

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Антитромботическая терапия у пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, получающих ибрутиниб

Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

РЕФЕРАТ

Актуальность. Проведение антитромботической терапии при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) встречает определенные трудности, т. к. у этой категории пациентов исходно имеется высокий риск геморрагических осложнений. Использование ибрутиниба, оказывающего влияние на функцию тромбоцитов, создает дополнительный риск кровотечений. Важнейшая задача — минимизация рисков как геморрагических осложнений, так и тромбозов при сохранении лечебной тактики, предполагающей использование ибрутиниба.

Цель. Оценка возможности проведения антитромботической терапии у пациентов с ХЛЛ, получающих ибрутиниб и имеющих к ней показания, а также использования двойной антитромбоцитарной и двойной антитромботической терапии.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с ХЛЛ ($n = 190$), мантийноклеточной лимфомой ($n = 5$) и макроглобулинемией Вальденстрема ($n = 2$) в возрасте 32–91 год (медиана 66 лет). Было 70 женщин в возрасте 39–83 года (медиана 64 года) и 127 мужчин в возрасте 32–91 год (медиана 66 лет). Пациенты находились на разных этапах лечения ибрутинибом в течение 5–56 мес. В работе использовались методы непараметрической статистики. Все данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала или абсолютных чисел и долей в процентах.

Результаты. Антитромботическая терапия на фоне приема ибрутиниба применялась у 29 (14,7 %) пациентов. Необходимость назначения новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) возникла у 26 больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Двойная антитромбоцитарная терапия использовалась у 3 больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство

ANTINEOPLASTIC THERAPY COMPLICATIONS

Antithrombotic Therapy in Patients with Malignant Lymphoproliferative Disorders Treated with Ibrutinib

EI Emelina, GE Gendlin, IG Nikitin

NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997

ABSTRACT

Background. Antithrombotic therapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients is challenging, as this category of patients is initially characterized by high risk of hemorrhagic complications. The use of ibrutinib influencing the platelet function constitutes an additional bleeding risk. A crucial task consists in risk minimization of both hemorrhagic complications and thrombosis while sticking to ibrutinib treatment.

Aim. To assess the feasibility of antithrombotic therapy in CLL patients receiving ibrutinib and having indications for this therapy, as well as the use of dual antiplatelet and dual antithrombotic therapies.

Materials & Methods. The trial included patients with CLL ($n = 190$), mantle cell lymphoma ($n = 5$), and Waldenström macroglobulinemia ($n = 2$) aged 32 to 91 years (median 66 years). The number of female patients was 70, aged 39 to 83 years (median 64 years) and the number of male patients was 127, aged 32 to 91 years (median 66 years). The patients were at different stages of ibrutinib treatment within 5 to 56 months. In this work methods of nonparametric statistics were used. All data are shown in the form of median and interquartile range or absolute numbers and percentages.

Results. Antithrombotic therapy during ibrutinib administration was used in 29 (14,7 %) patients. The new oral anticoagulants (NOAC) had to be prescribed to 26 patients with atrial fibrillation (AF). Dual antiplatelet therapy was used in 3 patients who underwent percutaneous coronary intervention with subsequent revascularization. In 2 patients with AF who underwent coronary stenting the dual antithrombotic therapy instead of the triple one was administered according to the management algorithm for patients with high risk of hemorrhagic complications. In 6 patients out of those who had AF and received NOAC the drug

с последующей реваскуляризацией; двойная анти-тромботическая терапия вместо тройной по алгоритму ведения больных с высоким риском геморрагических осложнений — у 2 пациентов с ФП, перенесших стентирование коронарных артерий. У больных с ФП, получавших НОАК, отмена препарата потребовалась в 6 случаях в связи с развившейся тромбоцитопенией. Геморрагические проявления, послужившие причиной отмены НОАК, имели место у 1 больной в виде макрогематурии, повторявшейся при переходе на минимальные эффективные дозы антикоагулянта, а также при переводе на другой антикоагулянт, используемый в наименьшей дозе, эффективной для профилактики инсульта при ФП. Геморрагические проявления, потребовавшие снижения дозы антикоагулянта, возникли у 4 пациентов, а перевода на другой антикоагулянт — у 3. У 5 больных изменение тактики лечения антикоагулянтами не требовалось. У 10 пациентов, получавших НОАК, признаков геморрагического синдрома не было. У всех 5 пациентов, находившихся на двойной антитромботической терапии, никаких геморрагических осложнений в срок от 3 до 14 мес. не отмечалось. Последние развиваются у женщин более чем в 2 раза чаще, чем у мужчин.

Заключение. Геморрагические проявления, возникавшие у больных, получавших ибрутиниб и антитромботическую терапию, не были угрожающими жизни и в большинстве случаев не требовали отмены препаратов. Развитие тромбоцитопении — основная причина отмены НОАК. Тщательное динамическое наблюдение за пациентами, получающими ибрутиниб и антитромботическую терапию, позволяет при необходимости проводить своевременную ее коррекцию. Она предполагает уменьшение дозы, замену антикоагулянта, в редких случаях — отмену антитромботической терапии с дальнейшим решением вопроса о возможности ее возобновления. Как правило, необходимость применения различных вариантов антитромботической терапии не является препятствием ни для назначения, ни для продолжения противоопухолевого лечения ибрутинином.

Ключевые слова: ибрутиниб, хронический лимфолейкоз, антитромботическая терапия, двойная антитромботическая терапия, фибрилляция предсердий, стентирование коронарных артерий при терапии ибрутинином, новые пероральные антикоагулянты, ривароксабан, дабигатран, апиксабан.

Получено: 25 февраля 2019 г.

Принято в печать: 31 июля 2019 г.

Для переписки: Елена Ивановна Емелина, канд. мед. наук, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997; e-mail: eei1210@mail.ru

Для цитирования: Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Антитромботическая терапия у пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, получающих ибрутиниб. Клиническая онкогематология. 2019;12(4):449–60.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-449-460

was withdrawn because of thrombocytopenia. Hemorrhagic manifestations which were the reason of NOAC withdrawal were observed in 1 female patient in the form of gross hematuria recurring when anticoagulant treatment was switched to the minimal effective doses and also when the administered anticoagulant was replaced with another one used in the minimal dose effective for stroke prevention in patients with AF. Hemorrhagic manifestations which were the reason of anticoagulant dose reduction emerged in 4 patients, and 3 patients required another anticoagulant for the same reason. In 5 patients there was no need to change the anticoagulant treatment. In 10 NOAC recipients no hemorrhagic syndrome was observed. None of 5 patients receiving dual antithrombotic therapy showed hemorrhagic complications within 3 to 14 months. The incidence of them in women is more than twice as high as in men.

Conclusion. Hemorrhagic manifestations in patients receiving ibrutinib and antithrombotic therapy were not life threatening and, in most cases, did not require drug withdrawal. Thrombocytopenia was the main reason for NOAC withdrawal. A thorough follow-up of patients receiving ibrutinib and antithrombotic therapy allows for timely correction of it if necessary. It involves dose reduction, anticoagulant replacement, and in rare cases the withdrawal of antithrombotic therapy with subsequent consideration of the feasibility of its resumption. As a rule, the need for different variants of antithrombotic therapy is not an obstacle to either assignment or continuation of antineoplastic treatment with ibrutinib.

Keywords: ibrutinib, chronic lymphocytic leukemia, antithrombotic therapy, dual antiplatelet therapy, atrial fibrillation, coronary stenting on ibrutinib therapy, new oral anticoagulants, rivaroxaban, dabigatran, apixaban.

