

## Досвід застосування талідоміду в лікуванні множинної мієломи

Новосад О.І.<sup>1</sup>, Крячок І.А.<sup>1</sup>, Каднікова Т.В.<sup>1</sup>, Титоренко І.Б.<sup>1</sup>, Костюкова Н.І.<sup>2</sup>

Національний інститут раку, м. Київ<sup>1</sup>

Київський центр трансплантації кісткового мозку<sup>2</sup>

**Резюме.** Представлені досягнуті результати застосування талідоміду у хворих на множинну мієлому та ускладнення на фоні проведеної терапії. Застосування талідоміду в монорежимі, а також в поєднанні з кортикостероїдами та цитостатиками є ефективними для лікування хворих ММ, як в якості терапії першої лінії, так і у хворих, рефрактерних до стандартного лікування. Найбільш частим побічним ефектом препарату є токсична полінейропатія, інші ускладнення зустрічаються значно рідше і у більшості випадків контролюються відповідною супровідною терапією.

**Резюме.** Представлены достигнутые результаты применения талидомида у больных множественной миеломой и осложнений на фоне проведенной терапии. Применение талидомида в монорежиме, а также в комбинации с кортикостероидами и цитостатиками является эффективным в лечении больных ММ, как в качестве терапии первой линии, так и у больных, которые рефрактерны к раннее полученной терапии. Наиболее частым побочным эффектом препарата является токсическая полинейропатия, другие осложнения встречаются значительно реже и в большинстве случаев контролируются соответственной сопроводительной терапией.

**Summary.** The results of treatment of patients with multiple myeloma with thalidomide and complications of this treatment are presented. Monotherapy with thalidomide and its combinations with corticosteroids and cytostatics is an effective as first line treatment and as a treatment of patients with refractory disease. The most common side effect is toxic neuropathy. Other complications are less common and are easily controlled with medications.

**Ключові слова.** Множинна мієлома, талідомід, нейротоксичність.

**Ключевые слова.** Множественная миелома, талидомид, нейротоксичность.

**Key words.** Multiple Myeloma, thalidomide, neurotoxicity.

## **ВСТУП.**

Множинна міелома (ММ) – це злоякісне лімфопроліферативне захворювання, яке характеризується інфільтрацією кісткового мозку плазматичними клітинами, наявністю моноклонального імуноглобуліну в сироватці крові та/або в сечі і остеолітичними ураженнями кісток. ММ складає 1% серед усіх онкозахворювань та 10% - серед усіх гемобластозів.

До середини минулого століття лікарських препаратів, ефективних при ММ, не було. До появи алкілюючих агентів середня тривалість життя хворих ММ від моменту перших симптомів складала 17 місяців, а від початку лікування - 7 місяців [1].

Успіхи протипухлинної терапії ММ історично пов'язані із двома подіями: по-перше, із синтезом в Росії сарколізину та одночасно мелфалану (алкерану) – ізомеру сарколізину в Англії в 1953 р., по-друге, циклофосфану в 1958 р.

Донедавна «золотим стандартом» терапії хворих на ММ була комбінація мелфалану та преднізолону (МР) [9]. В останні роки, коли перевага високодозового лікування (ВХТ) з аутологічною трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин перед використанням ХТ стандартними дозами стала очевидною, показання для проведення МР-терапії змінилися. На теперішній час схему МР в якості терапії 1-ї лінії рекомендують хворим на ММ похилого віку, яким ВДХ не може бути виконана. При застосуванні стандартної хіміотерапії (СХТ) медіана виживаності не перевищує 3–х років [1].

Протягом останніх років в практику лікування впроваджено нові лікарські засоби, які не є цитостатиками, зокрема імуномодельючі препарати талідомід, ревлімід, інгібітор протеасом бортезоміб [6,7,8].

В 1954 році німецька фармацевтична компанія Chemie Grünenthal проводила дослідження з метою розробки недорогого способу виробництва антибіотиків із пептидів. В ході досліджень був отриманий препарат, названий талідомідом (thalidomide). Планувалося використовувати препарат як притовосудомний засіб. Пацієнти, що приймали препарат, відмітили, що він

викликає заспокійливий та снодійний ефект. В 1957 році препарат був офіційно випущений в Германії під назвою Contergan, а 1958 році – названий найкращим седативним та снодійним препаратом для вагітних. В 1961 році виявили зв'язок між збільшенням числа ембріональних пороків та тим фактом, що матері цих дітей приймали талідомід на ранніх строках вагітності. Таким чином, на препарат було накладено вето в подальшому використанні.

