
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-006.448-08

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ
(обзор литературы)****И. А. Искров****Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, г. Гомель**

Множественная миелома (ММ) является В-клеточной опухолью, которая характеризуется накоплением плазматических клеток в костном мозге.

Ключевые слова: множественная миелома, патогенез и лечение.

**MODERN APPROACHES IN TREATMENT OF PATIENTS OF MULTIPLE MYELOMES
(references review)****I. A. Iskrov****Republican Scientifically-practical Centre of Radiating Medicine
and Human Ecology, Gomel**

Multiple myelomas (MM) is the B-cellular tumor which is characterized by accumulation of plasmatic cells in bone marrow.

Key words: Multiple myelomas, Pathogenesis and treatment.

Введение

Опухолевый клон продуцирует моноклональный иммуноглобулин (М-протеин), имеющий подтипы легких и тяжелых цепей, который может быть определен в сыворотке крови или моче методом электрофореза и может служить маркером активности болезни. ММ составляет 1 % от всех злокачественных заболеваний и 10 % от всех гемобластозов. Заболеваемость ММ составляет в среднем 4 случая на 100 тыс. человек в год, со средним возрастом больных 60 лет. Несмотря на интенсивные клинические исследования, проводимые в течение последних 30 лет, ММ до настоящего времени является неизлечимым заболеванием. Для примера, подтверждающего низкую курабельность больных ММ, можно привести данные по США, где за 2000 год было зарегистрировано 13600 новых и 11200 летальных случаев от этой патологии.

Этиология заболевания не установлена. В настоящее время обсуждаются только предрасполагающие факторы, к которым относят генетическую предрасположенность (косвенно об этом свидетельствуют расовые различия частоты встречаемости ММ, описание случаев ММ у монозиготных близнецов и членов одной семьи), хроническую антигенную стимуляцию (инфекции, хроническое воспаление, заболевания соединительной ткани, аутоиммунные процессы, аллергические заболевания), воздействие

на гемо- и иммуногенез вирусов (вирус приобретенного иммунодефицита человека, вирус гепатита С, герпесвирус 8 типа и некоторые другие) и ионизирующего излучения.

В качестве первого этапа развития ММ рассматривается появление ограниченного количества клональных плазматических клеток, секретирующих моноклональный иммуноглобулин. Это состояние обозначают как моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ или MGUS в иностранной транскрипции). Клинически МГНЗ, как правило, никак не проявляется, но в 1 % случаев в год имеет место трансформация МГНЗ в ММ. При ММ объектом опухолевой трансформации является клетка-предшественница В-лимфоцитов, прошедшая этапы антиген-зависимой дифференцировки, переключения изотипов Н-цепей Ig и гипермутаций V-региона. Будучи опухолевой, эта клетка способна дифференцироваться до конечного этапа — плазмочита, секретирующего моноклональный Ig. Опухолевая трансформация клетки-предшественницы В-лимфоцитов является результатом транслокации или нарушения экспрессии онкогенов в локусе IgH (тяжелых цепей иммуноглобулинов) на 14 хромосоме в регионе q32. Кроме того, в патогенезе опухолевой трансформации принимает участие, по крайней мере, один из пяти генов-партнеров: BCL1/PRAD-1/cyclin D1 (11q23), cyclin D3 (6p21),

FGFR3-MMSET (4p16.3), c-maf (16q23), mafB (20q11). В 50 % случаев может иметь место делеция или моносомия 13 хромосомы.

До появления алкилирующих агентов средняя продолжительность жизни больных с ММ составляла всего 17 месяцев.

Инфекции и почечная недостаточность являются наиболее частыми жизнеугрожающими осложнениями ММ, тогда как анемия и поражение костей основными причинами ухудшения качества жизни пациентов. Желание улучшить результаты лечения пациентов с ММ и повысить качество их жизни направило исследователей на изучение новых путей противоопухолевой терапии.

