ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 3'2018 ТОМ 13 | ONCOHEMATOLOGY 3'2018 VOL. 13

Подходы к профилактике и терапии ибрутиниб-ассоциированных кровотечений у взрослых пациентов

Е.В. Волчков[1], П.А. Жарков[1], М.А. Пантелеев[1, 2, 3]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, д. 1;
[2]Московский физико-технический институт (государственный университет), факультет биологической и медицинской физики; Россия, 141700 Долгопрудный, Институтский пер., 9;
[3]Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 2

***Контакты:** Егор Васильевич Волчков volchcov.egor@yandex.ru*

Ибрутиниб, необратимый ингибитор тирозинкиназы Брутона (Btk), – высокоэффективный препарат для лечения ряда В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний и, с недавних пор, реакции «трансплантат против хозяина». Однако при данной терапии возможно возникновение ряда потенциально опасных осложнений, отчасти связанных с неселективным механизмом действия препарата. Так, терапия ибрутинибом существенно повышает риски геморрагических осложнений по сравнению со стандартной химиотерапией, особенно при сочетании с дезагрегантной или антикоагулянтной терапией, что обусловливает необходимость разработки клинических рекомендаций с учетом индивидуальных рисков по профилактике и терапии геморрагических осложнений у пациентов, получающих ибрутиниб. В настоящее время количество данных о совместном применении ибрутиниба с дезагрегантной или антикоагулянтной терапией ограничено, в связи с чем рекомендуется рассмотреть возможность альтернативной терапии у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском или снижения доз дезагрегантной или антикоагулянтной терапии, если отмена или альтернативная терапия ибрутинибом невозможна. При этом, с учетом антитромбоцитарных эффектов неселективного ингибитора Btk, возможна модификация дезагрегантной терапии у пациентов с низким кардиоваскулярным риском. В данном обзоре суммированы имеющиеся данные по механизмам развития кровотечения и предлагаемым стратегиям по снижению рисков и купированию геморрагических осложнений терапии ибрутинибом.

***Ключевые слова:** ибрутиниб, кровотечение, тромбоциты, антикоагулянтная терапия, дезагрегантная терапия*

***Для цитирования:** Волчков Е.В., Жарков П.А., Пантелеев М.А. Подходы к профилактике и терапии ибрутинибассоциированных кровотечений у взрослых пациентов. Онкогематология 2018;13(3):47–54*

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-3-47-54

Approaches to the prevention and therapy of ibrutinib-associated bleeding in adult patients

E.V. Volchkov[1], P.A. Zharkov[1], M.A. Panteleev[1, 2, 3]

[1]Dmitry Rogachev National Medical Research Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia;
[2]Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Faculty of Biological and Medical Physics; 9 Institutskiy Per., Dolgoprudnyi 141700, Russia;
[3]Lomonosov Moscow State University; 1, bldg 2 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

Ibrutinib, an irreversible Bruton tyrosine kinase inhibitor (Btk), is a highly effective drug for treatment a number of B-cell lymphoproliferative disorders and, more recently, graft-versus-host disease. However, a number of potentially adverse events are possible in this therapy, partly related to the non-selective mechanism of the drug's action. Thus, ibrutinib therapy significantly increases the risks of hemorrhagic complications compared to standard chemotherapy, especially when combined with a disagregant or anticoagulant therapy, which necessitates the development of clinical recommendations taking into account individual risks for the prevention and treatment of bleeding complications in patients receiving ibrutinib. There is currently an amount of data on the combined use of ibrutinib with disaggregant or anticoagulant therapy is limited, and it is therefore recommended that alternative therapy be considered in patients with a high cardiovascular risk or a reduction in the doses of disaggregante or anticoagulant drugs if abrogation or alternative therapy with ibrutinib is not possible. Also taking into account the antiplatelet effects of a non-selective Btk inhibitor, a modification of the disaggregant therapy in patients with low cardiovascular risk is possible. This review is summarized available data on mechanisms of bleeding development and proposed strategies for reducing risks and treating hemorrhagic complications of therapy with ibrutinib.

***Key words:** ibrutinib, bleeding, platelets, anticoagulant therapy, disaggregant therapy*

***For citation:** Volchkov E.V., Zharkov P.A., Panteleev M.A. Approaches to the prevention and therapy of ibrutinib-associated bleeding in adult patients. Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(3):47–54*

