

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-3-50-60>

АКАЛАБРУТИНИБ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПЫТ ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ЛЕЧЕБНО- ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА КЛИНИЧЕСКОГО ГОСПИТАЛЯ «ЛАПИНО»

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1,2}

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²кафедра онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — В-клеточная опухоль из малых лимфоцитов, в основе молекулярного патогенеза которой лежит многоступенчатый процесс в виде серии геномных событий. Важную роль в передаче сигнала через постоянно активный BCR-путь играет нерецепторная тирозинкиназа Брутона (Bcrton's tyrosine kinase, BTK), участвующая во всех аспектах развития В-клеток, включая пролиферацию, созревание, дифференцировку и апоптоз. В связи с этим представляется оправданным фармакологическое воздействие на BTK с целью подавления активности при развитии опухолевого процесса. Несомненное значение имеет влияние ингибитора BTK 1-го поколения ибрутиниба на нецелевые киназы, обуславливающее ряд нежелательных явлений, развитие которых в популяции больных пожилого возраста с сопутствующей патологией может ограничивать его дальнейшее применение. Результаты проведенных к настоящему времени исследований убедительно продемонстрировали преимущество в этой ситуации высокоселективного ингибитора BTK 2-го поколения акалабрутиниба перед ибрутинибом во всех подгруппах больных ХЛЛ наряду с сопоставимой эффективностью. С учетом необходимости в длительной терапии ингибиторами BTK (до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности) большое значение имеет долгосрочный управляемый профиль безопасности акалабрутиниба.

В статье освещены вопросы клинической фармакологии, дана оценка эффективности и безопасности терапии акалабрутинибом на основании результатов проведенных клинических исследований. Выполнен анализ историй болезни пациентов с ХЛЛ, обратившихся в поликлиническое отделение лечебно-диагностического центра Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» за прошедший год, и оценены показания к лечению ингибитором BTK 2-го поколения.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, акалабрутиниб, ингибитор тирозинкиназы Брутона 2-го поколения, эффективность, управляемый профиль безопасности

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А. Акалабрутиниб в терапии хронического лимфолейкоза: обзор литературы и опыт поликлинического отделения лечебно-диагностического центра Клинического госпиталя «Лапино». MD-Onco 2024;4(3):50–60.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-3-50-60>

ACALABRUTINIB IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA THERAPY: LITERATURE REVIEW AND EXPERIENCE OF THE CLINICAL AND DIAGNOSTIC CENTER OF THE LAPINO CLINICAL HOSPITAL

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeynalova^{1,2}

¹Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a B-cell tumor consisting of small lymphocytes. It develops through a multistage process of a series of genomic events. Bruton's tyrosine kinase (BTK) plays an important role in signal transduction through constantly active BCR pathway. It participates in all aspects of B cell development including proliferation, maturation, differentiation, and apoptosis. Therefore, it seems reasonable to modulate BTK using pharmaceutical agents with the goal to suppress tumor process. The effect of 1st generation BTK inhibitor ibrutinib on non-target kinases is significant and causes some adverse events which can limit its use in older patients with concomitant

pathologies. The results of completed trials have convincingly shown safety advantage and similar effectiveness of highly selective 2nd generation BTK inhibitor acalabrutinib compared to ibrutinib in all subgroups of patients with CLL. Considering the necessity of long term BTK inhibitor therapy (until progression or unacceptable progression), long-term manageable safety profile of acalabrutinib is important.

The article discusses clinical pharmacology, effectiveness and safety of acalabrutinib therapy in the context of clinical trials. Analysis of medical histories of patients with CLL treated at the Clinical and Diagnostic Center of the Lapino Clinical Hospital, "Mother and Child" group of companies, in the last year was performed, and indications for treatment using 2nd generation BTK inhibitor were evaluated.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, acalabrutinib, 2nd generation Bruton's tyrosine kinase inhibitor, effectiveness, manageable safety profile

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A. Acalabrutinib in chronic lymphocytic leukemia therapy: literature review and experience of the Clinical and Diagnostic Center of the Lapino Clinical Hospital. MD-Onco 2024;4(3):50–60. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-3-50-60>

ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – В-клеточная опухоль из малых лимфоцитов, в основе молекулярного патогенеза которой лежит многоступенчатый процесс в виде серии геномных событий. Согласно разветвленной модели клональной эволюции исходный опухолевый клон состоит из разных субклонов с различными мутациями, что определяет гетерогенное течение и в ряде случаев рефрактерность заболевания к проводимой терапии. Наиболее частыми хромосомными аномалиями являются del13q14, ассоциированная с благоприятным прогнозом, а также del11q22 и del17p13, связанные с неблагоприятным прогнозом [1].

Важное значение имеет определение мутационного статуса генов варибельного региона тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV), являющихся основным компонентом В-клеточного рецепторного комплекса. Вариант с отсутствием мутаций ассоциирован с неблагоприятным прогнозом и агрессивным течением заболевания, непродолжительным противоопухолевым ответом при использовании иммунохимиотерапевтических режимов и низкой выживаемостью. При длительном наблюдении было показано значительное преимущество в выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) в подгруппах пациентов с высоким риском, в том числе с немутированным статусом IGHV, при применении ингибитора тирозинкиназы Брутона (Bruton's tyrosine kinase, ВТК) 1-го поколения ибрутиниба как при впервые диагностированном (ВД) ХЛЛ (медиана наблюдения 82,7 мес), так и случае его рецидивирующего или рефрактерного (Р/Р) течения (медиана наблюдения 65,3 мес) [2–4].

В патогенезе ХЛЛ задействованы несколько сигнальных путей: NOTCH, NF-κB, путь toll-подобных рецепторов и киназ, регулируемых сигналами МАРК, а также путь репарации ДНК (TP53, АТМ). Важное прогностическое значение имеет определение мутаций в генах сигнальных путей, оказывающих значимое влияние на частоту общего противоопухолевого ответа (ЧОО) и ВБП. В частности, выявление мутаций генов TP53 и АТМ приводит к недостаточной эффективности проводимой химиотерапии и низкой выживаемости пациентов [1, 5, 6].

Благодаря успехам в изучении молекулярной биологии стало известно, что сигнальный путь В-клеточного рецептора (BCR), регулирующий пролиферацию и выживание как нормальных, так и опухолевых В-клеток, при ХЛЛ является постоянно активным. Установлено, что пролиферация и жизнеспособность опухолевых клеток зависят от тканевого микроокружения, в котором активируется путь BCR.

Важную роль наряду с другими киназами в передаче сигнала через этот путь играет нерцепторная ВТК, участвующая во всех аспектах развития В-клеток, включая пролиферацию, созревание, дифференцировку и апоптоз. В связи с этим представляется оправданным фармакологическое воздействие на ВТК с целью подавления активности при развитии опухолевого процесса [7–10].

Поскольку основная популяция больных ХЛЛ – пациенты старшего и пожилого возраста, для подбора оптимальной терапии важно учитывать наличие сопутствующих заболеваний. В этой ситуации выбор агентов с благоприятным профилем безопасности является обоснованным.

