



Множинна мієлома та кардіоваскулярний ризик (огляд літератури)

Б. Б. Самура^{A,C,D}, М. О. Панасенко^{*B,E}, С. Я. Доценко^{A,F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Множинна мієлома (ММ) – злоякісне новоутворення, яке характеризується неконтрольованою клональною проліферацією плазматичних клітин, за поширеністю становить 10 % від усіх онкогематологічних захворювань.

Хворі на ММ – зазвичай особи похилого та старечого віку, медіана віку – майже 70 років. Чимало хворих під час встановлення діагнозу ММ мають коморбідну патологію та кардіоваскулярний ризик. Порушення серця під час призначення цитостатичних препаратів і моноклональних антитіл можуть бути лімітуючими факторами в лікуванні множинної мієломи. Побічні дії хіміотерапії: гіпотензія, гіпертензія, аритмії, порушення проведення імпульсу, перикардит, тромбоемболічні ускладнення, серцева недостатність, смерть. Сучасна фармакотерапія множинної мієломи, яка передбачає застосування імуномодуляторів, інгібіторів протеасом, моноклональних антитіл, суттєво поліпшила тривалість життя пацієнтів, але нові класи препаратів асоціюються з несприятливими подіями, включаючи кардіоваскулярні захворювання.

Ризик розвитку кардіотоксичності збільшують деякі фактори, як-от ступінь експозиції препарату, вік, захворювання серця в анамнезі, артеріальна гіпертензія, комбінована терапія, попередні променева терапія та хіміотерапія. А втім, оцінювання ризику, ретельний моніторинг, профілактика багатьох кардіоваскулярних ускладнень допомагають досягти успіху в лікуванні. Принциповим є виявлення ознак кардіоваскулярної токсичності до розвитку клінічних проявів пошкодження міокарда та судин. Залишається нез'ясованою роль маркерів у виявленні групи ризику несприятливих кардіоваскулярних подій.

Рання діагностика й визначення прогностичних факторів кардіоваскулярної токсичності, які розвиваються після поліхіміотерапії онкогематологічних захворювань, є важливим і до кінця нез'ясованим завданням.

Ключові слова: множинна мієлома, кардіоваскулярні події, хіміотерапія, діагностика, прогностичні фактори.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 437–444

Multiple myeloma and cardiovascular risk (a literature review)

B. B. Samura, M. O. Panasenکو, S. Ya. Dotsenko

Multiple myeloma is a plasma cell clonal malignancy that accounts for 10 % of hematological cancers. It predominantly affects elderly people; median age at diagnosis is 70 years. Consequently, many patients with MM have cardiovascular comorbidities or risk factors. MM can cause cardiac comorbidities such as cardiomyopathy and heart failure caused by cardiac amyloidosis and/or anemia. Heart dysfunction occurring after cytostatic drugs and monoclonal antibodies intake may act as a limiting factor in multiple myeloma treatment. Side effects of chemotherapy include hypotension, hypertension, arrhythmias, conduction disturbances, pericarditis, thromboembolic events, heart failure, death.

Advances in pharmacotherapy for MM, such as the introduction of immunomodulators, proteasome inhibitors, and monoclonal antibodies, have dramatically improved life expectancy, but new agent classes are associated with adverse effects, including cardiovascular events.

The risk of cardiotoxicity may be increased by some factors that include drug exposure, age, history of heart diseases, arterial hypertension, drug combination, previous radiotherapy or chemotherapy. However, with careful risk assessment, monitoring, and prophylactic therapy, many of these cardiovascular complications can be managed or treated successfully. It is important to detect cardiovascular toxicity before clinical signs of heart and vessel disturbance appear. The role of markers in elicitation of cardiovascular events risk group is still uncertain.

Early definition of risk factors for prognosis of cardiovascular events appearing after polychemotherapy of multiple myeloma is an important and yet unsolved problem.

Key words: multiple myeloma, cardiovascular events, chemotherapy, diagnosis, prognostic factors.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 437–444

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216234>

UDC 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-07

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216234](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216234)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 437–444

Key words: multiple myeloma, cardiovascular events, chemotherapy, diagnosis, prognostic factors.

*E-mail: panasenkomari@ukr.net

Received: 15.09.2020 // Revised: 25.09.2020 // Accepted: 05.10.2020

Множественная миелома и кардиоваскулярный риск (обзор литературы)

Б. Б. Самура, М. А. Панасенко, С. Я. Доценко

Множественная миелома (ММ) – злокачественное новообразование, которое характеризуется неконтролируемой клональной пролиферацией плазматических клеток, по распространенности составляет 10 % от всех онкогематологических заболеваний.

Больные ММ – обычно люди пожилого и старческого возраста, медиана возраста – около 70 лет. Многие из этих пациентов при установлении диагноза ММ имеют коморбидную патологию и кардиоваскулярный риск. Нарушения сердца при назначении цитостатических препаратов и моноклональных антител могут быть лимитирующими факторами в лечении множественной миеломы. Побочные действия химиотерапии: гипотензия, гипертензия, аритмии, нарушение проведения импульса, перикардит, тромбозы, осложнения, сердечная недостаточность, смерть.

Современная фармакотерапия множественной миеломы, которая предусматривает прием иммуномодуляторов, ингибиторов протеасом, моноклональных антител, существенно улучшила продолжительность жизни пациентов, но новые классы препаратов ассоциируются с неблагоприятными событиями, включая кардиоваскулярные заболевания.

Риск развития кардиотоксичности увеличивают некоторые факторы, а именно степень экспозиции препарата, возраст, заболевания сердца в анамнезе, артериальную гипертензию, комбинированную терапию, предыдущие лучевую терапию и химиотерапию. Тем не менее оценка риска, тщательный мониторинг, профилактика многих кардиоваскулярных осложнений помогают достичь успеха в лечении.

Принципиально установление признаков кардиоваскулярной токсичности до развития клинических проявлений повреждения миокарда и сосудов. Остается невыясненной роль маркеров в определении группы риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Ранняя диагностика и определение прогностических факторов кардиоваскулярной токсичности, которые развиваются после полихимиотерапии онкогематологических заболеваний, – важная и до конца невыясненная задача.