Введение

Ингибитор тирозинкиназы Брутона (Btk) ибрутиниб применяется для лечения хронического лимфолейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов (ХЛЛ), лимфомы из зоны мантии [1], макроглобулинемии Вальденстрема [2], лимфомы маргинальной зоны [3] и терапии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [4]. Что касается самой частой из этих патологий – ХЛЛ, частота которого по данным регистра SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) составляет 4,4 случая на 100 тыс. населения (данные за 2015 г.) [5], применение ибрутиниба существенно изменило прогноз и тактику терапии данного заболевания, особенно у пациентов группы высокого риска и пациентов, в основном пожилых, у которых не может применяться стандартная схема терапии – FCR (флударабин, циклофосфан, ритуксимаб) [6, 7]. Так, по данным исследования CLL08, если медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов с делецией 17p составляла 11,2 мес [6], то при приеме ибрутиниба в исследовании II фазы ОВ по истечении 2 лет терапии составляла уже 84 % [8]. Однако, как у любого метода терапии, при применении ибрутиниба существуют риски побочных реакций. По данным исследования HELIOS, у группы пациентов, получавших ибрутиниб, была достоверно выше частота диарейного синдрома, тромбоцитопении, анемии и кровотечений [9]. Похожие данные были показаны в другом исследовании III фазы – RESONATE-2, по результатам которого терапия ибрутинибом чаще ассоциировалась с тромбоцитопенией, анемией, нарушением сердечного ритма и кровотечениями [7].

Пациенты после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), у которых развилась стероид-рефрактерная РТПХ, также могут быть кандидатами на терапию ибрутинибом. Хотя тяжелые кровотечения у подобной группы пациентов не являются частым явлением [10] (это может быть связано с небольшим количеством пациентов, включенных в исследования), вероятность таких осложнений весьма высока, если учитывать опыт применения ибрутиниба у пациентов с лимфомами.

Таким образом, несмотря на доказанную эффективность, вопрос о побочных явлениях при использовании ибрутиниба становится все более актуальным. Существенно увеличивается риск кровотечений, очевидно связанный с воздействием препарата на тромбоцитарное звено гемостаза. Данный эффект терапии ингибитором Btk говорит о необходимости разработки рекомендаций по ведению таких пациентов с учетом рисков геморрагических осложнений, особенно при сочетании терапии ибрутинибом с антикоагулянтной или дезагрегантной терапией, при том, что, как правило, пациенты с ХЛЛ старше 40 лет [5] могут иметь сопутствующую патологию, требующую назначения дезагрегантной или антикоагулянтной терапии, которая также сопряжена с риском геморрагических осложнений. К тому же другим общеизвестным осложнением терапии ингибитором Btk является фибрилляция предсердий (ФП), при развитии которой часто необходима антитромботическая профилактика [11]. В данном обзоре будут рассмотрены практические вопросы, касающиеся рисков кровотечений при терапии ибрутинибом как в монотерапии, так и в сочетании с дезагрегантной или антикоагулянтной терапией, а также общих подходов к терапии данных осложнений.

Частота геморрагических осложнений

Частота геморрагических осложнений при приеме ибрутиниба по данным различных авторов существенно различается. Так, в крупном анализе F. Caron и соавт. показали, что частота геморрагических осложнений колеблется в широком диапазоне от 1 до 86 на 100 пациентов в год и в среднем составляет 20,8 на 100 пациентов в год. Частота эпизодов тяжелых кровотечений (согласно общей номенклатуре побочных эффектов 4.0 (CTCAE)) при терапии ибрутинибом в среднем составляет 2,76 на 100 пациентов в год [12]. Летальные исходы вследствие тяжелых кровотечений нечасты и составляют менее 1 % по данным исследования HELIOS [9].

Большинство кровотечений являются нетяжелыми и по фенотипу относятся к подкожным кровоизлияниям или кровоизлияниям в слизистые оболочки (петехии, экхимозы, носовые кровотечения). Также возможна гематурия. В тяжелых случаях описаны субдуральные гематомы и субарахноидальные кровоизлияния [13, 14]. Определенную опасность также создают инвазивные процедуры у пациентов, получающих ибрутиниб. Осложнения могут быть достаточно серьезными и даже приводить к летальному исходу [15], в связи с чем в ряде клиник существуют рекомендации по отмене ибрутиниба за 3 дня перед небольшим и за 7 дней перед большим хирургическим вмешательством с продолжением терапии спустя 1–3 дня после операции [16].

