

Опыт терапии акалабрутинибом у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов

И.С. Пискунова , <https://orcid.org/0000-0003-1571-3161>, piskunova.i@blood.ru

Т.Н. Моисеева, <https://orcid.org/0000-0001-9591-8508>, moiseeva.t@blood.ru

Л.С. Аль-Ради, <https://orcid.org/0000-0002-6702-9575>, alradi.l@blood.ru

Л.В. Пластинина, <https://orcid.org/0000-0001-5396-2113>, dr.plastinina@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Резюме

Введение. Благодаря научным достижениям и открытиям в изучении биологии опухолевых клеток появились новые эффективные препараты для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов (ХЛЛ/ЛМЛ). На сегодняшний день существуют препараты с разными точками приложения на молекулярном уровне. Одним из таких препаратов является акалабрутиниб, который является селективным ингибитором тирозинкиназы Брутона II поколения и обладает более благоприятным профилем токсичности.

Цель. Оценить эффективность акалабрутиниба у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ.

Материалы и методы. С февраля 2020 г. в «НМИЦ гематологии» акалабрутиниб (100 мг 2 р/сут внутрь) был назначен 7 пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ (средний возраст 64 года). Шестеро пациентов получили акалабрутиниб в 1-й линии терапии, один пациент – во 2-й линии терапии. Средний индекс коморбидности (CIRS) у пациентов составил 10 баллов (диапазон от 8 до 14). У большинства пациентов был выявлен хотя бы один из неблагоприятных факторов прогноза – немутированный статус генов IGHV, аберрация гена TP53 (del17p13 и/или мутация гена TP53), комплексные нарушения кариотипа.

Результаты. При контроле на сроке лечения акалабрутинибом +12 мес. у всех пациентов достигнута частичная ремиссия заболевания (общий ответ 100% в виде регресса В-симптомов, лимфоцитарного лейкоцитоза, спленомегалии). Из наиболее частых нежелательных явлений при приеме акалабрутиниба было отмечено появление головной боли в первый месяц приема препарата, спонтанных подкожных гематом. Гематологической токсичности, инфекционных осложнений, кардиологических осложнений не отмечено. При медиане наблюдения 34 мес. ни у одного пациента не выявлено прогрессии заболевания.

Выводы. Селективный ингибитор тирозинкиназы Брутона акалабрутиниб продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с неблагоприятными факторами риска, хорошую переносимость и минимальную токсичность, в т. ч. у коморбидных пациентов.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфома из малых лимфоцитов, ингибитор тирозинкиназы Брутона, акалабрутиниб, ибрутиниб

Для цитирования: Пискунова И.С., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Пластинина Л.В. Опыт терапии акалабрутинибом у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов. *Медицинский совет.* 2022;16(22):86–90. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-86-90>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using acalabrutinib therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

Inga S. Piskunova , <https://orcid.org/0000-0003-1571-3161>, piskunova.i@blood.ru

Tatiana N. Moiseeva, <https://orcid.org/0000-0001-9591-8508>, moiseeva.t@blood.ru

Liubov S. Al-Radi, <https://orcid.org/0000-0002-6702-9575>, alradi.l@blood.ru

Lyubov V. Plastinina, <https://orcid.org/0000-0001-5396-2113>, dr.plastinina@yandex.ru

National Medical Research Center for Hematology; 4, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia

Abstract

Introduction. Thanks to scientific advances and discoveries in the study of tumor cell biology, new effective drugs for the treatment of chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma have emerged. Currently, there are drugs with different application points at the molecular level. One such drug is acalabrutinib, which is a selective second-generation inhibitors of Bruton tyrosine kinase and has a more favorable toxicity profile.

Objective. To evaluate the efficacy of acalabrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma.