Ключевые слова: множественная миелома, кардиоваскулярные события, химиотерапия, диагностика, прогностические факторы.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 437–444

Множинна міелома (ММ) – злоякісне новоутворення, що характеризується неконтрольованою клональною проліферацією плазматичних клітин, частка становить 10 % від усіх онкогематологічних захворювань [1].

Хворі на ММ – зазвичай особи похилого та старечого віку, медіана віку – майже 70 років [2]. Чимало хворих під час встановлення діагнозу ММ мають коморбідну патологію та кардиоваскулярний ризик [3]. Крім того, сама ММ має прямі та непрямі впливи на кардіальну функцію.

Пацієнти з ММ отримують декілька курсів протипухлинного лікування, які також можуть впливати на виникнення кардиоваскулярних подій. Тому оцінювання кардиоваскулярного ризику та контроль кардиоваскулярних ускладнень включені в рутинну практику ведення хворих на ММ.

За останні 10 років досягнуті суттєві успіхи в лікуванні ММ, що суттєво подовжує життя та підкреслює необхідність зниження тривалої токсичності. Мультидисциплінарні команди з залученням кардіологів можуть поліпшити ефективність лікування хворих на ММ із кардиоваскулярною коморбідністю.

В огляді фахової літератури, який здійснили, схарактеризували кардиоваскулярні ризики в пацієнтів із ММ, природу кардиоваскулярних подій, що можуть виникнути протягом лікування; визначили шляхи мінімізації ризиків; з'ясували, як ефективно лікувати ускладнення, враховуючи рекомендації гематолога та кардіолога.

Мета роботи

Пошук та узагальнення доказових даних щодо кардиоваскулярного ризику у хворих на ММ.

Для реалізації мети використовували систематичні огляди, результати метааналізів і клінічних досліджень із баз даних доказової медицини – Medline Національної медичної бібліотеки США (US National Library of Medicine, NLM) з її електронно-пошуковою системою PubMed, Clinical Trials. Період пошуку – червень – жовтень 2020 р.

Злоякісні В-клітини, що швидко проліферують, секретують у системний кровообіг велику кількість імуноглобулінів або їхніх фрагментів, які можуть накопичуватися в серці, печінці, нирках. У разі розвитку ММ накопичення амілоїдних легких ланцюгів імуноглобулінів (AL) – доведена причина клінічно значущого амілоїдозу у 12–15 % і субклінічного амілоїдозу у 30 % хворих [4]. AL-амілоїдоз у 30 % випадків супроводжується ураженням серця [5].

ММ асоціюється зі специфічними клінічними маніфестаціями, що визначають як CRAB-ознаки (гіперкальціємія, ниркова недостатність, анемія, літичні ураження кісток), котрі також спричиняють підвищення ризику виникнення кардиоваскулярних коморбідних станів [6]. Наприклад, гіперкальціємія асоціюється з розвитком аритмій [7], ниркова недостатність збільшує ризик кардиоваскулярних подій у 2–4 рази [8], анемія є незалежним фактором ризику кардиоваскулярних захворювань у пацієнтів віком 45–64 роки [9]. Анемія також може зумовлювати розвиток аритмії, кардіоміопатії та серцевої недостатності з нормальним серцевим викидом [10].

Множинна міелома як хвороба, що виникає в осіб похилого та старечого віку, пов'язана з високою частотою кардиоваскулярних ускладнень [2].

У дослідженні A. Palumbo et al. [2] визначено, що 63 % пацієнтів на час встановлення діагнозу ММ уже

мали кардіоваскулярні події в анамнезі. За результатами шести рандомізованих досліджень, 69 % хворих на ММ мали кардіоваскулярні коморбідні захворювання під час встановлення діагнозу [11].

Пацієнти з множинною мієломою для досягнення ремісії отримують багато фармакотерапевтичних засобів протягом лікування [12]. Вибір режиму лікування залежить від віку, коморбідної патології, відповіді на попереднє лікування. Основні групи препаратів, що застосовують у лікуванні ММ: антрацикліни, інгібітори протеосом, імуномодулятори, алкілувальні засоби, кортикостероїди, моноклональні антитіла, інгібітори деацетилази [13]. Крім цитостатичних і таргетних препаратів, хворим із ММ здійснюють трансплантацію стовбурових клітин. На жаль, трансплантація доволі часто обмежена коморбідною патологією, як-от кардіоваскулярними станами [12]. Крім того, третина хворих отримує паліативну радіотерапію протягом лікування ММ [14].

Антрацикліни широко застосовують у лікуванні ММ. До того, як з'явилися таргетні препарати, доксорубіцин входив у більшість схем лікування першої лінії, але зараз його використовують насамперед для рецидивних форм і за відсутності відповіді на першу лінію терапії [15]. Як правило, доксорубіцин призначають у дозі 30 мг/м² на четвертий день кожного 21-денного циклу в комбінації з інгібітором протеосом бортезомібом до восьми курсів (кумулятивна доза – 240 мг/м²) [16].

Відомо, що кардіотоксичність пов'язана з лікуванням доксорубіцином при кумулятивній дозі 450–550 мг/м², але у багатьох пацієнтів може мати клінічні прояви в істотно нижчих дозах [17]. Обмежене використання доксорубіцину в пацієнтів з аритмією, інфарктом міокарда, серцевою недостатністю в анамнезі.

Механізм пошкодження серця під час лікування доксорубіцином до кінця нез'ясований, але відомо, що антрациклін-індукована кардіотоксичність пов'язана з оксидативним стресом, унаслідок чого пошкоджується структура клітин [18]. Інший механізм – гальмування синтезу ДНК, РНК шляхом активації мітоген-активувальних протеїназ [19].

Три інгібітори протеосом (бортезоміб, карфілзоміб, іксазоміб) дозволені до застосування в європейських країнах [20–22].