Стандартная химиотерапия

Стандартная химиотерапия — традиционный метод лечения ММ, направленный на уменьшение массы опухолевых клеток. Несмотря на то, что первые описания ММ относятся к 1844–1850 годам, первые обнадеживающие результаты лечения были достигнуты только в 1958 году, когда сотрудниками Российского онкологического научного центра под руководством профессора Н.Н.Блохина стал применяться синтезированный ими препарат — сарколизин [1]. Затем в 1962 году D. Bergsagel с соавторами подтвердили значительную противоопухолевую эффективность мелфалана (левоэпимера сарколизина), на фоне которого общий ответ наблюдался у трети пациентов [1].

Низкий процент ответов на мелфалан (19 %) и короткая выживаемость (Me — 18 месяцев) получены при использовании его по 0,025 мг/кг/день в режиме длительного приема. Прерывистое лечение мелфаланом по 1 мг/кг/день увеличило число ответов до 35 % при прежней выживаемости, добавление преднизолона повысило объективный ответ до 65–73 %, а Me выживаемости достигла 24–31 месяца [1].

При терапии циклофосфаном по 150 мг/день Me выживаемости не превышала 20 месяцев. Терапия по программе ЦП (циклофосфан + преднизолон) сопровождалась низкой частотой ответов (40 %) и их короткой длительностью (Me — 5 месяцев). Между тем, при разовых дозах циклофосфана 600 мг/м² с интервалом в 3 недели Me выживаемости увеличилась до 26 месяцев [2].

Была изучена противоопухолевая активность и других цитостатических препаратов, таких как производные нитрозомочевины, адриамицин, вепезид. Но препараты нитрозомочевины в сочетании с преднизолоном оказались эффективны лишь у 30–34 % первичных больных ММ, адриамицин — у 10–30 %, Me выживаемости не превышала 27 месяцев [2].

Результаты дальнейших исследований показали, что при изменении режимов введения

цитостатических препаратов, использовании их в различных комбинациях можно получить больший противоопухолевый эффект. Широкое распространение нашла программа МП (мелфалан + преднизолон). Средний ответ на МП (по 50 и 75 % редукции Ptg) — около 56 %, а Me выживаемости — 30 месяцев [3].

В последние годы предложено множество программ ХТ, и анализ их результативности показал, что комбинации цитостатических препаратов различаются по терапевтическому ответу. Комбинации, представленные тремя цитостатическими препаратами, по эффективности нередко равны, а зачастую даже уступают средним результатам МП. Например, A. Riccardi et al. [4] сравнили эффективность МП и программы ХТ, включающей пептихемию, винкристин и преднизолон. Было отмечено, что Me выживаемости не зависела от программы терапии и составила 78 месяцев для больных в I стадии, 46,3 месяца — во II стадии и 24,3 месяца — в III стадии. В то же время комбинированная терапия обладала более выраженной миелотоксичностью.

Исследованиями последних лет убедительно доказано, что при стандартной терапии МП медиана выживаемости не превышает 3 лет, и лишь наращивание доз цитостатических агентов, применение новых высокоэффективных химиотерапевтических средств, более широкое внедрение в практическую медицину трансплантации гемопоэтических стволовых клеток позволяет повысить этот показатель. Получить полные ремиссии (ПР) при применении МП практически не удается [3].

Однако программа МП не потеряла своего значения при лечении пациентов пожилого и старческого возрастов либо пациентов, отягощенных сопутствующей патологией; может использоваться также в качестве терапии поддержки у больных, достигших ремиссии заболевания [5].

Высокая эффективность зарегистрирована при использовании в качестве терапии I линии протокола М-2. Объективный ответ на эту программу, по данным различных исследователей, колеблется от 56 до 76 % (60 % — для больных ММ II стадии и 51 % — III стадии) с Me продолжительностью 24 месяца.

Me выживаемости при использовании М-2 достигает 50 месяцев, а 5-летняя выживаемость — 26 % [6]. При сопоставлении эффективности М-2 и стандартного протокола МП оказалось, что ответ на МП — не более 51 % (полный или частичный ответ), Me выживаемости — 30 месяцев, 5-летняя выживаемость — 19 %.