Received: February 25, 2019

Accepted: July 31, 2019

For correspondence: Elena Ivanovna Emelina, MD, PhD, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997; e-mail: eei1210@mail.ru

For citation: Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG. Antithrombotic Therapy in Patients with Malignant Lymphoproliferative Disorders Treated with Ibrutinib. Clinical oncohematology. 2019;12(4):449–60 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-449-460

ВВЕДЕНИЕ

У онкологических больных нередко возникает необходимость проведения антиромботической терапии¹ в связи с различными сердечно-сосудистыми событиями, требующими назначения антикоагулянтной, антиагрегантной, двойной антиромботической², а также двойной и тройной антиромботической терапии³.

Известно, что частота клинически выявляемых тромбозов и тромбоземболий у онкологических пациентов в 4 раза больше, чем в общей популяции. При этом риск летального исхода у онкологического пациента, перенесшего венозный тромбоземболизм (ВТЭ), увеличивается в 2 раза. В патогенезе склонности к тромбозам у онкологических пациентов играет роль несколько механизмов: увеличение выработки прокоагулянтных молекул опухолью, повышение активности тромбоцитов и подавление активности фибринолитической системы. Кроме того, опухолевые клетки обладают способностью продуцировать тканевый фактор, мощный физиологический активатор каскада коагуляции [1].

У онкологических больных следует учитывать влияние самого заболевания, а также проводимого противоопухолевого лечения, способных увеличивать риск как тромбозов, так и кровотечений. Возникает довольно сложное сочетание высоких рисков и тромбозов, и геморрагических осложнений, которое создает трудности при проведении антиромботической терапии.

Благодаря своим особенностям выделяется группа онкогематологических пациентов, среди которых особое внимание требуется больным с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Известно, что у этой категории пациентов и без применения антиромботической терапии повышен риск кровотечений, обусловленный самим заболеванием, а также воздействием проводимого противоопухолевого лечения. Все более широко в настоящее время у этой группы больных используется ибрутиниб — первый необратимый ингибитор

тирозинкиназы Брутона. Одним из кардиальных нежелательных явлений, связанных с применением ибрутиниба, является фибрилляция предсердий (ФП), особая настороженность в отношении которой обусловлена необходимостью использовать антикоагулянт совместно с ибрутинибом [2].

Кроме того, у пациентов во время лечения ибрутинибом могут возникать сердечно-сосудистые состояния, не связанные с воздействием препарата, требующие назначения антиагрегантной, двойной антиромботической (ДАТ), двойной антиромботической (ДАТТ) и тройной терапии. Поскольку ибрутиниб оказывает влияние на функцию тромбоцитов, то в первую очередь встает вопрос о безопасности его одновременного использования с различными вариантами антиромботической терапии.

При назначении антикоагулянтов необходимо оценивать критерии **безопасного их использования** у онкологических больных:

- отсутствие кровотечений последние 2 мес.;
- количество тромбоцитов > 50 000/мкл;
- отсутствие снижения тромбоцитов вследствие наличия опухоли или в результате противоопухолевого лечения;
- нормальные показатели свертывающей системы (коагулограммы);
- отсутствие висцеральной или внутримозговой опухоли с риском кровотечения;
- отсутствие признаков значительного снижения функции печени (например, цирроза класса В или С по Чайлду—Пью);
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) > 30 мл/мин для ривароксабана;
- СКФ > 15 мл/мин для дабигатрана и апиксабана;
- отсутствие возможности неожиданного снижения СКФ из-за нефротоксичной терапии;
- отсутствие препаратов, являющихся сильными ингибиторами либо индукторами CYP3A4 и/или P-гликопротеида.

Наличие перечисленных выше факторов требует более частого наблюдения за пациентом, но не отказа от антикоагулянтной терапии [3].

Особую настороженность вызывают больные, которым необходима ДАТТ или ДАТ при продолжающемся лечении ибрутинибом. Эти пациенты составляют группу особого риска геморрагических осложнений, важное значение у них имеет продолжительность такой терапии.

Для принятия решения о сроке проведения ДАТТ необходимо использовать шкалы PRECISE-DAPT и DAPT (табл. 1).

На старте назначения ДАТТ продолжительность терапии определяется с помощью калькулятора PRECISE-DAPT, в котором учитывается 5 факторов: уровень гемоглобина, лейкоцитов, кровотечение в анамнезе, СКФ, возраст пациента. Фактически калькулятор PRECISE-DAPT направлен на оценку преобладания риска кровотечения у пациента, получающего ДАТТ. При наличии у больного 25 баллов и более по шкале PRECISE-DAPT терапия может проводиться 3–6 мес.; при сумме баллов менее 25 необходим стандартный/длительный режим ДАТТ — от 12 до 24 мес.

¹ Антиромботическая терапия — вариант терапии, включающий использование тромболитиков (лизис уже возникшего тромба), антиагрегантов (препятствуют агрегации тромбоцитов, применяются для профилактики артериального тромбоза — атеротромбоза) и антикоагулянтов (применяются для профилактики тромбообразования или прогрессирования тромба в венозной системе и в ушке левого предсердия при фибрилляции предсердий). Двойная антиромботическая — терапия, состоящая из двух компонентов, одним из которых является антикоагулянт, вторым — антиагрегант; дозы обоих компонентов определяют врачам.

² Антиромботическая терапия — вариант терапии, включающий использование только антиромботических препаратов (антиагрегантов) и без использования антикоагулянтов и тромболитиков. Двойная антиромботическая — терапия, состоящая из двух антиагрегантов в определенном дозовом режиме, который выбирается врачом.

³ Тройная антиромботическая терапия — вариант терапии, состоящий из одного антикоагулянта и двух антиагрегантов в выбранных врачом дозах.

Таблица 1. Оценка оптимальной продолжительности двойной антитромботической терапии по шкалам PRECISE-DAPT и DAPT (цит. по [6])

PRECISE-DAPT		DAPT
В какой момент применяется	В момент стентирования	После 12 мес. ДАТ без осложнений
Способ расчета	<ul style="list-style-type: none"> ● Гемоглобин ● Лейкоциты ● Возраст ● СКФ ● Кровотечение в анамнезе 	<ul style="list-style-type: none"> ● Возраст: <ul style="list-style-type: none"> ● ≥ 75 лет ● 65–74 года ● < 65 лет ● Курение ● Сахарный диабет ● ИМ ● ЧКВ или ИМ в анамнезе ● Стент, покрытый паклитакселом ● Диаметр стента < 3 мм ● ХСН или ФВЛЖ < 30 % ● Венозный шунт
Диапазон баллов	0–100	0–10
Критические значения	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 25 баллов — короткий режим ДАТ (3–6 мес.) < 25 баллов — стандартный/длительный режим ДАТ (12–24 мес.) 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 баллов — длительный режим ДАТ (30 мес.) < 2 баллов — стандартный режим ДАТ (12 мес.)
Калькулятор	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org

ДАТ — двойная антитромботическая терапия; ИМ — инфаркт миокарда; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

При этом после 12 мес. ДАТ важно оценить статус пациента по шкале DAPT, направленной на дополнительную оценку риска тромбоза. В шкале DAPT выделяется 9 факторов риска: возраст, курение, наличие сахарного диабета, перенесенный инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство с учетом вида и диаметра стента, наличие венозного шунта, а также хроническая сердечная недостаточность и выраженное снижение систолической функции сердца с фракцией выброса менее 30 %. При наличии у пациента менее 2 баллов по шкале DAPT можно закончить проведение ДАТ, при сумме баллов 2 и более необходимо ее продолжить, используя длительный режим (до 30 мес.) терапии [4].