Система протеосом відповідає за деградацію внутрішньоклітинних протеїнів, унаслідок чого підтримується клітинний гомеостаз. Тому пригнічення протеосом призводить до внутрішньоклітинної акумуляції агрегованих протеїнів, які є токсичними диспропорційно токсично для клональних плазматичних клітин [23]. Серце – метаболічно активний орган навіть у спокої, тому кардіоміоцити чутливі до інгібіторів протеосом, і в разі порушення гомеостазу протеїнів може виникнути кардіальна дисфункція [24]. Інгібітори протеосом при призначенні в терапевтичних дозах призводять до накопичення токсичних протеїнів у міокардіоциті, активації шляхів Akt, NF-κB, і NFAT-кальціневрину, продукції недоокислених радикалів, ультраструктурних змін, що

спричиняє гіпертрофію міокарда, апоптоз, некроз міокардіоцитів і вивільнення тропоніну [25].

Кардіальні побічні ефекти зафіксовані під час лікування всіма інгібіторами протеосом, але найбільша доказова база накопичена для карфілзоміба [20].

Імуномодулятори (талідомід, леналедомід, помалідомід) широко застосовують у лікуванні пацієнтів з уперше встановленою ММ [12]. Встановили, що лікування імуномодуляторами, особливо в комбінації з глюкокортикоїдами та іншими хімотерапевтичними засобами, асоціюється зі збільшенням ризику виникнення венозних тромбоемболій. Механізм індукованих імуномодуляторами тромбоемболій до кінця незрозумілий, однак з'ясували: ці лікарські засоби порушують рівновагу між прокоагулянтними та антикоагулянтними протеїнами на поверхні ендотеліоцитів [26]. Антинеопластичний ефект імуномодуляторів пов'язаний із пригніченням ангиогенезу [27]. Інші ліки, що пригнічують ангиогенез (сорафеніб, бевацізумаб), також можуть бути причиною виникнення кардіоваскулярних подій, включаючи артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність [28,29].

Дексаметазон і преднізолон широко застосовують у лікуванні ММ. Кортикостероїди прямо не пов'язані зі значущою кардіоваскулярною токсичністю, але їх пролонговане застосування асоціюється з затримкою рідини, розвитком цукрового діабету 2 типу й артеріальної гіпертензії, які, своєю чергою, підвищують кардіоваскулярний ризик [30]. У дослідженні III фази комбінованого застосування леналідоміду з дексаметазоном у пацієнтів з уперше діагностованою ММ встановлено, що призначення дексаметазону впливало на виникнення кардіоваскулярних подій [31]. Визначили суттєво більшу кількість тромбозів глибоких вен і тромбоемболій легеневої артерії в пацієнтів, які отримували леналідомід із високодозним дексаметазоном (40 мг у дні 1–4, 9–12, 17–20 протягом кожного 28-денного циклу) і дексаметазоном у низькій дозі (40 мг у дні 1, 8, 15 і 22 протягом кожного 28-денного циклу). У випадку рецидиву або рефрактерної форми ММ прийом комбінації леналідоміду і високодозного дексаметазону супроводжувався виникненням венозних тромбозів 3 і 4 ступенів 11,4 % і 14,7 % випадків відповідно; тромбоемболії легеневої артерії 3 і 4 ступенів – у 4,5 % і 3,4 % хворих відповідно; тромбозу глибоких вен 3 і 4 ступенів – у 4,0 % і 11,9 % пацієнтів відповідно [32].

Алкілувальні засоби мелфалан і бендамустин затверджені для терапії першої лінії в пацієнтів з уперше встановленою ММ, яким не планується трансплантація стовбурових клітин [33,34]. Циклофосфамід у комбінації з бортезомібом і дексаметазоном входять до лікування першої лінії хворих на ММ, яким планується трансплантація стовбурових клітин. Кардіотоксичність циклофосфаміду може бути причиною тяжкої серцевої недостатності, і ризик кардіотоксичності збільшується з віком, у разі застосування високих доз препарату, за наявності факторів ризику [35]. Призначення бендамустину асоціюється з інфарктом міокарда, серцевою недостатністю та аритміями. Лікування високодозним мелфаланом

перед аутологічною трансплантацією стовбурових клітин може бути причиною суправентрикулярних аритмій [36].

Унаслідок того, що кожного року лікування ММ модифікується, необхідне оцінювання несприятливих подій для кожного нового методу лікування. Відомо, що венозна тромбоемболія асоціюється з імуномодуляторами. Не беручи до уваги дослідження кардіотоксичного впливу антрациклінів, визначення ризику виникнення кардіоваскулярних несприятливих подій – новий напрям у лікуванні хворих на ММ. У 2016 р. опубліковано рекомендації лікування кардіальних подій, що асоційовані з хіміотерапією та радіотерапією [26]. Європейським товариством кардіології та Європейським товариством медичної онкології до терапії антрациклінами або іншими методами лікування з потенційною токсичністю всім пацієнтам рекомендовано оцінювати кардіоваскулярний ризик, що включає ожиріння, тютюнопаління, наявність цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, гіперхолестеринемії, кардіоваскулярних захворювань в анамнезі. У рекомендаціях акцентовано на необхідності надання поради пацієнтам щодо зниження кардіоваскулярного ризику. Європейське агентство з лікарських засобів пропонує пацієнтам із високим кардіоваскулярним ризиком отримувати профілактичне лікування [37]. До лікування функція серця може бути оцінена за допомогою клінічного огляду, електрокардіографії, ехокардіографії, MUGA-сканування, МРТ. У рутинній практиці ехокардіографію застосовують для вимірювання фракції викиду лівого шлуночка, оцінюють структуру міокарда та функцію клапанів. Дослідження мозкового натрійуретичного пептиду та його N-термінального фрагмента можна використовувати для виявлення кардіальної дисфункції, але його застосування обмежене низькою специфічністю у пацієнтів із ММ [38]. Локальні рекомендації пропонують вимірювання артеріального тиску в перший день кожного циклу протипухлинного лікування для багатьох сучасних режимів лікування ММ [39].

