

## Список літератури

1. Баснакьян И. А., Алексахина Н. Н. Перспективы создания поливалентной менингококковой вакцины // ЖМЭИ. – 2006. – № 7. – С. 54–58
2. Возіанова Ж. І. Інфекційні та паразитарні хвороби: В 3 т. – К.: Здоров'я, 2000. – Т. 2. – 854 с.
3. Ермаченко М. Ф., Земін Ю. А., Иванов Р. А. и др. Анализ ошибок при лечении генерализованной менингококковой инфекции у детей // Вестн. интенс. терапии. – 2009. – № 3. – С. 178–181.
4. Крамарев С. О. Менингококкова інфекція: сучасний стан проблеми // Theoria (Укр. мед. вісн.). – 2007. – № 7/8. – С. 26–29.
5. Крамарев С. О. Сучасний досвід профілактики менингокової інфекції // Клінічна імунологія. Алергологія. Інсектологія. – 2006. – № 1. – С. 42–43.
6. Малов В., Грачєв С., Горобченко А. и др. Менингококкемия: клинико-патогенетические аспекты // Врач. – 2004. – № 2. – С. 12–16.
7. Мохорт Г. А., Колесников М. М., Глушкевич Т. Г., Жеребко Н. М. Етіологічна структура гнійних бактеріальних менингітів в Україні в 1992–2004 роках // Сімейна медицина. – 2006. – № 1. – С. 25–26.
8. Смиян А. И., Бында Т. П., Хоменко А. И. Менингококковая инфекция у детей: особенности течения и некоторые аспекты лечения // Соврем. педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 137–139.
9. Харламова Ф. С. Менингококковая инфекция у детей // Лечащий врач. – 2008. – № 1. – С. 8–11.

## МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

*Т. О. Терещук, А. Н. Чугриев (Житомир)*

Приведены данные литературы о заболеваемости населения менингококковой инфекцией в Украине и мире. Менингококковая инфекция – одна из актуальных проблем медицины.

**Ключевые слова:** менингококковая инфекция, статистика заболеваемости, профилактика, вакцинация.

## MENINGOCOCCUS INFECTION: PROBLEM ACTUALITY

*Т. О. Tereschyk, А. М. Chyriev (Zhitomir)*

The data of literature are stated concerning the population's sickness of meningococcus infection in Ukraine and the world. The meningococcus infection is one of the most actual problems of medicine.

**Key words:** meningococcus infection, disease statistics, preventative measures, vaccination.

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616–006.448–085+616–005.6–084

Надійшла 28.01.2011

*О. І. НОВОСАД, І. А. КРЯЧОК, Т. В. КАДНІКОВА, К. С. ФІЛОНЕНКО, І. Б. ТИТОРЕНКО,  
А. В. МАРТИНЧИК, О. М. АЛЕКСИК, Ю. О. ГУСАЧЕНКО, І. А. ФІЛОНЕНКО*

## ТРОМБОПРОФІЛАКТИКА У ХВОРИХ З ДІАГНОЗОМ МНОЖИННОЇ МІЄЛОМИ НА ФОНІ РЕЖИМІВ ЛІКУВАННЯ З ТАЛІДОМІДОМ

Національний інститут раку (Київ), обласна клінічна лікарня (Полтава) <ipn3411@i.com.ua>

*Описані досягнення в світовій практиці щодо профілактики венозного тромбоемболізму (ВТЕ) різного ступеня тяжкості у хворих на злоякісні новоутворення. Особливу увагу приділено профілактиці ВТЕ у хворих з встановленим діагнозом множинної мієломи на фоні талідомідвмісних режимів лікування.*

**Ключові слова:** множинна мієлома, тромбопрофілактика, тромбоз, талідомід, ацетил-саліцилова кислота, варфарин, еноксапарин.

