

Kardiovaskulární komplikace, které mohou způsobit protimyelomové léky

Cardiovascular complications that may be caused by anti-myeloma drugs

Elbl L.¹, Adam Z.², Krejčí M.², Pour L.²

¹ Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

² Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

SOUHRN: Většina pacientů s mnohočetným myelomem (MM) je starší 50 let, což je věk, kdy jsou kardiovaskulární nemoci běžné. Proto je třeba být si vědom nežádoucích kardiovaskulárních vlivů protimyelomových léků. Z klasických cytostatik má známý kardiotoxický vliv doxorubicin. Kardiovaskulární komplikace však mohou způsobit také vysoké dávky cyklofosfamidu, používané pro sběr kmenových krvetvorných buněk. Proto se při poškození srdce AL-amyloidózou doporučuje sběr kmenových buněk po G-CSF. Dávky melfalanu, které jsou obvyklé při transplantaci krvetvorné tkáně, mohou taktéž působit negativně na srdce a indukovat arytmie. Ze skupiny inhibitorů proteazomu má nejvíce kardiovaskulárních nežádoucích účinků karfilzomib, po bortezomibu byly popsány v podstatně menší míře, u ixazomibu se kardiotoxicita nepopisuje. U léků ze skupiny IMiD dominuje prokoagulační účinek, vyžadují cílenou profylaxi trombóz a plicních embolií, ale popsány byly i poruchy rytmu. Léčba novými anti-CD38 monoklonálními protilátkami není spojena s evidentní kardiotoxicitou, nežádoucí účinek v oblasti kardiovaskulární se však popisuje u glukokortikoidů, které jsou standardní premedikací při podání anti-CD protilátek. Cílem textu je informovat o incidenci těchto komplikací asociovaných s protimyelomovou léčbou.

KLÍČOVÁ SLOVA: kardiovaskulární komplikace mnohočetného myelomu – cyklofosfamid – melfalan – inhibitory proteazomu – léky ze skupiny IMiD – anti-CD38 monoklonální protilátky

SUMMARY: Most patients with multiple myeloma (MM) are over 50 years old, which is an age when cardiovascular diseases are common. Therefore, it is important to be aware of the potential adverse cardiovascular effects of anti-myeloma drugs. Among conventional cytostatics, doxorubicin is known for its cardiotoxic effects. High doses of cyclophosphamide, used for stem cell collection, can also cause cardiovascular complications. Therefore, in cases where the heart is affected by AL amyloidosis, stem cell collection after G-CSF is recommended. The doses of melphalan typically used during haematopoietic stem cell transplantation may also have a negative impact on the heart and induce arrhythmias. Among proteasome inhibitors, carfilzomib is associated with the highest number of cardiovascular side effects, while those reported with bortezomib are significantly less frequent, and ixazomib is not associated with cardiotoxicity. In the group of IMiD drugs, procoagulant effects dominate, requiring targeted prophylaxis for thrombosis and pulmonary embolism; however, rhythm disorders have also been reported. Treatment with new anti-CD38 monoclonal antibodies is not linked to evident cardiotoxicity, but adverse cardiovascular effects are associated with glucocorticoids, which are standard premedications for administering anti-CD antibodies. The aim of this text is to inform about the incidence of these complications associated with anti-myeloma treatment.

KEY WORDS: cardiovascular complications of multiple myeloma – cyclophosphamide – melphalan – proteasome inhibitors – IMiD drugs – anti-CD38 monoclonal antibodies

ÚVOD

V roce 2022 vyšel obsáhlý dokument, který byl dílem mezinárodní spolupráce kardiologů, onkologů a hematologů. Tento dokument upozorňuje na kardiotoxicitu jednotlivých léků a obsahuje také doporučení pro časnou de-

tekci těchto komplikací [1]. Tento dokument navázal na předchozí doporučení z roku 2018 a 2020 [2,3], která byla také společným dílem kardiologů a hematologů. V České republice vyšel v roce 2023 překlad mezinárodního doporučení v časopise *Cor et Vasa*, na němž se

podíleli přední čeští kardiologové [4]. Na kardiovaskulární problémy pacientů s mnohočetným myelomem v domácí literatuře opakovaně upozorňují Harvanová a Elbl, a to jak na jejich diagnostiku, tak i na léčebné postupy (v případě, že vzniknou) [5–10].

