

Как применять ибрутиниб

Е.А. Никитин¹, В.И. Воробьев¹, М.А. Пантелеев², Г.Е. Гендлин³, В.В. Птушкин¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

²Лаборатория клеточного гемостаза и тромбоза ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³Кафедра госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Евгений Александрович Никитин eugene_nikitin@mail.ru

Появление таргетных препаратов открывает новую страницу в лечении больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Это означает не только расширение терапевтического выбора, но и, возможно, изменение всей тактики ведения ХЛЛ в ближайшем будущем. В клинических исследованиях ибрутиниба впервые показано увеличение продолжительности жизни у больных с рефрактерным ХЛЛ по сравнению с данными исторического контроля, а затем и в рандомизированном сравнении с офатумумабом.

Таргетным препаратам не свойственны типичные осложнения химиотерапии, такие как миелосупрессия. Тем не менее таргетные препараты имеют свои осложнения. Неумелое использование может привести к преждевременному прекращению приема или редукции доз, что скажется на успехе лечения.

Данный обзор посвящен практике применения ибрутиниба – первого в своем классе ингибитора сигнального пути В-клеточного рецептора.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, таргетные препараты, ибрутиниб

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-33-43

How to use ibrutinib

E.A. Nikitin¹, V.I. Vorobiev¹, M.A. Panteleev², G.E. Gendlin³, V.V. Ptushkin¹

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; ²5th Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The emergence of new targeted drugs, affecting B-cell receptor signaling pathway opens a new page in the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL). It is not simply expanding choice, it will likely to change total strategy of CLL management. Clinical trials have shown improvement of overall survival in CLL patients in both first line and relapsed disease settings. Targeted drugs lack typical complications of chemotherapy, such as myelosuppression. However, they have their specific side effects that require particular attention to avoid unjustified dose reduction and treatment cessation. The present review focuses on practical use of ibrutinib, the first inhibitor of Bruton's tyrosinase.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, targeted drugs, ibrutinib

Введение

Появление таргетных препаратов (ибрутиниб, иделалисиб, венетоклакс и целый ряд других) открывает новую страницу в лечении больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Это означает не только расширение терапевтического выбора, но и, возможно, изменение всей тактики ведения ХЛЛ в ближайшем будущем. В клинических исследованиях ибрутиниба впервые показано увеличение продолжительности жизни у больных с рефрактерным ХЛЛ по сравнению с историческим контролем, а затем и в рандомизированном сравнении с офатумумабом [1–3]. Использование ибрутиниба в 1-й линии у пожилых пациентов также привело к увеличению общей выживаемости [4].

Таргетным препаратам не свойственны типичные осложнения химиотерапии. В частности, миелотоксичность и инфекции не являются ключевой проблемой. Так, если режим FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) у молодых пациентов вызывает нейтропению в 34 % случаев, а инфекции в 25 % случаев, то во время лечения ибрутинибом в монорежиме в 1-й линии у пожилых пациентов эти осложнения возникают в 3 % и 13 % случаев соответственно [4, 5]. Отсутствие миелотоксичности, в том числе кумулятивной, позволяет применять эти препараты длительно, использовать в разном контексте, комбинировать с другими лекарствами.

Тем не менее при применении таргетных препаратов возможны осложнения. Неумелое использование

может привести к преждевременному прекращению приема или редукции доз, что скажется на успехе лечения. Данный обзор посвящен практике применения ибрутиниба – первого в своем классе ингибитора сигнального пути В-клеточного рецептора (B-cell receptor, BCR).

Механизм действия ибрутиниба

Мишенью действия ибрутиниба является тирозинкиназа Брутона (Bruton's tyrosin kinase, ВТК), нерецепторная тирозинкиназа, играющая принципиальную роль в созревании и функции В-лимфоцитов [6–9]. Ибрутиниб ковалентно связывается с цистеином в 481-м положении аминокислотной последовательности ВТК и подавляет ее активность [10]. С практической точки зрения важно то, что ибрутиниб связывается с ВТК в неизменной форме. Метаболит ибрутиниба РС1-45227 также ингибирует ВТК, но в 15 раз слабее.

ВТК кодируется геном *XLA*, расположенным в локусе *Xq22*. Мутации ВТК приводят к развитию X-сцепленной врожденной агаммаглобулинемии [7]. Прием ибрутиниба может вызывать некоторые лабораторные и, возможно, клинические проявления, сходные с X-сцепленной врожденной агаммаглобулинемией. Однако полный фенотип не реализуется никогда. Это связано с тем, что ВТК имеет ключевое значение в эмбриогенезе.

В нормальных В-лимфоцитах ВТК участвует в передаче сигнала, поступающего с нескольких рецепторов, включая BCR [11, 12], Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR) [13, 14], фактор активации В-клеток (B-cell activation factor, BAFF) [15] и хемокиновые рецепторы CXCR4/5 [16]. Роль BAFF и TLR на разных стадиях созревания В-лимфоцитов и в контексте ответа на разные антигены окончательно не ясна. Соответственно, не ясно, в какой степени блокада передачи сигнала от этих рецепторов содействует противоопухолевому эффекту ибрутиниба. Действие ибрутиниба сегодня связывается преимущественно с воздействием на сигнальный путь BCR [7, 8, 10] и хемокинов CXCR4/5, определяющих миграцию клеток ХЛЛ [10, 17].

В нормальных В-лимфоцитах связывание антигена с BCR активирует сигнальный каскад, который может приводить либо к пролиферации, либо к апоптозу, либо к анергии, в зависимости от стадии созревания В-лимфоцита и типа антигена [18]. В клетках ХЛЛ передача сигнала через BCR организована так, что связывание лиганда или аутоstimуляция оказывает антиапоптотное действие или приводит к пролиферации клеток [19, 20]. Вот почему блокада внутриклеточного сигнального пути BCR ведет к гибели клеток ХЛЛ, а центральная роль ВТК в сигнальном пути BCR позволяет использовать ее как терапевтическую мишень.

Специфичность действия ибрутиниба

Таргетные препараты действуют на сигнальные пути, которые обычно активны в клетках многих

линий (например, кроветворения, эпителия кишечника, кардиомиоцитов и т.д.). В этом смысле ингибиторы внутриклеточных сигнальных путей менее селективны, нежели моноклональные антитела. ВТК экспрессируется в В-лимфоцитах на всех стадиях созревания, кроме терминально дифференцированных плазматических клеток [21]. По этой причине воздействие на ВТК специфично в отношении В-лимфоцитов. В существенно меньшей степени ВТК экспрессируется в клетках миелоидного ряда [21]. ВТК участвует в сигнальных путях от рецепторов ростовых факторов, рецепторов врожденной иммунной системы, рецепторов коллагена и фактора Виллебранда в тромбоцитах. Хорошо охарактеризованное к настоящему времени клиническое значение имеет только воздействие ибрутиниба на внутриклеточные сигнальные пути в тромбоцитах, что проявляется минимальной кровоточивостью у половины больных и повышает риск развития тяжелых кровотечений/кровоизлияний (см. далее). Имеет ли какое-либо клиническое значение блокада ВТК в других миелоидных клетках – не ясно.