Відомо, що тромбоз був ідентифікований як ускладнення злоякісних захворювань лікарем А. Trousseau в 1865 р. [21]. Поєднання злоякісного новоутворення та тромбозу визначають як синдром Труссо. Артеріальний і венозний тромбоз є частим ускладненням раку, а іноді – передвісниками недиагностованого раку. Використання нових методів лікування раку та агресивних режимів хіміотерапії збільшує ризик розвитку тромбозу. Питанням порушень у коагуляційній системі крові у хворих на онкологічні захворювання приділяється багато уваги, що зумовлено, з одного боку, високою частотою порушень системи гемостазу у хворих даної групи, в першу чергу тромботичних [16], з другого – здатністю деяких активованих факторів коагуляції впливати на прогресію та метастазування пухлини [1]. За даними різних досліджень, у 4–20 % хворих на онкологічні хвороби відмічаються прояви венозного тромбоемболізму – ВТЕ (тромбоз вен та тромбоемболія легеневої артерії). Як наслідок, венозний тромбоз та ВТЕ є однією з перших причин смерті хворих на неоплазію. Вплив артеріального тромбозу (міокардіальний інфаркт, інсульт) в анамнезі хворих на неоплазію як фактор ризику розвитку венозного тромбозу недостатньо вивчено. У 2009 р. група норвезьких вчених на чолі з Petter Quist-Paulsen проаналізувала дані 515 хворих з вперше виявленим венозним тромбозом. Дослідження показало взаємозв'язок виникнення венозного тромбозу з підвищеним рівнем С-протеїну та артеріальним тромбозом в анамнезі [15].

В популяційних дослідженнях, проведених J. A. Heit та співавт. [8], показано, що злоякісне новоутворення підвищувало ризик тромботичних ускладнень в 4,1 раза порівняно з хворими, у яких не було діагнозу онкологічного захворювання, того самого віку та з такими самими факторами ризику, а при хіміотерапії хворих на злоякісні новоутворення частота ризику тромботичних ускладнень підвищувалася в 6,5 раза. Серед хворих з тромбозом, які знаходяться під спостереженням, у кожного п'ятого (20 %) діагноз «раку», а кожний восьмий (13 %) отримує хіміотерапію [2]. Враховуючи той факт, що часто венозний тромбоз перебігає без клінічних проявів, існує думка про недооцінку частоти цього ускладнення. Результати аутопсії померлих з діагнозом онкологічного захворювання свідчать про наявність венозного тромбозу та тромбоемболії у 50 % хворих [7]. Більше того, останніми роками відмічено збільшення ризику тромботичних ускладнень у хворих на онкологічне захворювання, яким проведено оперативне лікування та хіміотерапію.

Аналіз даних обстеження 66 000 хворих, госпіталізованих в 120 академічних центрах США, показав, що ризик розвитку ВТЕ у них становить близько 5,6 % [20]. При цьому в період з 1995 по 2002 р. частота цього ускладнення збільшилась на 36 % ( $P < 0,001$ ). Аналогічні дані отримані й при аналізі госпіталізованих хворих в США (National Hospital Discharge Survey), в результаті якого виявлено двократне збільшення частоти тромботичних ускладнень у хворих на онкологічні хвороби з 1980 по 1999 р. У госпіталізованих онкологічних хворих з ВТЕ спостерігалась госпітальна летальність у 2 рази вища, ніж серед хворих без пухлини [10].

Діагноз тромбозу впливає на прогноз і в амбулаторних хворих [11]. В проспективному дослідженні, проведеному серед амбулаторних хворих, які отримували хіміотерапію, венозний та артеріальний тромбоз був причиною летальності в 9 % випадків. Прогноз хворих, у яких виявлено рак одночасно з тромбозом або тромбоз розвинувся протягом першого року після діагностування раку, значно гірший. За даними деяких авторів, смертність серед таких хворих у 3 рази вища, ніж серед хворих з аналогічною стадією захворювання, але без тромбозу. Аналогічне співвідношення виявлено і щодо ризику розвитку тромбозу у хворих, оперованих з приводу неоплазії [19].

Ризик розвитку тромбозу у хворих на онкологічні захворювання значно коливається. Він є найвищим у перші 3–6 міс від моменту діагностування ново-

утворення. Найчастіше тромбоз зустрічається при такій локалізації пухлини, як підшлункова залоза, шлунок, головний мозок, яєчники, нирки та легені, особливо у випадках метастазування пухлини [12].

