

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-2-127-138>

Результаты активного дистанционного кардиомониторинга онкогематологических больных

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

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Актуальность. Несмотря на целевое воздействие, препараты таргетной терапии также приводят к развитию нежелательных явлений, среди которых и различные кардиальные эффекты.

Цель исследования — определение возможности лечения сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся фоновыми или возникшими, как побочное явление лечения ибрутинибом без прекращения таргетной терапии хронического лимфолейкоза.

Материал и методы. Нами обследовано и наблюдаются в динамике в течение пяти лет с 2016 года по настоящее время 217 пациентов с хроническим лимфолейкозом, постоянно получающих таргетную терапию ибрутинибом. В исследование включены пациенты с хроническим лимфолейкозом в возрасте от 32 лет до 91 года, медиана возраста (66,0 (32,0–91,0) лет), из них 136 мужчин — медиана возраста 66,0 (32,0–91,0) лет) и 81 женщина — медиана возраста 65,0 (39,0–83,0) лет. Всем пациентам проводилась электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, суточное мониторирование артериального давления, оценка коморбидности с помощью индекса Чарлсон и скрининг хрупкости с помощью опросника G8.

Результаты. Продемонстрировано, что проведение активного кардиомониторинга, включающего постоянный дистанционный контроль, позволяет достигнуть более высоких показателей общей выживаемости онкогематологических больных ($p < 0,0001$). В группу дистанционного кардиомониторинга вошло статистически значимо больше больных с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией, пациентов, получающих двойную и тройную анти тромботическую терапию, т. е. в этой группе оказались больные хроническим лимфолейкозом с более тяжелым кардиологическим статусом по сравнению с остальными пациентами, находящимися под периодическим наблюдением кардиолога.

Заключение. Широкое внедрение в клиническую практику методик непрерывного дистанционного кардиомониторинга онкологического пациента позволит не только улучшить качество жизни больных, но и увеличит продолжительность их жизни.

Ключевые слова: активный кардиомониторинг; дистанционное наблюдение; фибрилляция предсердий; артериальная гипертензия; ведение онкогематологических больных.

Как цитировать:

Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Результаты активного дистанционного кардиомониторинга онкогематологических больных. *Российский медицинский журнал*. 2021. Т. 27, № 2. С. 127–138.

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-2-127-138>

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-2-127-138>

Results of active remote cardiac monitoring of oncohematological patients

© Elena I. Emelina, Gennady E. Gendlin, Igor' G. Nikitin

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: Despite their targeted effects, targeted drug therapies also lead to adverse events, including various cardiac effects.

AIM: This study aims to determine the possibility of treating cardiovascular diseases underlying or occurring as a side effect of ibrutinib treatment without blocking targeted therapy for chronic lymphocytic leukemia (CLL).

MATERIALS AND METHODS: From 2016 to the present, we have examined and followed 217 patients with CLL who were continuously treated with ibrutinib targeted therapy for five years. The study included patients with CLL, aged 32 to 91 years [median age of 66.0 (32.0–91.0) years], including 136 men aged 66.0 (32.0–91.0) years and 81 women aged 65.0 (39.0–83.0) years. All patients underwent electrocardiography, echocardiography, 24-hour electrocardiographic Holter monitoring, 24-hour blood pressure monitoring, assessment of comorbidities using the Charlson Index, and screening for fragility using the G8 questionnaire.

RESULTS: Active cardiac monitoring, including continuous remote monitoring of cardioprotective therapy intake and efficiency, allows oncohematological patients to achieve higher overall survival rates. The long-term monitoring group included a statistically significant number of patients with atrial fibrillation and/or arterial hypertension and patients who receive dual and triple antithrombotic therapy. This group included patients with CLL and more severe cardiac status than other patients, who were regularly observed by a cardiologist.

CONCLUSIONS: Widespread introduction of the techniques for continuous remote monitoring of the oncological patient's condition into clinical practice will improve the patients' quality of life and increase their life expectancy.

Keywords: active cardiac monitoring; remote observation; atrial fibrillation; arterial hypertension; oncohematological patient management.

To cite this article:

Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG. Results of active remote cardiac monitoring of oncohematological patients. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal)*. 2021;27(2):127–138.

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-2-127-138>

Received: 14.02.2021

Accepted: 26.02.2021

Published: 01.06.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Создание высокоэффективных противоопухолевых лекарственных средств является одним из приоритетных направлений медицины. Колоссальные возможности для лечения онкологических больных открывают новые таргетные препараты. Но, несмотря на целевое воздействие, препараты таргетной терапии также приводят к развитию нежелательных явлений, в том числе различных кардиальных [1].

Своевременное выявление нежелательных кардиальных явлений определяет успешность проведения противоопухолевого лечения, в том числе таргетной терапии, влияет на прогноз и продолжительность жизни онкогематологического пациента. В соответствии с используемой в клинической практике классификацией нежелательных явлений, среди возможных сердечно-сосудистых осложнений выделяется пять степеней тяжести, определяющих тактику ведения пациента [2].

I степень кардиальных нежелательных явлений характеризуется, как правило, бессимптомными изменениями сердечно-сосудистой системы, не оказывающими влияния на ее нормальное функционирование и прогноз (бессимптомное утолщение створок аортального клапана с легкой клапанной регургитацией или стенозом или без них по данным визуализации, атриовентрикулярная блокада I степени, бессимптомная левожелудочковая дисфункция, проявляющаяся умеренным повышением мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) или снижением фракции выброса левого желудочка сердца (ФВЛЖ) до уровня >50%, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, не оказывающая влияние на гемодинамику, полная и неполная блокада правой или левой ветви пучка Гиса). Лекарственная коррекция выявленных изменений не требуется, как и отмена противоопухолевого лечения, пациент находится под динамическим амбулаторным наблюдением гематолога и кардиолога.

II степень кардиальных нежелательных явлений: умеренные изменения (развитие или усугубление артериальной гипертензии (АГ), развитие фибрилляции предсердий (ФП)), требующие лекарственной коррекции. Отмена гематологического противоопухолевого лечения не требуется.