Может ли ибрутиниб связываться с другими киназами, кроме ВТК? Только 9 других киназ в геноме человека имеют сходно расположенный цистеиновый остаток [22]. Это определяет высокий уровень специфичности ибрутиниба. Тем не менее наличие нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нервно-мышечной системы, сердечно-сосудистой системы убеждает в том, что нецелевые эффекты возможны. ВТК является членом семейства ТЕС-киназ (tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma). ТЕС-киназы регулируют множество внутриклеточных сигнальных путей. Незначительное связывание ибрутиниба с этими молекулами теоретически может приводить к клиническим последствиям в виде нежелательных явлений.

Показания к назначению ибрутиниба

В России ибрутиниб зарегистрирован по 3 показаниям к лечению взрослых пациентов:

- 1) с ХЛЛ (независимо от линии терапии);
- 2) с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы из клеток мантийной зоны;
- 3) с рецидивами макроглобулинемии Вальденстрема, а также пациентов, у которых проведение химиотерапии затруднено.

С учетом относительно ограниченной доступности препарата, ибрутиниб показан в терапии рецидивов ХЛЛ и прежде всего у больных с рефрактерным ХЛЛ. Пациентам с делецией 17p/мутациями *TP53* ибрутиниб необходимо назначать в 1-й линии [23]. Ибрутиниб может назначаться пожилым пациентам в качестве 1-й линии [4]. Результаты исследования RESONATE-2 позволяют считать, что максимальную выгоду от ибрутиниба получают пациенты с del11q, del17p, с уровнем бета-2-микроглобулина более 3,5 мг/л, без мутаций

ВН-генов, а также пациенты с массивной лимфаденопатией. Иными словами, ибрутиниб эффективен в прогностически наименее благоприятной группе больных [4]. Необходимость в назначении антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов является относительным противопоказанием к назначению ибрутиниба.

Ибрутиниб и трансплантация аллогенных стволовых кроветворных клеток

У молодых пациентов с делецией 17p/мутациями *TP53* ибрутиниб может рассматриваться как способ достижения максимального ответа перед трансплантацией аллогенных кроветворных стволовых клеток. В особенности это касается больных с комплексным кариотипом. В ретроспективном анализе, проведенном в MD Anderson Cancer Center, наличие комплексного кариотипа (не менее 3 хромосомных нарушений) независимо ассоциировалось с худшей бессобытийной и общей выживаемостью [24].

Срок проведения трансплантации не определен. По-видимому, ее необходимо рассматривать не ранее чем через 12 мес от начала приема ибрутиниба. Важным условием является достижение максимального эффекта, когда при оценке эффекта в интервале 3 мес никаких изменений нет. Можно назвать две причины, почему такая тактика оправданна. Во-первых, у больных с ранним прогрессированием на фоне терапии ибрутинибом прогноз неблагоприятен и выживаемость после отмены препарата составляет 3,1 мес [25]. Трансплантация в такой ситуации не имеет перспектив – так, для развития реакции «трансплантат против лейкоза» требуется не менее 6 мес. Во-вторых, судя по динамике инфекций, терапия ибрутинибом приводит к устранению иммунодефицита, обусловленного ХЛЛ [26]. Можно предполагать, что на более поздних сроках проведения трансплантации инфекционных осложнений будет меньше. После трансплантации пациенты должны продолжать терапию ибрутинибом. Имеются данные о высокой эффективности ибрутиниба в лечении реакции «трансплантат против хозяина» [27].

Клиническая фармакология ибрутиниба

Ибрутиниб быстро всасывается в ЖКТ (инструкция к препарату). Пик плазменной концентрации (C_{max}) достигается через 1–2 ч после приема препарата, всасывание полностью завершается через 2,5 ч. Средний период полувыведения составляет 4–6 ч. Фармакокинетика ибрутиниба существенно меняется под влиянием еды, в особенности жирной. В исследовании J. de Jong и соавт. показано, что жирная пища повышает пиковую концентрацию ибрутиниба в 2–4 раза, а площадь под кривой примерно в 2 раза [28]. Время достижения пиковой концентрации также возрастает до 4 ч. Взаимодействие происходит, если прием пищи осуществляется за 30 мин до приема ибрутиниба или в течение 2 ч после приема. Иными

словами, натошак всасывается на 40 % меньше препарата. Полагают, что эти изменения обусловлены усилением кровоснабжения кишечника во время и после приема еды. Авторы сделали вывод, что ограничения по приему ибрутиниба с едой не нужны [28].

S. Bernard и соавт. исследовали фармакокинетику ибрутиниба у 2 больных с мантийноклеточной лимфомой и поражением центральной нервной системы и нашли, что препарат проникает через гематоэнцефалический барьер. В спинномозговой жидкости обнаруживалось небольшое количество препарата – от 1 до 7 % от плазменной концентрации, однако это значительно превышает концентрацию полумаксимального ингибирования (IC_{50}) ибрутиниба [29]. Во всех описываемых авторами случаях достигнут клинический эффект. По данным С. Grommes и соавт., ибрутиниб высокоэффективен в лечении лимфом центральной нервной системы [30].

Как отмечалось ранее, средний период полувыведения ибрутиниба составляет 4–6 ч. Главным способом элиминации является разрушение препарата ферментом CYP3A4. В меньшей степени этому содействует CYP2D6. Ибрутиниб выводится в виде метаболитов (неизмененное вещество составляет только 0,77 %). Более 80 % введенной дозы ибрутиниба выводится с калом и только 7 % почками. Почечная недостаточность не является противопоказанием к назначению препарата. У пациентов с умеренным снижением функции печени концентрация ибрутиниба была выше в 6 раз. Ибрутиниб можно назначать пациентам с циррозом печени класса А по Чайлду–Пью в дозе 140 мг/сут. Пациентам с субкомпенсированным и декомпенсированным циррозом (классы В и С по Чайлду–Пью) препарат противопоказан. Возраст и пол не влияют на фармакокинетику ибрутиниба.

Сильные ингибиторы CYP3A4 повышают площадь под кривой плазменной концентрации препарата более чем в 10 раз, что может усиливать токсичность ибрутиниба. Сильные индукторы CYP3A4, напротив, снижают площадь под кривой, сводя действие препарата к минимуму. При необходимости назначения пациенту сильных ингибиторов или индукторов CYP3A4 ибрутиниб можно временно отменить. При этом известно, что перерыв в приеме более 8 последовательных дней существенно влияет на результаты лечения [31]. Совместный прием ибрутиниба и сильных индукторов CYP3A4 бессмысленен. Совместный прием ибрутиниба и сильного или умеренного ингибитора CYP3A4 возможен, но в этом случае дозу ибрутиниба необходимо снизить до 140 мг в сутки (инструкция к препарату). Препараты, влияющие на фармакокинетику ибрутиниба, указаны в табл. 1.