У дослідженнях А. А. Khogana та співавт. [10] показана висока частота тромботичних ускладнень при гемобластозі, особливо у хворих на лімфому та множинну мієлому (ММ). Значно підвищує ризик тромботичних ускладнень проведення хіміотерапії (ХТ). В дослідженні М. Savo і Е. Zamagani [3], присвяченому аналізу результатів використання нових режимів лікування, особливо з включенням антиангіогенних препаратів (талідомід, леналідомід, бевацизумаб), показано високу частоту тромботичних ускладнень. Підвищує ризик таких ускладнень й гормонотерапія, особливо використання тамоксифену, високих доз преднізолону та дексаметазону. Агресивна протиопухлинна терапія такими препаратами, як платина, високі дози фторурацилу, тамоксифену, та фактори росту (ГКСФ та ЕПО) також підвищують ризик розвитку тромбозу [4]. Першопричинні механізми ВТЕ до цього часу не уточнені, однак багато з цих лікарських препаратів індукують судинне пошкодження. Відомо, що дані лікарські засоби активують фактор XII або ІЛ-1/ІЛ-6 і це призводить до пошкодження ендотелію та перешкоджає активації тромбоцитів, таким чином настає відшарування ендотеліальних клітин та запобігається контакт крові з тромбогенною поверхнею, що значно підвищує ризик тромбоутворення.

Серед можливих лабораторних показників підвищеної тромботичної готовності розглядають рівень тромбоцитів понад 350 000 в 1 мкл до початку ХТ [9]. В одному з досліджень німецьких авторів проаналізовано дані 507 хворих на онкологічні захворювання, які знаходились під спостереженням понад 6 міс. Тромботичні ускладнення виявлені у 12 % хворих. Аналіз факторів ризику розвитку тромбозу показав, що найбільш значущими були: госпіталізація, тромботичні ускладнення в анамнезі, тромботичні ускладнення у близьких родичів, хіміотерапія, лихоманка, високий рівень С-реактивного білка (СРБ). Відсутність перерахованих факторів супроводжувалося відносно низьким ризиком виникнення тромбозу (2,3 %) і, навпаки, наявність їх підвищувала ризик розвитку тромбозу до 72 % [6].

До факторів ризику виникнення тромбозу, згідно з рекомендаціями ASCO 2007, належать пов'язані з хворим:

1. Вік, супутні захворювання (застійна серцева недостатність, хронічне неспецифічне захворювання легень, інфекція, інфаркт, інсульт).
2. Тромбоз/тромбоемболія в анамнезі.
3. Кількість тромбоцитів > 350 000 в 1 мкл.
4. Вроджені мутації, що призводять до гіперкоагуляції (фактори V і С, протромбін).  
Пов'язані з пухлиною:
  1. Локалізація пухлини (рак підшлункової залози, шлунка, легень, мозку, яєчників, лімфопроліферативні захворювання).
  2. Перші 3–6 міс від моменту встановлення діагнозу.
  3. Метастази.
- Пов'язані з лікуванням:
  1. Госпіталізація/імобілізація, частота виникнення тромбозу (ЧВТ) – 14 %.
  2. Онкохірургія (операційне лікування з приводу онкологічного захворювання), ЧВТ – 20–40 %.
  3. Хіміотерапія, ЧВТ – 8–10 % (до 20 %).
  4. Гормонотерапія, ЧВТ – 2 %.
  5. Антиангіогенні препарати (талідомід, леналідомід, бевацизумаб).
  6. Еритропоетин.

До решти факторів належать ожиріння, атеросклероз, куріння, наявність центрального або периферичного венозного катетера, вагітність, регіонарне збільшення лімфатичних вузлів, що спричинює стиснення кровоносних судин, мієлопроліферативні захворювання. До факторів ризику, на які можна впливати, належать куріння, ожиріння та гіподинамія.