В 1964 році в Ієрусалимі Хадасса Я. використав талідомід у хворого лепрою, після чого відмітив повне одуження пацієнта. Пізніше, лікар провів ряд досліджень у Венесуелі, результати яких показали, що 92% пацієнтів із 173, які приймали препарат повністю вилікувалися. Дослідження ВОЗ на 4552 хворих лепрою показали покращення стану здоров'я у 99% хворих. Таким чином, з'явилися причини для повернення препарату в лікарську практику.

З 1992 по 1994 рр. Фолкман Д. та Дамато Р. з'ясували, що тератогенність талідоміду пов'язана із його антиангіогенезними властивостями, що дало основу для розгляду можливості використання препарату в лікуванні онкологічних пацієнтів.

В 1997 р. Барлоджи Б. призначив талідомід 169-ти пацієнтам на ММ Арканзаського Центру дослідження раку, у яких ХТ та трансплантація кісткового мозку була неефективною [4]. Дослідження показало, що у більшості пацієнтів сповільнився розвиток злоякісних пухлин, через 18 місяців після початку досліджень половина цих пацієнтів були живі, незважаючи на те, що хворі відносилися до групи високого ризику і мали вкрай несприятливий прогноз. Після дворічного вивчення препарату в 1999 році Барлоджи Б. зробив офіційну заяву про те, що талідомід здатний допомогти хворим ММ, рефрактерним до стандартної терапії [4].

Талідомід (Thalidomide) відноситься до групи імуносупресантів. Механізм дії талідоміду у пацієнтів з ММ пов'язаний з пригніченням ангіонеогенезу за рахунок зниження продукції фактора росту судинного ендотелія (VEGF) та утворенням фактора некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ). Талідомід безпосередньо інгібує ріст та виживаність мієломних клітин, знижує експресію молекул адгезії мієломними клітинами та клітинами строми кісткового мозку,

індукує апоптоз мієломних клітин. Талідомід спричиняє міграцію лейкоцитів, шляхом зміни співвідношення CD4+лімфоцитів (Т-хелпери) та CD8+лімфоцитів (Т-кілерів). Також дія препарату пов'язана з підвищенням рівнів інтерлейкінів (ІЛ-2) та інтерферону-гамма. Застосування препарату протягом 3-х тижнів поспіль призводить до кумулятивного ефекту талідоміду.

При ММ лікувальна доза талідоміду складає від 100 до 600 мг на добу щоденно постійним прийомом з первинним нарощуванням дози від 50 мг (протягом 1-14 днів).

З 2000 року в усьому світі проводяться клінічні дослідження з вивчення ефективності та токсичності талідоміду в режимі монотерапії або в поєднанні з цитостатичними препаратами при низці гематологічних та онкологічних захворювань, таких як множинна мієлома, мієлодисплазія, гліобластома, меланома, саркома та інші злоякісні новоутворення. [2,6,8,13].

До теперішнього часу проведено декілька досліджень II фази клінічних досліджень, які підтвердили високу ефективність талідоміду у хворих рефрактерною ММ та при розвитку рецидиву захворювання. Встановлено, що препарат може викликати часткову відповідь приблизно у третини хворих на ММ. Час досягнення відповіді короткий та складає приблизно 2 міс. Медіана виживаності не менше 1 року. Дози талідоміду, використані в дослідженнях, були в межах від 200 до 800 мг, в більшості досліджень ефект наступав при призначенні дози в межах 400 мг [4,7,10,11].

Не дивлячись на те, що талідомід виявився достатньо активним агентом, який використовується в режимі монотерапії при ММ, його результативність значно вища при комбінованому застосуванні. В дослідженнях *in vitro* був показаний синергізм дексаметазону та талідоміду[7]. В декількох європейських дослідженнях підтверджена ефективність комбінації талідоміду з дексаметазоном [7,10], позитивний результат терапії досягнуто переважно за рахунок часткової відповіді (у 50-55% хворих). При цьому медіана загальної виживаності в групі досліджуваних хворих склала 27 міс, а медіана виживаності, вільної від прогресування – 12 міс [7]. За результатами Вебер Д. (2002), комбінація Тал+Декс в 52% хворих призвела до чіткої позитивної

відповіді (50-100% редукція М-протеїну), при цьому медіана виживаності, вільної від прогресії склала 12 місяців, а медіана загальної виживаності - 27 місяців. Такі результати дозволили віднести талідомід до препаратів із групи salvage-терапії (терапія «спасіння») для хворих в пізніх стадіях ММ.