P. Strati и соавт. представили результаты крупного исследования, включившего более 1000 пациентов с ВД ХЛЛ, у большинства из которых была выявлена хотя бы 1 сопутствующая патология (наиболее часто – ревматологические заболевания, дислипидемия, артериальная гипертензия, различные заболевания сердца и коронарных сосудов). За 6-летний период наблюдения прогрессирование ХЛЛ стало причиной смерти у 46 % пациентов (при этом значимо чаще в подгруппе с немутированным статусом IGHV), а сопутствующие заболевания – у 27 % пациентов. Отсутствие взаимосвязи между сопутствующими заболеваниями и смертностью от прогрессирования подчеркивает преобладающую роль последнего в выживаемости пациентов. Полученные в исследовании данные служат обоснованием необходимости применения эффективной терапии ХЛЛ независимо от наличия сопутствующих заболеваний [11].

Первым таргетным агентом (ингибитором ВТК 1-го поколения) в терапии ХЛЛ стал ибрутиниб, при-

меняемый как при ВД заболевании, так и при Р/Р течении [12–15].

Проводимая до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности терапия ибрутинибом предполагает мониторинг нежелательных явлений (НЯ).

В связи с тем что ибрутиниб селективно подавляет в тромбоцитах передачу сигналов, поступающих от рецепторов GPIb и GPIIb/IIIa, влияющих на агрегацию и адгезию, возникают легкая и умеренная кровоточивость, повышается риск развития кровотечений. За счет ингибирования ряда киназ (интерлейкин-2-индуцируемой киназы (ITK), рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)) и других белков семейства TEC развиваются фибрилляция предсердий, диарея, кожная сыпь, кровоточивость, миалгии и артралгии.

Механизм возникновения фибрилляции предсердий до конца не ясен, однако считают, что причиной является ингибирование ибрутинибом регулируемого TEC-киназами пути PI3K-Akt, активность которого обеспечивает кардиопротективный эффект и профилактику стрессовой кардиомиопатии.

Результаты крупных исследований подтвердили высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии) и кровоточивости в процессе терапии ибрутинибом [16–18].

Возникшие осложнения терапии ибрутинибом наряду с рефрактерностью, наблюдаемой в ряде случаев и обусловленной наличием мутаций ВТК, ограничивают его применение и предполагают дальнейший поиск высокоселективных лекарственных препаратов [19–22].

Акалабрутиниб — высокоселективный необратимый ингибитор ВТК 2-го поколения, продемонстрировавший *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* с использованием модели ксено-трансплантата человека значительную эффективность (сопоставимую с эффективностью ибрутиниба) наряду с меньшей нецелевой киназной активностью [23].

В статье освещены вопросы клинической фармакологии, дана оценка эффективности и безопасности терапии акалабрутинибом на основании результатов проведенных клинических исследований. Выполнен анализ историй болезни пациентов с ХЛЛ, обратившихся в поликлиническое отделение лечебно-диагностического центра Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» за прошедший год, и оценены показания к лечению ингибитором ВТК 2-го поколения.

АКАЛАБРУТИНИБ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Механизм действия. В основе механизма действия акалабрутиниба — необратимое ковалентное связывание с цистеином в 481-м положении аминокислотной последовательности ВТК с последующим подавлением ее активности, вследствие чего нарушается активация

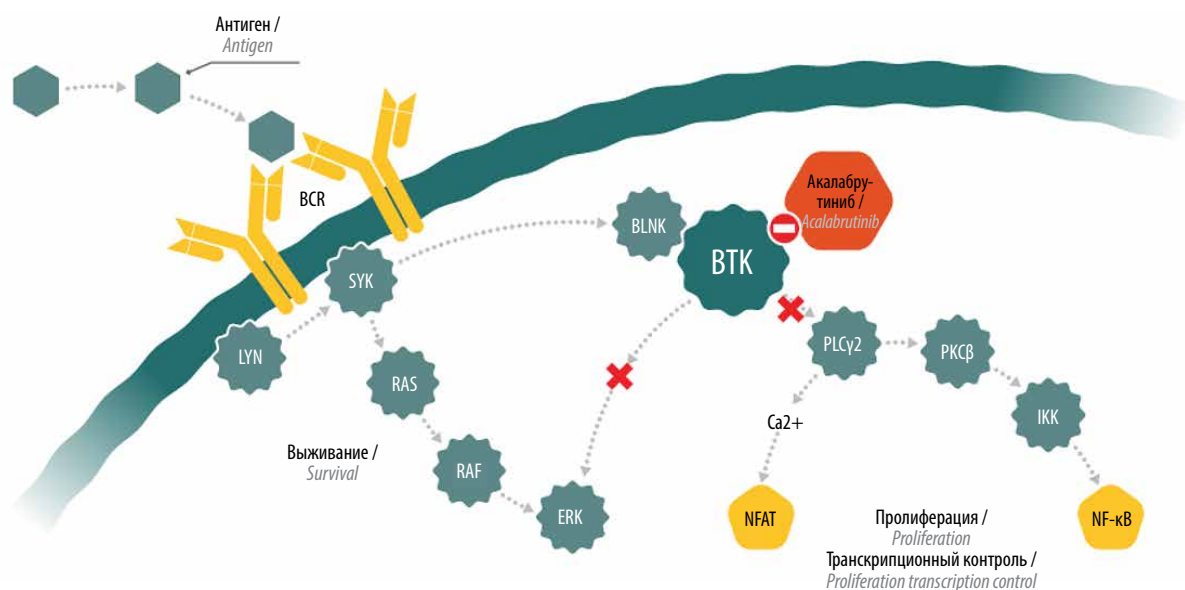


Рис. 1. Механизм действия ингибитора тирозинкиназы Брутона 2-го поколения акалабрутиниба [7]. BCR — В-клеточный рецептор; LYN — новая тирозинкиназа; SYK — тирозинкиназа селезенки; BLNK — В-клеточный линкерный белок; RAS — последовательности ДНК, ассоциированные с ретровирусами; RAF — быстро развивающаяся фибросаркома; ERK — киназы, регулируемые внеклеточными сигналами; BTK — тирозинкиназа Брутона; PLCγ2 — фосфолипаза Cγ2; NFAT — ядерный фактор активированных Т-клеток; PKCβ — протеинкиназа Cβ; IKK — киназа IκB; NF-κB — ядерный фактор, усиливающий κ-легкую цепь активированных В-клеток

Fig. 1. Mechanism of action of 2nd generation Bruton's tyrosine kinase inhibitor acalabrutinib [7]. BCR — B-cell receptor; LYN — new tyrosine kinase; SYK — spleen tyrosine kinase; BLNK — B-cell linker protein; RAS — rat sarcoma virus protein; RAF — rapidly accelerated fibrosarcoma protein; ERK — extracellular signal-regulated kinase; BTK — Bruton's tyrosine kinase; PLCγ2 — phospholipase Cγ2; NFAT — nuclear factor of activated T cells; PKCβ — protein kinase Cβ; IKK — kinase IκB; NF-κB — nuclear factor κ-light chain enhancer of activated B cells

ция нижестоящих сигнальных путей, ингибируются пролиферация, миграция, выживание опухолевых клеток (рис. 1) [7, 24].

