

**КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАСОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ  
ДАННЫЕ**

Шналиева Н.А., Салогуб Г.Н.

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им.В.А.Алмазова» МЗ РФ,  
197341, Россия, г.Санкт-Петербург, ул.Аккуратова, д.2, +7 812 702 37 49, email:*

*shnalieva@yandex.ru*

**Резюме.** В течение последних 15 лет достигнуты значительные успехи в терапии множественной миеломы (ММ), которые обусловлены внедрением в клиническую практику новых препаратов, в частности, ингибиторов протеасом (ИП). В настоящее время используются 3 представителя данной группы препаратов: бортезомиб (ИП 1-го поколения), карфилзомиб и иксазомиб (ИП следующего поколения). В литературе существуют различные данные в отношении профиля токсичности данной группы препаратов, и в частности, кардиотоксичности ИП – описаны проявления сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ММ, получающих терапию ИП, а также предложена стратегия оценки факторов риска, мониторинга, предотвращения, а также лечения этой группы осложнений.

Настоящее ретроспективное исследование оценивало частоту и формы сердечно-сосудистых событий при применении ИП в составе комбинированной терапии у пациентов с ММ. Были получены результаты, указывающие на невысокую частоту впервые возникших кардиальных событий у пациентов, получающих терапию ИП, и обратимость данных осложнений при назначении соответствующей кардиопротективной, антиаритмической и антикоагулянтной терапии.

**Ключевые слова:** множественная миелома, ингибиторы протеасом, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, кардиотоксичность

**CARDIOTOXICITY OF PROTEASOME INHIBITORS IN MULTIPLE MYELOMA  
TREATMENT: LITERATURE REVIEW AND OWN DATA**

N. Shnalieva, G. Salogub

*FSUE "V.A. Almazov National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the  
Russian Federation*

**Summary.** Over the past 15 years, significant progress has been made in the treatment of multiple myeloma (MM), which is due to the introduction of new drugs into clinical practice, in particular, proteasome inhibitors (PI). Currently, 3 representatives of this group of drugs are used: bortezomib

(1st generation PI), carfilzomib and ixazomib (next generation PI). There are various data in the literature regarding the toxicity profile of this group of drugs, and in particular, the cardiotoxicity of PI - the manifestations of cardiovascular complications in patients with MM receiving PI therapy are described, and a strategy for assessing risk factors, monitoring, prevention, as well as the treatment of this group of complications.

This retrospective study evaluated the incidence and pattern of CV events with PI in combination therapy in patients with MM. Results were obtained indicating a low incidence of new cardiac events in patients receiving PI therapy, and the reversibility of these complications when appropriate cardioprotective, antiarrhythmic and anticoagulant therapy is prescribed.

**Key words:** multiple myeloma, proteasome inhibitors, bortezomib, carfilzomib, ixazomib, cardiotoxicity

**Введение. Обзор литературы**

Множественная миелома (ММ) относится к В-клеточным лимфополиферативным заболеваниям, морфологической основой которого являются плазматические клетки, способные в подавляющем большинстве случаев продуцировать иммуноглобулины и/или легкие цепи иммуноглобулинов. Основные клинические проявления заболевания определяются инфильтративным поражением костного мозга с развитием цитопенических синдромов, секрецией плазмócитами ряда биологически активных молекул, вызывающих активацию остеобластов и развитие остеодеструктивного синдрома и синтезом моноклональных белков, определяющих поражение почек.

До настоящего времени время заболевания считается неизлечимым, однако за последние 15 лет результаты терапии значительно улучшились. Так, медиана общей выживаемости увеличилась с 2,5 лет у пациентов, диагностированных до 2001 года, до 6,1 года у пациентов с диагнозом, установленным в 2006-2010 годах [1, 2]. Показатели выживаемости выглядят более поразительными, если рассматривать пациентов, которые являются кандидатами на аутологичную трансплантацию стволовых клеток (АТСК), достигая 3х-летней общей выживаемости (ОВ) на уровне 88% [3].

Эти успехи являются результатом внедрения в широкую клиническую практику новых агентов специфической терапии впервые выявленной (ВВММ) и рецидивов/резистентных форм ММ (РРММ), прежде всего, из класса ингибиторов протеасом (ИП). В клинической практике используются 3 представителя данной группы препаратов: ИП 1-го поколения - бортезомиб, ИП следующего поколения – карфилзомиб и иксазомиб. Последние два применяются главным образом для лечения РРММ, в то время как бортезомиб является стандартным компонентом режимов 1-й линии [4]. Качество и продолжительность жизни пациентов с ММ теперь может определяться не только эффективной противоопухолевой стратегией, но и разнообразными побочными эффектами терапии, в частности, кардиотоксичностью, что особенно актуально с учетом медианы возраста основной массы пациентов около 65 лет.

