

Фомина Е. В., Карданова С. А., Бочкарникова О. В., Муртузалиев Ш. М.,
Апполонова С. А., Маркин П. А., Привалова Е. В., Ильгисонис И. С., Беленков Ю. Н.
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА, ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА ФОНЕ БОРТЕЗОМИБСОДЕРЖАЩЕЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

<i>Цель</i>	Изучить динамику расчетных индексов (нейтрофильно-лимфоцитарное отношение – НЛО, системный индекс воспаления – СИВ) и биомаркеров системного воспаления (интерлейкин-1 β – ИЛ-1 β , высокочувствительный С-реактивный белок – вчСРБ), параметров структурно-функционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики, их взаимосвязь у пациентов с впервые установленным диагнозом множественной миеломы (ММ) в дебюте заболевания и после 6 курсов химиотерапии (ХТ) с включением ингибитора протеасом бортезомиба.
<i>Материал и методы</i>	В проспективное исследование включены 30 пациентов с впервые выявленной ММ, из них 17 (56,7%) мужчин, средний возраст 63,8 \pm 10,0 лет. Всем пациентам выполнены следующие исследования: определение уровней ИЛ-1 β , вчСРБ, расчет воспалительных индексов НЛО и СИВ, трансторакальная эхокардиография до и после 6 курсов ХТ с включением бортезомиба. На момент завершения исследования выбыло 9 пациентов вследствие причин, не связанных с сердечно-сосудистыми осложнениями проведенной ХТ.
<i>Результаты</i>	На фоне противоопухолевой терапии выявлено повышение иммуновоспалительных индексов: НЛО увеличилось с 1,54 [1,02; 1,83] до 2,9 [1,9; 4,35] ($p=0,009$), а СИВ – с 402,95 [230,5; 534,0] до 1102,2 [453,1; 1307,9] ($p=0,014$). Уровень ИЛ-1 β увеличился с 5,15 [4,05; 5,77] до 6,22 [5,66; 6,52] пг/мл, оставаясь при этом в референсных пределах ($p=0,142$), тогда как уровень вчСРБ снизился с 1,02 [0,02; 2,71] до 0,02 [0,02; 0,82] МЕ/л ($p=0,138$). Статистически значимых изменений параметров ремоделирования сердца, клинической картины сердечно-сосудистых осложнений не выявлено. В ходе корреляционного анализа установлены достоверные обратные корреляции между уровнем вчСРБ и фракцией выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ ($r=-0,557$; $p=0,003$), числом плазматических клеток (ПК) и ФВ ЛЖ ($r=-0,443$; $p=0,023$), а также прямая взаимосвязь между количеством ПК и уровнем вчСРБ ($r=0,433$; $p=0,022$).
<i>Заключение</i>	В ходе исследования критериев кардиотоксичности бортезомибсодержащей ХТ у пациентов с ММ, согласно принятому определению, не достигнуто. Выявленные корреляции между уровнем маркеров острого воспаления, показателями внутрисердечной гемодинамики и непосредственным субстратом ММ могут свидетельствовать о роли хронического малоинтенсивного воспаления в патогенезе ремоделирования миокарда у пациентов с ММ. Это обуславливает необходимость дальнейших исследований на больших выборках пациентов, оценки прогностической значимости.
<i>Ключевые слова</i>	Кардиоонкология; кардиотоксичность; системное воспаление; ремоделирование миокарда; коморбидность; множественная миелома; ингибиторы протеасом
<i>Для цитирования</i>	Fomina E.V., Kardanova S.A., Bochkarnikova O.V., Murtuzaliev Sh.M., Appolonova S.A., Markin P.A. et al. Assessment of systemic inflammation activity, myocardial structure and functional features, their relationship in patients with multiple myeloma, receiving bortezomib therapy. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(10):29–38. [Russian: Фомина Е.В., Карданова С.А., Бочкарникова О.В., Муртузалиев Ш.М., Апполонова С.А., Маркин П.А. и др. Изучение активности системного воспаления и структурно-функционального состояния миокарда, их взаимосвязь у пациентов с множественной миеломой на фоне бортезомибсодержащей противоопухолевой терапии. <i>Кардиология</i> . 2023;63(10):29–38].
<i>Автор для переписки</i>	Фомина Елизавета Васильевна. E-mail: elizabethvfomina@gmail.com

Введение

Современные методы диагностики и лечения онкологических заболеваний позволили значительно улучшить продолжительность и качество жизни пациентов. Вместе

с тем достоверно увеличивается частота развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных данной группы, не только во время активной химиотерапии (ХТ) и после ее окончания, но и в отсроченном периоде [1, 2]. Ключевым

фактором возникновения ССО представляется как прямое кардиотоксическое действие на кардиомиоциты (КМЦ), так и опосредованное васкулотоксическое действие противоопухолевых препаратов, что способствует нарушению структуры и функции миокарда [3, 4]. Важным фактором, влияющим на исходный сердечно-сосудистый статус (ССС) пациентов со злокачественными заболеваниями, вероятность возникновения и прогрессирования ССО в ответ на проводимое лечение, и вероятно, эффективность проводимой терапии и прогноз, является малоинтенсивное хроническое системное воспаление (СВ) [5].

Множественная миелома (ММ) – парапротеинемический гемобластоз, преимущественно дебютирующий в возрасте 65–70 лет, что предполагает наличие у больных установленного диагноза сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), либо нескольких факторов риска (ФР) развития ССЗ. Патогенетические особенности ММ (электролитные нарушения, в том числе гиперкальциемия, анемический, гипервискозный синдромы, секреция моноклонального парапротеина и/или легких цепей иммуноглобулинов, их нефротоксическое действие) также вносят вклад в развитие ССО у этих больных [6, 7].

Несмотря на эффективность специфической терапии, ММ остается некурабельным заболеванием. Однако не вызывает сомнений, что внедрение в клиническую практику препаратов из группы ингибиторов протеасом (ИП) навсегда изменило парадигму в лечении больных ММ. Тем не менее, пациенты, страдающие ММ, чаще испытывают бремя связанных с ХТ осложнений, особенно ССО, частота развития которых при применении бортезомиба может достигать 17% [8].