Более высокая биохимическая и клеточная селективность акалабрутиниба по сравнению с ибрутинибом основана на том, что внутренняя реактивность акалабрутиниба снижена, в связи с этим ингибирование нецелевых киназ (прежде всего ТЕС, EGFR, ИТК) ограничено. Выявлено, что при концентрации 1 мкмоль/л акалабрутиниб избирательно ингибирует только ВТК, в то время как ибрутиниб оказывает влияние на дополнительные киназы, содержащие остаток цистеина (рис. 2).

Установлено, что акалабрутиниб не влиял на иммуноопосредованные механизмы действия анти-CD20-антител (антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз), что нашло подтверждение в последующих клинических исследованиях II и III фазы, результаты которых показали преимущество комбинации акалабрутиниба и анти-CD20-антитела обинутумаба в выживаемости пациентов [23, 25–27].

Фармакокинетика. Фармакокинетические свойства акалабрутиниба после приема внутрь в однократной дозе характеризовались высоким клиренсом и коротким периодом полувыведения во всех неклинических исследованиях и исследованиях с участием здоровых взрослых добровольцев [28]. В многоцентровом исследовании АСР-196, целью которого явилась оценка

эффективности, безопасности, а также фармакокинетических и фармакодинамических свойств акалабрутиниба у больных Р/Р ХЛЛ, ингибитор ВТК 2-го поколения в I фазе назначали в дозе 100 мг внутрь однократно с эскалацией дозы до 400 мг, а во II фазе — в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Средние максимальные значения агента в плазме крови наблюдались в интервале между 0,6 и 1,1 часами. Средний период полувыведения во всех группах составил около 1 ч [29].

По данным популяционного фармакокинетического анализа, расовая принадлежность, пол, возраст, масса тела не оказывали влияния на фармакокинетику акалабрутиниба. Существенных различий фармакокинетических показателей у пациентов с нарушением функции почек и печени легкой, а также средней степени тяжести по сравнению с контрольной группой не было. Оценка этих параметров не проводилась у пациентов с нарушениями тяжелой степени и получающих заместительную почечную терапию. При оценке взаимодействия с другими лекарственными средствами отмечено, что повышение концентрации акалабрутиниба в плазме может наблюдаться при совместном применении с ингибитором изофермента цитохрома СYP3A, а снижение — с индуктором изофермента цитохрома СYP3A. Поскольку растворимость ингибитора ВТК 2-го поколения уменьшается с увеличением кислотности желудочного сока, следует избегать совместного применения акалабрутиниба и антацидов: интервал между ними должен составлять не менее 2 ч [24].

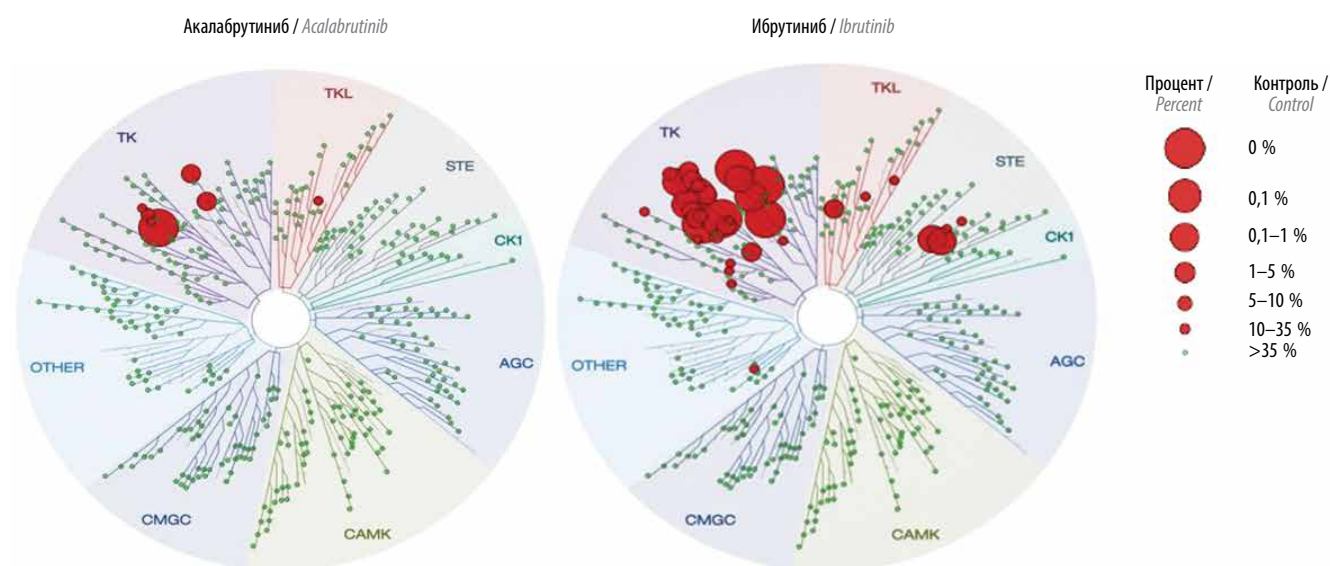


Рис. 2. Сравнительная селективность действия ингибиторов тирозинкиназы Брутона при концентрации 1 мкмоль/л на киназы [23]. Круги синего цвета — тирозинкиназа Брутона и ее ингибирование. Круги красного цвета характеризуют ингибирование нецелевых киназ. Размер кругов соответствует степени ингибирования (в %), т. е. чем больше круг, тем сильнее ингибируется киназа по сравнению с контролем

Fig. 2. Comparative selectivity of Bruton's tyrosine kinase inhibitors at concentration of 1 $\mu\text{mol/L}$ in relation to various kinases [23]. Blue circle — Bruton's tyrosine kinase and its inhibition. Red circles characterize inhibition of non-target kinases. Circle size corresponds to level of inhibition (in %), i.e. larger circles show stronger kinase inhibition compared to control

Эффективность. В одно из ключевых исследований по оценке эффективности и безопасности акалабрутиниба (ELEVATE-TN III фазы) были включены 535 пациентов с ВД ХЛЛ, рандомизированных на 3 группы. В 1-й группе (179 пациентов) проводили терапию акалабрутинибом и обинутузумабом (А + О), во 2-й (179 пациентов) — акалабрутинибом в монорежиме (А), в 3-й (177 пациентов) — обинутузумабом и хлорамбуцилом (О + Сл). Медиана возраста во всех группах составила 70 лет, у 6–7 % больных из каждой группы оценка общего соматического статуса по шкале ECOG составила 2 балла. Высокий цитогенетический риск определяли у пациентов всех групп. В частности, del17p13 выявлена в 9,5; 8,9 и 9 % случаев в 1–3-й группах соответственно, del1q22 — в 17,3; 17,3 и 18,6 % случаев соответственно, немутированный статус IGTV — в 57,5; 66,5 и 65,5 %, мутации TP53 — в 11,7; 10,6 и 11,9 %, комплексный кариотип — в 16,2; 17,3 и 18,1 % случаев соответственно.