Как ибрутиниб, так и его метаболит PCI-45227 являются слабыми индукторами изоферментов CYP450. В применяемых дозах они не влияют на фармакокинетику других препаратов. Ибрутиниб и его метаболит PCI-45227 ингибируют транспортеры

Таблица 1. Препараты, влияющие на фармакокинетику ибрутиниба

Table 1. Drugs affecting ibrutinib's pharmacokinetics

Препараты, способные повышать концентрацию ибрутиниба в плазме Drugs capable to increase ibrutinib serum concentration		Препараты, понижающие концентрацию ибрутиниба Drugs decreasing ibrutinib concentration
Сильные ингибиторы CYP3A4 Strong CYP3A4 inhibitors	Умеренные ингибиторы CYP3A4 Moderate CYP3A4 inhibitors	Сильные индукторы CYP3A4 Strong CYP3A4 inducers
Итраконазол Itraconazole Кетоконазол Ketoconazole Позаконазол Posaconazole Кларитромицин Clarithromycin Телитромицин Telithromycin Нелфинавир Nelfinavir Индинавир Indinavir Нефазодон Nefazodone Ритонавир Ritonavir Саквинавир Sakvinavir Хлорамфеникол Chloramphenicol	Эритромицин Erythromycin Ципрофлоксацин Ciprofloxacin Флуконазол Flukonazole Верапамил Verapamil Вориконазол Voriconazole Амиодарон Amiodarone Дилтиазем Diltiazem Иматиниб Imatinib Кризотиниб Crizotinib Фосампренавир Fosamprenavir Ампренавир Amprenavir Апрепитант Aprepitant Атазанавир Atazanavir	Карбамазепин Carbamazepine Оскарбазепин Oxcarbazerpine Рифампицин Rifampicin Рифабутин Rifabutin Фенитоин Phenytoin Фенобарбитал Phenobarbital Препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного (<i>Hypericum perforatum</i>) Drugs containing St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) extract
Уменьшить дозу ибрутиниба до 140 мг или временно приостановить лечение (на срок не более 7 дней) Decrease ibrutinib dose to 140 mg or temporarily stop the treatment (for no longer than 7 days)	Уменьшить дозу ибрутиниба до 140 мг на время совместного применения с ингибитором CYP3A4 Decrease ibrutinib dose to 140 mg during concomitant administration with CYP3A4 inhibitor	Совместное применение с ибрутинибом противопоказано Concomitant administration with ibrutinib is contraindicated

P-гликопротеин (P-gp) и BCRP (breast cancer resistance protein — белок сопротивления раку молочной железы). В тех концентрациях, которые достигаются в организме после всасывания ибрутиниба, это ингибирование ничтожно и не имеет клинического значения. Клинически значимо только подавление P-gp и BCRP в кишечнике, где создаются высокие локальные концентрации препарата. Совместный прием ибрутиниба с субстратами P-gp и BCRP повышает их концентрацию в крови. Этот эффект касается препаратов с «узким терапевтическим окном», например дигоксина, метотрексата, в какой-то степени дабигатрана. Поэтому прием этих препаратов и ибрутиниба необходимо развести во времени.

Ибрутиниб связывается с ВТК необратимо. Эту особенность можно использовать при совместном назначении препаратов, фармакокинетически взаимодействующих с ним: достаточно развести прием этих лекарств во времени. Через 4–6 ч после приема концентрация ибрутиниба падает, но это уже неважно,

поскольку основная масса препарата связывается с мишенью в первые часы приема, во время наивысшей концентрации препарата в крови.

В поисках оптимальной дозы R. H. Advani и соавт. исследовали эффективность и безопасность ибрутиниба в разных дозах, а также измеряли насыщаемость сайтов ВТК в лимфоцитах с помощью высокоспецифичного флуоресцентно меченного деривата ибрутиниба методом вестерн-блоттинга [32]. Использовались два различных способа применения ибрутиниба. При первом, прерывистом способе ибрутиниб назначался в течение 28 дней с 7-дневным перерывом. Доза препарата повышалась от 1,25 до 12,5 мг/кг в день. При втором, постоянном способе ибрутиниб назначался ежедневно в фиксированной дозе — 8,3 мг/кг или 560 мг до прогрессирования непереносимой токсичности, решения пациента или врача отменить ибрутиниб. Полная насыщаемость сайтов связывания ВТК была получена при назначении препарата в дозе 2,5 мг/кг в день. Максимально переносимая доза

не была достигнута даже в группе пациентов, получавших ибрутиниб 12,5 мг/кг в день.

Дозы препаратов подобраны с учетом этих особенностей. В дозе не менее 2,5 мг/кг/день сайты связывания ВТК заблокированы более чем на 90 % в течение 24 ч [32]. Активность СУР3А4 может существенно отличаться от пациента к пациенту. Эти различия также учтены в итоговой рекомендации. При ХЛЛ препарат назначается в дозе 420 мг независимо от массы тела. При лимфоме из клеток мантийной зоны подобранная доза ибрутиниба составляет 560 мг в день. По данным R. H. Advani и соавт., назначение препарата пациентам с лимфомой мантийной зоны в этой дозе позволило добиться максимального эффекта и сопровождалось полным насыщением сайтов ВТК [32].

Данных о том, что препарат накапливается при длительном приеме, нет.

Лимфоцитоз, вызванный ибрутинибом

Особенность механизма действия ибрутиниба в том, что он вызывает перераспределительный лимфоцитоз. Как правило, во время приема ибрутиниба происходит быстрое сокращение размеров лимфатических узлов (ЛУ) и повышение абсолютного уровня лимфоцитов периферической крови, обусловленное перераспределением клеток ХЛЛ из ткани ЛУ и селезенки в кровь [33]. Этот эффект наблюдается при использовании других ингибиторов сигнального пути BCR (иделалисиба, фостаматиниба и других препаратов) и, таким образом, является маркером воздействия на путь BCR при ХЛЛ. В случае с ибрутинибом перераспределительный лимфоцитоз обусловлен несколькими эффектами: подавлением пролиферации и жизнеспособности клеток ХЛЛ, подавлением миграции клеток в ткани по градиенту хемокинов CXCL12, CXCL13 и подавлением адгезии клеток ХЛЛ, опосредуемой интегринами [33, 34]. D. Wodarz и соавт. исследовали соответствие между сокращением ЛУ/органов и перераспределительным лимфоцитозом, используя точную количественную компьютерную томографию. Авторы нашли, что сокращение ЛУ происходит не столько за счет перераспределения клеток ХЛЛ в кровь, сколько за счет их гибели в ткани ЛУ. Фракция клеток ХЛЛ, которая перераспределяется в кровь из тканей, составляла 23 ± 17 % [35].

