

# Кровоточивость у больных ХЛЛ, получающих ибрутиниб: разработка рекомендаций

<sup>1</sup>Никитин Е.А., <sup>2</sup>Дж. Сериес <sup>3</sup>Полетаев А., <sup>3</sup>Пантелеев М.А., <sup>4</sup>Дж. Хопфингер, <sup>1</sup>Птушкин В.В., <sup>5</sup>У. Джагер, <sup>2</sup>Бернар Пайрастр, <sup>6</sup>Л. Изабер

<sup>1</sup>ГБУЗ ГКБ им.С.П.Боткина ДЗМ; <sup>2</sup>Лаборатория гемостаза госпиталя Ранквейл, Тулуза, Франция; <sup>3</sup>Лаборатория молекулярных механизмов гемостаза, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева (НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева) Москва, Россия; <sup>4</sup>Отделение внутренней медицины I, Венский госпиталь, Вена, Австрия; <sup>5</sup>Отделение внутренней медицины, гематологический сектор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия; <sup>6</sup>Отделение гематологии центра Онкополь, Тулуза, Франция

## ВВЕДЕНИЕ

Геморрагические осложнения (1–2 степени у 50% больных, 3–4 степени у 5% больных) являются характерным осложнением терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона, – ибрутиниба и акаларутиниба. Рекомендации по ведению геморрагических осложнений в настоящее время отсутствуют. Это особенно касается реальной клинической практики. Все обобщения на эту тему сделаны на основании данных, полученных в клинических исследованиях. Более того, не опубликовано клинических исследований, в которых систематически проводилось бы комплексное исследование агрегации тромбоцитов.

## МЕТОДЫ

Нами проведен анализ клинических и лабораторных данных пациентов, наблюдающихся в трех центрах в трех странах (Франция, Россия, Австрия). Исследовались: частота и тяжесть проявлений кровоточивости, частота использования антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов, результаты исследования агрегации с ристоцетином и коллагеном, а также уровень тромбоцитов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании исследования первых 121 пациентов, а также результатов агрегационных исследований можно сделать несколько заключений:

### 1) Для пациентов, принимающих ибрутиниб без антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов:

- Агрегация с коллагеном коррелирует как с частотой, так и с тяжестью геморрагических проявлений (рис. 1 и 2). У половины больных снижение агрегации с коллагеном не выявляется при неоднократных повторных исследованиях. Такое же соотношение между ибрутиниб-чувствительными и ибрутиниб-рефрактерными пациентами (50/50) наблюдалось и в группе 47 здоровых доноров. Акалбрутиниб, обладающий более высокой специфичностью в отношении ВТК и в меньшей степени связывающийся с киназами семейства TEC *in vitro* вызывал сходный по степени агрегационный дефект только у чувствительных к ибрутинибу пациентов.
- В группе больных с кровоточивостью на ибрутинибе, у 50% со временем происходит восстановление агрегации. К 6 месяцу терапии кровоточивость остается у 25–30% больных (в 100% 1–2 степени). Различия в кровоточивости у разных пациентов не объясняется фармакокинетикой ибрутиниба. В связи с этим, снижение дозы ибрутиниба с самого начала для уменьшения риска кровоточивости не требуется. Поздние геморрагические осложнения 3–4 степени, наблюдавшиеся у 5 пациентов, были связаны с приемом антикоагулянтов, но не аспирина.
- Тест на агрегацию с коллагеном имеет высокую чувствительность (85,7%), хорошую специфичность (62,5%) и позволяет выделить группу пациентов с высоким риском кровоточивости в течение первых трех месяцев. Специфичность (не чувствительность) существенно падает после 3 месяца приема (до 33,3%), что снижает ценность теста у пациентов, нуждающихся в антикоагулянтной терапии.

### 2) У пациентов, принимающих ибрутиниб с антитромбоцитарными препаратами или антикоагулянтами:

- Частота кровоточивости до 6 месяца приема достоверно не отличается от таковой у больных, не получающих антикоагулянты и антиагреганты. Степень кровоточивости также не отличается. После 6 месяца приема риск кровоточивости повышается до 40% у больных, принимающих аспирин, и до 90% у больных, принимающих антагонисты витамина К.