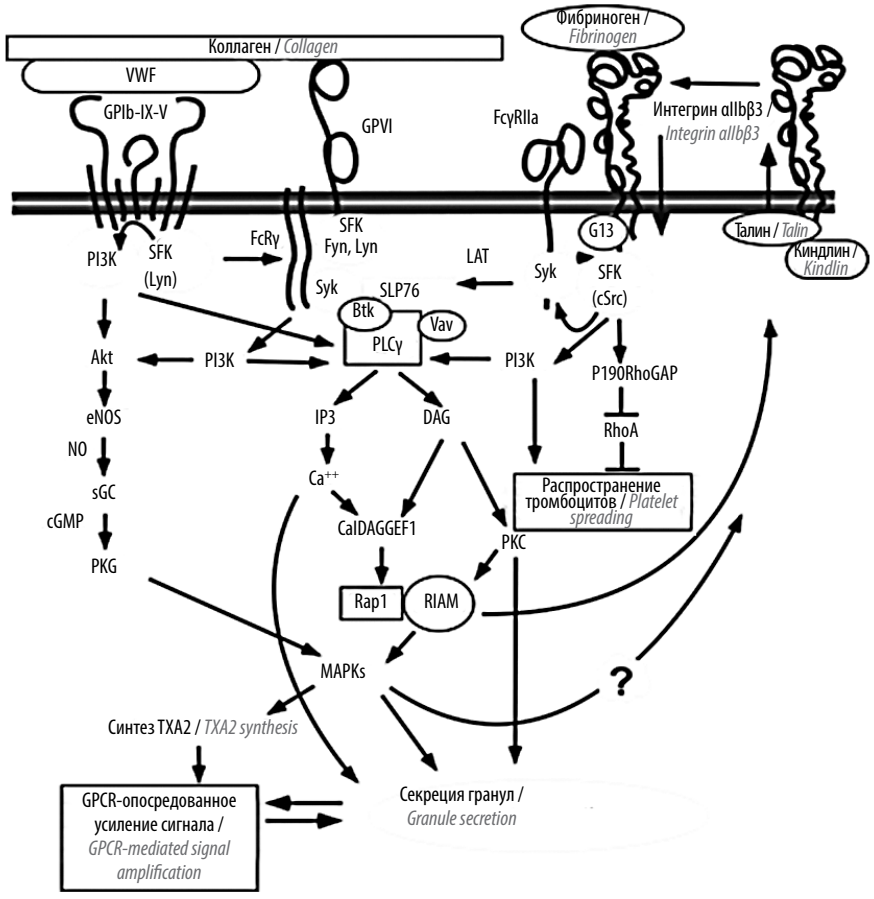
Другой проблемой терапии ибрутинибом в контексте геморрагических осложнений является его совместное использование с антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапией. В первых клинических исследованиях применения ибрутиниба не проводили селекцию пациентов в зависимости от применяемой антикоагулянтной терапии. В результате было показано, что совместное назначение ингибитора Btk и варфарина может привести к жизнеугрожающим кровотечениям (субдуральные гематомы) у пациентов, которые требуют либо отмены ибрутиниба, либо замены антикоагулянтной терапии [17]. Однако нет противопоказаний по использованию ибрутиниба с другими антикоагулянтами или антитромбоцитарной терапией. При этом в 1 исследовании показано увеличение эпизодов кровотечения при совместном использовании ибрутиниба с дезагрегантной или антикоагулянтной терапией [13].

Обоснование кровоточивости

Может показаться, что геморрагические эпизоды на терапии ибрутинибом связаны с ингибированием Btk, которая также экспрессируется в тромбоцитах и вовлечена в сигнальные пути, стимулируемые рядом ключевых рецепторов. Как показывают функциональные тесты, у пациентов, получающих ибрутиниб, снижена функциональная активность тромбоцитов в ответ на стимуляцию коллагеном [16]. С коллагеном тромбоциты взаимодействуют через интегрин α2β1, ответственный за адгезию и прикрепление тромбоцита к коллагеновому матриксу, рецептор GPVI (glycoprotein VI), опосредующий внутриклеточный сигналинг в ответ на коллагеновую стимуляцию, и рецептор GPIb-V–IX, который способен к опосредованному взаимодействию с коллагеном через фактор фон Виллебранда (VWF) [18]. GPVI, входящий в суперсемейство иммуноглобулинов, нековалентно связан с γ-цепью Fc-рецептора (FcRγ) [19]. GPVI после взаимодействия со своим лигандом через фосфорилирование последовательности ITAM (immune-receptor tyrosine-based activation motif) и цитоплазматический домен FcRγ способствует активации фосфокиназ Fyn и Lyn [20]. Фосфорилирование ITAM также способствует активации тирозинкиназы Syk, которая участвует в формировании сигнального комплекса, состоящего из белков LAT, SLP-76, Btk, Gads и фосфолипазы Cγ2 [21], что обеспечивает дальнейшую передачу сигнала с участием MAP-киназ (MAPK), синтез тромбоксана A2 (TXA2), секрецию гранул и активацию интегринов (см. рисунок) [22].

Рецептор GPIb-V–IX участвует в адгезии и активации тромбоцитов в сосудах с высокой скоростью потока. Для этого необходимо наличие VWF, который облегчает связывание рецептора с коллагеном при высокой скорости сдвига [23]. GPIb-V–IX также связан с последовательностью ITAM-рецептора FcγRIIA [24] или FcRγ [25]. Таким образом, после активации GPIb-V–IX происходит дальнейшая передача сигнала с участием Btk, аналогичная активации в ответ на стимуляцию рецептора GPVI (см. рисунок) [22]. Следует также отметить, что активация синтеза TXA2 и секреция гранул с участием рецепторов GPIb-V–IX и GPVI могут происходить с участием PI3-киназы и Akt-пути (см. рисунок) [22].