В среднем, частота развития сердечно-сосудистых нежелательных явлений (ССНЯ) на терапии ИП по данным различных авторов составляет 0,4-7,6% для бортезомиба и 7-25% для карфилзомиба [5]. Причины сердечно-сосудистой токсичности ингибиторов протеасом в настоящее время до конца не определены. Наиболее вероятным механизмом является прямая кардиотоксичность: ингибирование протеасомы 26S (бортезомиб) и 20S (карфилзомиб) – в первом случае – обратимое, а во втором – необратимое – приводит к запуску апоптоза как злокачественных плазматических клеток, так и кардиомиоцитов, обладающих высокой протеасомной активностью [14], (рис. 1). В качестве других

потенциальных механизмов рассматриваются эндотелиальная дисфункция с последующим уменьшением синтеза естественного вазодилатора – оксида азота (NO) [20]; воздействие через каспазный сигнальный путь (активация капазы-3, каспазы-7) [14]; ингибирование ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), увеличивающего секрецию стромальными клетками важных ростовых и антиапоптотических цитокинов [16, 17, 18].

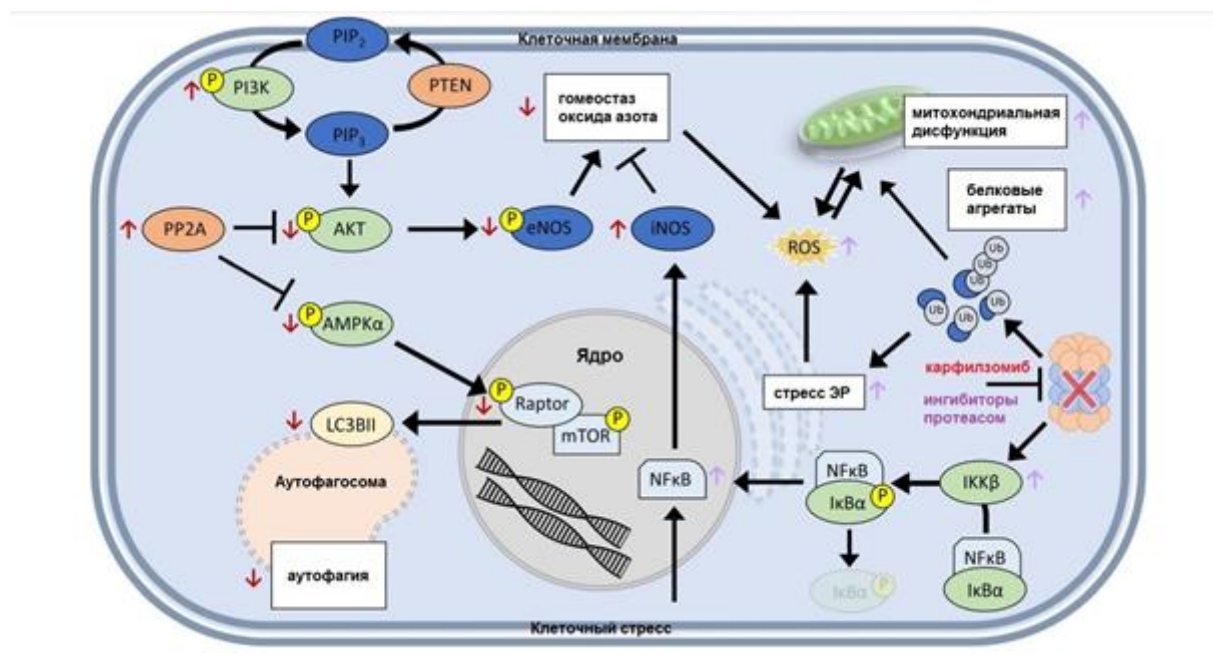


Рис. 1. Кардиотоксичность, связанная с ингибиторами протеасом

(Current Oncology Reports (2020) 22:66 <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00931-w>).

Убиквитин-протеасомная система (UPS) играет центральную роль в контроле качества нелизосомального белка, что позволяет клеткам эукариот поддерживать нормальный клеточный гомеостаз и адаптироваться к физиологическим изменениям. Она отвечает за расщепление приблизительно 80% внутриклеточных белков, включая белки с ошибками свертывания и мутантные белки, а также белки, участвующие в регуляции развития, дифференцировки, клеточной пролиферации, передаче сигнала, апоптозе и презентации антигена. Белки, предназначенные для протеолиза, помечаются цепью полиубиквитина и распознаются протеасомным комплексом (26S протеасомой), который участвует в большей части регулируемого внутриклеточного протеолиза, включая как короткоживущие, так и долгоживущие белки. Исследования на животных моделях показывают, что ингибирование протеасом бортезомибом и MLN-273 (показано сиреневым цветом) может вызывать ИККβ-зависимое повышенное фосфорилирование и подавление