III степень кардиальных нежелательных явлений: тяжелые, значимые, но не жизнеугрожающие состояния (гемодинамически значимые стеноз или недостаточность аортального клапана, ФП, сопровождаемая тяжелой симптоматикой, атриовентрикулярная блокада высокой степени с потерей сознания, развитие инфаркта миокарда, значимое снижение систолической функции левого желудочка — ФВЛЖ <40%, впервые возникшие симптомы сердечной недостаточности и т. д.). В этих случаях необходима лекарственная и/или хирургическая коррекция, подбор постоянной кардиальной терапии, часто

требуется госпитализация. При возникновении кардиальных нежелательных явлений III степени необходимо обсудить вопрос об изменении плана гематологического противоопухолевого лечения и возможности его отмены.

IV степень кардиальных нежелательных явлений: жизнеугрожающие симптомы (развитие кардиогенного шока, тромбоэмболии легочной артерии, тяжелых аритмий, отека легких) — показано срочное вмешательство и отмена гематологического противоопухолевого лечения.

V степень — летальный исход, связанный с кардиальным нежелательным явлением.

Возникающие кардиальные нежелательные явления нередко становятся причиной отмены выбранного противоопухолевого лечения, при этом альтернативные варианты противоопухолевой терапии зачастую сложны или обладают не столь высокой эффективностью. В своей работе мы считаем необходимым сделать все возможное для того, чтобы каждый онкогематологический пациент получил максимально эффективное для него противоопухолевое и кардиопротективное лечение. Возможности максимально ранней диагностики во многом зависят от налаженного взаимодействия кардиологов, терапевтов и онкологов.

С каждым годом все более активно используется таргетная терапия, появляются новые группы препаратов, среди которых ингибиторы тирозинкиназы Брутона. Первый представитель этой группы — препарат ибрутиниб, зарегистрированный в России в 2016 году. Он показал свою эффективность в лечении больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), макроглобулинемией Вальденстрема, мантийноклеточной лимфомой и лимфомой маргинальной зоны. Важной отличительной особенностью таргетной терапии ибрутинибом является необходимость ежедневного пожизненного применения. Наиболее часто возникающие нежелательные кардиальные эффекты таргетной терапии ибрутинибом связаны с развитием ФП и индукцией АГ [3].

Такой нежелательный кардиальный эффект ибрутиниба, как фибрилляция предсердий, стал острой проблемой для онкогематологов и пациентов. Связано это в первую очередь с возникающей во многих случаях необходимостью применять антикоагулянт у больных, которые имеют повышенный риск геморрагических проявлений, определяющийся течением самого хронического лимфолейкоза, а также эффектами вызывающего тромбоцитопатию ибрутиниба [4]. В связи с этим проведение антитромботической терапии у больных, получающих ибрутиниб, требует особой осторожности и тщательной динамической оценки рисков — как кардиоэмболий на фоне возникшей и/или имеющейся ФП, так и геморрагических осложнений, связанных с влиянием самого онкогематологического заболевания и используемого противоопухолевого препарата [5].

Цель исследования — определение возможности лечения сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся

фовыми или возникшими как побочное явление лечения ибрутинибом, без прекращения таргетной терапии хронического лимфолейкоза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследовано и наблюдаются в динамике в течение пяти лет (с 2016 года по настоящее время) 217 пациентов с ХЛЛ, постоянно получающих таргетную терапию ибрутинибом. Включены пациенты с ХЛЛ в возрасте от 32 лет до 91 года (66,0 (32,0–91,0) лет), из них 136 мужчин в возрасте 66,0 (32,0–91,0) лет) и 81 женщина в возрасте 65,0 (39,0–83,0) лет). Всем пациентам проводилась электрокардиография, эхокардиография (Эхо-КГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), оценка коморбидности с помощью индекса Чарлсон и скрининг хрупкости с помощью опросника G8.

Статистика. В отсутствие нормального распределения использовались методы непараметрической статистики: Манна–Уитни при сравнении двух независимых величин, Краскела–Уоллиса при сравнении трех и более независимых групп с использованием поправки Бонферрони, при сравнении двух зависимых величин использовался метод Вилкоксона. Для определения кумулятивной выживаемости строили кривые Каплана–Мейера использованием логрангового критерия для определения статистической значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За время наблюдения ФП зарегистрирована у 39 пациентов, 22 пациента имели ФП до лечения ибрутинибом. Показательно, что ФП, возникшая у больных до начала лечения ибрутинибом, чаще выявлялась у мужчин, что соответствует данным общей популяции больных с ФП [2, 3, 6]. В группе больных с ФП, зарегистрированной в период лечения ибрутинибом, преобладают женщины, $p=0,039$ (рис. 1).

Вероятно, эти данные указывают на то, что ФП у больных, получающих ибрутиниб, появилась не спонтанно, а именно под воздействием ибрутиниба. В соответствии со шкалой CHA₂DS₂-Vasc, показания к применению прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) имели 87,4% пациентов с ХЛЛ, получающих таргетную терапию ибрутинибом. Согласно инструкции, варфарин не должен использоваться у пациентов, получающих лечение ибрутинибом. Поэтому мы использовали ПОАК, назначение которых проводилось в соответствии с российскими и европейскими рекомендациями по ведению больных с ФП [7, 8]. В настоящее время нет конкретных данных о том, какой именно ПОАК является предпочтительным для использования у больных с ХЛЛ, получающих таргетную терапию ибрутинибом, поэтому у наблюдаемых нами пациентов использовался и апиксабан, и ривароксабан,

и дабигатран. Доза используемого антикоагулянта выбиралась с учетом скорости клубочковой фильтрации. Пациентам с показаниями к назначению антикоагулянтной терапии и уровнем тромбоцитов 50 000 и менее антикоагулянт не назначался до нормализации уровня тромбоцитов. В случаях появления стойкой тромбоцитопении, ранее назначенный антикоагулянт отменялся. Для оценки геморрагических проявлений у наблюдаемых нами пациентов, получающих ибрутиниб, использовалась классификация тяжести кровотечений по BARC (Bleeding Academic Research Consortium, Академическое сообщество по кровотечениям). Типы кровотечений в классификации по BARC разделяются от незначительного до фатального с учетом клинических и лабораторных характеристик. Как показали исследования последних лет, тяжесть кровотечений, определяемая по типам BARC, коррелирует с риском смерти [9].

В нашем исследовании среди геморрагических проявлений у пациентов, получающих ПОАК и ибрутиниб, отмечался только 1 и 2 тип по классификации BARC, с преобладанием кожных геморрагических проявлений. Госпитализация в связи с геморрагическими проявлениями не понадобилась ни одному пациенту.