Ще більш результативною виявилася комбінація талідоміду з іншими цитостатичними препаратами (циклофосфамідом, етопозидом та ін.). Гарсія Р. та співавт. в 2002р. опублікували результати лікування 22 хворих на ММ, які були рефрактерні до стандартної терапії або мали рецидив захворювання за програмою ThaCyDex (талідомід, циклофосфамід, дексаметазон). У 77% хворих була зареєстрована позитивна динаміка (у 53% - повна відповідь), вільна від хвороби 12-місячна виживаність склала 51%. В даний час продовжуються дослідження з оцінки ефективності комбінації талідоміду та дексаметазону з різними хіміопрепаратами. При використанні комбінованих схем у хворих з рефрактерним перебігом хвороби або при розвитку рецидивів частота досягнення часткових ремісій складає приблизно 60%, а медіана загальної виживаності – 18 міс [7,10].

Подальші дослідження показали, що талідомід може використовуватися не тільки при рефрактерності або при рецидиві ММ, але й в якості ініціальної терапії, а також як терапія підтримки ремісії.

Східною кооперативною онкологічною групою опубліковані результати III фази клінічних досліджень з вивчення ефективності комбінації талідоміду та дексаметазону у хворих з вперше встановленим діагнозом ММ (Industry update, 2002). Частота об'єктивної відповіді склала 64% (редукція М-протеїну більше 50%), ще в 28% пацієнтів досягнуто стабілізації процесу і тільки у 8% хворих спостерігалася прогресія захворювання.

Використання талідоміду супроводжується розвитком різних ускладнень. Найбільш частими ускладненнями є сонливість, нейротоксичність, набряки, закрепи, слабкість, головокружіння, тромбози глибоких вен, аритмія [8,15,16]. Частота ускладнень збільшується на 15% при прийомі талідоміду в комбінації з глюкокортикостероїдними препаратами або антрациклінами [12,16].

Паломбо А. та співавт. продемонстрували підвищення ефективності лікування ММ у хворих похилого віку, якщо до стандартної терапії (МР) додавати талідомід. Дві третини хворих, в яких вперше діагностується ММ, відносяться саме до похилої вікової групи (старше 65 років). Супутні захворювання, які вони мають, не дозволяють проводити ВХТ з АТКМ. Серед 60-70% хворих, що відреагували на МР-терапію зменшенням пухлинної маси, лише у невеликої кількості зареєстровано зникнення всіх симптомів захворювання [11]. Крім цього, у певної групи пацієнтів розвивається первинна або вторинна резистентність до хіміопрепаратів. Однак при цьому достовірно підвищується ризик тромбоемболій, інфекцій та периферичних нейропатій [12,14,16,17].

Барлоджі Б. та співавт. дослідили ефективність паралельного прийому талідоміду з ВХТ та трансплантацією стовбурових клітин для збільшення виживаності при рефрактерних формах ММ, та показали, що ця комбінація збільшує кількість повних ремісій та тривалість безподійної виживаності, але також підвищує частоту побічних ефектів та не покращує загальну виживаність [3,5].

Призначення талідоміду після аутологічної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин у дозі 100-400 мг на добу суттєво покращує загальну виживаність хворих [4,5,7,11].

Найбільш частими ускладненнями при прийомі талідоміду є нейропатії, тромбози та закрепи, рідше - порушення ритму. Закрепи регулюються дієтою та відповідною терапією послаблюючими засобами, нейропатії – прийомом препаратів з вітаміном В6. За останніми даними у пацієнтів ММ, які отримують талідомід або його аналоги (леналідомід), особливо в комбінації з дексаметазоном або хіміотерапією існує ризик розвитку венозної тромбоемболії (VTE). Встановлено, що ризик VTE є самим високим у пацієнтів, які отримують високі дози дексаметазону, доксорубіцин або поліхіміотерапію в комбінації з талідомідом [12,14,17].