IkB $\alpha$ , которое активирует NF- $\kappa$ B, со многими последующими эффектами. Ингибирование протеасомно-зависимого оборота белка саркомеров может привести к аномальному накоплению убиквитинизированных белков, которые связываются друг с другом с образованием последовательно белковых агрегатов более высокого порядка, токсичных для клеточных функций, способствуя усилению митохондриальной дисфункции и стрессу саркоплазматического/эндоплазматического ретикулума. Стресс эндоплазматического ретикулума активирует каскад антипролиферативных сигналов, нарушая регуляцию клеточного цикла, запуская апоптоз и последующую гибель клетки. Последние данные о применении карфилзомиба (показано красным цветом) предполагают, что его кардиотоксичность может быть результатом нецелевого воздействия препарата, что приводит к активации PP2A и инактивации нижестоящей передачи сигналов аутофагии. Лечение ингибиторами протеасомы, включая карфилзомиб, может приводить к экспрессии несвязанного eNOS с увеличением продукции активных форм кислорода, которые еще больше усугубляют кардиотоксичность.

**Ключ:** AMPK $\alpha$  - AMP-activated protein kinase (АМФ-активируемая протеинкиназа)

IKK $\beta$  - inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta – ингибитор  $\beta$  субъединицы киназы ядерного фактора  $\kappa$ B

IkB $\alpha$  - nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B cells inhibitor alpha - (ядерный фактор усилителя гена легкого полипептида  $\kappa$ B в ингибиторе В-клеток альфа)

LC3BII - легкая цепь 3B II

NF $\kappa$ B - Nuclear factor  $\kappa$ B (ядерный фактор  $\kappa$ B)

PIP2 - фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат

PI3K - Phosphatidylinositol-3-kinase (фосфатидилинозитол-3-киназа)

PP2A - протеинфосфатаза 2A

PTEN - phosphatase and tensin homolog (гомолог фосфатазы и тензина)

ROS - Reactive oxygen species (активные формы кислорода)

Ub - убиквитин

eNOS - endothelial nitric oxide synthase (эндотелиальная синтаза оксида азота)

iNOS - Inducible nitrous oxide synthase (индуцибельная синтаза оксида азота)

mTOR - mammalian target of rapamycin (мишень рапамицина у млекопитающих)

Имеются данные о предупреждении кардиотоксического действия карфилзомиба при совместном применении с ингибитором топоизомеразы-II декстразоксаном посредством ингибирования экспрессии гипертрофических генов и оксидативного стресса

(увеличением уровня малондиальдегида и снижением уровня глутатиона в кардиомиоцитах) у крыс [6].

Использование ИП для лечения ММ в комбинации с ГКС, иммуномодуляторами (ИМ) и/или алкилирующими препаратами, реже – антрациклинами или новыми таргетными молекулами (даратумумаб, элотузумаб) [7] может увеличивать характер, частоту и тяжесть ССНЯ. Анализ базы данных MarketScan 1723 пациентов с ММ, получивших ГКС и 3 и более противомиеломных препарата (бортезомиб, ИМ и алкилирующие агенты или антрациклины), позволили Kristin D. с соавт. выявить более высокий риск развития ССНЯ у пациентов с ММ, а также повышение этого риска под влиянием лекарственных препаратов по сравнению с пациентами без ММ [8].

**БОРТЕЗОМИБ.** Существующие литературные данные о кардиотоксичности бортезомиба малочисленны и временами противоречивы: одними авторами не было установлено достоверной связи ССНЯ с терапией данным ИП [17,24], по данным других частота кардиологических осложнений достигала 11,6% и наиболее часто включала бессимптомную систолическую дисфункцию ЛЖ и наджелудочковые тахикардии [18]. У больных ММ с сопутствующей кардиологической патологией, получивших терапию на основе бортезомиба (бортезомиб-циклофосфамид-дексаметазон - VCD, бортезомиб-дексаметазон - VD, бортезомиб-мелфалан-преднизолон - VMP), при ретроспективном анализе впервые возникшие проявления ИБС (стенокардия, нарушения ритма) или увеличение степени тяжести ранее существовавших состояний отмечались в 4,2% случаев (3 и более степени - у 2,5%) [25]. Существуют также описания отдельных клинических случаев ССНЯ на терапии бортезомибом, представленных в основном нарушениями проводимости, острой и хронической сердечной недостаточностью (СН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [20,21, 22, 23, 24].

Таким образом, бортезомиб отнесен к лекарственным препаратам, способным вызывать наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма сердца, дисфункцию левого желудочка (в 2,5% случаев) и СН [33], особенно в сочетании с ИМ.

**КАРФИЛЗОМИБ.** Наибольшее количество работ, посвященных кардиотоксичности ИП, касаются карфилзомиба, необратимого ингибитора субъединицы протеасомы 20S, все активнее используемого в терапии РРММ (в последнее время рекомендуемый также для лечения ВВММ) [11-15].

На ССНЯ на фоне терапии карфилзомибом было обращено внимание в двух исследованиях III фазы у пациентов с РРММ: ENDEAVOR [10] - при использовании режима Kd (Карфилзомиб – Дексаметазон) и ASPIRE [9] - при использовании комбинированной терапии KRd (Карфилзомиб – Леналидомид – Дексаметазон) (табл. 1).