В то же время большинство программ ПХТ обладают достаточно высокой токсичностью, что ограничивает их использование у людей пожилого и старческого возраста (> 70 лет). Поэтому при лечении таких пациентов исполь-

зуют более «мягкие» схемы, отличающиеся меньшей длительностью и токсичностью.

В последние годы современная комплексная терапия ММ, включающая химиотерапевтические препараты, локальную лучевую терапию, ортопедические пособия и операции, меры по устранению метаболических нарушений, позволила увеличить общую выживаемость больных. По данным Southwest Oncology Group (SWOG) она может достигать 33–34 месяцев. Тем не менее рецидивы неизбежно наступают у подавляющего большинства больных.

Трансплантация аутологичных стволовых гемопоэтических клеток

В 1983 году McElwain и Powles [7] впервые описали аутологичную трансплантацию костного мозга у пациента с плазмноклеточным лейкозом. Пациент получил внутривенно мелфалан в дозе 140 мг/м², в последующем после рецидива, наступившего через 16 месяцев, он повторно получил мелфалан в дозе 140 мг/м² с последующей трансплантацией костного мозга, забранного в период ремиссии. В дальнейшем они использовали данный подход у пациентов с множественной миеломой. Двое из четырех первичных пациентов с множественной миеломой достигли полной ремиссии, тогда как 1 из 4 пациентов, до этого получавших терапию, также достиг полной ремиссии.

Selby и соавторы сообщали об 11 (27 %) из 41 пациента с множественной миеломой, ранее получавших лечение, которые получили полную ремиссию после единственного внутривенного введения мелфалана в дозе 140 мг/м². К сожалению, большинство пациентов рецидивировали с медианой длительности ремиссии 19 месяцев [7].

Значительная по длительности и глубине миелосупрессия, сопровождавшая такую терапию, диктовала необходимость трансплантации гемопоэтических клеток. В 1987 г. В. Barlogie и соавт. опубликовали весьма обнадеживающие результаты высокодозной химиорадиотерапии и трансплантации аутологичного костного мозга при резистентных формах ММ. Частота полных ремиссий в результате такого лечения достигала 20–50 % и явно зависела от фазы заболевания на момент трансплантации [8].

Многочисленные, нерандомизированные исследования по применению высокодозной химиотерапии с последующей аутотрансплантацией показали высокую эффективность при лечении пациентов с рецидивной и рефрактерной формами заболевания.

В этих исследованиях были подобраны оптимальные дозы мелфалана и определена целесообразность проведения двойной трансплантации, подтверждена высокая значимость химиочувствительности опухолевого клона.

Первое рандомизированное исследование, сравнивающее результаты стандартной многокомпонентной и высокодозной химиотерапии при ММ, было предпринято Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) в начале 90-х годов. В исследовании было включено 200 первичных больных. Стандартная терапия состояла из винкристина, мелфалана, циклофосамида и преднизолона (VMCP) или кармустина, винкристина, доксорубина и преднизолона (BVAP) и проводилась в течение 1 года.

Высокодозная тактика терапии включала в себя короткую по продолжительности индукцию теми же препаратами (VMCP/BVAP) с последующей консолидацией мелфаланом (140 мг/м²), тотальным облучением тела (8 Gy) и трансплантацией аутологичного костного мозга. В группе больных, рандомизированных на высокодозную консолидацию, были отмечены достоверно более высокие показатели частоты полной ремиссии (22 против 5 %), продолжительности бессобытийной (медиана 28 мес. против 18 мес.) и общей выживаемости (медиана 57 мес. против 44 мес.), чем у больных без аутотрансплантации.

Хотя 7-летняя бессобытийная выживаемость больных после высокодозной химиотерапии составляла всего 16 %, такая стратегия вполне оправдывала надежды на улучшение результатов лечения больных ММ [8].

Несколько рандомизированных исследований, выполнявшихся в последующие годы, подтвердило достоверно лучшую бессобытийную и общую выживаемость [8], а также более высокую частоту достижения полных ремиссий [8] у больных ММ после аутотрансплантации, чем у пациентов, которым не проводилась высокодозная химиотерапия (таблица 1).