Современное определение кардиотоксичности, согласно Европейским клиническим рекомендациям по кардиоонкологии 2022 г., включает развитие клинически проявляющейся и бессимптомной дисфункции сердца (динамика фракции выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ), глобальной продольной деформации левого желудочка (global longitudinal strain, GLS), уровня рекомендованных биомаркеров (тропонин, мозговой натрийуретический пептид) или сердечной недостаточности (СН) [9].

В основе воздействия бортезомиба на ССС описано несколько механизмов: прямое ингибирование протеасом КМЦ и эндотелиоцитов, а также развитие дисфункции эндотелия (ДЭ), вследствие уменьшения синтеза эндотелий-зависимого фактора релаксации – оксида азота (NO) и гиперактивация процессов окислительного стресса [10–12].

Преобладание активности провоспалительных факторов (интерлейкин-1 β – ИЛ-1 β , ИЛ-6, высокочувствительный С-реактивный белок – вСРБ, фактор некроза опухоли α – ФНО- α и др.), над противовоспалительными (белки теплового шока, ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста β – TGF- β , липоксин А4 – LXA4) доказано

влияет на экспансию клональных плазмочитов в костном мозге (КМ), прогрессирование ММ, клеточную адгезию, ангио- и васкулогенез как в опухолевых клетках, так и в клетках микроокружения [13, 14].

В свою очередь роль СВ роль в патогенезе инициации и течения отдельных ССЗ (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, хроническая СН) изучена достаточно подробно [15–17]. В связи с этим правомочно высказать предположение, что больные ММ более подвержены развитию и прогрессированию кардиальной патологии, а, следовательно, активность воспалительных процессов у пациентов данной группы, вероятно, может влиять на риск развития ССО противоопухолевой терапии и прогноз в целом.

Таким образом, представляется актуальным исследование выраженности процессов СВ, изучения взаимосвязи с инструментальными параметрами ремоделирования миокарда на фоне противоопухолевой терапии ММ, поскольку полученные данные могут быть использованы для оценки вклада изучаемой нозологии в исходное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС), оптимизации стратификации кардиоонкологического риска и превентивных кардиопротективных стратегий, верификации ранних (субклинических) проявлений кардиоваскулотоксичности у пациентов тяжелой коморбидной группы.

Цель

Изучить динамику расчетных индексов (нейтрофильно-лимфоцитарное отношение – НЛО, системный индекс воспаления – СИВ) и биомаркеров системного воспаления (ИЛ-1 β , вСРБ), параметров структурно-функционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики, их взаимосвязь у пациентов с впервые установленным диагнозом ММ в дебюте заболевания и после 6 курсов ХТ с включением ИП бортезомиба.

Материал и методы

В исследование включены 30 пациентов с впервые выявленной ММ, подлежащих ХТ с включением ИП. Верификацию диагноза и определение тактики ведения пациентов проводили согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению множественной миеломы» 2020 г. [18]. Стадирование проводилось по международной системе ISS (International Staging System) и классификации В. Durie и S. Salmon [19, 20]. В исследование вошли пациенты, не являющиеся кандидатами на высокоинтенсивное лечение: лица старше 65 лет, либо моложе 65 лет, но с клинически значимыми сопутствующими заболеваниями (более 3 баллов по шкале оценки общего состояния онкологического больного ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group [21]). Критерии исключения: морфологически подтвержденный амилоидоз

или критерии, позволяющие предполагать наличие амилоидоза сердца (Согласованное мнение рабочей группы Европейского общества кардиологов по изучению заболеваний миокарда и перикарда по диагностике и лечению амилоидоза сердца 2021 г. [22]); наличие другого онкологического заболевания в анамнезе и проведение химио- и/или лучевой терапии; декомпенсация имеющейся сопутствующей патологии, острое сердечно-сосудистое событие в течение 3 мес до включения в исследование.

Исходно в исследование вошли 30 пациентов с ММ, однако по прошествии 6 курсов ХТ выбыло 9 пациентов (4 из них ввиду летального исхода, связанного с осложнениями COVID-19, еще 5 были исключены в связи с переходом на другую комбинацию препаратов).

Исследование проводилось на базе гематологического отделения Университетской клинической больницы №1 Сеченовского Университета, в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, и одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета. Пациенты были включены в исследование после подписания Информированного согласия.

Оценка основных клинических, лабораторных и инструментальных параметров у больных ММ проводилась до начала специфического лечения и после 6 курсов ХТ по программе VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) с включением ИП бортезомиба, что соответствует 6 мес от начала терапии.

Для всех пациентов были рассчитаны индексы системного воспаления НЛО и СИВ на основании лейкоцитарной формулы клинического анализа крови по следующим формулам:

$$\text{НЛО} = \frac{\text{абсолютное число нейтрофилов (тыс.)}}{\text{абсолютное число лимфоцитов (тыс.)}};$$

$$\text{СИВ} = \frac{\text{абсолютное число нейтрофилов (тыс.)}}{\text{абсолютное число лимфоцитов (тыс.)}} \times \text{число тромбоцитов.}$$

Оценка концентрации показателей СВ ИЛ-1 β и вчСРБ в сыворотке крови проведена иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов «Вектор-Бест» (Россия).

Для оценки морфофункционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики проводили трансторакальную ЭхоКГ на аппарате Acuson Sequoia.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью статистического программного пакета StatPlus v.3.0.5 (ООО «Статтех», Россия) и SPSS Statistics v.23. Анализ включал описательную и статистическую части. Качественные показатели представлены в виде абсолютного числа и процентов. Для определения вида распределения количественных признаков использован критерий Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения данные представлены в виде среднего значения и стандартного от-

клонения ($M \pm SD$). При распределении данных, отличном от нормального, результаты представляли в виде медианы и межквартильного размаха – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Для сравнения двух количественных переменных в связанных группах использованы критерий U Манна–Уитни и критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проведен методом ранговой корреляции Спирмена с учетом характера распределения данных выборки. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 30 пациентов старшей возрастной группы (средний возраст $63,8 \pm 10,0$ лет), среди которых было 13 (43,3%) женщин и 17 (56,7%) мужчин. В дебюте ММ 23 (76,7%) пациента имели отягощенный семейный анамнез по ССЗ. Такие ФР развития ССЗ, как сахарный диабет 2-го типа и курение, встречались у 7 (23,3%) и 9 (30,0%) пациентов соответственно. Кроме того, на момент постановки диагноза онкогематологического заболевания пациенты страдали следующими ССЗ: артериальная гипертензия (АГ) – 20 (66,7%) пациентов, ишемическая болезнь сердца стабильного течения – 4 (13,3%) пациента, инфаркт миокарда в анамнезе – 3 (10,0%) пациента.