Таблица 1. Частота ССНЯ при использовании карфилзомиба в комбинированной терапии в исследованиях у пациентов с РРММ и ВВММ.

| Клинические исследования                                        | ССНЯ 3 и более степени, % больных |        |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------|-----|-----|
|                                                                 | Сердечная недостаточность         | Одышка | ИБС | АГ  |
| Kd (ENDEAVOR, III фаза РРММ)                                    | 4,8                               | 5,6    | 3,0 | 9,0 |
| KRd (ASPIRE, III фаза РРММ)                                     | 3,8                               | 2,8    | 3,3 | 4,3 |
| KCD (1 раз в неделю 70 мг/м <sup>2</sup> , III фаза ARROW ВВММ) | 5                                 | 5      | -   | 6   |
| KMP (CLARION, III фаза ВВММ)                                    | 8,2                               | 3,4    | -   | 9,1 |
| Метаанализ                                                      | 2,5                               | 3,2    | 0,8 | 4,3 |

По данным исследования ASPIRE большинство ССНЯ 3 ст. и более, в том числе ИБС и СН, отмечались в период проведения первых 6 циклов терапии KRd (1,3% и 2% соответственно) и частота их снижалась до 0,7-0,9% при проведении последующих курсов. В связи с этими некоторые ССНЯ, возникшие на фоне терапии, могут быть интерпретированы в рамках индуцированного терапией синдрома лизиса опухоли (СЛО) и/или более тяжелыми клиническими проявлениями заболевания (анемия, ОПП и пр.).

По результатам метаанализа 29 клинических исследований I-III фаз с использованием карфилзомиба (4164 пациентов), кумулятивная частота сердечно-сосудистых событий составила 8,68% и 4,92% для общей токсичности и токсичности 3 степени и более, соответственно. Добавление иммуномодулирующих агентов (ИМ), по-видимому, увеличивает риск кардиотоксичности (6,45% и 4,34% с ИМ и без них, соответственно). Не было выявлено различий в частоте ССНЯ среди пациентов с ВВММ и РРММ, получавших данный препарат [9,10] и высокой и стандартной дозой карфилзомиба [12, 13, 14, 31, 33]. Результаты дополнительного анализа данных исследования ENDEAVOR (исследование ECHO) убедительно не продемонстрировали отрицательного влияния терапии карфилзомибом на функцию желудочков сердца и уровень расчетного систолического давления в легочной артерии [34]. Однако, в других исследованиях показана высокая частота (у 22% было зарегистрировано снижение ФВЛЖ в среднем до 35%) бессимптомного обратимого снижения ФВЛЖ на фоне лечения пациентов с РРММ терапией карфилзомиб-циклофосфан-преднизолон (КСР) [35].

Оценка дополнительных факторов риска реализации кардиотоксичности у пациентов с РРММ, получающих терапию с включением карфилзомиба и бортезомиба в проспективном исследовании PROTECT выявила связь между повышенными уровнями BNP и NT-proBNP до начала терапии и частотой развития кардиотоксичности, в то время как показатели тропонина I и T, отклонения на ЭКГ и ЭхоКГ не имели прогностической значимости; среднее время до развития ССНЯ составило 31 день [36]. Важными факторами, определяющими более высокую частоту ССНЯ и их характер, является наличие у пациентов патологии коронарных артерий, ХСН и АГ (артериальной гипертензии) [14], что позволяет прогнозировать развитие того или иного сердечно-сосудистого события до начала специфической терапии. Польза от лечения ММ карфилзомибом по снижению прогрессии и смерти в большинстве случаев превышает риск развития СН и АГ. Соблюдение правил введения препарата и контроль над сердечно-сосудистыми факторами риска рекомендованы пожилым пациентам, а также пациентам с имеющимися факторами риска [32].

**ИКСАЗОМИБ.** В доступной литературе имеется лишь одно описание клинического случая кардиотоксичности перорального обратимого ИП иксазомиба у 82-летнего пациента с миеломой Бенс-Джонса и развитием эндомиокардиального фиброза по результатам биопсии миокарда правого желудочка после 4 циклов терапии иксазомиб-дексаметазон [16]. Однако, однозначно трактовать приведенные в данном сообщении клинико-инструментальные изменения в рамках кардиотоксичности иксазомиба затруднительно, учитывая отсутствие исходных гистологических и МРТ-данных, короткие сроки развития поражения сердца у пациента с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом.