Хотя уменьшение активности Btk может приводить к умеренному снижению функциональной активности тромбоцитов, в частности к снижению 2-й волны агрегации в ответ на стимуляцию VWF/ботроцетином [26], исследования показывают, что это



Основные пути от адгезионных рецепторов тромбоцитов. Btk участвует в передаче сигнала от рецептора GPVI с помощью фосфолипазы C (по Z. Li и соавт.) [22]

The main pathways of platelet adhesion receptors. Btk is involved in signaling from the GPVI receptor by phospholipase C (according to Z. Li et al.) [22]

не влечет за собой тяжелого нарушения функции тромбоцитов. Это подтверждается еще и тем, что у пациентов с Х-сцепленной агаммаглобулинемией, при которой функциональная активность Btk сильно снижена, риски кровотечений минимальны [27]. Однако на мышиных моделях дефицит Btk приводит к некоторому увеличению времени генерации тромба в ответ на повреждение каротидной артерии [26]. Это объясняется тем, что другая тирозинкиназа Tec (Tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma) отчасти дублирует функцию Btk [28]. Это подтверждают и собственные наблюдения педиатрических пациентов с Х-сцепленной агаммаглобулинемией, у которых дефицит Btk на системе гемостаза проявляется лишь в незначительном увеличении длительности кровотечений и изменениях в функциональных тестах. Поэтому считается, что в генезе кровоточивости при терапии ибрутинибом также играет роль ингибирование Tec, структурно похожей на Btk, которая также вовлечена в передачу сигнала от тромбоцитарных рецепторов GPVI и CLEC-2 в ответ на стимуляцию коллагеном [29]. В функциональных тестах это проявляется в подавлении коллаген-опосредованной агрегации тромбоцитов при сохранной агрегации в ответ на стимуляцию аденозиндифосфатом [16]. Примечательно, что при использовании акалабрутиниба, селективного ингибитора Btk, функция тромбоцитов нарушается в значительно меньшей степени и не приводит к существенному увеличению риска геморрагических осложнений [30]. Причем, как показывает исследование с акалабрутинибом, функция тромбоцитов может быть частично восстановлена путем увеличения концентрации фактора Виллебранда и добавления фактора VIII, что объясняется тем, что Btk также участвует в передаче сигнала от GPIb-V–IX, который может взаимодействовать с коллагеном через фактор Виллебранда [22, 23]. Таким образом, с учетом описанных антитромбоцитарных эффектов ибрутиниба в ряде работ предлагается мониторировать опосредованную ристоцитином и коллагеном агрегацию тромбоцитов для выявления пациентов с высоким риском геморрагических осложнений [16, 31]. Однако выводы, полученные в данных работах, могут быть следствием совокупности ряда факторов, а не только влиянием ибрутиниба. Так, в одной работе было показано, что терапия ибрутинибом не влияет на ристоцитин-опосредованную агрегацию тромбоцитов. При этом агрегация с коллагеном ожидаемо оказалась снижена [32]. Принципиальным отличием данной работы от остальных было то, что в качестве тестируемого материала использовалась богатая тромбоцитами плазма (PRP) пациентов с ХЛЛ, а не цельная кровь, и, таким образом, было исключено влияние опухолевых клеток на полученные данные. Влияние опухолевых клеток на функциональную активность тромбоцитов подтверждается тем фактом, что опухолевые клетки ХЛЛ экспрессируют на своей поверхности эктонуклеотидазу (CD39/NTDPase-1), которая способна влиять на метаболизм тромбоцитов, изменяя баланс аденозиндифосфата и аденозинмонофосфата. Как показывают исследования, у пациентов с ХЛЛ, преимущественно на ранних стадиях, может быть повышена активность CD39, что коррелирует со способностью тромбоцитов к агрегации в ответ на стимуляцию аденозиндифосфатом при добавлении к PRP клеток ХЛЛ [33]. Важно отметить, что экспрессия CD39 снижалась у пациентов с продвинутыми стадиями заболевания, в частности у тех, кто получил специфическую терапию [33]. Это подтверждается и клинически. Так, в одном исследовании было показано, что большинство геморрагических эпизодов у пациентов с ХЛЛ наблюдается в первые месяцы терапии. При этом риски геморрагических осложнений уменьшаются со временем [34]. Примечательно, что у ряда пациентов с ХЛЛ функция тромбоцитов, по данным исследования функциональной активности тромбоцитов, была нарушена еще до начала терапии ибрутинибом. Добавление ибрутиниба нарушало агрегацию тромбоцитов с коллагеном, в то время как остальные показатели не отличались от исходных. В клинической картине это выражалось двукратным увеличением частоты геморрагических эпизодов после начала терапии ибрутинибом. При этом, как уже было сказано, большинство геморрагических эпизодов наблюдалось в первые месяцы терапии [34]. Таким образом, в генезе геморрагических осложнений играет роль не столько терапия ибрутинибом, сколько сочетанное воздействие на систему гемостаза основного заболевания, терапии ибрутинибом и сопутствующей терапии, что отчасти объясняет низкую частоту геморрагических эпизодов, по сравнению с ХЛЛ, у пациентов, получающих ибрутиниб в качестве терапии РТПХ после ТГСК [10].