Рис. 1. Значение агрегации с коллагеном\*

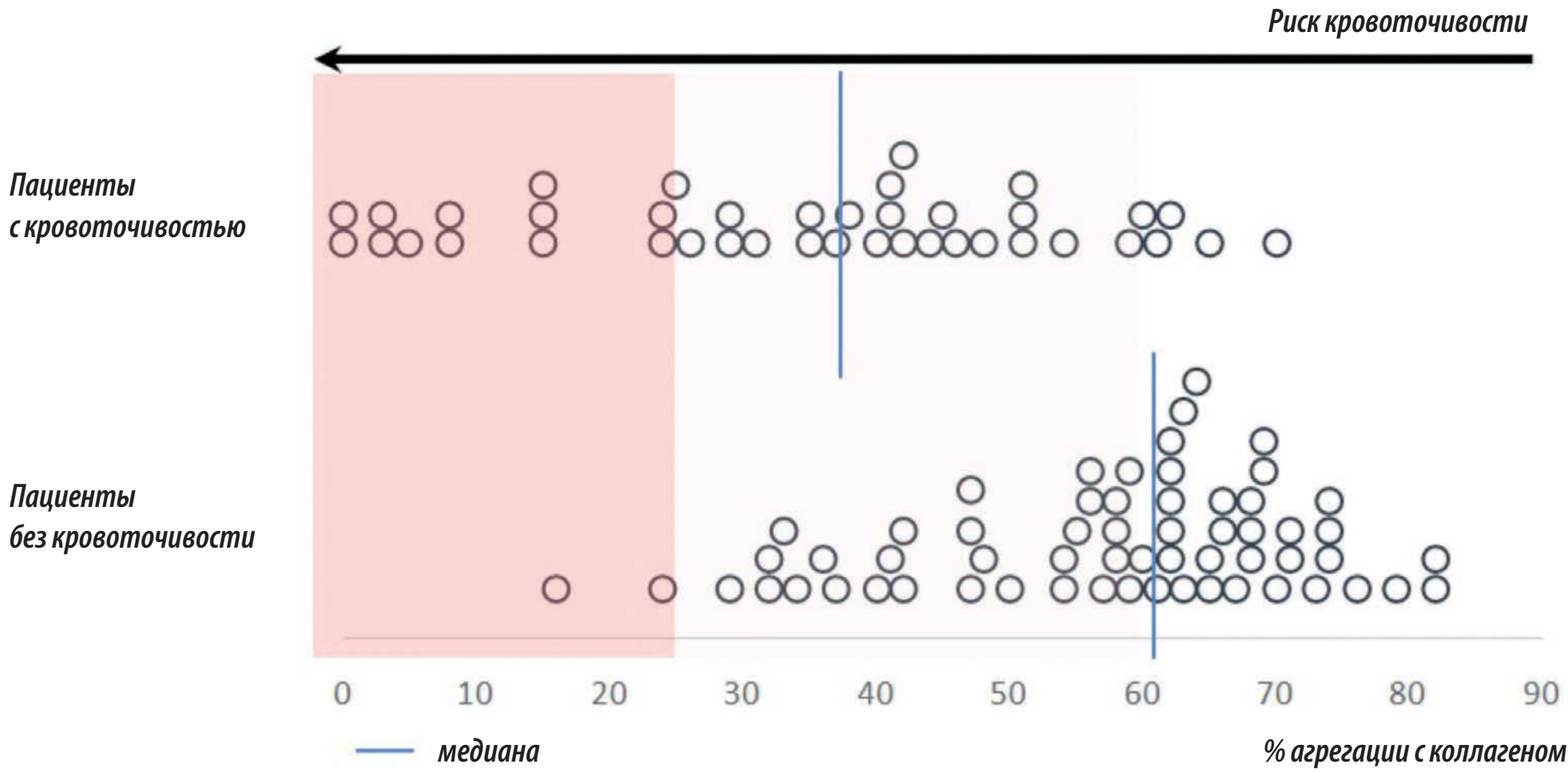
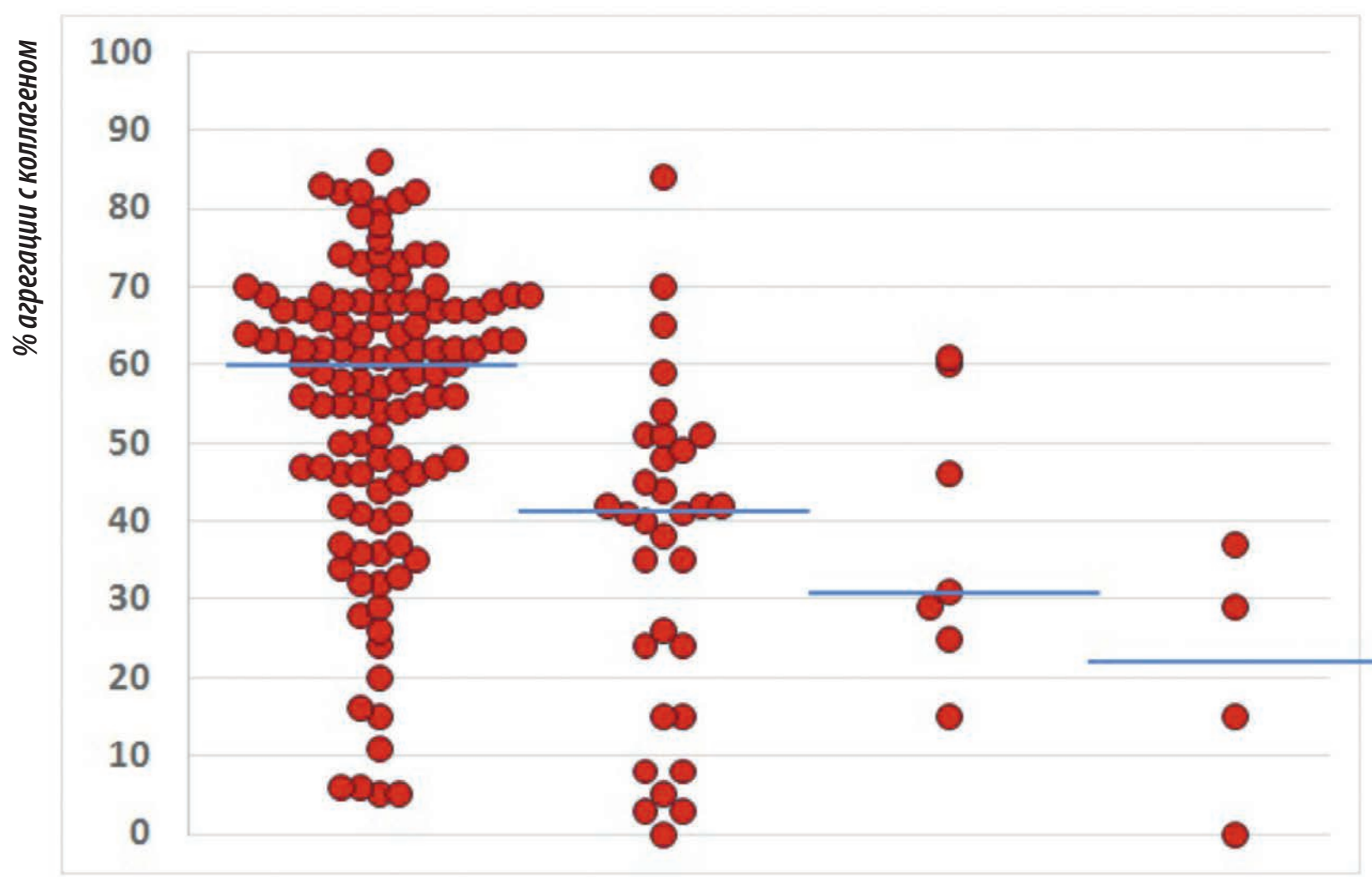


Рис. 2. Зависимость между степенью кровоточивости и агрегацией с коллагеном \*



\* Представлены данные российской выборки больных

- Тест на агрегацию с коллагеном до начала приема ибрутиниба не имеет смысла у пациентов, принимающих антитромбоцитарные препараты, поскольку у них агрегация подавлена, как и ожидалось. Добавление аспирина и клопидогрела к резистентным к ибрутинибу тромбоцитам *in vitro* приводит к значительно меньшему снижению агрегации, по сравнению с ибрутиниб-чувствительными тромбоцитами.
- У большинства пациентов, получающих антикоагулянты совместно с ибрутинибом наблюдается низкая агрегация с коллагеном. Это говорит о том, что слабый ответ тромбоцитов на стимуляцию коллагеном может повышать риск кровоточивости (вызванной антикоагулянтами). У таких пациентов предпочтительным выбором может быть гепарин.
- Одновременное использование трех препаратов (ибрутиниб, антитромбоцитарный и антикоагулянтный препарат) недопустимо

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Агрегация с коллагеном позволяет стратифицировать пациентов на группы риска и оценить «ибрутинибовую составляющую» в общем риске кровоточивости у больных, получающих антиагреганты и антикоагулянты. Регулярный мониторинг агрегации с коллагеном рекомендуется у больных, получающих антикоагулянты.