Cílem tohoto článku je upozornit na pokrok ve styčné oblasti hematologie a kardiologie a velmi stručně shrnout kardiovaskulární problémy, které mohou indukovat léky používané při léčbě mnohočetného myelomu.

PROTIMYELOMOVÉ LÉKY A SRDCE

Doxorubicin

Doxorubicin byl dříve velmi často používán v léčbě mnohočetného myelomu, dnes se již používá jen výjimečně. Antracykliny ireverzibilně poškozují myocyty a snižují srdeční kontraktilitu. Akutní komplikace typu arytmií byly vzácné, jejich incidence se udává pod 1 % [11]. Kardiotoxický vliv antracyklinů na srdce lze dokumentovat echokardiografickým vyšetřením, které v průběhu léčby odhalí snižující se ejekční frakci levé komory (EFLK). Tento vývoj může vyústit až do příznaků srdeční slabosti. Kardiotoxicita doxorubicinu (a všech antracyklinů) má kumulativní charakter. Její projevy postupně narůstají s kumulativní dávkou podaného léku, a proto právě u této skupiny léků byly stanoveny hraniční kumulativní dávky, které by neměly být překračovány, aby se neobjevilo závažné poškození srdce. Kardiotoxicitu antracyklinů potencuje radioterapie, pokud je srdce v ozařovaném poli. U osoby s preexistujícím poškozením srdce se tyto nežádoucí účinky antracyklinů projevují intenzivněji [12,13].

ALKYLAČNÍ CYTOSTATIKA

Cyklofosfamid

U cyklofosfamidu a u dalších alkylačních cytostatik byla taktéž popsána kardiotoxicita, ve srovnání s antracykliny je však nižší. Proto u cyklofosfamidu a dalších alkylačních cytostatik se neudává kumulativní dávka, která by pro velké riziko manifestní kardiotoxicity neměla být překračována. Ke klinickým projevům poškození srdce vlivem cyklofosfamidu dochází zejména vlivem vyšších dávek podávaných před sběrem krvetvorných buněk pro autologní transplantaci, anebo v rámci předtransplantač-

ních režimů. Tyto vyšší dávky mohou způsobit kongestivní srdeční selhání. Pacienti, kteří mají srdce poškozeno depozity amyloidu, reagují na podání vyšších dávek cyklofosfamidu podstatně citlivěji než pacienti bez předchozího poškození srdce. Proto je u pacientů s prokázaným poškozením srdce depozity AL-amyloidu anebo při podezření na toto poškození doporučen sběr kmenových buněk krvetvorby z periferní krve (*peripheral blood stem cells* – PBSC) jen po leukocytárních růstových faktorech, tedy bez podání vyšších dávek cyklofosfamidu [14]. Pacienti s AL-amyloidózou jsou obecně podstatně křehčí a zranitelnější než stejně staří pacienti s mnohočetným myelomem, a proto byla publikována speciální kritéria pro výběr pacientů s AL-amyloidózou k transplantační léčbě. U pacientů se závažnějším poškozením organismu, než připouští tato kritéria, by převážily nežádoucí účinky léčby nad jejím přínosem:

- věk < 65 (70) let;
- dobrá fyzická zdatnost (ECOG < 2) a NYHA < III);
- ejekční frakce levé komory (EFLK) > 45 %;
- systolický tlak \geq 100 mm Hg;
- NT-proBNP < 5 000 ng/l;
- clearance kreatininu (CrCl) > 50 ml/min;
- bilirubin < 1,5násobku normy;
- difúzní plicní kapacita > 50 %;
- poškození ne více než dvou orgánů či systémů [14].

Velmi vysoké dávky alkylačních cytostatik používané u předtransplantačních režimů pak přispívají ke vzniku plicní venookluzivní choroby [15]. Výjimečně se následkem vysokých dávek alkylačních cytostatik objevila akutní perikarditida. V literatuře lze najít i popisy poškození srdce při léčbě nízkými dávkami cyklofosfamidu [16]. Při léčbě cyklofosfamidem je proto nutné mít na mysli i tento jeho nežádoucí účinek.

Melfalan

Melfalan je lék ze skupiny alkylačních cytostatik, který se používá hlavně v nit-

rozilní formě v rámci vysokodávkované chemoterapie mnohočetného myelomu s podporou transplantace autologních kmenových buněk. Tato léčba je stále používána jako součást léčby všech vhodných pacientů mladších 65 let. Vysoká dávka melfalanu používaná v předtransplantačních režimech může vyvolat akutní komplikaci, komorové a supra-ventrikulární arytmie. V odborné literatuře je poměrně hodně prostoru věnováno arytmiím po podání melfalanu [17–20]. Proto se doporučuje v průběhu podávání vysokých dávek melfalanu monitorovat srdeční rytmus.