Оценка всех возникающих геморрагических проявлений у больных, получающих ибрутиниб и ПОАК, проводилась нами постоянно в течение всего периода наблюдения на контрольных визитах и дистанционно каждые 1–2 нед в зависимости от риска геморрагий у каждого конкретного пациента. Геморрагии отмечались у 89,5% пациентов, получающих ПОАК и ибрутиниб, были представлены гематомами, петехиями, носовыми и десневыми кровотечениями, макрогематурией и кровоизлиянием в переднюю камеру глаза у одной пациентки. Сочетание нескольких геморрагических проявлений отмечалось у 52,7% больных ХЛЛ, получающих ПОАК [10]. При появлении клинически значимых геморрагических проявлений дозы ПОАК снижались в соответствии с рекомендациями [11, 12].

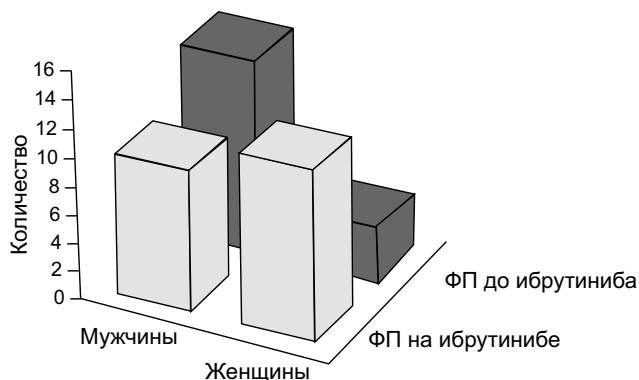


Рис. 1. Частота развития фибрилляции предсердий (ФП) у мужчин и женщин — на терапии ибрутинибом и до начала лечения ибрутинибом, $p=0,039$.

Fig. 1. Frequency of atrial fibrillation in men and women: on and before ibrutinib therapy.

К изменению тактики антикоагулянтной терапии привели такие осложнения, как рецидивирующая макрогематурия, кровоизлияние в переднюю камеру глаза, частые носовые кровотечения, рецидивирующие большие гематомы с локализацией в области лица и шеи. В настоящее время все эти пациенты переведены на аписабан в минимально эффективной дозе 2,5 мг 2 р/день [13].

При возникновении макрогематурии ПОАК отменялся нами на несколько дней до нормализации анализа мочи. В нашем исследовании при переводе пациентов с макрогематурией на минимальную дозу уже используемого антикоагулянта ривароксабана отмечался рецидив макрогематурии, что потребовало перевода на аписабан в минимальной дозе 2,5 мг 2 р/день всех трех пациенток.

При возникновении кровоизлияния в переднюю камеру глаза проводилась отмена ПОАК на время офтальмологического лечения и дальнейший перевод пациентки на минимально эффективную дозу используемого ПОАК. Такое геморрагическое проявление возникло у одной пациентки, на офтальмологическое лечение получен быстрый ответ. Через 14 дней терапия ривароксабаном была возобновлена в дозе 15 мг, без рецидива и других геморрагических проявлений в течение последующих 4 мес до настоящего времени. ПОАК был отменен у шести пациентов, получающих ривароксабан в дозе 20 мг/сут, в связи с развитием тромбоцитопении, обусловленной ХЛЛ: у четырех пациентов в период терапии ибрутинибом, у двух больных до начала терапии ибрутинибом. Только у одной пациентки, получающей ибрутиниб, полная отмена ПОАК была связана с рецидивирующим геморрагическим проявлением (макрогематурией).

В связи с развитием геморрагических осложнений, не сопровождающихся тромбоцитопенией, четыре пациентки, получавшие ксарелто в дозе 20 мг, были переведены на минимально эффективную дозу аписабана 2,5 мг 2 р/день. У этих больных геморрагические осложнения были представлены повторяющимися носовыми кровотечениями, макрогематурией, большими, рецидивирующими гематомами. Из четырех больных, которым произведен перевод, у одной пациентки развился рецидив макрогематурии, у трех период использования аписабана в минимально эффективной дозе протекает без геморрагических проявлений [14].

Использование двойной и тройной антитромботической терапии у пациентов с ХЛЛ, получающих ибрутиниб, вызывало большую настороженность у онкогематологов и ставило вопрос об отмене противоопухолевого лечения. Однако существующие алгоритмы ведения больных высокого риска геморрагических осложнений могут использоваться и для этой категории больных.

Под нашим наблюдением находятся пять пациентов, получающих двойную антитромботическую терапию в связи с проведенным стентированием в период лечения ибрутинибом. При этом трое пациентов получали

двойную антитромботическую терапию в комбинации клопидогрел 75 мг/сут и аспирин 75 мг/сут, два пациента с ФП и стентированием стартово получали двойную антитромботическую терапию в комбинации клопидогрел и дабигатрана этексилат 110 мг 2 р/день и клопидогрел 75 мг и ривароксабан 20 мг.

Необходимость проведения различных вариантов антитромботической терапии не должна становиться препятствием как для назначения, так и для продолжения противоопухолевой терапии ибрутинибом. Геморрагические проявления, возникающие у больных, находящихся на терапии ибрутинибом и получающих различные варианты антитромботической терапии, не являлись жизнеугрожающими, в большинстве случаев не требовали отмены антитромботической терапии и изменения дозового режима таргетной терапии ибрутинибом. Основной причиной отмены ПОАК у больных ХЛЛ являлось развитие тромбоцитопении [15].

Динамическое наблюдение за пациентом, получающим ибрутиниб и антитромботическую терапию, позволяет при необходимости проводить своевременную коррекцию: уменьшение дозы, замену антикоагулянта, в редких случаях — отмену антитромботической терапии с дальнейшим решением вопроса о возможности ее возобновления. Важнейшее значение для успешного лечения пациента имеет системное взаимодействие кардиолога и онколога с целью принятия решений о возможности совместного использования ибрутиниба и антитромботической терапии, выборе ее варианта и продолжительности.