Таблица 1 — Стандартная терапия в сравнении с однократной аутологичной трансплантацией стволовых клеток. Результаты рандомизированных исследований

Исследование	Кол-во пациентов	ПР/ОХЧР(%)		Бессобытийная выживаемость (мес.)		Общая выживаемость (мес.)	
		СТ ауто-ТГСК	СТ ауто-ТГСК	СТ ауто-ТГСК	СТ ауто-ТГСК	СТ ауто-ТГСК	СТ ауто-ТГСК
IFM 90	200	13	38†	18	28†	44	57†
MRC7	401	8	44†	20	32†	42	54†
MMSG	194	6	25†	16	28†	42	58†

Приложение. ПР — полная ремиссия, ОХЧР — очень хорошая частичная ремиссия, СТ — стандартная терапия, ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, IFM — Intergroupe Français du Myelome, MRC — Medical Research Council, MMSG — Italian Multiple Myeloma Study Group., † — достоверно значимо.

Оптимальный режим кондиционирования перед проведением аутологичной трансплантации стволовых клеток еще не определен. Большинство режимов включает в себя венное введение мелфалана в качестве монотерапии в дозе 200 мг/м² и применяется как при однократной, так и при повторной трансплантации, связанная с лечением летальность в этом случае не превышала 5 %, а самым частым побочным эффектом после гематологической токсичности являлась клиника поражения желудочно-кишечного тракта [9].

Попытки интенсифицировать этот режим кондиционирования не привели к успеху. При выполнении трансплантации аутологичных стволовых клеток на фоне частичной ремиссии 100 пациентам в качестве высокодозной консолидации были назначены мелфалан 160 мг/м² в комбинации с фракционированным тотальным облучением тела 12 Gy и этопозидом 60 мг/м². Авторы отметили значительное увеличение частоты тяжелых осложнений, а показатели связанной с трансплантацией летальности возросли до 12 % [10].

Другим направлением в поиске повышения эффективности аутоотрансплантации у больных множественной миеломой стало выполнение двойной (тандемной) трансплантации гемопоэтических клеток. В 1992 г. J. Haguouseau и соавт. опубликовали результаты двойных трансплантаций аутологичного костного мозга, выполнявшихся последовательно с небольшим интервалом. У 44 пациентов высокодозная химиотерапия проводилась на поздних сроках заболевания и у 53 пациентов — вскоре после установления диагноза ММ [10]. В результате первой аутоотрансплантации, выполненной после назначения мелфалана в дозе 140 мг/м², у 71 % больных был достигнут общий ответ и у 25 % — полная ремиссия, однако 8 % больных умерли от осложнений, связанных с лечением.

В начале 90-х годов В. Barlogie предложил новую лечебную программу для первичных больных ММ — «total therapy», которая состояла из нескольких последовательных курсов полихимиотерапии и высокодозной консолидации с помощью двойной аутоотрансплантации. Индукционная химиотерапия включала химиотерапевтические препараты, не приводящие к перекрестной резистентности: винкристин – доксорубин – дексаметазон (VAD, 3 курса), высокие дозы циклофосфида с последующим назначением колониестимулирующего фактора для мобилизации гемопоэтических клеток периферической крови, а также этопозид – дексаметазон – цитарабин – цисплатин (EDAP). Первую аутоотрансплантацию выполняли на фоне введения высоких доз мелфалана (200 мг/м²), которую через 3–6 мес.

повторяли, если после первой удавалось получить полную или частичную ремиссию. В тех случаях, когда ремиссия достигнута не была, для второй аутоотрансплантации мелфалан (140 мг/м²) дополняли фракционированным тотальным облучением тела (8,5–10,2 Gy) или циклофосфамидом (120 мг/кг). После второй аутоотрансплантации назначали интерферон-α, введение которого продолжали до развития рецидива заболевания [11].