Важное значение для пациентов, получающих ибрутиниб и находящихся на ДАТ, имеет **соблюдение стратегии защиты от кровотечений**.

1. Выбор в пользу клопидогрела, при необходимости использовать антикоагулянт вместе с антиагрегантом.
2. При проведении ДАТ должны использоваться сниженные дозы новых пероральных антикоагулянтов (НОАК): ривароксабан 15 мг в сутки, апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, дабигатран 110 мг 2 раза в сутки.
3. Для защиты ЖКТ на время ДАТ должны применяться ингибиторы протонной помпы в лечебном дозовом режиме.
4. Выявление модифицируемых факторов риска и их коррекция [5].

Необходимость проведения тройной антитромботической терапии у пациентов, получающих ибрутиниб, обусловлена особо высоким риском геморрагических осложнений. При этом важны сроки проведения такой терапии и ее возможные варианты.

Если преобладают опасения ишемических событий, то тройная терапия проводится в течение 6 мес. с дополнительной оценкой факторов риска в 1 и 3 мес. В дальнейшем до 12 мес. проводится двойная терапия в комбинации антикоагулянт + аспирин или антикоагулянт + клопидогрел. По истечении 12 мес. оставляют только антикоагулянт.

Если преобладают опасения геморрагических событий, существует два варианта тактики. У пациентов с очень высоким риском геморрагических осложнений на старте и на протяжении всех 12 мес. используется комбинация антикоагулянта с клопидогрелом. У пациентов с умеренным риском в течение 1 мес. проводится тройная терапия, а в дальнейшем (до 12 мес.) — комбинации НОАК с клопидогрелом или аспирином. По истечении 12 мес. при обоих этих вариантах оставляют только антикоагулянт. Поскольку в настоящее время крайне мало данных о проведении тройной терапии у больных, получающих ибрутиниб, мы рассматривали их как группу с очень высоким риском геморрагических осложнений и на старте использовали вариант двойной терапии в рекомендованной комбинации антикоагулянт + клопидогрел [6].

Существуют клинические рекомендации по применению НОАК на фоне ибрутиниба при ВТЭ. Сроки проведения такой терапии зависят от факторов риска. Если они непреходящие, то должна проводиться долгосрочная терапия — применение антикоагулянта на постоянной основе. После 6 мес. лечения для снижения риска кровотечений может использоваться половинная доза апиксабана. У пациентов, получающих ибрутиниб, такая стратегия предпочтительна. Если факторы риска преходящие, то используется короткий курс антикоагулянта — от 3 до 6 мес. При этом необходимо избегать назначения антитромбоцитарных препаратов, если нет четких показаний для их применения.

Чрезвычайно важно использовать правильные дозовые режимы при назначении антикоагулянтов как для профилактики инсульта у больных с ФП, так и для лечения ВТЭ [7].

Контроль показателей коагулограммы не требуется пациентам, получающим антикоагулянт и ибрутиниб, с целью оценить антикоагулянтный эффект. Прием антикоагулянтов может отражаться на результатах многих стандартных тестов, однако они не подходят для контроля терапии. Требуются особые лабораторные режимы исследования показателей коагуляции, которые, как правило, не используются в стандартной практике [8].

На фоне приема ибрутиниба применение антиагрегантов в виде монотерапии показано только пациентам с синусовым ритмом, недавно перенесшим инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения. При этом больные должны быть предупреждены о необходимости избегать приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), рыбьего жира, витамина Е и случайного использования продуктов, содержащих салицилаты. В рекомендациях этому вопросу уделяется большое внимание, т. к. пациенты достаточно часто используют витамин Е и рыбий жир, забывая сообщить об этом врачу. Кроме того, пациенты самостоятельно применяют препараты из группы НПВС, зачастую практически в постоянном режиме, что также требует активного выявления. Некоторые авторы указывают на возможность снизить дозу ибрутиниба у больных, получающих антиагреганты, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения. У пациентов с низким и умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений терапию антиагрегантами необходимо прекратить [5, 7, 9].

Использование антидотов к НОАК

В лечении угрожающих жизни кровотечений или для быстрого прекращения действия НОАК перед экстренным хирургическим вмешательством могут использоваться их антидоты. В настоящее время на разных этапах изучения и клинического внедрения находится три специфических антидота к НОАК. Идаруцизумаб представляет собой моноклональное антитело, немедленно и необратимо связывающее дабигатран. Андексанет α является рекомбинантной модифицированной молекулой Ха-фактора, связывает и блокирует действие пероральных и парентеральных ингибиторов Ха-фактора (ривароксабана, аписабана, эдоксабана, фондапаринукса, гепаринов). Цирапарантаг — малая молекула, которая способна нековалентно связывать все НОАК и гепарины посредством водородной связи взаимодействия катионных зарядов, является универсальным антидотом. К настоящему времени опубликованы многообещающие результаты исследования I фазы этого препарата [10].

Помимо антидотов полезными могут оказаться антифибринолитические агенты, концентрат протромбинового комплекса (КПК), препарат рекомбинантного фактора VIIa, особенно в случае продолжающегося кровотечения и отсутствия антидота. Показано, что КПК снижает антикоагулянтную активность НОАК. Исследования у добровольцев показали, что трех- или четырехкомпонентный КПК частично восстанавливает генерацию протромбина и тромбина до нормальных или почти нормальных уровней при кровотечениях, связанных с применением ингибиторов Ха-фактора. Если КПК неэффективен при остановке кровотечения, оправдано применение антиингибиторного коагулянтного комплекса со стандартной активностью FEIBA или рекомбинантного VIIa фактора свертывания.

В соответствии с рекомендациями Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу по применению антидотов к НОАК необходимо учитывать показания к их использованию [11].

Антидоты к НОАК следует применять при:

- угрожающих жизни кровотечениях: внутричерепном кровоизлиянии, симптомной и быстро нарастающей эпидуральной гематоме, неконтролируемом кровотечении;
- продолжающихся массивных кровотечениях, несмотря на местные мероприятия, проведенные для достижения гемостаза;
- кровотечениях в закрытые пространства или в жизненно важные органы (интраспинальные, интраокулярные, перикардальные, легочные, ретроперитонеальные, внутримышечные с развитием синдрома сдавления);
- высоком риске рецидива кровотечения при передозировке НОАК;
- необходимости экстренного инвазивного вмешательства с высоким риском кровотечения, которое не может быть отложено до момента выведения НОАК;
- срочном хирургическом вмешательстве или манипуляции с высоким риском перипроцедурального кровотечения (нейрохирургической операции на головном и спинном мозге, люмбальной пункции, кардиохирургическом вмешательстве, операции на сосудах — диссекции аорты, протезировании аорты в связи с разрывом аневризмы), вмешательстве на печени и иных хирургических вмешательствах большого объема.

Антидоты к НОАК, возможно, следует применять при:

- наличии показаний к экстренной хирургической операции или вмешательству у пациентов с острой почечной недостаточностью.

Антидоты к НОАК не следует применять при:

- плановых хирургических операциях и манипуляциях;
- желудочно-кишечных кровотечениях, которые купируются местными лечебными мероприятиями;
- потребности в хирургической операции или вмешательстве, которые могут быть отложены до выведения НОАК из организма;
- высокой концентрации НОАК без геморрагических проявлений;
- выраженной гипокоагуляции без геморрагических проявлений.

