

DOI 10.31718/2077-1096.22.3.4.80

УДК 616.15-006:616.127-08

Островський В.Л., Скрипник І.М., Маслова Г.С., Шапошник О.А., Якимишина Л.І.

## ОСОБЛИВОСТІ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ МІОКАРДА У ХВОРИХ З ПРОГРЕСІЄЮ МНОЖИННОЇ МІЕЛОМИ В ДИНАМІЦІ БОРТЕЗОМІБ-ВМІСНИХ СХЕМ ХІМІОТЕРАПІЇ

Полтавський державний медичний університет

*Вступ.* В даний час розроблені нові підходи до лікування онкогематологічних захворювань, в тому числі й множинної мієломи, які суттєво підвищили відсоток досягнення клініко-гематологічних ремісій, покращили показники виживаності пацієнтів. Проте цитостатичні препарати, які застосовуються для лікування множинної мієломи, володіють високим профілем кардіотоксичності. Відповідно до сучасних рекомендацій лікування хворих на множинну мієлому, яким не показана аутологічна трансплантація кісткового мозку, в якості терапії першої лінії рекомендовано схему VRd, що містить бортезоміб, леналідомід та дексаметазон. Своєчасне визначення факторів ризику розвитку цитостатик-індукованої кардіоваскулярної токсичності, а також її рання діагностика має вагомое прогностичне значення, оскільки принципово впливає на розробку індивідуального підходу до проведення хіміотерапії та терапії супроводу, що знижує ймовірність виникнення пізніх та віддалених уражень міокарда та судин серця. Мета – дослідити особливості порушень біоелектричної активності міокарда у хворих з прогресією множинної мієломи в динаміці бортезоміб-вмісних схем хіміотерапії. Матеріали і методи. Обстежено 20 пацієнтів із прогресією множинної мієломи без супутніх серцево-судинних захворювань. Всі пацієнти отримували 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 Холтерівського моніторингу електрокардіограми та стандартної електрокардіографії оцінювали: частоту серцевих скорочень, інтервал PQ, корегований інтервал QT. Результати: Прогресія множинної мієломи супроводжувалась розвитком анемії у 19(95%) хворих, що характеризувалось зниженням рівня гемоглобіну та еритроцитів у 1,3 рази порівняно із практично здоровими особами ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з прогресією множинної мієломи порушення провідності реєструвались в 1,4 рази частіше, ніж порушення серцевого ритму, що підтверджувалось холтерівським моніторингом електрокардіограми та стандартною електрокардіографією, за даними яких порушення ритму було виявлено у 5(25%) пацієнтів, а порушення провідності – у 7(35%) хворих, після 4-х курсів хіміотерапії у хворих на множинну мієлому порушення ритму у вигляді синусової брадикардії та шлуночкової екстрасистолії виявлені у 2(10%) пацієнтів, що нижче порівняно із даними на фоні прогресії множинної мієломи, тоді як частота порушень провідності із зростанням кумулятивної дози хіміотерапії підвищилась в 1,1 рази ( $RR=1,1$ ; 95% CI 0,51-2,55) ( $p > 0,05$ ), що характеризувалось наявністю атріо-вентрикулярної блокади 1 ступеню у 5(25%) пацієнтів, блокади передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса – у 3(15%) хворих та неповною блокадою правої ніжки пучка Гіса – у 1(5%) пацієнта). Висновок: Проведення специфічної терапії хворим на множинну мієлому групи низького кардіологічного ризику із застосуванням бортезоміб-вмісної схеми хіміотерапії приводять до зниження частоти порушень ритму за одночасним зростанням порушень провідності.

Ключові слова: множинна мієлома, інгібітори протеасом, бортезоміб, кардіоваскулярна токсичність, біоелектрична активність міокарда.

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.