International Myeloma Working Group рекомендує аспірин для пацієнтів з 1-м фактором ризику за VTE та низькомолекулярні гепарини для тих, в кого два

та/або більше факторів ризику та для всіх пацієнтів, паралельно отримуючих у високій дозі дексаметазон або доксорубіцин. [8,12,14].

Талідомід пройшов дослідження та одобрений для лікування ММ у світі. Клінічні дослідження показали, що талідомід активний у відношенні мієломних клітин, що призводить до досягнення тривалої часткової або повної ремісії на лікуванні. Також дослідження показали, що талідомід ефективний у пацієнтів на різних стадіях захворювання як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з цитостатичними препаратами та ГКС.

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності та оцінити прояви токсичності лікувальних схем із застосуванням талідоміду у хворих на ММ.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Групу спостереження склали **33** пацієнти хворих на ММ віком від 28 до 80 років (середній вік хворих  $57 \pm 2.5$  років), з них 18 чоловіків та 15 жінок із встановленим діагнозом ММ на стадії II-III (згідно критеріям Durie, Salmon, 1975). Більшість хворих були у віці старше 50 років (24 пацієнти).

В групі спостереження **14-ть** пацієнтів мали рецидив захворювання або прогресування захворювання після терапії I-ї та 2-ї лінії за режимами «VAD», «MP», «M2», в тому числі у **5-ти** пацієнтів після проведеної високодозової хіміотерапії з АТСКПК. П'ятнадцять пацієнтів мали вперше виявлену ММ. У **3-х** пацієнтів була встановлена стабілізація процесу (в 1-го пацієнта після проведення 1-ї лінії терапії за схемами «DAV» та в 2-х після високодозової хіміотерапії з АТКМ із досягненням повної відповіді).

Курси поліхіміотерапії призначалися в залежності від віку хворого, наявної супутньої патології, попередньої проведеної терапії згідно міжнародним стандартам лікування (див. Табл.1).

**Шістнадцять** пацієнтів отримували терапію за схемою «Тал+Декс»: талідомід в дозі 100-200 мг в день безперервно та дексаметазон 40 мг в день 1 раз на тиждень до появи знак прогресування захворювання.

**Дев'яти** пацієнтам було призначено курс «Тал+МР»: мелфалан в дозі 0,25 мг/кг та преднізолон в дозі 0,25 мг/кг в 1-4 дні циклу. Цикли повторювалися кожні 4 тижні – до загальної кількості циклів 6-8. Талідомід призначали в дозі 100 мг в день безперервно під час 6-8 циклів «МР», а потім – у вигляді підтримуючої терапії до виявлення рецидиву або рефрактерності захворювання.

**Трьом** пацієнтам було призначено курс «Тал+Декс+Цикл»: талідомід 100 мг постійно, дексаметазон 40 мг в день внутрь 1-4 та 12-15 дні кожного місяця, циклофосфан (ендоксан) 500 мг в день внутрь 1-й,8-й,15-й дні кожного місяця із рестадіюванням захворювання після 4-6-ти місяців прийому призначеної терапії.

**П'ять** пацієнтів отримували терапію Талідомідом в монорежимі по 50-100-200 мг на добу безперервно як підтримуючу терапію.

Тривалість лікування хворих ММ складала від 3-х до 24-х місяців, в середньому - 6,5 місяців. Середнє число курсів терапії складало 4. Курси терапії повторювалися кожен 21 день або безперервно (в залежності від виду терапії). Подовження інтервалу між курсами допускалося тільки при розвитку у хворих інфекційних або інших серйозних ускладнень.

Усім пацієнтам призначалася профілактична терапія на фоні лікування. Для профілактики ерозивних гастритів призначали постійно омепразол 20 мг двічі на добу; для профілактики тромбозів - антикоагулянти (аспекард 100 мг на ніч або кардіомагніл в дозі 75-150 мг в день щодня), для профілактики нейропатій - вітамін В6 50 мг в день або нейровітан по 1 таблетці в день.

*Оцінка ефективності терапії.* Оцінка відповіді на терапію проводилася через 3-4 тижні після завершення 4-х курсів лікування. Оцінювали кількість патологічного білку в сироватці крові та сечі методом електрофорезу, кількість плазматичних клітин в кістковому мозку та виникнення нових уражень кісткової тканини за даними рентгенологічних або/та МРТ-досліджень.