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о возможном развитии ССНЯ у больных ММ, получающих лечение на основе ИП. В соответствии с меморандумом ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, частота развития дисфункции ЛЖ для бортезомиба составляет 2 - 5%, а карфилзомиба 11- 25% [26]. К настоящему времени отсутствуют данные клинических исследований, позволяющих в сбалансированных по кардиологическим заболеваниям и сердечно-сосудистому риску группах определить частоту и факторы риска развития ССНЯ на фоне терапии ИП. Сложность оценки кардиотоксичности при применении этой группы препаратов обусловлена значительной гетерогенностью пациентов как по основному заболеванию, так и по сопутствующей патологии, частым наличием у больных сердечно-сосудистых факторов риска, а также применением ИП в комбинации с другими потенциально кардиотоксичными лекарственными препаратами. Разработанные к настоящему времени рекомендации по скринингу и выявлению кардиотоксических

осложнений включают лабораторные (маркеры некроза миокарда, маркеры желудочковой дисфункции) и визуализирующие методы исследования (стандартная электрокардиография (ЭКГ) в 12-ти отведениях, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), радиоизотопная ангиография, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ) (табл. 2).

Таблица 2. Методы оценки кардиотоксичности в соответствии с рекомендациями РКО и ESC [27].

| Методика                                                                   | Доступные диагностические критерии                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ЭхоКГ                                                                      | ФВЛЖ: первый эпизод снижения <50% или снижение >10% от нижней границы нормы предполагает кардиотоксичность                                      |
| Томовентрикулография (MUGA)                                                | Снижение >10% ФВЛЖ, если она исходно была ниже 50%, указывает на кардиотоксичность                                                              |
| МРТ                                                                        | Применима при неинформативности других методик или для подтверждения дисфункции ЛЖ, если ФВ на нижней границе нормы                             |
| Кардиомаркеры: тропонин I, высокочувствительный тропонин I, BNP, NT-proBNP | Диагностическое значение рутинного измерения сердечных маркеров у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска нуждается в дальнейшем изучении |

Несмотря на то, что оценка уровня кардиомаркеров в динамике может рассматриваться в процессе использования потенциально кардиотоксичных препаратов, в доступных публикациях не определены сроки обследования после ХТ, значения для конкретных тестов, а также тактика при выявлении аномальных результатов. Не существует препарат-адаптированной терапии у пациентов с изменениями сердечных биомаркеров, особенно при применении высокочувствительных тестов. Кроме того, существует необходимость исключения более частых причин повышения лабораторных маркеров, таких как ишемическое повреждение миокарда, декомпенсация ХСН, первичный амилоидоз с поражением сердца, поражение почек.

Суммируя описанные выше данные, предложена стратегия оценки факторов риска, мониторинга, по возможности – предотвращения, а также лечения лекарственно-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности.

Целью нашего ретроспективного исследования являлась оценка частоты и формы сердечно-сосудистых событий при применении ИП в составе комбинированной терапии у пациентов с ВВММ и РРММ.

### Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с ММ (35 - с ВВММ, 14 человек с РРММ) в возрасте 33 - 72 лет (средний возраст - 56,8 лет), проходивших лечение с сентября 2015 г. по сентябрь 2018 г., женщины составили 69%. Диагноз ММ устанавливался согласно критериям Рабочей группы по изучению ММ (IMWG) 2014 г. [27]. Из 149 больных были выбраны 49 пациентов без доказанной сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы (ИБС, ХСН II-IV функционального класса (NYHA)), а также больные без сердечного амилоидоза (критерии MSAG, 2015 [28]).

В соответствии с иммунологической классификацией распределение больных выглядело следующим образом: IgG/κ – 20 пациентов (40,8%), IgG/λ – 16 пациентов (32,7%), IgA/λ – 10 пациентов (20,4%), миелома Бенс-Джонса λ – 3 пациента (6,1%). По результатам первичного обследования 10 больных в соответствии с международной системой стадирования (ISS) были отнесены к I стадии заболевания (20,4%), 3 - ко II стадии (6,1%) и 36 - к III стадии (73,5%).

Всем пациентам перед началом лечения проводилось обследование с целью исключения поражения миокарда, в том числе первичных кардиомиопатий [30] и нарушений сердечного ритма/проводимости. В программу обследования входили: ЭКГ в 12 отведениях (ЭКГ – MAC 1200 ST, GE), трансторакальная ЭхоКГ (ЭхоКГ – VIVID 7, GE); ХМ ЭКГ («КТ – Result 3», ЗАО «Инкарт»). Оценка достигнутого ответа терапии при ММ проводилась согласно критериям IMWG, 2014.

35 пациентов с ВВММ и 14 с РРММ получили бортезомиб-содержащие режимы химиотерапии (VCD - 25/71,4%, VD - 8/22,9%, PAD - 2/5,7%) (среднее количество курсов – 4 и 4,5 соответственно). Все пациенты после индукционных курсов ХТ достигли субоптимального и оптимального ответа: ЧО – 7 пациентов (20,0%), очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) – 22 пациента (62,9%), полного ответа (ПО) – 6 пациентов (17,1%). 25 пациентам (71,4%) была проведена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АТСК) (режим кондиционирования «Мелфалан 200 мг/м<sup>2</sup>»).