Materials and methods. Since February 2020 acalabrutinib (100 mg 2 p/day orally) has been administered to 7 patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (mean age 64 years) at the Hematology Research Center. Six patients received acalabrutinib in 1st-line therapy and one patient received acalabrutinib in 2nd-line therapy. The mean comorbidity index (CIRS) of the patients was 10 points (range, 8 to 14). Most patients had at least one of the adverse prognostic factors - IGHV nonmutated gene status, TP53 gene aberration (del17p13 and/or TP53 gene mutation), complex karyotype disorders.

Results. All patients achieved partial remission of the disease (overall response 100% in the form of regression of B-symptoms, lymphocytic leukocytosis, splenomegaly) at the control period of treatment with acalabrutinib +12 months. The most frequent adverse events when taking acalabrutinib were the occurrence of headache in the first month of taking the drug, spontaneous subcutaneous hematomas. No hematologic toxicity, infectious complications, or cardiac complications were noted. At a median follow-up of 34 months, no patient showed disease progression.

Conclusions. The selective Bruton tyrosine kinase inhibitor acalabrutinib has demonstrated high efficacy in patients with adverse risk factors, good tolerability and minimal toxicity, including in comorbid patients.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic lymphoma, Bruton tyrosine kinase inhibitor, acalabrutinib, ibrutinib

For citation: Piskunova I.S., Moiseeva T.N., Al-Radi L.S., Plastinina L.V. Experience of using acalabrutinib therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):86–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-86-90>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) / лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) – самый распространенный вид лейкоза у пожилых пациентов, который характеризуется варибельным клиническим течением [1]. Лейкемическая трансформация при ХЛЛ инициируется специфическими геномными изменениями, которые нарушают апоптоз клональных В-клеток и приводят к накоплению зрелых CD5-позитивных В-клеток в крови, костном мозге, лимфатических узлах и селезенке [2, 3]. Пятилетняя общая выживаемость пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ в 1975 г. составляла 65,1% и с каждым десятилетием увеличивалась благодаря внедрению новых схем лечения на основе иммунных и молекулярных препаратов, достигая 87,2% в 2021 г.¹

ХЛЛ демонстрирует гетерогенное клиническое течение. В ряде случаев на момент установления диагноза симптомы заболевания отсутствуют, лечение не требуется до появления клинических симптомов прогрессирования. Определенные геномные особенности предсказывают более раннее прогрессирование, неэффективность иммунохемотерапевтических режимов лечения. Среди неблагоприятных факторов прогноза при ХЛЛ выделяют немутированный статус генов IGHV, aberrации гена TP53, комплексные нарушения кариотипа [4, 5]. Ключевым биомаркером неблагоприятного прогноза при ХЛЛ являются aberrации гена TP53 (мутации гена TP53, делеция 17p13). Стандартные курсы иммунохемотерапии (ИХТ) у пациентов с данной aberrацией не эффективны [6–8]. ИХТ сопряжена с высоким риском инфекционных осложнений: у 25% пациентов развиваются инфекционные осложнения 3–4-й степени; у 13,1% – вторичные злокачественные новообразования, включая трансформацию Рихтера [9]. Наличие этих проблем ограничивает терапевтические возможности ИХТ.

За последнее десятилетие благодаря появлению новых молекулярных препаратов произошли значительные успехи

в лечении пациентов с ХЛЛ. Передача сигнала через В-клеточный рецептор (BCR) играет важную роль в выживании, пролиферации и адгезии злокачественных В-лимфоцитов [10]. Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК) значительно изменили эффективность лечения ХЛЛ/ЛМЛ. Ибрутиниб – первый таргетный препарат, который продемонстрировал улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ в 4 рандомизированных исследованиях фазы 3 по сравнению со стандартными методами иммунохемотерапии [10–12]. Ибрутиниб одобрен для лечения ХЛЛ/ЛМЛ в 1-й линии и при рецидиве, продемонстрировал высокую эффективность во всех группах, в том числе у пациентов с del(17p) [11, 13]. Показано, что у пациентов с aberrациями гена TP53, получающих терапию ибрутинибом, показатели 5-летней БРВ и ОВ составили 70 и 85% соответственно, тогда как медиана БРВ при лечении по схеме FCR составила всего 15 мес. [7, 14]. Достижение высоких показателей БРВ и ОВ, высокого качества жизни привели к широкому применению ибрутиниба в клинической практике. Наряду с этим накопленный клинический опыт выявил повышенный риск фибрилляции предсердий и артериальной гипертензии. В исследованиях RESONATE-2 и RESONATE частота фибрилляции предсердий составила 16 и 11% соответственно, а частота артериальной гипертензии – 26 и 20% соответственно, прекращение терапии по причине нежелательных явлений было у 12–28% пациентов [11, 13, 15]. Доказано, что токсичность ибрутиниба связана с подавлением не только тирозинкиназы Брутона, но и других родственных киназ, таких как PI3K-Akt (через тес протеинтирозинкиназу), С-концевой киназы Src и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который играет роль в регуляции работы сердечных миоцитов [16].