При оцінці ефективності терапії використовували критерії, які розроблені Європейською організацією по трансплантації кісткового мозку (ЕВМТ), Американською організацією по трансплантації кісткового мозку (АВМТ) або Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [18]:



- *Повна відповідь (ПВ)* – визначалася при відсутності моноклонального імуноглобуліну (М-протеїну) в сироватці крові та сечі, нормальній (до 2%) кількості плазматичних клітин в кістковому мозку;

- *Часткова відповідь(ЧВ)* – визначалася при зниженні моноклонального імуноглобуліну (М-протеїну) в сироватці крові на 50% та в сечі, більш, ніж на 90%; нормальна або підвищена (до 5%) кількість плазматичних клітин в кістковому мозку;

- *Стан без відповіді на лікування (БВ)* – визначався зниженням моноклонального імуноглобуліну (М-протеїну) в сироватці крові менш, ніж на 25% або без динаміки.

- *Prolongatio morbi* – визначалася збільшенням (прирістом) рівня моноклонального імуноглобуліну (М-протеїну) в сироватці крові більше, ніж на 25% та в сечі, підвищенням кількості плазматичних клітин в кістковому мозку, появою нових уражень кісткової тканини.

Ефективність терапії оцінювалася в залежності від статусу захворювання (вперше встановлений діагноз ММ, рецидив, первинно-резистентний), схеми терапії, віку та статі хворих.

Перевірка залежності ефективності терапії від факторів проводилася за допомогою статистичної програми STATISTICA 7.0.

## **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

*Ефективність терапії.* Серед **14-ти** пацієнтів, які отримували терапію за схемою «Тал+Декс» були досягнуті наступні результати: у 11-ти пацієнтів досягнуто ЧВ, у 3-х пацієнтів встановлено ПВ.

Серед **9-ти** пацієнтів, які отримували терапію за схемою «Тал+МР» були досягнуті наступні результати: ЧВ у 2-х пацієнтів, ПВ у 2-х пацієнтів, прогресія захворювання в 3-х пацієнтів та в 2-х - БВ.

Серед **4-х** хворих, які отримували талідомід в монорежимі зареєстровано згідно критеріям: у 1-го пацієнта досягнуто ЧВ та у 3-х – ПВ.

Серед **6-ти** пацієнтів, які отримували курс поліхіміотерапії за схемою «Тал+Декс+Цикл» ЧВ досягнуто у 4-х пацієнтів, БВ – у 2.

Таким чином, терапевтичний ефект отриманий більш ніж в половини хворих (відносна частота 0,788) (Див. Табл.1).

Ефективність терапії залежно від схеми

лікування

**Таблиця 1**

Схеми проведеної терапії	Кількість пацієнтів, n	Відповідь на терапію			
		Часткова відповідь	Повна відповідь	Без відповіді на терапію	prolongatio morbi
Монорежим Талідомідом	4	1	3	0	0
Тал+Дексаметазон	14	11	3	0	0
Тал+МР	9	2	2	2	3
Тал+Декс+Цикл	6	4	0	2	0

При аналізі ефективності лікування залежність від факту наявності або відсутності попередньої терапії не виявлена ( $\chi^2=11.527$ ,  $p=0.241$ ). Встановлено, що частота досягнення ПВ в групі первинних хворих та в групі хворих, які раніше отримували терапію не відрізняється ( $p>0.05$ ). Залежності ефективності терапії від віку та статі не виявлено.

*Оцінка токсичності терапії.* Оцінка проявів токсичності проводилася кожні 6 місяців прийому. Токсичність проведеного лікування оцінювали згідно другої версії загальних критеріїв токсичності Національного інституту раку США (Див. Табл.2).

**Таблиця 2.**

***Прояви токсичності при проведенні терапії***

Ускладнення	Кількість пацієнтів, n	Ступінь токсичності 1	Ступінь 2	Ступінь 3-4
-------------	------------------------	-----------------------	-----------	-------------

<b>Токсична полінейропатія</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>Шлунково- кишковий тракт (закрепи)</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
<b>Серцево- судинна система (екстрасистоли, ТЕЛА)</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Алергічні прояви ( набряк обличчя)</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Дихальна система (бронхоспазм)</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Серед 33-х пацієнтів у 16-ти не спостерігалися будь-які токсичні прояви на момент лікування курсами ПХТ в комбінації з талідомідом.