Семи пациентам с РРММ (2-3 предшествующие линии терапии) была проведена химиотерапия на основе иксазомиба: IxRd (иксазомиб 4 мг перорально ДД1, 8, 15, леналидомид 25 мг ДД1-21, дексаметазон 40 мг ДД1, 8, 15, 22). После проведения 4 курсов терапии ЧО был достигнут у 3-х (42,9%), ОХЧО у 3-х (42,9%) и ПО у 1-го (14,3%) больного.

Повторная АТСК проведена 1-й пациентке (14,3%). К указанному времени наблюдения среднее количество курсов IxRd составило 8,5 (4-17).

Семи больным с РРММ были проведены карфилзомиб-содержащие курсы химиотерапии (предшествующие линии терапии: от 2 до 5): 6-ти пациентам (85,7%) - KRd (карфилзомиб 20 мг/м<sup>2</sup> в 1-м цикле и 27 мг/м<sup>2</sup> в последующих циклах ДД 1,2,8,9,15,16, леналидомид 25 мг ДД1-21, дексаметазон - 40 мг ДД1, 8, 15, 22), 1 пациенту (14,28%) был проведен 1 курс Kd и 5 курсов KRd после нормализации почечной функции (карфилзомиб 20 мг/м<sup>2</sup> в 1-м цикле и 27 мг/м<sup>2</sup> в последующих циклах ДД1, 2, 8, 9, 15, 16, дексаметазон - 40 мг ДД1, 8, 15, 22). Всем пациентам проведено 6 курсов указанной терапии с эффектом достижения стабилизации заболевания (СЗ) у 1-го больного (14,3%), ЧО у 4-х (57,1%), ОХЧО у 1-го (14,3%) больного; у 1-го пациента (14,3%) – прогрессирование заболевания (ПЗ). Повторная АТСК была проведена 1 пациентке (14,3%). Время наблюдения после окончания химиотерапии составило от 6 до 37 месяцев.

## Результаты

В группе пациентов, получавших терапию на основе бортезомиба, у 10 (28,6%) больных была выявлена АГ 1-2 степени, среднее систолическое артериальное давление (АД) составило 156±5 мм рт.ст. Согласно результатам проведенного инструментального обследования структурных изменений в миокарде и признаков первичной кардиомиопатии, нарушений сердечного ритма и проводимости зарегистрировано не было.

По данным ЭхоКГ, в целом по группе, ФВЛЖ до начала ХТ составила 61,2±2,4%, после окончания ХТ – 56,0±1,8%, в том числе у 2-х пациентов (5,7%) - 41,5±0,5%, что было расценено как бессимптомная дисфункция ЛЖ. У 1 пациента (2,9%) впервые возник пароксизм фибрилляции предсердий (ФП) с тахисистолией желудочков (ЧСЖ 154 уд/мин) и снижением артериального давления, синусовый ритм восстановлен медикаментозной кардиоверсией амиодароном. У 2 пациентов (5,7%) в связи с повышением АД на фоне специфического лечения потребовалась коррекция антигипертензивной терапии.

Отмеченные кардиальные изменения были полностью обратимы: после окончания терапии бортезомибом на фоне терапии иАПФ и/или бета-адренолоблокаторами (БАБ) в течение 4-х месяцев при ЭхоКГ-контроле ФВЛЖ восстановилась до 59,5±1,6%. На фоне антиаритмической терапии амиодароном пароксизмы ФП у больного за 4-месячный период наблюдения не рецидивировали.

Трое (42,8%) больных, получавших терапию с включением иксазомиба, до начала противомиеломной терапии страдали АГ, компенсированной на фоне антигипертензивной терапии (иАПФ/сартаны, БАБ, блокаторы кальциевых-каналов). На фоне лечения иксазомибом декомпенсации АГ, клинических проявлений СН, а также структурных

изменений миокарда, нарушений сердечного ритма и проводимости зарегистрировано не было. По данным ЭхоКГ ФВЛЖ до начала ХТ составила  $66,1 \pm 1,9\%$ , после окончания ХТ –  $65,9 \pm 1,9\%$ . Таким образом, в группе пациентов с РРММ, получивших терапию на основе иксазомиба, ССНЯ зарегистрировано не было.

Трое (42,8%) больных в группе, получавших карфилзомиб, до начала лечения находились на антигипертензивной терапии (иАПФ/сартаны, БАБ). Декомпенсации течения АГ зарегистрировано не было. Один пациент (14,3%) получал терапию амиодароном по поводу пароксизмальной формы ФП. По данным ЭхоКГ, в целом по группе, ФВЛЖ до начала химиотерапии составляла  $60,0 \pm 1,8\%$ , после окончания  $58,2 \pm 1,7\%$ .

У 1 пациента (14,3%) на 15 сутки 1-го курса Kd на фоне частичного разрешения ОПП был зарегистрирован эпизод острой дыхательной недостаточности II ст., связанной с развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), сопровождавшейся пароксизмом ФП, как появление СЛО; при последующем проведении курсов химиотерапии KRd в полных дозах в режиме дневного стационара ССНЯ не регистрировались.

