

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2026-1-5>
УДК 616.12-099-02:616-006.44-058.27:577.122

КАРДІОВАСКУЛЯРНІ ПОДІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ МНОЖИННОЮ МІЄЛОМОЮ ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ ІНГІБІТОРАМИ ПРОТЕАСОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Самура Б. Б., Панасенко М. О., Самура Т. О.

CARDIOVASCULAR EVENTS IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS TREATED WITH PROTEASOME INHIBITORS (LITERATURE REVIEW)

Borys Samura, Maria Panasenko, Tetyana Samura

Анотація

Актуальність. Узагальнено клінічні дані щодо застосування інгібіторів протеасом у хворих на множинну мієлому з акцентом на спектр кардіоваскулярних небажаних явищ, що супроводжують таку терапію. Окрему увагу приділено молекулярним і клітинним механізмам пригнічення протеасом у плазматичних клітинах, а також потенційно шкідливому впливу цього підходу на кардіоміоцити та ендотеліальні клітини. Підсумовано сучасні уявлення про діагностику та ведення кардіотоксичності, пов'язаної з інгібіторами протеасом, а також окреслено можливі напрями оптимізації профілактики та лікування таких ускладнень. **Мета роботи** систематизувати відомості про кардіоваскулярні події у пацієнтів із множинною мієломою, які отримують інгібітори протеасом, та узагальнити чинні підходи до їх моніторингу та корекції. **Матеріали та методи.** Здійснили нарративний аналіз результатів клінічних досліджень і реєстрових спостережень за 2003–2025 роки, відповідних рекомендацій ESC / ASCO / EMN, а також експериментальних робіт, присвячених механізмам кардіотоксичності інгібіторів протеасом. **Результати та їх обговорення.** Встановлено, що ризик кардіоваскулярних подій особливо високий у пацієнтів із серцево-судинною патологією, а також при застосуванні карфілзомібу; найчастіше діагностують артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність і порушення ритму. Серед імовірних патогенетичних ланок визначено пригнічення протеасомної активності у кардіоміоцитах, ендотеліальну дисфункцію та розлади автофагії. **Стандартні стратегії ведення** включають стратифікацію ризику до початку лікування, раннє визначення BNP / NT-proBNP, індивідуалізоване використання ехокардіографії та корекцію режимів дозування та інфузії. **Висновки.** Необхідно розробити стандартизовані протоколи профілактики та спостереження за пацієнтами, які отримують інгібітори протеасом. Комплексний підхід за участю кардіолога, онколога та гематолога дасть змогу мінімізувати частоту й тяжкість кардіоваскулярних ускладнень без зниження ефективності лікування множинної мієломи.

Ключові слова: множинна мієлома, інгібітори протеасом, кардіотоксичність, карфілзоміб, бортезоміб, BNP.

Abstract

Background. This narrative review summarizes clinical experience with proteasome inhibitors in multiple myeloma, with a particular focus on the pattern of cardiovascular adverse events (CVAEs) observed during treatment. We highlight the molecular basis of proteasome inhibition in malignant plasma cells and discuss how these pathways may inadvertently damage cardiomyocytes and endothelial cells. In addition, we provide an updated overview of available strategies for the detection, prevention and management of proteasome inhibitor-related cardiotoxicity and indicate areas where current practice can be improved. **Purpose.** To collate and critically appraise data on CVAEs in patients with multiple myeloma treated with proteasome inhibitors and to summarize practical recommendations for surveillance and clinical management. **Materials and Methods.** To collate and critically appraise data on CVAEs in patients with multiple myeloma treated with proteasome inhibitors and to summarize practical recommendations for surveillance and clinical management. **Results.** Patients with pre-existing cardiovascular disease and those exposed to carfilzomib exhibit the highest burden of CVAEs, most commonly hypertension, heart failure and arrhythmias. The proposed mechanisms include direct inhibition of proteasomes in cardiomyocytes, endothelial dysfunction and impaired autophagy. Routine care pathways should incorporate baseline cardiovascular risk assessment, early BNP / NT-proBNP monitoring, individualized echocardiographic follow-up and timely adjustment of drug dose and infusion schedules. **Conclusions.** Harmonized prevention and surveillance algorithms and close collaboration within cardio-onco-hematology teams are essential to limit CVAEs while maintaining the therapeutic efficacy of proteasome inhibitor-based regimens in multiple myeloma.

Keywords: multiple myeloma, proteasome inhibitors, cardiotoxicity, carfilzomib, bortezomib, BNP.



1. Вступ

Множинна мієлома (ММ) належить до найпоширеніших злоякісних хвороб системи кровотворення і посідає друге місце серед гематологічних неоплазій у світі [1]. За даними європейських епідеміологічних спостережень, показник захворюваності на ММ становить майже 6 випадків на 100 000 населення, а смертність сягає 4,1 випадку на 100 000 осіб на рік [2].

За останні десятиліття відбулося суттєве переосмислення підходів до лікування ММ. Впровадження інноваційних схем терапії, спрямованих на плазматичні клітини сприяло істотному покращенню прогнозу для пацієнтів із дискразіями плазматичних клітин, особливо в разі використання сучасних комбінованих режимів.

На зміну традиційним підходам прийшли багатокомпонентні протимієломні програми, що передбачали застосування імуномодулювальних агентів, інгібіторів протеасом, а також низки таргетних засобів, як-от епігенетичних модифікаторів і моноклональних антитіл нового покоління. Запровадження застосування цих препаратів супроводжувалося поступовим підвищенням тривалості та глибини відповіді, що позначається на динаміці виживаності: відносний 5-річний показник виживання збільшився з майже 25 % у 1975–1977 рр. до 52 % у 2008–2014 рр. Інгібітори протеасом посіли ключове місце в терапевтичному алгоритмі ММ, їх широко застосовують і в поєднанні з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин (ASCT), і в інших комбінаціях [3].

Незважаючи на суттєве збільшення тривалості життя пацієнтів, інтенсивна протимієломна терапія асоційована з виникненням нових проблем, зокрема збільшення частоти кардіоваскулярних ускладнень, що істотно впливають на прогноз і можуть бути причиною смертності, зумовленої терапією [4].

Терміном кардіотоксичність у контексті онкологічного лікування позначають прискорення розвитку або декомпенсацію серцево-судинних захворювань, що вже є в пацієнта, а також прямий ушкоджувальний вплив протипухлинних засобів на структуру та функцію серця й судин. Це поняття включає широкий спектр клінічних проявів: від артеріальної гіпертензії, дисфункції міокарда та застійної серцевої недостатності до ішемічної хвороби серця, різних типів аритмій, тромбоемболічних подій, легеневої гіпертензії, ураження клапанного апарату, перикардіальних реакцій і порушень мозкового, периферичного кровообігу [5].

Раннє виявлення пацієнтів, схильних до розвитку кардіотоксичності, є одним із ключових елементів безпечного ведення онкохворих [6]. Керівництва Американського товариства клінічної онкології (ASCO) пропонують використовувати комбінацію лікувальних і пацієнт-специфічних критеріїв для оцінювання ризику серцевої дисфункції [7]. Зауважимо, що більшість сучасних доказів стосується популяцій із пухлинами іншої локалізації, й експертні групи з кардіотоксичності не завжди мають вузьку гематологічну спеціалізацію.

Класичні чинники ризику, як-от променеве ураження ділянки серця чи висока кумулятивна доза антрациклінів, мають обмежене значення саме для пацієнтів із ММ: опромінення серця цим пацієнтам призначають рідко, а застосування карфілзомібу в комбінації з антрациклами не входить до затверджених режимів терапії [8].

Крім того, значна частина даних щодо кардіотоксичності базується на клінічних дослідженнях, де пацієнтів із тяжкими серцево-судинними супутніми захворюваннями зазвичай виключали, і це істотно обмежує можливість прямого перенесення результатів у рутинну практику.

Незважаючи на ці обмеження, кількість повідомлень про кардіоваскулярні ускладнення, пов'язані з новими протимієломними засобами, зокрема інгібіторами протеасом, постійно зростає. Ці препарати стали базовим компонентом комбінованих схем лікування ММ, тому розуміння профілю їхньої безпеки критично важливе.

Досі не розроблено валідовані алгоритми, що давали би змогу чітко стратифікувати ризик кардіотоксичності саме в пацієнтів, котрі отримують інгібітори протеасом, та детально регламентували б тактику ведення у разі виникнення кардіоваскулярних подій. Саме тому актуальним є узагальнення наявних даних і формування практичних рекомендацій для кардіоонкогематологічної команди.

Мета роботи. Систематизувати відомості про кардіоваскулярні події у пацієнтів із множинною мієломою, які отримують інгібітори протеасом, та узагальнити чинні підходи до їх моніторингу та корекції.

2. Матеріали та методи дослідження

Інформаційний пошук для підготовки огляду здійснили у провідних наукометричних ресурсах, що індексують публікації з медицини, кардіології, гематології та фармакології. До аналізу залучали публікації з баз даних PubMed / MEDLINE, Web of Science

Core Collection, Scopus, ScienceDirect, Google Scholar, а також з офіційних сайтів профільних професійних товариств (European Society of Cardiology, American Society of Clinical Oncology, European Hematology Association, International Cardio-Oncology Society). Окремо переглядали клінічні рекомендації, консенсусні документи й оновлення позиційних заяв з кардіоонкології й множинної мієломи.

До вибірки включали статті, що опубліковані переважно в 2003–2025 рр., присвячені питанням застосування інгібіторів протеасом у хворих на ММ та в яких описано кардіоваскулярні події, патофізіологічні механізми кардіотоксичності або стратегії моніторингу й профілактики.

Джерела, що залучено до дослідження, аналізували за кількома напрямками. У межах бібліометричного підходу оцінювали динаміку публікацій за роками, провідні журнали та групи авторів, які найбільш активно розробляють тематику кардіотоксичності інгібіторів протеасом. За допомогою контент-аналізу узагальнювали інформацію про частоту й спектр кардіоваскулярних подій, фактори ризику, відмінності між окремими препаратами (бортезоміб, карфілзоміб, іксазоміб), а також про запропоновані механізми ушкодження міокарда та судин. Окремо систематизували дані, що наведено в рекомендаціях ESC, ASCO, EHA / EMN та інших експертних документах щодо стратифікації кардіоваскулярного ризику, алгоритмів моніторингу та ведення пацієнтів, які отримують інгібітори протеасом.

Зважаючи на різноманітність дизайну та кінцевих точок, що визначено у дослідженнях, здійснили нарративний, а не кількісний (мета-аналітичний) синтез результатів із фокусом на клінічно релевантні для кардіоонкогематологічної практики положення.

3. Результати

Кардіоваскулярні події при множинній мієломі. Кардіоваскулярні ускладнення належать до найчастіших побічних ефектів протипухлинної терапії, і дедалі більше даних свідчать, що саме вони можуть бути важливою причиною передчасної смерті пацієнтів після завершення лікування [9]. Такі події можуть виникати внаслідок безпосередньої кардіотоксичної дії протиракових засобів, а також через прискорений розвиток або декомпенсацію серцево-судинних захворювань, що вже були в пацієнта, внаслідок впливу традиційних факторів ризику [10].

Оскільки множинну мієлому найчастіше діагностують у людей похилого віку, значна

частина пацієнтів на час встановлення діагнозу вже має артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця, серцеву недостатність або інші серцево-судинні стани. Це зумовлює вищий ризик кардіотоксичності внаслідок інтенсивної протимієломної терапії.

Особливої уваги потребують хворі з маніфестованими серцево-судинними захворюваннями в анамнезі: серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця, цереброваскулярними ураженнями. Імовірність кардіоваскулярної токсичності додатково підвищують традиційні фактори загального ризику: цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, дисліпідемія, – а також попереднє застосування антрациклінів, інгібіторів протеасом та імунomodулювальних препаратів [11].

За результатами ретроспективного дослідження, до якого залучили 32 193 пацієнтів із вперше діагностованою або рецидивною / рефрактерною ММ, у майже 2/3 хворих уже на старті лікування виявляли серцево-судинні захворювання. Найчастіше діагностували ішемічну хворобу серця, різні типи аритмій і застійну серцеву недостатність [12].

Сама ММ також створює низку додаткових чинників розвитку кардіоваскулярних подій. Гіперкальціємія, ниркова дисфункція, анемія та кісткові ураження, типові для цієї патології [13], можуть спричиняти або посилювати серцево-судинні порушення. Так, виражене підвищення рівня кальцію може зумовлювати загрозливі аритмії; хронічна хвороба нирок асоціюється з підвищенням кардіоваскулярного ризику в 2–4 рази [14]; анемію визначено як незалежний предиктор серцево-судинних подій [15], вона може спричиняти розвиток аритмій і підвищення артеріального тиску [16]. Формування артеріовенозних шунтів у зонах кісткових уражень додатково навантажує серце, зумовлюючи серцеву недостатність чи її прогресування.

У частини пацієнтів до ураження серця призводить відкладення амілоїду, що утворюється з патологічних легких ланцюгів імуноглобулінів. Клінічно маніфестний AL-амілоїдоз діагностують у майже 15 % хворих на ММ, а субклінічні амілоїдні депозити виявляють у третини пацієнтів протягом перебігу захворювання [17]. Серцеве залучення при цьому супроводжується розвитком характерної кардіоміопатії з серцевою недостатністю, що прогресує.

Сучасні неінвазивні методи, зокрема визначення біомаркерів (BNP, тропонін) і різні модальності візуалізації (ехокардіографія, сцинтиграфія), дають змогу виявляти ранні ознаки серцевої дисфункції, пов'язаної

з амілоїдозом або іншими чинниками [18]. Зважаючи на високий фоновий кардіоваскулярний ризик у більшості хворих на ММ, формування групи пацієнтів із дуже високою імовірністю кардіоваскулярних подій до початку кардіотоксичної терапії є важливою складовою стратегії безпечного лікування.

Особливу увагу слід приділяти оцінюванню специфічних ризиків, пов'язаних із застосуванням інгібіторів протеасом (бортезоміб, карфілзоміб, іксазоміб), що нині є основою багатьох схем лікування ММ.

Патофізіологічні основи кардіотоксичності, що індукована інгібіторами протеасом. Поглиблене розуміння молекулярних механізмів кардіотоксичності інгібіторів протеасом є ключем до створення ефективних стратегій профілактики та лікування цього ускладнення. Дослідження на експериментальних моделях на тваринах показали: карфілзоміб вибірково накопичується в міокарді й суттєво пригнічує протеасомну активність у кардіальній тканині [19]. Кардіоміоцити особливо зазнають таких змін, оскільки належать до малопроліферативних клітин із високим рівнем протеасомної активності порівняно з іншими тканинами [20].

У плазматичних клітинах ММ блокада протеасом призводить до акумуляції дефектних і регуляторних білків в ендоплазматичному ретикулумі. Це ініціює стрес неправильно згорнутих білків і запуск термінальної реакції на нього, що завершується активацією апоптозу [21].

Порушення білкового гомеостазу супроводжується формуванням великих агрегатів, що є токсичними для клітинних структур і органел [22]. Такі білкові конгломерати описані при гіпертрофічній і дилатаційній кардіоміопатіях, а також у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю [23]. Інгібування протеасом може змінювати роботу сигнальних каскадів, що відповідають за гіпертрофічну перебудову міокарда, спричиняючи патологічну гіпертрофію кардіоміоцитів.

Відомо, що NF- κ B відіграє провідну роль у патогенезі множинної мієломи, і саме здатність інгібіторів протеасом впливати на цю сигнальну вісь лежить в основі їхньої протипухлинної дії [24]. Цитотоксичний ефект бортезомібу щодо мієломних клітин почасти зумовлений втручанням у неklasичний шлях активації NF- κ B [25].

У короткостроковій перспективі така модифікація сигналіну може навіть мати кардіопротекторний ефект, обмежуючи апоптоз. Однак тривала активація або дисрегуляція NF- κ B у серцевій тканині асоціюється

з прогресуванням ремоделювання, хронічним запаленням, стресом ендоплазматичного ретикулуму та накопиченням пошкоджених кардіоміоцитів, що врешті призводить до розвитку серцевої недостатності [26].

Інша важлива ланка патогенезу пов'язана з активацією шляху NFAT – кальциневрин. На моделях мишей із десмін-асоційованою кардіоміопатією встановлено, що високі дози бортезомібу можуть посилювати активність цього каскаду, і це призводить до несприятливого ремоделювання й формування застійної серцевої недостатності [27]. У досліджах на тваринах пригнічення протеасом бортезомібом або MLN-273 було асоційоване з дисфункцією лівого шлуночка, збільшенням кількості кардіоміоцитів із вакуолізацією цитоплазми, порушенням функції мітохондрій і розвитком фіброзу міокарда [28].

Для карфілзомібу описано додаткові механізми кардіотоксичності, зокрема активацію p22A та інактивацию низхідних сигнальних шляхів, що призводить до порушення автофагії та апоптозу [29]. Ці ефекти не характерні для бортезомібу, і тому підсумували: інгібітори протеасом можуть відрізнятися за спектром і вираженістю кардіотоксичної дії, що додатково ускладнюється різницею експериментальних моделей.

Ендотеліальна дисфункція – ще один важливий патофізіологічний компонент. У пацієнтів, котрі отримують карфілзоміб, часто діагностують артеріальну гіпертензію та виявляють інші ознаки судинної дисфункції, що свідчить про ураження ендотелію [30]. Повідомлення про тромботичну мікроангіопатію на фоні терапії інгібіторами протеасом додатково підтверджують системний характер ендотеліального пошкодження [31].

Блокада протеасом впливає і на гладенькі м'язи судинної стінки, змінюючи тонус і реактивність: посилюється вазоконстрикція, знижується чутливість до вазодилаторів (зокрема оксиду азоту та ацетилхоліну) [32].

У досліджах на свинях терапія MLN-273 призводила до «роз'єднання» eNOS, посилення оксидативного стресу в коронарних артеріях і морфологічних змін серця, що характерні для гіпертрофічно-рестриктивного типу кардіоміопатії [33]. Імовірно, такі механізми можуть реалізовуватися й при застосуванні інших інгібіторів протеасом *in vivo*.

Клінічна ефективність і кардіотоксичність інгібіторів протеасом. Каталітичне ядро протеасоми складається з чотирьох гептамерних кілець, де два внутрішні β -кілця містять протеолітичні активні центри [34]. Підоддиниці β 1, β 2 і β 5 мають каспазоподібну,

трипсиноподібну та хімотрипсиноподібну активність відповідно, забезпечуючи протеолітичне розщеплення. Варіанти цих підодиноць у складі імунопротеасом ($\beta 1i$, $\beta 2i$, $\beta 5i$) виявляють у лімфоцитах і моноцитах у відповідь на стимуляцію IFN- γ та TNF- α . Мішенями для інгібіторів протеасом, схвалених Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), як-от бортезомібу, карфілзомібу та іксазомибу, а також новіших препаратів, що перебувають на стадії розробки (опрозоміб, марізоміб), є 20S конститутивна протеасома 20S імунопротеасома.

Бортезоміб – інгібітор протеасом, що зворотнo зв'язується з $\beta 5$ і $\beta 5i$ підодиноцями імунопротеасоми [35]. Ефективність бортезомібу в клінічній практиці підтверджено двома клінічними дослідженнями II фази – SUMMIT та CREST [36,37]. На підставі результатів цих досліджень у 2003 році FDA надала бортезомібу прискорене схвалення для лікування пацієнтів із рецидивною або рефрактерною множинною мієломою, у яких захворювання прогресувало після трьох або більше попередніх ліній терапії.

У 2005 році здійснили клінічне дослідження III фази APEx, у якому результати лікування бортезомібом порівнювали з терапією високими дозами дексаметазону – стандартом лікування на той час [37]. Результати цього міжнародного дослідження показали вищу частоту відповіді, збільшення часу до прогресування та загальної виживаності у групі бортезомібу, навіть попри те, що понад 62 % пацієнтів із групи дексаметазону перейшли на лікування бортезомібом.

На підставі цих даних бортезоміб став препаратом вибору для лікування рецидивної множинної мієломи, і в 2005 році FDA схвалила його для лікування пацієнтів із рецидивною та рефрактерною ММ після неефективності однієї або більше попередніх схем терапії. Згодом, у 2008 році, FDA схвалила використання бортезомібу як початкової терапії при вперше виявленій множинній мієломі на підставі результатів дослідження VISTA [38]. Це дослідження мало особливе значення, оскільки підтвердило ефективність комбінації VMP (бортезоміб + мелфалан + преднізон) як стандарту індукційної терапії для пацієнтів, які не є кандидатами до аутологічної трансплантації стовбурових клітин.

У доступній фаховій літературі кількість повідомлень про кардіотоксичність бортезомібу обмежена: описано окремі випадки розвитку серцевої недостатності [39], ішемічної хвороби серця [40] та повної

атріовентрикулярної блокади [41]. Кардіотоксичність, пов'язану з бортезомібом, зазвичай визначали при вищих кумулятивних дозах препарату, а за результатами великих досліджень не підтверджено клінічно значущу кардіотоксичність [42].

Метааналіз проспективних досліджень II–III фази із залученням пацієнтів з онкологічними захворюваннями (множинна мієлома, лімфома, недрібноклітинний рак легені, макроглобулінемія Вальденстрема, рак яєчників), а також ретроспективний аналіз ключових випробувань бортезомібу при ММ не показали статистично значущого підвищення кардіотоксичності [43].

Основним обмеженням цих великих досліджень є те, що частина випробувань не включала чіткого визначення кінцевих точок щодо серцевих подій, що могло призвести до неповних даних через відсутність інформації про супутню терапію або серцево-судинні коморбідності.

Механізм резистентності до бортезомібу пов'язують зі зміною експресії субодиноць протеасом [44]. Хоча комбінована терапія може підвищити чутливість мієломних клітин до інгібіторів протеасом, і клінічні, і доклінічні дані показали: інші інгібітори протеасом з необоротним зв'язуванням, зокрема карфілзоміб [45], можуть подолати механізми резистентності до бортезомібу.

Карфілзоміб – інгібітор протеасом другого покоління, що активний і в монотерапії, і в комбінації з іншими препаратами, що застосовують при ММ. Карфілзоміб необоротно зв'язується з $\beta 5$ та $\beta 5i$ (LMP7) підодиноцями імунопротеасоми з однаковою силою [46]. Препарат має вищу селективність до $\beta 5$ -субодиноць і мінімальну спорідненість до $\beta 1$ і $\beta 2$ порівняно з бортезомібом [47]. На відміну від бортезомібу, карфілзоміб майже не взаємодіє з ферментами поза мішенню, як-от сериновими протеазами. Цим пояснюють нижчу частоту периферичної нейропатії, що з ним асоційована, порівняно з бортезомібом [48].

Карфілзоміб спричиняє інгібування протеасом більш ніж у 80 % пацієнтів [10], а його ефективність у лініях, резистентних до бортезомібу, пов'язана з тривалішим і глибшим інгібуванням протеасоми. Хоча інгібітори протеасоми другого покоління, як-от карфілзоміб, мають кращу ефективність, вони характеризуються особливим профілем токсичності.

Карфілзоміб отримав схвалення FDA у 2012 році для лікування рецидивної або рефрактерної множинної мієломи у пацієнтів, які отримали принаймні дві попередні

лінії терапії, включаючи бортезоміб та імунomodулювальні препарати. Підставою стали багатофакторні дослідження II фази, у яких встановлено вищі показники загальної відповіді порівняно з бортезомібом. Однак у ранніх дослідженнях карфілзомібу визначено збільшення ризику кардіоваскулярних побічних ефектів.

Аналіз даних II фази (дослідження PX-171-003-A1, PX-171-003-A0, PX-171-004, PX-171-005) за участю 526 пацієнтів дав змогу встановити, що 22 % пацієнтів мали кардіальні побічні ефекти: у 13,3 % випадків виявлено аритмії (переважно фібриляцію передсердь), у 7,2 % – серцеву недостатність, у 2,0 % – кардіоміопатію, у 3,0 % хворих – ішемічну хворобу серця [49].

У 2015 році комбінація карфілзомібу, леналідоміду та дексаметазону (KRd) отримала схвалення FDA для лікування рецидивної та рефрактерної MM після хоча б однієї лінії терапії. Це схвалення обґрунтоване результатами дослідження ASPIRE (III фаза), під час якого виявлено покращення безпрогресійної виживаності та якості життя порівняно з режимом комбінації леналідоміду з дексаметазоном (Rd). При цьому у групі застосування карфілзомібу в комбінації з леналідомідом і дексаметазоном (KRd) частота небажаних кардіоваскулярних подій вища: гіпертензія – 4,3 % порівняно з 1,8 %; серцева недостатність – 3,8 % порівняно з 1,8 %; ішемічна хвороба серця – 3,3 % порівняно з 2,1 % [50].

У 2016 році FDA схвалила режим Kd (карфілзоміб + дексаметазон у низькій дозі) для пацієнтів із рецидивною та рефрактерною MM після однієї та більше ліній лікування. Підставою стали результати дослідження ENDEAVOR (III фаза), яке порівнювало Kd з Vd (бортезоміб + дексаметазон) [51]. До ENDEAVOR залучено пацієнтів із фракцією викиду лівого шлуночка менше ніж 40 %, серцевою недостатністю III/IV функціонального класу за NYHA або нещодавнім інфарктом міокарда. Частота периферичної нейропатії більше ніж 2 ступеня тяжкості становила лише 6 % у групі Kd порівняно з 32 % у групі Vd. Водночас зафіксовано підвищену частоту кардіотоксичності при застосуванні карфілзомібу, включаючи випадки артеріальної гіпертензії, аритмій, серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, кардіоміопатії, тромбоемболічних подій, легеневої гіпертензії [52].

Метааналіз 24 проспективних клінічних досліджень (n = 2594) показав загальну частоту небажаних кардіоваскулярних подій, пов'язаних із карфілзомібом, будь-якого ступеня – 18,1 %, високого ступеня – 8,2 %.

Найчастішими подіями були серцева недостатність (4,1 %) та артеріальна гіпертензія (12,2 %) [53].

До проспективного обсерваційного дослідження PROTECT залучено 95 пацієнтів із рефрактерною та рецидивною MM: 65 осіб отримували карфілзоміб, 30 – бортезоміб. Протягом 6 місяців оцінювали серцеві біомаркери (тропонін I або T, BNP, NT-proBNP), виконували ЕКГ та ехокардіографію з моніторингом виникнення небажаних кардіоваскулярних подій протягом 18 місяців. Загалом зареєстровано 64 кардіоваскулярних подій, 55 % із них мають 3 і вище ступінь або; 51 % подій припадав на пацієнтів на карфілзомібі, 17 % – на бортезомібі. Найпоширеніші діагнози у групі карфілзомібу: серцева недостатність (усіх ступенів) – 41 % випадків, артеріальна гіпертензія – 21 %. Підвищення BNP і NT-proBNP у середині першого циклу лікування асоціювалося з більшим ризиком небажаних кардіоваскулярних подій, а рівні тропоніну I або T, ЕКГ та ехокардіографічні параметри не були предикторами.

У ретроспективному дослідженні за участю 635 пацієнтів із загальної популяції, які отримували карфілзоміб (дані SEER-Medicare, 2000–2013), розвиток артеріальної гіпертензії зафіксовано у 22 %, серцевої недостатності – у 14 % учасників [54].

Зазначимо, що в більшості досліджень оцінювання кардіоваскулярних подій було непослідовним і часто не підтверджувалося кардіологом. Дані можуть недооцінювати реальну частоту небажаних кардіоваскулярних подій через більшу увагу до пацієнтів на карфілзомібі та мати інші джерела похибки, включно з відсутністю сліпих досліджень або досліджень із плацебо.

Механізми розвитку кардіоваскулярних подій, що індуковані карфілзомібом, вивчено недостатньо. Втім припускають, що необоротна та високоінтенсивна інгібіція протеасом може зумовлювати відмінність у профілі безпеки карфілзомібу порівняно з бортезомібом. У відповідь на кардіальний стрес у міокарді накопичуються білки неправильної конфігурації; їх деградація протеасомами має ключове значення для збереження клітинної функції [29]. Крім того, протеасомна активність може модулювати рівні оксиду азоту – важливого медіатора ендотеліальної функції; зниження його концентрації може погіршувати судинну релаксацію, спричиняючи підвищення артеріального тиску та розвиток серцевої дисфункції [55].

Досі майже немає проспективних досліджень чи експертних консенсусів,

присвячених запобіганню, моніторингу та лікуванню серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ММ, які отримують карфілзоміб. Саме тому консенсус Європейської мієломної мережі (EMN), розроблений у співпраці з Італійським товариством артеріальної гіпертензії (SIIA) та за підтримки Європейської гематологічної асоціації (EHA), вказує на необхідність оптимізації співвідношення користь / ризик цього препарату, що широко застосовують, а також своєчасного запобігання й ефективного контролю кардіоваскулярних подій під час терапії карфілзомібом [56].

Іксазоміб, подібно до бортезомібу, є зворотним інгібітором $\beta 5$ (хімотрипсिनподібна) та $\beta 5i$ підодиноць імунопротеасоми з додатковим пригніченням $\beta 1$ і $\beta 2$ при високих концентраціях [57]. Він став першим перорально доступним інгібітором протеасоми, що схвалений FDA у 2015 році для рефрактерної та рецидивної ММ у комбінації з леналідомідом і дексаметазоном у пацієнтів після ≥ 1 лінії терапії. Схвалення обґрунтоване результатами дослідження TOURMALINE-MM1 [58]. У цьому дослідженні порівнювали комбінацію іксазомібу з леналідомідом та комбінацію плацебо з леналідомідом. Зафіксовано значно довшу виживаність без прогресування захворювання у групі пацієнтів, які отримували іксазоміб, а також обмежені токсичні ефекти (найчастіші – нудота та блювання). Щодо небажаних кардіоваскулярних подій дослідження не виявило статистично значущої різниці між групами за частотою артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, аритмії, інфаркту міокарда. Це пояснюють зворотністю інгібування протеасом іксазомібом, подібно до бортезомібу. Втім, із дослідження виключено пацієнтів із клінічними симптомами кардіоваскулярних захворювань або інфарктом міокарда протягом останніх 6 місяців [58].

Обговорення. Діагностика та лікування.

Попри відсутність чітких керівництв щодо діагностики та лікування кардіотоксичності, пов'язаної з інгібіторами протеасом, є загальні рекомендації для управління супутніми серцево-судинними порушеннями, що отримані з реальної клінічної практики. Хоча більшість даних стосуються карфілзомібу, досвід його застосування дає змогу екстраполювати рекомендації на інші інгібітори протеасом.

Підтверджено, що необхідно ретельно збирати анамнез, щоб оптимізувати фактори серцево-судинного ризику до початку терапії інгібіторами протеасом. Більшість клінічних випадків кардіотоксичності при карфілзомібі

виникають на ранніх етапах лікування, а пізні випадки є рідкісними та не пов'язані з накопиченням токсичності [59]. Пацієнти з серцевою недостатністю чи гіпертензією мають отримувати оптимізовану терапію цих станів.

Дослідження, здійснене за участі 60 пацієнтів, підтвердило, що серцево-судинне захворювання, яке вже було в пацієнта, підвищує ризик серцево-судинних небажаних подій (23,5 % порівняно з 7,0 %) [60].

Пацієнти з дисфункцією серця, попереднім впливом токсичних препаратів або генетичними кардіоміопатіями мають підвищену чутливість до додаткових ушкоджень, що може призводити до гострих серцево-судинних ускладнень. Дослідження на моделях міоцитів щурів показало, що бортезоміб і карфілзоміб потенціюють кардіотоксичність доксорубіцину [61]. Фактори підвищеного ризику включають попереднє опромінення грудної клітки, використання антрациклінів або доксорубіцину, інші попередні кардіальні стани. Це підтверджує важливість ретельного збору анамнезу серцево-судинних захворювань і попереднього лікування для раннього виявлення карфілзоміб-індукованої кардіотоксичності.

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів та Європейської гематологічної асоціації, що присвячені онкологічним методам лікування та кардіотоксичності, розглянуто етапи кардіоваскулярного моніторингу й ухвалення клінічних рішень до, під час і після застосування потенційно кардіотоксичних протипухлинних засобів [11]. Під час лікування необхідно ретельно спостерігати за певними кардіопульмональними змінами, що асоціюються із застосуванням інгібіторів протеасом. Показано, що підвищення артеріального тиску слід корегувати негайно. Типові симптоми та клінічні ознаки серцевої недостатності має оцінити кардіолог, виключивши інші можливі причини.

Клінічні маркери кардіоваскулярної токсичності залежать від часу, що минув після специфічного лікування онкогематологічного захворювання. Артеріальна гіпотензія, зміни сегмента ST, подовження QT, порушення ритму та провідності серця, транзиторна дисфункція лівого шлуночка з відносно сприятливим прогнозом – усе це може бути гострим проявом кардіотоксичності та виникає впродовж 48 годин. З іншого боку, підгострі прояви кардіоваскулярної токсичності виявляють у період від кількох тижнів до кількох місяців після цитостатичної терапії. Вони найчастіше характеризуються міокардитом і перикардитом внаслідок ураження міокардіоцитів [62].

Пізні або хронічні прояви кардіоваскулярної токсичності можуть виникати через місяці та роки після хіміотерапії внаслідок фіброзу міоцитів, їх виявляють за субклінічною дисфункцією шлуночків і аж до рестриктивної або дилатаційної кардіоміопатії з перевантаженням обох шлуночків і розвитком хронічної серцевої недостатності, раптової коронарної смерті [63].

Традиційні фактори ризику серцево-судинних захворювань із використанням шкал SCORE2 і SCORE2-OP рекомендовано оцінювати в пацієнтів з онкологічними захворюваннями віком більше ніж 40 років (клас рекомендацій I, рівень доказовості B) [64,65]. Детальніші обмеження серцево-судинної системи (Ехо-КГ, магнітно-резонансна томографія, коронарна комп'ютерна томографія) можуть бути рекомендовані хворим, у яких діагностовано кардіоваскулярну дисфункцію на час встановлення діагнозу множинної мієломи, для оцінювання ризику. Вибір кардіологічних тестів має бути індивідуалізованим, зважаючи на кардіоваскулярний ризик і плановане протипухлинне лікування.

У серії клінічних випадків застосування карфілзомібу встановлено: у 6 осіб виникла задишка, зафіксовано також систолічну та/або діастолічну дисфункцію лівого шлуночка [66]. У низці інших публікацій повідомляли про доцільність моніторингу рівнів BNP, включаючи пацієнтів, що отримували карфілзоміб у дослідженні фази Ib [67].

Водночас встановити чіткий зв'язок між підвищенням BNP і посиленням клінічної симптоматики чи необхідністю госпіталізації поки що складно, для отримання остаточних доказів необхідні рандомізовані контрольовані дослідження. Доцільним може бути визначення вихідного рівня BNP до початку терапії інгібіторами протеасом, а також його періодичний моніторинг на розсуд клініциста, особливо в середині першого циклу лікування карфілзомібом і протягом перших 3 місяців терапії [68].

Втім, корекція протипухлинної терапії не має ґрунтуватися тільки на рівнях BNP, оскільки їх підвищення часто не супроводжується симптомами чи клінічними подіями. У разі нового підвищення BNP може бути доцільним посилення моніторингу змін маси тіла та ознак перевантаження рідиною.

За результатами власних досліджень, найбільшу прогностичну цінність щодо виникнення кардіоваскулярних подій протягом 12 місяців у 107 хворих на ММ після протипухлинного лікування мав рівень sST2 >28,5 нг/мл (чутливість – 79,3 %,

специфічність – 82,1 %). У пацієнтів із ММ після протипухлинного лікування та перенесеної маніфестної форми коронавірусної хвороби (COVID-19) найбільшу прогностичну цінність мала комбінація sST2 і P-селектину (чутливість – 94,7 %, специфічність – 75,0 %) [69, 70].

Як відомо, електрокардіографічні ознаки гіпертрофії лівого шлуночка мають обмежену діагностичну цінність у скринінгу кардіотоксичності. Трансторакальна ехокардіографія також має обмежену прогностичну роль, оскільки може виявити і нормальну систолічну, діастолічну функцію, і порушення поздовжньої деформації міокарда [65].

Попри результати великих досліджень, як-от ENDEAVOR, де серійна ехокардіографія мала обмежену користь як інструмент стратифікації ризику для пацієнтів, котрі отримують карфілзоміб, екстраполювати ці дані на популяцію з супутньою серцевою патологією складно, оскільки таких хворих виключено з дослідження. Ехокардіографічний моніторинг може допомогти вчасно виявити субклінічну або початкову легеневу гіпертензію та серцеву недостатність і має залишатися стандартом ведення, особливо для пацієнтів похилого віку, осіб із попереднім впливом факторів ризику (антрацикліни, доксорубіцин, променева терапія), припущенням про розвиток амілоїдозу або з іншими кардіоваскулярними факторами ризику. У майбутньому детальніший аналіз поздовжньої деформації лівого шлуночка та інші візуалізаційні методики можуть забезпечити чутливіше неінвазивне виявлення кардіотоксичності та сприяти виключенню альтернативних причин.

У пацієнтів, яким заплановано терапію карфілзомібом і які мають фактори ризику розвитку кардіотоксичності, необхідно оцінити доцільність профілактичних заходів, а також застосування стандартних підходів до лікування серцевої недостатності у разі її виникнення. Зменшення об'єму внутрішньовенної інфузійної рідини під час введення інгібіторів протеасом у поєднанні з подовженням тривалості інфузії карфілзомібу з профілактичною метою може покращувати переносність лікування. Це особливо важливо для пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, збереженою або стабілізованою функцією нирок, осіб віком понад 75 років та хворих із кардіоваскулярними факторами ризику. Оскільки інгібітори протеасом за сучасними схемами лікування часто вводять разом із кортикостероїдами, які спричиняють затримку рідини, зменшення об'єму інфузій на кожному циклі може бути доцільним.

Щодо пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, то доцільним є ведення під наглядом кардіолога із застосуванням терапії, спрямованої на модифікацію прогнозу (бета-блокатори, діуретики). Призначення антигіпертензивних засобів може бути доцільним з огляду на ендотеліальну дисфункцію, спричинену карфілзомібом, що клінічно виявляють як артеріальну гіпертензію. Для пацієнтів зі стабільною функцією нирок інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину можуть виконувати подвійну роль – зменшення навантаження на серце внаслідок кардіального ремоделювання та контроль артеріального тиску. У разі виникнення ознак кардіотоксичності насамперед необхідно виключити альтернативні причини задишки, артеріальної гіпертензії, болю у грудній клітці або проявів серцевої недостатності.

Модифікація дози карфілзомібу може бути доцільною, навіть враховуючи його необоротний механізм дії, оскільки клінічні випадки свідчать про потенційне відновлення функції міокарда після скасування або зниження дози на фоні призначення терапії серцевої недостатності [60].

Майбутні напрями. Враховуючи запропоновані механізми розвитку кардіотоксичності, нині розглядають кілька нових терапевтичних підходів, спрямованих на запобігання ураженню міокарда, що індуковане інгібіторами протеасом. У доклінічних експериментальних моделях показано ефективність трьох сполук: рутину, дексразоксану та апреміласту – у відновленні карфілзоміб-індукованої кардіотоксичності у щурів. Рутин є біофлавоноїдом, який пригнічує NF-κB у міокарді щурів, що безпосередньо зменшує патологічне гіпертрофічне ремоделювання й оксидативний стрес [71]. У цьому самому дослідженні встановлено рутин сприяв зниженню рівнів кардіальних ферментів, підвищенню експресії α-МНС мРНК та зниженню експресії β-МНС та BNP мРНК, що спричинило зворотний розвиток гістопатологічних змін, які виникли внаслідок лікування карфілзомібом. Механізми, що лежать в основі такого ефекту рутину, потребують уточнення.

Як і рутин, дексразоксан – інгібітор топоізомерази ІІβ та нейтралізатор вільних радикалів, добре відомий своєю кардіопротекторною дією при доксорубіцин-індукованій кардіотоксичності [72], – також сприяв зменшенню ушкодження кардіоміоцитів у щурів [73]. Апреміласт – інгібітор фосфодіестерази-4 (PDE4), який використовують у клінічній практиці для лікування псоріазу завдяки його вираженій протизапальній дії, також

сприяв відновленню ушкодження в експериментальній моделі карфілзоміб-індукованої кардіотоксичності [74]. Він зумовлював зниження експресії NF-κB, ERK та JNK мРНК, а також нормалізував рівні прозапальних цитокінів (TNF-α).

Втім зауважимо, що доказова база щодо кардіопротекторних властивостей рутину, дексразоксану та апреміласту при карфілзоміб-індукованій кардіотоксичності досі обмежена та ґрунтується лише на невеликій кількості доклінічних експериментів на тваринах, що здійснені у межах одного наукового центру. Тому їх застосування у клінічній практиці нині є передчасним.

Альтернативний напрям профілактики кардіотоксичності – модифікація інгібіторів протеасом для зниження їхніх позацільових ефектів на міокард. Наприклад, за даними експериментальних досліджень, карфілзоміб може спричинити інактивацію білків автофагії, а профілактичне застосування метформіну, який активує АМРКА, регулює автофагію та інгібує апоптоз, запобігає ушкодженню міокарда у мишей без впливу на протеасомальну активність [29].

Ще один перспективний напрям – розробка селективних інгібіторів протеасом із мінімальним впливом на конститутивну протеасому. До таких сполук належать UK-101 та IPSI-001, які діють на β1i-субодиницю. Інший підхід спрямований на послаблення кардіотоксичності та передбачає зміну способу введення, режиму дозування або тривалості інфузії. Ці стратегії можуть бути потенційно ефективними для карфілзомібу, однак вплив таких модифікацій на його кардіотоксичність і протипухлинну ефективність потребує продовження вивчення.

Особливо перспективним варіантом є опрозоміб – пероральний аналог карфілзомібу, який, згідно з наявними даними, не асоційований із розвитком кардіотоксичності.

4. Висновки

1. Розроблення високоефективних і високоселективних протимієломних препаратів суттєво покращило схеми лікування та сприяло досягненню значного покращення відповіді на лікування та загальної виживаності.

2. Швидке розширення терапевтичного арсеналу супроводжується необхідністю ретельного доклінічного та клінічного оцінювання для своєчасного виявлення нових побічних ефектів, асоційованих із лікуванням.

3. Оскільки попередні дослідження, що включали інгібітори протеасоми, не були спеціально спрямовані на детекцію

кардіотоксичності, точну частоту розвитку серцево-судинних небажаних подій, безпосередньо зумовлених прийманням цих препаратів, визначити складно.

4. Найбільший науковий та практичний інтерес викликає карфілзоміб, що, проте, спричинив клінічно значуще збільшення ризику серцево-судинних ускладнень, а вплив новіших препаратів (іксазомібу, опрозомібу та марізомібу) потребує посиленого кардіологічного моніторингу для верифікації, чи є такі ускладнення класовим ефектом.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є здійснення проспективних, паралельних клінічних досліджень виникнення кардіоваскулярних подій із застосуванням уніфікованих алгоритмів моніторингу, що включають біомаркери та візуалізаційні методи, для виявлення пацієнтів із підвищеним ризиком кардіотоксичності. Такий підхід дасть змогу чіткіше встановити реальну частоту кардіотоксичності, її фактори ризику, природну історію та оптимальні стратегії менеджменту. Міждисциплінарна взаємодія між кардіологією та гематологією відіграватиме ключову роль у формуванні персоналізованих стратегій кардіопротекції та моніторингу. Такий підхід сприятиме безпечнішому застосуванню сучасних і майбутніх методів лікування множинної мієломи, мінімізуючи ризик розвитку кардіоваскулярних подій і водночас зберігаючи ефективність протипухлинної терапії.

Обмеження дослідження. Обмеженням дослідження є нарративний характер огляду, що не передбачав кількісного метааналітичного узагальнення результатів. Дані, залучені до аналізу, відрізнялися за дизайном досліджень, критеріями включення пацієнтів, визначенням кардіоваскулярних подій та підходами до їх моніторингу. У частині клінічних досліджень пацієнтів із тяжкими серцево-судинними супутніми захворюваннями виключали, що обмежує можливість

прямого перенесення отриманих результатів у реальну клінічну практику. Крім того, у багатьох джерелах кардіоваскулярні події не були первинними кінцевими точками, що могло впливати на повноту їх виявлення та реєстрації.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Використання штучного інтелекту

Під час підготовки цієї статті інструменти штучного інтелекту не використовувалися для отримання первинних наукових результатів, аналізу даних або формування висновків дослідження.

Первинні дані та матеріали

Стаття є оглядом літератури та не містить нових експериментальних або клінічних первинних даних. Усі матеріали, використані для підготовки рукопису, наведені у списку літератури.

Інформація про фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Внесок авторів

Б. Б. Самура – концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація літературних даних, написання й критичне редагування рукопису, остаточне затвердження версії до публікації.

М. О. Панасенко – пошук, відбір і систематизація літературних джерел, аналіз клінічних і експериментальних даних, участь у підготовці окремих розділів рукопису.

Т. О. Самура – пошук і опрацювання літературних джерел, узагальнення матеріалів щодо фармакологічних аспектів застосування інгібіторів протеасом, участь у підготовці рукопису.

REFERENCES

1. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(1), 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
2. Krjachok, I. A. (2010). [Modern standards for diagnosis and treatment of patients with multiple myeloma]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (2), 91–97. https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/archive/76/pdf/1613_ukr.pdf
3. Ludwig, H., Delforge, M., Facon, T., Einsele, H., Gay, F., Moreau, P., et al. (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>
4. Yeh, E. T., & Bickford, C. L. (2009). Cardiovascular complications of cancer therapy: Incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(24), 2231–2247. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.050>

5. Sheppard, R. J., Berger, J., & Sebag, I. A. (2013). Cardiotoxicity of cancer therapeutics: Current issues in screening, prevention, and therapy. *Frontiers in Pharmacology*, 4, Article 19. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00019>
6. Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Muñoz, D. R., Aboyans, V., Asteggiano, R., Galderisi, M., et al. (2016). Stanowisko ESC dotyczące toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na układ sercowo-naczyniowy w 2016 roku, opracowane pod auspicjami Komisji ESC do spraw Wytycznych Postępowania [2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines]. *Kardiologia Polska*, 74(11), 1193–1233. <https://doi.org/10.5603/KP.2016.0156>
7. Armenian, S. H., Lacchetti, C., Barac, A., Carver, J., Constine, L. S., Denduluri, N., et al. (2017). Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 35(8), 893–911. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.5400>
8. Dimopoulos, M. A., Terpos, E., Boccadoro, M., Moreau, P., Mateos, M. V., Zweegman, S., et al. (2025). EHA-EMN evidence-based guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 22(9), 680–700. <https://doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x>
9. Ewer, M. S., & Ewer, S. M. (2015). Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nature Reviews Cardiology*, 12(9), 547–558. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.65>
10. Kryachok, L. A., & Tytorenko, I. B. (2014). [Chemotherapy-related cardiotoxicity in elderly patients with non-Hodgkin lymphoma]. *Klinichna onkologhiia*, (1), 69–73.
11. Lyon, A. R., López-Fernández, T., Couch, L. S., Asteggiano, R., Aznar, M. C., Bergler-Klein, J., et al. (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*, 43(41), 4229–4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
12. Kistler, K. D., Rajangam, K., Faich, G., & Lanes, S. (2012). Cardiac event rates in patients with newly diagnosed and relapsed multiple myeloma in US clinical practice. *Blood*, 120(21), 2916. <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.2916.2916>
13. Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., et al. (2003). Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, 78(1), 21–33. <https://doi.org/10.4065/78.1.21>
14. Gansevoort, R. T., Correa-Rotter, R., Hemmelgarn, B. R., Jafar, T. H., Heerspink, H. J., Mann, J. F., et al. (2013). Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention. *The 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)
15. Sarnak, M. J., Tighiouart, H., Manjunath, G., MacLeod, B., Griffith, J., Salem, D., et al. (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)
16. Mozos, I. (2015). Mechanisms linking red blood cell disorders and cardiovascular diseases. *BioMed Research International*, 2015, Article 682054. <https://doi.org/10.1155/2015/682054>
17. Madan, S., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Buadi, F., Hayman, S. R., Zeldenrust, S. R., et al. (2010). Clinical features and treatment response of light chain (AL) amyloidosis diagnosed in patients with previous diagnosis of multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(3), 232–238. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0547>
18. Liu, P. P., & Smyth, D. (2016). Wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy: A missed cause of heart failure with preserved ejection fraction with evolving treatment implications. *Circulation*, 133(3), 245–247. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020351>
19. Demo, S. D., Kirk, C. J., Aujay, M. A., Buchholz, T. J., Dajee, M., Ho, M. N., et al. (2007). Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. *Cancer Research*, 67(13), 6383–6391. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-4086>
20. Patel, M. B., & Majetschak, M. (2007). Distribution and interrelationship of ubiquitin proteasome pathway component activities and ubiquitin pools in various porcine tissues. *Physiological Research*, 56(3), 341–350. <https://doi.org/10.33549/physiolres.931005>
21. Obeng, E. A., Carlson, L. M., Gutman, D. M., Harrington, W. J., Jr., Lee, K. P., & Boise, L. H. (2006). Proteasome inhibitors induce a terminal unfolded protein response in multiple myeloma cells. *Blood*, 107(12), 4907–4916. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-08-3531>
22. Willis, M. S., & Patterson, C. (2013). Proteotoxicity and cardiac dysfunction—Alzheimer's disease of the heart? *The New England Journal of Medicine*, 368(5), 455–464. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1106180>
23. Barac, Y. D., Emrich, F., Krutzwald-Josefson, E., Schrepfer, S., Sampaio, L. C., Willerson, J. T., et al. (2017). The ubiquitin-proteasome system: A potential therapeutic target for heart failure. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 36(7), 708–714. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.012>
24. Li, Z. W., Chen, H., Campbell, R. A., Bonavida, B., & Berenson, J. R. (2008). NF-kappaB in the pathogenesis and treatment of multiple myeloma. *Current Opinion in Hematology*, 15(4), 391–399. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e328302c7f4>
25. Hideshima, T., Ikeda, H., Chauhan, D., Okawa, Y., Raje, N., Podar, K., et al. (2009). Bortezomib induces canonical nuclear factor-kappaB activation in multiple myeloma cells. *Blood*, 114(5), 1046–1052. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-01-199604>

26. Gordon, J. W., Shaw, J. A., & Kirshenbaum, L. A. (2011). Multiple facets of NF- κ B in the heart: To be or not to NF- κ B. *Circulation Research*, *108*(9), 1122–1132. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.226928>
27. Tang, M., Li, J., Huang, W., Su, H., Liang, Q., Tian, Z., et al. (2010). Proteasome functional insufficiency activates the calcineurin-NFAT pathway in cardiomyocytes and promotes maladaptive remodelling of stressed mouse hearts. *Cardiovascular Research*, *88*(3), 424–433. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq217>
28. Herrmann, J., Wohler, C., Saguner, A. M., Flores, A., Nesbitt, L. L., Chade, A., et al. (2013). Primary proteasome inhibition results in cardiac dysfunction. *European Journal of Heart Failure*, *15*(6), 614–623. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft034>
29. Efentakis, P., Kremastiotis, G., Varela, A., Nikolaou, P. E., Papanagnou, E. D., Davos, C. H., et al. (2019). Molecular mechanisms of carfilzomib-induced cardiotoxicity in mice and the emerging cardioprotective role of metformin. *Blood*, *133*(7), 710–723. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-858415>
30. Rosenthal, A., Luthi, J., Belohlavek, M., Kortüm, K. M., Mookadam, F., Mayo, A., et al. (2016). Carfilzomib and the cardiorenal system in myeloma: An endothelial effect? *Blood Cancer Journal*, *6*(1), Article e384. <https://doi.org/10.1038/bcj.2015.112>
31. Yui, J. C., Van Keer, J., Weiss, B. M., Waxman, A. J., Palmer, M. B., D'Agati, V. D., et al. (2016). Proteasome inhibitor associated thrombotic microangiopathy. *American Journal of Hematology*, *91*(9), E348–E352. <https://doi.org/10.1002/ajh.24447>
32. Chen-Scarabelli, C., Corsetti, G., Pasini, E., Dioguardi, F. S., Sahni, G., Narula, J., et al. (2017). Spasmodogenic 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>
33. Tanaka, K. (2009). The proteasome: Overview of structure and functions. *Proceedings of the Japan Academy, Series B, Physical and Biological Sciences*, *85*(1), 12–36. <https://doi.org/10.2183/pjab.85.12>
34. Dick, L. R., & Fleming, P. E. (2010). Building on bortezomib: Second-generation proteasome inhibitors as anti-cancer therapy. *Drug Discovery Today*, *15*(5–6), 243–249. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.01.008>
35. Richardson, P. G., Barlogie, B., Berenson, J., Singhal, S., Jagannath, S., Irwin, D. H., et al. (2006). Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: Final time-to-event results from the SUMMIT trial. *Cancer*, *106*(6), 1316–1319. <https://doi.org/10.1002/cncr.21740>
36. Jagannath, S., Barlogie, B., Berenson, J. R., Siegel, D. S., Irwin, D., Richardson, P. G., et al. (2008). Updated survival analyses after prolonged follow-up of the phase 2, multicenter CREST study of bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, *143*(4), 537–540. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07359.x>
37. Richardson, P. G., Sonneveld, P., Schuster, M., Irwin, D., Stadtmauer, E., Facon, T., et al. (2007). Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: Final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*, *110*(10), 3557–3560. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-036947>
38. San Miguel, J. F., Schlag, R., Khuageva, N. K., Dimopoulos, M. A., Shpilberg, O., Kropff, M., et al. (2008). Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*, *359*(9), 906–917. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801479>
39. Honton, B., Despas, F., Dumonteil, N., Rouvellat, C., Roussel, M., Carrie, D., et al. (2014). Bortezomib and heart failure: Case-report and review of the French Pharmacovigilance database. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, *28*(3), 349–352. <https://doi.org/10.1111/fcp.12039>
40. Takamatsu, H., Yamashita, T., Kotani, T., Sawazaki, A., Okumura, H., & Nakao, S. (2010). Ischemic heart disease associated with bortezomib treatment combined with dexamethasone in a patient with multiple myeloma. *International Journal of Hematology*, *91*(5), 903–906. <https://doi.org/10.1007/s12185-010-0586-9>
41. Dasanu, C. A. (2011). Complete heart block secondary to bortezomib use in multiple myeloma. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, *17*(3), 282–284. <https://doi.org/10.1177/1078155210367839>
42. Reneau, J. C., Asante, D., van Houten, H., Sangaralingham, L. R., Buadi, F. K., Lerman, A., et al. (2017). Cardiotoxicity risk with bortezomib versus lenalidomide for treatment of multiple myeloma: A propensity matched study of 1,790 patients. *American Journal of Hematology*, *92*(2), E15–E17. <https://doi.org/10.1002/ajh.24599>
43. Xiao, Y., Yin, J., Wei, J., & Shang, Z. (2014). Incidence and risk of cardiotoxicity associated with bortezomib in the treatment of cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, *9*(1), Article e87671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087671>
44. Rückrich, T., Kraus, M., Gogel, J., Beck, A., Ovaa, H., Verdoes, M., et al. (2009). Characterization of the ubiquitin-proteasome system in bortezomib-adapted cells. *Leukemia*, *23*(6), 1098–1105. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.8>
45. Berenson, J. R., Hilger, J. D., Yellin, O., Dichmann, R., Patel-Donnelly, D., Boccia, R. V., et al. (2014). Replacement of bortezomib with carfilzomib for multiple myeloma patients progressing from bortezomib combination therapy. *Leukemia*, *28*(7), 1529–1536. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.27>
46. Parlati, F., Lee, S. J., Aujay, M., Suzuki, E., Levitsky, K., Lorens, J. B., et al. (2009). Carfilzomib can induce tumor cell death through selective inhibition of the chymotrypsin-like activity of the proteasome. *Blood*, *114*(16), 3439–3447. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-223677>
47. Kuhn, D. J., Chen, Q., Voorhees, P. M., Strader, J. S., Shenk, K. D., Sun, C. M., et al. (2007). Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. *Blood*, *110*(9), 3281–3290. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-01-065888>

48. Arastu-Kapur, S., Anderl, J. L., Kraus, M., Parlati, F., Shenk, K. D., Lee, S. J., et al. (2011). Nonproteasomal targets of the proteasome inhibitors bortezomib and carfilzomib: A link to clinical adverse events. *Clinical Cancer Research*, 17(9), 2734–2743. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1950>
49. Siegel, D., Martin, T., Nooka, A., Harvey, R. D., Vij, R., Niesvizky, R., et al. (2013). Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: Experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*, 98(11), 1753–1761. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.089334>
50. Siegel, D. S., Dimopoulos, M. A., Ludwig, H., Facon, T., Goldschmidt, H., Jakubowiak, A., et al. (2018). Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 36(8), 728–734. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.5032>
51. Dimopoulos, M. A., Goldschmidt, H., Niesvizky, R., Joshua, D., Chng, W. J., Oriol, A., et al. (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)
52. Atrash, S., Tullos, A., Panozzo, S., Bhutani, M., Van Rhee, F., Barlogie, B., et al. (2015). Cardiac complications in relapsed and refractory multiple myeloma patients treated with carfilzomib. *Blood Cancer Journal*, 5(1), Article e272. <https://doi.org/10.1038/bcj.2014.93>
53. Waxman, A. J., Clasen, S., Hwang, W. T., Garfall, A., Vogl, D. T., Carver, J., et al. (2018). Carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology*, 4(3), Article e174519. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4519>
54. Fakhri, B., Fiala, M. A., Shah, N., Vij, R., & Wildes, T. M. (2020). Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database. *Cancer*, 126(4), 808–813. <https://doi.org/10.1002/cncr.32601>
55. Brandes, R. P. (2014). Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension*, 64(5), 924–928. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03575>
56. Bringhen, S., Milan, A., D'Agostino, M., Ferri, C., Wäsch, R., Gay, F., et al. (2019). Prevention, monitoring and treatment of cardiovascular adverse events in myeloma patients receiving carfilzomib: A consensus paper by the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension. *Journal of Internal Medicine*, 286(1), 63–74. <https://doi.org/10.1111/joim.12882>
57. Chauhan, D., Tian, Z., Zhou, B., Kuhn, D., Orłowski, R., Raje, N., et al. (2011). In vitro and in vivo selective antitumor activity of a novel orally bioavailable proteasome inhibitor MLN9708 against multiple myeloma cells. *Clinical Cancer Research*, 17(16), 5311–5321. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0476>
58. Garderet, L., Cavo, M., Kumar, S., Touzeau, C., Buadi, F. K., Laubach, J. P., et al. (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>
59. Siegel, D. S., Martin, T., Wang, M., Vij, R., Jakubowiak, A. J., Lonial, S., et al. (2012). A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*, 120(14), 2817–2825. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-425934>
60. Dimopoulos, M. A., Roussou, M., Gavriatopoulou, M., Psimenou, E., Ziogas, D., Eleutherakis-Papaïakovou, E., et al. (2017). Cardiac and renal complications of carfilzomib in patients with multiple myeloma. *Blood Advances*, 1(7), 449–454. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016003269>
61. Hasinoff, B. B., Patel, D., & Wu, X. (2017). Molecular mechanisms of the cardiotoxicity of the proteasomal-targeted drugs bortezomib and carfilzomib. *Cardiovascular Toxicology*, 17(3), 237–250. <https://doi.org/10.1007/s12012-016-9378-7>
62. Skrypnyk, I. M., Maslova, G. S., & Lymanets, T. V. (2016). [Ischemic heart disease as a risk factor of the anthracycline-induced cardiotoxicity]. *Vrachebnoe delo*, (5–6), 47–52.
63. Gulati, A., Jabbour, A., Ismail, T. F., Guha, K., Khwaja, J., Raza, S., et al. (2013). Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*, 309(9), 896–908. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1363>
64. Visseren, F., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M., et al. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 42(34), 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
65. Lyon, A. R., Dent, S., Stanway, S., Earl, H., Brezden-Masley, C., Cohen-Solal, A., et al. (2020). Base-line cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: A position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *European Journal of Heart Failure*, 22(11), 1945–1960. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1920>
66. Grandin, E. W., Ky, B., Cornell, R. F., Carver, J., & Lenihan, D. J. (2015). Patterns of cardiac toxicity associated with irreversible proteasome inhibition in the treatment of multiple myeloma. *Journal of Cardiac Failure*, 21(2), 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.11.008>
67. Yang, E. H., Courtney, C., Garg, V., Fradley, M. G., & Schiller, G. J. (2018). Recurrent heart failure with preserved ejection fraction associated with carfilzomib administration for multiple myeloma. *Cardio-Oncology*, 4, Article 2. <https://doi.org/10.1186/s40959-018-0028-z>

68. Cornell, R. F., Ky, B., Weiss, B. M., Dahm, C. N., Gupta, D. K., Du, L., et al. (2019). Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 37(22), 1946–1955. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00231>
69. Panasenko, M. O., Samura, B. B., & Dotsenko, S. Y. (2022). [Value of P-selectin in the prognosis of cardiovascular events in patients with multiple myeloma]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 15(2), 186–191. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.259829>
70. Panasenko, M. O., Samura, B. B., & Dotsenko, S. Y. (2022). [Circulating sST2 and prognosis of cardiovascular events in remission of multiple myeloma]. *Pathologia*, 19(2), 110–115. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.2.259260>
71. Imam, F., Al-Harbi, N. O., Al-Harbia, M. M., Korashy, H. M., Ansari, M. A., Sayed-Ahmed, M. M., et al. (2017). Rutin attenuates carfilzomib-induced cardiotoxicity through inhibition of NF- κ B, hypertrophic gene expression and oxidative stress. *Cardiovascular Toxicology*, 17(1), 58–66. <https://doi.org/10.1007/s12012-015-9356-5>
72. Zhang, S., Meng, T., Liu, J., Zhang, X., & Zhang, J. (2015). Cardiac protective effects of dexrazoxane on animal cardiotoxicity model induced by anthracycline combined with trastuzumab is associated with upregulation of calpain-2. *Medicine*, 94(4), Article e445. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000445>
73. Al-Harbi, N. O. (2016). Carfilzomib-induced cardiotoxicity mitigated by dexrazoxane through inhibition of hypertrophic gene expression and oxidative stress in rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 26(3), 189–195. <https://doi.org/10.3109/15376516.2016.1143071>
74. Imam, F., Al-Harbi, N. O., Al-Harbi, M. M., Ansari, M. A., Almutairi, M. M., Alshammari, M., et al. (2016). Apremilast reversed carfilzomib-induced cardiotoxicity through inhibition of oxidative stress, NF- κ B and MAPK signaling in rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 26(9), 700–708. <https://doi.org/10.1080/15376516.2016.1236425>

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Англ.

Samura Borys

MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine 3

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

samura.b.b@zsmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-4311-1806

Panasenko Mariia

MD, PhD, Assistant, Department of Internal Medicine 3

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

Panasenko.M.A@zsmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-2619-3846

Samura Tetiana

MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy, Pharmacotherapy and Cosmetology

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

samuratetiana@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8252-0074

Укр.

Самура Борис Борисович

доктор медичних наук, професор кафедри внутрішніх хвороб 3

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

samura.b.b@zsmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-4311-1806

Панасенко Марія Олександрівна

доктор філософії, асистент кафедри внутрішніх хвороб 3

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Panasenko.M.A@zsmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-2619-3846

Самура Тетяна Олександрівна

кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

samuratetiana@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8252-0074

Дата надходження статті: 21.03.2026

Дата надходження виправленої версії статті: 07.04.2026

Дата прийняття статті: 17.04.2026

Дата публікації статті: 05.06.2026