Рекомендации по использованию ибрутиниба с антитромбоцитарной терапией

Как показывают клинические исследования, двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) повышает риск кровотечений на 50 % по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой [35]. Таким образом, дополнительное использование ибрутиниба увеличит риски геморрагических осложнений при сочетании с ДАТ. С учетом этого факта не рекомендовано рутинное назначение, а тем более нецелевое использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), витамина Е, если риски тромботических осложнений минимальны. В случае необходимости терапии НПВС при наличии показаний к терапии ибрутинибом возможно совместное назначение препаратов с отказом от высоких доз НПВС [36]. В клинической практике также может возникнуть ситуация, требующая назначения ДАТ, например при заболеваниях коронарных артерий. В таком случае может быть показана длительная ДАТ [37]. Если

при этом показан прием ибрутиниба, рекомендовано рассмотреть возможность альтернативной ибрутинибу терапии [36].

Рекомендации по использованию ибрутиниба с антикоагулянтной терапией

Как уже было сказано, не рекомендовано совместное назначение ибрутиниба и варфарина [17]. При этом частота геморрагических осложнений при терапии прямыми оральными антикоагулянтами (DOAC) достоверно ниже, чем при терапии варфарином [38]. Таким образом, терапия DOAC в сочетании с ибрутинибом предположительно сопряжена с меньшим риском геморрагических осложнений, чем комбинация варфарина и ибрутиниба. Однако клинических данных недостаточно, чтобы с уверенностью говорить о преимуществах такой комбинации. Очевидно, что выбор антикоагулянтной терапии с учетом возможных показаний и рисков осложнений необходимо рассматривать в контексте конкретного пациента с регулярной оценкой показаний для продолжения такой терапии. Также необходимо учитывать фармакокинетику применяемых препаратов. Так, ибрутиниб метаболизируется печенью с помощью ферментов CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2D6 [39]. Как известно, апиксабан и ривароксабан также частично метаболизируются с помощью цитохрома CYP3A, в то время как дабигатран и эндоксабан – нет [40]. Таким образом, при совместном использовании ибрутиниба и DOAC необходимо учитывать изменение метаболизма данных препаратов, особенно если пациент уже получает препараты, ингибирующие активность CYP3A, например азолы. С другой стороны, существует антидот против ингибиторов X-фактора – андаксанет альфа, способный восстановить активность X-фактора за считанные минуты [41]. В случае необходимости назначения антикоагулянтной терапии пациентам, получающим ибрутиниб, рекомендовано рассмотреть возможность отмены ингибитора Btk на срок антикоагулянтной терапии или назначения альтернативной терапии, если риски по основному заболеванию в случае отмены или замены препарата не превышают риски геморрагических осложнений. При выборе препарата для антикоагулянтной терапии предпочтение должно отдаваться DOAC, а не варфарину [36]. Что касается ривароксабана, то, с учетом большей частоты геморрагических осложнений, по сравнению с апиксабаном и эдоксабаном при использовании высоких доз (20 мг/сут) рационально уменьшить дозу до 10 мг/сут или отказаться в пользу другого препарата этой же группы [42]. В случае развития венозного, в том числе ассоциированного с центральным венозным катетером, тромбоза у детей препаратом выбора являются низкомолекулярные гепарины (LMWHs) [43], с учетом того, что DOAC в настоящее время не зарегистрированы у детей. Также следует избегать совместного назначения антикоагулянтов и дезагрегантов у пациентов, получающих ибрутиниб [36].

Терапия кровотечений

Незначительные кровотечения на ибрутинибе, как правило, не требуют активной сопроводительной терапии. Зачастую достаточно сделать паузу в приеме препарата и обеспечить гемостаз с помощью местных гемостатических средств. Более сложную проблему представляет терапия тяжелых или жизнеугрожающих кровотечений. Терапия тяжелых кровотечений, за исключением кровотечений в центральной нервной системе (ЦНС), очевидно, требует остановки терапии ибрутинибом и проведения заместительной терапии тромбоконцентратом [36]. Как показывают исследования, достаточно 50 % от общего числа «свежих» тромбоцитов в организме для достижения адекватного гемостаза [44]. При этом стоит учитывать, что антитромбоцитарный эффект ибрутиниба сохраняется в течение 3–4 ч после введения. Полностью все негативные эффекты препарата нивелируются спустя 2–3 дня [16]. Также имеет смысл рассмотреть возможность терапии десмопрессином, который способен увеличивать прокоагулянтные свойства тромбоцитов у пациентов с тромбоцитопатиями [45] и стимулировать секрецию фактора Виллебранда, что нашло применение при терапии кровотечений у пациентов с болезнью Виллебранда [46]. На рациональность такой терапии указывает и тот факт, что увеличение концентрации фактора Виллебранда, как и добавление фактора VIII, может частично восстанавливать функцию тромбоцитов у пациентов, получающих ингибиторы Btk [22, 23]. Таким образом, назначение десмопрессина и комплекса фактора Виллебранда/VIII может быть разумным у пациентов с тяжелыми кровотечениями на терапии ибрутинибом.