При медиане наблюдения 28,3 мес медиана ВБП в 1-й (А + О) и 2-й (А) группах не была достигнута, в 3-й группе (О + Сл) составила 22,6 мес ($p < 0,0001$). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, в группе А + О наблюдалась тенденция

к преимуществу в ОВ. Медиана ОВ не достигнута ни в одной из групп. ЧОО составила 94, 86 и 79 % в 1–3-й группах соответственно [27].

Преимущество в выживаемости при применении акалабрутиниба как в монорежиме, так и в комбинации с обинутузумабом сохранялось при длительном периоде наблюдения. При медиане наблюдения 72 мес ВБП в 1-й группе (А + О) составила 78 %, во 2-й (А) — 62 %, в 3-й (О + Сл) — 17 % (рис. 3). Важно отметить, что значимое преимущество терапии акалабрутинибом в ВБП отмечено в подгруппах пациентов с немутированным статусом IGTV и наличием del17p13/мутации TP53. ВБП при применении акалабрутиниба в комбинации с обинутузумабом у больных с немутированным статусом IGTV составила 75 %, при использовании ингибитора ВТК в монорежиме — 60 %, а в подгруппе пациентов, которые не получали этот таргетный агент, — лишь 5 %. У пациентов с del17p13/мутацией TP53 ВБП составила 56, 56 и 18 % соответственно. ЧОО была значимо выше в группах пациентов, получавших терапию акалабрутинибом, по сравнению с больными, которым проводилось лечение хлорамбуцилом и обинутузумабом. ЧОО в 1-й группе составила 96 % ($p < 0,0001$), во 2-й — 90 % ($p = 0,0499$),

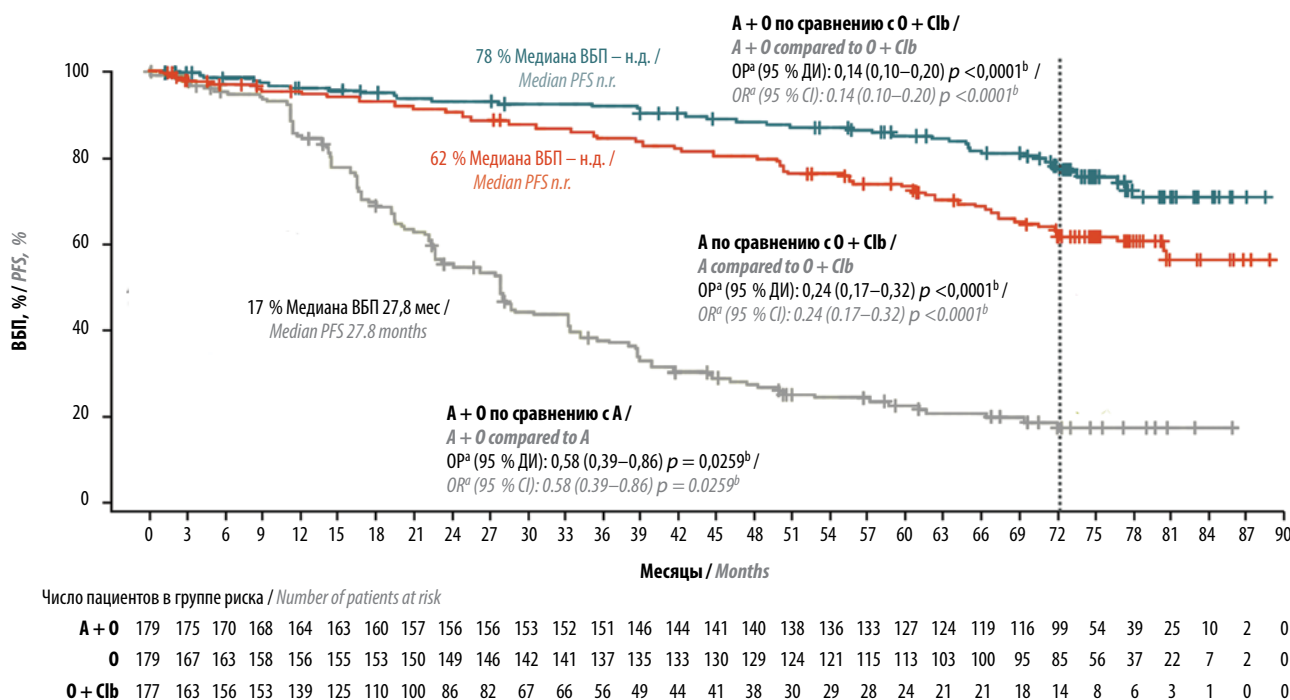


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в группах пациентов с впервые диагностированным хроническим лимфолейкозом (исследование ELEVATE-TN III фазы, медиана наблюдения 72 мес) [30]. ^aОтношение рисков оценивали при помощи модели пропорциональных рисков Кокса, стратифицированной по статусу делеции 17p (наличие или отсутствие; на основе данных, полученных в интерактивной системе голосовой связи/веб-связи); ^bp-значения оценивали при помощи логарифмического рангового критерия, стратифицированного по статусу делеции 17p (наличие или отсутствие; на основе данных, полученных в интерактивной системе голосовой связи/веб-связи). А — акалабрутиниб; ДИ — доверительный интервал; Сл — хлорамбуцил; н. д. — не достигнуто; О — обинутузумаб; ВБП — выживаемость без прогрессирования

Fig. 3. Progression-free survival in patients with newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia (phase III ELEVATE-TN trial, median follow-up 72 months) [30]. ^aHazard ratio was calculated using the Cox proportional hazards model stratified by 17p deletion status (presence or absence; based on data obtained in an interactive system of voice/web communication); ^bp values were calculated using the log-rank test stratified by 17p deletion status (presence or absence; based on data obtained in an interactive system of voice/web communication). A — acalabrutinib; CI — confidence interval; Clb — chlorambucil; n. r. — not reached; O — obinutuzumab; PFS — progression-free survival

в 3-й — 83 %. При этом частота полной ремиссии составила 37, 19 и 14 % соответственно ($p = 0,0499$) [30].

Во втором ключевом (рандомизированном) исследовании ASCEND III фазы были оценены эффективность и безопасность монотерапии акалабрутинибом по сравнению с одним из режимов: ритуксимаб в комбинации с иделалисибом (режим IdR) или бендамустином (режим BR) у пациентов с Р/Р ХЛЛ. Результаты 4-летнего наблюдения показали преимущество акалабрутиниба в ВБП (62 % против 19 % для IdR/BR) и в подгруппах высокого риска. В подгруппах пациентов с del17p13 и немутированным статусомIGHV, получавших терапию акалабрутинибом, ВБП не была достигнута, в то время как в аналогичных подгруппах IdR/BR она составила 13,8 мес ($p < 0,0001$) и 16,2 мес ($p < 0,0001$) соответственно. Медиана ОВ не была достигнута ни в одной группе [31].

Большое значение имеет рандомизированное исследование ELEVATE-RR III фазы, включившее 533 пациента с Р/Р ХЛЛ, соматическим статусом ≤ 2 по шкале ECOG, с преимущественно от 1 до 3 линий терапии в анамнезе и высоким цитогенетическим риском. В одной группе больным проводилась терапия акалабрутинибом, в другой — ибрутинибом (до прогрессирования или развития непереносимой токсичности). При медиане наблюдения 40,9 мес ВБП в обеих группах составила 38,4 мес, медиана ОВ не была достигнута ни в одной группе. ЧОО составила 81 % (в группе акалабрутиниба) против 77 % (в группе ибрутиниба) [32].