Під час лікування карфілзомібом пацієнти мають більший ризик серцевої недостатності, якщо їхній вік більше ніж 75 років. Пацієнти мають більший ризик кардіальних подій, якщо вони мають хоча б один із факторів ризику: серцева недостатність з/без зниження фракції викиду, ішемічна хвороба серця, вади серця, кардіоміопатія (гіпертрофічна, дилатаційна або рестриктивна), неконтрольована аритмія, попереднє лікування антрациклінами. Пацієнти з коморбідними станами, включаючи артеріальну гіпертензію, захворювання периферичних судин, цукровий діабет, гіперхолестеринемію, тютюнопаління, ожиріння, також мають більший ризик кардіоваскулярних подій [40].

Під час лікування пацієнти та лікарі повинні бути уважними до симптомів, що можуть бути ознакою кардіоваскулярної події. Моніторинг кардіальної функції рекомендовано виконувати за допомогою електрокардіографії та ехокардіографії. За результатами багатоцентрових досліджень, зниження фракції викиду лівого шлуночка на 10 % і більше до нижньої межі нормальних значень і

нижче ($\leq 55\%$) порівняно з показником перед початком протипухлинного лікування є показанням для початку лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту і β -адреноблокаторами [26]. Рішення про можливість подовження протипухлинного лікування ухвалюють на підставі порівняння ризику прогресування ММ і загального кардіоваскулярного статусу [38]. Застосовуючи карфілзомід, згідно з рекомендаціями Європейської мережі з міеломи, у разі виникнення кардіоваскулярної події 3 ступеня і вище, препарат карфілзоміб необхідно скасувати та призначити інфузійну терапію. У випадку виникнення кардіоваскулярних подій 2 ступеня та нижче лікування карфілзомібом можна відновлювати. Результати дослідження ENDEAVOR вказують, що зниження фракції викиду лівого шлуночка під час лікування карфілзомібом або бортезомібом зазвичай є зворотним [41].

Венозна тромбоемболія виникає у 3–10 % хворих на ММ, що пов'язано з перебігом основного захворювання, призначеним лікуванням та загальноприйнятими факторами ризику [42]. Відомо, що терапія імуномодуляторами збільшує ризик венозних тромбоемболій, – вони виникають більше ніж у 10 % хворих, які отримують лікування леналідомідом, і 1–9 % пацієнтів, які отримують лікування талідомідом або поналідомідом [27].

Ризик венозних тромбоемболій необхідно також враховувати під час лікування інгібіторами протеосом, особливо карфілзомібом [20].

У дослідженні FOCUS під час лікування карфілзомібом ризик виникнення тромбоемболії легеневої артерії, тромбозу глибоких вен становив 1,7–3,1 % і 0,9–1,8 % відповідно [43]. У дослідженнях ASPIRE і ENDEAVOR визначено: венозні тромбоемболії частіше діагностували у разі лікування карфілзомібом у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном порівняно з комбінацією з дексаметазоном [20,44]. У дослідженні MMVAR/IFM 2005–04 тромбоемболічні події виявляли в 1–6 % пацієнтів із ММ, які отримували бортезоміб [45]. У дослідженні TOURMALINE-MM1 тромбоемболії реєстрували у 3 % пацієнтів, які отримували іксазоміб у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном, у 3,3 % хворих, які отримували леналідомід із дексаметазоном [46].

Венозні тромбоемболії також виявляли в 6,3 % пацієнтів, яких лікували моноклональним антитілом до SLAMF7 елотузумабом у комбінації з леналідомідом і низькодозовим дексаметазоном, у межах дослідження ELOQUENT-2 [47].

Враховуючи ризики венозних тромбоемболій, рекомендований додатковий моніторинг пацієнтів, які отримують ленадідомід, поналідомід і талідомід [27].

Згідно з рекомендаціями Міжнародної робочої групи з міеломи (IMWG) та Європейської мережі з міеломи (EMN), у пацієнтів із ММ необхідно враховувати фактори ризику венозних тромбоемболій: вік, індекс маси тіла, наявність спадкової тромбофілії, наявність центрального венозного катетера або пейсмейкера, попередній тромбоз поверхневих вен, вагітність і післяродовий період, вживання наркотичних засобів, попередні оперативні

втручання, травми, госпіталізації, злоякісні неоплазії та неврологічні захворювання [48]. Рекомендовано вживання аспірину пацієнтам без факторів ризику або одним із них. Введення низькомолекулярного гепарину або варфарину пропонують за наявності двох і більше факторів ризику, під час лікування імуномодуляторами, високодозовим дексаметазоном, доксорубіцином або при поліхіміотерапії протягом щонайменше 5 місяців після протипухлинного лікування. У випадку тромбоемболії лікування імуномодуляторами необхідно припинити, але після призначення низькомолекулярного гепарину в терапевтичній дозі приймання імуномодулятора можна відновити [49]. Пацієнтам із ризиком тромбоемболії необхідно зменшити фактори ризику, які можна модифікувати (припинення тютюнопаління, призначення антигіпертензивної терапії). Важливе ухвалення зваженого рішення в разі необхідності призначення лікування, що може збільшувати ризик тромбоемболії (препарати еритропоєтину, замісне гормональне лікування).

Кілька груп лікарських засобів, котрі використовують для лікування ММ, збільшують ризик серцевої недостатності. Непегільований доксорубіцин – причина розвитку серцевої недостатності протягом або після лікування кумулятивною дозою 300 мг/м² в 1–2 % пацієнтів. Ризик розвитку серцевої недостатності істотно збільшується у разі досягнення максимальної кумулятивної дози 550 мг/м².

Призначення леналідоміду з низькодозовим дексаметазоном супроводжувалося розвитком серцевої недостатності в 1,7–1,8 % пацієнтів [46]. Лікування дексаметазоном – самостійний фактор ризику ішемії міокарда [50].

У дослідженні ENDEAVOR частоту виникнення серцевої недостатності у разі призначення карфілзомібу з дексаметазоном порівняли з призначенням бортезомібу з дексаметазоном – 2,8 % і 0,7 % відповідно [44]. Хоча протягом 3 років спостереження після лікування карфілзомібом або бортезомібом не виявили суттєвого зниження кардіальної дисфункції [51].

Серед пацієнтів з уперше встановленим діагнозом ММ 38 % мають артеріальну гіпертензію [52]. Гіпертензію доволі часто діагностують у пацієнтів, які отримують лікування інгібіторами протеосом.