Лечение кровотечений ЦНС – еще более сложная задача. В данном случае заместительная тромбоцитарная терапия может иметь скорее негативное последствие. Как показывает исследование 3-й фазы (PATCH trial), у пациентов с геморрагическим инсультом на антитромбоцитарной терапии переливание тромбоцитов достоверно ассоциировано с увеличением частоты летальных исходов и серьезных побочных эффектов по сравнению со стандартной терапией [47]. Однако стоит заметить, что нет данных, подтверждающих этот факт в отношении ибрутиниба, учитывая еще и то, что механизмы антитромбоцитарных эффектов ингибитора Btk и стандартных антитромбоцитарных препаратов различны. Поэтому не существует четкого мнения по поводу обоснованности заместительной тромбоцитарной терапии при кровотечениях ЦНС во время терапии Btk-ингибиторами. Но все же рутинное использование трансфузий тромбоцитов при развитии кровотечений ЦНС не рекомендовано.

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 3'2018 ТОМ 13 | ONCOHEMATOLOGY 3'2018 VOL. 13

Терапия фибрилляции предсердий у пациентов, получающих ибрутиниб

Общая частота ФП на терапии ибрутинибом в среднем составляет 6 % [48]. Зачастую данное состояние требует антикоагулянтной/антитромбоцитарной терапии, выбор которой базируется на оценке рисков тромбоэмболических осложнений – шкала CHA_2DS_2VASc [49]. Однако терапия ибрутинибом, как уже отмечалось, в данном случае увеличивает риск геморрагических осложнений. Поэтому при выборе антитромботической терапии должны учитываться еще и суммарные риски геморрагических осложнений. На сегодняшний день не существует рекомендаций по поводу выбора профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП на терапии ибрутинибом. Небольшие исследования показывают, что в основном опасные геморрагические осложнения у таких пациентов связаны с комбинацией ибрутиниба с антитромбоцитарной терапией и, в меньшей степени, – с антикоагулянтной [50]. Таким образом, пациентам с высоким риском геморрагических осложнений или тяжелым кровотечением в анамнезе при необходимости приема ДАТ может быть рекомендовано рассмотреть возможность альтернативной ибрутинибу терапии. Что касается пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений (2 балла или более по шкале CHA_2DS_2VASc), рекомендована терапия DOAC с ибрутинибом, с возможностью увеличения дозы антикоагулянтов, без дополнительной антитромбоцитарной терапии. Пациенты с низким риском тромбоэмболических осложнений (0 баллов по шкале CHA_2DS_2VASc) в антикоагулянтной терапии не нуждаются и могут продолжать прием ибрутиниба в монорежиме. В отношении пациентов со стандартным риском тромбоэмболических осложнений (1 балл по шкале CHA_2DS_2VASc) выбор между монотерапией ибрутинибом и комбинацией с ацетилсалициловой кислотой может быть сделан на основе личных предпочтений врача и индивидуальной оценки рисков [33].