Melfalan je velmi rizikovým lékem pro pacienty s ledvinami poškozenými depozity AL-amyloidu. Bylo pozorováno zhoršení funkce ledvin u pacientů s AL-amyloidózou po podání vyšší dávky melfalanu. Pacienti, kteří před podáním vysoké dávky melfalanu nepotřebovali dialýzu, se stali po podání melfalanu na dialýze závislími [21,22]. Melfalan je v séru z 60 % vázán na albumin a další bílkoviny, proto hypoalbuminémie zvyšuje jeho nefrologickou toxicitu, která může vyústit v závislost na dialýze. Hypoalbuminémie zvyšuje i kardiální toxicitu melfalanu. Pro pacienty s vyvinutým nefrotickým syndromem, tedy se závažnou hypoalbuminémií, melfalan představuje velmi toxický lék [21,22].

INHIBITORY PROTEAZOMU

V Evropě máme tři registrované léky z této skupiny: bortezomib, karfilzomib a ixazomib. První z nich byl pro léčbu myelomu registrován v roce 2004, karfilzomib byl registrován v roce 2015 a ixazomib v roce 2016. Vazba bortezomibu a ixazomibu na strukturu proteazomu je reverzibilní, vazba karfilzomibu je ireverzibilní. Ireverzibilita vazby zvyšuje sice účinnost karfilzomibu, ale i toxicitu.

Systém ubiquitin – proteazom je zodpovědný za 80–90 % za intracelulární degradaci nepotřebných proteinů, anebo proteinů s porušenou prostorovou konformací. To je zásadní pro udržení proteinové homeostázy v buňce. Na nepotřebný protein je navázán ubiquitin

sloužící jako značka, že tento protein je určený k likvidaci. Proteazomový komplex to rozpozná a degradaci provede. Díky fungujícímu úklidu nepotřebných bílkovin mohou buňky žít, aniž by jimi byly zahlceny. Narušení proteinové homeostázy v buňce vede k buněčné smrti. Některé maligní buňky, vč. buněk myelomových, jsou na inhibici proteazomu více senzitivní než buňky fyziologické, a proto vznikla tato kategorie léků. Narušení proteinové homeostázy je žádoucí v myelomových buňkách, kde chceme, aby inhibice proteazomu s intracelulární akumulací agregovaných proteinů vedla ke smrti myelomové buňky.

Srdce je metabolicky velmi aktivní orgán. V klidu je metabolismus srdce nejméně dvakrát vyšší než v játrech. Proto jsou kardiální myocyty také senzitivní na působení blokátorů proteazomu. Pokud je porušena homeostáza proteinů v srdci, může to způsobit kardiologickou dysfunkci.

Léčba proteazomovými inhibitory je asociována s více typy kardiologických komplikací, arteriální hypertenzí, srdeční slabostí, akcelerací ischemické nemoci srdeční, plicní hypertenzí a vznikem arytmií.

Kardiální komplikace byly popsány po každém z používaných inhibitorů proteazomu, ale nejčastěji se vyskytovaly při léčbě karfilzomibem a byly také nejzávažnější [23,24]. Všechny tři léky mohou způsobovat trombotickou mikroangiopatii.

Bortezomib

Incidence kardiologických komplikací všech stupňů závažnosti byla v jednotlivých studiích popsána od 2 % do 17,9 %. První metaanalýza dat získaných v klinických studiích z roku 2014 uvádí kardiotoxické projevy všech stupňů závažnosti u 3,8 % léčených, při omezení na závažné komplikace (tedy *grade* III a IV) uvádí jejich výskyt u 2,3 % léčených [25]. To by byly relativní nízké hodnoty.

Poslední analýza z roku 2024 však uvádí hodnoty o něco vyšší. U 395 pacientů popisují 20,8 % kardiologiku-

árních komplikací jakéhokoli stupně a 14,7 % komplikací vyšší závažnosti (*grade* III a IV). Medián intervalu do vzniku komplikaci byl 101,5 dne a nejčastějším nežádoucím účinkem byla zhoršená nebo nově diagnostikovaná hypertenze. Jedná se o analýzu pacientů léčených mimo klinické studie z Korejského poloostrova [26].