Согласно современным рекомендациям по кардиоонкологии [9, 23], всем пациентам до начала лечения проводили стратификацию исходного риска развития кардиоваскулотоксичности ХТ с включением ИП (рис. 1).

Более 50% пациентов имели исходно низкий и промежуточный риск, что не требовало назначения кардиальной терапии de novo или ее коррекции. Исходная характеристика используемой кардиальной терапии и ее изменения в ходе ХТ представлены в табл. 1. Статистически значимо к окончанию исследования увеличилось количество пациентов, принимающих ингибиторы ангиотен-

Рисунок 1. Распределение выборки пациентов с множественной миеломой в зависимости от стратификации исходного кардиоонкологического риска

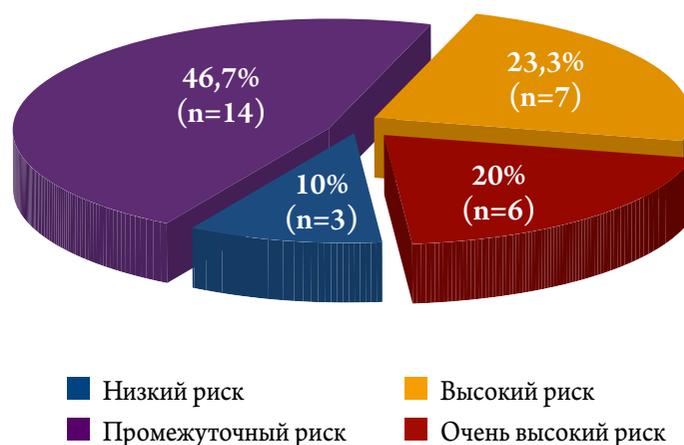


Таблица 1. Динамика структуры кардиальной терапии у пациентов с множественной миеломой на фоне химиотерапии

Группы препаратов	До лечения (n=30)	После 6 курсов ХТ (n=21)	p
β-Адреноблокаторы, n (%)	18 (60,0)	20 (95,2)	0,041
иАПФ, n (%)	15 (50,0)	20 (95,2)	0,027
Диуретики, n (%)	8 (26,7)	8 (26,7)	0,765
Стадины, n (%)	8 (26,7)	20 (95,2)	0,039
Антитромбоцитарные препараты, n (%)	5 (16,7)	5 (23,8)	0,453
БМКК, n (%)	4 (13,3)	4 (19,1)	0,046
БРА, n (%)	2 (6,7)	1 (4,8)	0,797

Данные представлены как абсолютные и относительные значения. p – статистическая значимость оценена с применением критерия Вилкоксона. БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 2. Динамика исследуемых показателей у пациентов с множественной миеломой на фоне специфического противоопухолевого лечения

Показатель	До лечения (n=30)	После 6 курсов ХТ (n=21)	p
Системные гемодинамические показатели			
САД, мм рт. ст.	130 [120; 140]	150 [140; 155]	0,037
ДАД, мм рт. ст.	80 [70; 90]	90 [65; 98]	0,324
Иммуновоспалительные индексы			
НЛО (норма 1–3)	1,54 [1,02; 1,83]	2,9 [1,9; 4,35]	0,009
СИВ	402,95 [230,5; 534,0]	1102,2 [453,1; 1307,9]	0,014
Маркеры системного воспаления			
ИЛ-1β, пг/мл (норма <11 пг/мл)	5,15 [4,05; 5,77]	6,22 [5,66; 6,52]	0,142
вчСРБ, МЕ/л (норма 0–1 МЕ/л)	1,02 [0,02; 2,71]	0,02 [0,02; 0,82]	0,138
Показатели трансторакальной ЭхоКГ			
ТЗСЛЖ, см (норма <1,0 см)	0,90±0,14	1,11±0,13	0,026
ТМЖП, см (норма <1,0 см)	0,94±0,18	1,13±0,23	0,102
ФВ ЛЖ, % (норма >55%)	63,12±6,02	59,57±5,09	0,891
Е/А (норма 1,0–1,5)	1,00 [0,9; 1,17]	0,75 [0,62; 0,92]	0,345
Е/е' (норма <8)	8,1 [6,2; 11,7]	8,4 [6,9; 10,8]	0,765
Объем ЛП, мл (норма <52 мл)	56,25±25,51	63,00±23,76	0,600
ИОЛП, мл/м ² (норма <34 мл/м ²)	30,4 [26,7; 35,2]	29,3 [27,1; 36,7]	0,600
Объем ПП, мл (норма <52 мл)	43 [36; 50]	53 [45; 55,5]	0,786
КДР ЛЖ, см (норма <5,2 см)	4,5 [4,1; 4,9]	4,4 [4,3; 4,7]	0,600
КДО ЛЖ, мл (норма 34–75 мл)	74 [62; 96]	73 [65; 86]	0,917
КСО ЛЖ, мл (норма 11–31 мл)	32 [27; 35]	31 [30; 37]	0,674
ИММЛЖ, г/м ² (норма 43–95 г/м ²)	94 [84; 103]	90 [75; 102]	0,374

Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение или как медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль]. p – статистическая значимость оценена с применением критерия Вилкоксона. ХТ – химиотерапия; НЛО – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение; СИВ – системный индекс воспаления; ИЛ-1β – интерлейкин-1β; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; Е/А – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока; Е/е' – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана; ЛП – левое предсердие; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ПП – правое предсердие.

зинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, статины, блокаторы медленных кальциевых каналов.