Таблица 3. Сердечно-сосудистые нежелательные явления у пациентов с множественной миеломой, получавших терапию на основе ингибиторов протеасом

| Режимы химиотерапии    | п  | АГ, % |                         | ФВЛЖ, %        |                | ФП, % |            |
|------------------------|----|-------|-------------------------|----------------|----------------|-------|------------|
|                        |    | До    | После                   | До             | После          | До    | После      |
| Содержащие бортезомиб  | 49 | 28,6  | Ухудшение течения у 5,7 | $61,2 \pm 2,4$ | $56,0 \pm 1,8$ | -     | 2,9        |
| Содержащие иксазомиб   | 7  | 42,8  | 42,8                    | $66,1 \pm 1,9$ | $65,9 \pm 1,9$ | -     | -          |
| Содержащие карфилзомиб | 7  | 42,8  | 42,8                    | $60,0 \pm 1,8$ | $58,2 \pm 1,7$ | 14,3  | 28,6 (СЛО) |

**Обсуждение результатов и заключение.**

В последние годы все больше накапливается данных от кардиотоксичности новых противоопухолевых агентов, в том числе используемых в лечении ММ. Широкое использования ингибиторов протеасомы позволяет оценить кардиотоксичные эффекты и этой группы препаратов. Полученные в ходе клинических исследований данные о большем числе ССНЯ однозначно трактовать затруднительно: в исследования по лечению РРММ включались пациенты сопоставимые по группам, но с разнородной ранее использованной терапией ММ и, что важнее, не сбалансированные по сердечно-сосудистым факторам риска и сопутствующей патологии. Таким образом, связь развившихся кардиальных событий с терапией ИП являлась условной.

С целью более достоверной оценки частоты и формы кардиальных осложнений из настоящего исследования были исключены пациенты со значимой сердечно-сосудистой патологией (в том числе с первичной кардиомиопатией).

В ходе исследования были получены результаты, схожие литературными данными: частота впервые возникших кардиальных событий у пациентов с ММ, получивших бортезомиб, карфилзомиб и иксазомиб-содержащие курсы ХТ, была невелика и сопоставима с таковой в общей популяции. Наиболее частым осложнением была бессимптомная дисфункция ЛЖ, как по данным разных авторов, так и в ходе настоящего исследования. Показано, что при своевременной диагностике и назначении кардиопротективной (БАБ, иАПФ / сартаны), антиаритмической и антикоагулянтной терапии указанные сердечно-сосудистые осложнения обратимы в подавляющем числе случаев.

Учитывая эффективность терапии с использованием ИП как в лечении впервые выявленной миеломы, так и резистентных форм заболевания и рецидивов и относительно низкую частоту ССНЯ, нет оснований для отказа в использовании препаратов данной группы при условии выполнения рекомендаций по выявлению, контролю, профилактике и лечению кардиотоксичности в соответствии с существующими рекомендациями [26, 32]. Безусловно, что для достоверной оценки кардиотоксичности, ассоциированной с ИП, требуется продолжение проспективного исследования.

**Список литературы:**

1. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 2008
2. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, Kapoor P, Dingli D, Hayman SR, Leung N, Lust J, McCurdy A, Russell SJ, Zeldenrust SR, Kyle RA, Rajkumar SV. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*, 2014
3. Michel Attal et al. Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial). *Blood*, 2015
4. M.A. Dimopoulos, P. Moreau, E. Terpos, M.V. Mateos, S. Zweegman, G. Cook, M. Delforge, R. Hájek, F. Schjesvold, M. Cavo, H. Goldschmidt, T. Facon, H. Einsele, M. Boccadoro, J. San-Miguel, P. Sonneveld, U. Mey. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, March, 2021
5. Michael G. Fradley et al. Recurrent cardiotoxicity potentiated by the interaction of proteasome inhibitor and immunomodulatory therapy for the treatment of multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 2017
6. Naif O. Al-Harbi. Carfilzomib-induced cardiotoxicity mitigated by dexrazoxane through inhibition of hypertrophic gene expression and oxidative stress in rats. *Toxicology mechanisms and methods*, 2016
7. Fradly MG et al. Recurrent cardiotoxicity potentiated by the interaction of proteasome inhibitor and immunomodulatory therapy for the treatment of multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 2018
8. Kristin D. Kistler, Jill Kalman et al. Incidence and Risk of Cardiac Events in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma Versus Matched Patients Without Multiple Myeloma: An Observational, Retrospective, Cohort Study, *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, Vol. 17, No. 2, 89-96, 2016
9. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al. Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142–52
10. Dimopoulos MA, Moreau P et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomized, phase 3, open-label, multicenter study. *Lancet Oncology* 2016; 17 (1); 27-38
11. Bringhen S, Milan A, D'Agostino M et al. Prevention, monitoring and treatment of cardiovascular adverse events in myeloma patients receiving carfilzomib A consensus paper

