

DOI 10.31718/2077-1096.23.2.1.55  
УДК 616.127:616.12-005.4-006.44-085

Островський В.Л.

## ВПЛИВ БОРТЕЗОМІБ-ВМІСНИХ СХЕМ ХІМІОТЕРАПІЇ НА ПОРУШЕННЯ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ МІОКАРДА У ХВОРИХ З ПРОГРЕСІЄЮ МНОЖИННОЇ МІЕЛОМИ ТА СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Полтавський державний медичний університет

*Вступ.* Починаючи з 90-х років минулого сторіччя рівень смертності від онкологічних захворювань поступово знижується, разом з тим тривалість життя пацієнтів прогресивно зростає. Таким чином, розвиток цитостатик-індукованої токсичності, в тому числі й кардіоваскулярної, має надзвичайно великий вплив на вибір схеми хіміотерапії. Впродовж останніх десятиліть значно зросли показники розповсюдженості та захворюваності на множинну мієлому. Доведено, що застосування специфічної терапії для лікування множинної мієломи, часто асоціюється з широким спектром кардіотоксичних ефектів, серед яких: артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, гострий коронарний синдром, порушення ритму та провідності. Мета – дослідити особливості порушень біоелектричної активності міокарда у хворих з прогресією множинної мієломи та супутньою ішемічною хворобою серця в динаміці бортезоміб-вмісних схем хіміотерапії. *Матеріали та методи.* Обстежено 42 пацієнти із прогресією множинної мієломи, у 22 (52,4%) пацієнтів виявлено супутню ішемічну хворобу серця. В залежності від наявності супутньої ішемічної хвороби серця пацієнти з множинною мієломою були розподілені на дві групи. Всім хворим призначено бортезоміб-вмісні схеми хіміотерапії. Хворі були обстежені тричі: перед початком хіміотерапії, на 84 день та на 140 день хіміотерапії. Аналізували показники загального та біохімічного аналізів крові. За даними стандартної електрокардіографії оцінювали порушення ритму та провідності. *Результати:* Ризик розвитку анемії при первинному обстеженні обох груп достовірно не відрізнявся ( $RR=0,861$ ,  $CI\ 0,690-1,074$ ,  $p>0,05$ ). У пацієнтів II групи у динаміці бортезоміб-вмісних схем хіміотерапії на фоні супутньої ішемічної хвороби серця спостерігалась тенденція до збільшення ризику розвитку порушень провідності порівняно з хворими I групи без супутніх захворювань серцево-судинної системи ( $RR=1,6$ ,  $CI\ 0,853-2,966$ ,  $p>0,05$ ). У хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця на фоні проведення 4-х курсів хіміотерапії зафіксована тенденція до підвищення ризику виникнення порушень ритму ( $RR_{1-3}=1,5$ ;  $CI\ 0,490-4,591$ ;  $p>0,05$ ;  $RR_{2-3}=1,25$ ;  $CI\ 0,386-4,046$ ;  $p>0,05$ ), порівняно з попередніми обстеженнями, проте, під час 3 обстеження частіше реєструвались надшлуночкові порушення ритму. *Висновки:* Дебют множинної мієломи супроводжувався однаковою частотою порушень ритму незалежно від наявності захворювань серцево-судинної системи ( $RR=1,091$ ,  $CI\ 0,393-3,028$ ,  $p>0,05$ ), проте тільки у групі з супутньою ішемічною хворобою серця були виявлені комбіновані порушення ритму. У хворих на множинну мієлому із супутньою ішемічною хворобою серця на фоні проведення 4-х курсів хіміотерапії зафіксована тенденція до підвищення ризику виникнення порушень ритму ( $RR_{1-3}=1,5$ ;  $CI\ 0,490-4,591$ ;  $p>0,05$ ;  $RR_{2-3}=1,25$ ;  $CI\ 0,386-4,046$ ;  $p>0,05$ ) порівняно з попередніми обстеженнями; у пацієнтів групи високого кардіологічного ризику спостерігалась тенденція до збільшення ризику розвитку порушень провідності порівняно з хворими I групи без супутніх захворювань серцево-судинної системи ( $RR=1,6$ ;  $CI\ 0,853-2,966$ ;  $p>0,05$ ).

Ключові слова: множинна мієлома, інгібітори протеасом, бортезоміб, цитостатик-індукована кардіотоксичність, ішемічна хвороба серця.

Стаття є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету «Удосконалення методів діагностики, лікування та профілактики медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів», державний реєстраційний номер: 0121U113862.