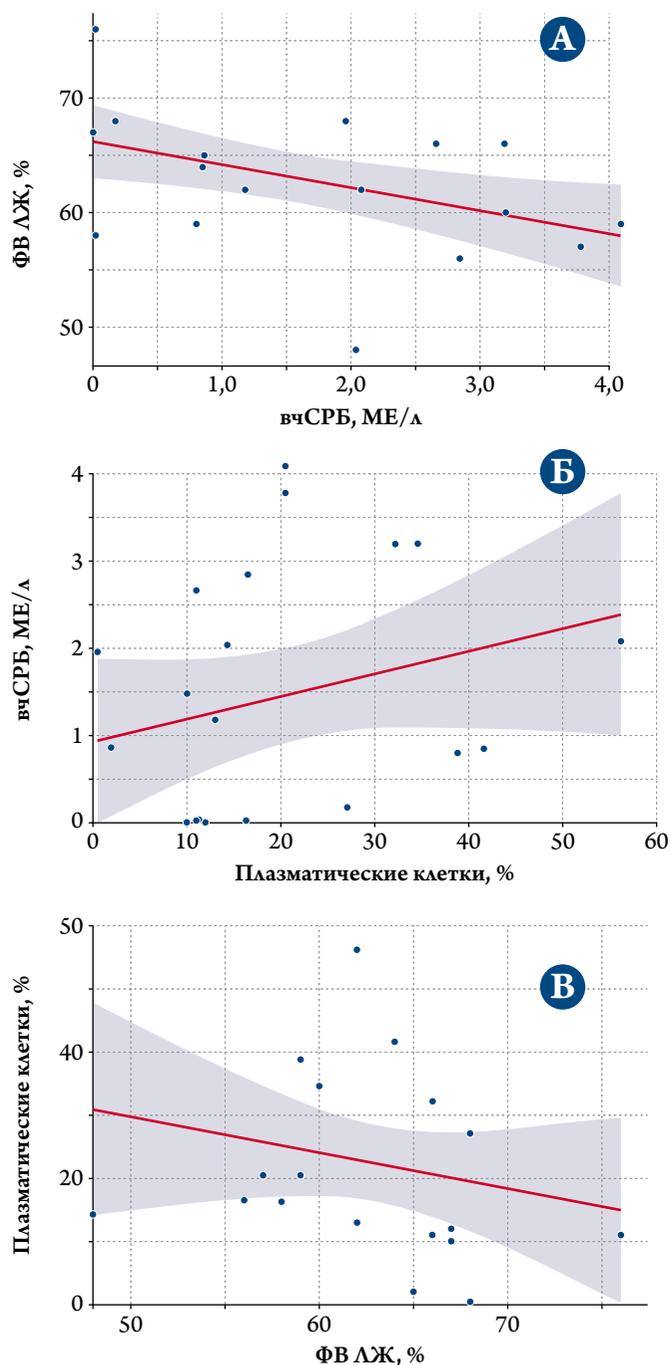
Анализ динамики гемодинамических показателей выявил, что после 6 курсов ХТ средние значения систолического АД (САД) увеличились на 20 мм рт. ст. (p=0,037), а диастолического АД (ДАД) – на 10 мм рт. ст. (p=0,324). Данная тенденция в ходе ХТ отмечалась несмотря на постоянную коррекцию антигипертензивной терапии (табл. 2).

На фоне специфической ХТ отмечено увеличение средних значений иммуновоспалительных индексов

НЛО и СИВ, несмотря на отсутствие единых референсных значений последнего. Однако динамика уровней биомаркеров СВ была неоднозначной: несмотря на незначительное повышение уровня ИЛ-1β, его концентрация находилась в пределах референсных значений, а уровни вчСРБ на фоне программной ХТ продемонстрировали тенденцию к снижению (табл. 2).

При анализе динамики основных показателей трансторакальной ЭхоКГ в исследуемой группе, достоверным явилось лишь утолщение задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ).

Рисунок 2. Взаимосвязь вчСРБ и ФВ ЛЖ (А), ПК КМ и вчСРБ (Б) и ФВ ЛЖ и ПК КМ (В) у пациентов с множественной миеломой в дебюте заболевания



Схожие изменения были выявлены и в отношении толщины межжелудочковой перегородки ($p=0,102$), что может указывать на развитие гипертрофии миокарда. Кроме того, на фоне лечения выявлена тенденция к увеличению объемов обоих предсердий, в то время как индексированный объем левого предсердия (ИОЛП) продемонстрировал обратную динамику. У пациентов на фоне лечения отмечалась тенденция к изменению параметров диастолической дисфункции (Е/А, Е/е', ИОЛП) без статистической значимости (см. табл. 2).

При корреляционном анализе выявлены обратные достоверные взаимосвязи между уровнем вчСРБ и ФВ ЛЖ

($r = -0,557$; $p=0,003$), прямые – между количеством плазматических клеток (ПК) КМ и уровнем вчСРБ ($r=0,433$; $p=0,022$), а также обратная взаимосвязь между числом ПК КМ и ФВ ЛЖ ($r = -0,443$; $p=0,023$) (рис. 2).