Кардіоваскулярної токсичності у пацієнтів онкологічного профілю на даних момент є надзвичайно актуальною проблемою у всьому світі. В даний час розроблені нові підходи до лікування онкогематологічних захворювань, в тому числі й множинної мієломи (ММ), які суттєво підвищили відсоток досягнення клініко-гематологічних ремісій, покращили показники виживаності пацієнтів[1,2]. Проте цитостатичні препарати, які застосовуються для лікування ММ, володіють високим профілем кардіотоксичності. Ризик формування цитостатик-індукованих уражень міокарда та коронарних судин існує в динаміці проведення хіміотерапії (ХТ), впродовж 12 місяців після її завершення, а також у віддалений період строком до 5 років[3,4].

Для лікування ММ, на даний час, затвердже-

но декілька груп препаратів специфічної терапії, серед них основними є інгібітори протеасом (бортезоміб, карфилзоміб, іксазоміб), імуномодуляторні препарати (талідомід, леналідомід), глюкокортикоїди та препарати біологічної терапії (даратумумаб)[5]. Відповідно до сучасних рекомендацій, лікування хворих на ММ, яким не показана аутологічна трансплантація кісткового мозку, в якості терапії першої лінії рекомендовано схему VRd, що містить бортезоміб, леналідомід та дексаметазон.

За даними клінічного дослідження (2018р.) показники хорошої часткової та дуже хорошої часткової відповіді достовірно вище на фоні схеми VRd (бортезоміб, леналідомід, дексаметазон) порівняно з Rd (леналідомід, дексаметазон). Слід зазначити, що і рівень кардіотоксич-

них ефектів відповідно до Common Toxicity Criteria 3.0 був вищий у хворих, що отримували бортезоміб-вмісну схему ХТ[6]. Найбільш часто цитостатик-асоційована кардіотоксичність у пацієнтів з ММ представлена: артеріальною гіпертензією, тромбоемболічними ускладненнями, легеневою гіпертензією, розвитком гострого інфаркту міокарда, а також маніфестацією фібриляції передсердь[4]. Недостатньо дослідженими залишаються кардіотоксичні впливи, обумовлені використанням інгібіторів протеасом, в тому числі бортезомібу[7]. До того ж ризик розвитку серцевої недостатності на фоні застосування інгібіторів протеасом значно зростає як за рахунок безпосереднього кардіотоксичного впливу хіміотерапевтичних засобів на міокард, так і за рахунок опосередкованого впливу через ініціювання розвитку артеріальної гіпертензії та подальшого ремоделювання лівого шлуночка з формуванням серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка[8].

Своєчасне визначення факторів ризику розвитку цитостатик-індукованої кардіоваскулярної токсичності, а також її рання діагностика має вагомий прогностичний значення, оскільки принципово впливає на розробку індивідуального підходу до проведення ХТ та терапії супроводу, що знижує ймовірність виникнення пізніх та віддалених уражень міокарда та судин серця.

#### Мета

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

#### Матеріали та методи

Обстежено 20 пацієнтів із прогресією ММ, які перебували на лікуванні у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР», із них 12(60%) чоловіків та 8(40%) жінок. Середній вік обстежених пацієнтів становив  $55,50 \pm 1,97$  років. Всім пацієнтам діагноз ММ було встановлено відповідно до стандартів терапії онкогематологічних хворих із ММ згідно з наказом МОЗ України від 02.11.2015 № 710 [9] та European Society for Medical Oncology[10]. У дослідження включали пацієнтів, загальний стан яких за ECOG відповідав I-II, за індексом Карновського — 60-80%. Критерієм виключення слугувала наявність супутніх захворювань серцево-судинної системи.

Відповідно до класифікації ММ за Durie, Salmon (1975), у дослідній групі ІІА ст. виявлена у 3(15%) пацієнтів, ІІІА ст. — у 11(55%) та ІІІВ — у 6(30%) хворих.

