ у обследованных больных ХЛЛ	156
Таблица 7 - Количество больных с АГ по данным домашних измерений в группе активного кардиомониторинга и в стандартного наблюдения.....	157
Таблица 8 - Число больных ХЛЛ, прошедших первое обследование до начала терапии ибрутинибом и во время терапии ибрутинибом в группах кардиомониторинга и группе стандартного наблюдения.....	158
Таблица 9 - Степень АГ в группах активного кардиомониторинга мониторинга и группе стандартного наблюдения.....	158
Таблица 10 - Динамика показателей СМАД у больных с ХЛЛ и АГ между 1 и 2 визитами на фоне проводимой терапии.....	160
Таблица 11 - Динамика показателей СМАД у больных с ХЛЛ и АГ, имеющих среднесуточный САД более 130 мм рт.ст на первом визите.....	160
Таблица 12 - Динамика показателей СМАД у больных с ХЛЛ и АГ старше 65 лет и САД более 130 мм рт ст.....	161
Таблица 13 - Типы суточного профиля САД в трех группах больных с АГ.....	164
Таблица 14 - Возраст больных достигших и не достигших целевых значений АД в группах активного кардиомониторинга и стандартного наблюдения.....	169
Таблица 15 - Смертность больных с ХЛЛ и АГ в зависимости от достигнутого или не достигнутого целевого АД.....	187

Таблица 16 - Смертность больных с ХЛЛ и АГ в зависимости от достигнутого или не достигнутого целевого АД, а также у больных с ХЛЛ без АГ.....	187
Таблица 17 - Смертность мужчин и женщин с целевым и нецелевым АД.....	188
Таблица 18 - Смертность больных ХЛЛ и АГ, не принимавших иАПФ, в зависимости от целевого АД и больных ХЛЛ без АГ.....	188
Таблица 19 - Данные оценочных тестов в группах АКМ и СКН.....	191
Таблица 20 - Отличия некардиальной коморбидности в группах АКМ и СКН.....	192
Таблица 21 - Сопоставимая некардиальная коморбидность в группах АКМ и СКН.....	193
Таблица 22 - Сердечно-сосудистые заболевания в группах АКМ и СКН.....	193
Таблица 23 - Модель пропорциональных рисков Кокса.....	202
Таблица 24 - Динамика показателей ЭхоКГ: перед лечением, непосредственно после противоопухолевой терапии по схеме, включающей антрациклины и после установки ЭКС.....	222
Таблица 25 - Больные с клиникой тяжелой ХСН после доксорубицин-содержащей химиотерапии.....	230
Таблица 26 - Сравнительный анализ показателей ремоделирования левых отделов и правого желудочка сердца у больных аКМП и ДКМП.....	232

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1. Классификация нежелательных явлений СТСАЕ

Степень тяжести	Характеристика
1 степень тяжести/легкая	отсутствие симптомов или легкая симптоматика, которая распознается клинически или диагностически, специальных вмешательств не требует.
2 степень тяжести/средняя	могут потребовать минимальных локальных или неинвазивных вмешательств; ограничивающие повседневную связанную с возрастом активность (например, приготовление пищи, поход за покупками, использование телефона и т.п.)
3 степень тяжести/тяжелая	тяжелые или клинически значимые нежелательные явления, но не имеющие непосредственной угрозы для жизни; может быть необходима госпитализация или ее продление; инвалидность; ограничивающие повседневную активность (процесс одевания и раздевания, самостоятельный прием пищи и медикаментов, гигиенические процедуры)
4 степень тяжести	представляющие угрозу жизни, требующие немедленной госпитализации
5 степень тяжести	повлекшие за собой смерть

Таблица 2. Шкала ECOG

Оценка общего состояния онкологического больного	Оценка в баллах
Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания.	0
Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу).	1
Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении.	2
Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования.	3
Больной совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели.	4