Англійський хірург Vijay V. Kakkar у 1971 р. зробив відкриття світового рівня – довів ефективність використання гепарину в малих дозах (3 ін'єкції підшкірно на добу). Ці результати були підтверджені ним наступного року більш масштабними дослідженнями, а також в 1975 р. міжнародним багатоцентровим дослідженням (4121 хворий). Відтоді гепарин тісно пов'язаний з профілактикою тромбозу глибоких вен, а також емболії легеневої артерії та її гілок. До кінця 80-х років використання розробленого V. Kakkar методу профілактики тромботичних ускладнень малими дозами гепарину (low-dose-метод) було основним методом в профілактиці подібних захворювань в усьому світі. Терапію тромбоемболічного захворювання найчастіше починали з призначення стандартної дози гепарину (5000 Од), потім призначали низьку або стандартну дозу варфарину (10 мг). Останнім десятиріччям впровадженням тромбопрофілактику в різноманітних формах, в тому числі й антитромботичних засобів, низьких доз варфарину, стандартних доз варфарину та низьких доз нефракціонованого гепарину. Існує декілька класів антитромботичних препаратів, здатних запобігати розвитку або розчиняти внутрішньосудинні тромби. В першу чергу це прямі (гепарини) та непрямі (варфарин) антикоагулянти, що запобігають розвитку фібрину, потім засоби, які запобігають активізації тромбоцитарної ланки гемостазу, або антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота, дипіридамола, клопідогрель). До третьої групи входять тромболітичні засоби (урокиназа, тканинний фактор плазміногену) – ферментні препарати, здатні розчиняти волокна фібрину та руйнувати утворення тромбу.

Використання талідоміду для лікування ММ є новим терапевтичним підходом, який набув широкого впровадження в клінічну практику останніми роками. Нині талідомід включено в стандарти лікування ММ як терапію першої лінії, так і для лікування рефрактерних форм та рецидивів захворювання. Талідомід належить до імуномодуючих препаратів, механізм його дії полягає в пригніченні ангіогенезу за рахунок зниження продукції фактора росту судинного ендотелію (VEGF) та утворення  $\alpha$ -фактора некрозу пухлин ( $\alpha$ -ФНП). Талідомід безпосередньо інгібує ріст та виживаність мієломних клітин, знижує експресію молекул адгезії мієломними клітинами та клітинами строми кісткового мозку, індукуює апоптоз мієломних клітин. Клінічні дослідження показали, що талідомід ефективний у 40 % хворих, які отримують препарат як терапію першої лінії [14]. Поєднання талідоміду і дексаметазону приводить до ремісії приблизно у 60 % хворих, а використання комбінації талідоміду з хіміотерапією – у 80 % [22]. Результати лікування хворих на ММ з використанням талідоміду кращі, ніж стандартної хіміотерапії [5].

Незважаючи на великі успіхи в лікуванні ММ режимами, що включають талідомід, слід відзначити, що даний препарат має ряд побічних ефектів, які можуть значно погіршити якість життя хворого. Найчастішими ускладненнями є нейропатія, тромбоз, запор, рідше – порушення серцевого ритму, слабкість, сонливість, набряки, запаморочення. Одним з тяжких та серйозних ускладнень, що може виникнути під час прийому талідоміду або його аналогів (леналідоміду), є розвиток ВТЕ. Встановлено, що ризик ВТЕ найбільш високий у хворих на ММ, які отримують високі дози дексаметазону, доксорубіцину або поліхіміотерапію в комбінації з талідомідом [17, 23].

Проведене в 2006 р. А. Palumbo та співавт. [13] дослідження за участі 54 клінік включало раніше нелікованих хворих на ММ старше 65 років і осіб молодого віку, яким неможливо було провести високодозову ХТ з аутологічною трансплантацією кісткового мозку (АТКМ). Терапія хворих контрольної групи (126 осіб) включала мелфалан в дозі 4 мг/м<sup>2</sup> та преднізолон в дозі 40 мг/м<sup>2</sup> на 1–7-й день циклу. Хворим експериментальної групи (129 осіб), крім цього лікування, призначали талідомід в дозі 100 мг на день безперервно під час 6 циклів мелфалану та преднізолону.

Частині хворих проводили профілактику тромбозу антикоагулянтном еноксапарином паралельно з початком специфічного лікування. У 17 % хворих експе-

риментальної групи, яким не проводили профілактику тромбозу, розвинулась тромбоемболія III–IV ступеня. Після впровадження такої профілактики частота подібних ускладнень знизилася до 3 %.