Лимфоцитоз, вызванный ибрутинибом, достигает своего пика к 4-й неделе и у большинства больных разрешается в течение 8–12 мес. В этой связи уже в первых клинических исследованиях ибрутиниба возникла сложность с оценкой эффекта. С одной стороны, у пациента происходит полная редукция значительно увеличенных ЛУ. С другой стороны, абсолютное число лимфоцитов оказывается выше, чем до начала, или снижается менее чем на 50 %. В соответствии с критериями оценки эффекта IWCLL 2008 такой результат можно рассматривать как прогрессирование или стабилизацию. В действительности же к 3–6-му месяцу терапии у многих паци-

ентов можно констатировать полную клиническую ремиссию (нормализация уровня гемоглобина, тромбоцитов, сокращение ЛУ и селезенки), если бы не лимфоцитоз. В связи с этой особенностью для оценки эффекта стало применяться новое понятие «частичная ремиссия с лимфоцитозом». Она констатируется у пациентов, достигших частичной ремиссии со стороны ЛУ, селезенки, уровня гемоглобина, тромбоцитов, у которых уровень лимфоцитов снизился менее чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем или даже увеличился. Таким образом, повышение количества лимфоцитов само по себе не может рассматриваться как рефрактерность к терапии или прогрессирование и не может быть основанием для прекращения терапии. Прогрессирование констатируется только при отрицательной динамике со стороны других проявлений болезни, документированной объективными методами, или при устойчивом росте лимфоцитоза после его снижения.

У пациентов с гиперлейкоцитозом возникает опасение, что дополнительное повышение лейкоцитов ухудшит состояние больного. ХЛЛ, в отличие от большинства других лейкозов, не вызывает лейкостазов. В литературе можно встретить описания лейкостазов на фоне ХЛЛ, однако в последние годы таких описаний нет и можно думать, что в прежних публикациях речь шла о других лимфатических опухолях [36]. У больных с ХЛЛ и лимфомой из малых лимфоцитов не было описано ни одного случая лейкостаза на фоне применения ибрутиниба. Если есть опасение, что ибрутиниб может вызвать серьезные осложнения, перед его назначением можно провести курс циторедуктивной терапии. Именно такая тактика используется в исследовании CLL2-XXX немецкой группы, предполагающем 3 этапа лечения: циторедукцию, индукцию ремиссии, поддерживающую терапию до эрадикации минимальной остаточной болезни. Циторедукция в протоколе обеспечивается 1 или 2 циклами монотерапии бендамустином. Далее назначается ибрутиниб в сочетании с обинутузумабом.

Следует отметить, что у больных с рефрактерным ХЛЛ циторедуктивная терапия малоэффективна. Лейкаферезы во избежание развития лейкостазов, по опыту авторов, не улучшают состояние больного. Теоретически, последствием гиперлейкоцитоза может быть усугубление кровоточивости у больных с тромбоцитопенией, и в этом смысле быстрое снижение лейкоцитов оправданно. Данных о преимуществе комбинации ритуксимаба и ибрутиниба над монотерапией ибрутинибом пока не опубликовано.

Имеет ли прогностическое значение персистенция лимфоцитоза после длительного приема препарата? Максимальный срок приема ибрутиниба пациентами с ХЛЛ составляет к настоящему времени около 6 лет. Данных о неблагоприятном значении персистирующего лимфоцитоза не получено. Более того, по данным исследования PCYC-1102, персистирующий лимфоцитоз наблюдался у больных с благоприятными прогностически-

ми маркерами, такими как вариант с мутациями VH-генов и делеция 13q [36]. J.A. Woynach и соавт. провели исследование фосфорилирования нескольких молекул пути BCR [37]. Понятие «персистирующий лимфоцитоз» было определено ими как снижение количества лимфоцитов менее чем на 50 % к 12-му месяцу приема. Авторы нашли, что у больных с персистирующим лимфоцитозом активность ВТК и следующей за ней молекулы сигнального каскада фосфолипазы С-гамма остается заблокированной (фосфорилирование обеих молекул снижено). При этом сам по себе путь BCR активен, поскольку фосфорилирование молекул, передающих сигнал непосредственно в ядро (ERK и AKT), было сохранено и даже усилено. Авторы не нашли никаких мутаций в генах пути BCR и сделали вывод о том, что персистирующие клетки ХЛЛ не представляют собой субклоны ХЛЛ и не означают прогрессирования. Эти клетки не полностью зависят от проксимальной передачи сигнала через BCR, в них активны обходные пути внутриклеточного сигнального каскада и поэтому они устойчивы к апоптозу, вызываемому ибрутинибом [37]. Выживаемость больных с персистирующим лимфоцитозом не отличалась от остальной группы пациентов.

Персистирующий лимфоцитоз может изменить концепцию ведения ХЛЛ. Ибрутиниб не позволяет добиться полной ремиссии, но пациент не страдает от лейкоза. Можно ли считать, что достижение ремиссии перестает быть целью лечения ХЛЛ? На этот вопрос ответа пока нет. Нашей целью должно быть уничтожение опухоли. Поэтому в настоящее время проводится много исследований, в которых ибрутиниб комбинируется

с другими препаратами и терапевтический план подразумевает прекращение терапии на каком-то этапе.

Риск кровоточивости и ибрутиниб

Кровоточивость развивается у 40–50 % больных, получавших ибрутиниб. В большинстве случаев речь идет об умеренной и легкой кровоточивости I–II степени тяжести (петехии, экхимозы, носовая и десневая кровоточивость, гематомы небольшого размера). Осложнения III–IV степени наблюдались менее чем у 5 % больных [1, 2, 4, 23, 38] (табл. 2).

Ибрутиниб селективно подавляет передачу внутриклеточного сигнала в тромбоцитах и воздействует на молекулы, получающие сигнал от коллагенового рецептора GPVI. В настоящее время нет согласия по вопросу, подавляется ли им только ВТК или же и другие, похожие киназы в сети реакций тирозинкиназной сигнализации, связывающей GPVI с функциональными ответами тромбоцитов [39]. Однако многочисленные исследования уверенно показывают, что вне зависимости от внутриклеточной мишени ибрутиниб избирательно подавляет агрегацию тромбоцитов в ответ на коллаген [40]. Есть также данные по его влиянию на outside-in сигнализацию интегринов в тромбоцитах [41].