В исследование был включен 231 больной в возрасте до 70 (медиана 51 год) лет, из них 84 % была выполнена одна и 71 % — две аутоотрансплантации. Анализ результатов лечения показал, что каждый этап программы «total therapy» сопровождался повышением частоты достижения ремиссии. Так, полная ремиссия была документирована после 3 курсов VAD у 5 % больных, после завершения индукционной химиотерапии — уже у 15 %, после первой аутоотрансплантации — у 26 % и после второй аутоотрансплантации — у 41 % больных. При этом общий ответ после двойной аутоотрансплантации (полная + частичная ремиссия) достигал 83 %. Летальность, связанная с лечением, оказалась весьма умеренной и составила 3 % на фоне индукции, 1 % во время первой и 4 % при второй аутоотрансплантации. Пятилетняя общая и бессобытийная выживаемость больных составила 58 и 42 % соответственно. Рецидив заболевания развивался в среднем через 52 мес. после завершения терапии.

Более выраженный противоопухолевый эффект двойной аутоотрансплантации по сравнению с однократной отметили французские исследователи из группы IFM [12]. Авторы обратили внимание, что, несмотря на отсутствие различий в частоте достижения ремиссии, показатели выживаемости пациентов после выполнения им двойной аутоотрансплантации достоверно превышали таковые в группе пациентов с однократной аутоотрансплантацией. Так, 6-летняя бессобытийная выживаемость больных составляла 28 против 19 % ($p = 0,03$), а 6-летняя общая выживаемость — 46 против 26 % ($p = 0,02$).

В то же время два других рандомизированных исследования, посвященных сравнению эффективности однократной и двойной аутоотрансплантации, не смогли подтвердить существенных различий в выживаемости больных [13]. Возможно, это связано с непродолжительным периодом наблюдения, медиана которого не превышала 27–30 мес. Тем не менее благодаря результатам этих трех больших рандомизированных исследований удалось заключить, что двойная аутоотрансплантация, во-первых, выполняема у пациентов с ММ (была применена 78 % больным с вновь диагностированным заболеванием), во-вторых, безопас-

на (связанная с лечением летальность не превышала 3 %), в-третьих, может способствовать увеличению продолжительности бессобытийной и общей выживаемости больных.

Поддерживающая терапия

Новые программы терапии с использованием талидомида, бортезомиба, леналидомида, а также высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых кроветворных клеток позволяют улучшить результаты лечения больных множественной миеломой.

Однако средняя длительность ремиссии даже с использованием современных программ терапии у большинства больных множественной миеломой не превышает 3 лет.

Таким образом, разработка эффективных программ поддерживающей терапии, особенно после высокодозной химиотерапии, является одной из важнейших задач в лечении данной группы пациентов. Роль поддерживающего лечения (после того, как с помощью только химиотерапии или с помощью химиотерапии в сочетании с трансплантацией стволовых клеток удалось достичь стабилизации) пока не ясна. Информации о поддерживающем лечении по-прежнему нет, за исключением данных об интерфероне. Продолжать стандартную химиотерапию после достижения стабилизации не имеет смысла [14].

Несколько рандомизированных исследований показали, что поддерживающая терапия алкилирующими агентами не удлиняла общую выживаемость [15].

В исследованиях, посвященных поддерживаемому лечению, изучали несколько препаратов: интерферон, глюкокортикоиды и новые препараты — талидомид, и его аналоги, бортезомиб.

Ретроспективное исследование «случай — контроль», основанное на данных регистра Европейской исследовательской группы по трансплантации костного мозга и стволовых клеток крови, выявило значительное увеличение безрецидивного периода и выживаемости среди больных, получавших поддерживающее лечение интерфероном после высокодозной химиотерапии. Однако это исследование не было рандомизированным, поэтому велика вероятность погрешностей, обусловленных отбором больных [16].

