

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

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский

медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## ПЯТИЛЕТНЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КАРДИОМОНИТОРИНГА НА ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ ИБРУТИНИБОМ

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель              | Оценка влияния кардиомониторинга на общую выживаемость больных с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), находящихся на таргетной терапии ибрутинибом.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Материал и методы | <p>Выживаемость онкологических больных зависит не только от эффективности проводимой противоопухолевой терапии. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и возникающие кардиотоксические эффекты противоопухолевого лечения могут существенно ухудшить качество и сократить продолжительность жизни таких пациентов. Проблема необходимости регулярного кардиологического наблюдения пациентов с онкологическими заболеваниями остается нерешенной. Проведено проспективное 5-летнее исследование, включавшее кардиологическое наблюдение больных ХЛЛ, получавших постоянную таргетную терапию ибрутинибом, побочным эффектом которого являются фибрилляция предсердий (ФП) и артериальная гипертензия (АГ). В исследование включены 217 пациентов, в возрасте 66,0 [32,0; 91,0] года, из них 144 мужчины в возрасте 66,0 [32,0; 91,0] года и 83 женщины в возрасте 65,0 [39,0; 83,0] года. Всем пациентам в динамике выполняли электрокардиографию и эхокардиографию, оценку коморбидности с помощью индекса Чарлсон, оценку хрупкости с помощью опросника Geriatric 8, Гронингенского Индекса хрупкости (Groningen Frailty Index). В группе активного кардиомониторинга (n=89), кроме стандартного обследования, каждую неделю дистанционно с помощью мессенджеров проводились активное врачебное мониторирование симптоматики и самочувствия пациента, оценка показателей артериального давления (АД) и пульса, контроль принимаемых кардиопротективных препаратов, при необходимости коррекция терапии, вызов пациентов на осмотр и дополнительное обследование. Остальные 128 пациентов были обследованы в динамике, но не поддерживали дистанционный контроль с помощью мессенджеров, составляя группу стандартного наблюдения.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Результаты        | <p>Исследована общая выживаемость больных с ХЛЛ, находящихся на постоянной таргетной терапии ибрутинибом, в зависимости от варианта кардиомониторинга. Возраст больных в группе активного кардиомониторинга и стандартного наблюдения не различался, составив 66,0 [60,0; 70,0] и 66,0 [59,0; 74,0] года соответственно. В группе активного кардиомониторинга мужчин было несколько больше, чем в группе стандартного наблюдения (68,8 и 53,9% соответственно; <math>p=0,026</math>). В начале исследования группы не различались по количеству линий предлечения, результатам оценочных тестов хрупкости (опросника Geriatric 8, Гронингенского Индекса хрупкости – Groningen Frailty Index) и коморбидности (индекс Чарлсон), показателям эхокардиографии. В группе активного кардиомониторинга было больше пациентов с АГ (<math>p&lt;0,0001</math>) и ФП (<math>p&lt;0,0001</math>), получающих антикоагулянты (<math>p&lt;0,0001</math>), и сопоставимое число больных с ишемической болезнью сердца. В группе активного кардиомониторинга устойчивого уровня целевых уровней АД достигли у 70 (90,9%) из 77 пациентов с ХЛЛ и АГ, в отличие от группы стандартного наблюдения – 26 (39,9%) из 66 (<math>p&lt;0,0001</math>), независимо от того, возникло ли повышенное АД до лечения ибрутинибом или на его фоне. В этой группе было значительно больше выявлено пациентов, потребовавших кардиохирургического вмешательства (стентирование коронарных артерий, установка электрокардиостимулятора) – 12, против 0 в группе стандартного наблюдения (<math>p=0,0004</math>). Общая 5-летняя выживаемость была статистически значимо выше у пациентов, находившихся на активном кардиомониторинге, и у мужчин (<math>p&lt;0,0001</math>), и у женщин (<math>p&lt;0,0001</math>) с ХЛЛ, в том числе у пациентов старше 70 лет (<math>p=0,0004</math>), а также у больных ХЛЛ с медианой предшествовавших линий терапии, равной 1 (<math>p&lt;0,0001</math>), и у пациентов с медианой числа линий химиотерапии, равной 4 (<math>p&lt;0,0001</math>), у больных с генетическими аномалиями (<math>p=0,004</math>), имеющих предлечение флударабином и/или антрациклинами (<math>p&lt;0,0001</math>). Анализ, проведенный с помощью регрессии Кокса, показал, что самым сильным предиктором выживаемости оказалось достижение устойчивого целевого АД у больных ХЛЛ с АГ, достигнутый при постоянном кардиомониторинге этих пациентов. Несмотря на более выраженную кардиальную коморбидность, больные с ХЛЛ, находившиеся на активном кардиомониторинге, продемонстрировали лучшую выживаемость по сравнению пациентами стандартного кардиологического наблюдения. Так, средняя продолжительность жизни умерших больных ХЛЛ, получавших лечение в условиях кардиомониторинга, была 36,1 мес, в то время как у тех, кто был на стандартном наблюдении, – 17,5 мес (<math>p&lt;0,0001</math>).</p> |

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Заключение          | Продemonстрировано прогностическое значение постоянного участия кардиолога в ведении онкогематологических больных. Пациенты с ХЛЛ, находящиеся на активном кардиомониторинге, регулярность которого обеспечивалась дистанционным контролем, имели значительно более высокую общую выживаемость по сравнению с пациентами, периодически посещающими кардиолога. Значительное преобладание в группе активного мониторинга больных ХЛЛ и АГ, достигших устойчивых целевых уровней АД, постоянный контроль за приемом антикоагулянтов у пациентов с ФП в этой группе, раннее выявление и коррекция сердечно-сосудистых осложнений объясняют статистически высокосущественные различия по общей 5-летней выживаемости больных с ХЛЛ, находящихся на постоянной таргетной терапии ибрутинибом, в зависимости от варианта кардиомониторинга ( $p < 0,0001$ ). Активный кардиомониторинг с дистанционным контролем позволяет достигнуть более высокой общей 5-летней выживаемости больных с ХЛЛ, получающих ибрутиниб ( $p < 0,0001$ ). |
| Ключевые слова      | Кардиоонкология; кардиомониторинг онкологических больных; противоопухолевое лечение; выживаемость онкологических больных; ибрутиниб                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Для цитирования     | Emelina E. I., Gendlin G. E., Nikitin I. G. 5-year study of the effect of cardiac monitoring on the overall survival of patients with chronic lymphocytic leukemia receiving targeted therapy with ibrutinib. <i>Kardiologiia</i> . 2022;62(4):20–29. [Russian: Емелина Е. И., Гендлин Г. Е., Никитин И. Г. Пятилетнее исследование влияния кардиомониторинга на общую выживаемость больных хроническим лимфолейкозом, получающих таргетную терапию ибрутинибом. <i>Кардиология</i> . 2022;62(4):20–29]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Автор для переписки | Емелина Елена Ивановна. E-mail: eei1210@mail.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## Введение

Одной из важнейших задач современной противоопухолевой терапии является увеличение продолжительности жизни онкологических больных. С этой целью активно развиваются новые направления противоопухолевого лечения – иммунотерапия с применением ингибиторов контрольных точек иммунитета, создается все больше препаратов таргетной терапии, более широко применяются ингибиторы протеасом.

Результаты лечения и возможность обеспечить выбранный режим противоопухолевой терапии зависят от множества причин, в том числе от стабильности компенсации состояния пациента, которое определяется как коморбидностью, так и токсическим воздействием противоопухолевой терапии [1].

Участие кардиологов в процессе противоопухолевого лечения онкологического пациента в нашей стране долгие годы остается результатом инициативы самих кардиологов, которые работают в области кардиоонкологии. Регулярное обследование сердечно-сосудистой системы, которое должно начинаться до противоопухолевого лечения, остается проблемой, как и организация регулярного наблюдения онкологического пациента кардиологом во время проведения противоопухолевой терапии и после ее окончания [2–4].

В последние годы для лечения злокачественных заболеваний все более активно стала применяться таргетная терапия. Это направление позволило совершить прорыв в лечении многих пациентов, в том числе с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Появившийся в 2016 г. ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб показал высокую эффективность в лечении больных с ХЛЛ, а также у пациентов с мантийно-клеточной лимфомой, макроглобулинемией Вальденстрема, лимфомой маргинальной зоны [5, 6].

В то же время появление любого нового противоопухолевого препарата приносит не только успехи в лечении онкологических больных, но и проблемы нежелательных побочных явлений. Для большинства противоопухолевых средств, которые появляются в клинической практике, известны наиболее частые побочные эффекты, с которыми можно столкнуться при их применении [7].

Эффективность таргетной терапии ибрутинибом осложняется его кардиотоксическими эффектами: прежде всего способностью провоцировать фибрилляцию предсердий (ФП) и артериальную гипертензию (АГ) [8, 9]. За время применения таргетной терапии ибрутинибом в клинической практике выявились и другие, не столь частые, но довольно сложные кардиальные осложнения, возникновение которых также ставит под угрозу продолжение противоопухолевого лечения [10, 11].

В недавнем ретроспективном отчете об использовании ибрутиниба отмечено, что 42% пациентов с первичным рецидивом ХЛЛ прекратили прием препарата и почти 50% из них – из-за токсичности при средней длительности терапии 6 мес. Наиболее частыми причинами были ФП, инфекции, пневмонит, кровотечения и артралгии [12].

Кроме того, у 21% больных, принимающих ибрутиниб, частота случаев смерти при явлениях сердечной недостаточности, связанной с его применением, оказалась в 3 раза выше, чем при приеме других препаратов ( $p < 0,0001$ ). Нарушения проводимости в виде атриовентрикулярной блокады высокой степени идентифицированы как новое осложнение, возникающее при лечении ибрутинибом, с уровнем смертности 18% ( $p < 0,0001$ ) [13].

В нашем исследовании необходимость кардиологического наблюдения за пациентами, получавшими ибрутиниб, изначально была продиктована его способностью провоциро-

вать развитие ФП, так как возможность сочетанного применения антикоагулянта с таргетной терапией ибрутинибом сопровождалась рядом непростых вопросов. Так, склонность пациентов с ХЛЛ к геморрагическим осложнениям создает сложные условия для применения антикоагулянтной терапии (АКТ). Кровотечения у больных с ХЛЛ могут возникать спонтанно, в том числе при нормальном уровне тромбоцитов, известны высокая вариабельность уровня тромбоцитов и склонность к тромбоцитопении. Кроме того, одним из побочных эффектов ибрутиниба является тромбоцитопатия, что в условиях ежедневного пожизненного применения таргетной терапии ибрутинибом также увеличивает риск геморрагических проявлений. Необходимость сочетанного применения ибрутиниба с АКТ у больных с возникшей ФП вызывала большие опасения [14].

Настороженность онкогематологов касалась и тех больных, которые имели ФП в анамнезе и получали АКТ, из-за чего таким пациентам не планировалось назначать ибрутиниб. Кроме того, и сам факт наличия ФП у больного вне зависимости от необходимости применять АКТ являлся для онкогематологов проблемой при назначении таргетной терапии ибрутинибом. Таким образом, и возникновение, и наличие ФП у пациента в анамнезе становилось препятствием для проведения приоритетного варианта противоопухолевого лечения [15].

Еще одним из наиболее известных кардиотоксических эффектов ибрутиниба является способность индукции АГ, которая сама служит фактором риска неблагоприятного прогноза [6, 9].

В работе с больными ХЛЛ мы стремились к своевременному решению возникающих или имеющихся кардиологических проблем для того, чтобы каждый такой пациент смог получить максимально эффективное для него противоопухолевое лечение. Для этого нами проводился длительный кардиомониторинг больных ХЛЛ, получающих продолжительную терапию ибрутинибом.

## Цель

Оценить влияние кардиомониторинга на общую выживаемость больных с ХЛЛ, находящихся на таргетной терапии ибрутинибом.

## Материал и методы

Проведено проспективное 5-летнее исследование, начатое в 2016 г. и включавшее кардиологическое наблюдение и лечение больных с рецидивирующим/резистентным ХЛЛ, находившихся на постоянной таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы Брутона ибрутинибом. Медиана наблюдения выживших пациентов составила 42 мес, умерших – 27 мес.

В исследование включены 217 пациентов с ХЛЛ в возрасте 66,0 [32,0; 91,0] года, из них 144 мужчины в воз-

расте 66,0 [32,0; 91,0] года и 83 женщины в возрасте 65,0 [39,0; 83,0] года.

Больные ХЛЛ, которым планировалась или уже проводилась таргетная терапия ибрутинибом в течение 6 мес, поступали к нам на консультацию преимущественно из гематологического центра Городской клинической больницы им. С. П. Боткина г. Москвы.

В исследование вошли все пациенты с ХЛЛ, получающие ежедневную, постоянную таргетную терапию ибрутинибом в стандартном дозовом режиме 420 мг/сут, без исключений по коморбидности, в том числе кардиальной.

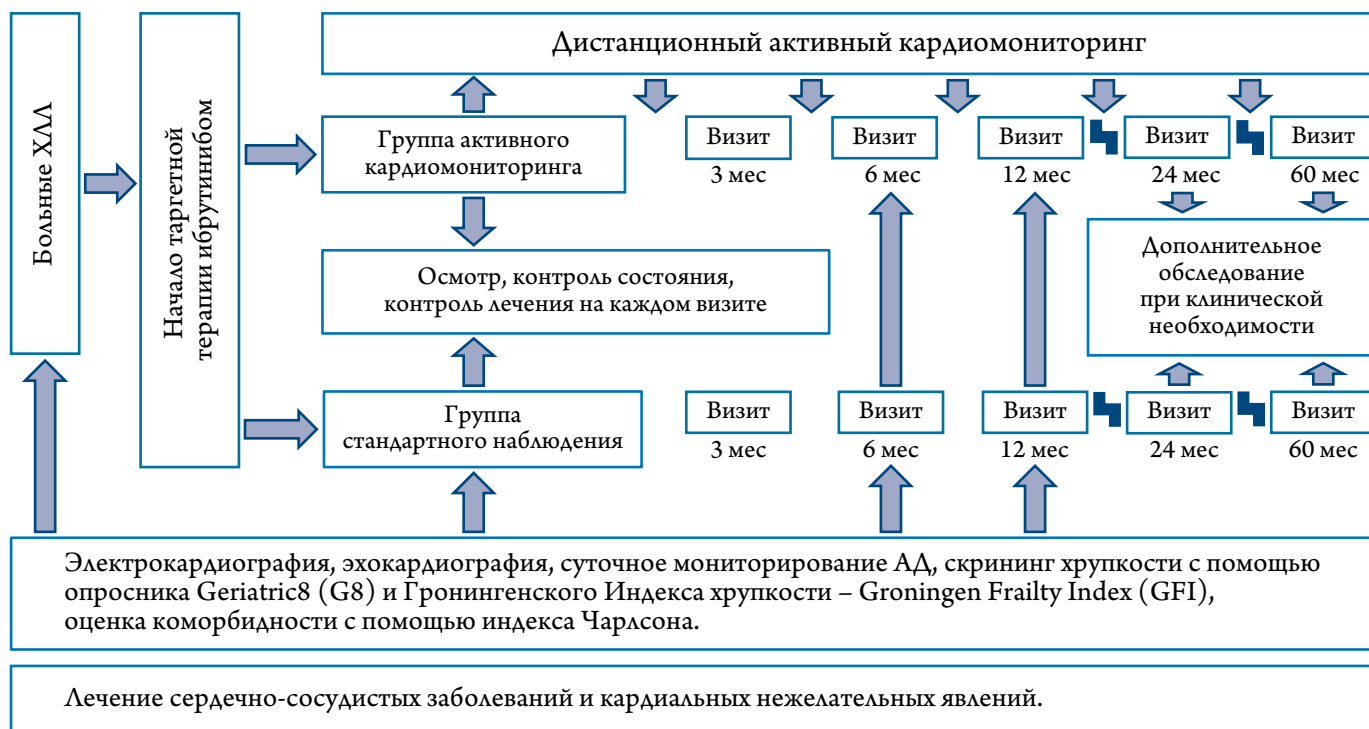
Всем пациентам в динамике проводили электрокардиографию и эхокардиографию (ЭхоКГ) с помощью аппарата ACUSON Sequoia 512, оценку коморбидности с помощью индекса Чарлсона и скрининг хрупкости с помощью опросников Geriatric 8 (G8), Гронингского Индекса хрупкости – Groningen Frailty Index (GFI), показавших значимое влияние на выживаемость больных ХЛЛ.

С первого визита мы активно привлекали пациентов с ХЛЛ к освоению мессенджеров для возможности регулярного дистанционного контроля. Важнейшим условием такого дистанционного контроля являлось периодическое плановое и при необходимости внеплановое очное обследование с оценкой клинического статуса пациента.

Ежедневное измерение АД и пульса утром и вечером с обязательным ведением дневника измерений рекомендовалось всем пациентам, но выполнялось 89 больными, которые ежедневно контактировали с нами дистанционно с помощью мессенджеров и составили группу активного кардиомониторинга с дистанционным контролем. Проводилось активное врачебное мониторирование – еженедельная, при необходимости ежедневная, оценка симптоматики и самочувствия пациента, регулярный запрос значений АД и пульса, коррекция антигипертензивной терапии, контроль применения антикоагулянтов. Остальные 128 пациентов были обследованы в соответствии с протоколом исследования и обращались за помощью при возникновении какой-либо симптоматики, составив группу стандартного наблюдения (рис. 1).

Возраст больных в группе активного кардиомониторинга (n=89) и у пациентов со стандартным наблюдением (n=128) не различался и составил 66,0 [60,0; 70,0] и 66,0 [59,0; 74,0] года соответственно. В группе стандартного наблюдения было больше мужчин (68,8%), чем в группе активного кардиомониторинга (53,9%; p=0,026). Результаты цитогенетического анализа были известны у 48 пациентов: у 26 больных делеция 17p, у 11 пациентов – 13q, у остальных – другие цитогенетические аномалии. Число линий терапии, предшествовав-

Рисунок 1. Дизайн исследования



ших назначению ибрутиниба, колебалось от 0 до 12, медиана – 2 линии терапии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica-12. Использовали непараметрические методы статистического анализа. Для определения различий двух независимых величин применяли критерий Манна-Уитни, при множественном сравнении – критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони. Для сравнения долей использовали критерий хи-квадрат Пирсона, при малых величинах применяли точный критерий Фишера. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха или абсолютных и относительных частот. Для изучения общей выживаемости использовали метод Каплана-Мейера с построением кривых дожития. В целях определения влияния каждого показателя на кумулятивную выживаемость больных его разделяли на децили, после чего определяли отрезные точки. Для оценки факторов риска развития конечной точки у пациентов с ХЛЛ был применен множественный регрессионный анализ Кокса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Нами исследована общая 5-летняя выживаемость больных с ХЛЛ, находившихся на постоянной таргетной терапии ибрутинибом, в зависимости от варианта кардиомониторинга, начиная с первого визита.

В группе активного кардиомониторинга с дистанционным контролем оказалось больше пациентов с кардиологическими заболеваниями, прежде всего страдающих АГ и ФП (табл. 1).

В группе активного кардиомониторинга статистически значимо больше больных с ХЛЛ получали прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) в связи с высоким риском развития кардиоэмболических осложнений в соответствии со шкалой CHA2DS2-VASc – 35 (39,8%) пациентов по сравнению с 9 (6,5%) в группе стандартного наблюдения ( $p < 0,0001$ ).

Вариантом нежелательных эффектов ибрутиниба являлись 63,2% всех случаев ФП и 18,2% АГ, но их лечение в соответствии с национальными клиническими рекомендациями больные получали независимо от того, были они выявлены до назначения ибрутиниба или во время противоопухолевой терапии.

Таблица 1. Кардиальная коморбидность в группах активного кардиомониторинга и у больных ХЛЛ при стандартном наблюдении

| Группы больных ХЛЛ               | АГ, n (%) | ФП, n (%) | ИБС, n (%) |
|----------------------------------|-----------|-----------|------------|
| Активный кардиомониторинг (n=89) | 77 (86,5) | 39 (42,7) | 14 (15,7)  |
| Стандартное наблюдение (n=128)   | 69 (50,7) | 22 (15,9) | 12 (8,7)   |
| P                                | <0,0001   | <0,0001   | 0,27       |

ХЛЛ – хронический лимфолейкоз; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Приверженность пациентов в группе активного кардиомониторинга к дистанционному контролю, ежедневному измерению АД и пульса, при необходимости – контролю массы тела, оказалась высокой, что позволяло нам выявлять изменения их кардиологического статуса максимально своевременно.

Доля пациентов, получавших лечение по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы, в группе активного кардиомониторинга составляла 87,6%, в группе стандартного наблюдения – 53,6% ( $p < 0,0001$ ). Кардиопротективная терапия была представлена ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента – АПФ (периндоприл и эналаприл), блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА II) (лозартаном), бета-адреноблокаторами (бисопролол), тиазидоподобными диуретиками (индапамидом), антагонистами кальция (амлодипином), антикоагулянтами (ривароксабан, аписабан, дабигатраном), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел), а также фиксированными комбинациями, преимущественно из ингибитора АПФ и тиазидоподобных диуретиков (периндоприл и индапамид), а также БРА II и тиазидоподобных диуретиков (азилсартан и хлорталидон), применяемых по поводу АГ.

В нашем исследовании прогностическую значимость показали опросники G8, GFI, а также индекс Чарлсона, определявшие общую выживаемость больных с ХЛЛ независимо от лечения. Однако эти показатели в начале исследования не различались в группе активного кардиомониторинга и у остальных пациентов с ХЛЛ. Группы также не различались по гематологическому статусу и числу случаев вторых опухолей (табл. 2).

Показатели эхокардиографии в группах активного кардиомониторинга и у остальных больных ХЛЛ на первом визите не различались.

Важными результатами активного кардиомониторинга с дистанционным контролем стали следующие: статистически значимо большее число выявленных пациентов, потребовавших стентирования коронарных артерий (8 больных ХЛЛ из группы активного мониторинга в сравнении с группой стандартного наблюдения;  $p = 0,004$ ), установки искусственного водителя ритма (4 пациента) по поводу синоатриальной и атриовентрикулярной блокады, у одной больной выявлены тромбоз глубоких вен

и тромбоэмболия легочной артерии (всего с выявленными сердечно-сосудистыми осложнениями, потребовавшими кардиохирургического вмешательства, 12 больных, в группе стандартного наблюдения – 0;  $p = 0,0004$ ); постоянный контроль приема ППОАК, своевременный перевод на минимальные дозы применяемого антикоагулянта в соответствии с уровнем тромбоцитов и выявляемыми геморрагическими проявлениями, замена одного антикоагулянта другим при возникающих клинически значимых геморрагических проявлениях, с сохранением возможности продолжать таргетную терапию ибрутинибом в условиях повышенного риска геморрагических проявлений, тромбоцитопатии, высокой вариабельности уровня тромбоцитов и склонности к тромбоцитопении; достижение целевого диапазона АД у большинства больных ХЛЛ и АГ, находящихся на активном кардиомониторинге, несмотря на эффект индукции АГ ибрутинибом. Часть наблюдаемых нами пациентов с ХЛЛ, которым назначался ибрутиниб, имели АГ в анамнезе, при этом ни один из пациентов не имел уровней АД в целевом диапазоне при обследовании на первом визите, несмотря на прием антигипертензивных препаратов. Мы считаем важнейшим результатом активного кардиомониторинга достижение устойчивого целевого уровня АД у 70 (90,9%) из 77 пациентов с ХЛЛ и АГ в отличие от группы стандартного наблюдения, в которой процент таких больных был значительно ниже – у 26 (39,9%) из 66 ( $p < 0,0001$ ; рис. 2).

Оказалось, что общая выживаемость больных ХЛЛ с АГ ( $n = 143$ ), достигших ( $n = 96$ ) и не достигших ( $n = 47$ ) целевых уровней АД, различается с высокой статистической значимостью (рис. 3).

Такое же расхождение кривых общей выживаемости в зависимости от достижения или недостижения целевых уровней АД наблюдалось во всех группах ХЛЛ с АГ: в группе больных старше 65 лет ( $n = 83$ ;  $p < 0,0001$ ), в группе больных с генетическими аномалиями и АГ ( $n = 48$ ;  $p = 0,027$ ). В отдельно взятой группе больных ХЛЛ и АГ с делецией 17p ( $n = 26$ ) кривые выживаемости расходились значительно в зависимости от наличия устойчивого целевого уровня АД, но не достигали статистической значимости вследствие малого числа таких пациентов. В группе больных, которые перед назначением ибрутиниба получали потенциально кардиотоксичную химиоте-

**Таблица 2. Коморбидность и данные оценочных тестов в наблюдаемых группах больных ХЛЛ**

| Группа больных с ХЛЛ                   | Индекс Чарлсона, баллы | Опросник G8, баллы | Опросник GFI, (баллы) $\geq 4$ балла | Вторые опухоли, n (%) | СД, n (%) |
|----------------------------------------|------------------------|--------------------|--------------------------------------|-----------------------|-----------|
| Активный кардиомониторинг ( $n = 89$ ) | 4,0 [4,0; 5,0]         | 14,0 [13,0; 15,5]  | 27 (30,3)                            | 12 (13,5)             | 17 (19,1) |
| Стандартное наблюдение ( $n = 128$ )   | 5,0 [4,0; 6,0]         | 14,5 [13,0; 15,5]  | 48 (37,5)                            | 21 (13,5)             | 8 (6,3)   |
| p                                      | 0,68                   | 0,94               | 0,28                                 | 0,71                  | 0,0035    |

ХЛЛ – хронический лимфолейкоз; Индекс Чарлсона – индекс коморбидности; опросник G8 – скрининг хрупкости с помощью опросника Geriatric 8; опросник GFI – Гронингенский индекс хрупкости (Groningen Frailty Index); СД – сахарный диабет.



# ОССН

Общество Специалистов по  
Сердечной Недостаточности

Для профессионалов в области здравоохранения  
ОССН и издательство «КлинМедКонсалтинг»  
представляет уникальные монографии и пособия.



500 руб.\*

Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

## Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением риска различных сердечно-сосудистых осложнений.



500 руб.\*

Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А.,

Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.

## Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии.



500 руб.\*

Арутюнов Г.П.

## Монография «Этюды дифференциального диагноза»

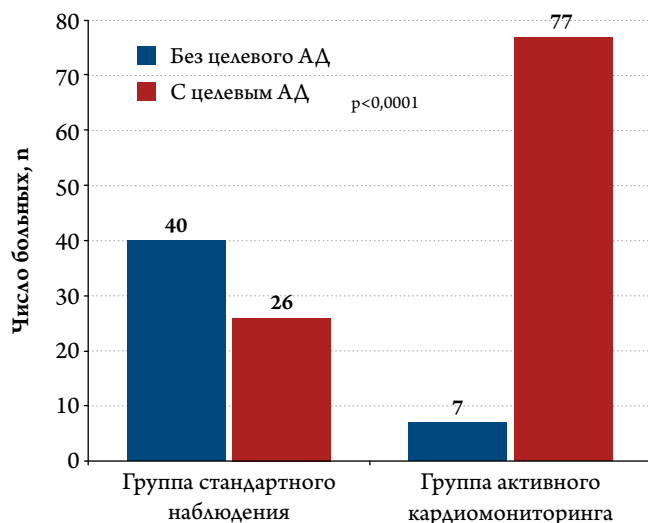
В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлинМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: [anastasia.tarabrina@ossn.ru](mailto:anastasia.tarabrina@ossn.ru)  
или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

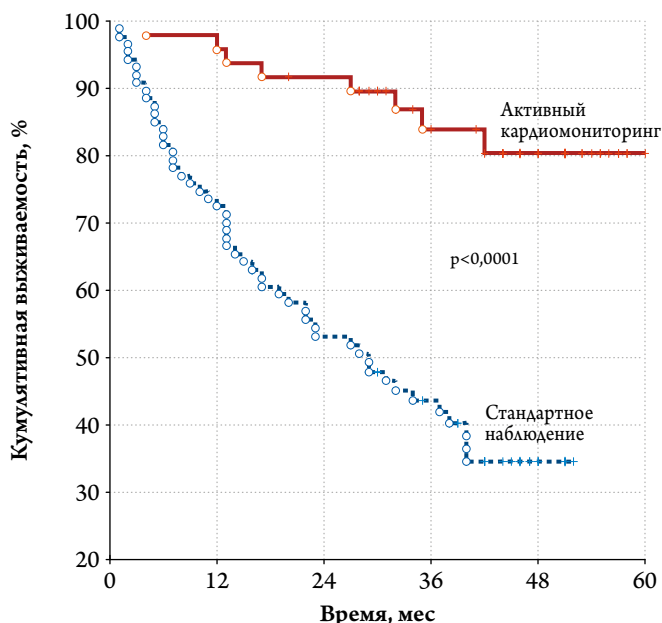
\* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.

**Рисунок 2.** Число больных ХЛЛ и АГ, достигших и не достигших целевых значений АД за время лечения в группах активного кардиомониторинга и стандартного наблюдения



ХЛЛ – хронический лимфолейкоз.

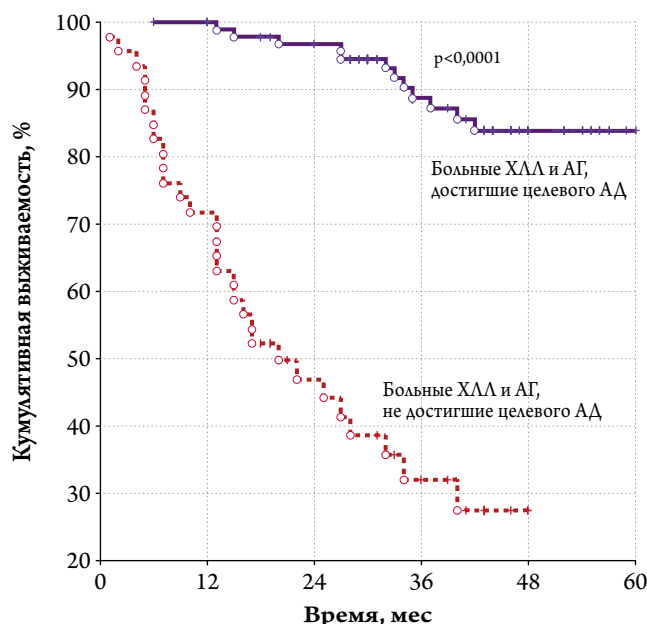
**Рисунок 4.** Общая выживаемость мужчин с ХЛЛ (n=136), находившихся на активном кардиомониторинге (n=49) и без него (n=87)



ХЛЛ – хронический лимфолейкоз.

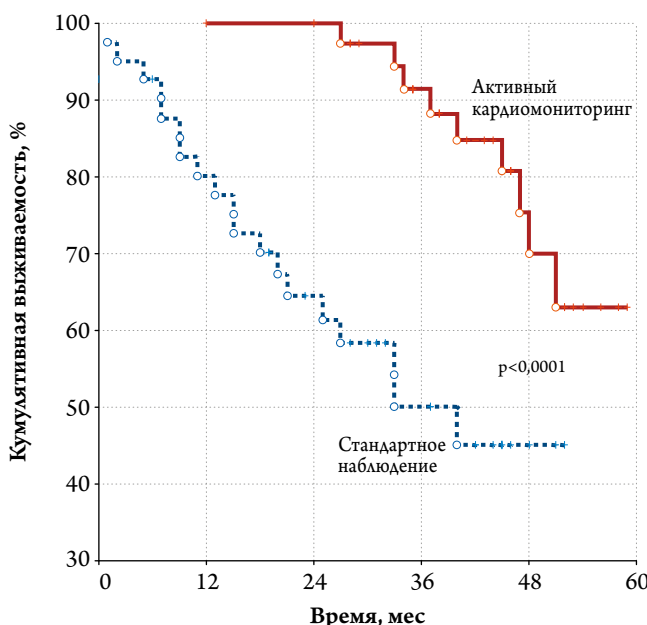
рапию флуарабином и/или антрациклинами (n=97), достижение устойчивого целевого уровня АД также приводило к значительному увеличению общей 5-летней выживаемости ( $p < 0,0001$ ). Аналогично достижение целевых уровней АД повышало общую 5-летнюю выживаемость и у больных ХЛЛ с медианой предшествовавших линий терапии, равной 1 (от 0 до 2 линий), и у пациентов, которым проводилось более 2 линий терапии (от 3 до 12 линий), с одинаковой значимостью ( $p < 0,0001$ ).

**Рисунок 3.** Общая выживаемость больных ХЛЛ с АГ (n=143) в зависимости от достижения (n=96) и недостижения (n=47) целевого уровня АД



ХЛЛ – хронический лимфолейкоз.

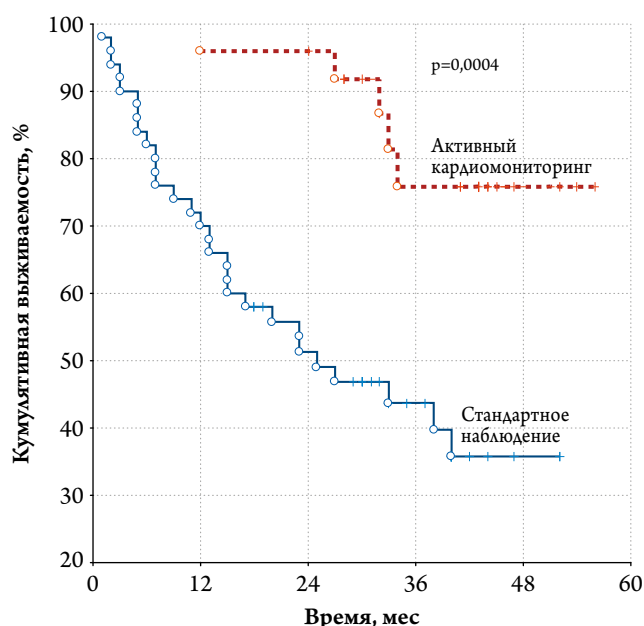
**Рисунок 5.** Общая выживаемость женщин с ХЛЛ (n=81), находившихся на активном кардиомониторинге (n=40) и на стандартном наблюдении (n=41)



ХЛЛ – хронический лимфолейкоз.

Значительное преобладание в группе активного мониторинга больных ХЛЛ и АГ, достигших устойчивых целевых уровней АД, постоянный контроль за приемом антикоагулянтов у пациентов с ФП в этой группе, раннее выявление в ней сердечно-сосудистых осложнений объясняют статистически высокосignимые различия по общей 5-летней выживаемости больных ХЛЛ, находившихся на постоянной таргетной терапии ибрутини-

**Рисунок 6.** Общая выживаемость больных ХЛЛ в возрасте 70 лет и старше ( $n=75$ ), находившихся на активном кардиомониторинге ( $n=40$ ) и на стандартном наблюдении ( $n=41$ )



ХЛЛ – хронический лимфолейкоз.

бом, в зависимости от варианта кардиомониторинга, начиная с первого визита ( $p<0,0001$ ).

Поскольку в нашем исследовании выживаемость мужчин была ниже, чем у женщин ( $p=0,005$ ), общая 5-летняя выживаемость групп оценивалась нами отдельно у мужчин (рис. 4) и женщин (рис. 5) с ХЛЛ.

Оказалось, что и у мужчин, и у женщин с ХЛЛ, находившихся на активном кардиомониторинге, общая 5-летняя выживаемость была статистически значимо выше.

При оценке выживаемости больных в возрасте 70 лет и старше выявлено, что она также выше у тех, кто находился на активном кардиомониторинге с дистанционным контролем (рис. 6).

Пятилетняя смертность у пациентов 70 лет и старше, находившихся на активном кардиомониторинге, была также значительно меньше, составив 20,8% против 58,3%

у больных этой возрастной группы, периодически посещающих кардиолога или терапевта ( $p=0,0025$ ).

Общая 5-летняя выживаемость пациентов, находившихся на активном кардиомониторинге, также была статистически значимо выше у больных ХЛЛ с генетическими аномалиями, имевших предшествующее лечение флударабином и/или антрациклинами, а также у больных ХЛЛ с медианой предшествовавших линий терапии, равной 1, и у пациентов с медианой числа линий химиотерапии, равной 4.

Нам представляется важным и то, что статистически значимое влияние на общую выживаемость оказал прием ингибиторов АПФ ( $p=0,0005$ ), диуретиков ( $p=0,0034$ ), а также фиксированных комбинаций ингибитора АПФ и диуретика ( $p=0,004$ ).

При анализе выживаемости с помощью регрессии Кокса мы ввели все данные, которые статистически значимо влияли на выживаемость больных ХЛЛ, получающих лечение ибрутинибом (табл. 3).

Из табл. 3 следует, что сильным предиктором выживаемости оказалось прежде всего достижение устойчивых целевых уровней АД при лечении АГ; регрессионный коэффициент такого фактора, как лечение в условиях активного кардиомониторинга, меньше, хотя и статистически достоверен, но относительный риск этого предиктора невелик. В то же время имеются другие показатели, которые свидетельствуют о важности такого ведения больных ХЛЛ. Так, средняя продолжительность жизни умерших пациентов, получавших лечение в условиях активного кардиомониторинга, составила 36,1 мес против 17,5 мес в группе стандартного наблюдения (37,0 [27,0; 47,0] мес ( $n=21$ ) и 13,5 [6,0; 27,5] мес ( $n=80$ ) мес соответственно;  $p<0,0001$ ).

## Обсуждение

В настоящее время продемонстрированы выдающиеся достижения в лечении онкологических больных. Созданы препараты, способные излечить пациентов от некоторых злокачественных заболеваний или способствовать длительной ремиссии. Ингибитор тирозинкиназы Бру-

**Таблица 3.** Модель пропорциональных рисков Кокса ( $n=217$ )

| Показатель                                                   | Beta (CO)    | 95% ДИ Beta |         | p       | ОР   | 95% ДИ ОР |         |
|--------------------------------------------------------------|--------------|-------------|---------|---------|------|-----------|---------|
|                                                              |              | нижний      | верхний |         |      | нижний    | верхний |
| Достижение устойчивого целевого уровня АД                    | 1,61 (0,33)  | 0,96        | 2,25    | <0,0001 | 4,98 | 2,61      | 9,51    |
| Активный кардиомониторинг                                    | 0,90 (0,33)  | 0,25        | 1,55    | 0,007   | 0,41 | 0,21      | 0,78    |
| Антигипертензивная терапия                                   | -0,22 (0,29) | -0,78       | 0,34    | 0,59    | 0,80 | 0,48      | 1,41    |
| Применение ингибиторов АПФ                                   | -0,56 (0,37) | -1,29       | 0,16    | 0,13    | 0,57 | 0,27      | 1,18    |
| Применение БРА                                               | -0,72 (0,55) | 0,55        | -1,80   | 0,19    | 0,49 | 0,16      | 1,43    |
| Применение тиазидных диуретиков                              | -0,05 (0,45) | 0,45        | -0,93   | 0,91    | 0,95 | 0,39      | 2,29    |
| Применение фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов | -0,22 (0,54) | -1,29       | 0,85    | 0,69    | 0,80 | 0,28      | 2,33    |

Beta – регрессионный коэффициент Beta; CO – стандартная ошибка коэффициента Beta; 95% ДИ Beta – 95% доверительный интервал Beta; ОР – относительный риск; 95% ДИ ОР – 95% доверительный интервал относительного риска; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

тона ибрутиниб радикально изменил прогноз у больных хроническим лимфолейкозом. Доказана высокая эффективность препарата при рецидивах заболевания. Показано, что общая выживаемость больных ХЛЛ, получающих ибрутиниб, при медиане наблюдения 18 мес составила 87%, выживаемость без прогрессирования – 77% [16]. Однако наиболее распространенными заболеваниями, сопутствующими ХЛЛ, как и в общей популяции, являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), частота развития которых увеличивается за счет индуцируемых ибрутинибом АГ и ФП, нарушений проводимости.

Все изложенное указывает на то, что эти больные должны постоянно наблюдаться кардиологом с привлечением методик дистанционного контроля, демонстрирующих влияние на общую выживаемость. Особая роль кардиолога в лечении онкологического пациента подтверждена во многих исследованиях [17, 18].

Пациенты с ХЛЛ, находившиеся на активном и стандартном кардиомониторинге, наблюдались нами в течение 5 лет, на протяжении которых проводились активное лечение ССЗ, имевшихся до включения в исследование, диагностика и лечение кардиологических осложнений, возникающих на фоне терапии ибрутинибом, выявление и лечение кардиотоксичности.

Больные ХЛЛ, находившиеся на активном кардиомониторинге, имели более выраженную кардиальную коморбидность, при этом возраст, показатели опросников G8, GFI, индекс Чарлсона и параметры ЭхоКГ в исследуемых группах не различались.

Поскольку умершие на дому пациенты с доказанным при жизни диагнозом онкологического заболевания вскрытию не подлежат, а у умерших в стационаре на аутопсии всегда выявляются ССЗ (гипертрофия миокарда левого желудочка сердца и/или его дилатация, атеросклеротические стенозы коронарных артерий и т.д.), характерные для пожилых, мы поставили перед собой задачу изучать в представленных группах не кардиологическую смертность, а общую выживаемость – метод, который широко используется в онкологии и гематологии.

Нами продемонстрировано, что важнейшим фактором улучшения прогноза у больных ХЛЛ, как и в общей популяции, явилось достижение устойчивого целевого диапазона АД. При этом регрессия Кокса показала, что самым сильным предиктором общей 5-летней выживаемости служит удержание целевых уровней АД, достигнутых в результате лечения в группе активного кардиомониторинга. Результаты нашего исследования указывают, что от каких бы причин ни умирали пациенты с ХЛЛ, интенсивное лечение сочетанных ССЗ с постоянным контролем АД, частоты сердечных сокращений, симптоматики и т.д. значительно и статистически значимо увеличивает продолжительность жизни таких пациентов.

В настоящее время используется все больше препаратов противоопухолевой терапии, предназначенных для долгосрочного приема. Однако возникающие нежелательные явления нередко сопровождаются вынужденной отменой противоопухолевого лечения, снижением рекомендованной дозы препарата [1, 3, 13]. Отсутствие междисциплинарного взаимодействия онкологов и кардиологов зачастую приводит к тому, что нерешенные вопросы кардиальной коморбидности становятся препятствием для выбора приоритетного варианта противоопухолевой терапии [6, 8, 9].

В данной работе нам удалось впервые продемонстрировать значение активного участия кардиолога и активного кардиомониторинга с дистанционным контролем в увеличении продолжительности жизни больных ХЛЛ, находившихся на противоопухолевой терапии. Несмотря на наличие онкологического заболевания и более тяжелый кардиологический статус, регулярный кардиомониторинг позволил увеличить выживаемость этих больных. Дистанционный контроль позволил выявлять минимальные изменения в кардиологическом статусе пациента и проводить своевременную коррекцию лечения, включая кардиохирургические вмешательства, добиться стабильного снижения уровней АД при наличии АГ до целевых. В доступной литературе нам не удалось найти работы, в которых продемонстрировано увеличение общей 5-летней выживаемости онкологических больных в результате участия кардиолога в их ведении.