Jednotlivé závažné komplikace léčby bortezomibem jsou dokumentovány formou popisu případů, z nichž vybrané citujeme [27,28].

Karfilzomib

Při přímém srovnání bortezomibu a karfilzomibu byla prokázána vyšší účinnost karfilzomibu. Nic v životě však není zadarmo a tento vyšší účinek karfilzomibu je vykoupen vyšší kardiologickou toxicitou. Nežádoucí kardiologické účinky zmiňuje každá klinická studie. V databázi PubMed jsou k dispozici tři metaanalýzy.

Latif popisuje incidenci srdečního selhání u 5,1 % pacientů, edémů u 20,7 %, srdeční ischemii u 4,6 % nemocných. Srdeční selhání závažného stupně (*grade* III a IV) popisuje u 3,2 % a masivní edémy u 2,7 % [29].

Waxman v metaanalýze 24 studií (2 594 pacientů) uvádí kardiologickou toxicitu všech stupňů u 617 (18,1 %) nemocných a závažnou kardiologickou toxicitu u 274 (8,2 %) [30].

Ve třetí metaanalýze souboru 4 164 pacientů léčených karfilzomibem popsali kardiologickou toxicitu jakéhokoli stupně u 8,68 % a závažnou kardiologickou toxicitu (*grade* III a IV) u 4,92 % léčených [31].

Je zřetelné, že uvedené tři metaanalýzy dat z klinických studií se docela liší ve svých výsledcích. Uvedeme ještě výsledky čtvrté široké analýzy. Jde o extrakci dat z databáze National Cancer Institute v USA s názvem: Surveillance, Epidemiology, and End Results –SEER. V této databázi identifikovali 636 pacientů s mediánem věku 72 let (39–94). Z této databáze zjistili, že u 22 % pacientů se vyvinula či zhoršila hypertenze, u 15 % se objevily periferní edémy

a u 14 % se rozvinulo srdeční selhání. Dušnost byla uvedena u 28 % pacientů, kašel u 15 % léčených [32].

Tato studie popisuje závažnější komplikace léčby karfilzomibem než citované metaanalýzy klinických studií. Domníváme se, že je to výběrem pacientů. Klinické studie dnes mají přísný výběr pacientů bez komorbidit, aby bylo co nejméně komplikací a aby výsledky léčby v rámci studií byly vynikající, takže analýza klinických studií neodráží reálný život. Četné popisy případů pak dokumentují závažné případy kardiologické toxicity [33,34].

Proto by dle recentních kardiologických doporučení European Society of Cardiology (ESC) měli být pacienti léčených karfilzomibem pečlivě kardiologicky monitorováni – měl by být sledován vliv léčby na krevní tlak a oběhovou zdatnost (echokardiografické a laboratorní sledování markerů srdeční slabosti) [1–4]. Autoři tohoto evropského doporučení navrhli klasifikaci míry rizika pro léčbu tímto lékem a doporučují echokardiografické monitorování pacientů léčených karfilzomibem [1–4]. Uvádějí, že ejekční frakce levé komory – EFLK ($\geq 10\%$) nebo redukce pod dolní hranici normy ($\leq 53\%$) by mělo vést k zahájení léčby srdečního selhání [1–3].

Ixazomib

U perorálního ixazomibu se kardiologická toxicita nepopisuje. Není to tak, že by ixazomib byl prost jakékoli toxicity – v souvislosti s léčbou ixazomibem jsou popisovány gastrointestinální poruchy [35].

Ve studii, která srovnávala ixazomib s placebem, byla kardiologická toxicita ixazomibu srovnatelná s kardiologickou toxicitou placeba. A z této studie Dimopoulos usuzuje, že kardiologická toxicita ixazomibu je minimální [36].

IMUNOMODULAČNÍ LÉKY

Thalidomid, lenalidomid, pomalidomid

Léky ze skupiny imunomodulatory drugs (IMiD) mají již dlouholetou his-

torii. Thalidomid byl v Evropě používán pro léčbu myelomu od roku 2007, lenalidomid od roku 2008, pomalidomid od roku 2015.

Mnohočetný myelom samotný je asociovaný se zvýšeným rizikem trombembolizmu. To je známo již dávno. Léky ze skupiny IMiD ale představují přídavné riziko pro vznik trombembolizmu, hluboké žilní trombózy a plicních embolií. Riziko dále zvyšují doprovodné léky, glukokortikoidy a protimyelomové léky.