Заключение

Ибрутиниб является высокоэффективным препаратом для ряда лимфопролиферативных заболеваний, однако существует опасность развития геморрагических осложнений и состояний, требующих назначения дополнительной антитромбоцитарной/антикоагулянтной терапии. Совместное назначение такой терапии может существенно повысить риски геморрагических осложнений. Выработка четких рекомендаций по профилактике и лечению геморрагических осложнений на терапии ибрутинибом как в монорежиме, так и в сочетании с антитромботической терапией в настоящее время, ввиду отсутствия крупных рандомизированных исследований, остается нерешенным вопросом. Также неясно, имеется ли возможность определять пациентов с высоким риском геморрагических осложнений на основе стандартных шкал, например CHA_2DS_2VASc, или функциональных тестов оценки активности тромбоцитов, как это предлагается рядом авторов [16, 31, 32, 49]. Имеющиеся рекомендации до некоторой степени условны и основываются либо на небольших клинических исследованиях, либо на опыте применения комбинированной антитромботической терапии и механизмов воздействия ибрутиниба на тромбоцитарное звено гемостаза. Поэтому выбор конкретной терапии может быть основан на индивидуальной оценке рисков возможных осложнений, личном опыте врача и местных рекомендациях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gayko U., Fung M., Clow F. et al. Development of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib for B-cell malignancies. Ann NY Acad Sci 2015;1358:82–94. DOI: 10.1111/nyas.12878. PMID: 26348626.
2. Dimopoulos M.A., Trotman J., Tedeschi A. et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18(2):241–50. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30632-5. PMID: 27956157.
3. Noy A., de Vos S., Thieblemont C. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Blood 2017;129(16):2224–32. DOI: 10.1182/blood-2016-10-747345. PMID: 28167659.
4. Miklos D., Cutler C.S., Arora M. et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. Blood 2017;130(21):2243–50. DOI: 10.1182/blood-2017-07-793786.PMID: 28924018.
5. SEER Databases. URL: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html.
6. Fischer K., Bahlo J., Fink A.M. et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood 2016;127(2):208–15. DOI: 10.1182/blood-2015-06-651125. PMID: 26486789.
7. Burger J., Tedeschi A., Barr P. 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. PMID: 26639149.
8. Farooqui M., Valdez J., Martyr S. et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol 2015;16(2):169–76. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71182-9. PMID: 25555420.
9. Chanan-Khan A., Cramer P., Demirkan F. et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet Oncol. 2016;17(2):200–11. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00465-9. PMID: 26655421.
10. Miklos D., Cutler C., Arora M. et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. Blood 2017;130(21):2243–50. DOI: 10.1182/blood-2017-07-793786.PMID: 28924018.
11. Leong D., 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. PMID: 27247135.
12. Caron F., Leong D., Hillis C. et al. Current understanding of bleeding with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. Blood Adv 2017;1(12):772–8. DOI:10.1182/bloodadvances.2016001883. PMID: 29296721.
13. Wang M.L., Blum K.A., Martin P. et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. Blood 2015;126(6):739–45. DOI: 10.1182/blood-2015-03-635326. PMID: 26059948.
14. 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. PMID: 24881631.
15. Mock J., Kunk P.R., Palkimas S. et al. Risk of Major Bleeding with Ibrutinib. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018;pii:S2152-2650(18)30288-X [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.clml.2018.07.287. PMID: 30077698.
16. 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. PMID: 25138588.
17. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S. et al. Three-year follow-up of treatment – naive 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. PMID: 25700432.
18. Surin W.R., Barthwal M.K., Dikshit M. Platelet collagen receptors, signaling and antagonism: emerging approaches for the prevention of intravascular thrombosis. Thromb Res 2008;122(6):786–803. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.10.005. PMID: 18045662.
19. Tsuji M., Ezumi Y., Arai M., Takayama H. A novel association of Fc receptor gamma-chain with glycoprotein VI and their co-expression as a collagen receptor in human platelets. J Biol Chem 1997;272(38):23528–31. DOI: 10.1074/jbc.272.38.23528. PMID: 9295288.
20. Quek L., Pasquet J., Hers I. et al. Fyn and Lyn phosphorylate the Fc receptor gamma chain downstream of glycoprotein VI in murine platelets, and Lyn regulates a novel feedback pathway. Blood 2000;96(13):4246–53. PMID: 11110698.
21. Watson S.P., Auger J.M., McCarty O.J., Pearce A.C. GPVI and integrin alpha-IIb beta-3 signaling in platelets. J Thromb Haemost 2005;3(8):1752–62. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01429.x. PMID: 16102042.
22. Li Z., Delaney M.K., O'Brien K.A., Du X. Signaling During Platelet Adhesion and Activation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30(12):2341–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207522. PMID: 21071698.
23. Du X. Signaling and regulation of the platelet glycoprotein Ib-IX-V complex. Curr Opin Hematol 2007;14(3):262–69. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3280dce51a. PMID: 17414217.
24. Sullam P.M., Hyun W.C., Szöllösi J. et al. Physical proximity and functional interplay of the glycoprotein Ib-IX-V complex and the Fc receptor FcgammaRIIA on the platelet plasma membrane. J Biol Chem 1998;273(9):5331–6. DOI: 10.1074/jbc.273.9.5331. PMID: 9478992.
25. Wu Y., Suzuki-Inoue K., Satoh K. et al. Role of Fc receptor gamma-chain in platelet glycoprotein Ib-mediated signaling. Blood 2001;97(12):3836–45. DOI: 10.1182/blood.V97.12.3836. PMID: 11389024.
26. Liu J., Fitzgerald M.E., Berndt M.C. et al. Bruton tyrosine kinase is essential for botrocetin/VWF-induced signaling and GPIb-dependent thrombus formation in vivo. Blood 2006;108(8):2596–603. DOI: 10.1182/blood-2006-01-011817. PMID: 16788103.
27. Futatani T., Watanabe C., Baba Y. et al. Bruton's tyrosine kinase is present in normal platelets and its absence identifies patients with X-linked agammaglobulinaemia and carrier females. Br J Haematol 2001;114(1):141–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02905.x/ PMID: 11472359.
28. Atkinson B.T., Ellmeier W., Watson S.P. Tec regulates platelet activation by GPVI in the absence of Btk. Blood 2003;102(10):3592–9. DOI: 10.1182/blood-2003-04-1142. PMID: 12842985
29. Quek L.S., Bolen J., Watson S.P. A role for Bruton's tyrosine kinase (Btk) in platelet activation by collagen. Curr Biol 1998;8(20):1137–40. DOI: 10.1016/S0960-9822(98)70471-3. PMID: 9778529.
30. Bye A., Unsworth A., Desborough M. et al. Severe platelet dysfunction in NHL patients receiving ibrutinib is absent in patients receiving acalabrutinib. Blood Adv 2017;1(26):2610–23. DOI: 10.1182/bloodadvances. 2017011999. PMID: 29296914.
31. Kazianka L., Drucker C., Skrabs C. et al. Ristocetin-induced platelet aggregation for monitoring of bleeding tendency in CLL treated with ibrutinib. Leukemia 2017;31(5):1117–22. DOI: 10.1038/leu.2016.316. PMID: 27909342.
32. Alberelli M., Innocenti I., Autore L. et al. Ibrutinib does not affect ristocetin-induced platelet aggregation evaluated by light transmission aggregometry in chronic lymphocytic leukemia patients. Haematologica 2018;103(3):e119–22. DOI: 10.3324/haematol.2017.179044. PMID: 29242303.
33. Pulte D., Olson K., Broekman M. 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. PMID: 17480228.
34. Lipsky A., Farooqui M., Tian X. et al. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. Haematologica 2015;100(12):1571–8. DOI: 10.3324/haematol.2015.126672. PMID: 26430171.
35. Serebruany V.L., Malinin A.I., Ferguson J.J. et al. Bleeding risks of combination vs. single antiplatelet therapy: a meta-analysis of 18 randomized trials comprising 129,314 patients. Fundam Clin Pharmacol 2008;22(3):315–21. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2008.00582.x. PMID: 18485150.
36. Shatzel J.J., Olson S.R., Tao D.L. et al. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management, and risk reduction strategies. J Thromb Haemost 2017;15(5):835–47. DOI: 10.1111/jth.13651. PMID: 28182323.
37. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2018;39(3):213–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419. PMID: 28886622.
38. Eikelboom J., Merli G. Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs. Warfarin: Clinical Experience. Am J Med 2016;129(11S):S33–40. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.06.003. PMID: 27586367.
39. Kronabel D. Possible influence of some foods on the metabolism of ibrutinib. Clin Lab 2015;61(3–4):443–4. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2015.150116. PMID: 25975016.
40. Burnett A.E., Mahan C.E., Vazquez S.R. et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. J Thromb Thrombolysis 2016;41(1):206–32. DOI: 10.1007/s11239-015-1310-7. PMID: 26780747.
41. Kaatz S., Bhansali H., Gibbs J. et al. Reversing factor Xa inhibitors – clinical utility of andexanet alfa. J Blood Med 2017;8:141–9. DOI: 10.2147/JBM.S121550. PMID: 28979172.
42. Yoshioka H., Sato H., Hatakeyama H., Hisaka A. Model-based meta-analysis to evaluate optimal doses of direct oral factor Xa inhibitors in atrial fibrillation patients. Blood Adv 2018;2(10):1066–75. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017013805. PMID: 29760204.
43. Tullius B., Athale U., van Ommen C.H. et al. The identification of at-risk patients and prevention of venous thromboembolism in pediatric cancer: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2018;16(1):175–180. DOI: 10.1111/jth.13895. PMID: 29178421.
44. Levade M., David E., Garcia C. et al. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. Blood 2014;124(26):3991–5.