Наряду с полученными результатами по сопоставимой эффективности этих ингибиторов ВТК выявлены различия в переносимости, свидетельствующие в пользу акалабрутиниба (см. подробнее в разделе «Профиль безопасности»).

На основании результатов представленных исследований акалабрутиниб был включен в американские клинические рекомендации Национальной сети по борьбе с раком (NCCN) в качестве предпочтительной монотерапии или комбинации с обинутузумабом у пациентов как с ВД, так и с Р/Р ХЛЛ вне зависимости от цитогенетического прогноза [33].

В России подготовлен проект обновленных клинических рекомендаций, согласно которому при наличии показаний к терапии пациентов распределяют в одну из групп в зависимости от возраста, соматического статуса, цитогенетического риска, в том числе мутационного статуса генов IGHV. Во всех группах пациентов, за исключением больных молодого возраста без значимых сопутствующих заболеваний, с мутированным статусом IGHV и благоприятным цитогенетическим прогнозом, акалабрутиниб предлагается применять в монорежиме либо в комбинации с обинутузумабом [34].

Профиль безопасности. В исследовании ELEVATE-TN III фазы при 6-летнем наблюдении был отмечен благоприятный профиль безопасности акалабрутиниба.

В группах пациентов, получавших этот таргетный агент, среди гематологических НЯ III–IV степени тяжести наиболее часто развивалась нейтропения: 12 % против 31 % в группах монотерапии акалабрутинибом и в комбинации с обинутузумабом соответственно. Из других НЯ чаще встречались диарея (1 % против 6 %) и пневмонии (6 % против 7 %). Фибрилляцию предсердий III–IV степени тяжести диагностировали с одинаковой частотой — 2 %, артериальную гипертензию — в 5 и 4 % наблюдений соответственно [27, 30].

Результаты 4-летнего анализа ASCEND III фазы показали не только сохраняющуюся по сравнению с химиотерапевтическими режимами эффективность акалабрутиниба, но и приемлемый профиль безопасности у больных с Р/Р ХЛЛ. Фибрилляция или трепетание предсердий любой степени тяжести в группе пациентов, получавших терапию акалабрутинибом, отмечались в 8 % случаев против 3 % у пациентов, которым проводилось лечение по программам IdR/BR, артериальная гипертензия — в 8 % случаев против 5 %, кровотечения и инфекционные эпизоды наблюдались в анализируемых группах с одинаковой частотой (3 % против 3 % и 29 % против 29 % соответственно). Среди эпизодов гематологической токсичности III–IV степени преобладала нейтропения, которая чаще развивалась в группах IdR и BR по сравнению с группой пациентов, получавших акалабрутиниб, — 40, 31 и 19 % соответственно [31].

В исследовании ELEVATE-RR важным аспектом явилась сравнительная оценка НЯ, развившихся на фоне продолжительной терапии акалабрутинибом и ибрутинибом у больных Р/Р ХЛЛ. Результаты показали лучшую переносимость терапии акалабрутинибом — в основном за счет меньшей частоты развития НЯ III–IV степени, приводящих к отмене терапии или смерти (рис. 4).

Эпизоды негематологической токсичности всех степеней (ССО, диарея, артралгии, инфекции мочевыводящего тракта) наблюдались статистически значимо реже при приеме акалабрутиниба. Такие НЯ, как головные боли и кашель, наоборот, чаще наблюдались в процессе терапии ингибитором ВТК 2-го поколения (34,6 % против 20,2 % и 28,9 % против 21,3 %) (рис. 5). Значимых различий в развитии эпизодов гематологической токсичности не зафиксировано [32].

С учетом высокого риска развития фибрилляции предсердий при лечении ибрутинибом, ставшей наиболее частой причиной отмены терапии, по данным проведенных ранее исследований [17], крайне важной явилась оценка частоты возникновения данного ССО в сравнении с группой больных, получавших лечение акалабрутинибом в этом анализе. Такой анализ представляется особенно актуальным, поскольку в процессе проводимой антикоагулянтной терапии возникшего ССО повышается риск кровотечения за счет одновременного приема ингибитора ВТК 1-го поколения [35, 36].

В исследовании ELEVATE-RR III фазы частота развития фибрилляции/трепетания предсердий всех

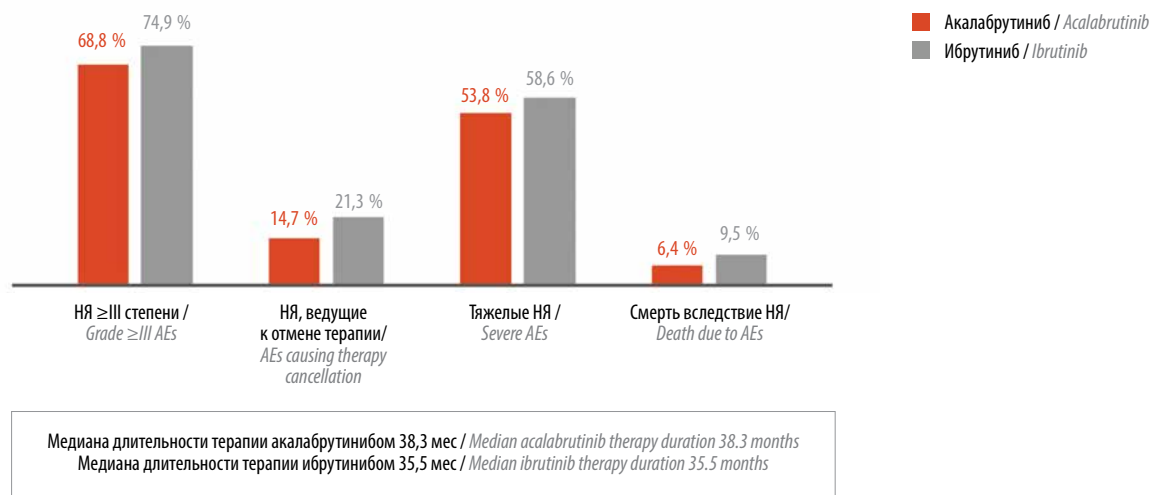


Рис. 4. Частота развития нежелательных явлений (НЯ) III–IV степени, ограничивающих дальнейшую терапию ингибиторами тирозинкиназы Брутона (исследование ELEVATE-RR III фазы) [32]

Fig. 4. Incidence of grade III–IV adverse events (AEs) limiting further therapy with Bruton's tyrosine kinase inhibitors (phase III ELEVATE-RR III trial) [32]