Всі хворі отримували бортезоміб-вмісні схеми ХТ, серед них: 17(85%) отримували VRd, 1(5%) пацієнт — VCD, 1(5%) хворий — VTD та 1(5%) пацієнт Vd.

Хворі на ММ 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) та Холтерівського моніторингу ЕКГ (ХМ ЕКГ) аналізували: частоту серцевих скорочень (ЧСС), інтервал PQ, корегований інтервал QT (QTc).

Ступінь тяжкості порушень показників загального і біохімічного аналізу крові та даних ХМ ЕКГ аналізували за Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4[10,11].

У групу контролю було включено 24 практично здорові особи, віком  $26,17 \pm 1,52$  роки, співвідношення чоловіків та жінок становило 14(58,3%) та 10(41,7%) відповідно.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили із використанням статистичної програми GraphPad Prism версії 5.00 (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 (m). Достовірність відмінностей розраховували за допомогою t критерію Стюдента. При розподілі, що відрізняється від нормального використовували парні непараметричні методи рангових критеріїв Вілкоксона та Манна-Уїтні. Оцінку взаємозв'язку досліджуваних показників проводили з використанням кореляційного аналізу за Спірменом. оцінку відносного ризику проводили шляхом розрахунку відношення ризиків (RR) та його 95% довірчого інтервалу (CI). Використовували формулу:  $RR = A(C+D) / C(A+B)$ , 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 супроводжується формуванням метапластичної анемії різного ступеню тяжкості, що безумовно сприяє порушенню біоелектричної активності міокарда, які, у свою чергу, створюють передумову розвитку цитостатик-індукованої кардіотоксичності у динаміці ХТ. Із кожним наступним курсом специфічної терапії відбувається наростання кумулятивної дози препаратів цитостатичного ряду і відповідно зростає ризик ураження тканин і судин серця. Відповідно до критеріїв STCAE4 в основній групі на фоні прогресії ММ анемію було зафіксовано у 19(95%) хворих: зниження рівню гемоглобіну 1 ступеню — у 12(60%), 2 ступеню — у 5(25%), 3 ступеню — у 1(5%) хворого та 4 ступеню у — 1(5%) пацієнта. В основній групі під час первинного обстеження рівень гемоглобіну та еритроцитів знижувався в 1,3 рази порівняно з практично здоровими ( $p < 0,05$ ), а також спостерігалась тенденція до зниження рівня тромбоцитів в 1,1

рази в основній групі, порівняно з групою контролю ( $p=0,07$ ) (табл. 1).

За даними біохімічного аналізу крові підвищення рівню загального білка 1 ступеню за СТАЕ4 зареєстровано у 7(35%) пацієнтів. Одночасно у хворих на ММ під час первинного обстеження рівень загального білка в сироватці крові був вище в 1,07 ( $p<0,05$ ) та рівень креатиніну у 1,34 ( $p<0,009$ ) відповідно порівняно з групою практично здорових осіб, вищеописані дані вказують на основні патофізіологічні аспекти прогресії ММ. Важливість зростання рівня креатиніну у патогенезі ММ зафіксовано нами кореляційним зв'язком середньої сили між показниками гемоглобіну та креатиніну у пацієнтів під час першого дослідження ( $r=-0,49$ ,  $p<0,05$ ).

За даними ХМ ЕКГ під час 1 обстеження порушення ритму було виявлено у 5(25%) пацієнтів (синусова тахікардія – у 4(20%) хворих, синусова брадикардія – у 1(5%) пацієнта, епізоди передсердного ритму – у 1 (5%) хворого та шлуно-

чкова екстрасистоля – у 1(5%) пацієнта).

Порушення провідності під час першого обстеження хворих на ММ 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%) хворих, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (ПНПГ) – у 1(5%) пацієнта). Отже, у пацієнтів з прогресією ММ порушення провідності реєструвались в 1,4 рази частіше, ніж порушення серцевого ритму.