Прекращение терапии ибрутинибом по причине токсичности является важной терапевтической проблемой. Недавнее внедрение ингибитора тирозинкиназы Брутона II поколения с более селективным профилем ингибирования киназ – акалабрутиниба – позволило преодолеть эту проблему благодаря снижению токсичности и улуч-

¹ The Surveillance E, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. Cancer Stat Facts:Leukemia – Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>; 2021.

шения переносимости [17]. В прямом сравнительном исследовании ибрутиниба и акалабрутиниба у ранее не леченных пациентов было показано, что частота случаев мерцательной аритмии / трепетания предсердий всех степеней тяжести была значительно ниже при применении акалабрутиниба по сравнению с ибрутинибом (9,4 против 16,0%; $p = 0,02$), при этом медиана БРВ составила 38,4 мес. в обеих группах [18].

В ряде исследований было показано, что акалабрутиниб эффективен у пациентов с непереносимостью ибрутиниба за счет снижения токсичности и нежелательных явлений, которые были выявлены на фоне терапии ибрутинибом. Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении акалабрутиниба были диарея (53%), головная боль (42%), головокружение (33%), инфекции верхних дыхательных путей (33%) и кашель (30%) [19].

Акалабрутиниб продемонстрировал высокую эффективность в 1-й линии у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ, в том числе в группе с неблагоприятными факторами риска: при медиане наблюдения 53 мес., БРВ составила 97%, при том что у 62% пациентов обнаружен немутированный статус генов IGHV, у 18% выявлены аберрации гена TP53. Нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения, выявлены у 6% пациентов (второе онкологическое заболевание ($n = 4$), инфекции ($n = 2$)) [20]. Таким образом, при одинаковой с ибрутинибом эффективности, акалабрутиниб обеспечивает более благоприятный профиль токсичности в отношении кардиологических осложнений и нежелательных явлений и характеризуется хорошей переносимостью.

Целью данной работы являлась оценка эффективности акалабрутиниба у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С февраля 2020 г. лечение акалабрутинибом (100 мг 2 раза в сут. внутрь) в «НМИЦ гематологии» получили 7 пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ: 2 мужчин и 5 женщин в возрасте от 52 до 73 лет (средний возраст 64 года). У всех пациентов были показания для проведения специфической терапии в соответствии с рекомендациями по лечению ХЛЛ/ЛМЛ от 2008 г. [21]. Медиана наблюдения в настоящее время составила 34 мес. (29–36 мес.). Оценка общего

состояния пациентов по шкале ECOG 0–26. Средний кумулятивный индекс коморбидности CIRS составил 10 баллов (8–13). Шестеро пациентов получили акалабрутиниб в 1-й линии терапии, один пациент – во 2-й линии. У всех пациентов была выявлена лимфаденопатия и только у 2 пациентов – спленомегалия.