Згідно з дослідженням іспанської групи РЕТНЕМА/ГЕМ [18] порівняно з курсами поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою VMP (бортезоміб, мелфалан, преднізолон) та VTP (бортезоміб, талідомід, преднізолон) встановлено, що при лікуванні за схемою VTP частіше виникали негематологічні ускладнення, зокрема кардіальні (7 vs 0%), тромбоемболічні (3,4 vs 1%), у зв'язку з чим лікування було припинено у 16 хворих.

В Італії в 2009 р. проведено клінічне рандомізоване дослідження III фази, що включало 950 хворих з вперше встановленим діагнозом ММ. Хворим у віці до 65 років проводили ХТ талідомідом та дексаметазоном з наступною АТКМ або велкейдом, а старше 65 років – ХТ за схемою VTMP (бортезоміб, мелфалан, преднізолон, талідомід) або VMP (бортезоміб, мелфалан, преднізолон). Хворі, яким призначали терапію талідомідом, отримували таку тромбопрофілактику: ацетилсаліцилову кислоту (АСК) 100 мг на добу ( $n = 223$ ) або варфарин 1,25 мг на добу ( $n = 214$ ) або еноксапарин 40 мг на добу ( $n = 211$ ). Хворим, які отримували терапію без талідоміду (VMP,  $n = 229$ ), профілактику тромбозу не проводили. З дослідження було виключено 45 осіб у зв'язку з високим ризиком виникнення кровотечі на фоні антикоагулянтної терапії.

Протягом лікування спостерігали таку частоту випадків ВТЕ при талідомідвмісних режимах без будь-якої профілактики: при монотерапії талідомідом – 3,4 %, при комбінації талідоміду з дексаметазоном – 14–26 % та талідоміду з мелфаланом – 10–20 %, на фоні терапії талідомідом у поєднанні з доксорубіцином – 10–27 %; при включенні талідоміду до схем ПХТ частота випадків ВТЕ становила 16–34 %.

Залежно від типу профілактики тромбоемболію III–IV ступеня спостерігали у 3,5 % хворих на фоні прийому еноксапарину, у 7 % – при використанні варфарину та у 5,5% хворих – на фоні прийому АСК.

Залежно від режиму лікування тромбоемболію III–IV ступеня спостерігали: при VTD-режимі у 4,5 % хворих, при TD-режимі – у 7 %, при VTMP-режимі – у 2,5 %.

Всі ступені ВТЕ спостерігали у разі профілактики ВТЕ на фоні терапії АСК у 4,5 % хворих, терапії варфарином – у 2,5 % , терапії еноксапарином – у 1,9 %; без проведення профілактики ВТЕ – у 3,2 % хворих.

В результаті проведеного дослідження тромбоз і кровотечу виявили серед хворих, які приймали АСК – у 9,9 % (тромбоз – у 5,4 %, кровотеча – у 4,5 %), варфарин – у 9,3 % (тромбоз – у 7 %, кровотеча – у 2,3 %), еноксапарин – у 5,3 % (тромбоз – у 3,3 %, кровотеча – у 1,9 %), на фоні режиму VMP без проведення профілактики – у 4,8 % (тромбоз – у 1,7 %, кровотеча – у 3,1 %).

Гострі кардіоваскулярні випадки спостерігали на фоні терапії еноксапарином у 3,1 % хворих, терапії АСК – у 0,9 %, на фоні терапії варфарином не спостерігали жодного випадку ВТЕ, без проведення профілактики ВТЕ – у 1,4 % хворих.

Загальна кількість комбінованого тромбозу, кровотечі та кардіоваскулярних ускладнень становила:

- на фоні прийому АСК 10,8 % випадків ВТЕ, серед яких 5,4 % – всі види тромбозу, 4,5 % – кровотеча та 0,9 % – кардіоваскулярні прояви;
- на фоні прийому варфарину – 9,3 % випадків ВТЕ, зокрема 7 % становили всі види тромбозу, 2,3 % – кровотеча; кардіоваскулярних випадків не виявлено;
- на фоні прийому еноксапарину – 8,3 % випадків ВТЕ, серед них 3,3 % – всі види тромбозу, 1,9 % – кровотеча та 3,1 % – кардіоваскулярні прояви.