Після проведення 2-х курсів ХТ підвищилась кількість хворих на ММ із нормальним рівнем гемоглобіну. Так, за даними загального аналізу крові наявність анемії зафіксовано у 16(80%) пацієнтів з них: зниження рівню гемоглобіну 1 ступеню – у 13(65%) хворих, 2 ступеню – у 2(10%) пацієнтів та 4 ступеню – у 1(5%) хворого. Під час другого обстеження середній показник рівня гемоглобіну і еритроцитів був в 1,08( $p<0,16$ ) та 1,13( $p<0,05$ ) рази відповідно вищим порівняно з первинним обстеженням, (табл. 1).

Таблиця 1  
Показники загального аналізу крові у хворих на ММ,  $M \pm m$

Показник	Хворі на ММ (n=20)			ПЗ(n=24)
	Е1	Е2	Е3	
Ер., $10 \times 12/л$	3,42±0,16 95% CI 3,08-3,75	3,85±0,19 95% CI 3,45-4,24	4,14±0,10 95% CI 3,92-4,34	4,52±0,05 95% CI 4,41-4,63
p	$p_1=0,0004$	$p_2=0,0007$	$p_3=0,01$	$p_4<0,0001$
Гем., г/л	104,0±4,70 95% CI 94,12-113,80	112,00±4,93 95% CI 107,70-122,3	120,30±2,94 95% CI 114,20-126,40	137,4±1,62 95% CI 134,00-140,7
p	$p_1=0,16$	$p_2=0,004$	$p_3=0,11$	$p_4<0,0001$
Тр., $10 \times 12/л$	203,00±16,59 95% CI 168,30-237,70	224,00±16,11 95% CI 190,20-257,70	260,40±13,09 95% CI 233,00-287,70	227,3±8,38 95% CI 209,9-244,6
p	$p_1=0,31$	$p_2=0,01$	$p_3=0,08$	$p_4=0,07$

Примітка: Ер. – еритроцити, Гем. – гемоглобін, Тр. – тромбоцити, ПЗ – практично здорові, p ( $p<0,05$ ) - достовірна різниця між показниками:  $p_1$  – показниками Е1 та Е2;  $p_2$  – показниками Е1 та Е3,  $p_3$  – Е2 та Е3,  $p_4$  – ПЗ та Е1.

За даними біохімічного дослідження крові під час другого обстеження хворих на ММ підвищення рівню загального білка виявлено у 3(15%) хворих, тобто виявлена тенденція до зниження відносного ризику розвитку гіперпротеїнемії порівняно з первинним обстеженням ( $RR=0,43$ ;  $95\%CI$  0,13-1,42;  $p>0,05$ ). Що свідчить про ефективність бортезоміб-вмісних схем ХТ у пацієнтів з прогресією ММ.

Також за даними ХМ ЕКГ під час 2 обстеження порушення ритму виявлені у 4(20%) хворих (синусова тахікардія – у 1(5%) пацієнта, синусова брадикардія – у 1 (5%) хворого, шлуночкова

екстрасистоля у 1(5%) пацієнта та епізод передсердного ритму – у 1(5%) хворого.) Тоді, як порушення провідності виявлено у 6 (30%) пацієнтів (АВ-блокада 1 ступеню – у 2(10%) хворих, блокади ПГЛНПГ – у 3(15%) пацієнтів та неповна блокада ПНПГ – у 1(5%) хворого). Спостерігалась тенденція до зниження відносного ризику розвитку порушень провідності при порівнянні з первинним обстеженням ( $RR=0,86$ ;  $95\%CI$  0,35-2,10;  $p>0,05$ ), що може вказувати на транзиторий генез даних порушень, на фоні відновлення показників периферичної крові.