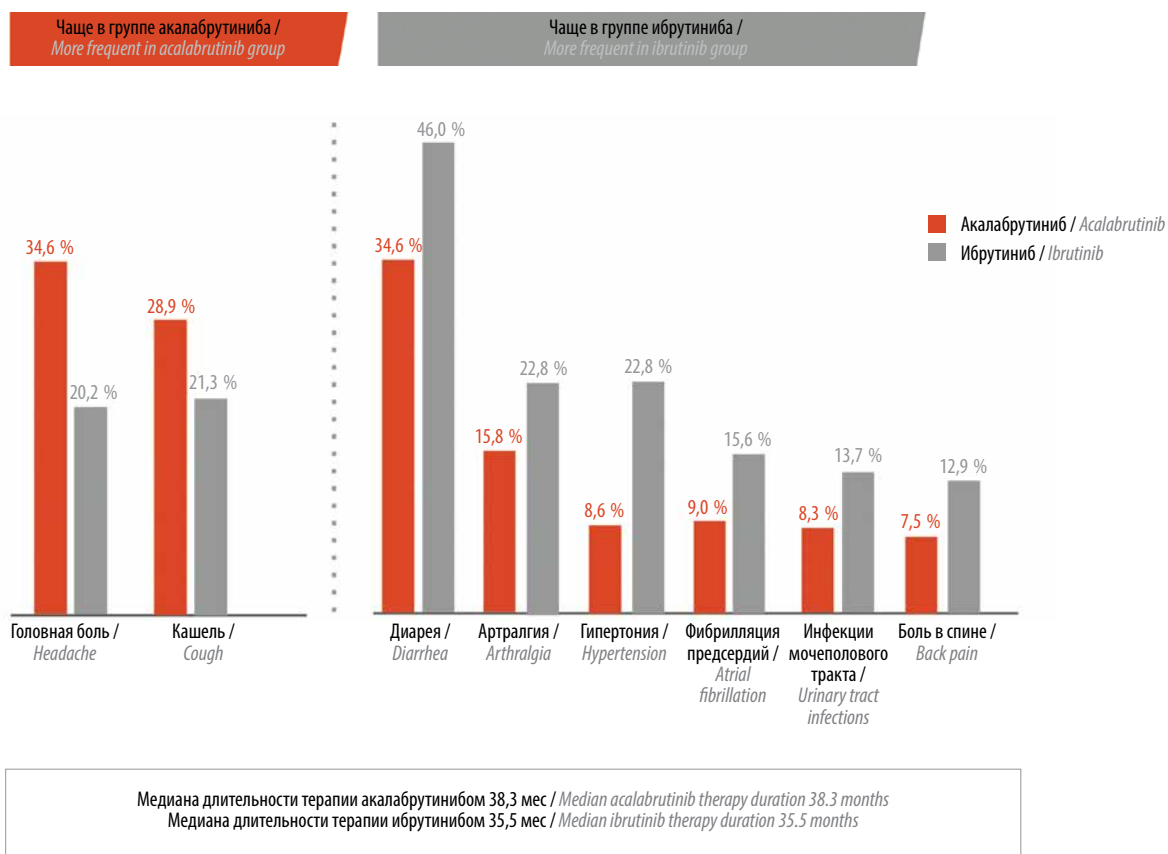


Рис. 5. Сравнительная (статистически значимая) частота (%) развития нежелательных явлений всех степеней тяжести в период терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона (исследование ELEVATE-RR III фазы) [32]

Fig. 5. Comparative (statistically significant) incidence (%) of adverse events of all grades during therapy with Bruton's tyrosine kinase inhibitors (phase III ELEVATE-RR trial) [32]

степеней тяжести была значимо ниже в группе пациентов, получавших лечение акалабрутинибом, по сравнению с группой лечения ибрутинибом — 9,4 % против 16 % ($p = 0,02$), а период времени до возникновения этих событий, выраженный в месяцах, почти в 5 раз больше; кумулятивный риск возникновения рассматриваемого ССО — на 48 % меньше.

Согласно дополнительным данным (с поправкой на время наступления нежелательного события) по оценке распространенности НЯ, наиболее характерных для терапии ингибиторами ВТК и представляющих клинический интерес, которые были опубликованы J.F. Seymour и соавт. [37], кумулятивная частота возникновения ССО (фибрилляции/трепетания предсердий, артериальной гипертензии и кровотечений любой степени тяжести) была статистически значимо меньше в группе больных, получавших терапию акалабрутинибом, по сравнению с получавшими терапию ибрутинибом независимо от возраста и количества предшествующих линий терапии. Медиана времени развития фибрилляции/трепетания предсердий составила 28,8 мес по сравнению с 16 мес в группе ибрутиниба. Медианы времени возникновения артериальной гипертензии и кровотечений различной степени тяжести были практически одинаковыми в обеих группах (8,1 мес против 7 мес и 1,2 мес против 1,2 мес), однако кумулятивная частота была меньше в группе терапии акалабрутинибом. Частота возникновения других НЯ (диарея, артралгии, инфекционные эпизоды, мышечные боли, диспепсия) также была статистически значимо ниже в группе пациентов, получавших терапию акалабрутинибом.

Дозы и режимы применения. Лекарственная форма акалабрутиниба — капсулы, содержащие 100 мг действующего вещества. Препарат принимают внутрь 2 раза в день независимо от приема пищи, в монорежиме или в комбинации с обинутузумабом, ежедневно

до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Коррекция дозы у пациентов старше 65 лет, а также с нарушениями функции печени и почек легкой и средней степени тяжести не требуется.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

В период с января 2023 г. по январь 2024 г. за консультацией гематолога в поликлиническое отделение лечебно-диагностического центра Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» обратились 29 пациентов с ХЛЛ в возрасте от 47 до 91 года, медиана возраста — 67 лет.

У 8 (27,6 %) из 29 больных диагностирован Р/Р ХЛЛ (1-я группа), а у 21 (72,4 %) пациента заболевание диагностировано впервые (2-я группа). Всем пациентам диагноз ХЛЛ был установлен в соответствии с применяемыми в настоящее время клиническими рекомендациями, выполнено стадирование заболевания по Binet. В 1-й группе стадия А не определена ни у 1 пациента, а стадии В и С установлены с одинаковой частотой в подгруппах пациентов молодого (<65 лет) и старшего (>65 лет) возраста. Во 2-й группе наиболее часто диагностировали заболевание на стадии В, в 2 случаях — на стадии А, стадия С не выявлена ни у одного пациента (табл. 1).

Цитогенетическое (стандартное кариотипирование или флуоресцентная гибридизация *in situ*) и молекулярное исследование мутационного статусаIGHV выполнены в большинстве случаев. Во всех анализируемых наблюдениях определен только стандартный цитогенетический риск, хромосомные aberrации, ассоциированные с высоким риском (del17p и del11q22), не обнаружены. Мутационный статусIGHV исследован у 14 (66,7 %) пациентов из 2-й группы и лишь у 1 (12,5 %) пациента из 1-й группы (табл. 2).

Из 21 пациента с ВД ХЛЛ в 9 случаях возможно было придерживаться тактики «наблюдай и жди» в связи

Таблица 1. Характеристика пациентов с хроническим лимфолейкозом, обратившихся за консультацией гематолога в период с января 2023 г. по январь 2024 г.