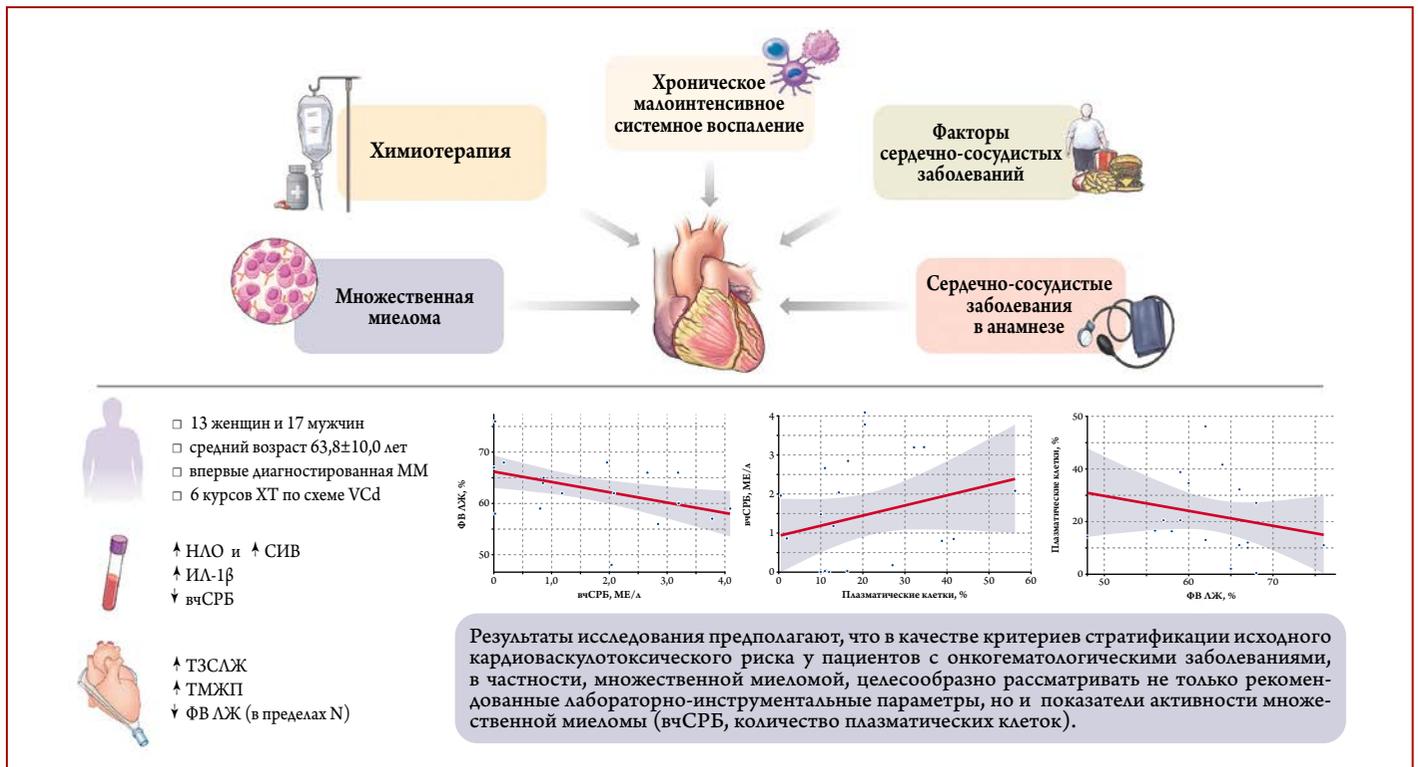
Обсуждение

В настоящем исследовании проведена оценка динамики индексов и маркеров СВ, структурно-функциональных показателей состояния миокарда у больных ММ до и после 6 курсов ХТ, содержащих бортезомиб, а также корреляций изучаемых параметров.

Доказана роль хронического СВ в патогенезе ССЗ [24, 25]. Хроническое СВ является немаловажным составляющим элементом также в патогенезе любого онкологического заболевания, в том числе ММ. Однако влияние этого патогенетического звена на ССС у пациентов данного контингента мало изучено [26–28]. Учеными предпринимаются попытки определения легкодоступных в клинической практике показателей СВ, отражающих влияние воспаления на состояние ССС, как предикторов кардиоваскулотоксичности химиопрепаратов, в том числе ранних (субклинических) проявлений. Поэтому оценка индексов СВ представляется перспективной для рутинного использования и может отражать как степень активности основного заболевания, так и прогноз его течения, что доказано для ряда солидных опухолей [29, 30]. Существуют работы, описывающие роль индексов в выявлении признаков рецидива заболевания [31–33]. В ходе представленного исследования выявлено достоверное увеличение обоих изучаемых иммуновоспалительных индексов НЛО и СИВ у пациентов с ММ на фоне программной ХТ. С одной стороны, это связано с увеличением количества нейтрофилов в периферической крови как непосредственным результатом лечения (элиминация инфильтрирующих КМ клональных плазмоцитов). С другой стороны, свой вклад вносит применение высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС), включенных в протокол курса ХТ, а также использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора с целью ускорения восстановления гемопоэза, профилактики фебрильной нейтропении.

В отличие от индексов СВ, островоспалительные маркеры ИЛ-1 β и вчСРБ являются специфичными и более достоверно отражают влияние хронического СВ как на исходное состояние ССС (исследование CANTOS [34, 35]), так и на патогенез онкопатологии, в том числе ММ [36]. Исходя из полученных результатов, уровень ИЛ-1 β как до лечения, так и после 6 курсов ХТ с включением бортезомиба не превысил верхнюю границу нормы, однако показал тенденцию к нарастанию концентрации. Предположительно это связано с подавлением функции КМ на фоне ММ, поскольку указанный цитокин продуцируется, главным образом, нейтрофилами, моноцитами и макрофагами

Центральная иллюстрация



[37]. Динамика же уровня вЧСРБ, согласно полученным данным, характеризуется исходно повышенным его уровнем с тенденцией к снижению на фоне лечения, что объясняется эффективностью терапии гемобластоза. Подобные данные получены J. A. Lust и соавт. [38] при анализе отдаленных результатов клинического исследования II фазы: применение антагониста рецептора ИЛ-1 (анакинра) (в сочетании с низкими дозами дексаметазона в случае стабилизации/прогрессии заболевания спустя 6 мес от начала лечения) у пациентов с тлеющей и индолентной ММ позволило отложить/предотвратить развитие симптоматической ММ. Снижение уровня вЧСРБ коррелировало с увеличением выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, что рассматривалось авторами как следствие влияния на ось ИЛ-1 – ИЛ-6, поскольку ИЛ-1 является одним из основных цитокинов, ответственных за продукцию клетками микроокружения ИЛ-6 (ключевой фактор роста плазматических клеток) [38].

На фоне 6 курсов ХТ, содержащих бортезомиб, статистически значимых изменений структурно-функционального состояния миокарда и основных гемодинамических параметров не выявлено. Обращает внимание наличие увеличения толщины ЗСЛЖ при минимальной тенденции к повышению E/e' , к уменьшению E/A в отсутствие достоверной динамики ИОЛП. С учетом методики расчета ИОЛП необходимо помнить, что площадь поверхности тела у онкологического больного является динамическим параметром: масса тела пациентов может увеличиваться вследствие регресса симптомов ин-

токсикации, длительного приема больших доз ГКС, входящих в протокол ХТ. Эти изменения, вероятно, могут лежать в основе начала формирования диастолической дисфункции миокарда как проявление субклинической кардиотоксичности или как следствие увеличения числа пациентов с нестабильностью АД. Принципиально важным является отсутствие достижения критериев кардиотоксичности противоопухолевой терапии согласно актуальным клиническим рекомендациям по кардиоонкологии: отсутствие клинических признаков СН, динамики ФВ ЛЖ [9, 23]. Современные исследования, изучающие динамику показателей трансторакальной ЭхоКГ у пациентов с ММ, проходящих лечение с включением бортезомиба, малочисленны. Н. А. Шналиева и Г. Н. Салогуб [39], проанализировав данные 49 больных с ММ (35 – с впервые выявленной ММ, 14 – с рефрактерной/рецидивирующей ММ), которым проводились курсы ХТ, с включением бортезомиба, расценили тенденцию к снижению ФВ ЛЖ у больных данной когорты ($61,2 \pm 2,4$ и $56,0 \pm 1,8\%$ до и после окончания ХТ соответственно) как бессимптомную дисфункцию ЛЖ. Кроме того, полученные изменения были обратимыми: на фоне терапии ингибиторами АПФ и/или β -адреноблокаторами спустя 4 мес после окончания лечения отмечалось увеличение средней ФВ ЛЖ до $59,5 \pm 1,6\%$ [39]. За время исследования других клинически значимых ССО (нарушение ритма сердца, проводимости, ишемия, перикардит) не выявлено.