Вводить антидот без предварительных анализов оправдано только у пациентов с угрожающими жизни кровотечениями (например, внутричерепными) или у тех больных, которым показано экстренное хирургическое вмешательство. Во всех других ситуациях следует оценить присутствие НОАК в крови в достаточном количестве в качестве субстрата для антидота.

В случае массивного кровотечения антидот следует вводить при концентрации препарата в крови более 50 нг/мл, перед экстренным хирургическим вмешательством с высоким риском кровотечения — при концентрации препарата более 30 нг/мл. Важно знать время последнего приема НОАК, чтобы понимать, будет ли концентрация препарата в дальнейшем увеличиваться или уменьшаться. Пациенту

с клиренсом креатинина более 60 мл/мин антидот целесообразно вводить в течение 24 ч после приема НОАК. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин и продолжающемся кровотечении антидот может быть введен и позднее.

Если антидот введен, проведение коагулологических тестов в динамике позволяет оценить эффективность прекращения действия антикоагулянта. Несмотря на то что антидоты способны прекратить действие НОАК, кровотечение может продолжаться в связи с коагулопатией, повреждением сосуда или иным нарушением, связанным с критическим состоянием пациента. Необходимо также учитывать, что антидоты к НОАК принципиально не улучшают прогноз у пациентов с заболеваниями, служащими причиной кровотечений, — разрывом аневризмы аорты, септическим шоком и т. п. [10, 11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы обследовали 197 пациентов, получавших ибрутиниб в Московском городском гематологическом центре и гематологическом отделении ГКБ им. С.П. Боткина по поводу ХЛЛ ($n = 190$), мантийноклеточной лимфомы ($n = 5$) и макроглобулинемии Вальденстрема ($n = 2$) в возрасте 32–91 год (медиана 66 лет). Было 70 женщин в возрасте 39–83 года (медиана 64 года) и 127 мужчин в возрасте 32–91 год (медиана 66 лет). Из них 43 пациента с ХЛЛ, получающих ибрутиниб, наблюдаются нами по поводу ФП: 25 (12,4 %) с ФП, выявленной в период терапии ибрутинибом, и 18 (10,5 %) с ФП, диагностированной до назначения ибрутинива. Из анализа были исключены 3 пациента с ФП, зарегистрированной во время лечения ибрутинибом, однако имеющей совершенно определенные причины для развития, такие как выраженная гипокалиемия и лихорадка.

Антитромботическая терапия на фоне лечения ибрутинибом применялась у 29 (14,7 %) пациентов. Необходимость назначения НОАК возникла у 26 больных с ФП. ДАТТ используется у 3 больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство с последующей реваскуляризацией миокарда. У 2 пациентов с ФП, перенесших стентирование коронарных артерий, проводится ДАТ вместо тройной терапии по алгоритму ведения больных с высоким риском геморрагических осложнений.

Осуществлялся систематический учет всех возникающих геморрагических проявлений у больных, получающих ибрутиниб и антитромботическую терапию, с оценкой в динамике СКФ и уровня тромбоцитов. Все назначения и обследования больных проводились на базе кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова и в ГКБ № 24 г. Москвы.

Статистический анализ

При анализе полученных результатов использовались следующие методы непараметрической статистики: метод Манна—Уитни для сравнения двух независимых величин или метод Краскала—Уоллиса

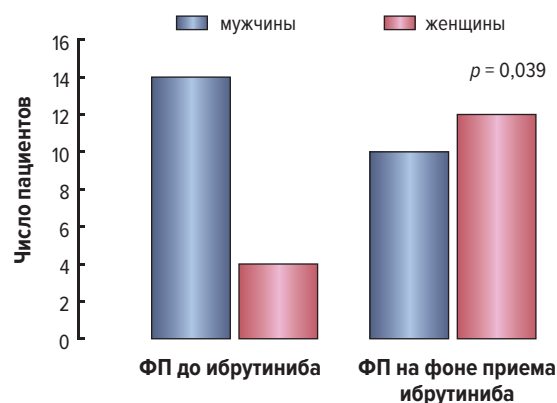


Рис. 1. Частота фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов разного пола до и после начала лечения ибрутинибом

Fig. 1. The incidence of atrial fibrillation (ФП) in patients of both sexes before and after ibrutinib treatment start

при сравнении трех и более независимых величин. Для анализа качественных признаков применялся критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера для произвольной таблицы сопряженности с поправкой Бонферрони. Все данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала или абсолютных чисел и долей в процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показательно, что ФП, возникшая у больных до начала лечения ибрутинибом, чаще выявлялась у мужчин, что соответствует данным в общей популяции больных с ФП (14 мужчин и 4 женщины) [12, 13]. В группе больных с ФП, зарегистрированной в период лечения ибрутинибом, преобладали женщины (12 vs 10 мужчин) (рис. 1; $p = 0,039$).

По-видимому, ФП у больных, получавших ибрутиниб, развивалась не спонтанно, а под воздействием препарата.

Медиана возраста всех больных с ФП составила 69 лет (диапазон 61–73 года). При этом медиана возраста больных с ФП, выявленной во время лечения ибрутинибом ($n = 22$), была 68 лет (диапазон 62–74 года); с ФП, диагностированной до лечения ибрутинибом ($n = 18$), — 69,5 года (диапазон 61–73 года). Больные с ФП ($n = 3$), возникшей в особых обстоятельствах (на фоне тяжелой пневмонии, лихорадки, диареи) и связанной с применением ибрутинива, были несколько моложе — 58, 59 и 69 лет соответственно. Медиана возраста больных без ФП ($n = 156$) составила 65 лет (диапазон 58–71 год) ($p = 0,19$). Возраст мужчин и женщин в группах не различался.

За время наблюдения умерло 29 больных, из них 7 (18,5 %) с ФП, 22 (14,2 %) без ФП ($p = 0,51$). В группах с ФП, возникшей в период приема ибрутинива и до него, умерло 5 и 2 больных соответственно.

Показания к назначению НОАК у пациентов, получающих ибрутиниб

Согласно инструкции, варфарин не должен использоваться у пациентов, получающих ибрутиниб. По этой причине мы применяли НОАК, назначение

Таблица 2. Оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc в группах больных с фибрилляцией предсердий до и после начала лечения ибрутинибом

Группа больных	CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы					p
	0	1	2	3	4	
С ФП, выявленной во время лечения ибрутинибом (n = 22)	1	4	7	8	2	0,70
С ФП, выявленной до лечения ибрутинибом (n = 18)	1	4	5	8	0	

ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 3. Показания к назначению НОАК в группах больных с фибрилляцией предсердий до и после начала лечения ибрутинибом

Группа больных	CHA ₂ DS ₂ -VASc:	CHA ₂ DS ₂ -VASc:
	мужчины — < 2 баллов, женщины — < 3 баллов	мужчины — ≥ 2 баллов, женщины — ≥ 3 баллов
С ФП, выявленной во время лечения ибрутинибом (n = 22)	6 (27,3 %)	16 (72,7 %)
С ФП, выявленной до лечения ибрутинибом (n = 18)	5 (27,8 %)	13 (72,2 %)

НОАК — новые пероральные антикоагулянты; ФП — фибрилляция предсердий.

которых проводилось в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc¹ [12, 13].

Количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc не было высоким. В группе больных с ФП, зарегистрированной во время лечения ибрутинибом, оно не превышало 4 баллов, в группе с ФП, диагностированной до лечения ибрутинибом, — 3 балла. В обеих группах преобладающее число пациентов имели 3 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc (табл. 2).