Вторым важным механизмом влияния ибрутиниба на гемостаз является, по-видимому, сам по себе лимфоцитоз, описанный выше [42]. Фермент эндонуклеотидаза CD39, экспрессирующийся на поверхности тромбоцитов, разрушает аденозиндифосфат (АДФ) — один из главных активаторов тромбоцитов — и при ХЛЛ ведет к ослаблению тромбоцитарного гемостаза

Таблица 2. Тяжелые геморрагические осложнения ибрутиниба по данным разных исследований

Table 2. Severe hemorrhagic complications of ibrutinib according to various studies

Исследование Study	Пациенты Patients	Группа Group	n	Осложнения III–IV степени, n (%) Severity grade III–IV complications, n (%)
PCYC-1102	Первичные >65 лет Primary >65 years	Ибрутиниб Ibrutinib	31	
PCYC-1103 [1]	Рецидивы Relapses	Ибрутиниб Ibrutinib	101	11 (8)
RESONATE-17 [23]	Рецидивы, del17p Relapses, del17p	Ибрутиниб Ibrutinib	144	7 (5)
RESONATE-1 [2]	Рецидивы Relapses	Ибрутиниб Ibrutinib	195	2 (1)
		Офатумумаб Ofatumumab	191	3 (2)
HELIOS [38]	Рецидивы Relapses	Ибрутиниб, бендамустин, ритуксимаб Ibrutinib, bendamustine, rituximab	287	8 (2,8)
		Бендамустин, ритуксимаб Bendamustine, rituximab	287	5 (1,7)
RESONATE-2 [4]	Первичные >65 лет Primary >65 years	Ибрутиниб Ibrutinib	136	5 (4)
		Хлорамбуцил Chlorambucil	133	2 (2)

сам по себе [43]. Дополнительный лимфоцитоз, вызываемый ибрутинибом, подавляет его еще сильнее и, в комбинации с его ингибированием сигнализации от коллагена, может вести к кровотечениям. Тот факт, что после первых месяцев терапии кровотечения ослабевают (параллельно с уменьшением лимфоцитоза), хорошо согласуется с этой гипотезой.

Пациенты с ХЛЛ часто имеют сопутствующие заболевания, по поводу которых получают антикоагулянтную и антитромбоцитарную терапию. J. Jones и соавт. провели анализ 2 исследований ибрутиниба в монорежиме, в которые включено 327 пациентов с ХЛЛ. Из 327 пациентов 65 (20 %) одновременно получали антикоагулянтные препараты (антагонисты витамина К, гепарины, ингибиторы II и X факторов). Аспирин одновременно с ибрутинибом принимали 70 (21 %) пациентов, клопидогрел – 7 (2 %), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – 91 (28 %) [44]. У 8 пациентов развились тяжелые геморрагические осложнения. Пять из них одновременно получали антикоагулянты или антитромбоцитарные препараты (низкомолекулярные гепарины (НМГ) – 1 пациент, аспирин – 1, НПВП – 1, аспирин и варфарин – 1, НМГ и НПВП – 1). Геморрагическое осложнение послужило причиной перманентной отмены препарата у 4 больных. Таким образом, одновременное назначение антикоагулянтов и антиагрегантов повышает риск развития тяжелых кровотечений/кровозлияний. При этом распространенность приема препаратов, воздействующих на гемостаз, очень высока. Суммарно 205 (63 %) из 327 больных получали антитромбоцитарные и антикоагулянтные препараты. Каким образом сочетать эти препараты с ибрутинибом? Риски и выгоды в каждом случае оцениваются индивидуально. С учетом фармакодинамики ибрутиниба, наиболее опасна его комбинация с клопидогрелом и другими препаратами, подавляющими связывание АДФ с P2Y₁₂-рецепторами тромбоцитов [41]. Назначение комбинации антикоагулянтного, антиагрегантного препаратов и ибрутиниба также небезопасно.

Если альтернатива возможна, целесообразно воздержаться от назначения ибрутиниба. При необходимости назначить одновременно антикоагулянтный препарат и ибрутиниб теоретически более предпочтителен дабигатран, поскольку он не взаимодействует с ибрутинибом через СYP3A4. Прием ибрутиниба и дабигатрана должен быть разведен во времени. Апиксабан является слабым ингибитором СYP3A4, поэтому сочетание апиксабана и ибрутиниба возможно. В этом случае также необходимо развести их прием во времени.

При развитии кровотечений/кровозлияний III–IV степени или тяжелого распространенного геморрагического синдрома показано переливание тромбоцитов. Ибрутиниб связывается с ВТК ковалентно. Таким образом, после приема препарата функция всех тромбоцитов угнетена необратимо до замены их новыми. Как отмечалось в разделе «фармакокинетика», концентрация ибрутиниба радикально снижается уже через 4 ч после его приема, поэтому на тромбоциты, перелитые через 6 ч, он не оказывает влияния. По этой же причине при проведении оперативных вмешательств ибрутиниб отменяют за 3 дня до операции и не возобновляют еще 3 дня. За 3 дня примерно половина тромбоцитов заменяется новыми. При низком количестве тромбоцитов срок может быть увеличен.

Кардиальные осложнения на фоне ибрутиниба: фибрилляция предсердий

Частое возникновение наджелудочковых тахикардий на фоне терапии ибрутинибом было зафиксировано уже в первых клинических исследованиях. Однако связь с препаратом была сомнительна, поскольку фибрилляция предсердий (ФП) наблюдается часто и в общей популяции: у 2 % лиц моложе 65 лет и у 9 % старше 65 лет [45]. Более надежные данные получены в рандомизированных исследованиях. Риск ФП на фоне ибрутиниба оказался выше, чем в контрольных группах [2, 4, 38]. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Частота мерцательной аритмии по данным рандомизированных исследований

Table 3. Rate of atrial fibrillation according to randomized studies

Исследование Study	Пациенты Patients	Группа Group	n	Фибрилляция предсердий, n (%) Atrial fibrillation, n (%)
RESONATE-1 [2]	Рецидивы Relapses	Ибрутиниб Ibrutinib	195	10 (5)
		Офатумумаб Ofatumumab	191	1 (0,5)
HELIOS [38]	Рецидивы Relapses	Ибрутиниб, бендамустин, ритуксимаб Ibrutinib, bendamustine, rituximab	287	22 (7,7)
		Бендамустин, ритуксимаб Bendamustine, rituximab	287	8 (2,4)
RESONATE-2 [4]	Первичные >65 лет Primary >65 years	Ибрутиниб Ibrutinib	136	8 (6)
		Хлорамбуцил Chlorambucil	133	1 (1)

Наибольший, 10-кратный риск возникновения ФП получен в исследовании RESONATE-1 [2]. В нем пациенты получали ибрутиниб значительно дольше, чем офатумумаб, поскольку при прогрессировании на фоне офатумумаба происходило снятие с протокола. В течение 12 мес из-за прогрессирования были сняты с протокола 80 % больных. Ибрутиниб к этому сроку продолжали получать более 80 % пациентов. Таким образом, срок наблюдения за больными на ибрутинибе был выше и вероятность развития ФП больше. Но в других исследованиях, где сроки приема сопоставимы, риск ФП был в 3–5 раз выше.