Починаючи з 90-х років минулого сторіччя, рівень смертності від онкологічних захворювань поступово знижується, разом з тим тривалість життя пацієнтів прогресивно зростає[1]. Відповідно ймовірність розвитку ранніх та пізніх цитостатик-індукованих токсичних уражень у даної категорії пацієнтів суттєво збільшується, особливо у хворих із супутніми захворюваннями серцево-судинної системи (ССС), в тому числі з ішемічною хворобою серця (ІХС). Таким чином, розвиток цитостатик-індукованої кардіоваскулярної токсичності має надзвичайно великий вплив на вибір схеми хіміотерапії (ХТ), оскільки є лімітуючим фактором для застосування потенційно кардіотоксичних агентів. Проте зменшення стандартних доз, зміна режиму введення цитостатиків призводить до зменшення частоти досягнен-

ня відповіді на лікування[2].

Впродовж останніх десятиліть значно зросли показники розповсюдженості та захворюваності на множинну мієлому (ММ). Своєчасне призначення програмної ХТ дозволяє попередити прогресування ММ[3].

Відповідно до рекомендацій European Society for Medical Oncology (ESMO) в якості сучасних схем ХТ для лікування ММ затверджено комбінації декількох основних класів цитостатичних засобів, що включають: інгібітори протеасом (бортезоміб, іксазоміб, карфилзоміб), імуномодуляторні препарати (тадідомід, леналідомід), глюкокортикостероїди та препарати біологічної терапії [4, 5]. Проте, за результатами декількох клінічних досліджень, вищезгадані групи препаратів збільшують ризик розвитку небажаних кар-

діотоксичних ефектів, в тому числі й тяжких [6,7,8]. Так, найбільш часто ймовірність цитостатик-індукованої кардіотоксичності значно зростає у пацієнтів, що мають супутні захворювання ССС, в тому числі й ІХС [9]. Застосування інгібіторів протеасом часто асоціюється з широким спектром кардіотоксичних ефектів, серед яких: артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, гострий коронарний синдром, порушення ритму та провідності.[4, 10, 11] Сучасні схеми лікування ММ володіють невисоким профілем кардіотоксичності порівняно з антрацикліновими антибіотиками. Проте недостатньо вивченим залишається розвиток порушень біоелектричної активності серця, як прояв цитостатик-індукованої кардіотоксичності при застосуванні бортезоміб-вмісних схем ХТ у пацієнтів групи високого кардіологічного ризику.

### Мета

Дослідити особливості порушень біоелектричної активності міокарда у хворих з прогресією ММ та супутньою ІХС в динаміці бортезоміб-вмісних схем ХТ.

### Матеріали та методи

Обстежено 42 пацієнти із прогресією ММ, які перебували на лікуванні у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» з 2021 по 2023 роки, співвідношення чоловіків та жінок складало 50%/50%, середній вік обстежених – 62,05±9,75 роки. Всім пацієнтам діагноз ММ було встановлено відповідно до стандартів ведення онкогематологічних хворих із ММ згідно з наказом МОЗ України від 02.11.2015 № 710 та European Society for Medical Oncology [5,12]. У дослідження включали пацієнтів, загальний стан яких за ECOG відповідав I-II, за індексом Карновського — 60-80%.

У 22 (52,4%) пацієнтів виявлено супутню ІХС: стабільна стенокардія напруги I-II ФК, дифузний кардіосклероз. Діагноз ІХС встановлено відповідно до наказу МОЗ України від 23 грудня 2021 року № 2857. [13]В залежності від наявності супутньої ІХС пацієнти з ММ були розподілені на дві групи:

I (n=20) – хворі на ММ без супутніх захворювань ССС.

II (n=22) – хворі на ММ із супутньою ІХС.

Згідно з класифікацією Durie, Salmon (1975), у I групі хворих на ММ без захворювань ССС групі IIA ст. виявлена у 3(15%) пацієнтів, IIIA ст. – у 11(55%) та IIIB – у 6(30%) пацієнтів; у II групі хворих на ММ із супутньою ІХС IIA ст. зафіксована у 2 (9,01%) хворих, IIIA ст. – у 16 (72,7%) та IIIB – у 4 (18,2%) хворих.

Всім хворим на фоні прогресії ММ призначено бортезоміб-вмісні схеми ХТ: VRd (бортезоміб, леналідомід, дексаметазон), Vd (бортезоміб, дексаметазон), VCD (бортезоміб, циклофосфамід, дексаметазон), VTd (бортезоміб, талідомід, дек-

саметазон), VMP (бортезоміб, мелфалан, преднізолон). У I групі схему VRd отримували 17(85%) пацієнтів, VCD – 1(5%), VTD – 1(5%) та Vd – 1(5%) хворий, тоді, як у II групі VRd отримували 14(63,64%) пацієнтів, VD – 3(13,64%), VMP – 3(13,64%), та VCD – 2(9,09%) хворих.