Ендотеліальна дисфункція, що виникає під час лікування карфілзомібом, – причина підвищення тону судин і вазоспазму, який тільки частково компенсується призначенням нітратів та антагоністів кальцію. Це може пояснити виникнення артеріальної гіпертензії, що є найчастішим побічним ефектом і збільшує ризик інфаркту міокарда [53].

У дослідженні ENDEAVOR артеріальну гіпертензію діагностували в 15 % пацієнтів, які отримували терапію карфілзомібом, і 3 % хворих, які лікувалися бортезомібом [44].

Лікування моноклональним антитілом даратумумабом асоціюється з гіпертензією. Так, у дослідженні CASTOR доведено: серед хворих на ММ, які отримували лікування даратумумабом у комбінації з бортезомібом і низькодозовим дексаметазоном, 6,6 % мали артеріальну гіпертензію

[54]. Хоча в дослідженні ELOQUENT-2 елетузмаб не показав вірогідного впливу на артеріальний тиск [47].

Висновки

1. Оцінювання кардіоваскулярного ризику у хворих на ММ стало клінічно значущим у зв'язку з упровадженням нових препаратів і нових груп лікарських засобів, збільшенням очікуваного терміну життя хворих на ММ.

2. У пацієнтів із ММ загальний кардіоваскулярний ризик пов'язаний із коморбідними станами, факторами, що залежать від перебігу ММ, кардіотоксичністю протипухлинного лікування.

3. Відкритим залишається питання про те, які саме фактори або комбінація факторів впливає на виникнення кожної кардіоваскулярної події.

4. У дизайні наступних клінічних досліджень у хворих на ММ необхідно враховувати оцінювання кардіоваскулярного ризику під час протипухлинного лікування для індивідуалізації лікування та покращення прогнозу пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Самура Б. Б., д-р мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Панасенко М. О., очний аспірант каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Доценко С. Я., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Samura B. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Panasenko M. O., PhD student of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Dotsenko S. Ya., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Disease 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Самура Б. Б., д-р мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Панасенко М. А., очный аспирант каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Доценко С. Я., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Kocoglu M., Badros A. The Role of Immunotherapy in Multiple Myeloma. *Pharmaceuticals*. 2016. Vol. 9, Iss. 1. P. 3. <https://doi.org/10.3390/ph9010003>
- [2] Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN) / A. Palumbo, S. Bringhen, H. Ludwig et al. *Blood*. 2011. Vol. 118, Iss. 17. P. 4519-4529. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-358812>
- [3] Cardiac event rates in patients with newly diagnosed and relapsed multiple myeloma in US clinical practice / K. Kistler, K. Rajangam, G. Faich, S. Lanes. *Blood*. 2012. Vol. 120. P. 2916.
- [4] Bahlis N. J., Lazarus H. M. Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted?. *Bone marrow transplantation*. 2006. Vol. 38, Iss. 1. P. 7-15. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705395>

- [5] A Typical case of a multiple myeloma revealed by cardiac amyloidosis / S. Arous, I. Bensahi, M. Nouredine, R. Habbal. *Angiology*. 2015. Vol. 3, Iss. 4. P. 1000163. <https://doi.org/10.4172/2329-9495.1000163>
- [6] International Myeloma Working Group (IMWG) Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma / International Myeloma Working Group // *International Myeloma Foundation*. Update date: 31.05.2017. URL: <https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-diagnosis-multiple-myeloma>
- [7] Hypercalcemia // *Mayo Clinic*. Update date: 31.03.2020. URL: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hypercalcemia/basics/complications/con-20031513>
- [8] Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention / R. T. Gansevoort, R. Correa-Rotter, B. R. Hemmelgarn et al. *Lancet*. 2013. Vol. 382, Iss. 9889. P. 339-352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4)
- [9] Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / M. J. Sarnak, H. Tighiouart, G. Manjunath et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002. Vol. 40, Iss. 1. P. 27-33. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01938-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01938-1)
- [10] Anemia. Also known as Iron-poor blood, Low blood, Tired blood // *National Heart Lung and Blood Institute*. URL: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/anemia/signs>
- [11] The influence of baseline characteristics and disease stage on health-related quality of life in multiple myeloma: findings from six randomized controlled trials / D. Robinson Jr, D. L. Esseltine, A. Regnault et al. *British journal of haematology*. 2016. Vol. 174, Iss. 3. P. 368-381. <https://doi.org/10.1111/bjh.14058>
- [12] Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P. Moreau, J. San Miguel, P. Sonneveld et al. *Annals of oncology*. 2017. Vol. 28, Suppl. 4. P. iv52-iv61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096>
- [13] International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care / H. Ludwig, J. S. Miguel, M. A. Dimopoulos et al. *Leukemia*. 2014. Vol. 28, Iss. 5. P. 981-992. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.293>
- [14] Current role of radiation therapy for multiple myeloma / G. Talamo, C. Dimaio, K. K. Abbi et al. *Frontiers in oncology*. 2015. Vol. 5. P. 40. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00040>
- [15] Shah J. J, Orłowski R. Z, Thomas S. K. Role of combination bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in the management of relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Therapeutics and clinical risk management*. 2009. Vol. 5, Iss. 1. P. 151-159. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s3340>
- [16] Caelyx (doxorubicin hydrochloride): Janssen–Cilag International N. V. summary of product characteristics. (2006, May19) // *European Medicines Agency*. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000089/WC500020180.pdf
- [17] Doxorubicin hydrochloride 2mg/ml solution for infusion. (Date of revision of the text 05/2020) / Medac GmbH // *European Medicines Agency*. URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/print-document?documentId=24588>
- [18] Geisberg C. A., Sawyer D. B. Mechanisms of anthracycline cardiotoxicity and strategies to decrease cardiac damage. *Current hypertension reports*. 2010. Vol. 12, Iss. 6. P. 404-410. <https://doi.org/10.1007/s11906-010-0146-y>
- [19] ERKs/p53 signal transduction pathway is involved in doxorubicin-induced apoptosis in H9c2 cells and cardiomyocytes / J. Liu, W. Mao, B. Ding, C. S. Liang. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2008. Vol. 295, Iss. 5. P. 1956-1965. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00407.2008>
- [20] Kypriolis (carfilzomib): summary of product characteristics. (2015, November 19) / Amgen // *European Medicines Agency*. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003790/WC500197692.pdf
- [21] Ninlaro (ixazomib): summary of product characteristics (2019, September 16). / Takeda Pharma A/S // *European Medicines Agency*. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_en.pdf
- [22] VELCADE (bortezomib): highlights of prescribing information (2014, November) / Millennium Pharmaceuticals Ins. // *European Medicines Agency*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021602s0401bl.pdf
- [23] Proteasome inhibitors – molecular basis and current perspectives in multiple myeloma / L. Kubickova, L. Pour, L. Sedlarikova et al. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2014. Vol. 18, Iss. 6. P. 947-961. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12279>
- [24] Intracellular protein aggregation is a proximal trigger of cardiomyocyte autophagy / P. Tannous, H. Zhu, A. Nemchenko et al. *Circulation*. 2008. Vol. 117, Iss. 24. P. 3070-3078. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.763870>
- [25] Transcription factor NF-kappa B represses ANT1 transcription and leads to mitochondrial dysfunctions / C. Zhang, H. Jiang, P. Wang et al. *Scientific reports*. 2017. Vol. 7. P. 44708. <https://doi.org/10.1038/srep44708>
- [26] 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / J. L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Muñoz et al. *European journal of heart failure*. 2016. Vol. 19, Iss. 1. P. 9-42. <https://doi.org/10.1002/ejhf.654>
- [27] Revlimid (lenalidomide): summary of product characteristics. (2017, February16) / Celgene Europe Ltd. // *European Medicines Agency*. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf
- [28] Nexavar (sorafenib): summary of product characteristics. (2011, July 21) / Bayer Pharma A. G. // *European Medicines Agency*. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf
- [29] Avastin, INN-bevacizumab. (2015, January 14) / Roche Registration Ltd. // *European Medicines Agency*. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
- [30] Prednisone and other corticosteroids (2019, October 9). // *Mayo Clinic*. URL: <http://www.mayoclinic.org/steroids/art-20045692>
- [31] Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial / S. V. Rajkumar, S. Jacobus, N. S. Callander et al. *The Lancet. Oncology*. 2010. Vol. 11, Iss. 1. P. 29-37. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70284-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70284-0)
- [32] Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma / M. A. Dimopoulos, A. Spencer, M. Attal et al. *The New England journal of medicine*. 2007. Vol. 357, Iss. 21. P. 2123-2132. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070594>
- [33] Melphalan 50 mg Powder and Solvent for Solution for Injection/Infusion (2014, August) // *Aspen trading*. URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/703>
- [34] Bendamustine hydrochloride 2.5 mg/ml powder for concentrate for solution for infusion // Medac GmbH. (2018, April). URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31620>
- [35] Cyclophosphamide 1000 mg Powder for Solution for Injection or Infusion // Sandoz Ltd. (2017, June 7). URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29592>
- [36] Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation / A. Singla, W. J. Hogan, S. M. Ansell et al. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2013. Vol. 19, Iss. 8. P. 1233-1237. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.05.019>
- [37] The European Medicines Agency review of carfilzomib for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy / K. Tzoganis, J. Camarero Jiménez, I. Garcia et al. *The oncologist*. 2017. Vol. 22, Iss. 11. P. 1339-1346. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0184>
- [38] Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology*. 2010. Vol. 21, Suppl. 5. P. v277-v282. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq200>
- [39] Bortezomib, Melphalan and Prednisolone (VMP) // South west Clinical Network. (2017, December). URL: <http://www.swscn.org.uk/wp/wp-content/uploads/2014/12/VMP-1.pdf>
- [40] Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network / H. Ludwig, M. Delforge, T. Facon et al. *Leukemia*. 2017. Vol. 32. P. 1542-1560. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.353>
- [41] 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 / S. Russell, A. Lyon, D. Lenihan et al. *Blood*. 2015. Vol. 126. P. 4250.
- [42] Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease / G. Srkalovic, M. G. Cameron, L. Rybicki et al. *Cancer*. 2004. Vol. 101, Iss. 3. P. 558-566. <https://doi.org/10.1002/cncr.20405>

- [43] A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS) / R. Hájek, T. Masszi, M. T. Petrucci et al. *Leukemia*. 2016. Vol. 31, Iss. 1. P. 107-114. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.176>
- [44] Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial / M. A. Dimopoulos, H. Goldschmidt, R. Niesvizky et al. *The Lancet. Oncology*. 2017. Vol. 18, Iss. 10. P. 1327-1337. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30578-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30578-8)
- [45] Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized phase III trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation / L. Garderet, S. Iacobelli, P. Moreau et al. *Journal of clinical oncology*. 2012. Vol. 30, Iss. 20. P. 2475-2482. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.4918>
- [46] Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma / P. Moreau, T. Masszi, N. Grzasko et al. *The New England journal of medicine*. 2016. Vol. 374, Iss. 17. P. 1621-1634. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>
- [47] Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: Eloquent-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth / M. A. Dimopoulos, S. Lonial, D. White et al. *British journal of haematology*. 2017. Vol. 178, Iss. 6. P. 896-905. <https://doi.org/10.1111/bjh.14787>
- [48] Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network / H. Ludwig, M. Delforge, T. Facon et al. *Leukemia*. 2017. Vol. 32, Iss. 7. P. 1542-1560. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0040-1>
- [49] Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma / A. Palumbo, S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos et al. *Leukemia*. 2008. Vol. 22, Iss. 4. P. 414-423. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2405062>
- [50] Neofordex : EPAR – Product Information (First published: 01.04.2016) // European Medicines Agency. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004071/WC500204050.pdf
- [51] Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials / A. Chari, A. K. Stewart, S. D. Russell et al. *Blood advances*. 2018. Vol. 2, Iss. 13. P. 1633-1644. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017015545>
- [52] Incidence and risk of hypertension in patients newly treated for multiple myeloma: a retrospective cohort study / A. Chari, K. Mezzi, S. Zhu et al. *BMC Cancer*. 2016. Vol. 16, Iss. 1. P. 912. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2955-0>
- [53] Spasmogenic Effects of the Proteasome Inhibitor Carfilzomib on Coronary Resistance, Vascular Tone and Reactivity / C. Chen-Scarabelli, G. Corsetti, E. Pasini et al. *EBioMedicine*. 2017. Vol. 21. P. 206-212. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.024>
- [54] Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma / A. Palumbo, A. Chanan-Khan, K. Weisel et al. *The New England journal of medicine*. 2016. Vol. 375, Iss. 8. P. 754-766. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038>
- [6] International Myeloma Working Group. (2017, May 31). International Myeloma Working Group (IMWG) Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma. *International Myeloma Foundation*. <https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-diagnosis-multiple-myeloma>
- [7] Mayo Clinic. (2020, March 31). *Mayo Foundation for Medical Education and Research. Hypercalcemia*. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hypercalcemia/basics/complications/con-20031513>
- [8] Gansevoort, R. T., Correa-Rotter, R., Hemmelgarn, B. R., Jafar, T. H., Heerspink, H. J., Mann, J. F., Matsushita, K., & Wen, C. P. (2013). Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*, 382(9889), 339-352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4)
- [9] Sarnak, M. J., Tighiouart, H., Manjunath, G., MacLeod, B., Griffith, J., Salem, D., & Levey, A. S. (2002). Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(1), 27-33. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01938-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01938-1)
- [10] National Heart Lung and Blood Institute. (n.d.). *Anemia. Also known as Iron-poor blood, Low blood, Tired blood*. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/anemia/signs>
- [11] Robinson, D., Jr, Esseltine, D. L., Regnault, A., Meunier, J., Liu, K., & van de Velde, H. (2016). The influence of baseline characteristics and disease stage on health-related quality of life in multiple myeloma: findings from six randomized controlled trials. *British journal of haematology*, 174(3), 368-381. <https://doi.org/10.1111/bjh.14058>
- [12] Moreau, P., San Miguel, J., Sonneveld, P., Mateos, M. V., Zamagni, E., Avel-Loiseau, H., Hajek, R., Dimopoulos, M. A., Ludwig, H., Einsele, H., Zweegman, S., Facon, T., Cavo, M., Terpos, E., Goldschmidt, H., Attal, M., Buske, C., & ESMO Guidelines Committee (2017). Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 28(suppl_4), iv52-iv61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096>
- [13] Ludwig, H., Miguel, J. S., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Garcia Sanz, R., Powles, R., Lentzsch, S., Ming Chen, W., Hou, J., Jurczynszyn, A., Romeril, K., Hajek, R., Terpos, E., Shimizu, K., Joshua, D., Hungria, V., Rodriguez Morales, A., Ben-Yehuda, D., Sondergeld, P., Zamagni, E., ... Durie, B. (2014). International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*, 28(5), 981-992. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.293>
- [14] Talamo, G., Dimaio, C., Abbi, K. K., Pandey, M. K., Malysz, J., Creer, M. H., Zhu, J., Mir, M. A., & Varlotto, J. M. (2015). Current role of radiation therapy for multiple myeloma. *Frontiers in oncology*, 5, 40. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00040>
- [15] Shah, J. J., Orłowski, R. Z., & Thomas, S. K. (2009). Role of combination bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in the management of relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Therapeutics and clinical risk management*, 5(1), 151-159. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s3340>
- [16] European Medicines Agency. (2006, May19). *Caelyx (doxorubicin hydrochloride): Janssen-Cilag International N. V. summary of product characteristics*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000089/WC500020180.pdf
- [17] Medac GmbH. (2020, May). *Doxorubicin hydrochloride 2mg/ml solution for infusion*. <https://www.medicines.org.uk/emc/print-document?documentId=24588>
- [18] Geisberg, C. A., & Sawyer, D. B. (2010). Mechanisms of anthracycline cardiotoxicity and strategies to decrease cardiac damage. *Current hypertension reports*, 12(6), 404-410. <https://doi.org/10.1007/s11906-010-0146-y>
- [19] Liu, J., Mao, W., Ding, B., & Liang, C. S. (2008). ERKs/p53 signal transduction pathway is involved in doxorubicin-induced apoptosis in H9c2 cells and cardiomyocytes. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 295(5), H1956-H1965. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00407.2008>
- [20] Amgen. (2015, November19). *Kyprolis (carfilzomib): summary of product characteristics*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003790/WC500197692.pdf
- [21] Takeda Pharma A/S. (2019, September 16). *Ninlaro (ixazomib): summary of product characteristics*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_en.pdf
- [22] Millennium Pharmaceuticals Ins. (2014, November). *VELCADE (bortezomib): highlights of prescribing information*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021602s040lbl.pdf

- [23] Kubiczкова, L., Pour, L., Sedlarikova, L., Hajek, R., & Sevcikova, S. (2014). Proteasome inhibitors – molecular basis and current perspectives in multiple myeloma. *Journal of cellular and molecular medicine*, 18(6), 947-961. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12279>
- [24] Tannous, P., Zhu, H., Nemchenko, A., Berry, J. M., Johnstone, J. L., Shelton, J. M., Miller, F. J., Jr, Rothermel, B. A., & Hill, J. A. (2008). Intracellular protein aggregation is a proximal trigger of cardiomyocyte autophagy. *Circulation*, 117(24), 3070-3078. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.763870>
- [25] Zhang, C., Jiang, H., Wang, P., Liu, H., & Sun, X. (2017). Transcription factor NF-kappa B represses ANT1 transcription and leads to mitochondrial dysfunctions. *Scientific reports*, 7, 44708. <https://doi.org/10.1038/srep44708>
- [26] Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Rodriguez Muñoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., ... Agewall, S. (2017). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European journal of heart failure*, 19(1), 9-42. <https://doi.org/10.1002/ejhf.654>
- [27] Celgene Europe Ltd. (2017, February16). *Revlimid (lenalidomide): summary of product characteristics*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf
- [28] Bayer Pharma A. G. (2011, July 21). *Nexavar (sorafenib): summary of product characteristics*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf
- [29] Roche Registration Ltd. (2015, January 14). *Avastin, INN-bevacizumab*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
- [30] Mayo Clinic. (2019, October 9). *Prednisone and other corticosteroids*. <http://www.mayoclinic.org/steroids/art-20045692>
- [31] Rajkumar, S. V., Jacobus, S., Callander, N. S., Fonseca, R., Vesole, D. H., Williams, M. E., Abonour, R., Siegel, D. S., Katz, M., Greipp, P. R., & Eastern Cooperative Oncology Group (2010). Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*, 11(1), 29-37. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70284-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70284-0)
- [32] Dimopoulos, M., Spencer, A., Attal, M., Prince, H. M., Harousseau, J. L., Dmoszynska, A., ... Knight, R. D. (2007). Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *The New England journal of medicine*, 357(21), 2123-2132. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070594>
- [33] Aspen trading. (2014, August). *Melphalan 50 mg Powder and Solvent for Solution for Injection/Infusion*. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/703>
- [34] Medac GmbH. (2018, April). *Bendamustine hydrochloride 2.5 mg/ml powder for concentrate for solution for infusion*. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31620>
- [35] Sandoz Ltd. (2017, June 7). *Cyclophosphamide 1000 mg Powder for Solution for Injection or Infusion*. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29592>
- [36] Singla, A., Hogan, W. J., Ansell, S. M., Buadi, F. K., Dingli, D., Dispenzieri, A., ... Kumar, S. K. (2013). Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation*, 19(8), 1233-1237. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.05.019>
- [37] Tzogani, K., Camarero Jiménez, J., Garcia, I., Sancho-López, A., Martin, M., Moreau, A., ... Pignatti, F. (2017). The European Medicines Agency Review of Carfilzomib for the Treatment of Adult Patients with Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Therapy. *The oncologist*, 22(11), 1339-1346. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0184>
- [38] Bovelli, D., Plataniotis, G., Roila, F., & ESMO Guidelines Working Group (2010). Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology*, 21 Suppl 5, v277-v282. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq200>
- [39] South west Clinical Network. (2017, December). *Bortezomib, Melphalan and Prednisolone (VMP)*. <http://www.swscn.org.uk/wp/wp-content/uploads/2014/12/VMP-1.pdf>
- [40] Ludwig, H., Delforge, M., Facon, T., Einsele, H., Gay, F., Moreau, P., ... Sonneveld, P. (2017). Prevention and management of adverse events of Novel agents in multiple myeloma: A consensus of the European myeloma network. *Leukemia*, 10.1038/leu.2017.353. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.353>
- [41] Russell, S., Lyon, A., Lenihan, D., Moreau, P., Joshua, D., Chng, W., ... Dimopoulos, M. (2015). 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*, 126, 4250.
- [42] Srkalovic, G., Cameron, M. G., Rybicki, L., Deitcher, S. R., Kattke-Marchant, K., & Hussein, M. A. (2004). Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer*, 101(3), 558-566. <https://doi.org/10.1002/cncr.20405>
- [43] Hájek, R., Masszi, T., Petrucci, M. T., Palumbo, A., Rosiñol, L., Nagler, A., ... Ludwig, H. (2017). A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia*, 31(1), 107-114. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.176>
- [44] Dimopoulos, M. A., Goldschmidt, H., Niesvizky, R., Joshua, D., Chng, W. J., Oriol, A., Orlowski, R. Z., Ludwig, H., Facon, T., Hajek, R., Weisel, K., Hungria, V., Minuk, L., Feng, S., Zahlten-Kumeli, A., Kimball, A. S., & Moreau, P. (2017). Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(10), 1327-1337. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30578-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30578-8)
- [45] Garderet, L., Iacobelli, S., Moreau, P., Dib, M., Lafon, I., Niederwieser, D., ... Gahrton, G. (2012). Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of clinical oncology*, 30(20), 2475-2482. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.4918>
- [46] Moreau, P., Masszi, T., Grzasko, N., Bahlis, N. J., Hansson, M., Pour, L., ... Laubach, J. P. (2016). Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*, 374(17), 1621-1634. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>
- [47] Dimopoulos, M. A., Lonial, S., White, D., Moreau, P., Palumbo, A., San-Miguel, J., ... Richardson, P. (2017). Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *British journal of haematology*, 178(6), 896-905. <https://doi.org/10.1111/bjh.14787>
- [48] Ludwig, H., Delforge, M., Facon, T., Einsele, H., Gay, F., Moreau, P., ... Sonneveld, P. (2018). Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*, 32(7), 1542-1560. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0040-1>
- [49] Palumbo, A., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Richardson, P. G., San Miguel, J., Barlogie, B., ... Westin, J. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*, 22(2), 414-423. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2405062>
- [50] European Medicines Agency. (2016, April 1). *Neofordex : EPAR – Product Information*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004071/WC500204050.pdf
- [51] Chari, A., Stewart, A. K., Russell, S. D., Moreau, P., Herrmann, J., Banchs, J., ... Lenihan, D. (2018). Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. *Blood advances*, 2(13), 1633-1644. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017015545>
- [52] Chari, A., Mezzi, K., Zhu, S., Werther, W., Felici, D., & Lyon, A. R. (2016). Incidence and risk of hypertension in patients newly treated for multiple myeloma: a retrospective cohort study. *BMC cancer*, 16(1), 912. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2955-0>
- [53] Chen-Scarabelli, C., Corsetti, G., Pasini, E., Dioguardi, F. S., Sahni, G., Narula, J., Gavazzoni, M., ... Scarabelli, T. M. (2017). Spasmogenic Effects of the Proteasome Inhibitor Carfilzomib on Coronary Resistance, Vascular Tone and Reactivity. *Ebiomedicine*, 21, 206-212. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.024>
- [54] Palumbo, A., Chanan-Khan, A., Weisel, K., Nooka, A. K., Masszi, T., Beksac, M., ... Sonneveld, P. (2016). Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*, 375(8), 754-766. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038>