Таблица 3. Опросник кардиальной симптоматики

Вы оцениваете в настоящее время Ваше самочувствие	на 5	на 4	на 3	на 2
Жалобы в настоящее время	не было, или было только при быстрой ходьбе	при ходьбе обычным шагом	при любом движении	при всем выше перечисленном и в покое
а. одышка	1	2	3	4
б. сердцебиение	1	2	3	4
в. боли в грудной клетке	1	2	3	4
д. отеки нижних конечностей	не было или были небольшие на ступнях 1	на голених 2	до бедер 3	выше бедер и/или на теле 4
Возникает ли у Вас ощущение перебоев в работе сердца?	не было 1	непостоянная, преходящая 2	постоянная, требовала приема одного лекарства 3	постоянная, требовала приема двух и более препаратов 4
Переносили ли Вы инсульт?	нет 1	был, но потом все быстро восстановилось 2	был, остается умеренный парез 3	был, остается паралич одной или двух конечностей 4
Охарактеризуйте свои возможности следующим образом: обычно, если прохожие идут по людной улице, они все шагают примерно с одинаковой скоростью. Вы в настоящее время:				
1 - можете идти вместе со всеми с такой же скоростью сколько угодно долго или, по крайней мере, пройдете в таком темпе более километра				
2 - пройдете с такой же скоростью, вместе со всеми 500 м или несколько больше и остановитесь из-за одышки или слабости, сердцебиения, болей в груди и т.д.				
3 - сумеете пройти вместе со всеми прохожими около 200 м и остановитесь из-за этих симптомов, или сумеете пройти медленным шагом несколько большее расстояние				
4 - постоянно плохо себя чувствуете и без нагрузки, можете пройти очень мало (50 м) или совсем не можете двигаться из-за указанных симптомов, любая нагрузка вызывает у Вас удушье, кашель, слабость, одышку, сердцебиение и т.д.				

Таблица 4. Сопроводительный информационный скрининг

1. ФИО:

2. Дата рождения:

3. Телефон:

4. Укажите все имеющиеся у Вас заболевания и год диагностики:

5. Укажите все препараты, которые Вы принимаете и их дозы:

6. Статус курения: не курю

курю с _____ года по _____ сигарет в день

7. Отмечаете ли Вы повышение артериального давления?

- С какого года _____ Максимальное АД за все время
- Никогда не отмечал повышение АД более 140/90 мм рт ст
- АД стало повышаться на фоне приема ибрутиниба

8. Укажите дату начала терапии ибрутинибом и его дозу:

9. Укажите изменения в самочувствии на фоне терапии ибрутинибом:

- не изменилось - ухудшилось -улучшилось

10. Появились ли новые симптомы на фоне терапии ибрутинибом?

- нет

- да (укажите какие)

11. Выявлены ли новые заболевания за время лечения ибрутинибом (укажите какие)?

Таблица 5. GFI (Groningen Frailty Index – Гронингенский индекс хрупкости).

Варианты ответов	Да	Нет	
Мобильность.			
Может ли пациент выполнять следующие задачи без посторонней помощи? (не имеются ввиду приспособления для ходьбы, как ходунки или инвалидная коляска):			
1. Покупка продуктов в магазине	0	1	
2. Прогулка у дома, вокруг дома	0	1	
3. Способность самостоятельно одеться и раздеться	0	1	
4. Способность самостоятельно посещать туалет	0	1	
Зрение			
5. Возникают ли у пациента проблемы из-за нарушения зрения?	1	0	
Слух			
6. Возникают ли у больного проблемы из-за нарушения слуха?	1	0	
Питание			
7. Произошло ли непреднамеренное похудание за последние 6 месяцев (6 кг через 6 месяцев или 3 кг за 3 месяца)?	1	0	
Коморбидность			
8. Принимает ли больной 4 или более различных препаратов?	1	0	
Когнитивная функция	Да	Нет	Иногда
9. Жалуется ли больной на снижение памяти (или у него диагностировано слабоумие)?	1	0	0
Психосоциальный статус			
10. Было ли у пациента пустоты вокруг? Например, спросить: «Вам так грустно, что вас не интересует то, что вас окружает? Или: есть ли у Вас ощущение, что тот кого Вы любите, больше не любит Вас.	1	0	1
11. Есть ли ощущение, что пациент периодически скучает по окружавшим его людям? Спросить: Вы скучаете по кому-нибудь, кого любите?	1	0	1
12. Возникает ли у больного чувство одиночества? Можно спросить больного: «Есть ли что-то важное, в чем Вам может кто-то помочь?»	1	0	1
13. Чувствовал ли себя больной в последнее время расстроенным или подавленным?	1	0	1
14. Ощущал ли больной беспокойство или нервничал в последнее время?	1	0	1
Физические возможности.			
15. Как пациент оценивает свою физическую форму – от 0 до 10, где: 0 – как очень плохую, 10 – как очень хорошую (0 – 6 = 1, 7 – 10 = 0).	1	0	
Сумма баллов GFI			

Таблица 6. Опросник Geriatric 8 – скрининг хрупкости пожилых пациентов с онкологическими заболеваниями.