Хворі обох груп були обстежені тричі: перед початком ХТ, на 84-й день та на 140-й день ХТ. Аналізували показники загального аналізу крові: рівень гемоглобіну, загальну кількість еритроцитів та тромбоцитів. Оцінювали показники біохімічного аналізу крові: вміст загального білку, креатиніну у сироватці крові хворих.

Порушення біоелектричної активності міокарда досліджували за допомогою стандартної електрокардіографії (ЕКГ). Оцінювали частоту виникнення та характер порушень ритму та провідності.

Ступінь тяжкості порушень показників загального і біохімічного аналізу крові та даних ЕКГ аналізували за Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили із використанням статистичної програми GraphPad Prism версії 8.0.1 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA), яка дозволяє виконувати параметричний та непараметричний статистичний аналіз. При нормальному розподілі даних результати представляли у вигляді середніх арифметичних величин (M) та їх похибки (SE). Достовірність відмінностей розраховували за допомогою t критерію Стьюдента. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували парні непараметричні методи рангових критеріїв Вілкоксона та Манна-Уїтні. Оцінку відносного ризику проводили шляхом розрахунку відношення ризиків (RR) та його 95% довірчого інтервалу (CI). Використовували формулу:  $RR = \frac{A(C+D)}{C(A+B)}$ , де A, B, C, D – кількість спостережень в осередках таблиці сполучення. Статистично достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Прогресія ММ, незалежно від наявності супутньої ІХС, супроводжується формуванням метапластичної анемії різних ступенів важкості, що беззаперечно підвищує ризик розвитку порушень біоелектричної активності міокарда у вигляді розладів серцевого ритму та провідності та потенціє розвиток цитостатик-індукованої кардіотоксичності у динаміці ХТ. Зважаючи на структурні та функціональні зміни міокарда, обумовлені супутньою ІХС, ризик формування цитостатик-індукованої кардіотоксичності на тлі прогресії ММ значно зростає та потребує особливої уваги під час ведення пацієнтів відповідного профілю[14]. Відповідно до критеріїв STCAE 4, в I групі на фоні прогресії ММ анемію було зафіксовано у 19(95%) хворих: зниження рівню гемоглобіну 1 ступеню – у 12(60%) хворих, 2 ступеню – у 5(25%), 3 ступеню – у 1(5%) та 4 ступеню у –

1(5%) пацієнта. У II групі хворих на ММ із супутньою ІХС на фоні прогресії ММ анемію було зафіксовано у 18(81,8%) хворих: зниження гемоглобіну 1 ступеню – у 4( 18,2%) пацієнтів, 2 ступеню – у 7(31,8%), 3 ступеню – у 6(27,3%) та 4 ступеню у – 1(4,5%) хворого. Ризик розвитку анемії при первинному обстеженні обох груп достовірно не відрізнявся (RR=0,861; СІ 0,690-1,074;  $p>0,05$ ). До того ж, при порівнянні середніх величин рівня гемоглобіну обох груп під час первинного обстеження достовірної різниці в показниках не було виявлено ( $p_1=0,23$ ) (табл. 1), що дозволяє нам оцінити ЕКГ зміни, спричинені прогресією ММ, у групах порівняння.

Під час первинного обстеження за даними біохімічного аналізу крові на фоні прогресії ММ в I групі підвищення рівню загального білка 1 ступеню у сироватці крові за СТСАЕ 4 зареєстровано у 7(35%) пацієнтів, у II групі з супутньою ІХС – у 10(45,5%) хворих. Ризик розвитку гіперпротеїнемії під час первинного обстеження пацієнтів обох груп достовірно не відрізнявся (RR=1,299; СІ 0,612-2,756;  $p>0,05$ ). У пацієнтів I групи підвищення рівня креатиніну вище 177 мкмоль/л виявлено у 6(30%) пацієнтів, а у пацієнтів II групи – у 4(18,2%) хворих. Одночасно, середня концентрація загального білка та креатиніну в сироватці крові в групах порівняння достовірно не відрізнялись ( $p_1=0,87$  та  $p_1=0,42$  відповідно) (табл. 2).

За даними ЕКГ, під час первинного обстеження порушення ритму у I групі було виявлено у 5(25%) пацієнтів (синусова тахікардія – у 4(20%) хворих, синусова брадикардія – у 1(5%), епізоди передсердного ритму – у 1 (5%) та шлуночкова екстрасистоля – у 1(5%) пацієнта). У

пацієнтів II групи з супутньою ІХС на фоні прогресії ММ порушення ритму були виявлені у 6(27,27%) пацієнтів (синусова брадикардія – у 2(9,09%), надшлуночкові екстрасистоли – у 4(18,18%), шлуночкові екстрасистоли – у 2(9,09%), фібриляція передсердь – у 1(4,55%) хворого. Слід зазначити, що комбіновані порушення ритму у вигляді поєднання: суправентрикулярної та шлуночкової екстрасистоїї спостерігалось у 1(4,55%) пацієнта; синусової брадикардії, суправентрикулярної та шлуночкової екстрасистоїї – у 1(4,55%) хворого. Таким чином, частота виникнення порушень ритму у групах порівняння достовірно не відрізнялась (RR=1,091; СІ 0,393-3,028;  $p>0,05$ ), проте тільки у групі з супутньою ІХС були виявлені комбіновані порушення ритму.