Table 1. Characteristics of the patients with chronic lymphocytic leukemia who had consultations with a hematologist between January 2023 and January 2024

Стадия по Binet Biner stage	Р/Р ХЛЛ (1-я группа), n (%) R/R CLL (group 1), n (%)		ВД ХЛЛ (2-я группа), n (%) ND CLL (group 2), n (%)	
	<65 лет (n = 4) <65 years (n = 4)	>65 лет (n = 4) >65 years (n = 4)	<65 лет (n = 10) <65 years (n = 10)	>65 лет (n = 11) >65 years (n = 11)
A	0	0	0	2 (18,2)
B	2 (50)	2 (50)	10 (100)	9 (81,8)
C	2 (50)	2 (50)	0	0

Примечание. Здесь и в табл. 2: Р/Р ХЛЛ — хронический лимфолейкоз рефрактерного и рецидивирующего течения; ВД ХЛЛ — впервые диагностированный хронический лимфолейкоз.

Note. Here and in table 2: R/R CLL — relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia; ND CLL — newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia.

Таблица 2. Результаты молекулярно-цитогенетического исследования, выполненного больным хроническим лимфолейкозом, обратившимся за консультацией гематолога в период с января 2023 г. по январь 2024 г.

Table 2. Results of molecular and cytogenetic analysis performed for patients with chronic lymphocytic leukemia who had consultations with a hematologist between January 2023 and January 2024

Результат исследования Result of examination	Р/Р ХЛЛ (1-я группа), n (%) R/R CLL (group 1), n (%)		ВД ХЛЛ (2-я группа), n (%) ND CLL (group 2), n (%)	
	<65 лет (n = 4) <65 years (n = 4)	>65 лет (n = 4) >65 years (n = 4)	<65 лет (n = 10) <65 years (n = 10)	>65 лет (n = 11) >65 years (n = 11)
Кариотип/FISH: Karyotype/FISH:				
стандартный риск standard risk	3 (75)	3 (75)	7 (70)	5 (45,5)
не исследован not tested	1 (25)	1 (25)	3 (30)	6 (54,5)
Статус IGHV: IGHV status:				
мутированный mutated	0	0	4 (40)	3 (27,3)
немутированный unmutated	0	1 (25)	6 (60)	1 (9,1)
не исследован not tested	4 (100)	3 (75)	0	7 (63,6)

Примечание. FISH — флюоресцентная гибридизация in situ.

Note. FISH — fluorescence in situ hybridization.

с отсутствием показаний к проведению противоопухолевой лекарственной терапии, остальным пациентам рекомендовано программное лечение. При этом потенциальными кандидатами для проведения терапии ВТК 2-го поколения акабрутинибом явились 5 пациентов разного возраста со стандартным цитогенетическим прогнозом и немутированным статусом IGHV. Впоследствии стало известно, что одной из пациенток (83 лет, с ВД ХЛЛ, стадия В) было начато лечение этим таргетным агентом с положительным эффектом. Следует отметить, что выбор в пользу акабрутиниба в этой ситуации был сделан в связи с наличием сердечно-сосудистой патологии (артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий), по поводу которой проводилась кардиотропная терапия.

В группе больных Р/Р ХЛЛ, получивших от 1 до 3 линий химиотерапии (режимы R-FC, R-B, R-CHOP, R-L, CP), в 5 случаях последующая терапия акабрутинибом была бы оправданна. В настоящее время 1 пациентка этой группы получает акабрутиниб в качестве 3-й линии терапии под наблюдением районного гематолога. До лечения акабрутинибом ей проводилась терапия ритуксимабом и бендамустином (режим R-B), затем — эндоксаном и преднизолоном. НЯ III–IV степени не отмечено, однако длительность наблюдения на данный момент небольшая. На момент начала лечения данным ингибитором ВТК согласно результатам обследования сердечно-сосудистой системы значимых патологических изменений не зафиксировано.

Другому пациенту (77 лет) в связи с прогрессирующим заболеванием после терапии ритуксимабом и хлорамбуцилом проводится лечение ВТК 1-го по-

коления ибрутинибом. Несмотря на положительный противоопухолевый эффект, зафиксирована длительная миелосупрессия, которую можно расценивать как непереносимую токсичность. В этой ситуации применение акабрутиниба также представляется обоснованным, в связи с чем планируется коррекция терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза ХЛЛ и механизма действия ингибиторов ВТК. Исследования, направленные на разработку новых высокоселективных агентов с минимальным профилем токсичности, оказывающих длительный противоопухолевый эффект, особенно актуальны, поскольку могут способствовать рассмотрению новых стратегий терапии, сокращению продолжительности лечения без потери ответа. Дальнейший глубокий анализ особенностей молекулярной биологии ХЛЛ и причин возникновения рецидива или рефрактерного течения заболевания может способствовать выделению групп риска, что в совокупности с контролируемой токсичностью лечения приведет к увеличению выживаемости во всех подгруппах больных.

Результаты проведенных к настоящему времени исследований убедительно продемонстрировали преимущество акабрутиниба, в том числе в группах предлеченных больных и с высоким цитогенетическим риском. Отсутствие его влияния на нецелевые киназы позволяет избегать развития целого ряда НЯ, которые у больных пожилого возраста могут привести к отказу от продолжения лечения.

Ф.Т. Awan и соавт. представили консенсусные рекомендации по использованию ингибиторов ВТК, сделав выбор в пользу нового селективного агента акалабрутиниба в случае наличия у пациента факторов сердечно-сосудистого риска; разработали алгоритм обследования и ведения пациентов при развитии кардиальных осложнений лечения, а также определили противопоказания к применению ингибиторов ВТК [38].

В представленных собственных клинических наблюдениях рекомендации о назначении терапии акалабрутинибом были основаны на результатах ранее проведенных исследований с учетом наличия сопутствующих заболеваний.

У всех пациентов отмечены удовлетворительная переносимость и отсутствие значимых НЯ. В последующем будет оценен противоопухолевый эффект и дана оценка токсичности проводимой терапии при длительном наблюдении.

Полученные результаты полностью согласуются с данными литературы и предполагают дальнейшее продолжение терапии ингибитором ВТК 2-го поколения

наряду с мониторингом сердечно-сосудистой системы, особенно у пациентки с диагностированными ранее артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом необходимости в длительной терапии применение эффективного ингибитора ВТК с долгосрочным управляемым профилем безопасности у больных ХЛЛ, в популяции которых преобладают пациенты пожилого возраста, представляется обоснованным. Акалабрутиниб, являясь высокоселективным ингибитором ВТК 2-го поколения, может рассматриваться как предпочтительная терапевтическая опция при лечении всех групп пациентов с ВД и Р/Р ХЛЛ, особенно с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием факторов риска их развития.