Таблиця 2  
Показники біохімічного аналізу крові у хворих на ММ  $M \pm m$

Показник	Хворі на ММ (n=20)			ПЗ (n=24)
	Е1	Е2	Е3	
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	73,17±1,21 95% CI 70,85-75,49
p	$p_1=0,22$	$p_2=0,007$	$p_3=0,09$	$p_4=0,002$
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	74,50±1,66 95% CI 71,07-77,94
p	$p_1=0,38$	$p_2=0,78$	$p_3=0,33$	$p_4=0,009$

Примітка: Заг. б. – загальний білок, ПЗ – практично здорові, p ( $p<0,05$ ) - достовірна різниця між показниками:  $p_1$  – показниками Е1 та Е2;  $p_2$  – показниками Е1 та Е3,  $p_3$  – Е2 та Е3,  $p_4$  – ПЗ та Е1.

Під час 3-го обстеження, після проведення 4-х курсів ХТ на фоні зменшення об'єму пухлинної маси, спостерігалось значне покращення стану хворих на ММ. Зниження рівню гемоглобіну виявлено у 14(70%) пацієнтів, серед них зниження рівня гемоглобіну 1 ступеню – у 11(55%) хворих, 2 ступеню – у 2(10%) пацієнтів та зниження гемоглобіну 3 ступеню – у 1(5%) хворого. Отже, після 4-х курсів специфічного лікування відносний ризик розвитку анемії був у 1,36 разів менший у порівнянні з первинним обстеженням (RR=1,36; 95% CI 1,01-1,84; p<0,05). Середні показники гемоглобіну, еритроцитів і тромбоцитів у загальному аналізі крові під час 3-го обстеження у 1,2 (p<0,05), 1,2 (p<0,05) та 1,3 (p<0,05) разів відповідно перевищували показники під час первинного обстеження у хворих на ММ. (таб.1). Позитивні зміни показників клінічного аналізу крові в динаміці ХТ, опосередковано вказують на ефективність специфічної терапії у відношенні елімінації пухлинного плазмоцитарного клону в кістковому мозку.

Під час 3-го обстеження спостерігалась тенденція до зниження відносного ризику розвитку

гіперпротеїнемії за даними біохімічного аналізу крові в 3,5 рази (RR=3,5; 95% CI 0,82-14,83; p>0,05). Одночасно при порівнянні середніх показників вміст загального білка в сироватці крові знизився в 1,08 рази порівняно з первинним обстеженням (p < 0,05) (табл.2).

За даними стандартної ЕКГ та ХМ ЕКГ під час 3 обстеження порушення ритму виявлені у 2(10%) пацієнтів (синусова брадикардія – у 1(5%) хворого та шлуночкова екстрасистолія – у 1(5%) пацієнта), що нижче у порівнянні з показниками першого обстеження, що вказують на мінучий характер порушень ритму на фоні відновлення червоного паростку крові. Тоді, як порушення провідності виявлені у 8(40%) хворих (АВ блокада 1 ступеню – у 5(25%) пацієнтів, блокада ПГ ЛНПГ – у 3(15%) хворих та неповна блокада ПНПГ – у 1(5%) пацієнта), що у 1,1 рази (RR=1,1; 95% CI 0,51-2,55) (p>0,05) більше ніж під час первинного обстеження, що може вказувати на наростання кумулятивної дози цитостатиків, яка створює передумови до зростання ризику виникнення цитостатик-індукованої кардіотоксичності під час подальших курсів ХТ..