В ходе корреляционного анализа выявлена прямая взаимосвязь между количеством ПК и уровнем вЧСРБ,



НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ И ПОДБОР ДОЗЫ¹

Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса[®] для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки.



2-4 НЕДЕЛИ



НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА

ЧЕРЕЗ 2-4 НЕДЕЛИ



500 мг

+



500 мг



1000 мг

+



1000 мг

МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА¹

Максимальная суточная доза составляет 2000 мг



1000 мг

+



1000 мг

¹Показание к применению препарата Ранекса: стабильная стенокардия

1. Общая характеристика лекарственного препарата Ранекса[®] (ОХЛП), www.berlin-chemie.ru/preparats/ranexa.phtml. 2. Alexopoulos D. et al. Int J Cardiol. 2016; 205: 111-6. 3. Diedrichs H. et al. J Clin Exp Cardiol. 2015; 6 (12): 1-6.

РЕКЛАМА



← ДЛЯ ПРОСМОТРА ОХЛП И ЛИСТКА-ВКЛАДЫША ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД

Подробная информация содержится в общей характеристике лекарственного препарата Ранекса[®]

Отпускается по рецепту врача.
Информация для специалистов здравоохранения.
RU_Ran_07_2023_v1_print. Одобрено 09.10.2023.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б, Тел: (495) 785-01-00; факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

что подтверждает цитокинопосредованный механизм прогрессирования ММ. Клональные плазмоциты посредством продукции ИЛ-1 β влияют на паракринную секрецию ИЛ-6, который является ключевым в развитии ММ [40]. ИЛ-6 обладает способностью стимулировать синтез белков острой фазы воспаления в печени, к которым относится вЧСРБ. Поэтому указанный биомаркер может представляться надежным и чувствительным для оценки степени активности ММ [36]: на фоне терапии ММ отмечается снижение уровня вЧСРБ, обусловленное элиминацией опухолевого клона ПК, как отражение достигнутого лечебного эффекта. Выявленная достоверная обратная корреляция уровня вЧСРБ и ФВ ЛЖ подчеркивает вклад хронического персистирующего СВ в патогенез ССЗ и характеризует влияние активности ММ на систолическую функцию, ухудшение которой возникает вследствие ремоделирования миокарда на фоне ДЭ микроциркуляторного русла, обусловленного окислительным стрессом и хроническим СВ [41].

Сведения о кардиотоксичности ИП бортезомиба, который входит в схемы первой линии ХТ ММ, пока неоднозначны. Некоторые исследования демонстрируют отсутствие достоверного развития ССО на фоне терапии бортезомибом [42, 43]. Согласно данным других авторов, частота развития ССО может возрастать до 11,6%, особенно в том случае, если пациент получал терапию с включением других групп противоопухолевых препаратов, например, антрациклиновых антибиотиков [44]. Наиболее часто встречающимся осложнением является СН [45], далее следуют нарушения проводимости сердца [46] и аритмии, в частности, фибрилляция предсердий [47]. В пользу кардиотоксичности бортезомиба могут также свидетельствовать описания отдельных клинических случаев, демонстрирующих возникновение на фоне лечения коронарных осложнений [48], перикардального выпота [49].

Однако помимо бортезомиба в протокол исследуемого курса VCD входят также алкилирующий агент циклофосфамид и синтетический аналог преднизолона дексаметазон, каждый из них, помимо противоопухолевой активности, дает ряд нежелательных эффектов в отношении ССС. Циклофосфамид индуцированная кардиотоксичность формируется за счет окислительного стресса, апоптоза КМЦ, развития миокардита, ДЭ, повреждения эндоплазматического ретикулаума и митохондрий и снижения синтеза аденозинтрифосфата в КМЦ [50]. Длительное применение высоких доз ГКС приводит к повышению сосудистого тонуса, кардиосклерозу, гипертрофии миокарда, которая является закономерной адаптивной реакцией миокарда на вызванную дексаметазоном АГ [51]. Таким образом, рассмотреть вклад в развитие кардиоваскуло-

токсических осложнений ХТ каждого отдельно взятого химиопрепарата не представляется возможным, поэтому целесообразна комплексная оценка конкретного курса ХТ полностью.

В ходе проведенного исследования впервые оценена динамика иммуновоспалительных индексов (НЛО и СИВ) и маркеров СВ (ИЛ-1 β и вЧСРБ), структурно-функциональных параметров и показателей внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ММ, которые не являются кандидатами на проведение высокодозной ХТ, в дебюте заболевания и после 6 курсов ХТ с включением ИП бортезомиба. Хроническое персистирующее малоинтенсивное воспаление играет важную роль в развитии и прогрессировании ММ, поэтому определение индексов и маркеров СВ представляется патогенетически обоснованным. Высокая провоспалительная активность ММ оказывает непосредственное влияние на структурно-функциональные параметры миокарда. Критериев кардиотоксичности, согласно современному определению, не было достигнуто ни у одного пациента, что может быть связано с малой выборкой больных, коротким периодом наблюдения, применением препаратов с потенциально кардиопротективным действием (β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и статины).

Таким образом, исходный статус ССС и параметры основного заболевания, персистирующее хроническое СВ и токсические эффекты химиопрепаратов обуславливают весь спектр ССО, что в очередной раз подчеркивает актуальность и значимость кардиоонкологии как раздела кардиологии, который призван решить проблемы профилактики и лечения ССО, возникающих на фоне терапии злокачественных новообразований.