Кроме того, кардиотоксичность ибрутиниба может проявляться развитием других нарушений ритма и проводимости — наджелудочковых тахикардий (НЖТ), тяжелых атриовентрикулярных (АВ) блокад, пауз ритма, выраженной брадикардии. Особенностью развивающихся нарушений ритма является нередко бессимптомное течение или стертая симптоматика, в связи с чем возникает необходимость скрининговых регулярных исследований.

У двух пациенток 53 и 56 лет, не имеющих в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и щитовидной железы, на фоне лечения ибрутинибом зарегистрировано развитие повторяющихся тяжелых пароксизмов НЖТ с частотой сердечных сокращений (ЧСС) до 188–285/мин, зарегистрированных через 2 и 15 мес терапии ибрутинибом. Выраженная брадикардия с ЧСС от 21/мин до 44/мин в период бодрствования выявлена у пяти пациентов (4 женщины и 1 мужчина) в возрасте от 55 до 72 лет, получающих ибрутиниб от 13 до 34 мес. При проведении планового обследования паузы ритма выявлены у двух пациентов с постоянной формой ФП. Пациенту, 71 год, с бессимптомными паузами ритма до 3,6 мсек с ЧСС до 21/мин в сочетании с тахисистолией до 160/мин потребовалась установка электрокардиостимулятора (ЭКС). Пациентке,

57 лет, с бессимптомными паузами ритма до 2,8 мсек с ЧСС 37 уд/мин, тахисистолией до 180/мин планируется установка ЭКС.

У двух пациенток выявлена тяжелая АВ-блокада 2 степени, что потребовало установки ЭКС. У пациентки 67 лет, получавшей ибрутиниб в течение 13 мес, выявлена АВ-блокада II степени с переходом в АВ-блокаду 2:1 с ЧСС 37/мин, сопровождающаяся приступами Морганьи–Эдамса–Стокса. У больной 80 лет развитие АВ-блокады 2 степени с ЧСС 36/мин, в сочетании с НЖТ с ЧСС 135/мин протекало бессимптомно и выявлено через 14 мес приема ибрутиниба [16].

Бессимптомное течение нарушений проводимости указывает на необходимость проведения скринингового 24-часового ЭКГ-мониторинга, особенно пациентам, получающим ибрутиниб более 1 года. При своевременной диагностике и коррекции, в том числе кардиохирургической, пациенты продолжают лечение ибрутинибом [17].

Другое кардиотоксическое действие ибрутиниба связано с индукцией АГ. При использовании противоопухолевых препаратов, индуцирующих АГ, на первый план выступает проблема управляемости такой артериальной гипертензии, вне зависимости от того, была ли она уже в анамнезе у пациента, или нет, так как наложение такого кардиотоксического эффекта может самым серьезным образом повлиять на возможность проведения выбранного варианта противоопухолевого лечения [18].

Этому кардиотоксическому эффекту гематологи уделяют меньшее внимание, однако артериальная гипертензия у таких больных может оказывать непосредственное влияние на прогноз и возможности успешного противоопухолевого лечения. Кроме того, АГ занимает первое место в списке заболеваний, предрасполагающих к развитию ФП [7, 19]. Поэтому своевременная коррекция и достижение целевых значений артериального давления (АД) способны снизить количество пациентов с развитием ФП на ибрутинибе. Необходимы данные об управляемости АГ и эффективности гипотензивной терапии у онкогематологических больных с АГ, получающих таргетную терапию ибрутинибом.

В настоящее время вопрос развития и течения АГ у пациентов, принимающих ибрутиниб, является малоизученным. В имеющихся работах отмечается, что большое количество больных имеют АГ еще до начала терапии ибрутинибом. Однако в дальнейшем при достигнутом целевом уровне АД у большинства пациентов возникает необходимость неоднократного усиления гипотензивной терапии. У части пациентов отмечаются пиковые повышения АД, особенно сложные для коррекции [18–20].

Часть наблюдаемых нами пациентов, которым был назначен ибрутиниб, уже имели АГ в анамнезе, при этом ни один из пациентов не находился в целевом диапазоне АД, несмотря на прием антигипертензивных препаратов.

Во многих случаях это связано с прекращением приема пациентом части рекомендованных ранее препаратов, ориентацией на свое самочувствие и отсутствием контроля АД. Частой проблемой этих больных являлся «пунктирный» прием антигипертензивных препаратов в соответствии с самостоятельно принимаемым решением, зависящим от уровня АД, самостоятельное уменьшение доз, постоянное их изменение. Совершенно определенно все эти проблемы, приводившие к неправильному лечению, были связаны с отсутствием постоянного, регулярного контакта пациента с кардиологом или терапевтом.

Мы проводили детальный инструктаж пациентов о необходимости ежедневного измерения АД и ЧСС утром и вечером, с обязательной записью значений в дневник. Наш опыт показывает, что при отсутствии контроля со стороны врача пациент достаточно быстро прекращает вести записи показателей АД, проводит измерения все более редко и при отсутствии у врача интереса к этому вопросу прекращает измерения совсем. Важно проконтролировать соблюдение правильных условий измерения у всех пациентов, в том числе тех, кто уже проводит регулярные измерения АД. Чрезвычайно важно ежедневное измерение АД утром и вечером с записью измерений в дневник. Многие пациенты в вопросе частоты измерений АД и ЧСС ориентируются на собственные ощущения и самочувствие. Необходимо информировать пациента о возможности бессимптомного повышения АД. При исследовании АГ у пациентов, получающих ибрутиниб, отмечено, что число больных с необходимостью усиления гипотензивной терапии со временем увеличивается. Появление АГ у пациентов, не имевших ее до начала терапии, в ряде случаев происходит спустя несколько месяцев терапии ибрутинибом.

При этом обобщенный анализ исследований RESONATE/RESONATE-2 показал, что ни одному пациенту с АГ не пришлось уменьшать дозу ибрутиниба, и только один пациент (1%) прекратил лечение. На фоне лечения ибрутинибом АГ возникла у 21% больных и представляла собой нежелательное явление 2-й (10%) и 3-й (7%) степени. Пациентов с осложнениями вследствие АГ 4-й и 5-й степени тяжести нежелательных явлений не было. При этом степень самой АГ чаще всего является высокой — 2-й и преимущественно 3-й [11, 21, 22].

Прогностически важно проводить оценку суточного профиля АД у пациентов, получающих ибрутиниб, при суточном мониторинге АД для корректного использования гипотензивной терапии — выбора кратности приема гипотензивных препаратов, возможности использования фиксированных комбинаций.