Среди молекулярно-генетических факторов прогноза у 6 пациентов выявлен немутированный статус генов IGHV, у 1 пациента – мутированный статус; del17p13 – у 2 пациентов, мутация гена TP53 – у 1 пациента, комплексные нарушения кариотипа (>3 аберраций) у 3 пациентов. Повышение концентрации $\beta 2$ -микроглобулина более 3,5 мг/мл было выявлено у 5 пациентов, иммунодефицит (снижение нормальных иммуноглобулинов) у 4 пациентов. Первичные данные пациентов приведены в *табл. 1*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов на сроке лечения акалабрутинибом +12 мес. и +24 мес. соответственно достигнута и сохраняется частичная ремиссия заболевания, общий ответ 100% (*табл. 2*). Клинический ответ оценивался по соматическому статусу, анализу крови, данным компьютерной томографии. На фоне лечения отмечен регресс В-симптомов, лимфоцитарного лейкоцитоза, спленомегалии. Частичная ремиссия обусловлена выявлением в крови моноклональных В-лимфоцитов (клеток ХЛЛ) при проточной цитофлюориметрии, несмотря на нормальные показатели крови. В начале терапии у 100% пациентов наблюдалось обратимое повышение количества лейкоцитов и лимфоцитов, что является фармакодинамическим эффектом для всех ингибиторов тирозинкиназы Брутона [22]. Медиана времени до разрешения лимфоцитоза после начала терапии составила 14 нед.

Из наиболее частых нежелательных явлений при приеме акалабрутиниба были отмечены появления головной боли в первый месяц приема препарата, спонтанных подкожных гематом. Гематологической токсичности, инфекционных осложнений, кардиологических осложнений не отмечено. При медиане наблюдения 34 мес. ни у одного пациента не выявлено прогрессии заболевания (*табл. 2*).

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов

● **Table 1.** Characteristics of patients

N	Пол	Возраст (лет)	Линия терапии	Мутационный статус генов IGHV	del 17p13	Мутация TP53	Комплексные нарушения кариотипа	ЛАП	Спленомегалия	$\beta 2$ -микроглобулин >3,5 нг/мл	Снижение концентрации Ig
1	м	70	2	мут	-	-	-	+	+	+	+
2	ж	55	1	немут	+	-	+	+	-	-	+
3	ж	50	1	немут	+	+	+	+	-	+	-
4	ж	64	1	немут	-	-	+	+	-	+	-
5	ж	62	1	немут	-	-	-	+	-	+	+
6	ж	61	1	немут	-	-	-	+	-	-	-
7	м	71	1	немут	-	-	-	+	+	+	+

Примечание. ЛАП – лимфаденопатия; Ig – иммуноглобулины.

- **Таблица 2.** Эффективность акалабрутиниба (n = 7)
- **Table 2.** Efficacy of acalabrutinib (n = 7)

Ответ	Значение
Медиана продолжительности приема акалабрутиниба, мес.	34 (29–36)
Общий ответ, %	100
Прогрессирование заболевания	Нет

В период лечения акалабрутинибом коронавирусную инфекцию (COVID-19) перенесли все пациенты, у части пациентов инфицирование было повторное. Двое пациентов перенесли инфекцию в среднетяжелой форме, потребовалось стационарное лечение с введением глюкокортикостероидов, биологической терапии. У 1 пациента, который заболел в самом начале пандемии, терапия акалабрутинибом была прекращена, когда еще не были известны подходы к терапии при COVID-19 у пациентов на таргетной терапии. После непродолжительной отмены препарата было отмечено увеличение размеров периферических лимфатических узлов, при возобновлении терапии увеличение лимфоузлов регрессировало. В дальнейшем, после появления рекомендаций по лечению онкогематологических пациентов во время пандемии, терапия акалабрутинибом не прерывалась ни у одного пациента с COVID-19 инфекцией.

ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне терапии акалабрутинибом у всех пациентов, большинство из которых имели неблагоприятные факторы риска, была достигнута клинико-гематологическая ремиссия заболевания. Несмотря на это, ни у одного пациента не была достигнута МРБ-негативная полная ремиссия заболевания, что еще раз подчеркивает целесообразность непрерывности терапии ингибиторами ВТК. Это влечет за собой необходимость оценивать переносимость и долгосрочную безопасность терапии, особенно у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями. Кумулятивный риск развития фибрилляции предсердий (13,8%) стал важной проблемой у пациентов, получа-

ших ибрутиниб, и наиболее частой причиной, приведшей к прекращению терапии у 25% пациентов [23, 24]. У наших пациентов, которые получают акалабрутиниб, не было зафиксировано эпизодов развития фибрилляции предсердий, что согласуется с данными клинических исследований (снижение кумулятивного риска фибрилляции предсердий на 48% при терапии акалабрутинибом) [18]. Артериальная гипертензия при применении ибрутиниба была связана с высоким риском смерти, частота случаев артериальной гипертензии также была меньше при применении акалабрутиниба по сравнению с ибрутинибом (9,4 против 23,2%) [25, 26]. Нами не было зафиксировано появления или усугубления степени артериальной гипертензии у наших пациентов.

Акалабрутиниб является селективным ингибитором ВТК, обладает ограниченной активностью в отношении нецелевых киназ, обеспечивает высокую частоту устойчивого ответа у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ и характеризуется хорошей переносимостью, меньшей токсичностью по сравнению с ибрутинибом.

Таким образом, благодаря доказанной низкой частоте нежелательных явлений, акалабрутиниб является более безопасным видом терапии, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный опыт применения акалабрутиниба продемонстрировал высокую эффективность, хорошую переносимость, минимальную токсичность при достижении частичной ремиссии заболевания. Поскольку у большинства пациентов выявлены неблагоприятные факторы высокого риска, это вызывает настороженность в отношении возможных рецидивов. Ожидается, что будущие клинические исследования откроют перспективы оптимальных видов терапии, в том числе за счет комбинированной таргетной терапии с разным механизмом действия. 

Поступила / Received 17.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.11.2022

Принята в печать / Accepted 18.11.2022

Список литературы / References

- Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(1):43–66. <https://doi.org/10.3322/canjclin.57.1.43>.
- Rozman C., Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1995;333(16):1052–1057. <https://doi.org/10.1056/NEJM199510193331606>.
- Chiorazzi N., Rai K.R., Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2005;352(8):804–815. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041720>.
- International CLL-IP1 working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IP1): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):779–790. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30029-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30029-8).
- Mayr C., Speicher M.R., Kofler D.M., Buhmann R., Strehl J., Busch R. et al. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2006;107(2):742–751. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-2093>.
- Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., Fink A.M., Busch R., Mayer J. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1164–1174. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61381-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61381-5).
- Fischer K., Bahlo J., Fink A.M., Goede V., Herling C.D., Cramer P. et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016;127(2):208–215. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-651125>.
- Eichhorst B., Fink A.M., Bahlo J., Busch R., Kovacs G., Maurer C. et al. First-line rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928–942. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30051-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30051-1).
- Kil L.P., de Bruijn M.J., van Hulst J.A., Langerak A.W., Yuvaraj S., Hendriks R.W. Bruton's tyrosine kinase mediated signaling enhances leukemogenesis in a mouse model for chronic lymphocytic leukemia. *Am J Blood Res.* 2013;3(1):71–83. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23359016/>.
- Burger J.A. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383(5):460–473. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1908213>.
- Burger J.A., Barr P.M., Robak T., Owen C., Ghia P., Tedeschi A. et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020;34(3):787–798. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0602-x>.
- Shanafelt T.D., Wang X.V., Kay N.E., Hanson C.A., O'Brien S., Barrientos J. et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432–443. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817073>.
- Byrd J.C., Hillmen P., O'Brien S., Barrientos J.C., Reddy N.M., Coutre S. et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood.* 2019;133(19):2031–2042. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-870238>.