В последнее время все чаще ставится вопрос о необходимости дистанционного наблюдения за пациентами. Разрабатываются довольно сложные системы автоматизированного контроля, приводятся данные о положительном влиянии этих методик на результаты лечения пациентов с различной патологией [19]. Нами с 2016 г. для дистанционного наблюдения за больными из группы активного кардиомониторинга использовались доступные мессенджеры (WhatsApp) и электронная почта, что давало возможность регулярно получать информацию об АД, пульсе, самочувствии и возникающей симптоматике пациентов, проводить своевременную коррекцию лечения, при необходимости вызывать пациента на осмотр и дополнительное обследование.

Необходимы дальнейшие исследования с жесткими конечными точками в отношении кардиопротективной терапии, показавшей свое влияние на общую выживаемость онкологических больных.

## Заключение

Несмотря на развитие кардиоонкологии в нашей стране, проблема регулярного кардиологического наблюдения онкологического пациента остается нерешенной. В нашем исследовании впервые показано, что больные хроническим лимфолейкозом, находившиеся на активном кардиомониторинге, регулярность которого обеспечивалась дистанционным контролем, имели значительно

более высокую общую выживаемость по сравнению с пациентами, периодически посещающими кардиолога.

Лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы, выявляемых во время противоопухолевой терапии, а также имеющих в анамнезе у онкологических пациентов, своевременное выявление и коррекция кардиотоксических нежелательных явлений оказывают выраженное влияние на продолжительность жизни пациентов с хроническим лимфолейкозом, получающих постоянную таргетную терапию ибрутинибом.

В борьбе за выживаемость онкологических больных необходимо учитывать важность наблюдения, включающего полноценное кардиологическое обследование онкологического

пациента еще на этапе планирования противоопухолевого лечения и в дальнейшем во время его проведения. Это необходимо и при курсовом противоопухолевом лечении, и для долгосрочной противоопухолевой терапии. Активный кардиомониторинг онкологических больных с дистанционным контролем, показавший положительное влияние на общую выживаемость, должен внедряться в клиническую практику.

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 18.10.2021**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Eloranta S, Smedby KE, Dickman PW, Andersson TM. Cancer survival statistics for patients and healthcare professionals – a tutorial of real-world data analysis. *Journal of Internal Medicine*. 2021;289(1):12–28. DOI: 10.1111/joim.13139
- Emelina E.I., Gendlin G.E., Nikitin I.G. Cardio-oncology and Oncohematology: Examination Algorithms, Prophylactic and Treatment of Cardiotoxicity, Trends in Rehabilitation. *Clinical oncohematology*. 2021;14(2):239–61. [Russian: Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Кардионкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечения кардиотоксичности, направления реабилитации. Клиническая онкогематология. 2021;14(2):239–61]. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-239-261
- Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, Geisler CH, Ghia P, Hillmen P et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *British Journal of Haematology*. 2018;180(5):666–79. DOI: 10.1111/bjh.15080
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*. 2020;31(2):171–90. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023
- Lee C-S, Rattu MA, Kim SS. A review of a novel, Bruton's tyrosine kinase inhibitor, ibrutinib. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2016;22(1):92–104. DOI: 10.1177/1078155214561281
- Tang CPS, McMullen J, Tam C. Cardiac side effects of bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors. *Leukemia & Lymphoma*. 2018;59(7):1554–64. DOI: 10.1080/10428194.2017.1375110
- Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(11):1945–60. DOI: 10.1002/ehf.1920
- Xiao L, Salem J-E, Clauss S, Hanley A, Bapat A, Hulsmans M et al. Ibrutinib-Mediated Atrial Fibrillation Attributable to Inhibition of C-Terminal Src Kinase. *Circulation*. 2020;142(25):2443–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049210
- Dickerson T, Wiczer T, Waller A, Philippon J, Porter K, Haddad D et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood*. 2019;134(22):1919–28. DOI: 10.1182/blood.2019000840
- Emelina E.I., Gendlin G.E., Nikitin I.G., Dmitrieva E.A., Nikitin E.A., Ptushkin V.V. Rhythm and Conduction Disorders in Patients Receiving Ibrutinib. *Clinical oncohematology*. 2019;12(2):120–30. [Russian: Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Дмитриева Е.А., Никитин Е.А., Птушкин В.В. Нарушения ритма и проводимости у пациентов, получающих лечение ибрутинибом. Клиническая онкогематология. 2019;12(2):120–30]. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-120-30
- Lampson BL, Yu L, Glynn RJ, Barrientos JC, Jacobsen ED, Banerji V et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood*. 2017;129(18):2581–4. DOI: 10.1182/blood-2016-10-742437
- Brown JR. How I treat CLL patients with ibrutinib. *Blood*. 2018;131(4):379–86. DOI: 10.1182/blood-2017-08-764712
- Salem J-E, Manouchehri A, Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Groarke JD, Johnson DB et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(13):1667–78. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.056
- Emelina E.I., Gendlin G.E., Nikitin I.G. Antithrombotic Therapy in Patients with Malignant Lymphoproliferative Disorders Treated with Ibrutinib. *Clinical oncohematology*. 2019;12(4):449–60. [Russian: Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Анти тромботическая терапия у пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, получающих ибрутиниб. Клиническая онкогематология. 2019;12(4):449–60]. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-449-460
- Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. Risk of Atrial Fibrillation and Bleeding Diathesis Associated With Ibrutinib Treatment: A Systematic Review and Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Trials. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2017;17(1):31–37.e13. DOI: 10.1016/j.clml.2016.09.010
- Stadnik E.A., Timofeeva N.S., Strugov V.V., Zaritsky A.Yu. Ibrutinib in the Treatment of Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2018;11(1):42–9. [Russian: Стадник Е.А., Тимофеева Н.С., Стругов В.В., Зарицкий А.Ю. Ибрутиниб в лечении рецидивов хронического лимфолейкоза. Клиническая онкогематология. 2018;11(1):42–9]. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-42-49
- Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(8):e30–66. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000556
- Plummer C, Driessen C, Szabo Z, Mateos M-V. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*. 2019;9(3):26. DOI: 10.1038/s41408-019-0183-y
- Sukhanov M.S., Karakulova Yu.V., Prokhorov K.V., Spasenkov G.N., Koryagina N.A. Experience of remote monitoring of patients with cardiovascular diseases in the Perm Krai. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):87–90. [Russian: Суханов М.С., Каракулова Ю.В., Прохоров К.В., Спасенков Г.Н., Корягина Н.А. Опыт применения удаленного мониторинга пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями в Пермском крае. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):87–90]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2838