На фоні режиму VMP без проведення профілактики ВТЕ зареєстровано всього 6,1 % випадків ВТЕ, серед них всі види тромбозу – у 1,7 %, кровотеча – у 3,1 % та кардіоваскулярні ускладнення – у 1,3 %. Загальна кількість ВТЕ на фоні проведення профілактики при талідомідвмісній-терапії АСК, варфарином, еноксапарином становила менше 10 %.

Враховуючи отримані результати, дослідники дійшли висновку, що застосування АСК, варфарину та еноксапарину, є ефективним засобом профілактики ВТЕ при талідомідовмісних режимах.

Під нашим спостереженням знаходилось 49 хворих на ММ віком 28–80 років, середній вік –  $(5,7 \pm 2,5)$  року; 30 чоловіків та 19 жінок з встановленим діагнозом ММ II–III стадії (згідно з критеріями Durie, Salmon, 1975). Всі хворі отримували курси лікування, які включали талідомід: в монорежимі 50–100–200 мг/доба щоденно – 4 хворих; 100–200 мг/доба щоденно в комбінації з дексаметазоном 40 мг/доба 1 раз на тиждень – 15, талідомід 100 мг/доба щоденно у поєднанні з ХТ «МР» – 11; талідомід/дексаметазон/циклофосфан (талідомід 100 мг/доба щоденно, дексаметазон 40 мг/доба внутрішньо на 1–4-й та 12–15-й день кожного місяця, циклофосфан – ендоксан – 500 мг/доба внутрішньо на 1, 8 і 15-й день) – 16 хворих; талідомід/кларитроміцин/дексаметазон (талідомід 100–200 мг/доба щоденно, кларитроміцин 250 мг 2 рази на добу постійно, дексаметазон 40 мг/доба внутрішньо на 1–4-й та 15–18-й день) – 3 хворих.

Для профілактики тромбозу всім хворим призначали АСК в дозі 75–100 мг/доба щоденно.

Оцінку проявів токсичності призначеного лікування проводили кожні 6 міс згідно з другою версією загальних критеріїв токсичності Національного інституту раку США (СТСАЕ NCI).

Серед 49 хворих у 3 зареєстровано ВТЕ: у 2 – через 2 роки застосування режиму талідомід/ «МР» тромбоз I–II ступеня глибоких вен нижніх кінцівок та у 1 – через 1 рік застосування режиму талідомід/дексаметазон/циклофосфан тромбоемболію IV ступеня у вигляді тромбозу дрібних легеневих артерій. Після розвитку ускладнень специфічне лікування було відмінено.

**Висновки.** Застосування АСК є ефективним засобом профілактики ризику розвитку тромботичних ускладнень на фоні схем ХТ, які включають талідомід; його слід рекомендувати як обов'язкову терапію супроводу при талідомідовмісних режимах. International Myeloma Working Group [14] рекомендує призначення АСК хворим з одним фактором ризику розвитку ВТЕ та низькомолекулярні гепарини всім хворим, які паралельно отримують у високій дозі дексаметазон або доксорубіцин.

#### Список літератури

1. Beer J., Haerberli A., Vogt A. et al. Coagulation markers predict survival in cancer patients // *Thromb. Haemost.* – 2002. – Vol. 88. – P. 745–749.
2. Caine G. J., Stonelake P. S., Lip G. Y. et al. The hypercoagulable state of malignancy: Pathogenesis and current debate // *Neoplasia.* – 2002. – Vol. 4. – P. 465–473.
3. Cavo M., Zamagani E., Cellini C. et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy // *Blood.* – 2002. – Vol. 100. – P. 2272–2273.
4. Decensi A., Maisonneuve P., Rtmensz N. et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 650–656.
5. Garcia-Sanz R., González-Porras J. R., Hernández J. M. et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma // *Leukemia.* – 2004. – Vol. 18. – P. 856–863. doi:10.1038/sj.leu.2403322 Published online 19 February 2004.
6. Geerts W. H., Pineo G. F., Heit J. A. et al. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* – 2004. – Vol. 126. – P. 338S–400S.
7. Gomes M. P., Deitcher S. R. Diagnosis of venous thromboembolic disease in cancer patients // *Oncology.* – 2003. – Vol. 17. – P. 126–144.
8. Heit J. A., Silverstein M. D., Mohr D. N. et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 809–815.
9. Khorana A. A., Francis C. W., Culakova E. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104. – P. 2822–2829.