Каким образом ибрутиниб содействует развитию ФП – не ясно. По данным J.R. McMullen и соавт., ибрутиниб подавляет ВТК и родственные киназы, такие как ТЕС-киназы, транскрипты которых обнаруживаются в большом количестве в ткани предсердий при мерцательной аритмии [46].

Развитие ФП на фоне ибрутиниба создает несколько проблем. Эта аритмия ассоциирована с тромбоемболическим инсультом, поэтому ее ведение предполагает назначение антикоагулянтов, что повышает риск развития геморрагических осложнений. Рекомендаций по сочетанию ибрутиниба с антикоагулянтами / антитромбоцитарными препаратами нет. Ибрутиниб фармакокинетически взаимодействует как с антиаритмическими препаратами (дилтиазем, верапамил, амиодарон через CYP3A4, дигоксин через P-gp), так и с антикоагулянтами (апиксабан и ривароксабан через CYP3A4, дабигатран через P-gp).

P.A. Thompson и соавт. обобщили 56 случаев наджелудочковых тахикардий, развившихся на фоне терапии ибрутинибом [47]. Двадцать девять пациентов получали ибрутиниб в рамках программы раннего доступа во Франции и Бельгии, 21 пациент в США (MD Anderson Cancer Center) и 6 пациентов в Австралии (Peter MacCallum Cancer Centre). Кумулятивная частота ФП составила 8,7 %. Все пациенты получали ибрутиниб в дозе 420 мг/день; 51 в режиме монотерапии, 5 в комбинации с ритуксимабом. Суммированы данные по пациентам, получавшим ибрутиниб с 2010 по 2015 г. Медиана возраста 70 лет (разброс 49–86 лет); выборка включала 46 мужчин и 10 женщин. Анамнез ФП имелся у 27 % больных, и все больные имели синусовый ритм к началу приема ибрутиниба.

Медиана времени начала ФП составила 3,8 мес (разброс 6–1410 дней). В 76 % случаев ФП случилась в течение 1-го года терапии. У 64 % больных нарушения ритма носили пароксизмальный характер (эпизоды менее 7 дней). В соответствии с общими терминологическими критериями по побочным реакциям ФП I–II степени наблюдалась у 58 % больных, III–IV степени (необходимость в ургентном вмешательстве) – у 42 %.

Противоаритмическая терапия потребовалась 51 (91 %) пациенту из 56. Амиодарон был назначен 19 (34 %) пациентам, флекаинид 4 (7 %), бета-блокато-

ры 38 (68 %), блокаторы кальциевых каналов – 4 (7 %). Семи пациентам проведена кардиоверсия. Устойчивая конверсия ритма произошла только у 2 пациентов из 7. В 17 (30 %) случаях тахикардия не была устранена, несмотря на терапевтическое вмешательство. Реверсия ритма была достигнута у 35 (62 %) пациентов, однако у 10 (28 %) пациентов произошли рецидивы.

В момент эпизода ФП ибрутиниб был отменен у 22 больных, у 17 снижена доза, 17 продолжили прием в прежней дозе. В ходе дальнейшего наблюдения за больными установлено, что у 25 больных препарат отменен навсегда и только 17 продолжили прием в прежней дозе.

Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия представлена в табл. 4. У 8 (14 %) пациентов развились геморрагические осложнения: 2 желудочно-кишечных кровотечения, 2 гемоперикарда с тампонадой сердца, 1 легочное кровотечение, 1 внутримышечная гематома, 1 нетравматическая и 1 травматическая субдуральная гематома. Частота этих осложнений выше, чем в общей популяции. Медиана уровня тромбоцитов на момент развития геморрагических осложнений была $110 \times 10^9/\text{л}$ (69–173). Трое больных не получали антикоагулянтные и/или антиагрегантные препараты. Один пациент получал аспирин, 1 – комбинацию аспирина и клопидогрела, 3 – варфарин.

Авторам не удалось выявить факторы, предсказывающие риск ФП на фоне ибрутиниба (см. табл. 4).

Практических рекомендаций по ведению пациентов с ФП, развившейся на фоне терапии ибрутинибом, пока не опубликовано. Рекомендации авторов данной статьи представлены ниже.

1. До начала терапии ибрутинибом желательно устранить факторы, предрасполагающие к ФП: артериальную гипертензию, гипертиреоз, курение, алкоголь, тяжелые физические нагрузки.

2. Во время терапии ибрутинибом необходимы быстрое ведение инфекций, быстрая коррекция электролитных нарушений, госпитализация в стационар при развитии осложнений.

3. При выраженных клинических проявлениях ФП (III–IV балла по шкале EHRA (European Heart Rhythm Association)) терапию ибрутинибом желательно приостановить до разрешения экстренной ситуации. Решение о продолжении терапии и о дозе ибрутиниба – в зависимости от клинической ситуации.

4. Где возможно, терапию ибрутинибом предпочтительно оставить, снизив дозу. Прием препарата в сниженных дозах оказывает меньшее влияние на эффективность терапии ХЛЛ, чем полная отмена.

5. Оптимальное ведение пациентов с ФП достигается при тесном взаимодействии гематологов и кардиологов.

Ибрутиниб и инфекционные осложнения

Воздействие ибрутиниба на ВТК теоретически должно приводить к высокой частоте инфекций.

Таблица 4. Частота факторов риска и лечение мерцательной аритмии, развившейся на фоне терапии ибрутинибом

Table 4. Rate of risk factors and treatment of atrial fibrillation during ibrutinib therapy

Фактор риска Risk factor	n/N (%)
Гипертензия Hypertension	36/56 (64)
ФП в анамнезе History of AF	15/56 (27)
Патология клапанов Valve disorders	9/36 (25)
Манифестная ХСН Clinical CHF	7/56 (12)
Стенокардия Angina pectoris	7/56 (12)
Недавняя инфекция Recent infection	10/56 (18)
Противотромботические препараты Antithrombotic drugs	n (%)
Аспирин Aspirin	16 (29)
Аспирин + клопидогрел Aspirin + clopidogrel	2 (3)
Аспирин + клопидогрел + НМГ Aspirin + clopidogrel + LMWHs	1 (2)
Варфарин Warfarin	7 (12)
НМГ LMWHs	5 (9)
Новые антикоагулянты New anticoagulants	15 (27)
Ведение пациентов с ФП AF management	N (%)
Понадобилось лечение Required treatment	51 (91)
Амиодарон Amiodarone	19 (34)
Бета-блокаторы Beta blockers	38 (68)
Флекаинид Flecainide	7 (12)
Антагонисты кальция Calcium channel blockers	4 (7)
Кардиоверсия Cardioversion	4 (7)

Сокращения: ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; НМГ – низкомолекулярные гепарины.

Abbreviations: AF – atrial fibrillation; CHF – chronic heart failure; LMWHs – low molecular weight heparins.

