

«23» նոյեմբեր 2017թ.

No 3350 - Ա

ԲԱԶՄԱԿԻ ՄԻԵԼՈՄԱՅԻ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ՎԵՐԱՀՍԿՄԱՆ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ  
ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑԸ ՀԱՍՏԱՏԵԼՈՒ ՄԱՍԻՆ

Հիմք ընդունելով «Բնակչության բժշկական օգնության և սպասարկման մասին» Հայաստանի Հանրապետության օրենքի 19.3 հոդվածի 1-ին մասի 10-րդ կետը, Հայաստանի Հանրապետության կառավարության 2002 թվականի օգոստոսի 15-ի N 1300-Ն որոշման 12-րդ կետի «դ» ենթակետը,

ՀՐԱՄԱՅՈՒՄ ԵՄ

1. Հաստատել «Բազմակի միելոմայի ախտորոշման վերահսկման և բուժման կլինիկական ուղեցույց»-ը՝ համաձայն Հավելվածի:

2. Առողջապահության բնագավառում բարձր տեխնոլոգիաների և Հայաստանի Հանրապետության առողջապահական միասնական տեղեկատվական համակարգի հանձնաժողովի նախագահ Վարդան Գևորգյանին՝ ուղեցույցի հաստատումից հետո սեղմ ժամկետում ապահովել սույն ուղեցույցի մուտքագրումը միասնական էլեկտրոնային առողջապահության համակարգ:

3. Հայաստանի Հանրապետության բժշկական կազմակերպությունների տնօրեններին՝ «Բազմակի միելոմայի ախտորոշման վերահսկման և բուժման կլինիկական ուղեցույց»-ը ընդունելի գիտություն:

4. Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության աշխատակազմի քարտուղարության պետ Զ. Դարբինյանին՝

Ապահովել սույն հրամանի տրամադրումը կատարողներին:

5. Սույն հրամանի կատարման հսկողությունը հանձնարարել Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի տեղակալ Ս. Խաչատրյանին:

Լ. ԱԼԹՈՒՆՅԱՆ

## **ԲԱԶՄԱԿԻ ՄԻԵԼՈՄԱՅԻ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ՎԵՐԱՀՍԿՄԱՆ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ**

### **Նպատակ**

Ուղեցույցը տրամադրում է բազմակի միելոմայի վերաբերյալ արդի միջազգային գիտաբժշկական տեղեկատվության վրա հիմնված բուժական և կազմակերպչական գործառույթների համալիր: Փաստաթղթի նպատակն է բարելավել միելոմային հիվանդությամբ պացիենտների ախտորոշման և բուժման արդյունավետությունը:

### **Մեթոդաբանություն**

Սույն ուղեցույցը մշակվել է Հայաստանի արյունաբանների և Հայկական Արյունաբանական Ասոցիացիայի անդամների կողմից: Փաստաթղթի մշակման հիմք են հանդիսացել Բժշկական Ուռուցքաբանության Եվրոպական Միության աշխատանքային խմբի (ESMO) կողմից մշակված բազմակի միելոմա ախտորոշման, բուժման և հետագա հսկողության վերաբերյալ ուղեցույցը (Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up): ESMO ուղեցույցի ընտրությունը կատարվել է համացանցում մասնագիտական բանալի բառերի կիրառության միջոցով երկարատև որոնման արդյունքում: ESMO ուղեցույցում զետեղված տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել ուղեցույցում ներկայացված ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation-GRADE): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Հայաստանի արյունաբանների և Հայկական Արյունաբանական Ասոցիացիայի անդամների կողմից (արձանագրությունը կցվում է ):

Ուղեցույցը նախատեսված է արյունաբանների, մոլեկուլյար գենետիկ, իմունաֆենատիկապոլորում և ցիտոգենետիկական քննություններ, ինչպես նաև մորֆոլոգիական հետազոտություններ իրականացնող բժիշկների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերաբար թարմացման և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

## **Արդյունքներ**

Հիմնվելով վերոնշյալ ապացուցողականության մեթոդաբանության վրա ուղեցույցում լուսաբանվել են բազմակի միելոմա սահմանումները, համաճարակաբանության, ռիսկի գործոնների, շրջանների դասակարգման, ախտորոշման, կլինիկական դրսևորումների, բուժման, հետագա հսկողության և հիվանդության պրոգնոզի/ելքի հիմնահարցերը: Առաջարկվել են ներդրման տարբերակներ և աուդիտի ցուցանիշներ/ինդիկատորներ: Ընդհանուր առմամբ ձևակերպվել է թվով 26 խորհուրդ, որոնցից 6-ին տրվել է ուժեղ խորհրդի, 20-ին թույլ ուժգնություն խորհրդի կարգավիճակ:

## **Հետևություններ**

Միջազգային փորձագետների մեծաքանակ խումբ եկել է համաձայնության բազմակի միելոմա վարման բազմաթիվ կարևոր սկզբունքների/խորհուրդների վերաբերյալ: Չնայած այն փաստին, որ շատ խորհուրդներ ունեն թույլ ապացուցողական ուժ, այնուամենայնիվ այս մեթոդաբանությամբ մշակված տեղեկատվությունը՝ դա միելոմային պացիենտության բուժման արդյունավետության բարելավման հիմք է:

## **Բանալի բառեր**

*Բազմակի միելոմա, ԲՄ ախտորոշման մարկերներ, ԲՄ բուժում, ԲՄ և արյունաստեղծ ցողունային բջիջների փոխպատվաստում, ԲՄ պրոգնոստիկ գործոններ, ԲՄ շրջանների դասակարգում, ԲՄ վերաբերյալ եվրոպական ուղեցույցներ:*

## **Պատասխանատու համակարգող**

Սմբատ Դադբաշյան բ.գ.դ. պրոֆեսոր, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի արյունաբանության ամբիոնի վարիչ, Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի տնօրեն:

## **Աշխատանքային խմբի անդամներ**

- Մելքիսյան Ն. Ա. արյունաբան, Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի բուժ. գծով փոխտնօրեն
- Ղազարյան Մ. գ. Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների ցերեկային ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան
- Պողոսյան Բ. Թ. Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների շուրջօրյա ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան
- Հակոբյան Ե.Կ. բ.գ.թ., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների շուրջօրյա ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան
- Նարգիզյան Ժ. Ս. Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի և Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի արյունաբանության և փոխներարկաբանության ամբիոնի կլինիկական օրդինատոր

**Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ**

Պատասխանատու համակարգողը հայտարարում է, որ աշխատանքային խմբում ներգրավված փորձագետները չեն ստացել դեղագործական ընկերությունների կողմից ոչ մի ֆինանսական աջակցություն: Աշխատանքային խմբի հայտարարերը կցվում են: Սույն փաստաթղթի մշակման աշխատանքները ֆինանսավորվել են ՀՀ ԱՆ կողմից: Ֆինանսավորող կառույցը չի ունեցել և ոչ մի ազդեցություն սույն ուղեցույցի մշակման որևէ շրջանի վրա:

**Շնորհակալական խոսք**

Պատասխանատու համակարգողը իր երախտագիտություն է հայտնում աշխատանքային խմբի բոլոր անդամներին, ինչպես նաև սույն ուղեցույցի մշակման աշխատանքներին իրենց աջակցությունը, խորհրդատվությունը և մասնագիտական գիտելիքները տրամադրած գործընկերներին:

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումներ ընդունելու հմտություններին/ընտրությանը անհատ պացիենտի վարման դեպքում և սովյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում: Խորհուրդների մեծամասնությունը կիրառելի է Արյունաբանական կենտրոնում և ԲՄ հիվանդության ախտորոշմամբ և բուժմամբ զբաղվող այլ բուժհաստատություններում բուժվող պացիենտների համար:

**Բովանդակություն**

Նախաբան.....

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն.....	6-7
Համաճարակաբանություն.....	8
Ախտորոշում և մոլեկուլյար կենսաբանություն.....	8-9
Շրջաների դասակարգում և ռիսկի գործոններ.....	10-13
Առաջին գծի բուժում.....	13
Ասիմտոմատիկ միելոմա.....	13
Մեծահասակ պացիենտեր /փոխապատվաստման ոչ ենթակա/.....	13
Երիտասարդ պացիենտներ /<65 տարեկան կամ լավ կլինիկական վիճակում գտնվող պացիենտ.....	13-18
Կոնսոլիդացիա.....	19
Պահպանողական բուժում.....	19-20
Պատասխանի գնահատում.....	20
Հիվանդության ռեցիդիվի կամ կայուն դեպքերի բուժում.....	20-22
Սոլիտար պլազմոցիտոմայի վարումը.....	22
Պլազմա բջջայի լեյկոզի վարում.....	22-23
Օժանդակ բուժում.....	23-26
(Ոսկրային հիվանդացություն և ողնուղեղի կոմպրեսիա)	
Սակավարյունություն, ոսկրածուծի ֆունկցիայի ընկճում և ինֆեկցիա.....	26
Երակային թրոմբոէմբոլիա.....	26
Անհատական բժկություն.....	27
Հետագա հսկողություն.....	27
Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ.....	27
Ուղեցույցի ներդրման խոչընդոտներ.....	28

Հավելված. Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ (GRADE).....	29
Գրականություն.....	30-33

## **Հապավումներ**

ԲՄ-բազմակի միելոմա

ԴՀԲՄ-դանդաղ հարածուն բազմակի միելոմա

ՄԳԱՆ-մոնոկլոնալ գամմապաթիա անորոշ նշանների (MGUS)

ՈԾ-ոսկրածուծ

ՄՌՇ-մագնիսա-ռեզոնանսային շերտագրություն

ՀՇ-համակարգչային շերտագրություն

ԱՌԱ-առանց ռեցիդիվ ապրելիություն

ԸԱ-ընդհանուր ապրելիություն

ՄՓՀ-միջազգային փուլավորման համակարգ

Վ-ՄՓՀ վերանայված միջազգային փուլավորման համակարգ

ԼԴՀ-լակտատ դեհիդրոգենազա

ԱՅԲՓ-արյունաստեղծ ցողունային բջիջների փոխպատվաստում

Գ-ԳԽԳ գրանուլոցիտ գախութ խթանող գործոն

## **Նախաբան**

ԲՄ արյան համակարգի չարորակ հիվանդություն է, որը զարգանում է ոսկրածուծում գտնվող պլազմատիկ բջիջներից: Պլազմատիկ բջիջները դրանք արյան սպիտակ գնդիկների՝ լեյկոցիտների տարատեսակներ են, որոնք արտադրում են իմուն համակարգի պահպանման համար պատասխանատու հակամարմիններ: Մի շարք խանգարումների արդյունքում պլազմատիկ բջիջները փոխակերպվում են չարորակ միելոմային բջիջների: Միելոմային բջիջները արտադրում են ախտաբանական հակամարմիններ, M սպիտակուցներ, որոնք

չեզոքացնում են նորմալ իմունոգլոբուլիններին և բնորոշում է պացիենտության ախտանիշները՝ օրինակ երիկամային խնդիրները:

### **Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն**

Սույն ուղեցույցը մշակվել է Հայաստանի արյունաբանների և Հայկական Արյունաբանական ասոցացիայի անդամների կողմից: Տեղայնացման/ադապտացիայի սկզբնաղբյուր են հանդիսացել Բժշկական Ուռուցքաբանության Եվրոպական Միության (ESMO) աշխատանքային խմբի կողմից մշակված բազմակի միելոմա ախտորոշման, բուժման և հետագա հսկողության վերաբերյալ ուղեցույցը (Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up): Գրականական աղբյուրները ընտրվել են բանալի բառերի օգնությամբ իրականացված համակարգային որոնման հիման վրա, որոնման ժամանակահատվածը՝ 2008-2017 թթ: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ուղեցույցերի ապացուցողականության բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն և ցանկացած խորհրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն), ազգային կամ համաշխարհային ամփոփումների կարգավիճակ, անգլերեն լեզու: Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել խորհուրդների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation-GRADE): Համաձայն այս համակարգի տեղեկատվության որակը կարող է տատանվել շատ բարձր (A) մակարդակից մինչև շատ ցածր (D) մակարդակ: Որակի մակարդակը որոշվում է հիմքում ընկած հետազոտությունների բնույթով՝ ամենաբարձր մակարդակը շնորհվում է պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկումներին, մինչդեռ փորձագետների կարծիքը կամ այլ ոչ համակարգված տեղեկատվությունն ունի ամենացածր ցածր որակը: GRADE համակարգը դասում է բոլոր ցուցումները որպես «ուժեղ» և «թույլ», որոնց տրվում են համապատասխանաբար «I» «II» արժեքները: Փաստորեն ցուցումների ուժը արտահայտում է իրենց համոզվածությունը առավելությունների և հնարավոր բարդությունների կամ ծախսերի հաշվեկշռի վերաբերյալ: Առանց որակի գնահատման հայտարարգրերը որակավորվել են փորձագետների և ESMO աշխատանքային կոմիտեի կազմի կողմից որպես ստանդարտ կլինիկական գործընթացներ:

Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները իրականացվել են ըստ ADAPTE մեթոդաբանության՝ մասնագիտական աշխատանքային խմբի անդամների առերես

հանդիպումների և հեռահար շփումների միջոցով: Ուղեցույցի դրույթների վերաբերյալ ապահովվել է աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների կոնսենսուս:

Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Հայաստանի արյունաբանների և Հայկական արյունաբական ասոցացիայի անդամների կողմից (արձանագրությունը կցվում է ):

Ուղեցույցը նախատեսված է արյունաբանների, մոլեկուլյար գենետիկ, իմունաֆենատիկավորում և ցիտոգենետիկական քննություններ, ինչպես նաև մորֆոլոգիական հետազոտություններ իրականացնող բժիշկների: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերաբար թարմացման և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնակա տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

### **Տարածվածություն և համաճարակաբանություն**

Բազմակի միելոման կազմում է բոլոր ուռուցքների 1% և արյունաբանական ուռուցքների մոտ 10%-ը: Պացիենտության տարածվածությունը Եվրոպայում կազմում է 4,5-6,0/100,000/տարեկան և պացիենտների ախտորոշման միջին տարիքը 65-ից 70 տարեկան է, մահացության ցուցանիշը 4,1/100,000/տարեկան [1]: Գրեթե բոլոր պացիենտները անցնում են պացիենտության նախաուռուցքային ասիմպտոմատիկ շրջանով, որը կոչվում է մոնոկլոնալ գամոպաթիա անորոշ նշաններով /ՄԳԱՆ-MGUS/: ՄԳԱՆ պրոգրեսում է ԲՄ 1% տարեկան ցուցանիշով: Որոշ պացիենտների մոտ կարող է գրանցվել միջանկյալ ասիմպտոմատիկ, բայց ավելի առաջացած նախաուռուցքային շրջան, որը կոչվում է „միացող,, կամ դանդաղ հարաճուն բազմակի միելոմա /ԴՀԲՄ-SMM/: ԴՀԲՄ պրոգրեսում է ԲՄ 10% տարեկան՝ ախտորոշմանը հաջորդող առաջին 5 տարիների ընթացքում, ապա 3% տարեկան հաջորդ 5 տարիներին և 1,5% տարեկան դրանից հետո: Հայաստանում տարեկան գրանցվում է ԲՄ հիվանդացության 1.23 դեպք 100.000 բնակչի հաշվարկով [2]:

### **Ախտորոշում և մոլեկուլյար կենսաբանություն**

ԲՄ ախտորոշումը պետք է հիմնված լինի ներքո շարադրյալների վրա. [3,4]

- Շիճուկի և/կամ մեզի սպիտակուցի /24ժ հավաքված մեզի կոնցենտրատում/ էլեկտրոֆորեզի միջոցով մոնոկլոնալ /M-/ կոմպոնենտի հայտնաբերում և



գհանահատում, IgG, IgA և IgM իմունոգլոբուլինների նեֆելոմետրիկ քանակական գնահատում, իմունոֆիքսացիայի եղանակով ծանր և թեթև շղթաների բնութագրում և շիճում-ազատ թեթև շղթայի գնահատում,

- Ոսկրածուծի /ՈԾ/ պլազմատիկ բջիջներով ինֆիլտրացիայի գնահատում, ՈԾ-ի ասպիրացիան և/կամ բիոպսիան ստանդարտ պահանջ են գնահատելու և բնութագրելու համար: Ավելին, ՈԾ պետք է օգտագործվի ցիտոգենետիկ/FISH հետազոտությունների և պոտենցիալ իմունոֆենոտիպիԱՌԱորման և մոլեկուլյար քննությունների համար,
- Ոսկրերի լիտիկ ախտահարումների գնահատում. Ոսկրերի ռադիոլոգիական հետազոտում՝ ընդգրկելով ողնաշարը, կրծքավանդակը, վերջույթները: Մագնիս ռեզոնանսային շերտանկարումը /ՄՌՇ/ կամ համակարգչային շերտանկարումը /ՀՇ/ կարող են լինել անհրաժեշտ սխառոտախիկ հատվածները գնահատելու համար, նույնիսկ, եթե ոսկրերի հետազոտումը եղել է բացասական, բայց պացիենտը ունի ոսկրերի ախտահարմամբ պայմանավորված ախտանշաններ: Ավելին, ՄՌՇ տալիս է առավել դետալային պատկեր և այն խորհուրդ է տրվում ողնուղեղի կոմպրեսիայի հավանականության դեպքում: Ֆյուրոդեօքսիգյուկոզ պոզիտրոն էմիսիոն շերտանկարումը գտնվում է գնահատման շրջանում, բայց կարիք չկա այն սխտեմատիկ օգտագործել,
- արյան պատկերի գնահատում, շիճուկային կալցիումի և կրեատինի դիֆերենցիալ գնահատմամբ:

Այս հետազոտությունները թույլ կտան տարբերակիչ ախտորոշում իրականացնել սիմպտոմատիկ ԲՄ, ԴԼԲՄ և ՄԳԱՆ միջև /աղյուսակ 1/: ԲՄ ախտորոշման չափանիշները վերանայվել են Միելոմայի միջազգային աշխատանքային խմբի (IMWG) [2]

Սիմտոմատիկ ԲՄ ախտորոշումը պահանջում է

- $\geq 10\%$  կլոնալ պլազմատիկ բջիջ ՈԾ-ի հետազոտությունում կամ բիոպսիան ապացուցում է պլազմոցիտոմա, և
- ապացույց օրգանային ախտահարման, այսպես կոչված CRAB չափոփոշիներ /հիպերկալցիեմիա -  $>0.25$  mmol/L ( $>1\text{mg/dL}$ ) կամ  $>2.75$  mmol/L ( $>11\text{mg/dL}$ ), երկամների ախտահարում – կրեատինի կլիրենսը  $<40$  mL/րոպե կամ սիճուկային կրեատինը  $>177\mu\text{mol/L}$  ( $>2\text{mg/dL}$ ), անեմիա - հեմոգլոբինը  $<100\text{g/L}$  կամ ոսկրերի ախտահարում – մեկ կամ ավելի լիտիկ օջախներ [4]: Ավելին ոսկրերի լիտիկ օջախները կարող են բնորոշվել ոչ միայն ռենտգեն քննության միջոցով, այլ նաև ՀՇ միջոցով
- Չարորակ հիվանդության որևէ բիոմարկեր:

60% կլոնալ պլազմատիկ բջիջներ ՈԾ-ում,

Ընդգրկված/չնդգրկված շիճուկաին ազատ թեթև շղթաների հարաբերությունը >100

ՄՌՏ-ի վրա 1 և ավել ոսկրի քայքայման օջախ, որը մեջ է 5մմ-ից: /աղյուսակ 1/

### **Հիվանդության շրջաններ և ռիսկի գնահատում**

ԲՄ կլինիկական ընթացքը շատ բազմազան է և կլինիկական դրսևորումները նշանակալի տարբեր են: Բամզաթիվ հետազոտություններ առանձնացրել են կանխորոշիչ գործոններ, որոնք ունակ են կանխորոշել վերապրելիության տարբերությունները: Դրանք են սիճուկային β2 միկրոգլոբուլինը, ալբումինը, C ռեկատիվ սպիտակուցը և լակտատդեհիդրոգենազան (L ԴԳ):

Միջազգային փուլավորման Համակարգը /ՄՓՀ – ISS/ վստահելի գործիք է և առաջարկում է երեք աստիճանի դասակարգում /աղյուսակ 2/, հիմնված է սիճուկային β2 միկրոգլոբուլինի և ալբումին մակարդակների կոմբինացիայի վրա: 3-րդ աստիճանը ըստ ՄՓՀ-ի ասոցացվում է ամենավատ կանխորոշիչ ելքի հետ [5]:

Ցիտոգենետիկ հետազոտությունը FISH եղանակով ամենագլխավոր կանխորոշիչ գործոնն է: Երկու կրկնվող գենետիկ խանգարումները, t(4;14) և del (17p) հիմնականում ասոցացվում են վատ կանխորոշիչ ելքի հետ: Քրոմոսոմային 1-ի շեղումները և t(14;16) նույնպես համարվում են անբարենպաստ կանխորոշիչ գործոններ [6]:

Վերջերս ցույց է տրվել, որ t(4;14) և del (17p) կոմբինացիան զգալի բարձրացնում է կանխորոշիչ գնահատումը առանց ռեցիդիվ ապրելիություն/ԱՌԱ-PFS/ և Ընդհանուր Ապրելիության /ԸԱ-OS/ ցուցանիշների առումով [3]: Միջին ԱՌԱ ցուցանիշը կազմում էր 66 ամիս R-ISS I շրջանում գտնվող հիվանդների համար, R-ISS II շրջանում գտնվող հիվանդների դեպքում 62%, R-ISS III շրջանում գտնվող հիվանդների դեպքում 40%: Միջին ԸԱ ժամանակահատվածը R-ISS I շրջանի հիվանդների մոտ չի բարելավվել, R-ISS II դեպքում՝ 83 և ISS III դեպքում՝ 43 համապատասխանաբար [7]:

Գենային պրոֆիլի գնահատումը կարող է պացիենտներին բաժանել ստանդարտ և բարձր ռիսկի խմբերի, սակայն այս հետազոտությունը դեռևս չի հաստատվել ռուտին կիրառման համար:

ԲՄ-ով տառապող մեծահասակ հիվանդները հետերոգեն են, անհրաժեշտ է գնահատել հիվանդի վիճակը նախքան բուժում սկսելը: IMWG մշակել է (ի հավելումն տարիքի, ուղեկցող հիվանդությունների, և կոգնիտիվ ու ֆիզիկական տվյալների վրա հիմնված սանդղակի)

սանդղակ, որը բնորոշում է այս խմբի հիվանդների մոտ հիվանդացությունը և տոքսիկության վտանգը [8]:

**Աղյուսակ 1. Պլազմատիկ բջիջների հիվանդության ախտորոշման ցուցանիշներ**

Հիվանդացություն	Պացիենտության սահմանում
Մոնոկլոնալ գամոպաթիա անորոշ նշաններով /ՄԳԱՆ	<p>Բոլոր երեք ցուցանիշները պետք է լինեն.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Սիճուկում մոնոկլոնալ սպիտակուց &lt;3գ/դլ</li> <li>- Կլոնալ պլազմատիկ բջիջներ ՌԾ &lt;10%</li> <li>- Օրգանների ախտահարման բացակայություն, ինչպիսիք են հիպերկալցիեմիան, անեմիան, ոսկրային ախտահարում / CRAB/</li> </ul>
Դանդաղ հարածուն բազմակի միելոմա /ԴՀԲՄ	<p>Երկու ցուցանիշներն պետք է լինեն</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Սիճուկի մոնոկլոնալ պրոտեին /IgG կամ IgA/ <math>\geq 3</math>գ/դլ և /կամ կլոնալ պլազմատիկ բջիջներ ՌԾ <math>\geq 10\%</math></li> <li>- Օրգանների ախտահարման բացակայություն, ինչպիսիք են ոսկրերի լիտիկ ախտահարում, անեմիա, հիպերկալցիեմիա կամ երիկամային անբավարարություն</li> </ul>
Բազմակի միելոմա	<p>Բոլոր ցուցանիշները պետք է լինեն</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Կլոնալ պլազմատիկ բջիջներ ՌԾ <math>\geq 10\%</math> կամ բիոպսիայով ապացուցված պլազմացիտոմա</li> <li>- Օրգանների ախտահարման ապացույցներ, որի հիմքում ընկած է պլազմատիկ բջջային հիվանդացություն, մասնավորապես <ul style="list-style-type: none"> <li>Հիպերկալցիեմիա – սիճուկահին կալցիումը &gt;11,5մգ/դլ կամ</li> <li>Երիկամային անբավարարություն – սիճուկային կրեատինին &gt;1,73 /&gt;2մգ/դլ կամ կրեատինի կլիրենսը &lt;40մլ/ր</li> <li>Անեմիա. նորմոքրոմ, նորմոցիտիկ, հեմոգլոբինի ցուցանիշը <math>\geq 2</math>գ/դլ կամ &lt;10գ/դլ</li> </ul> </li> </ul>

	Ոսկրային ախտահարում. Լիտիկ ախտահարում, արտահայտված օստեոպորոզ կամ ախտաբանական կոտրվածք
--	--

**Աղյուսակ 2. Միջազգային Շրջանավորման Համակարգ /ՄՓՀ – ISS**

Շրջան	Ցուցանիշ
I	Շիճուկային $\beta 2M < 3,5$ մգ/լ և շիճուկային ալբումին $\geq 3,5$ գ/դլ
II	Ոչ I և ոչ III
III	Շիճուկային $\beta 2M \geq 5,5$ մգ/լ

Բարձր ռիսկի խմբի ցիտոգենետիկա	del(17p) , տրանսլոկացիա t(4;14), տրանսլոկացիա t(14;16)
Ստանդարտ ռիսկի խմբի ցիտոգենետիկա	Ոչ բարձր ռիսկի խմբի ցիտոգենետիկական շեղումներ

Ստանդարտ ռիսկի խումբ	Շիճուկային ԼԴՀ նորմայի մեջ է
Բարձր ռիսկի խումբ	Շիճուկային ԼԴՀ նորմայից բարձր է

**Վերանայված միջազգային Շրջանավորման Համակարգը /Վ-ՄՓՀ – R-ISS**

Շրջան	Ցուցանիշ
I	ISS-I և ստանդարտ ռիսկի խմբի ցիտոգենետիկա և նորմալ ԼԴՀ
II	Ոչ I և ոչ III
III	ISS-III և բարձր ռիսկի խմբի ցիտոգենետիկա կամ ԼԴՀ-ի բարձր թիվ

**Խորհուրդներ**

- **Նախքան բուժում սկսելը իրականացնել հետևյալ հետազոտությունները [1].**
  1. Շիճուկի և/կամ մեզի սպիտակուցի /24ժ հավաքված մեզի կոնցենտրատում/ էլեկտրոֆորեզի միջոցով մոնոկլոնալ /M-/ կոմպոնենտի հայտնաբերում
  2. IgG, IgA և IgM իմունոգլոբուլինների նեֆելոմետրիկ քանակական գնահատում,

3. իմունոֆիքսացիայի եղանակով ծանր և թեթև շղթաների բնութագրում և շիճուճազատ թեթև շղթայի գնահատում,
4. Ոսկրածուծի բջջաբանական, իմունոֆենոտիպի ԱՌԱորման, ցիտոգենետիկ/FISH
5. Ոսկրերի ռադիոլոգիական հետազոտում՝ ընդգրկելով ողնաշարը, կրծքավանդակը, վերջույթները: Մագնիս ռեզոնանսային շերտանկարումը /ՄՌՇ/ կամ համակարգչային շերտանկարումը /ՀՇ/,
6. արյան պատկերի գնահատում, սիճուկային կալցիումի և կրեատինի դիֆերենցիալ գնահատմամբ,

• **Խորհուրդներ. Նախքան բուժումը սկսելը ցանկալի է իրականացնել հետևյալ լրացուցիչ հետազոտությունները [1]**

1. շիճուկային  $\beta 2$  միկրոգլոբուլինը, ալբումինը, C ռեկատիվ սպիտակուցը և լակտատդեհիդրոգենզազան:

Աղյուսակ 3. ԲՄ ստանդարտ դիսկի գործոններ և վերանայված ISS

Պրոգնոստիկ գործոններ	Չափանիշներ
ISS շրջան I II III	Շիճուկային, $\beta 2$ միկրոգլոբուլին<3,5մգ/l Շիճուկային ալբումին $\geq 3.5$ գ/դլ ISS շրջան ոչ I, ոչ II Շիճուկային $\beta 2$ միկրոգլոբուլին $\geq 3,5$ մգ/l
Կարիոտիպավորում FISH մեթոդով Բարձր դիսկ Ստանդարտ դիսկ	del (17p) և/կամ t(4;14) տրանսլոկացիա և/կամ t(14;16) տրանսլոկացիա Կարիոտիպով բարձր դիսկի բացակայություն
Լ79 Նորմալ Բարձր	Շիճուկի Լ79< նորմայի վերին սահման Շիճուկի Լ79> նորմայի վերին սահման
ԲՄ դիսկի տարանջատման նոր մոդել R-ISS I II III	ISS շրջան I և ստանդարտ դիսկ FISH մեթոդով կարիոտիպավորումով և նորմալ Լ79 R-ISS շրջան I կամ III ISS շրջան և բարձր դիսկ FISH մեթոդով հաստատված քրոմոսոմային շեղումներ կամ

	բարձր ԼԴԳ ցուցանիշներ
β2 միկրոգլոբուլին, FISH interphase fluorescent in situ hybridization, ԲՄ բազմակի միելոմա, R-ISS revised International staging System	

**Պատասխանի/Ռեմիսիայի գնահատում**

2006թ-ին IMWG կողմից հաստատված ռեմիսիայի բնորոշումը 2 անգամ վերանայվել է 2011 [9] և 2016թ-ին [10] (Աղյուսակ 4 և 5): Ռեմիսիայի որակը և «խորությունը» բարելավվել են վերջին 5 տարվա ընթացքում կապված նոր դեղամիջոցների կիրառության հետ, ինրը հնարավորություն է ընձեռում ներկայացնել ռեմիսիայի նոր ցուցանիշներ, ինչպիսիք են նվազագույն մնացորդային հիվանդությունը (ՆՄՀ), այդ թվում սիքվենավորման, հոսքային ցիտոմետրիայով միջոցով ստուգվող ՆՄՀ բացասական արդյունքը: Այդուհանդերձ ՆՄՀ որոշումը կոմպենսացված գործընթաց չէ և չի հանգեցնում որոշումների կայացման և ներկայումս ստուգվում է կլինիկական հետազոտությունների շրջանակներում: Գոյություն ունի վիճակագրական կապ ամբողջական ռեմիսիայի (ԱՌ), ՆՄՀ բացասական արդյունքի և ԱՌ-Ա կամ ԸԱ միջև:

Մոլեկուլյար ԱՌ	ԱՌ գումարած բացասական ԱՍ-PSR, զգայունություն $10^{-5}$
Իմունոֆենոտիպիկ ԱՌ	Խիստ ԼՊ գումարած ֆենոտիպային արբերանտ պլազմատիկ բջիջների բացակայություն /կլոնալ/ ՈԾ մինիմում 1 մլն բջիջների քննությունում՝ մուլտիպարամետրիկ հոսքային ցիտոմետրիայով />4 գույն/
Խիստ ԱՌ/ sCR	ԼՊ գումարած ազատ, թեթև շղթաների նորմալ հարաբերակացություն, կլոնալ պլազմատիկ բջիջների բացակայություն իմունոհիստոքիմիական եղանակով կամ 2-4 գունային ցիտոմետրիայով
ԱՌ	Բացասական իմունոֆիքսացիա շիճուկում ու մեզում, փափուկ

	<p>հյուսվածքներում որևէ պլազմոցիտոմայի բացակայություն, ≤5% պլազմատիկ բջիջներ ՌԾ-ում</p>
ՇԼՄՌ	<p>Սիճուկային և մեզի իմունոֆիքսացիայում M-պրոտեինը հայտնաբերելի է, բայց ոչ էլեկտրոֆորետիկ եղանակով կամ M-պրոտեինի 90% կամ ավելի նվազում, գումարած մեզի M-պրոտեինի մակարդակը &lt;100մգ/24 ժամում</p>
ՄՌ	<p>Շիճուկային M-պրոտեինի ≥50% նմեզում վազում և 24 ժամվա մեզում M-պրոտեինի նվազում ≥90% կամ &lt;200մգ 24 ժամում</p> <p>Եթե սիճուկային և մեզի M-պրոտեինը անչափելի է, M-պրոտեինի ցուցանիշի փոխարեն պահանջվում է ընդգրկված և չընդգրկված պլազմատիկ բջիջների մակարդակի ≥50% տարբերության նվազում</p> <p>Եթե սիճուկային և մեզի M-պրոտեինը անչափելի է, նաև անչափելի է սիճուկային ազատ թեթև շղթաների մակարդակը, անհրաժեշտ է պլազմատիկ բջիջների ≥50% նվազում՝ պայմանով որ նախնական ՌԾ-ում պլազմատիկ բջիջները եղել են ≥30%-ից</p> <p>Լրացուցիչ, եթե նախապես եղել է փափուկ հյուսվածքների պլազմացիտոմա, ապա պահանջվում է նրա ≥50% կրճատում</p>
<p>Հապավումներ. ՊԲ/PCs – պլազմատիկ բջիջներ, ՌԾ/BM – ոսկրածուծ, ԱՌ/CR – լիարժեք պատասխան, ՇԼՄՌ/VGPR – շատ լավ մասնակի ռեմիսիա, ՄՌ/PR – մասնակի պատասխան, ԱՍ/ASO – ավել սպեցիֆիկ, ԱԹՇ/FLC – ազատ, թեթև շղթաներ /վերցված է Ամերիակյի Արյունաբանների Ընկերակցությունից/ASH, հեղինակներ Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B et al. – International Myeloma Workshop Consensus Panel 1, Blood, 2011; 117</p>	

Աղյուսակ 5. 2016թ-ի պատասխանի չափանիշներ

IMWG ՆՄՀ բացասական	ՆՄՀ բացասական	Բացասական ՆՄՀ ոսկրածուծում (հաջորդ սերնդի) և պատկերավորում ինչպես մնշվում է ստորև, հաստատված տարում (5-րդ տարում բացասական ՆՄՀ): Հետագա գնահատումը կարող է
--------------------	---------------	--

		<p>օգտագործվել հետազայում բացասական արդյունքի տևողությունը բնորոշելու համար:</p>
	<p>ՆԱՀ բացասական հոսքային ցիտոմետրիայով</p>	<p>Ոսկրածուծում հաջորդ սերնդի հոսքային ցիտոմետրոս հաստատված արերանս կլոնալ պլազմա բջիջների ֆենոտիպի բացակայություն որն իրականացվում է ԲԱ ժամանակ ՆԱՀ Euro flow ստանդարտ գործառույթների միջոցով:</p>
	<p>Սիքվենավորմամբ ՆԱՀ բացասական</p>	<p>հաջորդ սերնդի սիքվենավորմամբ կլոնա պլազմա բջիջների բացակայություն ոսկրածուծում, որտե նվազագույնը 2 իդենտիկ կլոններում, որոնք ստացվե են ԴՆԹ սիքվենավորման միջոցով, օգտագործելու Lymphosigh պլատֆորմը 10 կորիզավոր բջիջներում կամ ավելի բարձր զգայունությամբ:</p>
	<p>Պատկեր (imaging)+ՆԱՀ բացասական</p>	<p>Բացասական ՆԱՀ հաստատված հաջորդ սերնդի հոսքային ցիտոմետրով բարձր յուրացում ունեցող շրջանի անհետացում ՊԷՇ-ՀՇ միջոցով հաստատված կան դրանց նվազում:</p>



--	--	--

## **Առաջին գծի բուժում**

### **Ասիմտոմատիկ միելոմա**

Անհապաղ բուժում խորհուրդ չի տրվում այն պացիենտների համար, որոնց մոտ հիվանդացությունը ունի դանդաղ հարաճուն ասիմպտոմատիկ բնույթ:

### **Սիմպտոմատիկ միելոմա /նկար 1/**

Բուժումը պետք է սկսվի բոլոր ակտիվ միելոմայով պացիենտների մոտ՝ գնահատելով CRAB կրիտերիան /հիպերկալցեմիա -  $>11\text{mg/dL}$ , կրեատինի  $>2\text{mg/dL}$ , անեմիա - հեմոգլոբինը  $<100\text{g/L}$ , ոսկրերի ակտիվ ախտահարում/ և հիմնական հիվանդությամբ պայմանավորված սիմպտոմատիկ պացիենտների մոտ [2]: ԲՄ-ի հիմնական բուժման ծրագրերը ներկայացված են աղյուսակ 6-ում: առաջին գծի բուժումները ներկայացված են նկար 1-ում:

### **Մեծահասակ պացիենտներ /փոխպատվաստման ոչ ենթակա/**

#### **Խորհուրդ**

**Մեծահասակ, փոխպատվաստման ոչ ենթակա հիվանդներին ցուցված են 2 բուժական ծրագրեր՝ Բորտեզոմիբ, Մելֆալան, Պրեդնիզոլոն (VMP) [11] և Լենալիդոմիդ + ցածր դոզայով Դեքսամետազոն (Rd) [12] հիմք ընդունելով III-րդ ֆազայի հետահայաց տվյալները [I,A]:**

Երկու սխեման էլ հաստատված է Եվրոպական Բժշկական Գործակալության /ԵԲԳ-EMA/ կողմից: Rd սխեման պետք է կիրառել մինչև հիվանդության պրոգրեսիան: Մելֆեյլան/Պրեդնիզոլոն/Տալիդոմիդ /MPT/ [13] նույնպես թույլատրված է Եվրոպական Բժշկական Գործակալության /ԵԲԳ-EMA/ կողմից, բայց ցուցաբերում է ավելի ցածր ԱՌԱ և ԸԱ ի համեմատություն Rd սխեմայի [12]:

#### **Խորհուրդներ**

**Ցիկլոֆոսֆան, Բորտեզոմիբ և Դեքսամետազոն (VCD) սխեման հաստատված չէ ԵԲԳ-ի կողմից, սակայն լայկ կիրառություն ունի, քանի որ բարձրացնում է ԱՌԱ և ԸԱ ցուցանիշները [IIIA] [14]:**

Վերջին ժամանկներս անցկացվել է առաջահայաց համեմատական Rd և Rd+Բորտեզոմիբ միջև, Բորտեզոմիբի ավելացումը զգալիորեն բարելավում է ԱՌԱ և ԸԱ ցուցանիշները և ունի թույլատրելի ռիսկ-արդյունք պրոֆիլ [15]: Այնուամենայնիվ այս եռյակի համակցությունը դեռևս հաստատված չէ Եվրոպական Բժշկական գոերծակալության կողմից

**Բենդամուսոին գումարած պրեդնիզոլոն ծրագիրը մեկ այլ ռեժիմ է, որը նույնպես թույլատրված է ԵԲԳ կողմից, այն պացիենտների համար, ովքեր ախտորոշման ժամանակ ունեցել են կլինիկական նեյրոպաթիա՝ կանխելով Տալիդոմիդի կիրառումը MPT և Բորտեզոմիդի կիրառությունը VMP ռեժիմների դեպքում [IIC] [16]:**

**Մելֆեյան/Պրեդնիզոլոն/Լենալիդոմիդ /MPR/ ծրագիրը գնահատվել է առաջահայաց ՊԲՎՓ հետազոտությամբ ի հակակշիռ Մելֆեյան/Պրեդնիզոլոն /MP/ [17] և MPT [18] ծրագրերի, սակայն չի ցուցադրել առավելություն հաստատուն ցիկլերի կիրառման դեպքում [IIC]: Այս եռյակի կիրառումը թույլատրվել է, սակայն ցուցված չէ որպես բուժման ստանդարտ:**

**Ֆիկլոֆոսֆամիդ/Տալիդոմիդ/Դեքսամետազոն /CTD/ ծրագիրը նույնպես համեմատվել է MP ծրագրի հետ և բուժման նկատմամբ զգայունության ցուցանիշի առումով ունի առավելություն, սակայն չի ցուցաբերել նույն առավելությունը վերապրելիության ցուցանիշների առումով [IIC] [19]:**

**Երիտասարդ, <65 տարեկան կամ լավ կլինիկական վիճակում գտնվող պացիենտ**

**Խորհուրդ**

**Լավ կլինիկական վիճակում գտնվող պացիենտների համար ստանդարտ բուժական մոտեցում է համարվում ինդուլցիային հետևող բարձր դեղաչափային քիմիաթերապիան և աուտոլոգիական ցողունային բջիջների փոխպատվասումը /ԱՏԲՓ-ASCT/ [II,B] [14]:**

**Ինդուլցիոն ծրագրի ռեմիսիայի տվյալները զգալիորեն բարելավել են նորագույն դեղամիջոցների վրա հիմնված համակցությունների կիրառության շնորհիվ: Բորտեզոմիբ/Դեքսամետազոն ծրագիրը, որն ավելի բարձր արդյունքն ունի դասական Վինկրիստին/Ադրիամիցին/բարձր դեղաչափով Դեքսամետազոն (VAD) սխեմայի նկատմամբ, դարձել է ԱՏԲՓ առաջ իրականացվող հիմնական ինդուլցիոն թերապիայի ծրագիրը [II,B] [20,21]:**

Երրորդ դեղամիջոցի միացումը Բորտեզոմիդ/Դեքսամետազոն սխեմային, օրինակ Տալիդոմիդ /VTD/, Դոքսոռոբիցին /DVD կամ PAD/, Լենալիդոմիդ /RVD/ կամ

Ցիկլոֆոսֆամիդ /VCD/ ցուցադրում են առավել բարձր ռեմիսիայի ցուցանիշներ II-րդ ֆազայի հետազոտություններում [14]:

### **Խորհուրդ**

**Բորտեզոմիբ+Դեքսամետազոն ծրագրին 3-րդ դեղամիջոցի՝ Տալիդոմիդ, Դոքսոռուբիցին, Ցիկլոֆոսֆան, Լենալիդոմիդ ավելացումը հետազոտության II շրջանում ցուցաբերում է առավել բարձր ռեմիսիայի տվյալներ [I,A] [14]:**

**Երեք առաջահայաց հետազոտությունների համաձայն VTD-ն առավել արդյունավետ է TD-ից կամ Բորտեզոմիդ/Դեքսամետազոն ծրագրից [IA][14]:**

Չկան տվյալներ, որոնցով հնարավոր կլինի գնահատել VTD, RVD, VCD, PAD և այլ ծրագրերից մեկի առավելությունը մյուսի նկատմամբ: Հիմնվելով պատասխանի տոկոսի, պատասխանի խորության և ԱՌ-Ա ցուցանիշների վրա, որպես ելքի սուրոգատ մարկերներ, երեք դեղամիջոցների կոմբինացիան, որը ներառում է նվազագույնը բորտեզոմիդ և դեքսամետազոն, ներկայումս համարվում են ԱՅԲՓ առաջ ստանդարտ բուժման ծրագիր [14]: Եվրոպայում VTD և VCD համարվում են առավել նախընտրելի բուժական ծրագրերը [14]: RVD հաստատման դեպքում հավանաբար լայնորեն կիրառվի [20]: III ֆազայի ընթացիկ հետազոտություններում ներկայումս ուսումնասիրվում է Կարֆիլզոմիբ-Լենալիդոմիդ և Դեքսամետազոն (KRd) ծրագիրը [24], Խորհուրդ է տրվում երեքից չորս կուրս՝ մինչև ցողունային բջիջների հավաքումը սկսելը: Մինչև ցողունային բջիջների հավաքագրումը ցանկալի է կատարել 4-6 ինդուկցիոն կուրս:

### **Խորհուրդ**

**Մելֆեյան /200մգ/մ<sup>2</sup> ն/ե/ կիրառումը համարվում է նախքան ԱՅԲՓ իրականացվող ստանդարտ բուժական նախապատրաստական ծրագիր [II,B] [25]:**

**Ծայրամասային արյան պրոգենիտոր բջիջները համարվում են ցողունային բջիջների ստացման առավել լավ աղբյուր են ի համեմատ ոսկրածուծի [II,B] [14]:**

Տանդեմ ԱՅԲՓ կիրառումը հետազոտվել է նախքան նոր ազենտների օգտագործման ժամանակաշրջանը: ԱՅԲՓ-ի առավելությունը դիտվել էր այն պացիենտների մոտ, ում մոտ առաջին փոխպատվաստումից հետո չի արձանագրվել շատ լավ մասնակի պատասխան [14]: Վերջին հետազոտությունները Նիդերալդներից և Գերմանիայից /Hovon65-GMMG HD4/, որոնց ժամանակ կիրառվել է բորտեզոմիբ որպես ինդուկցիոն և պահպանողական թերապիա, ԸԱ-ը ավելի լավ է եղել GMMG խմբում, որտեղ կատարվել է տանդեմ ԱՅԲՓ ի հակադրում Hovon խմբի եզակի ԱՅԲՓ [26]: Այնուամենայնիվ հետազոտության առարկան չի

եղել համեմատել եզակի և կրկնակի բարձր դեղաչափային մեխալանի կիրառումը: Ընթացիք հետազոտությունները Եվրոպայում և ԱՄՆ-ում համեմատում են եզակի և տանդեմ ԱՅԲԲ արդյունավետության ցուցանիշները՝ նոր ագետների դարաշրջանում և թույլ կտան լուծել այս կարևոր տարաձայնությունը:

Ալլոգեն փոխպատվաստումը պետք է իրականացվի միայն կլինիկական հետազոտությունների շրջանակում և նախքան փոխպատվաստումը լավ պատասխանի առկայության դեպքում:

Աղյուսակ 6. ԲՄ-ի ժամանակ կիրառվող հիմնական բուժական ծրագրեր

Բուժական ծրագիր	Դեղաչափերի նշանակում
<b>Առաջին գծի բուժում</b>	
Բորտեզոմիբ/Մելֆալան/Պրեդնիզոլոն (VMP) [11]	Բորտեզոմիբ 1.3մգ/մ <sup>2</sup> ենթամաշկային օր 1, 8, 15, 22; Մելֆալան 9մգ/մ <sup>2</sup> ներքին ընդունման օր 1-4; Պրեդնիզոլոն 60մգ/մ <sup>2</sup> ներքին ընդունման, օր 1-4; կրկնել յուրաքանչյուր 35 օր
Լենալիդոմիդ/ցածր դեղաչափերով դեքսամետազոն (Rd) [12]	Լենալիդոմիդ 25մգ ներքին ընդունման օրեր 1-21 յուրաքանչյուր 28 օր մեկ; Դեքսամետազոն 40 մգ ներքին ընդունման օր 1, 8, 15, 22 յուրաքանչյուր 28 օր, կրկնել յուրաքանչյուր 28 օրը մեկ
Մելֆալան/պրեդնիզոլոն/Տալիդոմիդ (MPT) [13]	Մելֆալան 0.25մգ/կգ օր 1-4 (օգտաործել 0.20մգ/կգ ներքին ընդունման օր 1-4 75տ բարչճր հիվանդների մոտ); Պրեդնիզոլոն 2մգ/կգ ներքին ընդունման օր 1-4; Տալիդոմիդ 100-200մգ ներքին ընդունման օրեր 1-28 (օգտագործել 100մգ չափաբաժին >75տ հիվանդների մոտ: Կրկնել յուրաքանչյուր 6 շաբաթ)

<p>Բորտեզումիբ/Ցիկլոֆոսֆան/Դեքսամետազոն (VCD)[14]</p>	<p>Ցիկլոֆոսֆան 300մգ/մ<sup>2</sup> ներքին օրեր 1, 8, 15 և 22; Բորտեզումիբ 1.3մգ/մ<sup>2</sup> ներերակային օրեր 1, 8, 15, 22; Դեքսամետազոն 40մգ ներքին ընդունման օրեր 1, 8, 15, 22: Կրկնել յուրաքանչյուր 4 շաբաթ</p>
<p>Բորտեզումիբ/Տալիդոմիդ/Դեքսամետազոն (VTD) [14]</p>	<p>Բորտեզումիբ 1.3մգ/մ<sup>2</sup> ենթամաշկային օրեր 1, 8, 15, 22; Տալիդոմիդ 100-200մգ ներքին ընդունման օրեր 1-21; Դեքսամետազոն 20մգ Բորտեզումիբից ազատ օրերին կամ 40մգ օրեր 1, 8, 15, 22: Կրկնել յուրաքանչյուր 4 շաբաթ և 4 կուրս որպես ինդուկցիոն թերապիա փոխադրված ստոմից առաջ</p>
<p>Բորտեզումիբ/Լենալիդոմիդ/Դեքսամետազոն (VRd) [14]</p>	<p>Բորտեզումիբ 1.3մգ/մ<sup>2</sup> (կուրս 1) և 27մգ/մ<sup>2</sup> (հետագա կուրսեր) ներերակային օրեր 1, 2, 8, 9, 15, 16; Լենալիդոմիդ 25մգ ներքին ընդունման օրեր 1-14; Դեքսամետազոն 20մգ օրեր Բորտեզումիբ ազատ օրր և հաջորդ օրը (կամ 40 մգ օրեր 1,8,15,22): Կրկնել յուրաքանչյուր 3 շաբաթ</p>
<p><b>Հիվանդության ռեցիդիվ/ռեֆրակտեր տարբերակ</b></p>	
<p>Կառֆիլզումիբ/Լենալիդոմիդ/Դեքսամետազոն (KrD) [24, 32]</p>	<p>Կառֆիլզումիբ 20մգ/մ<sup>2</sup> (կուրս 1) և 27 մգ/մ<sup>2</sup> (հետագա կուրսեր) ներերակային օրեր 1, 2, 8, 9, 15, 16; Լենալիդոմիդ 25 մգ ներքին ընդունման օրեր 1-21; Դեքսամետազոն 20մգ ներքին ընդունման Բորտեզումիբից ազատ օարը և հաջորդ օրը (40մգ օրեր 1, 8,</p>

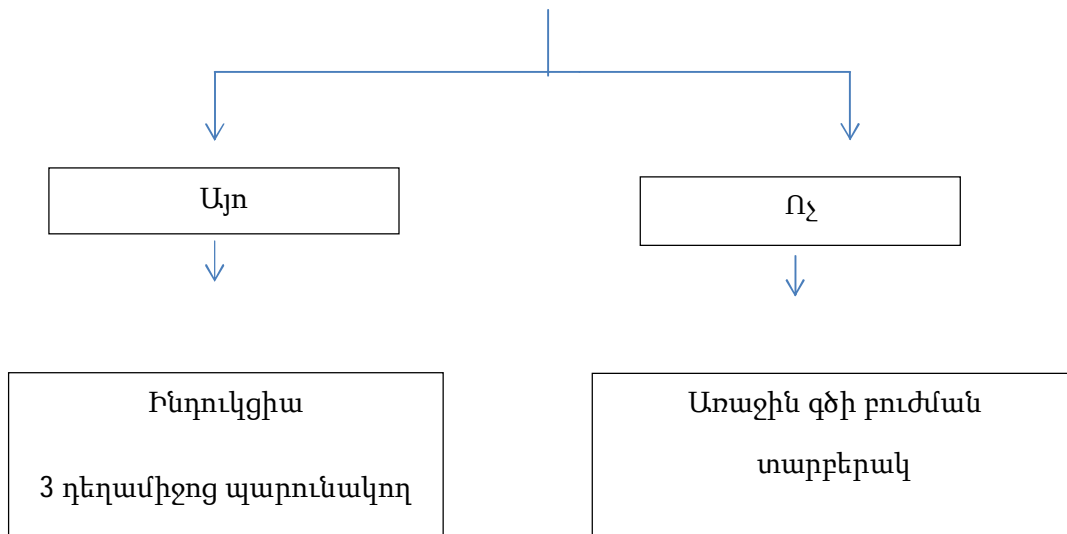
	15, 22): Կրկնել յուրաքանչյուր 4 շաբաթ
Բորտեզումիբ/Դեքսամետազոն/Պանոբինոստատ (VD-Pano) [31]	Բորտեզումիբ 1.3 մգ/մ <sup>2</sup> ենթամաշկային օրեր 1, 8, 15, 22; Դեքսամետազոն 20մգ Բորտեզումիբից ազատ օրը և դրա հաջորդ օրը; Պանոբինոստատ 20 մգ ներքին ընդունման օրեր 1, 3, 5 շաբաթ 1 և 2-րդ: Կրկնել յուրաքանչյուր 3 շաբաթ (1-8 կուրս)
Կառֆիլզումիբ/Դեքսամետազոն (Kd) [33]	Կառֆիլզումիբ 56 մգ/մ <sup>2</sup> ներերակային օրեր 1,2,8,9,15,16 (20 մգ/մ <sup>2</sup> օրեր 1,2, միայն 1 կուրս); Դեքսամետազոն 20մգ օրեր 1,2,8,9,15,16,22,23, 28 օրանի կուրսեր
Լենալիդոմիդ/Դեքսամետազոն/Էլոտուզումաբ (Rd-Elo) [34]	Լենալիդոմիդ 25 մգ/մ <sup>2</sup> ներքին ընդունման օրեր 1-21; Դեքսամետազոն 40 մգ շաբաթական, Էլոտուզումաբ 10մգ/կգ ներերակային շաբաթական 1 և 2 և 3կուրս, Կրկնել յուրաքանչյուր 28 օրը մեկ:
Լենալիդոմիդ/Դեքսամետազոն/Իքսազումիբ (IRd) [35]	Լենալիդոմիդ ներքին ընդունման օրեր 1-21; Դեքսամետազոն ներքին ընդունման 40 մգ օրեր 1,8,15,22; Իքսազումիբ 4 մգ ներքին ընդունման օրեր 1,8,15: Կրկնել յուրաքանչյուր 28 օրը մեկ:
Բորտեզումիբ/Դեքսամետազոն/Դառատումոմաբ (DVd)	Բորտեզումիբ 1.3մգ/մ <sup>2</sup> ենթամաշկային օրեր 1,4,8,11 (1-8 կուրս); Դեքսամետազոն 20մգ ներքին ընդունման օրեր 1,2,4,5,8,9,11,12 (1-8 կուրս); Դառատումոմաբ 16մգ/կգ