10. Khorana A. A., Francis C. W., Culakova E. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 484–490.
11. Khorana A. A., Francis C. W., Culakova E. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 5. – P. 632–634.
12. Miller G., Bauer K., Howarth D. et al. Increased incidence of neoplasia of the digestive tract in men with persistent activation of the coagulant pathway // *J. Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 2. – P. 2107–2114.
13. Palumbo A., Brinchen S., Caravita T. 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.* – 2006. – Vol. 367. – P. 825–831.
14. Palumbo A., Rajkumar S., Dimopoulos M. International Myeloma Working Group. Division of Hematology, University of Turin, Azienda Ospedaliera S. (Giovanni Battista, Torino, Italy) // *Leukemia.* – 2008. – Vol. 22, N 2. – P. 414–423.
15. Petter Quist-Paulsen, Inger Anne N ss, Suzanne C. Cannegieter et al. Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2) // *Haematol.* – 2010. – Vol. 95, N 1. – P. 119–125.
16. Peuscher F. Trombosis and bleeding in cancer patients // *Neth. J. Med.* – 1981. – Vol. 24. – P. 23–35.
17. Rajkumar S., Hayman S., Gertz M. et al. Deep Venous Thrombosis and Thalidomide Therapy for Multiple Myeloma // *Blood.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1951–1952.
18. San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N. K. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. Spanish Myeloma Group (PETHEMA/GEM, 2006) // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 906–917.
19. Sorensen H. T., Mellekjaer L., Olsen S. et al. Prognosis of cancer associated with venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1846–1850.
20. Stein P. D., Beemath A., Meyers F. A. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119. – P. 60–68.
21. Trousseau A. Pblegmiasia alba dolens / In: Trousseau A., ed. *Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris.* – Paris: Bailliere, 1865. – P. 654–712.
22. Wang M., Weber D.M., Delasalle K., Alexanian R. Thalidomide-dexamethasone as primary therapy for advanced multiple myeloma // *Am. J. Hematol.* – 2005. – Vol. 79, N 3. – P. 194–197.
23. Zangari M., Siegel E., Barlogie B. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy // *Blood.* – 2002. – Vol. 100. – P. 1168–1171.

#### ТРОМБОПРОФИЛАКТИКА У БОЛЬНЫХ С ДИАГНОЗОМ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ НА ФОНЕ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ ТАЛИДОМИДОМ

*О. И. Новосад, И. А. Крячок, Т. В. Кадникова, К. С. Филоненко, И. Б. Титоренко,  
А. В. Мартынчик, Е. М. Алексик, Ю. О. Гусаченко, И. А. Филоненко (Киев, Полтава)*

Описаны достижения в мировой практике в профилактике венозного тромбоза (ВТЭ) разной степени тяжести у больных со злокачественными новообразованиями. Особое внимание уделяется профилактике ВТЭ у больных с установленным диагнозом множественной миеломы на фоне талидомидсодержащих режимов лечения.

**Ключевые слова:** множественная миелома, тромбопрофилактика, тромбоз, талидомид, ацетилсалициловая кислота, варфарин, эноксапарин.

#### THROMBOPROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH MULTIPLY MYELOMA WHO RECEIVES CHEMOTHERAPY WITH THALIDOMIDE

*O. Novosad, I. Kryachok, T. Kadnikova, K. Filonenko, I. Titorenko,  
A. Martynchuk, E. Aleksik, Y. Gusachenko, I. Filonenko (Kiev, Poltava)*

Achievements of world practice about development and prophylaxis of thromboembolic events (VTE) in cancer patients. Particular attention is paid to prevention of VTE in patients with multiply myeloma who receive chemotherapy with Thalidomide.

**Key words:** Multiply Myeloma, thromboprophylaxis, thrombosis, thalidomide, aspirin, warfarin.