Агаммаглобулинемия Брутона характеризуется повышенной восприимчивостью к инкапсулированным пиогенным бактериям *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas* sp. Типичными проявлениями у детей являются отит, синусит, пневмония. У взрослых часты сепсис, менингит, энтеровирусные инфекции, бактериальная диарея, характерны кожные инфекции, вызванные стрептококками группы А, *Staphylococcus aureus* [48]. На фоне терапии

ибрутинибом чаще всего наблюдаются респираторные инфекции (65 %), затем инфекции ЖКТ и мочеполовых путей (16 %) и кожные инфекции (13 %) [26]. Флударабин, алемтузумаб и ритуксимаб по-разному влияют на иммунную систему, обуславливая специфический характер инфекционных осложнений. В отношении ибрутиниба этого сказать нельзя (табл. 5). Повышения частоты оппортунистических инфекций, инфекций, вызванных специфическими возбудителями, не происходит. Более того, частота инфекционных осложнений зависит от того, применяется ли ибрутиниб в 1-й линии или при рецидиве. Так, в исследовании RESONATE-2, проводившемся у первичных больных, частота тяжелых пневмоний составила 4 % в группе ибрутиниба и 2 % в группе хлорамбуцила [4]. В исследовании RESONATE-1, проводившемся у пациентов с рецидивами, тяжелые пневмонии развились у 7 % больных в группе ибрутиниба и у 5 % в группе офатумумаба [2]. В исследовании C. Sun и соавт. частота тяжелых инфекций в группе предлеченных пациентов была достоверно выше, чем в группе первичных больных (отношение рисков 2,23) [26].

Во многих исследованиях ибрутиниба отмечается, что частота инфекций убывает со временем. Так, по данным C. Sun и соавт. средняя частота инфекций в первые 6 мес приема составила 16,3 инфекции на 100 пациенто-мес, в то время как после 6-го месяца приема – 6,9 инфекции.

В совокупности все эти факты говорят нам о том, что устранение с помощью ибрутиниба иммунодефицита, обусловленного ХЛЛ, имеет значительно большее клиническое значение, чем иммунодефицит, вызываемый ибрутинибом.

Уже в первом исследовании ибрутиниба было обращено внимание на восстановление гуморального иммунитета на фоне лечения. Подробное исследование на эту тему было проведено C. Sun и соавт. Этой группой исследователей показано, что к 24 мес приема ибрутиниба происходит повышение уровня IgA, небольшое повышение уровня IgM и существенное снижение уровня IgG [26]. Авторы установили также качественные изменения репертуара антител: при 2-летнем сроке приема ибрутиниба возрастают титры полиреактивных антител, что напоминает доминирование полиреактивных В-лимфоцитов у лиц с агаммаглобулинемией Брутона. Эти изменения оправдывают профилактическое и лечебное назначение препаратов внутривенного иммуноглобулина у пациентов, получающих ибрутиниб, в особенности в качестве 3-й и более линии терапии. Препараты иммуноглобулина восполняют пул высокоаффинных высокоспецифичных антител.

Заключение

Ибрутиниб – новый таргетный препарат, демонстрирующий высокую эффективность в лечении

Таблица 5. Особенности спектра инфекций на фоне терапии препаратами, применяющимися в лечении хронического лимфолейкоза

Table 5. Characteristics of infections depending on drugs using for chronic lymphoid leukemia therapy

Препарат Drug	Особенности спектра инфекций Characteristics of specter of infections
Алкилирующие препараты Alkylating agents	Обычные бактериальные возбудители: стрептококки, стафилококки, грамотрицательные бактерии Common bacterial infections: streptococcus, staphylococcus, Gram-negative bacteria
Аналоги пуринов Purine analogues	Герпесвирусы, плесени, дрожжи, пневмоцисты Herpes viruses, fungi, yeasts, pneumocystis
Ритуксимаб Rituximab	Реактивация вируса гепатита В, реактивация JCV (John Cunningham virus) Hepatitis B virus reactivation, JCV (John Cunningham virus) reactivation
Алемтузумаб Alemtuzumab	Цитомегаловирус, дрожжи, плесени Cytomegalovirus, fungi, yeasts
Ибрутиниб Ibrutinib	Данных недостаточно. Менее иммуносупрессивен в сравнении с аналогами пуринов и алемтузумабом Not enough data available. Less immunosuppressive compared to purine analogues and alemtuzumab

ХЛЛ. Несмотря на недавний срок применения, ибрутиниб включен во все клинические рекомендации и может применяться как у больных с рецидивами, так и в 1-й линии. Для оптимального ведения больных необходимо принимать во внимание биологиче-

ские прогностические факторы, фармакокинетику и фармакодинамику препарата и имеющиеся у пациента сопутствующие заболевания. Также важно подробное информирование пациента и оперативное ведение осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369(1):32–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1215637.
- Byrd J.C., Brown J.R., O'Brien S. et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1400376.
- Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E. et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015;125(16):2497–506. DOI: 10.1182/blood-2014-10-606038.
- Burger J.A., Tedeschi A., Barr P.M. et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015;373(25):2425–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388.
- Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376(9747):1164–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
- Bruton O.C., Apt L., Gitlin D., Janeway C.A. Absence of serum gamma globulins. *AMA J Dis Child* 1952;84(5):632–6. PMID: 12984834.
- Rawlings D.J., Saffran D.C., Tsukada S. et al. Mutation of unique region of Bruton's tyrosine kinase in immunodeficient XID mice. *Science* 1993;261(5119):358–61. PMID: 8332901.
- Tsukada S., Saffran D.C., Rawlings D.J. et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. 1993. *J Immunol* 2012;188(7):2936–47. PMID: 22442491.
- Rickert R.C. New insights into pre-BCR and BCR signalling with relevance to B cell malignancies. *Nat Rev Immunol* 2013;13(8):578–91. DOI: 10.1038/nri3487.
- Singh J., Petter R.C., Kluge A.F. Targeted covalent drugs of the kinase family. *Curr Opin Chem Biol* 2010;14(4):475–80. DOI: 10.1016/j.cbpa.2010.06.168.
- Buggy J.J., Elias L. Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy. *Int Rev Immunol* 2012;31(2):119–32. DOI: 10.3109/08830185.2012.664797.
- Wiestner A. Emerging role of kinase-targeted strategies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012;120(24):4684–91. DOI: 10.1182/blood-2012-05-423194.
- Liu X., Zhan Z., Li D. et al. Intracellular MHC class II molecules promote TLR-triggered innate immune responses by maintaining activation of the kinase Btk. *Nat Immunol* 2011;12(5):416–24. DOI: 10.1038/ni.2015.
- Treon S.P., Xu L., Yang G. et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367(9):826–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1200710.
- Shinners N.P., Carlesso G., Castro I. et al. Bruton's tyrosine kinase mediates NF-kappa B activation and B cell survival by B cell-activating factor receptor of the TNF-R family. *J Immunol* 2007;179(6):3872–80. PMID: 17785824.
- de Gorter D.J., Beuling E.A., Kersseboom R. et al. Bruton's tyrosine kinase and phospholipase Cgamma2 mediate chemokine-controlled B cell migration and homing. *Immunity* 2007;26(1):93–104. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.11.012.
- Packham G., Krysov S., Allen A. et al. The outcome of B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia: proliferation or anergy. *Haematologica* 2014;99(7):1138–48. DOI: 10.3324/haematol.2013.098384.
- Dal Porto J.M., Gauld S.B., Merrell K.T. et al. B cell antigen receptor signaling 101.