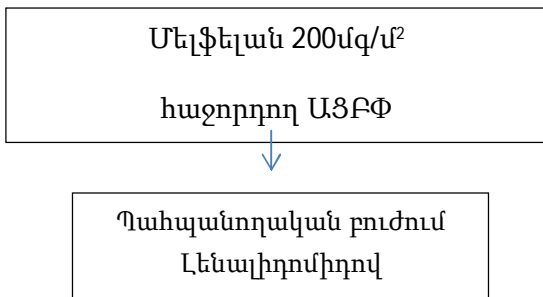
	ներերակային յուրաքանչյուր շաբաթ (1-3 կուրս), յուրաքանչյուր 3 շաբաթ (4-8 կուրս), յուրաքանչյուր 4 շաբաթ (9 կուրս +): 1-8 կուրս: Կրկնել յուրաքանչյուր 21 օրը մեկ, կուրսեր 9+: Կրկնել յուրաքանչյուր 28 օրը մեկ:
Լենալիդոմիդ/դեքսամետազոն/Դառատումումաբ (DRd) [39]	Լենալիդոմիդ 25 մգ ներքին ընդունման օրեր 1-21; դեքսամետազոն 40 մգ ներքին ընդունման շաբաթական; Դառատումումաբ 6մգ/կգ ներերակային շաբաթական (1-2 կուրս), յուրաքանչյուր հաջորդ շաբաթ (3-6 կուրս), (7 կուրս): Կուրսերը 28 օրը մեկ

**Աղյուսակ 4. Ռեմիսիայի ցուցանիշներ**

**Նկար 1. Երիտասարդ պացիենտների /<65 տարեկան կամ լավ կլինիկական վիճակում գտնվող պացիենտների բուժման սխեմա**

Աուտոլոգիական Յողունային Բջջիների Փոխպատվաստման/ԱՅԲՓ հնարավորություն





### **Կոնսոլիդացիա**

Որոշակի թվով հետազոտությունների համաձայն կոնսոլիդացիոն բուժումը բարելավում է ռեմիսիայի ցուցանիշները [14]: Ինչևիցե նոր դեղամիջոցների վրա հիմնված ինդուկցիոն թերապիայի ժամանակաշրջանում դեռևս չկան բավարար ապացույցներ կոնսոլիդացիոն թերապիա համակարգված նշանակման վերաբերյալ: Կոնսոլիդացիայի ազդեցությունը կհստակեցվի ընթացիկ հետազոտությունների արդյունքում:

### **Պահպանողական բուժում**

Մեծահասակ պացիենտների մոտ ինդուկցիայից հետո, երեք ՊԲՎՓ արդյունքները ապացուցում են պահպանողական բուժման արդյունավետությունը, որը բերում է ԸԱ սվյանների բարելավման: Ընդ որում կամ իմունոմոդուլյատոր դեղամիջոց /ImiDs/ կամ Բորտեզոմիբ. MP ընդեմ MRP ընդեմ MRP-R [17], Բորտեզոմիբ-Մեկֆեւելան-Պրեդնիզոլոն-Տալիդոմիդ/Բորտեզոմիբ-Տալիդոմիդ/VMPT-VT ընդեմ VMP [27], VMP ընդեմ VTP, որը հետևել է կամ բորտեզոմիբ-պրեդնիզոլոն /VP/ կամ VT պահպանողական կուրս [28]: Պայմանավորված հետազոտման դիզայնով ԸԱ առումով առավելությունը լավ չի հաստատված [28]: Այդ դեղամիջոցները դեռևս թույլատրված չեն EMA-ի կողմից: Ուստի



համակարգված պահպանողական թերապիայի իրագործումը խորհուրդ չի տրվում մեծահասակների համար:

### **Խորհուրդ**

**Երիտասարդ պացիենտների մոտ, որոնց կատարվել է ԱՅԲՓ, III-րդ ֆազայի ՊԲՎՓ-ները ցույց են տալիս, որ պահպանողական թերապիան ImiD-ով, կամ Տալիդոմիդով կամ Լենալիդոմիդով, երկարացնում են ԱՌԱ [I,A] [14]:**

1200 հիվանդության դեպքերի վերջին մետա-անալիզների վրա հիմնված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ԱՅԲՓ-ից հետո Լենալիդոմիդով պահպանողական բուժումը մեծացնում է ԸԱ ցուցանիշները 2 տարի և ավել ժամանակահատվածով [IA], ինչի կապակցությամբ 2017թ-ի փետրվարից EMA-ն խորհուրդ է տալիս այն օգտագործել որպես պահպանողական մոնոթերապիա առաջնակի ԱՅԲՓ ստացած ԲՄ-ով պացիենտների մոտ [29]:

Բորտեգոմիբով պահպանողական թերապիան նույնպես հետազոտվել է, և ցույց է տվել ԸԱ երկարացում ի համեմատություն Տալիդոմիդով պահպանողական բուժմանը [26], սակայն այս երկու դեղերի օգտագործումը որպես պահպանողական բուժում դեռևս թույլատրված չէ:

### **Հիվանդության ռեցիդիվի կամ ռեզիստենտ ձևերի բուժում**

Հիվանդության կրկնման ժամանակ բուժման տարբերակի ընտրությունը կախված է մի շարք հանգամանքներից, ինչպիսիք են՝ տարիքը, պացիենտի ընդհանուր վիճակը, հարակից հիվանդությունների առկայությունը, նախկին բուժման տեսակը, արդյունավետությունը և տոլերանտությունը, նախկինում նշանակված թերապիայի տեսակը ներկայումս, հնարավոր բուժման տարբերակները և նախորդ բուժումից անցած ժամանակահատվածը (Աղյուսակ 6) [30]:

### **Խորհուրդ**

**Առաջին ռեցիդիվի ժամանակ ԵԲԳ կողմից որպես բուժում հաստատվել է Լենալիդոմիդը Դեքսամետազոնը և Բորտեգոմիբը ինչպես մոնոթերապիայի, այնպես էլ պեգիլացված Դոքսոռուբիցինի հետ համակցված բուժման տարբերակով [IA]**

Այնուամենայնիվ հիվանդության ռեցիդիվի դեպքում Բորտեգոմիբը հիմնականում կիրառվում է դեքսամետազոնի հետ միասին [30]:

2015-2016թթ-ին կատարված հետազոտության արդյունքների հիման վրա ԵԲԳ-ի կողմից հաստատվել է նոր տրիպլ կոմբինացիաներ:

## Խորհուրդ

Ռեցիդիվող/ռեզիստենտ ԲՄ-ով պացիենտների մոտ, ովքեր ստացել են Բորտեզոմիբ և իմունամոդուլացնող դեղամիջոցներ պարունակող նվազագույնը 2 ծրագիր ցուցված է կիրառել panHDAC ինհիբիտոր հանդիսացող Պանոբինոստատ՝ Բորտեզոմիբի և Դեքսամետազոնի համակցությամբ [II,C] [31]

ԲՄ-ով տառապող նվազագույնը 1 բուժական ծրագիր ստացած պացիենտների մոտ ցուցված է կիրառել երկրորդ դասի պրոտեոսոմ ինհիբիտոր հանդիսացող Կարֆիլզոմիբը 27մգ/մ2 չափաբաժնով համակցված Լենալիդոմիդի և Դեքսամետազոնի հետ [IIA][32]

ԲՄ-ով տառապող նվազագույնը 1 բուժական ծրագիր ստացած պացիենտների մոտ ցուցված է կիրառել նաև Կարֆիլզոմիբ 56մգ/մ2 չափաբաժնով՝ համակցված դեքսամետազոնի [IIA][33]:

ԲՄ-ով տառապող նվազագույնը 1 բուժական ծրագիր ստացած պացիենտների մոտ ցուցված է կիրառել SLAM-F7 վրա ազդող մոնոկլոնալ հակամարմին Էլոտուզումաբը համակցված Լենալիդոմիդի և Դեքսամետազոնի [IIB][34]:

ԲՄ-ով տառապող նվազագույնը 1 բուժական ծրագիր ստացած պացիենտների բուժման նպատակով 2016թ-ին ԵԲԳ կողմից հաստատվել է առաջին per oral պրոտեոսոմային ինհիբիտոր Իքսազոմիբը համակցված Լենալիդոմիդի և Դեքսամետազոնի հետ [IIA][35]:

Ռեցիդիվող/ռեզիստենտ ԲՄ-ով տառապող, Լենալիդոմիդ և Բորտեզոմիբ պարունակող նվազագույնը 2 բուժական ծրագիր ստացած և այս դեղամիջոցների կիրառումից հետո ռեցիդիվող պացիենտների մոտ ցուցված է կիրառել 3-ր դասի իմունամոդուլյատոր հանդիսացող Պոմալիդոմիդ դեղամիջոցը՝ համակցված ցածր դեղաչափերով Դեքսամետազոնի հետ [IIA][36]:

Ռեցիդիվող/ռեզիստենտ ԲՄ-ով տառապող, պրոտեոսոմային ինհիբիտոր և իմունամոդուլյատոր պարունակող բուժական ծրագիր ստացած և այս դեղամիջոցների կիրառումից հետո ռեցիդիվող պացիենտների մոտ ցուցված է կիրառել CD38-ի հանդեպ գործող մոնոկլոնալ հակամարմին Դառատումումաբը [IIA][37]

2 Հիվանդության վաղ շրջանում, առաջին ռեցիդիվի ժամանակ և հետագայում ՊԲՎՓ III փուլի կլինիկական հետազոտությունների համաձայն Դառատումումաբը

## **Բորտեզոմիր/Դեքսամետազոնի [38] կամ Լենալիդոմիր/Դեքսամետազոնի հետ միասին ցուցաբերել է բարձր արդյունավետություն [IIA] [39]**

Այս 2 երեք դեղամիջոցների համադրությամբ ծրագրերը կարող են ապագայում դիտարկվել որպես բուժման ստանդար մոտեցում:

Երիտասարդ պացիենտների մոտ երկրորդ ԱՅԲՓ կարող է լինել քննարկման առարկա, եթե առաջին ԱՅԲՓ նկատմամբ եղել է լավ պատասխան և ԱՌԱ կազմում է ավելի քան 24 ամիս [40]: Հիվանդության կրկնման ժամանակ ալլոգեն փոխպատվաստումը կարող է կիրառվել միայն կլինիկական փորձարկումների շրջանակում: Ռեցիդիվի բուժումը ներկայացված է նկար 2-ում:

### **Սոլիտար պլազմոցիտոմայի վարում**

Ախտորոշումը հաստատվում է հիստոլոգիայով հաստատված սոլիտար պլազմա բջջային ուռուցքի առկայության և ՌԾ-ի ինֆիլտրացիայի բացակայության և CRAB սիմպտոմատիկայի բացակայության դեպքում [41]: Լոկալ ռադիոթերապիան ընտրության բուժում է, սակայն պացիենտների 2/3-ի մոտ 10 տարում զարգանում է ԲՄ [42]: Բացի այս, զգայուն հոսքային ցիտոմետրիայի օգտագործումը ցույց տվեց, որ պացիենտների կեսի մոտ կա ՌԾ-ի ինֆիլտրացիա և այս դեպքերի կեսը պրոգրեսիա է ապրում 2 տարում [43]:

### **Պլազմա բջջայի լեյկոզի վարում**

Պլազմա բջջային լեյկոզի (ՊԲԼ) ելքը բավականին վատ է միջին ԸԱ հասնում է 1 տարուն: ՊԲԼ- համր հատուկ բուժական մոտեցումներ չկան: Բազմադեղային ռեժիմների և ԱՅԲՓ –ի կիրառումը և երկարատև պահպանող բուժումը մինչև պացիենտության պրոգրեսը թվում է թե տրամաբանական է այս դեպքում [44]: Այս հիվանդների խմբում պետք է ուսումնասիրել նոր ազեոնների՝ օրինակ մոնոկլոնալ հակամարմինների, ինչպես նաև մետրոնոմիկ մոտեցումների և ալլոգեն փոխպատվաստման դերը:

## **Օժանդակ բուժում**

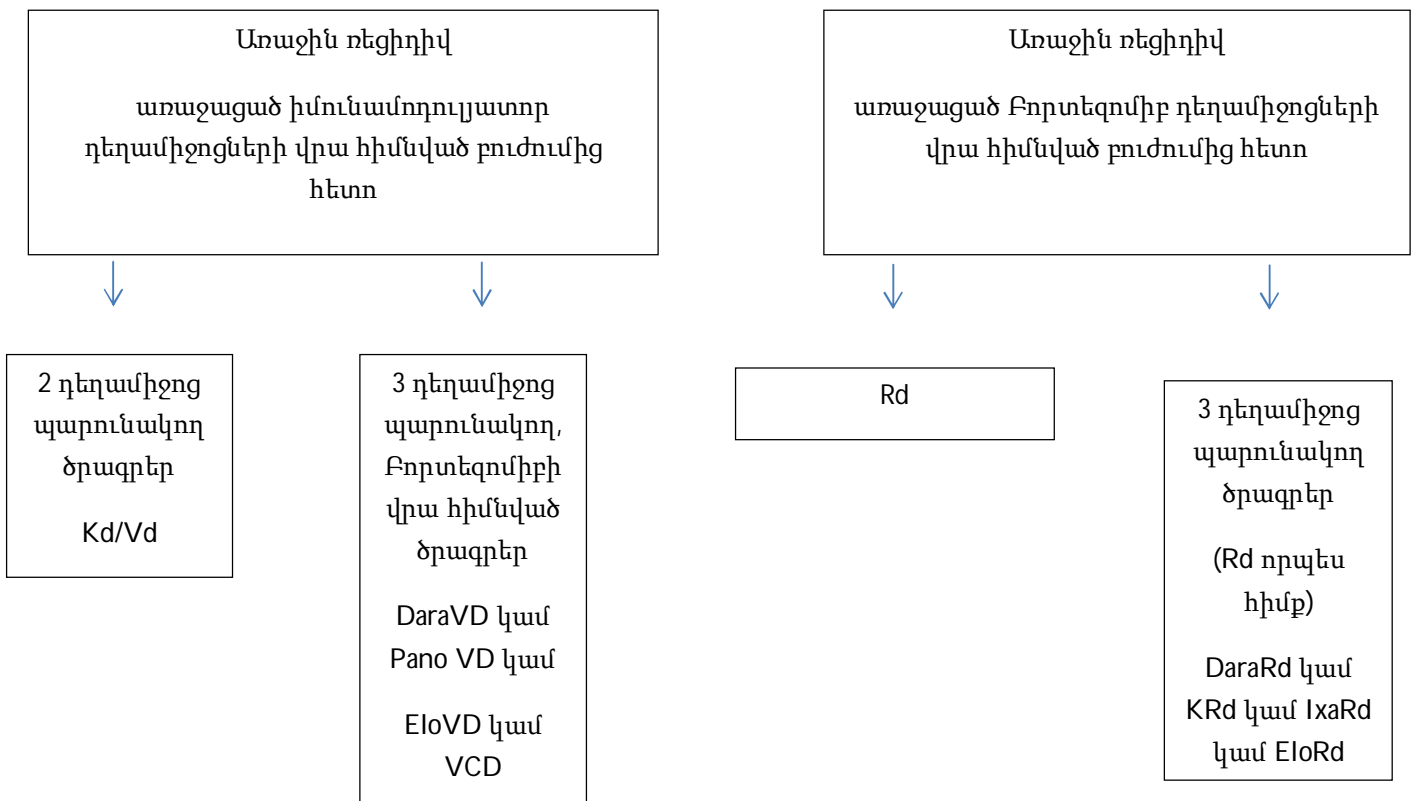
### **Ոսկրային հիվանդություն և ողնուղեղի կոմպրեսիա**

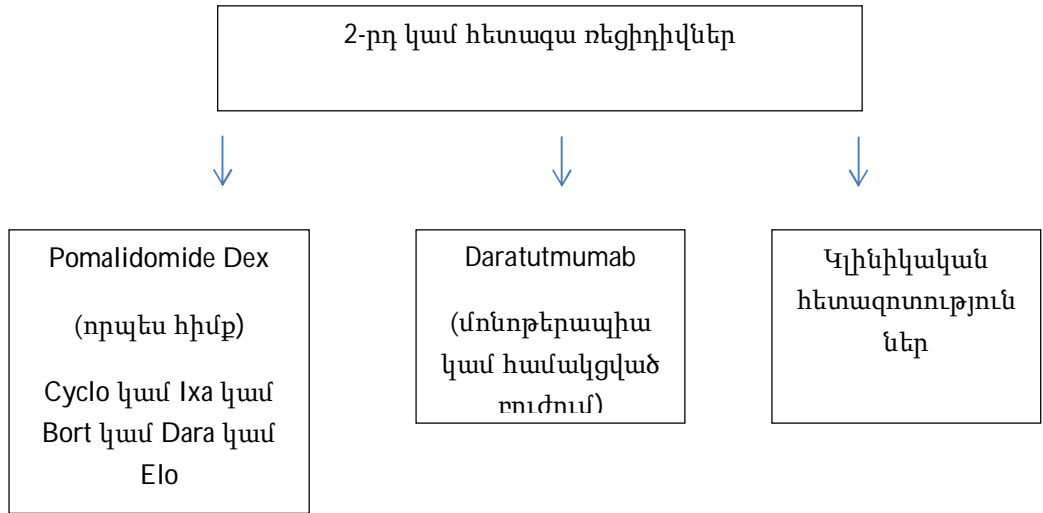
#### **Խորհուրդ**

**ԲՄ պացիենտների ոսկրային հիվանդության բուժման մեջ արդյունավետ են Պամիդրոնաթթվի և Ջոլեդրոնաթթվի կիրառումը [II, A] [4]:**

Պամիդրոնաթթուն օգտագործվում է ամիսը մեկ անգամ 90մգ 2 ժամ ինֆուզիայով: Զոլեդրոնաթթուն նույնպես էֆեկտիվ է 4մգ դեղաչափով 15 րոպե տևողությամբ ինֆուզիան ամիսը 1 անգամ: Չափավոր երիկամային անբավարարության դեպքում (կրեատինինի կլերանս 30-60մլ/րոպե) զոլեդրոնաթթվի դոզան պետք է իջեցնել մինչև 3մգ, իսկ պամիդրոնաթթուն պետք է ներակել 4 ժամ ինֆուզիայով [4]: Հիպերկալցեմիայով պացիենտները նույնպես պետք է ստանան զոլեդրոնաթթու: Ամենահաճախակի բարդությունը ծնոտի օստեոնեկրոզն է: IMWG-ի և ASCO-ի խորհուրդներով, խուրհուրդ չի տրվում բիֆոսֆոնատներն օգտագործել 2 տարուց ավել [4, 45]: Հիվանդության կրկնման դեպքում բիֆոսֆոնատների օգտագործումը կարելի է վերսկսել ակտիվ թերապիայի հետ զուգահեռ: Դենոսումաբը հետազոտության տակ է: Օրթոպեդիկ վիրահատությունը անհրաժեշտ է պաթոլոգիական կոտրվածքներ կամ երկար խողովակավոր ոսկրերի կոտրվածքների մեծ վտանգ ունեցող հիվանդների մոտ և կարող է զուգակցվել ճառագայթային բուժման հետ միասին [4, 45]: Ողերի կոմպրեսիոն կոտրվածքների կապակցությամբ մեջքի ցավերի բուժման համար օգտագործվում է վերտեբրոպլաստիկա կամ կիֆոպլաստիկա [4, 45]: Ռիզնոլեդի կոմպրեսիան անհետաձգելի իրավիճակ է, որը պահանջում է հնարավորինս շուտ բուժում դեքսամետազոնի բարձր դեղաչափերով և տեղային ճառագայթումով, վիրահատությունը պետք է իրականացվի ողնաշարի ներսում ոսկրային բեկորների առկայության դեպքում [4]:

**Նկար 2. ԲՄ ռեցիդիվի բուժման սխեմա**





Ռեցիդիվի բուժում. Bort bortezomib, Cyclo, cyclophosphamide, Dara, Daratumumab, daraRd, Daratumumab, Lenalidomide, Dexamethasone; DaraVD Daratumumab, Bortezomib, Dexamethasone, Elo, Elozumab; EloRd Elozumab, Lenalidomide, Dexamethasone, Imid իմունոմոդուլյատոր դեղամիջոց, Ixa, ixazomib, IxaRd ixazomib, Lenalidomide, dexamethasone, Kd, Carfilzomib, dexamethasone, KRd, carfilzomibe, lenalidomide, dexamethasone; PanoVD, panobinostat, bortezomib, dexamethasone, Rd, Lemalidomide, ցածր չափաբաժնով dexamethasone, VCD, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; Vd

**Խորհուրդ**

**Մարդու ռեկոմբինանտ էրիթրոպոետինի և Դարբեպոետին ալֆան կարող է օգտագործվել միելոմա-ասոսացված սակավարյունության բուժման համար (հեմոգլոբինը <10գ/դլ), այն դեպքում, երբ ժխտվել են սակավարյունության այլ պատճառները մոտ, Նպատակն է պահպանել հեմոգլոբինի մակարդակը 12գ/դլ սահմաններում (14գ/դլ-ից ցած, թրոմբոէմբոլիկ և գերմածուցիկության խնդիրներից խուսափելու համար) [II, B] [46]:**

Գրանուլոցիտ գաղութ խթանող գործոնների (Գ-ԿԽԳ) օգտագործումը ցուցված է քիմիոթերապիայով ինդուկցված գրանուլոցիտոպենիայի դեպքում: Ինֆեկցիայի էպիզոդը կարիք ունի անհապաղ բուժական միջամտություն լայն սպեկտորի հակաբիոտիկներով: Կանխարգելիչ հակաբակտերիալ բուժման կիրառումը հակասական է, սակայն ցուցված է բուժման առաջին 2-3 ամիսներին, առհասարակ լենալիդոմիդի կամ պոմալիդոմիդի օգտագործման դեպքում կամ ինֆեկցիայի բարձր ռիսկի դեպքում [4]: Խորհուրդ է տրվում իրականացնել գրիպի և պնևմոկոկերի դեմ պատվաստում [4]: Պրոտեոսոմային