В нашем исследовании АГ была диагностирована у 116 больных до начала противоопухолевой терапии, у 24 пациентов АГ возникла в период проведения противоопухолевой терапии. Суточное мониторирование АД проводилось всем пациентам в динамике: на первом визите, когда пациенты принимали ранее назначенную

врачами поликлиник антигипертензивную терапию и на втором визите, через 6–8 мес — на рекомендованной нами антигипертензивной терапии. Мы проанализировали динамику показателей СМАД, выделив пациентов с уровнем систолического артериального давления (САД) более 125 мм рт. ст. ($n=75$), исключив таким образом влияние на результаты больных с нормальным АД. В этой группе пациентов отмечалась значимое снижение среднесуточных показателей САД ($p < 0,0001$) и ДАД ($p=0,0062$), средних показателей САД ($p < 0,0001$) и ДАД ($p=0,0047$) в период бодрствования и средних показателей САД ($p=0,00007$) в период сна. Так же значимо произошло снижение процента времени гипертензии — индекса времени гипертензии (ИВГ) по САД ($p < 0,0001$) и ДАД ($p=0,0042$) в период бодрствования и по САД ($p=0,0003$) в период сна (см. таблицу).

Кроме того, в рамках сравнительного анализа суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проведено в динамике на фоне проводимой гипотензивной терапии 399 пациентам с АГ, составляющим три группы: больные с ХЛЛ и АГ ($n=140$) и пациенты с АГ, не имеющие онкологического заболевания, получающие лечение АГ амбулаторно ($n=159$) и в стационаре ($n=100$). Все пациенты получали гипотензивную терапию в соответствии с Российскими рекомендациями по АГ 2020 года, при этом группа онкогематологических пациентов находилась на дистанционно контролируемом лечении. Нами проведено сравнение показателей СМАД в этих трех группах больных. В группе больных с ХЛЛ и АГ на фоне проводимой гипотензивной терапии отмечалось более значимое снижение среднесуточного САД

и среднесуточного ДАД (рис. 2).

На фоне проводимой нами антигипертензивной терапии значимо меньше был индекс времени гипертензии (ИВГ) в период бодрствования и сна ($p < 0,0001$) у больных с ХЛЛ, получавших ибрутиниб, по сравнению с остальными пациентами. Медиана ИВГ: по САД день/ночь у больных с ХЛЛ и АГ составила 17/23,5% против 36,7/40,8% и 25/72 % у амбулаторных и стационарных больных с АГ соответственно ($p < 0,0001$); по ДАД день/ночь у больных с ХЛЛ и АГ составила 7/0% против 32,6/30,5% и 14/15,5% у амбулаторных и стационарных больных с АГ соответственно ($p < 0,0001$).

Целевое АД в группе больных с ХЛЛ и АГ достигалось значимо чаще по сравнению с остальными пациентами ($p < 0,0001$). У больных с ХЛЛ и АГ на фоне гипотензивной терапии значимо меньше больных с неблагоприятным суточным профилем найт-пикер ($p=0,0003$).

Таким образом, у онкогематологических пациентов с АГ, находящихся на дистанционно контролируемой гипотензивной терапии, удается достичь лучших показателей СМАД, несмотря на постоянный прием противоопухолевого препарата, индуцирующего АГ, по сравнению с амбулаторными и стационарными пациентами общей популяции.

Важнейшими аспектами любого лечения и противоопухолевой терапии особенно, является выживаемость пациента и его качество жизни. На эти параметры ориентировано создание новых противоопухолевых средств, которые в результате позволяют увеличить продолжительность жизни пациента при минимальном количестве побочных эффектов противоопухолевого лечения.

Показатели суточного мониторирования артериального давления у больных с артериальной гипертензией со среднесуточным систолическим давлением выше 125 мм рт. ст. до и после лечения больных хроническим лимфолейкозом до и после гипотензивного лечения ($n=75$)

Measurements of 24-hour blood pressure monitoring in patients with arterial hypertension and an average daily systolic pressure of >125 mm Hg before and after antihypertensive treatment of patients with CLL ($n=75$)

Показатели	До терапии	После антигипертензивной терапии	p
САД среднесуточное, мм рт. ст.	137,2 (129,0–142,0)	129,8 (122,0–135,0)	$<0,0001$
ДАД среднесуточное, мм рт. ст.	79,9 (72,0–86,0)	75,0 (70,0–81,0)	0,0062
САД среднедневное, мм рт. ст.	139,1 (132,0–144,0)	131,0 (124,0–138,0)	$<0,0001$
ДАД среднедневное, мм рт. ст.	81,3 (74,0–87,0)	77,0 (71,0–83,0)	0,0047
САД средненочное, мм рт. ст.	126,1 (117,0–135,0)	120,0 (109,0–127,0)	0,00007
ДАД средненочное, мм рт. ст.	72,5 (66,0–79,0)	68,0 (61,0–75,0)	0,147
ИВГ САД день, %	43,0 (28,0–52,0)	24,0 (13,0–41,0)	$<0,0001$
ИВГ САД ночь, %	57,3 (30,0–92,0)	38,0 (12,0–58,0)	0,0003
ИВГ ДАД день, %	26,5 (8,0–43,0)	11,0 (5,0–24,0)	0,0042
ИВГ ДАД ночь, %	23,95 (0–40)	5,0 (0–18,0)	0,384

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВГ — индекс времени гипертензии.