- Mol Immunol 2004;41(6–7):599–613. DOI: 10.1016/j.molimm.2004.04.008.
19. Deglesne P.A., Chevallier N, Letestu R. et al. Survival response to B-cell receptor ligation is restricted to progressive chronic lymphocytic leukemia cells irrespective of Zap70 expression. *Cancer Res* 2006;66(14):7158–66. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0085.
 20. Bernal A., Pastore R.D., Asgary Z. et al. Survival of leukemic B cells promoted by engagement of the antigen receptor. *Blood* 2001;98(10):3050–7. PMID: 11698290.
 21. de Weers M., Verschuren M.C., Kraakman M.E. et al. The Bruton's tyrosine kinase gene is expressed throughout B cell differentiation, from early precursor B cell stages preceding immunoglobulin gene rearrangement up to mature B cell stages. *Eur J Immunol* 1993;23(12):3109–14. DOI: 10.1002/eji.1830231210.
 22. Pan Z., Scheerens H., Li S.J. et al. Discovery of selective irreversible inhibitors for Bruton's tyrosine kinase. *ChemMedChem* 2007;2(1):58–61. DOI: 10.1002/cmde.200600221.
 23. O'Brien S., Jones J.A., Coutre S.E. et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1409–18. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30212-1.
 24. Thompson P.A., O'Brien S.M., Wierda W.G. et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. *Cancer* 2015;121(20):3612–21. DOI: 10.1002/cncr.29566.
 25. Jain P., Keating M., Wierda W. et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood* 2015;125(13):2062–7. DOI: 10.1182/blood-2014-09-603670.
 26. Sun C., Tian X., Lee Y.S. et al. Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Blood* 2015;126(19):2213–9. DOI: 10.1182/blood-2015-04-639203.
 27. Miklos D., Arora M., Waller E. et al. Multicenter Open-Label Phase 2 Study of Ibrutinib in Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD) after Failure of Corticosteroids. *Blood* 2016;128(22): abstr #LBA-3.
 28. de Jong J., Sukbuntherng J., Skee D. et al. The effect of food on the pharmacokinetics of oral ibrutinib in healthy participants and patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;75(5):907–16. DOI: 10.1007/s00280-015-2708-9.
 29. Bernard S., Goldwirt L., Amorim S. et al. Activity of ibrutinib in mantle cell lymphoma patients with central nervous system relapse. *Blood* 2015;126(14):1695–8. DOI: 10.1182/blood-2015-05-647834.
 30. Grommes C., Pastore A., Gavrilovic I. et al. Single-Agent Ibrutinib in Recurrent/Refractory Central Nervous System Lymphoma. *Blood Abstracts: 58th Annual Meeting Abstracts 2016*;128(22).
 31. Barr P., Hillmen P., O'Brien S. et al. Dose adherence and baseline exposure analysis of the ibrutinib 420 mg dose administered to patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol* 2015;33 suppl:abstr 7012.
 32. Advani R.H., Buggy J.J., Sharman J.P. et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2013;31(1):88–94. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.7906.
 33. Ponader S., Chen S.S., Buggy J.J. et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing *in vitro* and *in vivo*. *Blood* 2012;119(5):1182–9. DOI: 10.1182/blood-2011-10-386417.
 34. de Rooij M.F., Kuil A., Geest C.R. et al. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012;119(11):2590–4. DOI: 10.1182/blood-2011-11-390989.
 35. Wodarz D., Garg N., Komarova N.L. et al. Kinetics of CLL cells in tissues and blood during therapy with the BTK inhibitor ibrutinib. *Blood* 2014;123(26):4132–5. DOI: 10.1182/blood-2014-02-554220.
 36. Herman S.E., Niemann C.U., Farooqui M. et al. Ibrutinib-induced lymphocytosis in patients with chronic lymphocytic leukemia: correlative analyses from a phase II study. *Leukemia* 2014;28(11):2188–96. DOI: 10.1038/leu.2014.122.
 37. Woyach J.A., Smucker K., Smith L.L. et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood* 2014;123(12):1810–7. DOI: 10.1182/blood-2013-09-527853.
 38. Hallek M., Kay N.E., Osterborg A. et al. The HELIOS trial protocol: a phase III study of ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol* 2015;11(1):51–9. DOI: 10.2217/fon.14.119.
 39. Levade M., Severin S., Gratacap M.P. et al. Targeting Kinases in Cancer Therapies: Adverse Effects on Blood Platelets. *Curr Pharm Des* 2016;22(16):2315–22. PMID: 26916020.
 40. Kamel S., Horton L., Ysebaert L. et al. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation. *Leukemia* 2015;29(4):783–7. DOI: 10.1038/leu.2014.247.
 41. Bye A.P., Unsworth A.J., Vaipayuri S. et al. Ibrutinib Inhibits Platelet Integrin α IIb β 3 Outside-In Signaling and Thrombus Stability But Not Adhesion to Collagen. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35(11):2326–35. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306130.
 42. Lipsky A.H., Lozier J.N., Wiestner A. Response to Comment on Incidence and Risk Factors of Bleeding-Related Adverse Events in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Ibrutinib. *Haematologica* 2016;101(3):e124–5. DOI: 10.3324/haematol.2015.140558.
 43. Pulte D., Olson K.E., Broekman M.J. et al. CD39 activity correlates with stage and inhibits platelet reactivity in chronic lymphocytic leukemia. *J Transl Med* 2007;5:23. DOI: 10.1186/1479-5876-5-23.
 44. Jones J.A., Hillmen P., Coutre S. et al. Pattern of Use of Anticoagulation and/or Antiplatelet Agents in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Treated with Single-Agent Ibrutinib Therapy. *Blood* 2014;124(21):1990.
 45. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131(4):e29–322. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152.
 46. McMullen J.R., Boey E.J., Ooi J.Y. et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood* 2014;124(25):3829–30. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604272.
 47. Thompson P.A., Lévy V., Tam C.S. 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.
 48. Chun J.K., Lee T.J., Song J.W. et al. Analysis of clinical presentations of Bruton disease: a review of 20 years of accumulated data from pediatric patients at Severance Hospital. *Yonsei Med J* 2008;49(1):28–36. DOI: 10.3349/yjmj.2008.49.1.28.