DOI: 10.1182/blood-2014-06-583294. PMID: 25305202.
45. Colucci G., Stutz M., Rochat S. et al. The effect of desmopressin on platelet function: a selective enhancement of procoagulant COAT platelets in patients with primary platelet function defects. Blood 2014;123(12):1905–16. DOI: 10.1182/blood-2013-04-497123. PMID: 24443440.
46. Lillicrap D. Von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. Blood 2013;122(23):3735–40. DOI: 10.1182/blood-2013-06-498303. PMID: 24065240.
47. Baharoglu M., Cordonnier C., Salman R. et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open – label, phase 3 trial. Lancet 2016;387(10038):2605–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30392-0. PMID: 27178479.
48. Shanafelt T.D., Parikh S.A., Noseworthy P.A. et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Leuk Lymphoma 2017;58(7):1630–9. DOI: 10.1080/10428194.2016.1257795. PMID: 27885886.
49. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2014;64(21):2246–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022. PMID: 24685669.
50. Wiczer E., Levine L., 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. PMID: 29296820.

Вклад авторов
Е.В. Волчков: концепция, написание статьи;
П.А. Жарков, М.А. Пантелеев: концепция, участие в написании статьи, окончательное одобрение рукописи.
Authors' contributions
E.V. Volchkov: concept, article writing;
P.A. Zharkov, M.A. Panteleev: concept, article writing, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
Е.В. Волчков / E.V. Volchkov: https://orcid.org/0000-0002-2574-1636
П.А. Жарков / P.A. Zharkov: https://orcid.org/0000-0003-4384-6754
М.А. Пантелеев / M.A. Panteleev: https://orcid.org/0000-0002-8128-7757

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 09.07.2018. **Принята к публикации:** 03.09.2018.
Article received: 09.07.2018. **Accepted for publication:** 03.09.2018.