Порушення провідності під час першого обстеження у хворих I групи виявлено у 7(35%) хворих (АВ-блокада 1 ступеню – у 2(10%) пацієнтів, блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса (ПГ ЛНПГ) – у 4(20%), неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (ПНПГ) – у 1(5%) пацієнта). У пацієнтів II групи з супутньою ІХС при первинному обстеженні порушення провідності були виявлені у 12 (54,54%) хворих (АВ-блокада 1 ступеню – у 2(9,09%) пацієнтів, блокада ПГ ЛНПГ – у 7(31,81%), неповна блокада ПНПГ – у 2(9,09%) пацієнтів. Таким чином, у пацієнтів I групи без супутньої ІХС під час первинного обстеження порушення провідності реєструвались у 1,4 рази частіше, ніж порушення серцевого ритму, тоді як у пацієнтів II групи з супутньою ІХС порушень ритму та провідності фактично реєструвались з однаковою частотою.

Таблиця 1  
Показники загального аналізу крові у хворих на ММ у динаміці ХТ,  $M \pm SE$

Показник	I група (n=20)			II група (n=22)		
	E1	E2	E3	E1	E2	E3
Ер., $10 \times 12 / \text{л}$	3,42 $\pm$ 0,16 95% СІ 3,08-3,75	3,85 $\pm$ 0,19 95% СІ 3,45-4,25	4,14 $\pm$ 0,10 95% СІ 4,41-4,63	3,16 $\pm$ 0,18 95% СІ 2,78-3,54	3,84 $\pm$ 0,10 95% СІ 3,74-4,11	3,92 $\pm$ 0,09 95% СІ 4,41-4,63
p	$p_1=0,23$	$p_2=0,39$	$p_3=0,09$	$p_4=0,0008$	$p_5=<0,0001$	$p_6=0,08$
	$p_7=0,0004$	$p_8=0,0007$	$p_9=0,01$			
Гем., г/л	104,00 $\pm$ 4,70 95% СІ 94,12-113,80	112,00 $\pm$ 4,93 95% СІ 101,70-122,30	120,30 $\pm$ 2,94 95% СІ 114,20-126,40	95,05 $\pm$ 5,07 95% СІ 84,50-105,60	109,20 $\pm$ 3,56 95% СІ 101,80-116,60	115,90 $\pm$ 2,61 95% СІ 110,50-121,30
p	$p_1=0,31$	$p_2=0,17$	$p_3=0,38$	$p_4=0,003$	$p_5=<0,0001$	$p_6=0,001$
	$p_7=0,16$	$p_8=0,004$	$p_9=0,11$			
Тр., $10 \times 12 / \text{л}$	203,00 $\pm$ 16,59 95% СІ 168,30-237,70	224,00 $\pm$ 16,11 95% СІ 190,20-257,70	260,40 $\pm$ 13,09 95% СІ 233,00-287,70	239,20 $\pm$ 37,18 95% СІ 161,90-316,50	249,30 $\pm$ 27,09 95% СІ 193,00-305,70	227,30 $\pm$ 21,28 95% СІ 209,90-244,60
p	$p_1=0,7$	$p_2=0,68$	$p_3=0,66$	$p_4=0,13$	$p_5=0,02$	$p_6=0,14$
	$p_7=0,31$	$p_8=0,01$	$p_9=0,08$			

Примітка: Ер. – еритроцити, Гем. – гемоглобін, Тр. – тромбоцити, p ( $p<0,05$ ) - достовірна різниця між показниками:  $p_1$  – між показниками E1 пацієнтів I та II груп;  $p_2$  – між показниками E2 пацієнтів I та II груп,  $p_3$  – між показниками E3 пацієнтів I та II груп,  $p_4$  – між показниками E1 та E2 II групи,  $p_5$  – між показниками E1 та E3 II групи  $p_6$  – між показниками E2 та E3 II групи,  $p_7$  – між показниками E1 та E2 I групи,  $p_8$  – між показниками E1 та E3 I групи  $p_9$  – між показниками E2 та E3 I групи.