Учитывая наличие прямой корреляции между риском развития инсульта и количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, наблюдаемые нами пациенты имеют средневисокий риск инсульта.

Показания для назначения НОАК в соответствии с данными шкалы CHA₂DS₂-VASc были 26 (67,4 %) из 43 пациентов с ФП. При этом в группе с ФП, выявленной во время лечения ибрутинибом, показания к назначению НОАК имели 72,7 % больных. У пациентов с ФП, диагностированной до начала лечения ибрутинибом, этот показатель был практически таким же — 72,2 % (табл. 3).

При длительном наблюдении пациентам с ФП, исходно имеющим низкий риск развития инсульта, для своевременного назначения НОАК требуется динамическая оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc с учетом появляющихся новых факторов риска. У одной

из больных с ФП, зарегистрированной в период лечения ибрутинибом, исходно не было показаний к назначению НОАК. Однако в дальнейшем, через 11 мес. продолжающегося лечения ибрутинибом, выявлен сахарный диабет 2-го типа, ставший причиной изменения ее статуса в отношении назначения НОАК.

С учетом проводимой за время наблюдения коррекции антикоагулянтной терапии (перевода на другой антикоагулянт, уменьшения дозы используемого антикоагулянта, отмены антикоагулянта) ко времени оформления настоящей статьи:

- 1) 7 пациентов получали ривароксабан в дозе 20 мг/сут, 2 — в дозе 15 мг/сут;
- 2) 6 пациентов получали апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки, 5 — по 2,5 мг 2 раза в сутки;
- 3) 5 пациентов получали дабигатран по 150 мг 2 раза в сутки, 1 — по 110 мг 2 раза в сутки.

Согласно данным последних исследований, среди НОАК, применяемых у больных пожилого возраста, лучшим профилем безопасности отличается апиксабан. При назначении этого препарата отмечается меньшее количество геморрагических осложнений [14].

В рекомендациях по использованию НОАК у пациентов, получающих ибрутиниб, также указывается на предпочтительное применение апиксабана, в т. ч. у больных, проходящих ДАТ [5, 7].

В популяции пациентов, не страдающих ХЛЛ и получающих лечение по поводу ФП в кардиологическом отделении ГКБ № 24 (общая популяция), число больных с показаниями к назначению НОАК гораздо выше, чем в наблюдаемых нами группах, и достигает в общей популяции с ФП 97,8 % (рис. 2). Это объясняется в т. ч. и тем, что пациенты с ХЛЛ и ФП, получавшие ибрутиниб, оказались моложе больных с ФП в общей популяции, несмотря на то что ХЛЛ считается заболеванием лиц пожилого возраста (табл. 4).

Следовательно, возраст больных с ФП, получающих ибрутиниб, не увеличивает количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc и не является при этом фактором риска, дополнительно способствующим развитию ФП во время лечения ибрутинибом, как могло бы быть в группе более старшего возраста. Меньшая доля женщин среди больных с ФП, получающих ибрутиниб, по сравнению с поступившими в кардиологический стационар по поводу этого нарушения ритма

¹ CHA₂DS₂-VASc — шкала, с помощью которой определяют риск инсульта у больных с ФП. Название представляет собой аббревиатуру факторов риска возникновения инсульта, где С (chronic heart failure) — хроническая сердечная недостаточность, Н (hypertension) — артериальная гипертензия, А (age) — возраст, D (diabetes mellitus) — сахарный диабет, S (stroke) — инсульт в анамнезе, VA (vascular disease) — заболевание сосудов (в т. ч. ишемическая болезнь сердца), Sc (sex category) — пол. Шкала CHA₂DS₂-VASc состоит из 8 факторов риска, каждый из которых соответствует определенному количеству баллов. Возраст 65–74 года, женский пол, наличие у пациента застойной сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка, артериальной гипертензии, сахарного диабета — все соответствуют 1 баллу; возраст старше 75 лет, инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоэмболия — 2 баллам. При сумме баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc более 2 у мужчин и более 3 у женщин необходимо назначать антикоагулянт. Если сумма баллов у мужчин равна 2 баллам, а у женщин — 3, решение о назначении антикоагулянтов принимается с учетом прочих факторов.

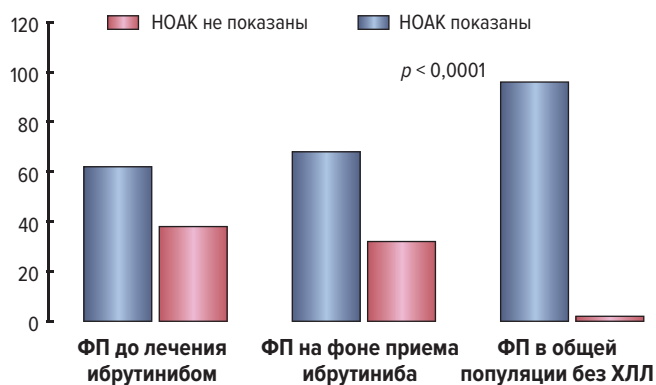


Рис. 2. Число пациентов, имеющих показания к назначению НОАК

НОАК — новые пероральные антикоагулянты; ФП — фибрилляция предсердий; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз.

Fig. 2. Number of patients with indications for NOAC treatment
НОАК — new oral anticoagulants; ФП — atrial fibrillation; ХЛЛ — chronic lymphocytic leukemia.

сердца также отражается на более низком числе показаний к назначению НОАК в этой группе.

Пациентам, получающим НОАК и ибрутиниб, требуется регулярное наблюдение с обязательной оценкой СКФ не реже 1 раза в 2 мес. Может потребоваться отмена НОАК при развитии тромбоцитопении в отсутствие геморрагических проявлений.

Геморрагические проявления у больных, получающих НОАК

Для оценки геморрагических проявлений у наблюдаемых нами пациентов, получавших ибрутиниб, использовалась классификация тяжести кровотечений по BARC (Bleeding Academic Research Consortium) (табл. 5).

Типы кровотечений в классификации по BARC разделяются в пределах от незначительного до фатального с учетом клинических и лабораторных характеристик. Как показали исследования последних лет, тяжесть кровотечений, определяемая по типам BARC, коррелирует с риском смерти [15].

В нашем исследовании среди геморрагических проявлений у пациентов, получавших НОАК и ибрутиниб, отмечались 1-й и 2-й типы по классификации BARC: гематомы, петехии, носовые и десневые кровотечения, кровоизлияние в переднюю камеру глаза, макрогематурия. При этом геморрагические проявления имели место именно у пациентов, получавших НОАК: у 6 пациентов, имеющих 1 балл по шкале BARC, у 7 — с 2 баллами по шкале BARC. У 16 больных, получавших НОАК, не было геморрагических осложнений при приеме НОАК в срок от 1 до 25 мес. терапии. При этом частота геморрагических проявлений была выше у женщин: из 26 больных, получавших НОАК, гемор-