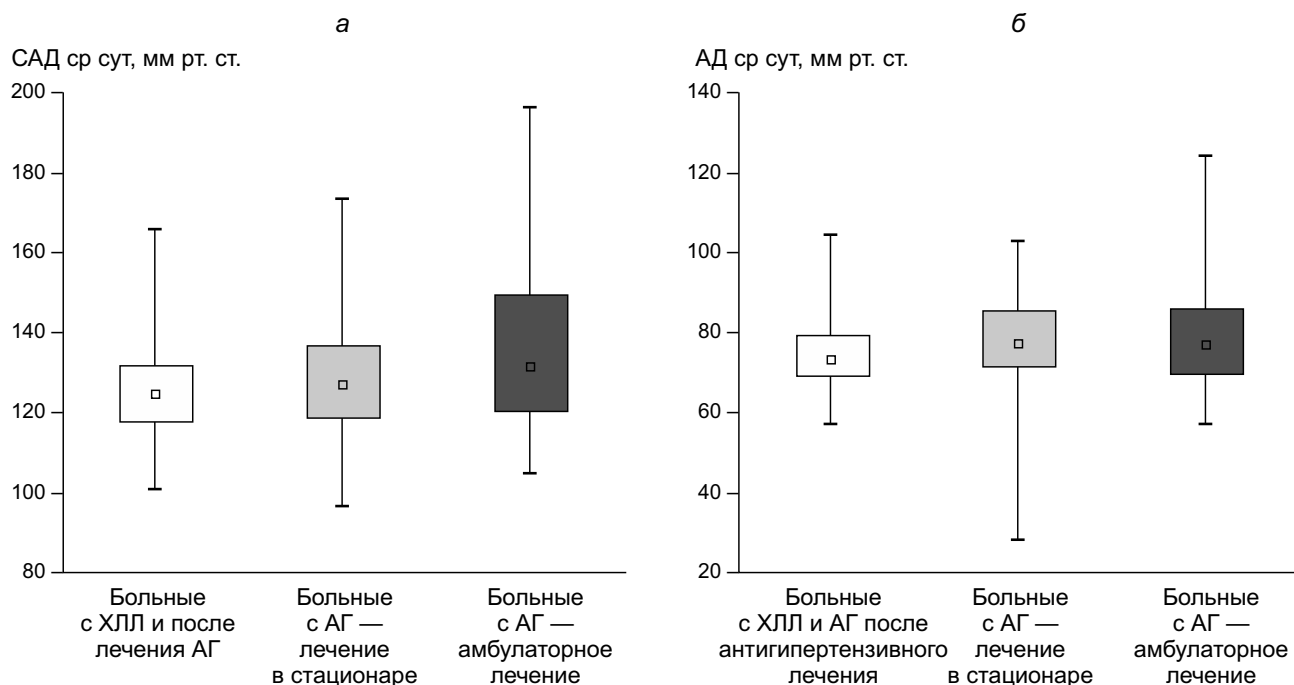


Рис. 2. Сравнение показателей среднесуточного систолического (а) и диастолического (б) артериального давления по данным суточного мониторинга артериального давления в трех группах больных. АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз.

Fig. 2. Comparison of the average daily systolic and diastolic blood pressure measurements in three groups of patients according to 24-hour blood pressure monitoring, where AH, arterial hypertension; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; CLL, chronic lymphocytic leukemia.

При этом общая выживаемость онкогематологических пациентов зависит не только от тяжести онкологического заболевания, применяемой противоопухолевой терапии и коморбидности больных. Системное наблюдение кардиологом онкологического больного с использованием существующих алгоритмов является важнейшей задачей, но до сих пор остается большой проблемой здравоохранения не только на уровне онкологических клиник и многопрофильных стационаров, занимающихся лечением онкологических пациентов. К сожалению, некоторые онкологи недооценивают необходимость системного кардиомониторинга и придерживаются принципа решения кардиологических проблем по мере их возникновения.

В нашем исследовании мы активно привлекали пациентов к освоению мессенджеров, несмотря на полное отсутствие таких навыков на первом визите у некоторых больных, что объяснялось их возрастом и отсутствием такой необходимости ранее. Важнейшим условием такого дистанционного мониторинга является периодическое очное обследование и оценка статуса пациента. Мы занимались решением не только кардиологических, но многих других вопросов, возникающих у этих пациентов в период противоопухолевого лечения.

Кроме того, этапное скрининговое обследование позволило нам выявлять и серьезные проблемы, связанные с течением самого онкологического заболевания. Так, у пациента, регулярно наблюдавшегося

у онкогематологов, нами было обнаружено объемное образование средостения со сдавлением органов средостения при скрининговой Эхо-КГ.

Ежедневное измерение АД, пульса утром и вечером с ведением дневника измерений рекомендовалось всем больным, но выполняли его 89 пациентов, которые постоянно контактировали с нами дистанционно с помощью мессенджеров и составили группу активного кардиомониторинга. В соответствии с этими данными проводилась коррекция лечения.

Нами проведено исследование общей выживаемости больных с ХЛЛ, получающих таргетную терапию ибрутинымом, в зависимости от кардиомониторинга, начиная с первого визита. Возраст больных в группе активного кардиомониторинга ($n=89$) и у остальных пациентов ($n=138$) не отличался и составил 66,0 (60,0–70,0) лет и 66,0 (59,0–74,0) лет соответственно. Количество мужчин и женщин в группах было сопоставимым.

Для определения влияния возраста больных с ХЛЛ на выживаемость весь ряд его значений был разделен на децили. Статистически значимо кумулятивная выживаемость оказалась снижена в возрастной группе пациентов мужского пола 80 лет и старше. Во всей группе пациентов и в группе пациентов-женщин имелось статистически незначимое разделение кривых Каплана–Мейера в зависимости от возраста.

Выживаемость мужчин была хуже, поэтому она оценивалась нами отдельно в группах мужчин и женщин.

Оказалось, что и у мужчин, и у женщин с ХЛЛ показатель выживаемости в группе активного кардиомониторинга была статистически значимо выше.

В группе активного кардиомониторинга было значительно больше пациентов с АГ — 86,5% и с ФП — 42,7% по сравнению с 50,4% с АГ и 15,9% с ФП у остальных больных ($p < 0,0001$ в обоих случаях) и сопоставимое количество пациентов с ишемической болезнью сердца. По данным скринингового ЭКГ, в группе активного кардиомониторинга было больше пациентов с короткими эпизодами ФП — 31,4% против 8,0% у остальных пациентов ($p < 0,0001$). Соответственно, доля пациентов, получавших кардиологическое лечение, в группе активного кардиомониторинга составляла 87,6%, остальные — 53,6% ($p < 0,0001$). Параметры Эхо-КГ в группах не различались. Показатели, значимо влияющие на выживаемость в общей группе (индекс Чарлсон, баллы опросника G8), не имели значимых отличий в группе активного кардиомониторинга и у остальных пациентов с ХЛЛ. Группы также не различались по гематологическому статусу и количеству случаев вторых опухолей. Несмотря на значительно более выраженную кардиальную коморбидность, онкогематологические пациенты, находящиеся под активным кардиомониторингом, включающим постоянное дистанционное наблюдение, продемонстрировали лучшую выживаемость по сравнению с остальными пациентами ($p < 0,0001$) (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами продемонстрировано, что проведение активного кардиомониторинга, включающего постоянный дистанционный контроль приема и эффективности кардиопротективной терапии, позволяет достигнуть более высоких показателей общей выживаемости онкогематологических больных. При этом в группу дистанционного мониторинга попало статистически значимо больше больных с ФП и/или АГ, пациентов, получающих двойную и тройную анти тромботическую терапию, т. е. в этой группе оказались больные с ХЛЛ с более тяжелым кардиологическим статусом по сравнению с остальными пациентами, находящимися под периодическим наблюдением кардиолога. Нельзя также сказать, что в группу интенсивного наблюдения попали менее тяжелые больные, поскольку их гематологический статус был приблизительно одинаков, как и показатели опросника G8 и индекс Чарлсон, параметры Эхо-КГ.