- by the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension. *J Intern Med.* 2019 Jul;286(1):63-74.
12. Shah C, Bishnoi R, Jain A, Bejjanki H, Xiong S, Wang Y et al. Cardiotoxicity associated with carfilzomib: systematic review and meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma*, Volume 59, 2018 - Issue 11, 2557-2569
13. Wang, J Cheng et al. Clinical Picture of Patients With Any CHF or IHD Adverse Event in the Integrated Safety Analysis of Phase II Studies of Carfilzomib in Patients With Relapsed and/or Refractory MM. *Oncology Journal, Hematologic Malignancies*, 2013
14. Siegel D., Martin T., Nooka A et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*, 2013;98(11):1753-61
15. Michael J. Management of carfilzomib-associated cardiac adverse events. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia*. 2016;16:241-5
16. Jouni H. et al. Ixazomib cardiotoxicity: a possible class effect of proteasome inhibitors. *American Journal of Hematology*, 2017; 92:220-221
17. Krishna M. et al. Cardiotoxicity associated with bortezomib: A single-center experience. *Journal of cancer research and therapeutics*, 2017
18. Orciuolo E. et al. Unexpected cardiotoxicity in haematological bortezomib treated patients. *British Journal of Haematology*, 2007, 138, 396-403
19. Chakraborty R., Mukkamala S.K.R., Calderon N. Bortezomib-induced reversible left ventricular systolic dysfunction: A case report and review of literature. *British journal of medical practitioners*. 2013, Vol. 6, №4.
20. Diwadkar S., Patel A.A., Fradley M.G. Bortezomib-induced complete heart block and myocardial scar: the potential role of cardiac biomarkers in monitoring cardiotoxicity. *Case reports in cardiology*, Vol. 16, article ID 3456287
21. Meseeha M.G., Kolade V.O., Attia M.N. Partially reversible bortezomib-induced cardiotoxicity: an unusual cause of acute cardiomyopathy. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, 2015 (5).
22. Voortman J, Giaccone G. Severe reversible cardiac failure after bortezomib treatment combined with chemotherapy in a non-small cell lung cancer patient: a case report. *BMC Cancer*. 2006; 6:129
23. Hacuhaneffloglu A., Tarkun P., Gonullu E. Acute severe cardiac failure in a myeloma patient due to proteasome inhibitor bortezomib. *International Journal of Hematology* 2008;88 (2); 219-222

24. Yi Xiao, Jin Yin, Jia Wei, Zhen Shang. Incidence and risk of cardiotoxicity associated with bortezomib in the treatment of cancer: A systematic review and meta-analysis. PLOS, Vol. 9, 2014
25. Юрова Е.В., Семочкин С.В. Множественная миелома, осложненная сопутствующей кардиологической патологией. Гематология и трансфузиология. 2017;62(3):140-146.
26. Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный по эгидой комитета по практике ESC 2016. Российский кардиологический журнал №3 (143), 2017.
27. V.S. Rajkumar et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncology 2014; 15; 538-548
28. Management of systemic AL amyloidosis. Clinical practice guidelines. Medical scientific advisory group (MSAG) to the myeloma foundation of Australia (MFA), 2015
29. Weijuan L., Garcia D. et al. Cardiovascular and thrombotic complications of novel multiple myeloma therapies: a review. JAMA Oncology, 2016
30. Barry J. Maron et al. AHA Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. Circulation, 2006; 113; 1807-1816
31. Sara Brinchen 1 , Roberto Mina 2 , Maria Teresa Petrucci 3 , Gianluca Gaidano 4 , Stelvio Ballanti et al. Once-weekly versus twice-weekly carfilzomib in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a pooled analysis of two phase I/II studies. Haematologica. 2019 Aug;104(8):1640-1647.
32. Chari A, Stewart AK, Russell SD, Moreau P, Herrmann J, Banchs J, Hajek R, Groarke J, Lyon AR, Batty GN, Ro S, Huang M, Iskander KS, Lenihan D. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. Blood Adv. 2018 Jul 10;2(13):1633-1644.
33. Alexander R. Lyon, Mohsen Habibian; Ruben Evertz, Riccardo Asteggiano; Thomas Suter. Diagnosis and treatment of left ventricular dysfunction and heart failure in cancer patients. E-Journal of Cardiology Practice Vol. 16, N° 40 - 27 Feb 2019
34. Stuart D Russell, Alexander Lyon, Daniel J. Lenihan et al. Serial Echocardiographic Assessment of Patients (Pts) with Relapsed Multiple Myeloma (RMM) Receiving Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) Vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd): A Substudy of the Phase 3 Endeavor Trial (NCT01568866), Blood, Volume 126, Issue 23, 2015.
35. Jain, T., Narayanasamy, H., Mikhael, J. et al. Systolic dysfunction associated with carfilzomib use in patients with multiple myeloma. Blood Cancer Journal 7, 642 (2017).
36. Cornell RF, Ky B, Weiss BM et al. Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2019 Aug 1;37(22):19