Рандомизированное исследование Марсенского Королевского госпиталя, в котором интерферон назначали 85 больным после ауто-трансплантации стволовых клеток, вначале выявило увеличение безрецидивного периода и выживаемости, но спустя длительное время разница между группами стерлась [16]. В ходе метаанализа были изучены данные 12 испытаний, в которых 1543 участникам интерферон назначали после индукционной химиотерапии, и результаты 12 других испытаний, в которых 2469 участникам интерферон назначали одновре-

менно с индукционной химиотерапией (Myeloma Trialists' Collaborative Group, 2001). Интерферон, назначенный совместно с индукционной терапией, многим больным продолжали вводить и в качестве поддерживающего лечения. У больных, получавших только поддерживающее лечение интерфероном, безрецидивный период был значительно больше ($P = 0,00001$); медиана безрецидивного периода выросла приблизительно на 6 мес., медиана выживаемости — на 7 мес. При анализе данных всех 24 испытаний увеличение медианы выживаемости при лечении интерфероном составило только 4 мес.

Высокодозное лечение при ММ все же не предотвращает развитие рецидивов. С целью контроля минимальной остаточной болезни для поддержания ремиссии после высокодозной терапии назначается α -интерферон. Cunningham D. и соавт. показали, что назначение α -интерферона в дозе 3 млн. МЕ/м² 3 раза в неделю удлиняет медиану безрецидивной выживаемости до 42 мес. по сравнению с 27 мес. в контрольной группе без лечения. Bjorkstrand B. с соавт. в ретроспективном анализе показали, что назначение α -интерферона после высокодозной терапии увеличивает не только безрецидивную выживаемость на 9 мес., но и почти на 2,5 года общую выживаемость.

Высокие результаты при поддерживающей терапии интерфероном показаны в исследовании European Group for Blood and Marrow Transplantation registry. В ретроспективном исследовании было включено около 900 пациентов, более 50 % пациентов получали интерферон. Общая выживаемость была достоверно выше в группе пациентов, получающих интерферон (78 vs 47 мес.; $P = 0,007$). Парадоксально, но группа пациентов с частичным ответом имели лучшие показатели общей выживаемости, чем пациенты с полной ремиссией (97 vs 46 мес. интерферон vs без интерферона; ($P = 0,03$) в отличии с полной ремиссией (64 vs 51 мес.; $P = 0,1$).

Дозы интерферона в приведенных исследованиях были разными; по-видимому, повышать их более чем до 3 МЕ/м² п/к 3 раза в неделю нет смысла. Оптимальная продолжительность лечения пока не установлена.

Проведено только одно исследование поддерживающей монотерапии глюкокортикоидами, сравнивали эффективность преднизона у больных с множественной миеломой после успешной индукционной терапии по схеме VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон) плюс преднизолон в сочетании с хинином или без него. Преднизолон назначали внутрь 3 раза в неделю в двух разных дозах — 10 и 50 мг. Безрецидивный период (14 против 5 мес.) и выживаемость (37 против 26 мес.) заметнее увеличивались на фоне дозы 50 мг (фармакологической) по сравнению с дозой 10 мг (физиологи-

ческой) [17]. Медиана ремиссии была, таким образом, короткой в обеих группах, как и следовало ожидать при использовании VAD без последующей высокодозной химиотерапии.

Alexanian et al. (2000) отобрали больных с химиочувствительной опухолью для поддерживающей терапии интерфероном или пульс терапии дексаметазоном, 20 мг/м² внутрь в течение 4 суток, каждый месяц. Лечение проводили до возникновения рецидива. Обе схемы обеспечивали одинаковую продолжительность ремиссии и выживаемость.

Глюкокортикоиды могут оказаться эффективным средством поддерживающей терапии, однако рекомендовать их применение на основании имеющихся данных пока нельзя.

В настоящее время изучается применение для поддерживающего лечения в фазе стабилизации, достигнутой с помощью химиотерапии или трансплантации стволовых клеток, нескольких новых препаратов, включая талидомид, леналидомид и бортезомиб [18].

Пока данных об их эффективности недостаточно, хотя предварительные результаты указывают на удлинение ремиссии. Доза талидомида для поддерживающего лечения не определена. Недостаток данных пока не позволяет рекомендовать для поддерживающей терапии талидомид, его аналоги или бортезомиб, за исключением тех случаев, когда лечение проводится в рамках клинических испытаний.