Léky ze skupiny IMiD mění rovnováhu antikoagulačních a prokoagulačních proteinů na endoteliálních buňkách cév, urychlují agregaci trombocytů a zvyšují koncentraci von Willebrandova faktoru v séru. To vše usnadňuje tvorbu trombů a jejich uvolnění do oběhu může způsobit plicní embolizaci. Proto mluvíme o trombembolických komplikacích.

Krátce poté, co se thalidomid dostal do léčby mnohočetného myelomu, byla zjištěna podstatně vyšší incidence trombotických komplikací. Při absenci tromboprofylaxe se trombembolické komplikace vyskytovaly v počtu 0,4–0,8/100 paciento-cyklů a při kombinaci s dexametazonem a doxorubicinem se počet zvýšil na 6,7/100 paciento-cyklů. V případě podávání lenalidomidu a dexametazonu bez antitrombotické profylaxe to bylo 0,7–0,8 trombembolických komplikací na 100 paciento-cyklů.

Proto se podávání těchto léků spojilo s podáváním antitrombotické profylaxe.

Z počátku nemoci, když je riziko trombembolizmu díky prokoagulačnímu vlivu myelomu nejvyšší, se současně s léky ze skupiny IMiD podává nízkomolekulární heparin v profylaktické dávce. Dle longitudinálního sledování kohorty pacientů bylo zjištěno, že největší riziko a nejvyšší počet dokumentovaných trombembolických komplikací je v prvních třech měsících [37].

Po utlumení aktivity nemoci je možné přijít na nízké dávky anopyrinu (100 mg/den), pokud u pacienta nejsou přítomny další rizikové faktory trombembolizmu.

Existuje hodně odborných analýz z pera specialistů na koagulaci, jejichž autoři navrhují vstupní kategorizaci rizika trombembolizmu dle přítomných rizikových faktorů a dle nich nastavení trombembolické profylaxe. To je však obtížně realizovatelné, a tak se v praxi většinou používá výše popsané schéma: nízkomolekulární heparin v profylaktické dávce a po dosažení léčebné odpovědi či po 3–4 měsících přechod na anopyrin v dávce 100 mg denně.

Zatím nemáme takovou profylaxi, která by riziko trombembolizmu zcela eliminovala. Ve studii, která srovnávala lenalidomid v kombinaci s první účinnou anti-CD38 protilátkou, daratumumabem, byl použit nízkomolekulární heparin jako profylaxe jen u rizikových pacientů. U ostatních použili nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při této cílené profylaxi však počet trombembolických příhod zůstal vysoký, tzn. pohyboval se mezi 10–14 % [38].

Není sporu o tom, že profylaxe trombembolizmu je při použití léků ze skupiny IMiD nutná, ale diskuze se vedou o tom, jak moc intenzivní tato profylaxe má být a jaký lék použít. Používány jsou jak nízkomolekulární hepariny, tak nízké dávky kyseliny acetylsalicylové (ty obvykle až po několika měsících léčby podávání nízkomolekulárního heparinu) a nejnověji jsou používány přímé inhibitory faktoru X v profylaktickém dávkování [39,40].

Léky ze skupiny IMiD mají i proarytmogenní efekt. V průběhu léčby thalidomidem se sinusová bradykardie popisovala u 5 % léčených. Poruchy rytmu v souvislosti s léčbou lenalidomidem jsou popisovány zcela výjimečně, s mnohem menší frekvencí než po jiných léčbách, ale bylo zde dokumentováno mírné navýšení rizika [41,42]. U našich pacientů léčených lenalidomidem či pomalidomidem jsme pozorovali i vliv na krevní tlak. Po dobu léčby lenalidomidem stáčily nižší dávky antihypertenziv, než byly nutné po jeho přerušení k udržení normotenze.

Anti – CD38 monoklonální protilátky (daratumumab a isatuximab)

Tyto látky se váží na CD38 antigen myelomových buněk a vazbou na ně je ničí. Ale antigen CD38 je přítomen i v jiných místech organismu a je přítomen také na kardiomyocytech. Nicméně signifikantní projevy kardiotoxicity nebyly při podávání daratumumabu ani isatuximabu popsány. Daratumumab nezvyšuje ani riziko trombembolizmu [43].

Glukokortikoidy

Glukokortikoidy vedou k retenci tekutin a indukují vznik diabetes mellitus, přičemž oba tyto účinky se negativně odrážejí na kardiovaskulárním aparátu. Podobně jako všechny ostatní steroidní hormony mají ve vyšších dávkách prokoagulační účinek. Glukokortikoidy, zejména v kombinaci s dalšími léky, mohou usnadnit i vznik poruch srdečního rytmu a dlouhodoběji užívané vyšší dávky mohou indukovat kardiomyopatii. Nesmí se zapomínat na možné poruchy psychiky po těchto léčbách [44–47].

ZÁVĚR

Jak negativní vliv samotného myelomu na kardiovaskulární systém, tak kardiovaskulární nežádoucí účinky protimyelomových léků jsou důvody, proč by před zahájením léčby mělo být stanoveno kardiovaskulární riziko a proč by v průběhu léčby měly být sledované také oběhová kompenzace, srdeční rytmus, krevní tlak a kardiomarkery (NTproBNP a dle symptomů případně další). Echokardiografické sledování je zde pomocníkem zejména pro rizikové pacienty. Zda a jak pokračovat v onkologické léčbě, která má negativní vliv na kardiovaskulární systém, je pak vždy nutné individuálně uvážit. Pouze v případě léčby karfilzomibem se při prokázaném 10% úbytku EFLK doporučuje léčbu změnit [1–3]. Naštěstí je pokles kardiální zdatnosti při léčbě karfilzomibem reverzibilní.

Literatura

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in col-

- laboration 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;43(41):4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
2. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline 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. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1945–1960. doi: 10.1002/ejhf.1920.
 3. Brinthen S, Milan A, Ferri C, et al. European Hematology Association, the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension. Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy – incidence and risks. A review from the European Myeloma Network (EMN) and Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA). *Haematologica.* 2018;103(9):1422–1432. doi: 10.3324/haematol.2018.191288.
 4. Pudil L, Danzig V, Veselý J, et al. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti pro kardiokologii z roku 2022 vypracované ve spolupráci s European Hematology Association (EHA), European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) a International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Cor et Vasa.* 2023;65(2):350–434. doi: 10.33678/cor.2023.032.
 5. Roziaková L, Mlasodievíčová B. Kardiovaskulárne následky po transplantácii kmeňových krvotvorných buniek. *Vnitř Lék.* 2010;56(3):233–239.
 6. Roziaková L, Mlasodievíčová B. Úloha kardiálnych biomarkerov v monitorovaní kardiotoxicity po transplantácii kmeňových krvotvorných buniek. *Vnitř Lék.* 2013;59(11):996–1002.
 7. Harvanová Ľ, Lábska V, Bojtárková E, et al. Kardiovaskulárne komplikácie u pacientov po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek – úloha kardiomarkerov. *Klin Onkol.* 2022;35(6):454–460.
 8. Harvanová Ľ, Petříková L, Bojtárová E, et al. Metabolický syndróm u pacientov po alogénnej transplantácii kmeňových krvotvorných buniek. *Klin Onkol.* 2022;35(2):132–138.
 9. Harvanová-Roziaková Ľ. Kardiovaskulárne komplikácie mnohopočetného myelomu. 1. vydání, Bratislava HERBA spol. 2021, 128 s.
 10. Elbl L, Váčová I, Král Z, et al. Echocardiographic evaluation of early and chronic cardiotoxicity in adult patients treated for Hodgkin's disease with ABVD regimen. *Neoplasma.* 2006;53(1):62–66.
 11. Xie S, Sun Y, Zhao X, et al. An update of the molecular mechanisms underlying anthracycline induced cardiotoxicity. *Front Pharmacol.* 2024;15:1406247. doi: 10.3389/fphar.2024.1406247.
 12. Elbl L. Kardiomyopatie související s protinádorovou léčbou. *Cor et Vasa.* 2009;51(9):642–644.
 13. Elbl L, Krejčí M, Mayer J, et al. Pozdní kardiální následky po alogénnej transplantaci krvetvorné tkáně u nemocných s hematologickou malignitou. *Cor et Vasa.* 2004;46(Suppl 4):17–18.
 14. Sanchorawala V, Boccadoro M, Gertz M, et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid.* 2022;29(1):1–7. doi: 10.1080/13506129.2021.2002841.
 15. Camilli M, La Vecchia G, Lillo R, et al. Cardiovascular involvement in patients affected by multiple myeloma: a comprehensive review of recent advances. *Expert Rev Hematol.* 2021;14(12):1115–1128. doi: 10.1080/17474086.2021.2003704.
 16. Pandey S, Tan EFS, Bellamkonda A, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone and severe systolic heart failure: a case report. *Cureus.* 2024;16(3):e56966. doi: 10.7759/cureus.56966.
 17. Shah AJ, Kobrossi S, Desai A. Melphalan-induced atrial fibrillation. *Am J Ther.* 2018;25(5):e571–e572. doi: 10.1097/MJT.0000000000000651.
 18. Sahin U, Soydan E, Gokmen A, et al. Melphalan pharmacokinetics and transplant related toxicity during autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(1):7–8. doi: 10.1038/s41409-020-01043-6.
 19. Arun M, Brauneis D, Doros G, et al. The incidence of atrial fibrillation among patients with AL amyloidosis undergoing high-dose melphalan and stem cell transplantation: experience at a single institution. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(9):1349–1351. doi: 10.1038/bmt.2017.148. 28737773.
 20. Yanamandra U, Gupta S, Khadwal A, Malhotra P. Melphalan-induced cardiotoxicity: ventricular arrhythmias. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016218652. doi: 10.1136/bcr-2016-218652.
 21. Lee SY, Meehan RS, Sedlin DC, et al. Effect of severe hypoalbuminemia on toxicity of high dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients with AL-amyloidosis. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:1318–1322.
 22. Sidiqi MH, Nadiminti K, Al Saleh AS, et al. Autologous stem cell transplantation in patients with AL amyloidosis with impaired renal function. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(11):1775–1779. doi: 10.1038/s41409-019-0524-2.
 23. Koulaouzidis G, Lyon AR. Proteasome inhibitors as a potential cause of heart failure. *Heart Fail Clin.* 2017;13(2):289–295. doi: 10.1016/j.hfc.2016.12.001.
 24. Georgiopoulos G, Makris N, Laina A, et al. Cardiovascular toxicity of proteasome inhibitors: underlying mechanisms and management strategies – State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2023;5(1):1–21. doi: 10.1016/j.jacc.2022.12.005.
 25. Xiao Y, Yin J, Wei J, Shang Z. Incidence and risk of cardiotoxicity associated with bortezomib in the treatment of cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(1):e87671. doi: 10.1371/journal.pone.0087671.
 26. Jang B, Jeong J, Heo KN, et al. Real-world incidence and risk factors of bortezomib-related cardiovascular adverse events in patients with multiple myeloma. *Blood Res.* 2024;59(1):3. doi: 10.1007/s44313-024-00004-y.
 27. Bockorny M, Chakravarty S, Schulman P, et al. Severe heart failure after bortezomib treatment in a patient with multiple myeloma: a case report and review of the literature. *Acta Haematol.* 2012;128(4):244–247. doi: 10.1159/000340050.
 28. Sundaravel SH, Marar RI, Abbasi et al. Bortezomib-induced reversible cardiomyopathy: recovered with guideline-directed medical therapy. *Cureus.* 2021;13(12):e20295. doi: 10.7759/cureus.20295.
 29. Latif A, Kapoor V, Lateef N, et al. Incidence and management of carfilzomib-induced cardiovascular toxicity; a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2021;21(1):30–45. doi: 10.2174/1871529X21666210412113017.
 30. 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. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4519.
 31. Shah C, Bishnoi R, Jain A, et al. Cardiotoxicity associated with carfilzomib: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(11):2557–2569. doi: 10.1080/10428194.2018.1437269.
 32. Fakhri B, Fiala MA, Shah N, Vij R, Wildes TM. Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database. *Cancer.* 2020;126:808–813. doi: 10.1002/cncr.32601.
 33. Mathur P, Thanendrarajan S, Lopez-Candales A. Severe right-sided heart failure and pulmonary hypertension with carfilzomib treatment in multiple myeloma. *Heart Views.* 2020;21(4):296–299. doi: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_107_20.
 34. Li S, Suehs BT, Fu A, et al. Heart failure among patients with multiple myeloma treated with carfilzomib-based versus non-carfilzomib-based regimens in the United States by race. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023;23(8):616–625. doi: 10.1016/j.clml.2023.04.009.
 35. Krhovská P, Minařík J. Ixazomib – první perorální inhibitor proteazomu. *Remedia.* 2017;27(5):461–465.
 36. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. TOURMALINE-MM3 study group. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10168):253–264. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33003-4.
 37. Sato J, Yamamoto N, Kawahara Y. Evaluation of the time to onset and outcome of lenalidomide-induced thrombosis and embolism using spontaneous reporting da-

tabase. In Vivo. 2023;37(3):1246–1252. doi: 10.21873/invivo.13201.

38. Sborov DW, Baljevic M, Reeves B, et al. Daratumumab plus lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: Analysis of vascular thrombotic events in the GRIFFIN study. Br J Haematol. 2022;199(3):355–365. doi: 10.1111/bjh.18432.

39. Charalampous C, Goel U, Kapoor P, et al. Thrombosis in multiple myeloma: Risk estimation by induction regimen and association with overall survival. Am J Hematol. 2023;98(3):413–420. doi: 10.1002/ajh.26806.

40. Pegourie B, Karlin L, Benboubker L, et al. Apixaban for the prevention of thromboembolism in immunomodulatory-treated myeloma patients: Myelaxat, a phase 2 pilot study. Am J Hematol. 2019;94(6):635–640. doi: 10.1002/ajh.25459.

41. Ahmad J, Thurlapati A, Thotamgari S, et al. Anti-cancer drugs associated atrial fibrillation – an analysis of real-world pharmacovigilance data. Front Cardiovasc Med. 2022;9:739044. doi: 10.3389/fcvm.2022.739044.

42. Alexandre J, Salem JE, Moslehi J, et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021;7(4):312–320. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa037.

43. Wang J, Kim Y. Risk of thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with

daratumumab: a systemic review and meta-analysis. Int J Hematol. 2020;112(5):650–657. doi: 10.1007/s12185-020-02954-2.

44. Sheikh T, Shuja H, Zaidi SR, Haque A. Glucocorticoid-induced cardiomyopathy: unexpected conclusion. BMJ Case Rep. 2020;13(11):e237173. doi: 10.1136/bcr-2020-237173.

45. Ohshima M, Kawahata K, Kanda H, et al. Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone therapy in patients with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol. 2019;29(4):700–703. doi: 10.1080/14397595.2016.1276246.

46. Kolouch D, Goetz M. Psychiatrické komplikace při léčbě kortikoidy. Česká Slov Psych. 2018;114(3):117–124.

47. Radocha J, Maisnar V. Tromboprofylaxe u monoklonálních gamapatií. Česká Geriatr Rev. 2007;5(3):129–133.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

prof. Lubomír Elbl do textu vložil pohled kardiologa

prof. Zdeněk Adam, prof. Luděk Pour a prof. Marta Krejčí vložili pohled a zkušenosti kliniků léčících mnohočetný myelom.

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou

ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne: 22. 11. 2024.

Přijato po recenzi dne: 14. 1. 2025.

prof. MUDr. Lubomír Elbl, CSc.

Interní kardiologická klinika

LF MU

Kamenice 5

625 00 Brno

Kardio Elbl s.r.o.

Halasovo nám 597/1

638 00 Brno

e-mail: kardiologie.lesna@seznam.cz

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

a prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická

klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno-Bohunice

e-mailové adresy:

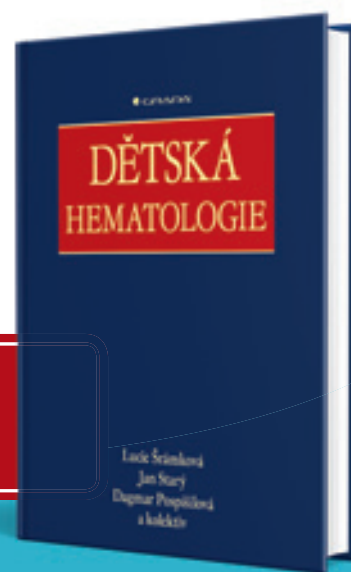
adam.zdenek@fnbrno.cz

pour.ludek@fnbrno.cz

KONEČNĚ VYŠLA DĚTSKÁ HEMATOLOGIE!

Dlouho očekávaná novinka se zaměřuje na kompletní přehled fyziologie a patofyziologie krvetvorby u dětí. Detailně popisuje mechanismy hematologických onemocnění, diferenciální diagnostiku a léčbu anemií, poruch bílých krvinek a krvácivých stavů. Nechybí ani kapitoly o trombózách a moderní diagnostice a léčbě závažných hematologických onemocnění, jako jsou selhání kostní dřeně, leukémie a histiocytózy.

**19 kapitol
hematologických
projevů**



Kupujte na
grada.cz

Nakladatelský dům
GRADA