Таблиця 3  
Показники стандартного ЕКГ та добового ХМ у хворих на ММ М±т

Показник	Хворі на ММ (n=20)			ПЗ (n=24)
	Е1	Е2	Е3	
ЧСС, уд/хв	84,60±3,25 95% CI 77,80-91,40	81,50±2,77 95% CI 75 70-87,30	76,40±2,70 95% CI 70,75-82,05	70,79±1,66 95% CI 67,37-74,22
p	p <sub>1</sub> =0,43	p <sub>2</sub> =0,04	p <sub>3</sub> =0,13	p <sub>4</sub> =0,0002
PQ, мс	155,80±6,85 95% CI 141,40-170,20	160,3±6,76 95% CI 146,10-174,50	167,40±7,44 95% CI 151,70-183,00	151,50±2,72 95% CI 145,80-157,10
p	p <sub>1</sub> =0,63	p <sub>2</sub> =0,31	p <sub>3</sub> =0,43	p <sub>4</sub> =0,89
Qtс, мс	398,30±6,30 95% CI 385,10-411,40	410,60±6,06 95% CI 397,90-423,20	419,00±8,67 95% CI 400,80-437,20	403,30±3,47 95% CI 396,10-410,50
p	p <sub>1</sub> =0,14	p <sub>2</sub> =0,01	p <sub>3</sub> =0,09	p <sub>4</sub> =0,43

Примітка: ЧСС – частота серцевих скорочень, p (p<0,05) - достовірна різниця між показниками:

p<sub>1</sub> – показниками Е1 та Е2; p<sub>2</sub> – показниками Е1 та Е3, p<sub>3</sub> – Е2 та Е3, p<sub>4</sub> – між показниками ПЗ та Е1.

Відповідно до сучасних уявлень найбільша ймовірність формування цитостатик-індукованої кардіотоксичності характерна для групи високого кардіологічного ризику, в першу чергу для пацієнтів, що мають супутні захворювання серцево-судинної системи (ССС). У нашому дослідженні ми мали на меті визначити вплив схем ХТ, що містять бортезоміб на показники серцевого ритму та провідності. За результатами нашого дослідження, схеми, які містили бортезоміб виявили високу ефективність, що співпало з сучасними дослідженнями[6]. На фоні проведення ХТ, збільшення кумулятивної дози цитостатиків відбувалось зниження пухлинної маси, проявів анемічного та інтоксикаційного синдромів, покращувався загальний стан хворих на ММ, що супроводжувались зниженням частоти розвитку порушень ритму. Проте у хворих на ММ, які до початку ХТ належали до групи низького кардіологічного ризику, які не мали супутніх захворювань ССС, після 4-х курсів нами було зафіксовано збільшення частоти розвитку порушень провідності, що потребує ретельного моніторингу

під час проведення наступних курсів ХТ протягом року та у віддалений період.

### Висновки

1. Прогресія ММ супроводжувалась розвитком анемії у 19(95%) хворих, що характеризувалось зниженням рівня гемоглобіну та еритроцитів у 1,3 рази порівняно із практично здоровими особами (p<0,05).

2. У пацієнтів з прогресією ММ порушення провідності реєструвались в 1,4 рази частіше, ніж порушення серцевого ритму, що підтверджувалось ХМ ЕКГ, за даними якого порушення ритму було виявлено у 5(25%) пацієнтів, а порушення провідності – у 7(35%) хворих.

3. Після проведення 4-х курсів ХТ у загальному аналізі крові хворих на ММ середні показники гемоглобіну та еритроцитів зросли у 1,2 рази порівняно із первинним обстеженням (p < 0,05).

4. За даними стандартної ЕКГ та ХМ ЕКГ після 4-х курсів ХТ у хворих на ММ порушення ритму у вигляді синусової брадикардії та шлуночкової екстрасистолії виявлені у 2(10%) пацієнтів,

що у 2,5 раза менше порівняно із даними на фоні прогресії ММ. Тоді, як частота порушень провідності із зростанням кумулятивної дози ХТ підвищилась в 1,1 раза, що характеризувалось наявністю АВ блокади 1 ступеню у 5(25%) пацієнтів, блокади ПГ ЛНПГ – у 3(15%) хворих та неповною блокадою ПНПГ – у 1(5%) пацієнта.