*Токсична полінейропатія.* Протягом перших 6 місяців прийому талідоміду у 9-ти хворих було зареєстровано:

- у 5-ти хворих через 1 місяць прийому талідоміду спостерігалася токсична полінейропатія 1 ступеня у вигляді тремору верхніх кінцівок та відчуття оніміння пальців на нижніх або верхніх кінцівках, при збільшенні дози вітаміну В6 до 150-200 мг – токсичні прояви зникли.

- у 2-х хворих розвинулася токсична полінейропатія 3-го ступеню, у зв'язку з чим талідомід було повністю відмінено та призначено курси лікування полінейропатії у вигляді ін'єкцій та ЛФК.

У 2-х хворих через 10 -13 місяців прийому препарату розвинулася токсична полінейропатія 2 ступеня, в результаті чого доза талідоміду була редукована до 50 - 25 мг/д, що дозволило усунути прояви токсичності та продовжити лікування як підтримуючу терапію.

*Шлунково-кишковий тракт.* У 4-х пацієнтів відмічалися часті зтяжні закрепи 2-го ступеню, які піддавалися лікуванню за допомогою стандартних препаратів та зникали при подальшому прийомі талідоміду через 3 місяці.

*Серцево-судинної системи (ССС) та дихальна система.* У 1-го пацієнта через 1 рік прийому препарату, розвинулася тромбоемболія, незважаючи на постійну антикоагуляційну терапію, та, як наслідок – вторинна гіперкоагуляція, що потребувало негайної відміни препарату. Протягом останніх 8-ми місяців у пацієнта спостерігалася стійка вторинна еритремія (еритроцити  $6 \times 10^{12}/л$ , гемоглобін 160 г/л), яка потребувала гемоексфузій. У 1-ї пацієнтки через 2 місяці прийому талідоміду розвинувся бронхоспазм 1-го ступеня важкості, який не потребував корекції за допомогою бронходилататорів та тахікардія з екстрасистолами 2-го ступеня, яку було усунено за допомогою бетта-блокаторів.

*Алергічні прояви.* У 1-ї пацієнтки зареєстровано набряк обличчя 1-го ступеню після 4-х місяців прийому препарату, але терапію не було припинено, оскільки набряк було усунено за допомогою діуретиків та нестероїдних протизапальних препаратів.

Інших ускладнення різного ступеня важкості не спостерігалось. Летальні випадки від токсичних ефектів лікування не зареєстровано. 9 пацієнтів продовжують лікування талідомідом.

## **ОБГОВОРЕННЯ ТА ВИСНОВКИ**

Вперше талідомід був використаний для лікування ММ 10 років назад при резистентності до алкілюючих препаратів та тепер являється препаратом вибору для значної кількості пацієнтів, особливо для тих, вік яких складає більше ніж 60-65 років. Талідомід є важливим та ефективним препаратом для лікування не тільки рефрактерних форм й рецидивів захворювання, а й в лікування вперше діагностованої ММ.

Власні результати терапії із застосуванням талідоміду продемонстрували високу ефективність цього підходу (загальна ефективність склала 78.8%, ПВ у 6-ти пацієнтів та ЧВ у 19-ти хворих). При аналізі ефективності лікування в залежності від наявності або відсутності попередньої терапії достовірної

різниці не виявлено ( $\chi^2=11.527$ ,  $p=0.241$ ). Встановлено, що частота досягнення ПВ в групі первинних хворих та в групі хворих, які раніше отримували терапію не відрізняється ( $p>0.05$ ).

Залежності ефективності терапії від таких факторів, як вік та стать, не виявлено.

Таким чином, застосування талідоміду в моно режимі, а також в поєднанні з кортикостероїдами та цитостатиками є ефективними для лікування хворих ММ, як в якості терапії першої лінії, так й у хворих, рефрактерних до раніше проводимого стандартного лікування.

Найбільш частим побічним ефектом даного препарату являється токсична полінейропатія. Частоту інших ускладнень, які можуть призвести до порушення якості життя пацієнта, можна знизити або шляхом відповідної супровідної терапії (наприклад, шляхом використання антикоагулянтів, антибіотиків), або шляхом зменшення дози талідоміду.