Таблица 5. Классификация тяжести кровотечений по BARC

Тип 0	Отсутствие кровотечений
Тип 1	Несущественные кровотечения, не требующие дополнительного обследования, госпитализации или лечебных мероприятий
Тип 2 (малые)	Любые явные признаки кровотечения, не удовлетворяющие критериям типов 3–5 или соответствующие критериям: <ul style="list-style-type: none"> ● не требующие хирургического вмешательства или сопровождения медицинским работником ● приводящие к госпитализации или требующие повышенного ухода ● требующие обследования
Тип 3 (большие)	
Тип 3а	Явное кровотечение со снижением уровня гемоглобина > 50 г/л (при условии снижения уровня гемоглобина вследствие кровотечения) Трансфузия, выполненная при выраженном кровотечении
Тип 3б	Очевидное кровотечение со снижением уровня гемоглобина \geq 50 г/л Гемоперикард с тампонадой сердца Кровотечение, требующее хирургического или чрескожного вмешательства (исключая носовые, кожные, геморроидальные, десневые кровотечения) Кровотечение, требующее инотропной поддержки
Тип 3с	Внутричерепные кровоизлияния (микрокровоизлияния — нет; спинальные кровоизлияния — да) Кровоизлияния, подтвержденные аутопсией, инструментальными методами, люмбальной пункцией Кровоизлияния в глазное яблоко, приведшие к нарушению зрения (даже временному)
Тип 4 (связанные с коронарным шунтированием)	Периоперационное внутричерепное кровотечение 24 ч Повторная операция после закрытия стернотомы для контроля кровотечения Трансфузия > 5 ЕД крови или эритроцитной массы в течение 48 ч Выделение из дренажной плевральной трубки \geq 12 л за 24 ч
Тип 5 (фатальные)	Фатальное кровотечение, не подтвержденное аутопсией или визуализацией, но клинически подозреваемое Фатальное кровотечение, подтвержденное аутопсией или визуализацией

рагии возникали у 4 из 15 мужчин и у 8 из 11 женщин ($p = 0,026$).

У пациентов с ФП, не получавших НОАК, геморрагических проявлений за время наблюдения не отмечено (табл. 6).

Гематомы и петехиальные высыпания, наблюдаемые нами у пациентов, получающих НОАК и ибрутиниб, отмечаются также у больных с ХЛЛ, не получающих

Таблица 4. Сопоставление по возрасту и полу больных с фибрилляцией предсердий в общей популяции и у получавших ибрутиниб

Группа больных	Медиана (диапазон) возраста, лет	Женский пол, n (%)	Необходимость в лечении НОАК, n (%)
ХЛЛ + ФП (n = 43)	69 (61–72)	16 (38,1)	30 (69,8)
Общая популяция с ФП (n = 258)	74 (66–81)	156 (58,2)	262 (97,8)
<i>p</i>	0,0002	0,015	< 0,0001

НОАК — новые пероральные антикоагулянты; ФП — фибрилляция предсердий; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз.

Таблица 6. Геморрагические проявления по BARC у больных, получавших и не получавших НОАК

Группа больных	Оценка по BARC			Всего	p
	Без геморрагий	1 балл	2 балла		
Получавшие НОАК	17	6	7	30	0,029
Не получавшие НОАК	10	0	0	10	

НОАК — новые пероральные антикоагулянты.

Таблица 7. Геморрагические проявления по типу гематом и петехий у больных, получавших ибрутиниб и НОАК

Пациент	Применяемый НОАК	Доза антикоагулянта	Локализация	Динамика
1	Дабигатрана этексилат	150 мг 2 раза в сутки	Нижние конечности	Количество гематом уменьшилось через 3 мес. до 1–2
2	Апиксабан	2,5 мг 2 раза в сутки	Верхние конечности	Количество гематом уменьшилось через несколько недель до 1–2
3	Апиксабан	5 мг 2 раза в сутки	Верхние конечности	Гематомы исчезли после перевода больной с 5 мг 2 раза в сутки на дозу 2,5 мг 2 раза в сутки
4	Ривароксабан	20 мг в сутки	Верхние конечности	Гематомы исчезли через несколько недель приема антикоагулянта
5	Ривароксабан	20 мг в сутки	Область шеи, нижней челюсти, нижние конечности	Гематомы исчезли после перевода на апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки и снижения дозы ибрутиниба до 2 капсул в день
6	Дабигатрана этексилат	150 мг 2 раза в сутки	Передняя поверхность грудной клетки, лицо, верхние конечности	Петехии с тенденцией к увеличению их количества, перевод на апиксабан 5 мг 2 раза в сутки, рецидив петехиальных высыпаний с той же локализацией; самостоятельно полностью исчезли через 2 мес.
7	Апиксабан	2,5 мг 2 раза в сутки	Паховая область	Без рецидивов в дальнейшем
8	Ривароксабан	15 мг в сутки	Верхние конечности	Гематомы исчезли в течение 2 мес.
9	Ривароксабан	15 мг в сутки	Верхние и нижние конечности	Петехии исчезли через 1 мес. приема препарата

НОАК — новые пероральные антикоагулянты.

Таблица 8. Носовые кровотечения у больных, получавших ибрутиниб и НОАК

Пациент	Применяемый НОАК	Доза антикоагулянта	Динамика
1	Ривароксабан	20 мг в сутки	Повторяющиеся носовые кровотечения (3 эпизода); прекратились самостоятельно через 10 дней без изменения тактики применения НОАК
2	Ривароксабан	20 мг в сутки	Носовая кровоточивость; прекратилась самостоятельно через 2 мес. без изменения тактики применения НОАК
3	Ривароксабан	20 мг в сутки	Повторяющиеся (2 эпизода) носовые кровотечения; прекратились самостоятельно через 7 дней без изменения тактики применения НОАК
4	Ривароксабан	15 мг в сутки на старте	Носовая кровоточивость, возникшая через 1 мес. после начала приема НОАК; прекратилась через 2 нед.

НОАК — новые пероральные антикоагулянты.

Таблица 9. Кровоточивость десен у больных, получавших ибрутиниб и НОАК

Пациент	Применяемый НОАК	Доза антикоагулянта	Динамика
1	Ривароксабан	20 мг в сутки	Периодически возникает самостоятельная (неконтактная) кровоточивость десен с тенденцией к уменьшению ко времени оформления статьи
2	Ривароксабан	20 мг в сутки	Контактная кровоточивость десен прекратилась самостоятельно через 1 мес. приема антикоагулянта без изменения тактики применения НОАК

НОАК — новые пероральные антикоагулянты.

НОАК и ибрутиниб. Гематомы у большинства больных единичные, с течением времени исчезают или представлены 1–2 периодически появляющимися небольшими образованиями с преимущественной локализацией на верхних или нижних конечностях. Подобные геморрагии отмечались у 9 из 43 больных. Все наблюдения с гематомами и петехиями суммированы в табл. 7.

Носовые кровотечения/кровоточивость возникли у 4 больных, не отмечавших таких проявлений до применения НОАК. При этом кратковременность и небольшое количество эпизодов не привели к из-

менению тактики использования НОАК. Все случаи представлены в табл. 8.

Кровоточивость десен впервые появилась у 2 пациенток. У обеих она была не единственным геморрагическим проявлением, отмечались также осложнения 2-го типа по BARC.

Случаи развития десневой кровоточивости представлены в табл. 9.

Макрогематурия отмечена у 3 пациенток, получавших НОАК. У одной из них НОАК (дабигатрана этексилат по 150 мг 2 раза в сутки) отменен в связи с сопут-

ствующей стойкой тромбоцитопенией. В дальнейшем эта пациентка прекратила терапию ибрутинибом, аргументируя это тяжело переносимым обострением цистита и появлением подногтевой гематомы, развившейся в период, когда пациентка уже не получала НОАК.

У других 2 пациенток с макрогематурией, получавших ривароксабан в дозе 20 мг в сутки, после нормализации анализа мочи были предприняты попытки использовать дозу ривароксабана 15 мг/сут, однако макрогематурия рецидивировала. В связи с этим пациентки переведены на апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. Необходимо отметить, что у одной из этих больных отмечается вариабельность СКФ, у второй — уровня тромбоцитов, что, вероятно, сыграло свою роль, несмотря на то что на момент назначения НОАК эти показатели были в пределах нормальных значений.