Применение в клинической практике алгоритма диагностического обследования и выбор терапевтической тактики в зависимости от новых прогностических биомаркеров могут способствовать контролю над заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Moia R., Patriarca A., Schipani M. et al. Precision medicine management of chronic lymphocytic leukemia. *Cancers (Basel)* 2020;12(3):642. DOI: 10.3390/cancers12030642
2. Бидерман Б.В., Судариков А.Б. Гены иммуноглобулинов и стереотипные антигенные рецепторы при хроническом лимфолейкозе и других лимфопролиферативных заболеваниях. *Гематология и трансфузиология* 2023;68(1):70–9. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-70-79
3. Biderman B.V., Sudarikov A.B. Immunoglobulin genes and stereotyped antigenic receptors in chronic lymphocytic leukemia and other lymphoproliferative diseases. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2023;68(1):70–9. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-70-79
4. Barr P.M., Owen C., Robak T. et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2022;6(11):3440–50. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006434
5. Munir T., Brown J.R., O'Brien S. et al. Final analysis from RESONATE: up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2019; 94(12):1353–63. DOI: 10.1002/ajh.25638
6. Gaidano G., Rossi D. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017(1):329–37. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.329
7. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A. et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343(26):1910–6. DOI: 10.1056/NEJM200012283432602
8. Hendriks R.W., Yuvaraj S., Kil L.P. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. *Nat Rev Cancer* 2014;14(4):219–32. DOI: 10.1038/nrc3702
9. Smith C.I. From identification of the BTK kinase to effective management of leukemia. *Oncogene* 2017;36(15):2045–53. DOI: 10.1038/onc.2016.343
10. Woyach J.A., Bojnik E., Ruppert A.S. et al. Bruton's tyrosine kinase (BTK) function is important to the development and expansion of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2014;123(8):1207–13. DOI: 10.1182/blood-2013-07-515361
11. Singh P., Dammeijer F., Hendriks R.W. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer* 2018;17(1):57. DOI: 10.1186/s12943-018-0779-z
12. Strati P., Parikh S.A., Chaffee K.G. et al. Relationship between co-morbidities at diagnosis, survival and ultimate cause of death in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a prospective cohort study. *Br J Haematol* 2017;178(3):394–402. DOI: 10.1111/bjh.14785
13. 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
14. 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
15. Shanafelt T.D., Wang X.V., Kay N.E. et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2019;381(5):432–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1817073
16. Woyach J.A., Ruppert A.S., Heerema N.A. et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med* 2018;379(26):2517–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1812836
17. Abdel-Qadir H., Sabrie N., Leong D. et al. Cardiovascular risk associated with ibrutinib use in chronic lymphocytic leukemia: a population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2021;39(31):3453–62. DOI: 10.1200/JCO.21.00693
18. Wiczer T.E., Levine L.B., 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
19. Quartermaine C., Ghazi S.M., Yasin A. et al. Cardiovascular toxicities of BTK inhibitors in chronic lymphocytic leukemia JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncol* 2023;5(5):570–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.09.002
20. Wu J., Liu C., Tsui S.T. et al. Second-generation inhibitors of Bruton tyrosine kinase. *J Hematol Oncol* 2016;9(1):80. DOI: 10.1186/s13045-016-0313-y

20. Dy G.K., Adjei A.A. Understanding, recognizing, and managing toxicities of targeted anticancer therapies. *CA Cancer J Clin* 2013;63(4):249–79. DOI: 10.3322/caac.21184
21. Woyach J.A., Furman R.R., Liu T.M. et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med* 2014;370(24):2286–94. DOI: 10.1056/NEJMoa1400029
22. McMullen J.R., Boey E.J.H., 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
23. Herman S.E.M., Montraveta A., Niemann C.U. et al. The Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor acalabrutinib demonstrates potent on-target effects and efficacy in two mouse models of chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res* 2017;23(11):2831–41. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0463
24. Общая характеристика лекарственного препарата Калквенс® (капсулы, 100 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-Н=(002855)-(РГ-РУ) от 24.07.2023. Доступна на информационном портале Евразийского экономического союза: <http://eec.eaeunion.org> (дата доступа: 04.09.2023). General characteristics of the drug Kalkvens® (capsules, 100 mg). Registration certificate LP-N=(002855)-(RG-RU) dated 24.07.2023. Available on the information portal of the Eurasian Economic Union: <http://eec.eaeunion.org> (access date 04.09.2023).
25. Barf T., Covey T., Izumi R. et al. Acalabrutinib (ACP-196): a covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor with a differentiated selectivity and *in vivo* potency profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2017;363(2):240–52. DOI: 10.1124/jpet.117.242909
26. Golay J., Ubiali G., Introna M. The specific Bruton tyrosine kinase inhibitor acalabrutinib (ACP-196) shows favorable *in vitro* activity against chronic lymphocytic leukemia B cells with CD20 antibodies. *Haematologica* 2017;102(10):e400–e3. DOI: 10.3324/haematol.2017.169334
27. Sharman J.P., Egyed M., Jurczak W. et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab *versus* chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10232):1278–91. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2
28. Delgado J., Josephson F., Camarero J. et al. EMA review of acalabrutinib for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia. *Oncologist* 2021;26(3):242–9. DOI: 10.1002/onco.13685
29. Byrd J.C., Harrington B., O'Brien S. et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(4):323–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1509981
30. Sharman J.P., Egyed M., Jurczak W. et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab *vs* obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: 6-year follow-up of ELEVATE-TN. *Blood* 2023;142:636.
31. Jurczak W., Pluta A., Wach M. et al. Acalabrutinib *versus* rituximab plus idelalisib or bendamustine in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: ASCEND results at 4 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2022;40(16_suppl):7538. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7538
32. Byrd J.C., Hillmen P., Ghia P. et al. Acalabrutinib *versus* ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021;39(31):3441–52. DOI: 10.1200/JCO.21.01210
33. Wierda W.G., Brown J., Abramson S.J. et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2024;22(3):175–204. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0018
34. Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Проект рекомендаций 2022. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/hronicheskij-limfocitarnyj-lejkoz-1.pdf> (дата обращения: 20.03.2024). Chronic lymphocytic leukemia/lymphoma of small lymphocytes. Draft recommendations 2022. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/hronicheskij-limfocitarnyj-lejkoz-1.pdf> (access date 20.03.2024). (In Russ.).
35. Chai K.L., Rowan G., Seymour J.F. et al. Practical recommendations for the choice of anticoagulants in the management of patients with atrial fibrillation on ibrutinib. *Leuk Lymphoma* 2017;58(12):2811–4. DOI: 10.1080/10428194.2017.1315115
36. Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. и др. Нарушения ритма и проводимости у пациентов, получающих лечение ибрутинином. *Клиническая онкогематология* 2019;12(2):220–30. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-220-230
- Emelina E.I., Gendlin G.E., Nikitin I.G. et al. Rhythm and conduction disorders in patients receiving ibrutinib. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2019; 12(2):220–30. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-220-230
37. Seymour J.F., Byrd J.C., Hillmen P. et al. Characterization of Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi)-related adverse events in a head-to-head trial of acalabrutinib *versus* ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2021;138(Suppl 1):3721. DOI: 10.1182/blood-2021-146228
38. Awan F.T., Addison D., Alfrail F. et al. International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL. *Blood Adv* 2022;2(6):5516–25. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007938

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: разработка дизайна исследования, выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование.

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: research design development, implementation of diagnostic procedures, data analysis and interpretation, analysis of publications on the topic of the article, article writing;

P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing of the article, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентами подписаны информированные согласия на публикацию их данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 03.06.2024. **Принята к публикации:** 11.07.2024. **Опубликована онлайн:** 11.09.2024.

Article submitted: 03.06.2024. **Accepted for publication:** 11.07.2024. **Published online:** 11.09.2024.