#### **ЛІТЕРАТУРА:**

1. Вотякова О.М.. Сборник статей 7-й российской онкоконференции РОНЦ им. Блохина. Множественная миелома: достижения лекарственного лечения XX-XXI века. 2003г.:25-31.
2. Alexanian R., Weber D. et al. Thalidomide for resistant and relapsing myeloma. *Semin. Hematol.* 2000; 37: 22-25.
3. Barlogie B., van Rhee F., Shaughnessy J., Epstein J., Yaccoby S., Pineda-Roman M., Hollmig K., Alsayed Y., Hoering A., Szymonifka J., Anaissie E., Petty N., Kumar N., Srivastava G., Jenkins B., Crowley J., Zeldis J. Seven year median time to progression with thalidomide for smoldering myeloma: Partial response identifies subset requiring earlier salvage therapy for symptomatic disease. *Blood.* 2008; Jul 31: 44-56.
4. Barlogie B., Disikan R., et al. Extended survival in advanced and refractory MM after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001;98:492-494.

5. Barlogie B., Jagannath S., Vesole D. et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 1997; 89: 789-793.
6. Barlogie B., Guido Trico et al. Long-term follow-up (median of 4 yr) of 169 patients receiving thalidomide for advanced and refractory MM. *The New England Journal of Medicine*, 2006; vol. 354; N 10:1021-1030.
7. Dimopoulos M. Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(23):4444-4454.
8. Gieseler F. Pathophysiological considerations to thrombophilia in the treatment of multiple myeloma with thalidomide and derivatives. *Thromb Haemost.* 2008 Jul;100(1):171.
9. Gregory W., Richards M., Malpas J. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. *J. Clin.Oncol.* 1992; 10:334-343.
10. Lokhorst, H. Clinical features and diagnostic criteria. In H. Mehta & S. Singhal (Eds.), *Myeloma* London. 2002; 5:151–168.
11. Palumbo A. et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*. Mar. 11, 2006; 367: 825-31.
12. Palumbo A., Rajkumar S., Dimopoulos M., Richardson P., San Miguel J., Barlogie B., Harousseau J., Zonder J., Cavo M., Zangari M., Attal M., Belch A., Knop S., Joshua D., Sezer O., Ludwig H., Vesole D., Bladé J., Kyle R., Westin J., Weber D., Bringhen S., Niesvizky R., Waage A., von Lilienfeld-Toal M., Lonial S., Morgan G., Orłowski R., Shimizu K., Anderson K.C., Boccadoro M., Durie B., Sonneveld P., Hussein M.A. International Myeloma Working Group. Division of Hematology, University of Turin, Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista, Torino, Italy. *Leukemia*. 2008 Feb;22(2):414-23.
13. Quaglino D., Di Leonardo G. Therapeutic management of hematological malignancies in elderly patients. *Aging (Milano)* 1998; 10:5-12.

14. Rajkumar S., Hayman S., Gertz M. et al. Deep Venous Thrombosis and Thalidomide Therapy for Multiple Myeloma Blood June 21. 2001; Number 25. Volume 344:1951-1952.
15. Yamaguchi T. Syncope and sinus bradycardia from combined use of thalidomide and beta-blocker. Pharmacoevidemiol Drug Saf. 2008 Jul 9:11-17.
16. Zangari M., Siegel e., Barlogie B. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. Blood. 2002;100:1168-1171.
17. Zara G., Ermani M., Rondinone R., Arienti S., Doria A. Thalidomide and sensory neurotoxicity: A neurophysiological study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 May1: 23-25.

Автори:

1. Крячок Ірина Анатоліївна – керівник відділу консервативних методів лікування, м. Київ, Національний інститут раку, вул. Ломоносова 33/43, відділення онкогематології.
2. Новосад Ольга Ігорівна – науковий співробітник, лікар-гематолог, м. Київ, Національний інститут раку вул. Ломоносова 33/43, відділення онкогематології.

3. Титоренко Ірина Борисівна – старший науковий співробітник, лікар-онколог, м. Київ, Національний інститут раку, вул. Ломоносова 33/43, відділення онкогематології.
4. Каднікова Тетяна Вікторівна – завідувач відділенням , лікар-гематолог, м. Київ, Національний інститут раку, вул. Ломоносова 33/43, відділення онкогематології.
5. Костюкова Ніна Іванівна – завідувач відділення, лікар-гематолог, м. Київ, Київський центр трансплантації кісткового мозку, пр-кт Перемоги 119/121, відділення онкогематології.