Снижение дозы НОАК

Снижение дозы используемого НОАК проводилось у 4 пациенток, 3 из них — в связи с развитием геморрагических проявлений. 1 пациентка, получавшая апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки, переведена на дозу 2,5 мг 2 раза в сутки в связи с достижением возраста 80 лет и сниженной массой тела в соответствии с рекомендациями ведения больных с ФП [12, 13]. Все случаи, потребовавшие снижения дозы НОАК, представлены в табл. 10 с указанием причин.

Стартовое использование наименьших эффективных доз НОАК для профилактики инсульта при ФП

Сразу при назначении уменьшенные дозировки НОАК получали 3 пациента. 1 пациенту назначен ривароксабан 15 мг/сут в связи со сниженной СКФ. 2 больных, перенесших за время лечения ибрутинибом стентирование коронарных артерий, в рамках ДАТ получали НОАК в низких дозах. Эти пациенты принимали дабигатран по 110 мг 2 раза в сутки и апиксабан по 2,5 мг 2 раза в сутки, не имели геморрагических осложнений за время проведения ДАТ в течение 12 и 14 мес. соответственно. В соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с высоким риском геморрагических осложнений у этих больных используется комбинация НОАК с клопидогрелом.

Перевод с других НОАК на апиксабан в наименьшей дозе, эффективной для профилактики инсульта при ФП

В связи с развитием геморрагических осложнений, не сопровождающихся тромбоцитопенией, 4 пациентки, получавшие ривароксабан в дозе 20 мг/сут, были переведены на апиксабан по 2,5 мг 2 раза в сутки. У этих больных геморрагические осложнения были представлены повторяющимися носовыми кровотечениями, макрогематурией, крупными рецидивирующими гематомами. У 1 из 4 пациенток был рецидив макрогематурии, у 3 других период использования апиксабана в сниженной дозе протекал без геморрагических проявлений.

Отмена антикоагулянтов

НОАК был отменен у 6 пациентов, получавших ривароксабан в дозе 20 мг/сут, в связи с развитием тромбоцитопении, обусловленной ХЛЛ: у 4 — в период терапии ибрутинибом, у 2 — до ее начала. Только у 1 пациентки, получавшей ибрутиниб, отмена НОАК была связана с повторяющейся макрогематурией. Необходимо отметить, что у этой пациентки В., 57 лет, за время наблюдения отмечалась высокая вариабельность СКФ с нормализацией и значимым снижением до менее 50 мл/мин в течение короткого срока — 14–21 день.

У 12 пациентов, получавших НОАК в течение 9–25 мес. на фоне терапии ибрутинибом, развития геморрагических осложнений не отмечено. Из них 6 пациентов получали ривароксабан в дозе 20 мг/сут, 2 — дабигатрана этексилат по 150 и 110 мг 2 раза в сутки соответственно, 4 — апиксабан (3 пациента получали апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки и 1 — по 2,5 мг 2 раза в сутки). Таким образом, 10 из 12 пациентов, не имевших геморрагических осложнений, получали стандартные дозы НОАК, 2 (со стентированием коронарных артерий) — наименьшие эффективные для профилактики инсульта при ФП дозы НОАК в рамках ДАТ.

Таким образом, у больных с ФП, получавших НОАК, отмена антикоагулянта потребовалась в 6 случаях в связи с тромбоцитопенией. Геморрагические проявления, послужившие причиной полной отмены НОАК, возникли у 1 больной; потребовавшие снижения дозы — у 4, перевода на другой антикоагулянт — у 3.

Таблица 10. Причины снижения дозы антикоагулянта у больных с фибрилляцией предсердий, получавших ибрутиниб и НОАК

Пациент	Применяемый НОАК	Используемая		Причина снижения дозы	Результат
		сниженная доза НОАК	Причина снижения дозы		
1	Ривароксабан 20 мг в сутки	Ривароксабан 15 мг в сутки	Макрогематурия	Повтор макрогематурии, перевод на апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки без рецидива макрогематурии, без других геморрагических проявлений в течение 8 мес.	
2	Ривароксабан 20 мг в сутки	Ривароксабан 15 мг в сутки	Макрогематурия	Повтор макрогематурии, перевод на апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, повтор макрогематурии через 5 мес. приема апиксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки, отмена НОАК	
3	Ривароксабан 20 мг	Ривароксабан 15 мг в сутки	Крупные гематомы, повторяющиеся носовые кровотечения, кровоточивость десен	Рецидивы крупных гематом с локализацией на шее, языке, щеках, перевод на апиксабан по 2,5 мг 2 раза в сутки, уменьшение дозы ибрутиниба до 2 капсул в сутки; геморрагические проявления не повторялись в течение 2 мес. наблюдения	
4	Апиксабан 5 мг 2 раза в сутки	Апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки	Достижение возраста 80 лет, сниженная масса тела	Нет геморрагических проявлений	

У 5 пациентов возникающие геморрагические проявления не требовали изменения тактики применения антикоагулянта. У 10 пациентов, получавших НОАК, геморрагических осложнений не было.

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С РАЗВИТИЕМ ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ 2-ГО ТИПА ПО VARC

В соответствии с рекомендациями при возникновении умеренных геморрагических проявлений на фоне совместного применения ибрутиниба и антикоагулянта необходимо рассмотреть вопрос о назначении сниженных доз НОАК: 2,5 мг 2 раза в сутки для аписабана, 110 мг 2 раза в сутки для дабигатрана этексилата, 15 мг в сутки для ривароксабана [5, 7].

К изменению тактики антикоагулянтной терапии привели такие осложнения, как макрогематурия, кровоизлияние в переднюю камеру глаза, рецидивирующие крупные гематомы с локализацией в области лица и шеи. Ко времени подготовки статьи все эти пациенты переведены на аписабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и продолжают получать НОАК без геморрагических проявлений.

При возникновении макрогематурии НОАК отменялся на несколько дней до полной нормализации анализа мочи. В нашем исследовании при переводе больных с макрогематурией на минимальную дозу уже используемого антикоагулянта (ривароксабана) отмечался рецидив макрогематурии, что потребовало перевода на аписабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки всех 3 пациенток.

При кровоизлиянии в переднюю камеру глаза НОАК отменялся на время офтальмологического лечения с последующим переводом на наименьшую дозу используемого антикоагулянта, эффективную для профилактики инсульта при ФП. Такое геморрагическое проявление возникло у 1 пациентки. Офтальмологическое лечение позволило получить быстрый эффект, и через 14 дней терапия ривароксабаном была возобновлена в дозе 15 мг/сут без рецидивов и других геморрагических проявлений в течение последующих 4 мес.

Влияние уровня тромбоцитов на развитие геморрагических проявлений

В течение года мы оценивали данные об уровне тромбоцитов у пациентов, получавших анти тромботическую терапию. Проводился анализ минимального, максимального, среднего уровня тромбоцитов, а также вариабельности, за которую принималось отношение квадратичного отклонения к среднему значению. Мы не выявили значимых различий этих показателей в группах больных с геморрагическими проявлениями и без таковых.

Уменьшение дозы ибрутиниба в связи с геморрагическими проявлениями

В связи с геморрагическими проявлениями уменьшение дозы ибрутиниба до 280 мг в сутки по решению гематологов имело место у 1 пациентки с ФП и различными геморрагиями еще до назначения ибрутиниба и НОАК. Необходимо отметить, что снижение дозы

ривароксабана без уменьшения дозы ибрутиниба у этой больной сопровождалось рецидивами крупных гематом, носовых кровотечений, кровоточивости десен. При уменьшении дозы ибрутиниба до 280 мг/сут геморрагические проявления не повторялись в течение 3 мес.

Развитие ишемического инсульта у пациентов с ФП, получающих антикоагулянт и ибрутиниб

У 2 пациентов на фоне приема НОАК в стандартных дозах диагностирован ишемический инсульт. Ниже описаны эти клинические наблюдения.

У пациентки М., 72 года, ФП диагностирована до начала лечения ибрутинибом по поводу ХЛЛ. Однако больная, несмотря на показания, не принимала НОАК в течение года со времени диагностики ФП. Через 2 мес. после начала терапии НОАК и ибрутинибом появилась симптоматика дезориентации в течение нескольких часов. По результатам КТ головного мозга диагностирован ишемический инсульт. В течение суток отмечалась быстрая регрессия симптоматики с полным восстановлением удовлетворительного статуса на протяжении 2 дней. Пациентка продолжала принимать ибрутиниб и ривароксабан в ранее используемой дозе 20 мг/сут. В дальнейшем, в связи с развитием макрогематурии больная была переведена на поддерживающую дозу ривароксабана 15 мг/сут. Однако через 3 дня приема ривароксабана в дозе 15 мг/сут макрогематурия возникла повторно, в связи с чем после 2-недельного перерыва и нормализации анализа мочи пациентка была переведена на аписабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки.

Пациент Л., 72 года, получал ибрутиниб по поводу ХЛЛ в течение 15 мес. Больной перенес стентирование коронарных артерий через 6 мес. после начала терапии ибрутинибом и в течение 12 мес. находился на ДАТ в комбинации ривароксабан 15 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут вместо тройной терапии в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с высоким риском геморрагических осложнений. Больной продолжал получать ибрутиниб в стандартной дозе 420 мг/сут в течение всего периода ДАТТ. Через 12 мес. продолжающейся ДАТ появилась симптоматика дезориентации. При КТ головного мозга сделано заключение о развитии ишемического инсульта. В течение недели отмечено полное восстановление удовлетворительного статуса. Пациент продолжает прием ибрутиниба 420 мг/сут и ДАТ в комбинации ривароксабан 20 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут.

Монотерапия антиагрегантами

В наших наблюдениях особое внимание обращает на себя самостоятельное использование пациентами аспирина. Обследование до начала терапии ибрутинибом позволило выявить эти случаи и отменить аспирин у пациентов с низким и умеренным риском. Препарат оставлен у больных из группы высокого риска, которые за время наблюдения не имели геморрагических проявлений.

Проведение двойной анти тромботической и двойной анти тромботической терапии

Под нашим наблюдением находится 5 пациентов, получающих двойную терапию в связи с выполненным

стентированием коронарных артерий в период лечения ибрутинибом. При этом 3 пациента получают ДАТТ в комбинации клопидогрел 75 мг/сут + аспирин 75 мг/сут, 2 других с ФП и стентированием получают ДАТ в комбинации клопидогрел 75 мг/сут + дабига-трана этексилат по 110 мг 2 раза в сутки и клопидогрел 75 мг/сут + ривароксабан 20 мг/сут соответственно. Сроки проведения ДАТТ/ДАТ составили 3–14 мес. без развития каких-либо геморрагических проявлений у всех 5 пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение антитромботической терапии у больных, получающих ибрутиниб, требует особой осторожности и тщательной динамической оценки рисков как тромбоза, так и геморрагических осложнений, связанных с влиянием самого онкогематологического заболевания и используемого противоопухолевого препарата.

Геморрагические проявления у больных, принимавших ибрутиниб и получавших антитромботическую терапию, не были угрожающими жизни. В большинстве случаев они не требовали отмены антитромботической терапии и изменения дозового режима применения ибрутиниба.

Развитие тромбоцитопении, обусловленной ХЛЛ, служило основной причиной отмены НОАК. Динамическое наблюдение за пациентами, получающими ибрутиниб и антитромботическую терапию, позволяет при необходимости проводить своевременную ее коррекцию. Последняя предполагает уменьшение дозы, замену антикоагулянта, в редких случаях — отмену антитромботической терапии с дальнейшим решением вопроса о возможности ее возобновления.

Необходимость проведения различных вариантов антитромботической терапии не должна считаться препятствием ни для назначения, ни для продолжения противоопухолевой терапии ибрутинибом.

Чрезвычайно важное значение для успешного лечения пациента имеет системное взаимодействие кардиолога и онколога (гематолога) с целью принять оптимальное решение о возможности одновременного использования ибрутиниба и проведения антитромботической терапии, выборе ее варианта и продолжительности.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Г.Е. Гендлин, Е.И. Емелина, И.Г. Никитин.

Сбор и обработка данных: Г.Е. Гендлин, Е.И. Емелина.
Предоставление материалов исследования: Г.Е. Гендлин, Е.И. Емелина.

Анализ и интерпретация данных: Г.Е. Гендлин, Е.И. Емелина.

Подготовка рукописи: Г.Е. Гендлин, Е.И. Емелина.

Окончательное одобрение рукописи: Г.Е. Гендлин.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chang H-M, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2):2552–65. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1095.
2. Mulligan SP, Ward CM, Whalley D, et al. Atrial fibrillation, anticoagulant stroke prophylaxis and bleeding risk with ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukaemia and lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol.* 2016;175(3):359–64. doi: 10.1111/bjh.14321.
3. Short NJ, Connors JM. New Oral Anticoagulants and the Cancer Patient. *Oncologist.* 2014;19(1):82–93. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0239.
4. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation.* 2016;134(10):e123–e155. doi: 10.1161/CIR.0000000000000404.
5. Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol.* 2018;180(5):666–79. doi: 10.1111/bjh.15080.
6. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2017;39(3):213–60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
7. Lopez-Fernandez T, Garcia AM, Beltran AS, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(6):474–86. doi: 10.1016/j.rec.2016.12.041.
8. Шахматова О.О. Специфические антитоды к новым пероральным антикоагулянтам. Атеротромбоз. 2016;(1):81–94. doi: 10.21518/2307-1109-2016-1-81-94.
[Shakhmatova OO. Specific antidotes to new oral anticoagulants. *Atherothrombosis Journal.* 2016;(1):81–94. doi: 10.21518/2307-1109-2016-1-81-94. (In Russ)]
9. Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, et al. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(5):835–47. doi: 10.1111/jth.13651.
10. Levy JH, Ageno W, Chan NC, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(3):623–7. doi: 10.1111/jth.13227.
11. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(8):1736–45. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303402.
12. Клинические рекомендации: «диагностика и лечение фибрилляции предсердий». Под ред. А.Ш. Ревшвили, Ф.Г. Рзаева и др. [электронный документ]. Доступно по: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf>. Ссылка активна на 11.07.2019.
[Revishvili ASH, Rzaev FG, et al, eds. *Klinicheskie rekomendatsii: "diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii"*. (Clinical guidelines: "Diagnosis and treatment of atrial fibrillation") [Internet]. Available from: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf>. (accessed 11.07.2019) (In Russ)]
13. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893–962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
14. Graham DJ, Baro E, Zhang R, et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2019;132(5):596–604.e11. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12.023.
15. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation.* 2011;123(23):2736–47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.