	Пункты	Возможные ответы
А	Уменьшилось ли потребление пищи в последние 3 месяца из-за потери аппетита, проблем с пищеварением, затруднений в жевании или глотании?	0: значительное снижение потребления пищи
		1: умеренное снижение потребления пищи
		2: нормальное потребление пищи
В	Потеря веса в течение последних 3 месяцев?	0: потеря веса >3 кг
		1: неизвестно
		2: потеря веса от 1 до 3 кг
		3: нет потери веса
С	Подвижность	0: ограничен кроватью или креслом
		1: способен подниматься с кровати/кресла, но не выходит из дома
		2: выходит из дома
Е	Нейропсихологические проблемы	0: тяжелая деменция или депрессия
		1: легкая деменция или депрессия
		2: нет психологических проблем
F	Индекс массы тела (рост в кг/рост в м ²)	0: ИМТ <19
		1: 19=ИМТ < 21
		2: 21= ИМТ < 23
		3: ИМТ ≥23
Н	Принимает более трех препаратов в день	0: Да
		1: Нет
Р	Каким считает пациент состояние своего здоровья по сравнению с другими людьми того же возраста?	0: хуже, чем у других
		0,5: неизвестно
		1: такое же, как у других
		2: лучше
	Возраст	0: >85
		1: 80-85
		2 : <80
	Общий индекс (0-17)	

Таблица 7. Шкала для вычисления индекса коморбидности Чарлсон.

1 балл	Возраст 50 – 59 лет Инфаркт Застойная сердечная недостаточность Периферические заболевания артерий (атеросклероз сосудов и/конечностей) Атеросклероз мозга: перенесенный инсульт без или с минимальными последствиями Деменция ХОБЛ Язвенная болезнь Умеренное поражение печени (например гепатит; цирроз и портальная гипертензия исключаются) Умеренный диабет (без терминальных поражений внутренних органов; если корректируется только диетой баллы не даются)
2 балла	Возраст 60 – 69 лет Перенесенный инсульт, гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Тяжелый диабет с поражением органов (ретинопатия, нефропатия, полинейропатия, неконтролируемый) Злокачественные опухоли без метастазов (исключаются полная ремиссия > 5 лет) Лейкемия Лимфомы
3 балла	Возраст 70 – 79 лет Тяжелое поражение печени
4 балла	Возраст 80 – 89 лет и более
6 баллов	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус)

Таблица 8. Антикоагулянтная анкета

ФИО	
Месяц и год диагностики фибрилляции предсердий	
Принимаемый антикоагулянт, доза	
Дата начала приема антикоагулянта	
Перечислите все геморрагические проявления в период приема антикоагулянта и частоту их возникновения (каждый день, раз в неделю, раз в месяц или другой вариант).	
Снижение дозы антикоагулянта (да/нет)	
Причина снижения дозы антикоагулянта	
Дата начала приема антикоагулянта в сниженной дозе.	
Возникали ли какие-либо геморрагические проявления в период приема антикоагулянта в сниженной дозе (укажите какие)?	
Отмена антикоагулянта (укажите причину и даты без приема антикоагулянта)	
Проводилась ли замена принимаемого антикоагулянта? (укажите препарат).	
Причина замены антикоагулянта	
Возникали ли у Вас геморрагические проявления после замены антикоагулянта? (укажите какие).	
Возникали ли у Вас геморрагические проявления до начала приема антикоагулянта? (укажите какие).	
Возникали ли у Вас геморрагические проявления до начала приема ибрутиниба? (укажите какие).	
Уровень креатинина в биохимическом анализе крови с датой исследования.	
Уровень тромбоцитов в клиническом анализе крови с датой исследования	
Количество принимаемых капсул ибрутиниба	
При снижении дозы ибрутиниба, укажите дату начала приема уменьшенной дозы	
Причина снижения дозы ибрутиниба, если это проводилось	

Таблица 9. Дневник самоконтроля АД и ЧСС

[illegible]

Таблица 10. Определение типа кровотечений у пациентов ХЛЛ и ФП, получавших ПОАК, предусмотренное регистром GARFIELD-AF

Большие геморрагические осложнения	Явное кровотечение, сопровождавшееся хотя бы одним из перечисленного: • Снижением гемоглобина на $2 \geq$ г/дл • Потребностью в гемотрансфузии $\geq$ доз крови • Имеющее клинически значимую локализацию (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, тампонада сердца, внутрисуставное, внутримышечное с развитием синдрома сдавления, ретроперитонеальное) • фатальное
Небольшие клинически значимые геморрагические осложнения	Явное кровотечение, не достигшее критериев «большого», но потребовавшее медицинского вмешательства, изменения врачом схемы лечения или сопровождавшееся болью, дискомфортом или изменением привычной активности пациента.
Малые геморрагические осложнения	Все другие кровотечения, не соответствующие критериям «больших» и «небольших клинически значимых».