Аналог талидомида — леналидомид по активности, видимо, не уступает своему предшественнику [19]. В настоящее время изучается комбинированная терапия этими препаратами. Снижается ли риск тромбэмболических осложнений при лечении аналогами талидомида по сравнению с самим талидомидом, пока неясно.

Необходимы дальнейшие исследования эффективности и побочных эффектов этих препара-

тов, а также качества жизни больных, получающих такое лечение.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бессмельцев, С. С. Современные подходы к химиотерапии множественной миеломы / С. С. Бессмельцев // Медико-фармацевтический форум (29 окт. – 2 нояб.): тез. докл. — М., 2002. — С. 36–37.
2. Blokhin, N. [et al.] // Ann NY Acad Sci. — 1958. — Vol. 68. — P. 1128–1132
3. Cancer Chemother.Rep. — 1962. — Vol. 21. — P. 87–99.
4. Bergsagel, D. E. Some unusual manifestations of plasma cell neoplasma / D. E. Bergsagel, P. W. Pruzanski // Neoplastic disease of the Blood / Ed. P. H. Wiernik. — N.-Y., 1985. — P. 553–573.
5. A methodological evaluation of 15 controlled clinical trials in myelomatosis / H. S. Birgens [et al.] // Scand. J. Haematol. — 1985. — Vol. 35. — P. 26–34.
6. Peptichemio, vincristine, prednisone induction treatment in multiple myeloma / G. Merlini [et al.] // Tumori. — 1985. — Vol. 71. — P. 581–588.
7. Treatment of multiple myeloma in old patients / I. P. Palva [et al.] // Eur. J. Haematol. — 1989. — Vol. 43. — P. 328–331.
8. Treatment of multiple myeloma according to the extension of the disease: a prospective, randomised study comparing a less with a more aggressive cytostatic policy. Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple myeloma / A. Riccardi [et al.] // Br. J. Cancer. — 1994. — Vol. 70. — P. 1203–1210.
9. Westin, J. Conventional chemotherapy in multiple myeloma / J. Westin // Pathol. Biol. (Paris). — 1999. — Vol. 47. — P. 169–171.
10. The therapeutic efficacy of VBCMP-M2 protocol in multiple myeloma / M. D. Colovic [et al.] // Haematologica (Budap). — 1994. — Vol. 26. — P. 91–96.
11. Complete remission induction with combined VBMCP chemotherapy and interferon in patients with multiple myeloma / M. M. Oken [et al.] // Leuk. Lymphoma. — 1996. — Vol. 20. — P. 447–452.
12. Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2479 / M. M. Oken [et al.] // Cancer. — 1997. — Vol. 79. — P. 1561–1567.
13. McElwain, T. J. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma / T. J. McElwain, R. L. Powles. — Lancet. — 1983. — Vol. 2. — P. 822–824.
14. Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan / P. J. Selby [et al.] // Br J Haematol. — 1987. — Vol. 66. — P. 55–62.
15. Barlogie, B. [et al.] // Blood. — 1987. — Vol. 70. — P. 869–872.
16. Attal, M. [et al.] // N. Engl J Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 91–97.
17. Child, J. A. [et al.] // Ibid. — 2003. — Vol. 348. — P. 1875–1883.
18. Blade, J. [et al.] // Ibid. — 2001. — Vol. 98. — P. 815a.
19. Intergroupe Francais du Myelome. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma / M. Attal [et al.] // N Engl J Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 91–97.

Поступила 07.09.2009

УДК 616.132.-002-085

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ (обзор литературы, часть I)

Д. П. Саливончик

Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

В 4 частях обзора представлена информация о современной терапии острого коронарного синдрома (ОКС).

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия.

THE ACUTE CORONARY SYNDROME: THE POSSIBILITY OF THE MODERN THERAPY (REFERENCES REVIEW. PART I)

D. P. Salivonchik

Gomel Regional Clinical Cardiac Dispensary

The information about the modern medical treatment of the acute coronary syndrome was presented in the four parts of this review.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina.