

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Нарушения ритма и проводимости у пациентов, получающих лечение ибрутинибом

*Е.И. Емелина¹, Г.Е. Гендлин¹, И.Г. Никитин¹,
Е.А. Дмитриева², Е.А. Никитин², В.В. Птушкин²*

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

РЕФЕРАТ

Цель. Ранняя диагностика и лечение нарушений ритма и проводимости у пациентов, принимающих ибрутиниб.

Материалы и методы. Обследовано 206 пациентов, имевших показания к назначению ибрутиниба. Из них 193 больных находятся на разных этапах терапии — от 1,5 до 51 мес. Включены пациенты с хроническим лимфоцитарным лейкозом, мантийноклеточной лимфомой, макроглобулинемией Вальденстрема в возрасте 59–72 года (медиана 66 лет). Было 70 женщин в возрасте 54–71 год (медиана 64 года) и 123 мужчины в возрасте 60–72 года (медиана 66 лет). Для раннего выявления нарушений ритма и проводимости всем больным проводили ЭКГ в динамике, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

Результаты. Фибрилляция предсердий (ФП) зарегистрирована у 21 (12 %) пациента в срок 1–24 мес. терапии ибрутинибом. Наиболее часто ФП регистрируется в первые 6 мес. терапии ибрутинибом. До назначения препарата ФП в анамнезе имели 18 (10,5 %) пациентов. Таким образом, под наблюдением находятся всего 39 больных с ФП, получающих ибрутиниб. Из них показания к назначению антикоагулянтов в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc имеют 27 (69 %) пациентов. Тяжелая атриовентрикулярная блокада выявлена у 2 (1 %) больных, что потребовало установки электрокардиостимулятора (ЭКС). У 2 (1 %) пациенток зарегистрировано развитие тяжелой наджелудочковой тахикардии с частотой до 295 уд./мин, что потребовало проведения абляции. У одного из пациентов с постоянной формой ФП выявлены паузы ритма, установлен ЭКС.

Заключение. Развитие ФП у больных, получающих лечение ибрутинибом, не является критерием отмены препарата и не требует прекращения его приема. Антикоагулянты пациентам с ФП назначали согласно существующим рекомендациям в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc, что требовало осторожности и динамического наблюдения за больными. Тяжелые нарушения

ANTINEOPLASTIC THERAPY COMPLICATIONS

Rhythm and Conduction Disorders in Patients Receiving Ibrutinib

*EI Emelina¹, GE Gendlin¹, IG Nikitin¹, EA Dmitrieva²,
EA Nikitin², VV Ptushkin²*

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

² SP Botkin Municipal Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

ABSTRACT

Aim. Early diagnosis and treatment of rhythm and conduction disorders in patients receiving ibrutinib.

Materials & Methods. The trial included 206 patients with indications for ibrutinib, 193 of them are at different stages of treatment from 1.5 to 51 months. The trial enrolled the patients with chronic lymphocytic leukemia, mantle cell lymphoma, and Waldenstrom's macroglobulinemia, aged 59 to 72 years (with median age of 66 years): 70 women aged 54 to 71 years (with median age of 64 years), and 123 men aged 60 to 72 years (with median age of 66 years). For early detection of rhythm and conduction disorders all the patients received ECG monitoring and 24-hour Holter ECG monitoring.

Results. Atrial fibrillation (AF) was identified in 21 (12 %) patients during ibrutinib therapy period of 1 to 24 months. Most often AF is registered within the first 6 months of ibrutinib therapy. Before its administration 18 (10.5 %) patients had history of prior AF. Thus, a total of 39 ibrutinib recipients with AF are followed-up. According to CHA₂DS₂-VASc 27 (69 %) of them have an indication for anticoagulant treatment. Severe atrioventricular block was diagnosed in 2 (1 %) patients that necessitated a pacemaker. In 2 (1 %) female patients severe supraventricular tachycardia with up to 295 BPM was registered which required ablation. In a patient with permanent atrial fibrillation rhythm pauses were identified and a pacemaker was installed.

Conclusion. The presence of AF in ibrutinib recipients is not a withdrawal criterion and does not require ibrutinib therapy to be discontinued. Anticoagulants were administered to patients with AF according to existing guidelines in compliance with CHA₂DS₂-VASc which had to be approached with caution and required dynamic monitoring of patients. Severe rhythm and conduction disorders in ibrutinib recipients arise in rare cases (2 %). Such patients require cardiac surgery with subsequent ibrutinib treatment without dose reduction. Timely diagnosis and

ритма и проводимости у пациентов, получающих ибрутиниб, возникают в редких случаях (2 %). Таким больным требуется кардиохирургическая коррекция, после которой они продолжают принимать ибрутиниб без уменьшения его дозы. Своевременная диагностика и коррекция нарушений ритма и проводимости позволяют не менять план проводимого противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: ибрутиниб, хронический лимфолейкоз, фибрилляция предсердий, атрио-вентрикулярная блокада, паузы ритма, наджелудочковая тахикардия, установка электрокардиостимулятора, абляция.

Получено: 30 октября 2018 г.

Принято в печать: 8 февраля 2019 г.

Для переписки: Геннадий Ефимович Гендлин, д-р мед. наук, профессор, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997; e-mail: rgmugt2@mail.ru

Для цитирования: Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. и др. Нарушения ритма и проводимости у пациентов, получающих лечение ибрутинибом. Клиническая онкогематология. 2019;12(2):220–30.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-220-230

the correction of rhythm and conduction allow to avoid changing of antitumor therapy plan.

Keywords: ibrutinib, chronic lymphocytic leukemia, atrial fibrillation, atrioventricular block, rhythm pauses, supraventricular tachycardia, pacemaker installation, ablation.

Received: October 30, 2018

Accepted: February 8, 2019

For correspondence: Prof. Gennadii Efimovich Gendlin, MD, PhD, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997; e-mail: rgmugt2@mail.ru

For citation: Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG, et al. Rhythm and Conduction Disorders in Patients Receiving Ibrutinib. Clinical oncohematology. 2019;12(2):220–30 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-220-230

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в онкогематологии активно развивается направление таргетной терапии, предполагающее, в частности, применение ингибиторов тирозинкиназы Брутона. Первым препаратом, который начал использоваться в клинической практике, стал ибрутиниб, показавший высокую эффективность и зарегистрированный для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), мантийноклеточной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны и макроглобулинемии Вальденстрема.

Среди сердечно-сосудистых нежелательных явлений, которые могут развиваться на фоне лечения ибрутинибом, в основном указывается фибрилляция предсердий (ФП) и артериальная гипертензия. У большинства пациентов это нежелательные явления I–II степени, не требующие отмены препарата и уменьшения его дозы [1–3]. Однако при поздней диагностике, а также несвоевременном и некорректном кардиологическом лечении они могут молниеносно стать нежелательными явлениями III–IV и даже V степени. При развитии различных нарушений ритма и проводимости возникают в первую очередь вопросы о дальнейшем прогнозе и возможности продолжения начатой терапии, а при наличии исходной аритмии — о противопоказаниях к лечению ибрутинибом.

Большое внимание уделяется развитию ФП на фоне лечения ибрутинибом. Это продиктовано необходимостью назначать антикоагулянты пациентам с ФП и высоким риском инсульта, поскольку ибрутиниб оказывает влияние на функцию тромбоцитов. Кроме того, известно, что у больных ХЛЛ отмечается склонность к геморрагическим осложнениям как на фоне тромбоцитопении, так и без нее. Вариабельность уровня тромбоцитов у этих пациентов с тенденцией

к тромбоцитопении является отдельной проблемой при использовании антикоагулянтов [4–9].

Хорошо известно, что ФП увеличивает риск инсульта в 5 раз и обуславливает возникновение каждого пятого инсульта. Ишемический инсульт у больных с ФП часто заканчивается летальным исходом и по сравнению с инсультом другой природы приводит к наиболее выраженной инвалидизации, чаще рецидивирует [10, 11].

Частота развития ФП на фоне применения ибрутиниба варьирует в разных исследованиях, что связано с особенностями включения в исследование определенной категории пациентов, исходно отличающихся по возрасту и кардиологическому статусу. Согласно последним данным, ФП при лечении ибрутинибом возникает у 6,5–8,2 % пациентов. При этом развитие ФП на фоне ибрутиниба у большинства больных происходит в первые 6 мес. терапии [1, 2, 9, 12].

Многие пациенты с указанными выше лимфопролиферативными заболеваниями относятся к старшей возрастной группе, а возникновение ФП определенно связано с возрастом. Так, отношение рисков ее появления в возрасте 50–59 лет равно 1,0, в 60–69 лет — 4,98, в 70–79 лет — 7,35, в 80 лет и старше — 9,33 [10, 11, 13]. В связи с этим важно выявлять и тех пациентов, которые имеют ФП до назначения ибрутиниба, особенно нуждающихся в антикоагулянтной терапии, т. к. сложность ведения пациента с ФП на фоне лечения ибрутинибом не в сроках возникновения ФП и не в ее причинах, а в необходимости применения антикоагулянтов у пациентов с исходно имеющейся склонностью к геморрагическим осложнениям, получающих лечение препаратом, воздействующим на функцию тромбоцитов.

Проблему раннего распознавания ФП значительно усложняет часто скрытое течение аритмии. При-

мерно у $1/3$ пациентов ФП является бессимптомной, и больные не знают о ее существовании. Более ранняя диагностика аритмии позволила бы своевременно начать лечение и защитить от грозных последствий ФП. Важное значение для выявления ФП имеет холтеровское мониторирование ЭКГ у пациентов с симптоматикой периодически возникающих перебоев в работе сердца, неопределенного дискомфорта в грудной клетке. Кроме того, необходимо регулярное, не реже 1 раза в месяц, скрининговое ЭКГ-мониторирование.

ФП является наджелудочковой тахикардией, которая характеризуется некоординированной электрической активностью предсердий с последующим ухудшением их сократительной функции. Характерным ЭКГ-признаком ФП является замещение нормальных зубцов Р быстрыми осцилляциями, или волнами фибрилляции (f), с различными амплитудой, формой и местоположением в кардиоцикле, которые сочетаются с нерегулярными частыми сокращениями желудочков при условии нормального атриовентрикулярного проведения.

Больных с ФП, получающих лечение ибрутинибом, ведут в соответствии с последними рекомендациями по ФП [10, 11].

Выделяют пять форм ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительная персистирующая и постоянная.

Впервые выявленная ФП — любой впервые диагностированный эпизод ФП независимо от длительности и тяжести симптомов.

Пароксизмальная ФП — длительность до 7 дней, характеризуется самопроизвольным прекращением обычно в течение первых 48 ч. При пароксизмальной ФП, длящейся более 48 ч, вероятность спонтанного прекращения аритмии низкая, однако существенно возрастает риск системных тромбоэмболий.

Персистирующая ФП в отличие от пароксизмальной самостоятельно не прекращается, продолжается более 7 дней, и для ее устранения необходима медикаментозная или электрическая кардиоверсия.

Длительно персистирующая ФП продолжается в течение 1 года и более, при этом выбрана стратегия контроля ритма сердца — восстановление синусового ритма и его сохранение с использованием антиаритмической терапии и/или абляции.

При *постоянной ФП* предшествующие попытки кардиоверсии или кардиохирургического лечения были безуспешными, сохраняется ФП в оптимальном диапазоне ЧСС.

Впервые диагностированный эпизод ФП может быть проявлением любой из этих форм. Кроме того, заболевание носит прогрессирующий характер и с течением времени у большинства больных отмечается переход пароксизмальной формы в персистирующую, длительно персистирующую и постоянную.

Необходимо также учитывать, что выделяются клапанная и неклапанная формы ФП, принципиально отличающиеся в тактике использования антикоагулянтов, что чрезвычайно важно при назначении ибрутиниба.

Клапанной является ФП у пациентов с митральным стенозом и механическим протезом в любой позиции. Пациенты с клапанной формой ФП могут получать в качестве антикоагулянта только антагонисты вита-

мина К (АВК), эффективность новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) для этой группы больных пока не продемонстрирована. Таким образом, у пациентов с клапанной формой ФП, несмотря на существующие исследования по применению АВК на фоне лечения ибрутинибом, возможность их совместного безопасного использования остается под вопросом.

Важнейший фактор риска развития ФП — артериальная гипертензия. Она занимает 1-е место в списке заболеваний, предрасполагающих к развитию ФП. В связи с этим своевременная коррекция и достижение целевых значений АД могут снизить число пациентов с развитием ФП при терапии ибрутинибом. К развитию ФП предрасполагают ишемическая болезнь сердца, наличие хронической сердечной недостаточности, поражение клапанов сердца, первичные кардиомиопатии, дефект межпредсердной перегородки, что еще раз подчеркивает необходимость полного кардиологического обследования пациента до начала терапии ибрутинибом. Кроме того, требует исключения нарушения функции щитовидной железы с развитием гипертиреоза, также обуславливающего возникновение ФП [10, 11].

Однако наличие у пациента заболевания или даже нескольких заболеваний, предрасполагающих к развитию ФП, не должно быть критерием отказа от терапии ибрутинибом. У таких пациентов необходимо скорректировать имеющиеся изменения и достичь стабилизации тех заболеваний, которые могут быть причиной ФП.

У пациента с выявленной ФП необходимо придерживаться начального диагностического алгоритма.

- Выяснить, когда развился эпизод аритмии, используя клинические проявления возникшей аритмии — ощущение перебоев в работе сердца, частого сердцебиения.
- У большинства больных с ФП длительностью менее 48 ч возможно восстановление синусового ритма (кардиоверсия) на фоне введения низкомолекулярного гепарина.
- Если ФП сохраняется более 48 ч или ее длительность неизвестна, перед кардиоверсией необходимо провести чреспищеводную эхокардиографию (ЭхоКГ) для исключения внутрисердечного тромба с учетом высокой вероятности тромбоза ушка левого предсердия, которое недоступно визуализации при трансторакальной ЭхоКГ.
- У больных с ФП и признаками острой сердечной недостаточности необходимо в кратчайшие сроки добиться урежения ритма сердца или восстановить ритм, предпочтительнее с помощью электрической кардиоверсии.
- При острой сердечной недостаточности следует срочно провести ЭхоКГ, чтобы оценить функцию левого желудочка, клапанов сердца и давление в правом желудочке.
- У всех больных с ФП следует оценить риск развития инсульта и необходимость назначения антикоагулянта в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc.
- Проведение ЭхоКГ позволяет выявить возможные причины для развития клапанной ФП, при которой не могут использоваться НОАК.

- При сохранении дисфункции левого желудочка и/или наличии признаков ишемии миокарда больные являются кандидатами для выполнения коронарной ангиографии.
- У больных с инсультом или транзиторной ишемической атакой следует немедленно подтвердить диагноз, обычно с помощью КТ, и обеспечить адекватную реваскуляризацию.
- Целесообразно определить функцию щитовидной железы с оценкой гормонов щитовидной железы.

Большинству пациентов с ФП на фоне ибрутиниба доступно медикаментозное управление ритмом. В алгоритме выбора варианта кардиоверсии — тактики, направленной на восстановление синусового ритма, большое значение имеет оценка гемодинамики и наличие структурного поражения миокарда, которые оцениваются кардиологом.

Несмотря на то что амиодарон не рекомендуются для использования на постоянной основе в качестве ритм-удерживающей терапии у пациентов, получающих ибрутиниб, т. к. он метаболизируется системой цитохрома, его применение с целью восстановления синусового ритма, учитывая высокую эффективность, может быть оправданным у этих больных.

Проведение неотложной электрической кардиоверсии рекомендуется, если высокая частота ритма желудочков не поддается медикаментозному контролю и при этом сохраняется стенокардия или бессимптомная ишемия миокарда, выраженная гипотензия или проявления сердечной недостаточности. Неотложная электрическая кардиоверсия рекомендуется пациентам с ФП и синдромом преждевременного возбуждения желудочков при высокой частоте ритма желудочков и нестабильной гемодинамике. Проведение повторных электрических кардиоверсий может быть целесообразно в тех случаях, когда ФП сопровождается выраженной симптоматикой и при этом рефрактерна к другим методам лечения. Для контроля ЧСС перед электрической кардиоверсией для повышения ее эффективности и предупреждения рецидивов ФП в ряде случаев может использоваться амиодарон, флекаинид (в РФ не зарегистрирован), пропafenон, ибутилид, соталол или лапаконитин гидробромид.

Электрическая кардиоверсия противопоказана пациентам с интоксикацией сердечными гликозидами.

Возможность катетерной абляции следует рассмотреть при симптомной персистирующей ФП, рефрактерной к антиаритмической терапии. Целесообразность катетерной абляции можно также рассматривать в тех случаях, когда симптомы сохраняются, несмотря на адекватный контроль ЧСС.

Все варианты кардиоверсий должны проводиться в кардиологическом отделении. При выявлении гематологом ФП пациент должен быть экстренно направлен к кардиологу.

Необходимо отметить, что и те пациенты, у которых ФП возникает на фоне приема ибрутиниба, и те, у кого ФП уже была до назначения ибрутиниба, имеют одинаковый статус, который определяется риском развития инсульта. В тактике ведения пациента с ФП защита от инсульта является важнейшей задачей.

Таблица 1. Шкала оценки риска развития инсульта CHA₂DS₂-VASc [10, 11]

Фактор риска	Баллы
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1
Хроническая сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка	1
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Сосудистые заболевания	1
Возраст > 75 лет	2
Инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоэмболии	2

Оценка риска развития инсульта проводится в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc: C (chronic heart failure) — хроническая сердечная недостаточность, H (hypertension) — артериальная гипертензия, A (age) — возраст, D (diabetes mellitus) — сахарный диабет, S (stroke) — инсульт в анамнезе, VASc (vascular disease) — заболевание сосудов (в т. ч. ишемическая болезнь сердца), S (sex category) — пол. Возраст 65–74 года, женский пол, наличие у пациента хронической сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка, артериальной гипертензии, сахарного диабета — все соответствуют 1 баллу; возраст старше 75 лет, инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоэмболии — 2 баллам (табл. 1) [10, 11].

Необходимость назначения антикоагулянта каждому пациенту определяется в соответствии с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc и не зависит от формы ФП и частоты возникающих пароксизмов. Прием антикоагулянта требуется пациентам с высоким риском развития инсульта. Согласно Европейским рекомендациям 2016 г. [11], пероральные антикоагулянты для профилактики тромбоэмболий необходимо назначать всем больным женского пола при сумме баллов 3 и более по шкале CHA₂DS₂-VASc, больным мужского пола при сумме баллов 2 и более по шкале CHA₂DS₂-VASc, что соответствует высокому риску развития инсульта.

При наличии 1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc у больных мужского пола и при 2 баллах по шкале CHA₂DS₂-VASc у больных женского пола применение пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболий рассматривается кардиологом индивидуально с учетом всех факторов риска и данных анамнеза.

При этом количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc не влияет на решение вопроса об отмене НОАК перед инвазивными вмешательствами — хирургической операцией или манипуляцией. Время последнего приема НОАК перед операцией зависит от ее типа: как правило, в случае низкого риска кровотечения (происходит редко и не имеет значимых клинических последствий) препарат отменяют за 24 ч и более; в случае вмешательства с высоким риском кровотечения (происходит часто или грозит серьезными клиническими последствиями) НОАК следует отменять минимум за 48 ч. Вторым принципиальным фактором является почечная функция: снижение клиренса креатинина служит основанием для более ранней отмены антикоагулянта (табл. 2).

Таблица 2. Время последнего приема антикоагулянтов перед плановым инвазивным вмешательством

Клиренс креатинина, мл/мин	Дабигатран		Апиксабан/ривароксабан	
	Низкий риск	Высокий риск	Низкий риск	Высокий риск
≥ 80	≥ 24 ч	≥ 48 ч	≥ 24 ч	≥ 48 ч
50–80	≥ 36 ч	≥ 72 ч	≥ 24 ч	≥ 48 ч
30–50	≥ 48 ч	≥ 96 ч	≥ 24 ч	≥ 48 ч
15–30	Не применяется	Не применяется	≥ 36 ч	≥ 48 ч
< 15	Официальное противопоказание к использованию			

Таблица 3. Шкала оценки вероятности кровотечения HAS-BLED [10, 11]

Буква	Фактор	Баллы
H (hypertension)	Артериальная гипертензия	1
A (abnormal renal/liver function)	Нарушение функции почек или печени	1 или 2
S (stroke)	Инсульт	1
B (bleeding)	Кровотечения в анамнезе или предрасположенность к кровоточивости	1
L (labile INR)	Нестабильное МНО	1
E (elderly)	Возраст > 65 лет	1
D (drugs/alcohol concomitantly)	Совместный прием лекарственных средств и/или алкоголя	1 или 2
	Максимальная сумма	9

Если во время инвазивной процедуры не ожидается значимого кровотечения либо возможен эффективный местный гемостаз, вмешательство может выполняться на фоне применения НОАК — через 12–24 ч после приема последней дозы препарата.

При использовании НОАК нет необходимости в «мост»-терапии с использованием низкомолекулярного или нефракционированного гепарина, поскольку это увеличивает риск кровотечений без преимуществ в отношении профилактики тромботических событий. В случае экстренного хирургического вмешательства следует проводить специфические и неспецифические мероприятия для прекращения действия НОАК [14].

Согласно инструкции к ибрутинибу, пациентам нельзя назначать АВК, необходимо использовать НОАК с учетом меньших рисков геморрагических осложнений.

Выбор дозы используемого антикоагулянта зависит от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Для этого используется универсальный калькулятор расчета СКФ и клиренса креатинина (boris.bikbov.ru/skf-kalkulyator-dlja-mobilnych-ustroystv.html). У пациентов с СКФ < 50 мл/мин должны использоваться минимально эффективные дозы антикоагулянтов (ривароксабан 15 мг в сутки, дабигатран по 110 мг 2 раза в сутки, апиксабан по 2,5 мг 2 раза в сутки). В дальнейшем у пациента с СКФ < 50 мл/мин мониторинг показателя почечной функции должно проводиться 1 раз в месяц в течение 3 мес. Кроме того, необходимо выяснить причину развития хронической болезни почек у больного. В случае стойкой нормализации уровня СКФ, полученной по результатам 3 исследований в течение 3 мес., пациента переводят с минимальной на стандартную дозу антикоагулянта.

У пациентов, получающих антикоагулянт и имеющих нормальный уровень СКФ, требуется регулярная оценка этого показателя, не реже 1 раза в 6 мес.

У пациентов с показаниями к назначению антикоагулянтной терапии и уровнем тромбоцитов 50 000 и менее НОАК не применяется до нормализации уровня тромбоцитов. В случаях развития стойкой тромбоцитопении ранее назначенный антикоагулянт отменяют.

Необходимо отметить, что в настоящее время некоторые пациенты с ФП не получают НОАК, хотя имеют к этому показания и нормальный уровень тромбоцитов. В ряде случаев это приводит к тому, что антикоагулянт в дальнейшем пациенту так и не назначается, а это неизбежно приведет к развитию осложнений. Частым заблуждением в принятии решения о применении НОАК является ориентация на количество и частоту возникновения пароксизмов, форму ФП. Даже единственный зарегистрированный у пациента пароксизм ФП требует назначения антикоагулянта в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc. Форма ФП, будь то пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая или постоянная, никак не влияет на решение о назначении антикоагулянта, вопрос также рассматривается только в соответствии с данными шкалы CHA₂DS₂-VASc.

В Европейских и отечественных рекомендациях подчеркивается, что антитромботическая терапия не рекомендуется для профилактики инсульта пациентам с ФП, независимо от риска развития инсульта, в т. ч. лицам с низким риском. Пациентам с ФП мужского или женского пола без дополнительных факторов риска инсульта антитромботическая терапия не проводится. Для стартового назначения антикоагулянта рекомендуется направить пациента к кардиологу.

При назначении любого вида антитромботической терапии рекомендуется оценить риск кровотечений. С этой целью используется шкала HAS-BLED, в которой выделяется 7 факторов риска, имеющих оценку, выраженную в баллах. 1 баллу соответствуют артериальная гипертензия, инсульт, кровотечение в анамнезе или предрасположенность к кровоточивости, нестабильный уровень международного нормализованного отношения (МНО), возраст старше 65 лет; в зависимости от наличия и сочетания 1 или 2 баллам могут соответствовать измененная функция почек (уровень креатинина > 200 мкмоль/л) либо печени, применение лекарственных средств, провоцирующих кровоточивость, или алкоголя (табл. 3) [10, 11].

Такой фактор риска, как нестабильность МНО, не будет оцениваться в шкале HAS-BLED у пациентов, принимающих ибрутинибу, т. к. согласно инструкции, этим больным не могут назначаться АВК. Однако у всех пациентов, принимающих ибрутинибу, будут присутствовать такие некорректируемые факторы риска, как применение препаратов, провоцирующих кровоточивость, к которым относится сам ибрутинибу, влияющий на функцию тромбоцитов, а также фактор предрасположенности к кровоточивости. Таким образом, все пациенты с ХЛЛ, принимающие ибрутинибу, будут иметь не менее 2 баллов по шкале HAS-BLED.

Сумма 3 балла и более по шкале HAS-BLED указывает на высокий риск кровотечений, однако это не означает, что такому пациенту нельзя назначать антикоагулянт. В рекомендациях [10, 11] подчеркивается,

что шкала HAS-BLED предназначена для выявления модифицируемых факторов риска кровотечений и их устранения, а не для принятия решения о невозможности использования или отмене антикоагулянта. У пациентов с высоким риском кровотечений требуется особая осторожность, четкий инструктаж пациента на предмет возможных геморрагических проявлений и постоянный врачебный клинический мониторинг за проводимой антитромботической терапией.

К настоящему времени нет определенных клинических данных, какой именно НОАК должен использоваться у больных, получающих ибрутиниб. В каждом конкретном случае это решение принимается индивидуально, с учетом всех данных о пациенте.

Существует опыт применения различных антикоагулянтов, как прямых, так и непрямых, именно у онкологических больных. У этой группы пациентов своим профилем безопасности среди других НОАК выделяется апиксабан, который предпочтительнее использовать у лиц с высоким риском кровотечения, а также у тех, кому необходимо проведение двух- и трехкомпонентной антитромботической терапии [15].

В то же время стали появляться сообщения о предпочтительном выборе антикоагулянта у пациентов, получающих ибрутиниб. В первую очередь указывается необходимость перевода на НОАК пациентов, получающих АВК, если у них планируется лечение ибрутинибом. Если пациент имеет клапанную форму ФП и у него могут использоваться только АВК, то решение в отношении возможности использовать ибрутиниб принимает гематолог. Кроме того, существуют данные о необходимости перевода пациента, получающего дабигатран, на другой НОАК: апиксабан, ривароксабан, эдоксабан (рис. 1) [16].

Следует отметить, что необходимо больше данных по этому вопросу, т. к. имеющиеся сообщения о предпочтении того или иного НОАК на фоне лечения ибрутинибом в настоящее время разнородны и требуются более продолжительные наблюдения за больными и оценки [1, 3, 4, 6–9, 13, 17].

Контроль показателей коагулограммы не требуется пациентам, получающим антикоагулянт и ибрутиниб, для оценки антикоагулянтного эффекта. Прием антикоагулянтов может отражаться на многих тестах, но не они подходят для контроля терапии. Кроме того, требуются особые лабораторные режимы для исследования показателей коагуляции, которые, как правило, не используются в стандартной практике.

Цель исследования — выявление и лечение нарушений ритма и проводимости у пациентов, принимающих ибрутиниб.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленной целью нами обследовано 206 пациентов, имевших показания к назначению ибрутиниба, из них в настоящее время 193 больных находятся на разных этапах терапии (от 1,5 до 51 мес.), а у 13 пациентов лечение пока не начато. Включены пациенты с ХЛЛ, мантийноклеточной лимфомой, макроглобулинемией Вальденстрема в возрасте 59–72 года (медиана 66 лет). Было

Препараты 1-го ряда при неклапанной ФП: апиксабан, ривароксабан

Назначить АК в соответствии с баллами шкалы CHA₂DS₂-VASc:

- 0 баллов → один ибрутиниб
- 1 балл у мужчин или 2 балла у женщин → рассмотреть терапию АК
- 2 балла у мужчин или > 2 баллов у мужчин/женщин → терапия АК
- CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 баллов, но HAS-BLED > 3 баллов или кровотечение в анамнезе → рассмотреть терапию АК или установку WATCHMAN™

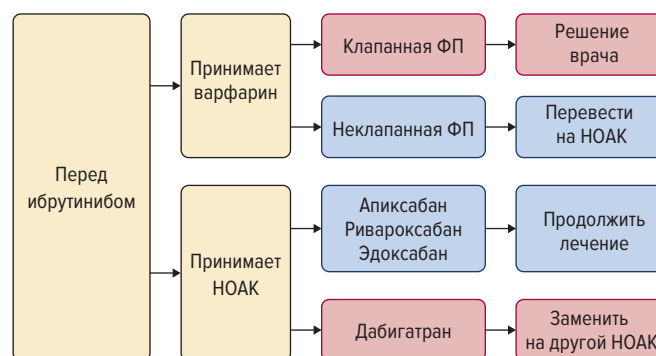


Рис. 1. Выбор антикоагулянтов у пациентов, получающих ибрутиниб (цит. по [16])

АК — антикоагулянт; НОАК — новые пероральные антикоагулянты; ФП — фибрилляция предсердий.

Fig. 1. Anticoagulant alternatives for patients receiving ibuprofen (quoted from [16])

АК — anticoagulant; НОАК — novel oral anticoagulants; ФП — atrial fibrillation.

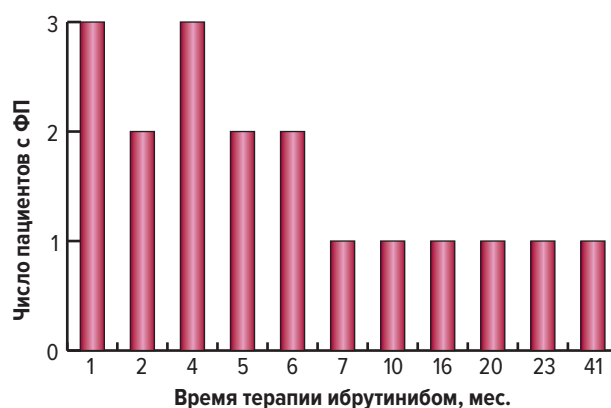


Рис. 2. Сроки возникновения фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов, получающих ибрутиниб

Fig. 2. Time of atrial fibrillation (AF) occurrence in patients receiving ibuprofen

70 женщин в возрасте 54–71 год (медиана 64 года) и 123 мужчины в возрасте 60–72 года (медиана 66 лет). Для раннего выявления нарушений ритма и проводимости всем больным проводили ЭКГ в динамике, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе больных, получающих лечение ибрутинибом, ФП зарегистрирована у 21 (12 %) пациента в течение 1–24 мес. терапии. У большинства наблюдаемых нами пациентов развитие ФП установлено в первые 6 мес. терапии ибрутинибом (рис. 2).

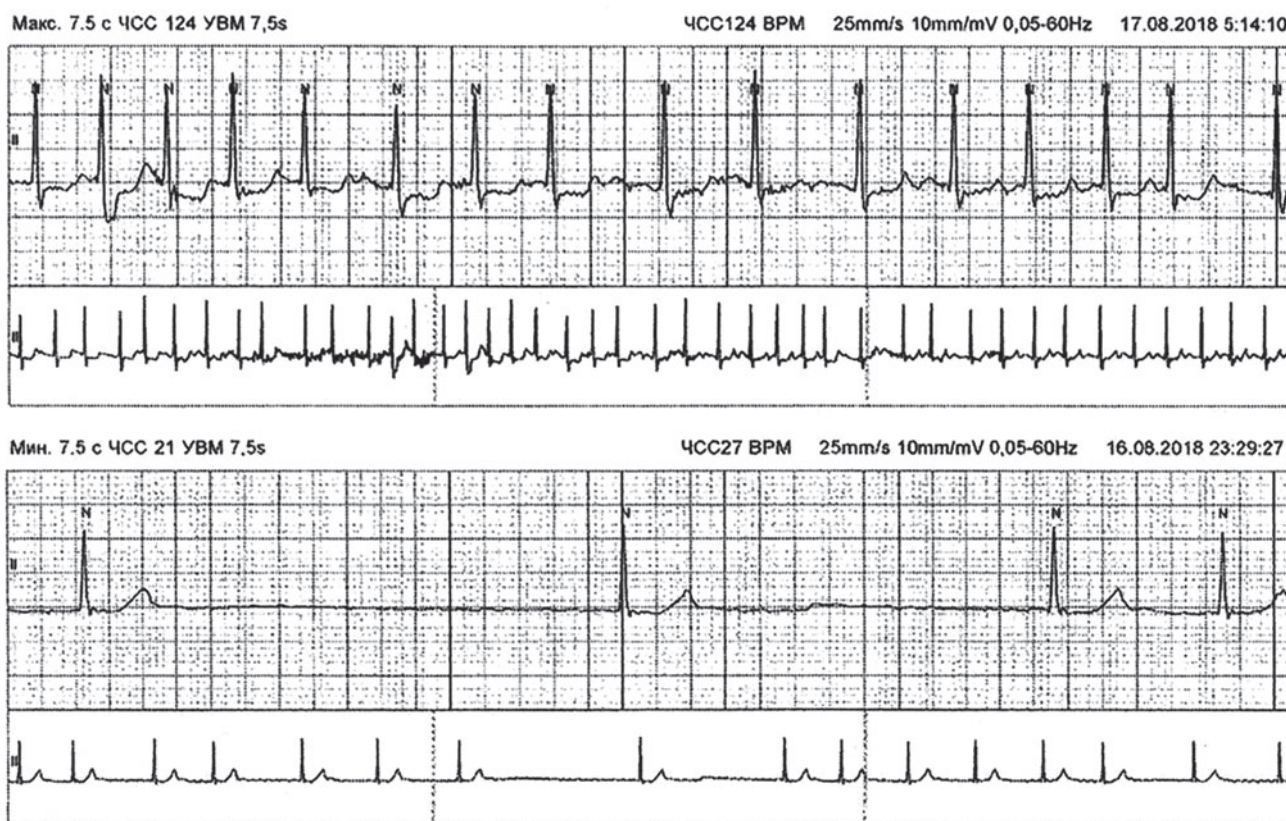


Рис. 3. Больной М., 71 год. ЭКГ: паузы ритма более 3,6 мс

Fig. 3. Male patient aged 71 years. ECG: rhythm pauses > 3.6 msec

Кроме того, до назначения ибрутиниба ФП в анамнезе имели еще 18 (10,5 %) пациентов. Таким образом, мы наблюдаем 39 больных с ФП, получающих ибрутиниб. Из них показания к назначению антикоагулянта в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc имеют 27 (69 %) пациентов.

У ряда пациентов развитие ФП во время лечения ибрутинибом происходит на фоне гипокалиемии или высокой температуры тела, т. е. тех состояний, которые являются пусковыми для развития ФП в популяции и, скорее всего, не определяются воздействием ибрутиниба. В группе наблюдаемых нами пациентов с ФП у 2 человек пароксизм ФП развивался на фоне выраженной гипокалиемии, связанной с предшествующими желудочно-кишечными расстройствами. Важно своевременно проводить коррекцию гипокалиемии до оптимальных значений уровня калия более 4 ммоль/л, что позволит уменьшить количество больных с этой аритмией.

У одного из пациентов (М., 71 год) с постоянной формой ФП, получающего ибрутиниб в течение 17 мес., при проведении скринингового обследования выявлены паузы ритма более 3,6 мс с ЧСС до 21 уд./мин (рис. 3) в сочетании с тахисистолией до 160 уд./мин (рис. 4), что потребовало установки электрокардиостимулятора (ЭКС).

Появляются данные и о других сердечно-сосудистых нежелательных явлениях на фоне применения ибрутиниба, что указывает на необходимость тщательного системного кардиомониторинга за этими пациентами. Отмечается, что при использовании ибрутиниба в редких случаях возможно развитие си-

ноатриальных блокад, а также тяжелых атриовентрикулярных блокад [18, 19]. Возникающие нарушения ритма и проводимости у пациентов, получающих лечение ибрутинибом, в ряде случаев могут потребовать кардиохирургической коррекции — установки ЭКС, проведения абляции.

Атриовентрикулярные блокады

Развитие тяжелых атриовентрикулярных блокад зарегистрировано у 2 (1 %) пациенток, получавших ибрутиниб по поводу ХЛЛ.

В одном из наблюдений пациентка 3., 67 лет, получала ибрутиниб в течение 13 мес. На этом сроке лечения ее стали беспокоить головокружение, пресинкопальные состояния, послужившие причиной обращения к врачу. При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ выявлена атриовентрикулярная блокада II степени с периодами Венкебаха и переходом в атриовентрикулярную блокаду 2:1 с ЧСС 37 уд./мин, сопровождающаяся приступами синдрома Морганьи—Адамса—Стокса. Показательно, что замедление основного ритма вызвало активацию эктопических очагов и пробежку тахикардии с уширенными комплексами (рис. 5).

Пациентке установлен ЭКС 460-DR (SN 18844) с постоянной эндокардиальной стимуляцией в режиме DDD и базовой частотой 60 уд./мин.

В другом наблюдении развитие атриовентрикулярной блокады у больной Т., 80 лет, протекало бессимптомно и выявлено также через 13 мес. приема ибрутиниба при подготовке к операции по поводу рака сигмовидной кишки, в рамках которой проводи-

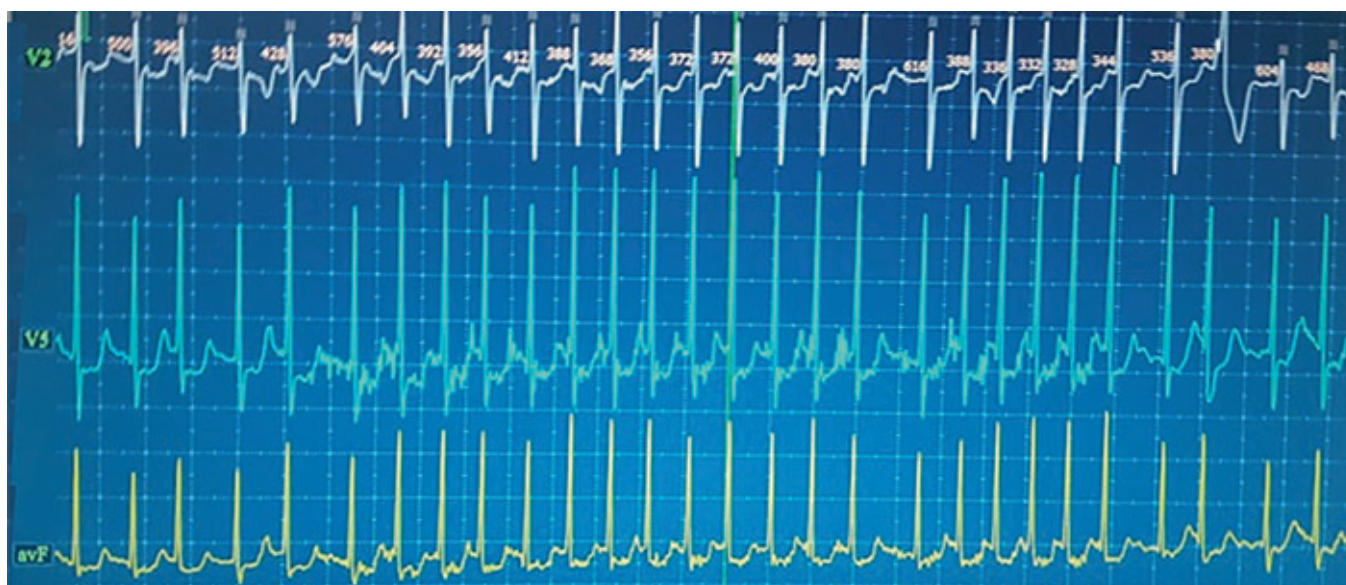


Рис. 4. Больной М., 71 год. ЭКГ: тахисистолия до 160 уд./мин с развитием ишемии миокарда

Fig. 4. Male patient aged 71 years. ECG: tachycardia up to 160 BPM with occurring myocardial ischemia

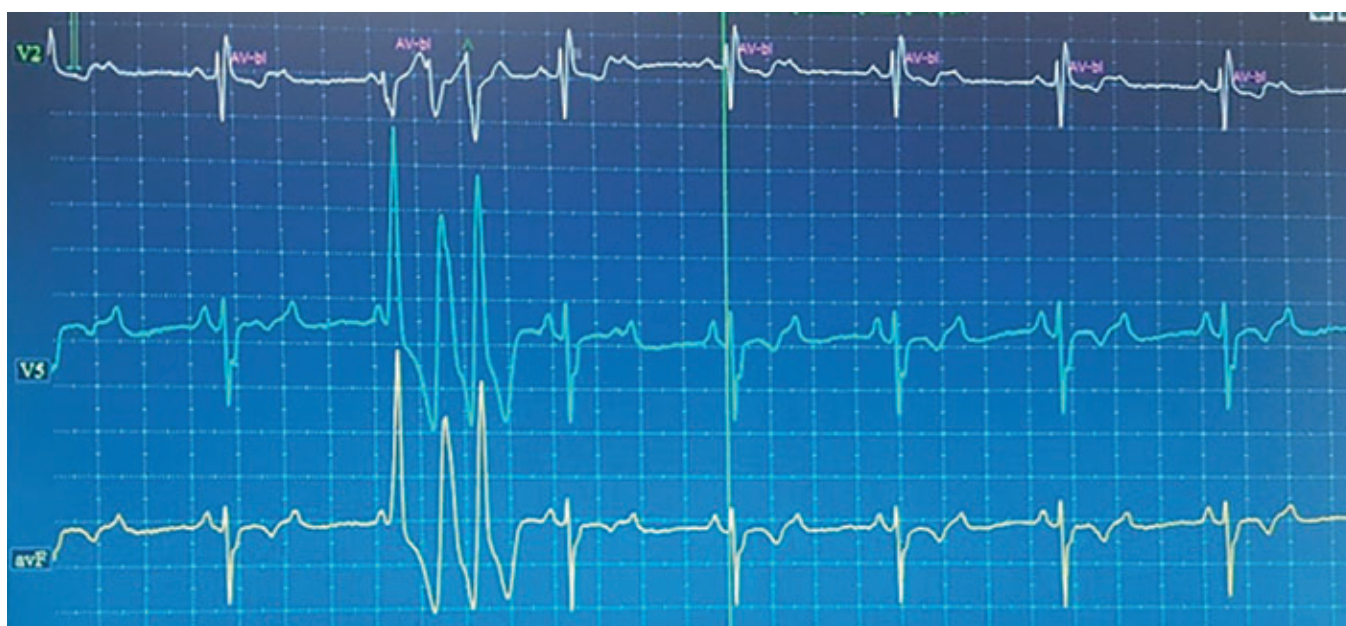


Рис. 5. Развитие атриовентрикулярной блокады у пациентки З., 67 лет, потребовавшей установки электрокардиостимулятора

Fig. 5. Atrioventricular block in a female patient aged 67 years necessitating a pacemaker installation

лось холтеровское мониторирование ЭКГ. Выявлена синоатриальная блокада II степени и атриовентрикулярная блокада II степени с ЧСС 36 уд./мин, наджелудочковая тахикардия с ЧСС 135 уд./мин. Больной имплантирован двухкамерный частотно-адаптивный ЭКС (460-DR) в режиме DDD.

Бессимптомное течение нарушений ритма и проводимости указывает на необходимость скринингового холтеровского мониторирования ЭКГ, особенно у тех пациентов, которые получают ибрутиниб более 1 года.

Так, у больной Ш., 55 лет, получавшей ибрутиниб в течение 27 мес. и не имеющей жалоб, при обследовании на ЭКГ зарегистрирована частая желудочковая

экстрасистолия по типу переходящей бигеминии, в связи с чем было проведено холтеровское мониторирование ЭКГ. В результате выявлена синусовая брадикардия с ЧСС 44 уд./мин (рис. 6), в период бодрствования перемежающаяся с синусовой тахикардией до 100 уд./мин, которая сопровождалась развитием безболевого ишемии миокарда. Пациентке требуется дальнейшее обследование и, скорее всего, установка ЭКС (рис 7).

Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия

У 2 пациенток с ХЛЛ, не имеющих в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и щитовидной железы, на фоне лечения ибрутинибом



Рис. 6. Больная Ш., 55 лет. ЭКГ: синусовая брадикардия с ЧСС 44 уд./мин с преходящей бигеминией

Fig. 6. Female patient aged 55 years. ECG: sinus bradycardia with HR 44 BPM and transient bigeminy



Рис. 7. Больная Ш., 55 лет. ЭКГ: синусовая тахикардия до 100 уд./мин, сопровождающаяся депрессией сегмента ST — безболевая ишемия миокарда

Fig. 7. Female patient aged 55 years. ECG: sinus tachycardia up to 100 BPM with ST-segment depression — silent myocardial ischemia

зарегистрировано развитие повторяющихся тяжелых пароксизмов наджелудочковой тахикардии (НЖТ) с высокой частотой ритма — до 285 уд./мин. У одной из этих больных (Е., 56 лет) на фоне нормального уровня АД зарегистрировано 4 пароксизма НЖТ, сопровождающихся болью за грудиной и чувством нехватки воздуха, купирующихся внутривенным введением верапамила. Первый пароксизм развился через 15 мес. приема ибрутиниба, в дальнейшем с интервалами

4–6 нед. зарегистрировано еще 3 пароксизма, каждый раз протекающих с очень высокой частотой ритма и не купирующихся самостоятельно (рис. 8).

У второй больной (Г., 53 года) помимо клинически явных пароксизмов, впервые появившихся через 2 мес. приема ибрутиниба, при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ был зарегистрирован бессимптомный, но при этом прогностически неблагоприятный пароксизм НЖТ с ЧСС до 285 уд./мин (рис. 9).

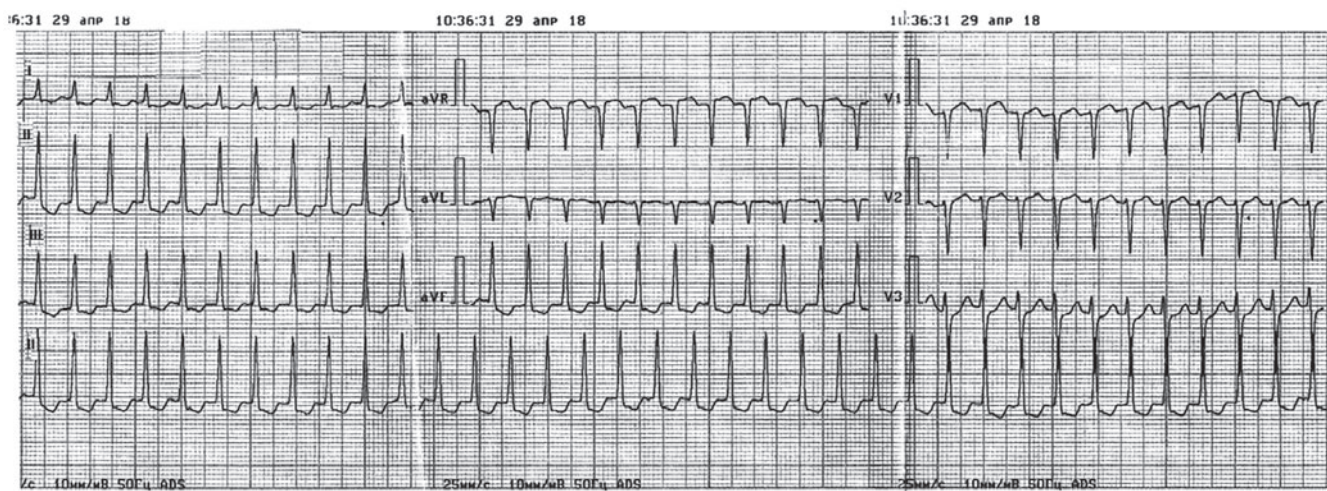


Рис. 8. Больная Е., 56 лет. ЭКГ: пароксизм наджелудочковой тахикардии с ЧСС 188 уд./мин.

Fig. 8. Female patient aged 56 years. ECG: paroxysm of supraventricular tachycardia with HR 188 BPM

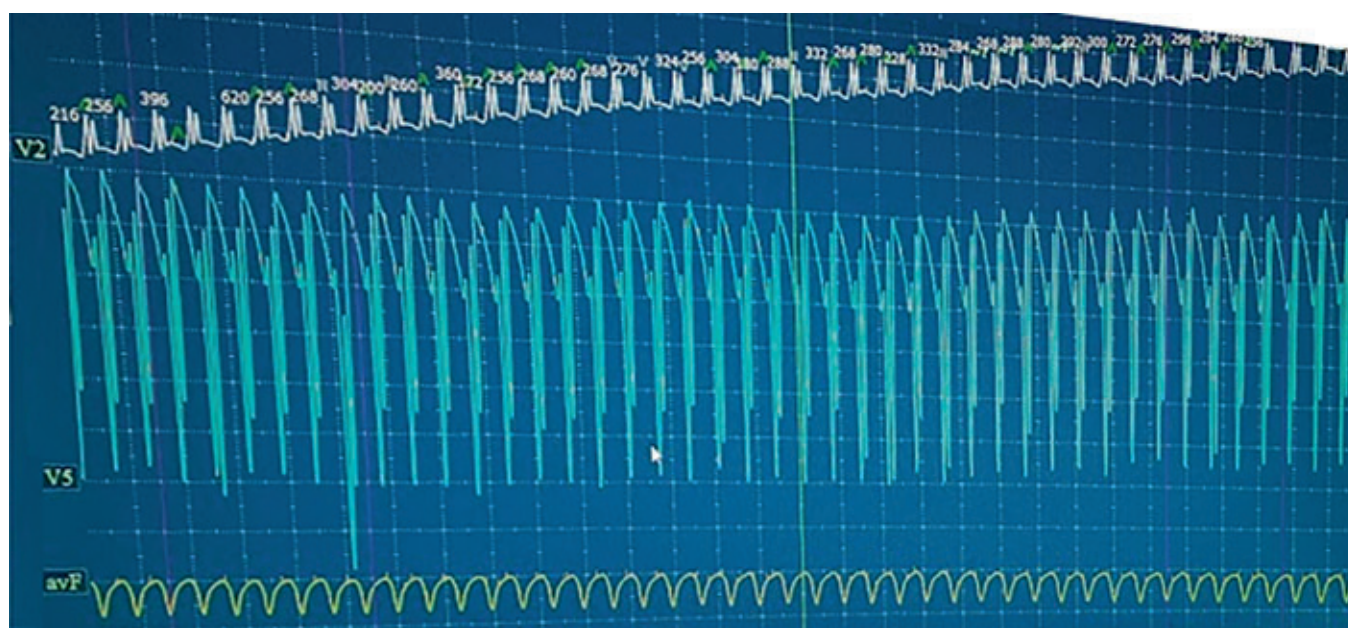


Рис. 9. Больная Г., 53 года. ЭКГ: пароксизм наджелудочковой тахикардии с ЧСС 285 уд./мин.

Fig. 9. Female patient aged 53 years. ECG: paroxysm of supraventricular tachycardia with HR 285 BPM

В обоих представленных наблюдениях пароксизмов НЖТ требуется решение вопроса о кардиохирургической коррекции возникших нарушений ритма — проведении абляции. Важно учитывать, что такие нарушения ритма у пациентов, принимающих ибрутиниб, могут протекать со стертой симптоматикой или совершенно бессимптомно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно нашему исследованию, у части больных (15,8%), которым необходима терапия ибрутинибом, имеются невыявленные аритмии, которые мы диагностировали уже после назначения этого препарата. Проблему раннего распознавания ФП значительно усложняет ее часто скрытое течение.

Примерно $1/3$ пациентов ФП является бессимптомной, и больные не знают о ее существовании. Более ранняя диагностика аритмии позволила бы своевременно начать лечение и защитить от ее грозных последствий.

Важное значение для выявления ФП имеет холтеровское мониторирование ЭКГ у пациентов с симптоматикой периодически возникающих тахикардий, перебоев в работе сердца, неопределенного дискомфорта в грудной клетке. Как показало наше исследование, кроме ФП у пациентов, получающих ибрутиниб, могут выявляться синоатриальные и атриовентрикулярные блокады II–III степени, паузы ритма на фоне ФП, пароксизмы тяжелой НЖТ. В связи с этим необходимо регулярное, не реже 1 раза в месяц, проведение скринингового ЭКГ.

При своевременной диагностике возникающих на фоне лечения ибрутинибом нарушений ритма и

проводимости, быстрой их коррекции, как медикаментозной, так и (при показаниях) кардиохирургической, пациенты продолжают лечение ибрутинибом без уменьшения его дозы. Для этого необходимо обеспечить динамическое кардиологическое обследование пациента, которому планируется назначить ибрутиниб. Успех такого мониторинга возможен только при тесном взаимодействии гематолога с кардиологом.

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.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

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

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

Окончательное одобрение рукописи: Г.Е. Гендлин.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам кардиохирургического отделения ГКБ им. В.М. Буянова Илье Леонидовичу Ильичу, Азамату Маратовичу Баймуканову, Дмитрию Григорьевичу Киселеву.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Munoz RD, et al. 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). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768–801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.

- Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica.* 2017;102(10):1796–805. doi: 10.3324/haematol.2017.171041.

- Gustine JN, Meid K, Dubeau TE, et al. Atrial fibrillation associated with ibrutinib in Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2016;91(6):E312–3. doi: 10.1002/ajh.24366.

- Lee HJ, Chihara D, Wang M, et al. Ibrutinib-related atrial fibrillation in patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(12):2914–6. doi: 10.3109/10428194.2016.1169408.

- Leong DP, Caron F, Hillis C, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2016;128(1):138–40. doi: 10.1182/blood-2016-05-712828.

- 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.

- Chai KL, Rowan G, Seymour JF, et al. Practical recommendations for the choice of anticoagulants in the management of patients with atrial fibrillation on ibrutinib. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(12):2811–4. doi: 10.1080/10428194.2017.1315115.

- Thompson PA, Levy V, Tam CS, et al. Atrial fibrillation in CLL patients treated with ibrutinib. An international retrospective study. *Br J Haematol.* 2016;175(3):462–6. doi: 10.1111/bjh.14324.

- Клинические рекомендации: «диагностика и лечение фибрилляции предсердий», 2017 г. Под ред. А.Ш. Ревшвили, Ф.Г. Рзаева и др. [электронный документ]. Доступно по: webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf. Ссылка активна на 30.10.2018.

[Revishvili ASH, Rzaeva FG, et al. (eds). *Klinicheskie rekomendatsii: "diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii"*. (Clinical Guidelines "Diagnosis and treatment of atrial fibrillation"). [Internet] Available from: webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf. (accessed 30.10.2018) (In Russ)]

- 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.

- Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma.* 2017;58(7):1630–9. doi: 10.1080/10428194.2016.1257995.

- Wiczer TE, Levine LB, Brumbaugh J, et al. Cumulative incidence, risk factors, and management of atrial fibrillation in patients receiving ibrutinib. *Blood Adv.* 2017;1(20):1739–48. doi: 10.1182/bloodadvances.2017009720.

- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330–93. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.

- Shah S, Norby FL, Datta YH, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv.* 2018;2(3):200–9. doi: 10.1182/bloodadvances.2017010694.

- Lopez-Fernandez T, Canales M, Farmakis D, et al. Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation: A Practical Approach. *Ann Hematol Oncol.* 2018;5(4):1203. doi: 10.26420/annhematoloncol.2018.1203.

- Thorp BC, Badoux X. Atrial fibrillation as a complication of ibrutinib therapy: clinical features and challenges of management. *Leuk Lymphoma.* 2017;59(2):311–20. doi: 10.1080/10428194.2017.1339874.

- Mathur K, Saini A, Ellenbogen KA, Shepard RK. Profound Sinoatrial Arrest Associated with Ibrutinib. *Case Rep Oncol Med.* 2017;2017:1–3. doi: 10.1155/2017/7304021.

- Имбрувика® (инструкция по медицинскому применению). Джонсон & Джонсон (Россия). Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/imbruvica__43861. Ссылка активна на 30.10.2018.

[Imbruvica® (package insert). Johnson & Johnson (Russia). Available from: https://www.vidal.ru/drugs/imbruvica__43861. (accessed 30.10.2018) (In Russ)]