ինհիբիտորներ ստացող պացիենտներին հերպես զոստերի կանխարգելման նպատակով խորհուրդ է տրվում օգտագործել Ացիկլովիր կամ վալացիկլովիր [4]: Ներերակային իմունոգլոբուլիններով կանխարգելումը խորհուրդ չի տրվում կիրառել կանոնավոր ձևով [4]:

### **Երիկամային անբավարարություն**

#### **Խորհուրդ**

**Երիկամային անբավարարություն ունեցող ԲՄ-ով պացիենտներին ցուցված է իրականացնել Բորտեզոմիբի կիրառության վրա հիմնված բուժական ծրագրեր (համակցված Դեքսամետազոնի, Տալիդոմիդի, Դոքսոռուբիցինի կամ Ցիկլոֆոսֆանի հետ) [II, B] [4, 47]:**

#### **Երակային թրոմբոէմբոլիա**

ԲՄ պացիենտները ունեն թրոմբոզի առաջացման բարձր ռիսկ՝ 3%-4%, որը զգալի աճում է որոշակի դեղորայքի օգտագործման դեպքում: Մեծ դոզայով դեքսամետազոնի, ցիտոտոքսիկ ագենտների՝ Դոքսոռուբիցինի, Տալիդոմիդի և Լենալիդոմիդի օգտագործումը նշանակալի բարձրացնում է թրոմբոզների ռիսկը: Այլ գործոններ են նաև շարժողունակության իջեցումը, կոտրվածքները, էրիթրոպոետինի օգտագործումը, ընտանեկան անամնեզը կամ նախկինում թրոմբոտիկ բարդությունների առկայությունը: Խորհուրդ է տրվում ԲՄ պացիենտներին, ում մոտ սկսվում է բուժումը իմունոմոդուլյատորներով և չունեն թրոմբոզի ռիսկի ցուցանիշներ կատարել պրոֆիլակտիկա ասպիրին 100մգ դեղաչափով, իսկ թրոմբոզի ռիսկի ցուցանիշների առկայության դեպքում՝ անտիկոագուլյանտների կիրառումը՝ ցածր մոլեկուլյար հեպարին կամ Վառֆարին [4]: Սուբ-թերապևտիկ դոզաների հակակոագուլյանտները՝ վարֆարին ցուցված չէ:

#### **Անհատական բժշկություն**

2016թ ռիսկի գնահատման համար ռուտին ձևով չէին օգտագործվում ոչ պրոգնոստիկ գործոնները կամ շրջանավորման համակարգը, ոչ ցիտոգենետիկ հետազոտումը կամ գենի-էքսպրեսիան: Այսպիսի հիվանդության համար անհրաժեշտ են հետազոտություններ, որոնց միջոցով կհայտնաբերվեն մոլեկուլյար մարկերներ, որոնք կօգնեն հաջողություններ արձանագրել անհատական բուժման մեջ:

#### **Հետագա հսկողություն**

Արյան քննությունը, շիճուկի և մեզի էլեկտրոֆորեզը, կրեատինը և կալցիումը պատք է ստուգվեն 2-3 ամիսը մեկ /բացառությամբ կլինիկական հետազոտությունների դեպքում/ն [1]: Ոսկրային ցավերի դեպքում անհրաժեշտ է նաև իրականացնել կմախքի ռենտգեն հետազոտություն, ՄՌՇ կամ ՀՇ՝ ոսկրային նոր ախտահարումներ հայտնաբերելու համար:

### **Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և հնարավոր խոչընդոտներ**

ԲՄ ախտորոշման և բուժման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Արյունաբանական կենտրոնում և ԲՄ ախտորոշումով և բուժումով զբաղվող այլ բուժհաստատություններում ներդնելով հետևյալ գործառույթները՝

- *Գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումների ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support System),*
- *Շարունակական ինֆերակտիվ կրթական միջոցառումներ*
- *Աուդիո տեղայնացված ցուցանիշների կիրառմամբ*
- *Ֆինանսական մեխանիզմներ*

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժհաստատության պայմաններում ԲՄ պացիենտների համալիր ախտորոշման և բուժման որևէ բաղադրիչի մանրամասն նկարագրություն: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք: ԲՄ ախտորոշումը, առաջին գծի բուժումը, ռեցիդիվի և/կամ ռեֆրակտեր դեպքերի բուժումը, բարդությունների բուժումը, ռեմիսիայի գնահատումը և հետագա հսկողությունը հանդիսանում են նմանատիպ գործելակարգերի օրինակներ:

Աուդիտի ցուցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանության կլինիկական և կազմակերպչական վարման հիմնաքարային օղակները, որոնք էականորեն ազդում են բուժման ելքերի վրա: Նրանք բաժանում են ամբողջ գործընթացը առանձին ավելի դյուրին ընկալվող և վերահսկվող շրջանների: Շրջանների վերահսկումը կրում է ինչպես որակական, այնպես էլ ժամանակային բնույթ: Այս գործընթացին ներկայացվող պարտադիր պահանջներից են ցուցանիշների չափելի բնույթը և տեղեկատվության համակարգային շարունակական հավաքագրումը: Ստորև ներկայացվում են ԲՄ բուժման և հետագա հսկողության հետևյալ ինդիկատորները.

- **Հիվանդության ախտորոշման համար անհրաժեշտ ոսկրածուծի քննության առնվազն մորֆոլոգիական քննության իրականացում**

- **Տափակ ոսկրերի հետազոտության` անվազն ռենտգենոգրաֆիայի իրականացում**
- **Շիճուկային մոնոկլոնալ իմունոգլոբուլինի հայտնաբերում շիճուկում ր/կամ մեզում**
- **Փոխպատվաստման ենթակա երիտասարդ և լավ կլինիկական վիճակում գտնվող պացիենտների բուժման սխեմաներում մելֆալան դեղորայքի բացակայություն**

Սույն ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման հնարավոր խոչընդոտները ԲՄ բուժման համար ահրաժեշտ դեղամիջոցների և որոշ հետազոտական մեթոդների բացակայությունը: Նշված դեղամիջոցներն են`

1. **Դեղորայքի գրանցման բացակայություն (Վելկեյդ, Տալիդոմիդ, Լենալիդոմիդ)**
2. **Նորագույն դեղորայքի ձեռք բերման անհնարինություն (Կարֆիլզոմիբ, Պոմալիդոմիդ, Էլոտուզումաբ, Իքսազոմիբը, Դառատումումաբ)**
3. **Ֆինանսական աջակցության բացակայություն նորագույն հետազոտությունների իրականացման համար**

**Հավելված 1.**

**Ցուցումների որոնման, գնահատման և դասակարգման համակարգ (GRADE)**

I	Ապացույց ամենաքիչը մեկ մեծ ՊԲՎՓ, որը ունի լավ մեթոդոլոգիա /սխալի ցածր հնարավորություն/ կամ մետաանալիզ կամ լավ հսկվող ռանդոմիզացված հետազոտություն` առանց հետերոգեն խմբերի
II	Փոքր ՊԲՎՓ սպասվող սխալով /ցածր մեթոդոլոգիա/ կամ նման հետազոտությունների մետաանալիզ կամ հետերոգենություն ունեցող հետազոտություն
III	Առաջահայաց ոհորտային հետազոտություն
IV	Հետահայաց կոհորտային հետազոտություն կամ դեպք-կոնտրոլ հետազոտություն
V	Հետազոտություն առանց ստուգիչ խմբի, դեպքերի նկարագրություն, փորձագետի կարծիք

**Երաշխավորման մակարդակ**

A	Արդյունավետության ուժեղ ապացույցներ` էական կլինիկական օգուտ, խիստ
---	---



	Երաշխավորվում է
B	Արդյունավետության ուժեղ կամ չափավոր ապացույցներ, սակայն սահմանափակ կլինիկական օգուտ, հիմնականում երաշխավորում
C	Արդյունավետության անբավարա ապացույցներ կամ օգուտը չի գերակշռում անհաջողության ռիսկը /կողմանկի ազդեցություն, արժեք .../, կամավոր ընտրություն
D	Արդյունավետության դեմ չափավոր ապացույցներ կամ բացասական արդյունք, հիմնականում չի երաշխավորվում
E	Խիստ հակացուցումներ

### Գրականություն

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3–9.
2. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412–3420.
3. Avet-Loiseau H, Durie BGM, Cavo M et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia* 2013; 27: 711–717.
4. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011; 118: 1239–1247.
5. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359: 906–917.
6. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone—a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 205–212.
7. Palumbo A, Hajek R, Delforge M et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366: 1759–1769.

8. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011; 118: 1231–1238.
9. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 29–37.
10. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med* 1996; 335: 91–97.
11. Child JA, Morgan GJ, Davies FE et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875–1883.
12. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4621–4629.
13. Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Attal M. Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1898–1906.
14. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010; 376: 2075–2085.
15. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011; 118: 5752–5758.
16. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012; 120: 1589–1596.
17. Moreau P, Facon T, Attal M et al. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed

- multiple myeloma :final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 2002; 99: 731–735.
18. Attal M, Harousseau JL, Facon T et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2495–2502.
19. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2946–2955.
20. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D et al. Overall survival benefit for Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide followed by maintenance with bortezomibthalidomide (VMPT-VT) versus Bortezomib-Melphalan-Prednisone (VMP) in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012; 120: 200.
21. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood* 2012; 120: 2581–2588.
22. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al. Lenalidomide maintenance after stemcell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366: 1782–1791.
23. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366: 1770–1781.
24. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011; 117: 4691–4695.
25. Weber DM, Chen C, Niesvizky R et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357: 2133–2142.
26. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123–2132.
27. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487–2498.
28. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3892–3901.
29. Moreau P. The future of therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: emerging

agents and novel treatment strategies. Semin Hematol 2012; 49(Suppl1): S33–S46.

30. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomidedexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2012; 30: 2475–2482.

31. Lemieux E, Hulin C, Caillot D et al. Autologous stem cell transplantation: an effective salvage therapy in multiple myeloma. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19: 445–449.

Volume 24 | Supplement 6 | October 2013 doi:10.1093/annonc/mdt297 | vii37

Downloaded from <http://annonc.oxfordjournals.org/> by guest on November 1, 2016

Պատասխանատու համակարգող՝

Սմբատ Դադբաշյան, բ.գ.դ., պրոֆեսոր, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի արյունաբանության ամբիոնի վարիչ, Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի տնօրեն:

Աշխատանքային խմբի անդամներ՝

- Մելքիկյան Ն. Ա., արյունաբան, Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի բուժ. գծով փոխտնօրեն

- Ղազարյան Մ. Գ., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների ցերեկային ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան

- Պողոսյան Բ. Թ., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների շուրջօրյա ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան

- Հակոբյան Ե. Կ., բ.գ.թ., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի մեծահասակների շուրջօրյա ստացիոնար բաժանմունքի արյունաբան

- Նարգիզյան Ժ. Ս., Պրոֆ. Ռ. Հ. Յոլյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոնի և Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի արյունաբանության և փոխներարկաբանության ամբիոնի կլինիկական օրդինատոր