Після проведення 2-х курсів ХТ на фоні зниження об'єму пухлинної маси в обох групах підвищилась кількість хворих із нормальним рівнем гемоглобіну, одночасно знизився ступінь тяжкості анемії. Так, за даними загального аналізу крові

у пацієнтів I групи наявність анемії зафіксовано у 16(80%) пацієнтів (зниження рівню гемоглобіну 1 ступеню – у 13(65%) хворих, 2 ступеню – у 2(10%) та 4 ступеню – у 1(5%) хворого), а у пацієнтів II групи з супутньою ІХС – у 17(77,27%)

хворих (зниження гемоглобіну I ступеню – у 10(45,45%) пацієнтів, зниження гемоглобіну II ступеню – у 7(31,82%) хворих.)

Під час другого обстеження середні значення рівня еритроцитів у пацієнтів I та II груп були в 1,13 ( $p_7 < 0,05$ ) та в 1,22 ( $p_4 < 0,01$ ) рази відповідно вищими порівняно з первинним обстеженням (табл. 1). Одночасно рівень гемоглобіну у пацієнтів II групи з супутньою ІХС підвищувався в 1,15 ( $p_4 < 0,01$ ) рази у порівнянні з первинним обстеженням (табл. 1).

За даними біохімічного дослідження крові, на 84-й день збільшення рівню загального білка у пацієнтів I групи було виявлено у 3(15%) пацієнтів та у 3(13,64%) пацієнтів II групи з супутньою ІХС. У хворих I групи виявлена тенденція до зниження відносного ризику розвитку гіперпротеїнемії порівняно з первинним обстеженням ( $RR=0,43$ ; 95%CI 0,13-1,42;  $p > 0,05$ ). У пацієнтів II групи з супутньою ІХС виявлено достовірне зниження відносного ризику розвитку гіперпротеїнемії в порівнянні з первинним обстеженням ( $RR=0,30$ ; 95%CI 0,095-0,940;  $p < 0,05$ ) без достовірної різниці в групах порівняння. Отримані нами результати свідчать про зменшення об'єму пухлинної маси, пригнічення продукції патологічного парапротеїну у пацієнтів з MM, та відповідно, достатньої ефективності специфічного лікування.

За даними ЕКГ, під час 2 обстеження пору-

шення ритму у пацієнтів I групи виявлені у 4(20%) хворих (синусова тахікардія – у 1(5%) пацієнта, синусова брадикардія – у 1 (5%), шлуночкова екстрасистолія у 1(5%) а та епізод передсердного ритму – у 1(5%) хворого.) У пацієнтів II групи з супутньою ІХС виявлені у 5(22,72%) хворих (синусова брадикардія – у 3(13,64%) пацієнтів, фібриляція передсердь – у 1(4,55%), шлуночкова екстрасистолія – у 2(9,09%), надшлуночкова екстрасистолія – у 2(9,09%) хворих, слід зазначити, що у 1(4,55%) пацієнта спостерігались поєднані порушення ритму у вигляді: синусової брадикардії, надшлуночкової та шлуночкової екстрасистолії.

Порушення провідності під час другого обстеження у хворих I групи виявлено у 6 (30%) пацієнтів (АВ-блокада I ступеню – у 2(10%) хворих, блокади ПГЛНПГ – у 3(15%) та неповна блокада ПНПГ – у 1(5%) хворого). У пацієнтів II групи порушення провідності у 16(72,72%) хворих (АВ-блокада I ступеню – у 8(36,36%) пацієнтів, блокада ПГЛНПГ – у 7(31,82%), неповна блокада ПНПГ – у 4(18,18%), повна блокада ПНПГ – у 1(4,55%) та феномен преекзитації шлуночків – у 1(4,55%) пацієнта, отже після проведення 2-х курсів ХТ ризик розвитку порушень провідності у пацієнтів II групи, які мають супутню ІХС, зростав у 2,4 ( $RR=2,4$ ; CI 1,184-4,964;  $p < 0,05$ ) порівняно з I групою.

Таблиця 2  
Показники біохімічного аналізу крові у хворих на MM у динаміці ХТ,  $M \pm SE$

Показник	I група (n=20)			II група (n=22)		
	E1	E2	E3	E1	E2	E3
Заг. б., г/л	78,25±3,91 95% CI 70,06-86,43	77,78±2,24 95% CI 73,08-82,47	72,68±1,60 95% CI 69,32-76,03	83,53±4,40 95% CI 74,37-92,68	74,88±2,49 95% CI 66,42-74,23	70,32±1,88 95% CI 70,85-75,49
p	$p_1 = 0,87$	$p_2 = 0,21$	$p_3 = 0,26$	$p_4 = 0,0005$	$p_5 = < 0,0001$	$p_6 = 0,0001$
	$p_7 = 0,22$	$p_8 = 0,007$	$p_9 = 0,09$			
Креатинін, мк/моль	100,6±10,14 95% CI 79,42-121,90	87,62±6,14 95% CI 74,78-100,50	90,50±5,93 95% CI 78,09-102,90	101,20±15,14 95% CI 69,74-132,70	105,10±10,90 95% CI 82,41-127,70	117,30±11,13 95% CI 94,15-140,40
p	$p_1 = 0,42$	$p_2 = 0,12$	$p_3 = 0,02$	$p_4 = 0,06$	$p_5 = 0,002$	$p_6 = < 0,0001$
	$p_7 = 0,38$	$p_8 = 0,78$	$p_9 = 0,33$			