### Література

1. Chari A, Richardson PG, Romanus D, et al. Real-world outcomes and factors impacting treatment choice in relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): a comparison of VRd, KRd, and IRd. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(4):421-33.
2. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.* 2014;28(5):1122-8.
3. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction--Alzheimer's disease of the heart? *N Engl J Med.* 2013;368(5):455-64.
4. Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT, et al. Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):e174519.
5. 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; 3: 113-119.

6. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10068):519-27.
7. 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.
8. Siegel D, Martin T, Nooka A, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica.* 2013;98(11):1753-61.
9. Havryliuk A, Khobzei M, Sedakov I, et al. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vyokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy mnozhynna mieloma № 710 [ Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care multiple myeloma № 710]. 2015. p. 19-29. (Ukrainian).
10. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M-V, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2021;32(3):309-22.
11. Schoen MW, Basch E, Hudson LL, et al. Software for Administering the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events: Usability Study. *JMIR Hum Factors.* 2018;5(3):e10070.

### Summary

PECULIARITIES OF MYOCARDIAL BIOELECTRIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE MYLTIPLE MYELOMA RECEIVING BORTEZOMIB-CONTAINING CHEMOTHERAPY SCHEMES

Ostrovskiy V.L., Skrypnyk I.M., Maslova G.S. Shaposhnyk O.A., Yakymyshyna L.I.

Key words: multiple myeloma, proteasome inhibitors, bortezomib, cardiovascular toxicity, myocardial electric activity.

**Introduction.** New approaches to the oncohematology management that also include multiple myeloma treatment, makes higher level of hematological remission and improve survival rates. But novel cytostatic drugs have higher incidence of cardiotoxicity. According to the modern multiple myeloma management guidelines, patients, who have no indications for bone marrow transplantation, should be treated by VRd chemotherapy scheme as a first line therapy. The VRd scheme includes: bortezomib, lenalidomid and dexamethasone.

Both early cytostatic-induced cardiovascular toxicity risk factor indication and cardiovascular toxicity detection have high prognostic value due to influence on individual management strategy that include chemotherapy and supportive care. This, in turn, decreases level of late and remote cytostatic-induced myocardial injury.

The aim of this study is to investigate changes of myocardial bioelectric activity in patients with progression of multiple myeloma during bortezomib-containing chemotherapy scheme.

**Materials and methods.** 20 patients who had multiple myeloma and no concomitant cardiovascular disease were examined. All patients obtain bortezomib-containing chemotherapy scheme. The patients underwent the examination three times: before the chemotherapy, in 84<sup>th</sup> day and in 140<sup>th</sup> day. General and biochemical blood count findings were analyzed. Some points of Holter electrocardiography monitoring and standard 12-leads ECG were evaluated, including heart rate, PQ interval, and corrected QT interval.

**Results:** multiple myeloma progression was associated with the development of anaemia in 19 (95%) of the patients and was characterized by the 1.3-fold decrease in the haemoglobin and red blood cells level compared to healthy individuals ( $p < 0,05$ ). Rate of conductivity disorder was in 1.4 times higher than rate of rhythm disorder in the patients with multiple myeloma. The following findings were obtained by Holter monitoring and standard 12-leads electrocardiography: rhythm disorder was found in 5 (25%) patients, while conductivity disorder was detected in 7 (35%) patients. Sinus bradycardia and premature ventricular contractions were found in 2 (10%) patients following the 4 course of chemotherapy that is 2,5 times lower than in case of multiple myeloma progression. The incidence of conductivity disorder during the specific treatment were higher in 1.1 (RR=1.1; 95% CI 0.51-2.55) ( $p > 0,05$ ) times and includes first degree atrioventricular block detected in 5 (25%) patients, left anterior fascicular block found in 3 (15%) patients and incomplete right bundle branch block found in 1 (5%) patient.

**Conclusion.** The use of bortezomib-containing chemotherapy scheme in multiple myeloma patients with low cardiovascular risk lead to the decrease on the incidence of heart rate disorders simultaneously with increasing incidence of heart conductivity disorder.