Одним из направлений современной медицины является создание цифровых клиник, основной задачей которых является предоставление пациенту возможности дистанционно контактировать с врачом по всем возникающим вопросам, вовремя корректировать проводимое лечение. При этом необходимо и активное врачебное мониторирование, без ожидания обращения пациента, регулярный запрос показателей АД, ЧСС, оценка

Кумулятивная выживаемость, %

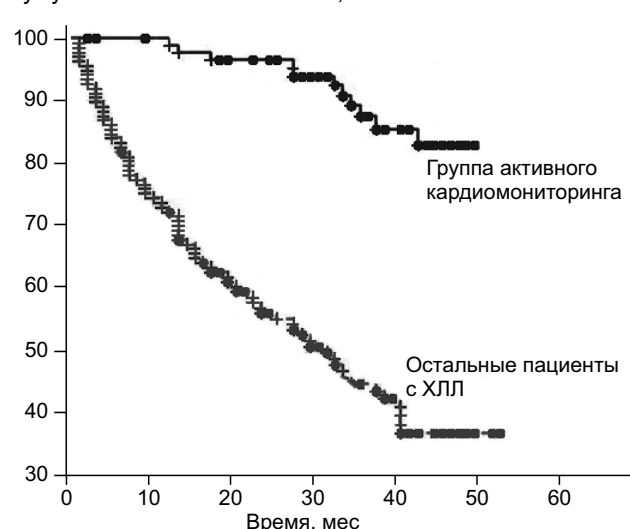


Рис. 3. Общая выживаемость больных с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в группе активного кардиомониторинга в сравнении с остальными пациентами с ХЛЛ; $p < 0,0001$.

Fig. 3. Overall survival of patients with CLL in the active cardiac monitoring group compared with other patients with CLL; $p < 0,0001$.

симптоматики и самочувствия больного. Важно, чтобы такое мониторирование осуществлял врач, непосредственно занимающийся конкретным пациентом. Широкое внедрение в клиническую практику методик непрерывного дистанционного мониторирования состояния онкологического пациента позволит не только улучшить качество жизни больных, но и увеличить продолжительность их жизни. Как показало наше исследование, даже в тех случаях, когда основным является онкологическое заболевание, кардиологический активный мониторинг, включающий регулярное дистанционное наблюдение, позволяет влиять на прогноз и продолжительность жизни таких больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / DISCLAIMERS

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин – концепция и дизайн, сбор

и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи; Г.Е. Гендлин – окончательное одобрение рукописи; И.Г. Никитин – административная поддержка.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval

of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Ye.I. Emelina, G.Ye. Gendlin, concept and design, data collection and processing, data analysis and interpretation, preparation of the manuscript; *G.Ye. Gendlin*, final approval of the manuscript; *I.G. Nikitin*, administrative support.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lenneman C.G., Sawyer D.B. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment // *Circ Res*. 2016. Vol. 118, N 6. P. 1008–1020. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303633
2. Chang H.M., Okwuosa T.M., Scarabelli T., et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2 // *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol. 70, N 20. P. 2552–2565. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1095
3. Gribben J.G., Bosch F., Cymbalista F., et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice // *Br J Haematol*. 2018. Vol. 180, N 5. P. 666–679. doi: 10.1111/bjh.15080
4. Shatzel J.J., Olson S.R., Tao D.L., et al. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies // *J Thromb Haemost*. 2017. Vol. 15, N 5. P. 835–847. doi: 10.1111/jth.13651
5. Mulligan S.P., Ward C.M., Whalley D., Hilmer S.N. Atrial fibrillation, anticoagulant stroke prophylaxis and bleeding risk with ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukaemia and lymphoproliferative disorders // *Br J Haematol*. 2016. Vol. 175, N 3. P. 359–364. doi: 10.1111/bjh.14321
6. library.ehaweb.org [интернет]. Gendlin G., Emelina E., Nikitin I. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving treatment with ibrutinib [дата обращения: 26.02.2021]. Доступ по ссылке: https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/216278/gennady.gendlin.atrial.fibrillation.in.patients.with.chronic.lymphocytic.html?f=menu=6*ce_id=1346*ot_id=19050*media=3
7. Клинические рекомендации: «диагностика и лечение фибрилляции предсердий» / под ред. А.Ш. Ревшвили, Ф.Г. Рзаева, М.В. Горев, и др. [интернет]. Дата обращения: 24.02.2021. Доступ по ссылке: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf>
8. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur Heart J*. 2016. Vol. 37, N 38. P. 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
9. Mehran R., Rao S.V., Bhatt D.L., et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium // *Circulation*. 2011. Vol. 123, N 23. P. 2736–2747. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
10. Emelina E., Gendlin G., Nikitin I. P471 Experience with the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation and a high risk of hemorrhagic complications // *EP Europace*. 2020. Vol. 22, N Supplement_1. P. doi: 10.1093/europace/eaab162.310
11. Gribben J.G., Bosch F., Cymbalista F., et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice // *Br J Haematol*. 2018. Vol. 180, N 5. P. 666–679. doi: 10.1111/bjh.15080
12. Lopez-Fernandez T., Martin Garcia A., Santaballa Beltran A., et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017. Vol. 70, N 6. P. 474–486. doi: 10.1016/j.rec.2016.12.041
13. Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G. Anticoagulant Therapy in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Receiving Ibrutinib // *Hematological Oncology*. 2019. Vol. 37, N. P. 383–384. doi: 10.1002/hon.52_2631
14. Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Антитромботическая терапия у пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, получающих ибрутиниб // *Клиническая онкогематология*. 2019. Т. 12. № 4. С. 449–460. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-449-460
15. library.ehaweb.org [интернет]. Gendlin G., Emelina E., Nikitin I. The use of long-term antitrombotic therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib [дата обращения: 26.02.2021]. Доступ по ссылке: https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294627/elena.emelina.the.use.of.long-term.antitrombotic.therapy.in.patients.with.html?f=menu=3D6%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Ace_id%3D1766%2Aot_id%3D23223%2Amarker%3D757%2Afeature%3D16775
16. Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., и др. Нарушения ритма и проводимости у пациентов, получающих лечение ибрутинином // *Клиническая онкогематология*. 2019. Т. 12, №2. С. 220-230. doi:10.21320/2500-21392019-12-2-220-230
17. library.ehaweb.org [интернет]. Emelina E., Gendlin G., Nikitin I. Rhythm and conduction disorders in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving treatment with ibrutinib. [дата обращения: 26.02.2021]. Доступ по ссылке: <https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/266194/elena.emelina.rhythm.and.conduction.disorders.in.patients.with.chronic.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Amedia%3D1>
18. Gribben J.G., Bosch F., Cymbalista F., et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice // *Br J Haematol*. 2018. Vol. 180, N 5. P. 666–679. doi: 10.1111/bjh.15080
19. López-Fernández T., Canales M., Farmakis D., et al. Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation: A Practical Approach // *Ann Hematol Oncol*. 2018. Vol. 5, N 4. P. 1203.
20. Lopez-Fernandez T., Martin Garcia A., Santaballa Beltran A., et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017. Vol. 70, N 6. P. 474–486. doi: 10.1016/j.rec.2016.12.041
21. Chang H.M., Okwuosa T.M., Scarabelli T., et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2 // *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol. 70, N 20. P. 2552–2565. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1095

22. Chang H.M., Moudgil R., Scarabelli T., et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis,

Prevention, and Management: Part 1 // *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol. 70, N 20. P. 2536–2551. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1096

REFERENCES

1. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. *Circ Res*. 2016;118(6):1008–1020. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303633
2. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2552–2565. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1095
3. Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol*. 2018;180(5):666–679. doi: 10.1111/bjh.15080
4. Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, et al. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost*. 2017;15(5):835–847. doi: 10.1111/jth.13651
5. Mulligan SP, Ward CM, Whalley D, Hilmer SN. Atrial fibrillation, anticoagulant stroke prophylaxis and bleeding risk with ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukaemia and lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol*. 2016;175(3):359–364. doi: 10.1111/bjh.14321
6. library.ehaweb.org [Internet]. Gendlin G, Emelina E, Nikitin I. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving treatment with ibrutinib [cited 26 Feb 2021]. Available from: https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/216278/gen-nady.gendlin.atrial.fibrillation.in.patients.with.chronic.lymphocytic.html?f=menu=6*ce_id=1346*ot_id=19050*media=3
7. Revishvili ASH, Rzaeva FG, Gorin MV, editors. Clinical recommendations: “diagnosis and treatment of atrial fibrillation” [Internet]. [cited 24 Feb 2021]. Available from: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf>.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
9. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–2747. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
10. Emelina E, Gendlin G, Nikitin I. P471 Experience with the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation and a high risk of hemorrhagic complications. *EP Europace*. 2020;22(Supplement_1). doi: 10.1093/europace/eaab162.310
11. Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol*. 2018;180(5):666–679. doi: 10.1111/bjh.15080
12. Lopez-Fernandez T, Martin Garcia A, Santaballa Beltran A, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(6):474–486. doi: 10.1016/j.rec.2016.12.041
13. Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG. Anticoagulant Therapy in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Receiving Ibrutinib. *Hematological Oncology*. 2019;37:383–384. doi: 10.1002/hon.52_2631
14. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG. Antithrombotic therapy in patients with malignant lymphoproliferative disorders treated with ibrutinib. *Klinicheskaja onkogematologija*. 2019;12(4):449–460. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-449-460/
15. library.ehaweb.org [Internet]. Gendlin G, Emelina E, Nikitin I. The use of long-term antitrombotic therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib [cited 26 Feb 2021]. Available from: https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294627/elena.emelina.the.use.of.long-term.antitrombotic.therapy.in.patients.with.html?f=menu%3D6%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Ace_id%3D1766%2Aot_id%3D23223%2Amarker%3D757%2Afeatured%3D16775.
16. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG, et al. Rhythm and conduction disorders in patients treated with ibrutinib. *Klinicheskaja onkogematologija*. 2019;12(2):220-230. (In Russ).
17. library.ehaweb.org [Internet]. Emelina E, Gendlin G, Nikitin I. Rhythm and conduction disorders in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving treatment with ibrutinib. [cited 26 Feb 2021]. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/266194/elena.emelina.rhythm.and.conduction.disorders.in.patients.with.chronic.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Amedia%3D1>
18. Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol*. 2018;180(5):666–679. doi: 10.1111/bjh.15080
19. López-Fernández T, Canales M, Farmakis D, et al. Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation: A Practical Approach. *Ann Hematol Oncol*. 2018;5(4):1203.
20. Lopez-Fernandez T, Martin Garcia A, Santaballa Beltran A, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(6):474–486. doi: 10.1016/j.rec.2016.12.041
21. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2552–2565. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1095
22. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2536–2551. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1096

ОБ АВТОРАХ

***Емелина Елена Ивановна**, к.м.н.;
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3100-8342>,
e-mail: eei1210@mail.ru

Гендлин Геннадий Ефимович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7846-1611>,
e-mail: rgmugt2@mail.ru

Никитин Игорь Геннадиевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>,
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

AUTHORS INFO

***Elena I. Emelina**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 1 Ostrovityanova str., 117997, Moscow, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3100-8342>,
e-mail: eei1210@mail.ru

Gennady E. Gendlin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7846-1611>,
e-mail: rgmugt2@mail.ru

Igor' G. Nikitin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>,
e-mail: igor.nikitin.64@mail.ru