Примітка: Заг. б. – загальний білок, p ( $p < 0,05$ ) - достовірна різниця між показниками  $p_1$  – між показниками E1 пацієнтів I та II груп;  $p_2$  – між показниками E2 пацієнтів I та II груп,  $p_3$  – між показниками E3 пацієнтів I та II груп,  $p_4$  – між показниками E1 та E2 II групи,  $p_5$  – між показниками E1 та E3 II групи  $p_6$  – між показниками E2 та E3 II групи,  $p_7$  – між показниками E1 та E2 I групи,  $p_8$  – між показниками E1 та E3 I групи  $p_9$  – між показниками E2 та E3 I групи.

Під час 3 обстеження, після проведення 4-х курсів ХТ, спостерігалось значне покращення клінічного стану хворих на MM. Так, у пацієнтів I групи зниження рівню гемоглобіну у загальному аналізі крові виявлено у 14(70%) пацієнтів, (1 ступеню – у 11(55%) хворих, 2 ступеню – у 2(10%) та зниження гемоглобіну 3 ступеню – у 1(5%) хворого), у хворих II групи зменшення рівню гемоглобіну було виявлено у 13(59,09%) хворих, (I ступеню – у 12(54,55%) та зниження II ступеню – у 1(4,55%) пацієнта.) Таким чином, у хворих на MM незалежно від наявності супутньої ІХС спостерігалось зменшення частоти виникнення та ступінь тяжкості анемії.

Під час третього обстеження у пацієнтів I та II груп середні значення гемоглобіну у загальному аналізі крові зросли у 1,15( $p_5 = 0,004$ ) та у 1,22 ( $p_5 < 0,0001$ ) раза відповідно порівняно з первинним обстеженням, що вказує на відновлення червоного паростка кровотворення у кістковому мозку на фоні циторедукції пухлинної маси в динаміці ХТ (табл. 1).

Одночасно у пацієнтів I групи виявлено зменшення частоти та ступеню гіперпротеїнемії. Так у пацієнтів I групи збільшення рівня загального білка виявлено у 2(10%) хворих, а у пацієнтів II групи випадків гіперпротеїнемії не виявлено. Також під час порівняння середніх показників рівня

загального білка в сироватці крові достовірної різниці між групами не було виявлено ( $p_3=0,26$ ) (табл. 2). Відсутність достовірної різниці між показниками біохімічного аналізу крові при порівнянні I та II груп в динаміці ХТ опосередковано вказує на однакову ефективність ХТ незалежно від супутньої ІХС.

Оскільки під час 2-го обстеження нами виявлено зростання частоти поєднаних порушень ритму у хворих II групи із супутньою ІХС, особливого значення набуває проведення чіткого контролю зміни біоелектричної активності міокарда на фоні підвищення кумулятивної дози цитостатиків. За даними стандартної ЕКГ, під час 3 обстеження у хворих I групи порушення ритму виявлені у 2(10%) пацієнтів (синусова брадикардія – у 1(5%) хворого та шлуночкова екстрасистолія – у 1(5%) пацієнта), а у пацієнтів II групи – у 4(18,18%) хворих (синусова брадикардія – у 3(13,64%) пацієнтів, фібриляція передсердь – у 1(4,55%) та надшлуночкова екстрасистолія – у 1(4,55%) пацієнта. Слід зазначити, що у 1(4,55%) хворого II групи зареєстровано поєднання порушень ритму у вигляді синусової брадикардії та надшлуночкової екстрасистолії. У хворих на ММ із супутньою ІХС на фоні проведення 4-х курсів ХТ зафіксована тенденція до підвищення ризику виникнення порушень ритму ( $RR_{1-3}= 1,5$ ;  $CI\ 0,490-4,591$ ;  $p>0,05$ ,  $RR_{2-3}= 1,25$ ;  $CI\ 0,386-4,046$ ;  $p>0,05$ ), порівняно з попередніми обстеженнями. Під час 3 обстеження зросла частота реєстрації надшлуночкових порушень ритму, що беззаперечно мають більш доброякісний прогноз.

На 140-й день за даними ЕКГ порушення провідності у пацієнтів I групи виявлені у 8(40%) хворих (АВ блокада 1 ступеню – у 5(25%) пацієнтів, блокада ПГ ЛНПГ – у 3(15%) та неповна блокада ПНПГ – у 1(5%) пацієнта), водночас у пацієнтів II групи з супутньою ІХС – у 14(63,63%) хворих (АВ-блокада I ст. – у 7(31,82%) хворих, блокада ПГЛНПГ – у 7(31,82%), неповна блокада ПНПГ – у 4(18,18%), повна блокада ЛНПГ – у 1(4,55%) та феномен преекзитації шлуночків – у 1(4,55%) хворого). Слід зауважити, що у пацієнтів II групи були зафіксовані поєднані порушення провідності у вигляді: АВ-блокади I ст. та блокади ПГЛНПГ – у 2(9,09%) хворих, АВ-блокади I ст. та повної блокади ЛНПГ – у 1(4,55%) пацієнта, АВ-блокади I ст та неповної блокади ПНПГ – у 1(4,55%) та неповної блокади ПНПГ і феномену преекзитації шлуночків – у 1(4,55%) хворого. Отже, у пацієнтів II групи у динаміці бортезоміб-вмісних схем ХТ на фоні супутньої ІХС спостерігалась тенденція до збільшення ризику розвитку порушень провідності порівняно з хворими I групи без супутніх захворювань ССС ( $RR=1,6$ ;  $CI\ 0,853-2,966$ ;  $p>0,05$ ).

Таким чином, схеми ХТ ММ, які включають інгібітори протеасом, а саме бортезоміб володіють високим ступенем токсичності. Проте за результатами нашого дослідження хворі на ММ, без

супутніх захворювань ССС належать до категорії невисокого ризику формування розвитку ранніх цитостатик-індукованої кардіотоксичності, що співпадає з результатами інших досліджень [15, 16].

Супутня ІХС належить до беззаперечних факторів ризику формування порушень біоелектричної активності міокарда у хворих на ММ. За результатами наших досліджень виявлено, що дебют ММ призводить до формування порушень ритму та провідності у пацієнтів, як низького так і високого кардіологічного ризику. Порушення біоелектричної активності міокарда виникають на фоні анемічного та інтоксикаційного синдромів. Отже, у пацієнтів групи низького кардіологічного ризику проведення ХТ супроводжується зниженням частоти та тяжкості порушень ритму та провідності. За умов супутньої ІХС накопичення кумулятивної дози препаратів цитостатичного ряду супроводжується виникненням поєднаних порушень ритму та провідності у вигляді комбінацій: синусової брадикардії та надшлуночкової екстрасистолії, АВ-блокади I ст. та блокади ПГЛНПГ, АВ-блокади I ст. та повної блокади ЛНПГ, АВ-блокади I ст та неповної блокади ПНПГ та неповної блокади ПНПГ і феномену преекзитації шлуночків.

Отримані нами результати демонструють, що наявність супутньої ІХС є підставою для проведення медикаментозних засобів профілактики розвитку ранньої кардіотоксичності.

#### Висновки

1. Дебют ММ супроводжувався однаковою частотою виникнення порушень ритму незалежно від наявності захворювань ССС ( $RR=1,091$ ,  $CI\ 0,393-3,028$ ,  $p>0,05$ ), проте тільки у групи з супутньою ІХС були виявлені комбіновані порушення ритму у вигляді: поєднання суправентрикулярної та шлуночкової екстрасистолії – у 1(4,55%) пацієнта; синусової брадикардії, суправентрикулярної та шлуночкової екстрасистолії – у 1(4,55%) хворого.

2. У хворих на ММ без супутніх захворювань ССС на фоні проведення 4-х курсів ХТ спостерігалась тенденція до зниження ризику розвитку порушень ритму ( $RR=0,400$ ;  $CI\ 0,088-1,826$ ;  $p>0,05$ ).

3. У хворих на ММ із супутньою ІХС на фоні проведення 4-х курсів ХТ зафіксована тенденція до підвищення ризику виникнення порушень ритму ( $RR_{1-3}= 1,5$ ;  $CI\ 0,490-4,591$ ;  $p>0,05$ ,  $RR_{2-3}= 1,25$ ;  $CI\ 0,386-4,046$ ;  $p>0,05$ ), порівняно з попередніми обстеженнями. Під час 3 обстеження зросла частота реєстрації надшлуночкових порушень ритму, що беззаперечно мають більш доброякісний прогноз.

4. Одночасно, у пацієнтів групи високого кардіологічного ризику спостерігалась тенденція до збільшення ризику розвитку порушень провідності порівняно з хворими I групи без супутніх захворювань ССС ( $RR=1,6$ ;  $CI\ 0,853-2,966$ ;  $p>0,05$ ).