Заключение

Кардиоонкология, несомненно, является одним из наиболее перспективных направлений в современной клинической медицине. Мультидисциплинарный подход требуется кардиологическим пациентам не только на этапе лечения, но и при профилактике кардиоваскулотоксичности используемых на современном этапе химиопрепаратов, в том числе относящихся к таргетным. Для принятия своевременных и эффективных мер, направленных на кардиоваскулопротекцию у онкологических пациентов, необходимо иметь широкое представление об исходном воздействии на сердечно-сосудистую систему процессов, сопряженных с малигнизацией. С учетом влияния хронического системного воспаления на развитие сердечно-сосудистых заболеваний пациенты гематологического профиля представляют особый интерес в связи с наличием исходного активного иммуновоспалительного ответа. В ходе исследования критериев кардиотоксичности химиотерапии, содержащей бортезомиб, у пациентов с множествен-

ной миеломой, согласно принятому определению, достигнуто не было. Исходные показатели, отражающие активность и распространенность множественной миеломы, могут служить предикторами развития возможной субклинической кардиотоксичности химиотерапии (уровень высокочувствительного С-реактивного белка, количество плазматических клеток в костном мозге до лечения) и быть рассмотрены в качестве критериев стратификации исходного кардиоонкологического риска для пациентов с множественной миеломой. В современной литературе представлено ограниченное количество информации, посвященной данной проблематике, что требует проведения дальнейших крупных проспективных исследований.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (РНФ) в рамках гранта № 22-25-00208 «Изучение экспрессии циркулирующих микроРНК-126 и микроРНК-203, ассоциированных биомолекулярных взаимодействий и сердечно-сосудистого ремоделирования в патогенезе кардиоваскулотоксичности ингибиторов протеасом».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 10.04.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D et al. Classification, prevalence, and outcomes of anti-cancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *European Heart Journal*. 2020;41(18):1720–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa006
- Wang L, Wang F, Chen L, Geng Y, Yu S, Chen Z. Long-term cardiovascular disease mortality among 160 834 5-year survivors of adolescent and young adult cancer: an American population-based cohort study. *European Heart Journal*. 2021;42(1):101–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa779
- Campia U. Vascular effects of cancer treatments. *Vascular Medicine*. 2020;25(3):226–34. DOI: 10.1177/1358863X20914978
- Gumerova K.S., Sakhautdinova G.M., Polyakova I.M. Antitumour Drug Induced Cardiovascular Toxicity and Current Tumour Treatment Methods. *Creative surgery and oncology*. 2020;9(4):285–92. [Russian: Гумерова К.С., Сахаудинова Г.М., Полякова И.М. Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная применением противоопухолевых препаратов, и современные методы лечения опухолевых новообразований. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):285–92]. DOI: 10.24060/2076-3093-2019-9-4-285-292
- Wang L, Cheng CK, Yi M, Lui KO, Huang Y. Targeting endothelial dysfunction and inflammation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2022;168:58–67. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.04.011
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). -M.: P.A. Herzen MS-RI branch of the FSBI 'NMIC of Radiology' MH RF;2021. - 252 p. [Russian: Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021. - 252с.]. ISBN 978-5-85502-268-1
- Bringhen S, Milan A, Ferri C, Wäsch R, Gay F, Larocca A et al. Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy – Incidence and risks. A review from the European Myeloma Network (EMN) and Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA). *Haematologica*. 2018;103(9):1422–32. DOI: 10.3324/haematol.2018.191288
- Wu P, Oren O, Gertz MA, Yang EH. Proteasome Inhibitor-Related Cardiotoxicity: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Current Oncology Reports*. 2020;22(7):66. DOI: 10.1007/s11912-020-00931-w
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229–361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
- Barac YD, Emrich F, Krutzwaqd-Josefson E, Schrepfer S, Sampaio LC, Willerson JT et al. The ubiquitin-proteasome system: A potential therapeutic target for heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017;36(7):708–14. DOI: 10.1016/j.healun.2017.02.012
- Gordon JW, Shaw JA, Kirshenbaum LA. Multiple Facets of NF-κB in the Heart: To Be or Not to NF-κB. *Circulation Research*. 2011;108(9):1122–32. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.226928
- Wei Q, Xia Y. Proteasome Inhibition Down-regulates Endothelial Nitric oxide Synthase Phosphorylation and Function. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(31):21652–9. DOI: 10.1074/jbc.M602105200
- Musolino C, Allegra A, Innao V, Allegra AG, Pioggia G, Gange-mi S. Inflammatory and Anti-Inflammatory Equilibrium, Proliferative and Antiproliferative Balance: The Role of Cytokines in Multiple Myeloma. *Mediators of Inflammation*. 2017;2017:1852517. DOI: 10.1155/2017/1852517
- Yang J, Liu Z, Liu H, He J, Yang J, Lin P et al. C-reactive protein promotes bone destruction in human myeloma through the CD32–p38 MAPK–Twist axis. *Science Signaling*. 2017;10(509):ean6282. DOI: 10.1126/scisignal.aan6282
- Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*. 2018;8(3):80. DOI: 10.3390/biom8030080
- Ruparella N, Choudhury R. Inflammation and atherosclerosis: what is on the horizon? *Heart*. 2020;106(1):80–5. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314230
- Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8):3850. DOI: 10.3390/ijms22083850
- Mendeleeva L.P., Votikova O.M., Rekhina I.G., Osmanov E.A., Podubnaya I.V., Gritsova L.Yu. et al. Multiple myeloma. *Journal of Modern Oncology*. 2021;22(4):6–28. [Russian: Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г., Османов Е.А., Поддубная И.В., Гривцова Л.Ю. и др. Множественная миелома. Современная онкология. 2021;22(4):6–28]. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
- Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3412–20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242
- Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842–54. DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cnrcr2820360303>3.0.co;2-u
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*. 1982;5(6):649–55. PMID: 7165009
- Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement

- of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2021;42(16):1554–68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab072
23. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Ballyuzek M.F., Barinova I.V. et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anti-cancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):152–233. [Russian: Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Баринова И.В. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):152–233]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703
 24. Steven S, Frenis K, Oelze M, Kalinovic S, Kuntic M, Bayo Jimenez MT et al. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:7092151. DOI: 10.1155/2019/7092151
 25. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1838–47. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372
 26. Danforth DN. The Role of Chronic Inflammation in the Development of Breast Cancer. *Cancers*. 2021;13(15):3918. DOI: 10.3390/cancers13153918
 27. Watanabe S, Hibiya S, Katsukura N, Kitagawa S, Sato A, Okamoto R et al. Influence of chronic inflammation on the malignant phenotypes and the plasticity of colorectal cancer cells. *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2021;26:101031. DOI: 10.1016/j.bbrep.2021.101031
 28. Ballerini P, Contursi A, Bruno A, Mucci M, Tacconelli S, Patrignani P. Inflammation and Cancer: From the Development of Personalized Indicators to Novel Therapeutic Strategies. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:838079. DOI: 10.3389/fphar.2022.838079
 29. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(6):dju124. DOI: 10.1093/jnci/dju124
 30. Wen J, Bedford M, Begum R, Mitchell H, Hodson J, Whiting J et al. The value of inflammation based prognostic scores in patients undergoing surgical resection for oesophageal and gastric carcinoma. *Journal of Surgical Oncology*. 2018;117(8):1697–707. DOI: 10.1002/jso.25057
 31. Yu W, Dou Y, Wang K, Liu Y, Sun J, Gao H et al. Preoperative neutrophil lymphocyte ratio but not platelet lymphocyte ratio predicts survival and early relapse in patients with oral, pharyngeal, and lip cancer. *Head & Neck*. 2019;41(5):1468–74. DOI: 10.1002/hed.25580
 32. Yang L, Huang Y, Zhou L, Dai Y, Hu G. High pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of poor survival prognosis in head and neck squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Head & Neck*. 2019;41(5):1525–35. DOI: 10.1002/hed.25583
 33. Minardi D, Scartozzi M, Montesi L, Santoni M, Burattini L, Bianconi M et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be associated with the outcome in patients with prostate cancer. *SpringerPlus*. 2015;4(1):255. DOI: 10.1186/s40064-015-1036-1
 34. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
 35. Baylis RA, Gomez D, Mallat Z, Pasterkamp G, Owens GK. The CAN-TOS Trial: One Important Step for Clinical Cardiology but a Giant Leap for Vascular Biology. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37(11):e174–7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310097
 36. Costes V, Portier M, Lu Z-Y, Rossi J-F, Bataille R, Klein B. Interleukin-1 in multiple myeloma: producer cells and their role in the control of IL-6 production: IL-1 Gene Expression in Multiple Myeloma. *British Journal of Haematology*. 1998;103(4):1152–60. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.01101.x
 37. Hofbauer D, Mougiakakos D, Broggin L, Zaiss M, Büttner-Herold M, Bach C et al. β 2-microglobulin triggers NLRP3 inflammasome activation in tumor-associated macrophages to promote multiple myeloma progression. *Immunity*. 2021;54(8):1772–1787.e9. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.07.002
 38. Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Witzig TE, Moon-Tasson LL, Dinarello CA et al. Reduction in C-reactive protein indicates successful targeting of the IL-1/IL-6 axis resulting in improved survival in early stage multiple myeloma. *American Journal of Hematology*. 2016;91(6):571–4. DOI: 10.1002/ajh.24352
 39. Shnalieva N.A., Salogub G.N. Cardiotoxicity of proteasome inhibitors in multiple myeloma treatment: literature review and own data. *Medline.ru. Russian Biomedical Journal*. 2022;23(1):246–61. [Russian: Шналиева Н.А., Салогуб Г.Н. Кардиотоксичность ингибиторов протеасом при лечении множественной миеломы: обзор литературы и собственные данные. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2022;23(1):246–61. Доступно на: <http://www.medline.ru/public/art/tom23/art16.html>]
 40. Dinarello CA. Targeting the Pathogenic Role of Interleukin 1 β in the Progression of Smoldering/Indolent Myeloma to Active Disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009;84(2):105–7. DOI: 10.4065/84.2.105
 41. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263–71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
 42. Xiao Y, Yin J, Wei J, Shang Z. Incidence and Risk of Cardiotoxicity Associated with Bortezomib in the Treatment of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e87671. DOI: 10.1371/journal.pone.0087671
 43. Gurram MK, Pulivarthi S, Ehresmann K, Mathew J. Cardiotoxicity associated with bortezomib: A single-center experience. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2017;13(6):961–3. DOI: 10.4103/0973-1482.172126
 44. Orciuolo E, Buda G, Cecconi N, Galimberti S, Versari D, Cervetti G et al. Unexpected cardiotoxicity in haematological bortezomib treated patients. *British Journal of Haematology*. 2007;138(3):396–7. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06659.x
 45. Honton B, Despas F, Dumonteil N, Rouvellat C, Roussel M, Carrie D et al. Bortezomib and heart failure: case-report and review of the French Pharmacovigilance database. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2014;28(3):349–52. DOI: 10.1111/fcp.12039
 46. Diwadkar S, Patel AA, Fradley MG. Bortezomib-Induced Complete Heart Block and Myocardial Scar: The Potential Role of Cardiac Biomarkers in Monitoring Cardiotoxicity. *Case Reports in Cardiology*. 2016;2016:3456287. DOI: 10.1155/2016/3456287
 47. Fujiwara M, Uchida M, Endo M, Goto M, Shimizu T. Cardiac Adverse Events Associated with Multiple Myeloma Patients Treated with Proteasome Inhibitors. *Oncology*. 2023;101(5):343–8. DOI: 10.1159/000529341
 48. Takamatsu H, Yamashita T, Kotani T, Sawazaki A, Okumura H, Nakao S. Ischemic heart disease associated with bortezomib treatment combined with dexamethasone in a patient with multiple myeloma. *International Journal of Hematology*. 2010;91(5):903–6. DOI: 10.1007/s12185-010-0586-9
 49. Burkhardt T, Keith MCL, Lenneman CAG, Fernando RR. Bortezomib-Induced Cardiac Tamponade in a 49-Year-Old Man. *Texas Heart Institute Journal*. 2018;45(4):260–3. DOI: 10.14503/THIJ-17-6242
 50. Iqbal A, Iqbal MK, Sharma S, Ansari MohdA, Najmi AK, Ali SM et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sciences*. 2019;218:112–31. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.12.018
 51. De Salvi Guimarães F, De Moraes WMAM, Bozi LHM, Souza PR, Antonio EL, Bocalini DS et al. Dexamethasone-induced cardiac deterioration is associated with both calcium handling abnormalities and calcineurin signaling pathway activation. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2017;424(1–2):87–98. DOI: 10.1007/s11010-016-2846-3