14. Ahn I.E., Farooqui M.Z.H., Tian X., Valdez J., Sun C., Soto S. et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. *Blood*. 2018;131(21):2357–2366. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-820910>.
15. Woyach J.A., Ruppert A.S., Heerema N.A., Zhao W., Booth A.M., Ding W. et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517–2528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812836>.
16. McMullen J.R., Boey E.J., Ooi J.Y., Seymour J.F., Keating M.J., Tam C.S. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood*. 2014;124(25):3829–3830. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-604272>.
17. Barf T., Covey T., Izumi R., van de Kar B., Gulrajani M., van Lith B. et al. Acalabrutinib (ACP-196): A Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor with a Differentiated Selectivity and In Vivo Potency Profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;363(2):240–252. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.242909>.
18. Byrd J.C., Hillmen P., Ghia P., Kater A.P., Chanan-Khan A., Furman R.R. et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3441–3452. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01210>.
19. Rogers K.A., Thompson P.A., Allan J.N., Coleman M., Sharman J.P., Cheson B.D. et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2021;106(9):2364–2373. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.272500>.
20. Byrd J.C., Woyach J.A., Furman R.R., Martin P., O'Brien S., Brown J.R. et al. Acalabrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137(24):3327–3338. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009617>.
21. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Döhner H. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446–5456. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-093906>.
22. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E., Burger J.A., Blum K.A., Coleman M. et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125(16):2497–2506. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-606038>.
23. Brown J.R., Moslehi J., O'Brien S., Ghia P., Hillmen P., Cymbalista F. et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*. 2017;102(10):1796–1805. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.171041>.
24. Shanafelt T.D., Parikh S.A., Noseworthy P.A., Goede V., Chaffee K.G., Bahlo J. et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma*. 2017;58(7):1630–1639. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1257795>.
25. Caldeira D., Alves D., Costa J., Ferreira J.J., Pinto F.J. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211228. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211228>.
26. 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):1919–1928. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000840>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Пискунова И.С.

Концепция и дизайн исследования – Пискунова И.С.

Написание текста – Пискунова И.С.

Сбор и обработка материала – Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Пластинина Л.В.

Обзор литературы – Пискунова И.С.

Анализ материала – Пискунова И.С.

Редактирование – Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Пластинина Л.В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Пластинина Л.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Inga S. Piskunova

Study concept and design – Inga S. Piskunova

Text development – Inga S. Piskunova

Collection and processing of material – Tatiana N. Moiseeva, Liubov S. Al-Radi, Lyubov V. Plastinina

Literature review – Inga S. Piskunova

Material analysis – Inga S. Piskunova

Editing – Tatiana N. Moiseeva, Liubov S. Al-Radi, Lyubov V. Plastinina

Approval of the final version of the article – Tatiana N. Moiseeva, Liubov S. Al-Radi, Lyubov V. Plastinina

Информация об авторах:

Пискунова Инга Самвеловна, к.м.н., врач-гематолог клинко-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; piskunova.i@blood.ru

Моисеева Татьяна Николаевна, к.м.н., врач-гематолог, заведующая клинко-диагностическим отделением гематологии и химиотерапии с дневным стационаром, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; moiseeva.t@blood.ru

Аль-Ради Любовь Саттаровна, к.м.н., врач-гематолог клинко-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; alradi.l@blood.ru

Пластинина Любовь Васильевна, к.м.н., врач-гематолог клинко-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; dr.plastinina@yandex.ru

Information about the authors:

Inga S. Piskunova, Cand. Sci. (Med.), hematologist, Clinical Diagnostic Hematology and Chemotherapy Department with Day Hospital, National Medical Research Center for Hematology; 4, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; piskunova.i@blood.ru

Tatiana N. Moiseeva, Cand. Sci. (Med.), hematologist, Clinical Diagnostic Hematology and Chemotherapy Department with Day Hospital, National Medical Research Center for Hematology; 4, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; moiseeva.t@blood.ru

Liubov S. Al-Radi, Cand. Sci. (Med.), hematologist, Clinical Diagnostic Hematology and Chemotherapy Department with Day Hospital, National Medical Research Center for Hematology; 4, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; alradi.l@blood.ru

Lyubov V. Plastinina, Cand. Sci. (Med.), hematologist, Clinical Diagnostic Hematology and Chemotherapy Department with Day Hospital, National Medical Research Center for Hematology; 4, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; dr.plastinina@yandex.ru