References

- Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(9):1287-306.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 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). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801.
- Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol.* 2016;43(6):676-81.
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, 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). *Eur Heart J.* 2022; 4: 156-161.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2021;32(3):309-22.
- Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction--Alzheimer's disease of the heart? *N Engl J Med.* 2013;368(5):455-64.
- Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372(2):142-52.
- Chari A, Stewart AK, Russell SD, et al. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. *Blood Adv.* 2018;2(13):1633-44.
- Gavazzoni M, Lombardi CM, Vizzardi E, et al. Irreversible proteasome inhibition with carfilzomib as first line therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Early in vivo cardiovascular effects. *Eur J Pharmacol.* 2018;838:85-90.
- Mancuso S, Carlisi M, Sarocchi M, et al. Cardio-oncology in multiple myeloma: is it time for a specific focus? *Leuk Lymphoma.* 2018;59(7):1764-6.
- Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart.* 2015;101(23):1874-80.
- Havryliuk A, Khobzei M, Sedakov I, et al. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy mnozhynna mieloma № 710 [ Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care multiple myeloma № 710]. [internet] 2015. p. 1-50.(Ukrainian) Available from: [https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2019/11/2015\\_710\\_yk\\_pmd\\_mm.pdf](https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2019/11/2015_710_yk_pmd_mm.pdf)
13. Sokolov M, Voronkov L, Golikova I, et al. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy stabilna ishemicna choroba sercia № 2857 [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care stable ischemic heart disease №2857][internet]. 2021. p. 1-58. (Ukrainian) Available from: [https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2021/12/2021\\_2857\\_y\\_kpmd\\_stabihs.pdf](https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2021/12/2021_2857_y_kpmd_stabihs.pdf)
- Ostrovskiy VL, Skrypnyk IM, Maslova GS, et al. Osoblyvosti bioelektrychnoi aktyvnosti miokarda u khvorykh z prohresieiu mnozhynnoi mielomy v dynamitsi bortezumib-vmisnykh skhem khimioterapii [Peculiarities of myocardial bioelectric activity in patients with progressive multiple myeloma receiving bortezumib-containing chemotherapy schemes]. Aktual'ni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrains'koi medychnoyi stomatolohichnoi akademiyi. 2022;22:80-4. (Ukrainian)
- Fakhri B, Fiala MA, Shah N, et al. Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database. *Cancer.* 2020;126(4):808-13.
- Giudice V, Vecchione C, Selleri C. Cardiotoxicity of Novel Targeted Hematological Therapies. *Life (Basel).* 2020;10(12): 241-246.

Summary

THE IMPACT OF BORTEZOMIB-CONTAINING CHEMOTHERAPY REGIMEN ON MYOCARDIAL BIOELECTRICAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AND CONCOMITANT CORONARY ARTERY DISEASE

Ostrovskiy V.L.

Key words: multiple myeloma, proteasome inhibitors, bortezumib, chemotherapy-induced cardiotoxicity, coronary artery disease.

**Introduction.** The mortality rate in oncology has been steadily decreasing since the 1990s, leading to increased life expectancy among cancer survivors. However, chemotherapy-related toxicity, including cardiotoxicity, remains a concern in the selection of chemotherapy drugs. Multiple myeloma, a type of cancer, has increased in prevalence and morbidity rates in recent decades. The specific treatments for multiple myeloma can have cardiotoxic effects, such as arterial hypertension, heart failure, acute coronary syndrome, and heart rhythm and conductivity disorders.

**Objective.** This study aims at investigating the unique characteristics of myocardial bioelectric activity in patients with progressive multiple myeloma and concomitant coronary artery disease undergoing bortezumib-containing chemotherapy.

**Materials and Methods.** A total of 42 multiple myeloma patients were examined, 22 (52.5%) of them were diagnosed to have concomitant coronary artery disease. Patients were divided into two groups based on the presence of coronary artery disease. All patients received bortezumib-containing chemotherapy regimens. Assessments were conducted in three time periods: before the chemotherapy, in 84 days, and in 140 days. General and biochemical blood counts were analyzed, and heart rhythm and conductivity disorders were assessed using 12-lead electrocardiography.

**Results:** The risk of developing anaemia did not significantly differ between the two groups during the first examination. A trend of increased conductivity disorder rates was observed in multiple myeloma patients with concomitant coronary artery disease compared to those without heart disorders. After the fourth chemotherapy course, there was a tendency for increased heart rhythm disorder rates in multiple myeloma patients with concomitant coronary artery disease compared to the previous examination, although supraventricular rhythm disorders were more frequently observed during the third examination.

**Conclusions.** Multiple myeloma onset was associated with similar rates of rhythm disorder development in patients with and without concomitant coronary artery disease, but combined rhythm disorders were observed only in patients with concomitant coronary artery disease. There has been found a tendency for increased heart rhythm disorder rates after the fourth chemotherapy course in multiple myeloma patients with concomitant coronary artery disease. Additionally, there has been a trend of increased conductivity disorder rates in multiple myeloma patients at high cardiovascular risk compared to those without concomitant heart disorders