

## **Comparison of Thromboemboli Prophylactic Effect of Aspirin and Low Dose Warfarin in Standard Risk Multiple Myeloma Patients that Treated with Regimens Containing Thalidomide**

Seyed Amir Dadkhahi<sup>1</sup>, Ali Arash Anoushirvani<sup>2\*</sup>, Reza Aghabozorgi<sup>2</sup>

1.PhD, Internist, Ayatollah Khansari Education and Treatment Center, School of Medicin, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2.Assistant Professor, Hematology and Cancer Speciatist, Ayatollah Khansari Education and Treatment Center, School of Medicine, Arak University of medical Sciences, Arak, Iran

Received: 25 Feb 2017, Accepted: 7 Mar 2017

### **Abstract**

**Background:** Most of the current regimens in the treatment of multiple myeloma include thalidomide. Thalidomide is a modulator of the immune system and according to several studies, its main complication is thromboembolism. The aim of this study is to compare the thromboemboli prophylactic effect of aspirin and low dose warfarin in standard risk multiple myeloma patients that treated with regimens containing thalidomide.

**Materials and Methods:** In this double- blind clinical trial study, sixty-six patients with multiple myeloma under treatment with thalidomide-containing regimens with standard risk for thromboembolism who were admitted to Khansari hospital, entered the study according to inclusion and exclusion criteria. The incidence of thromboembolism in these patients was evaluated.

**Results:** Five patients in the warfarin group and 2 patients in the aspirin group had thromboemboli. Chi square analyses showed no significant difference between groups ( $p=0.635$ ).

**Conclusion:** The results showed that both drugs are effective in preventing thromboembolism and can be used as a prophylactic treatment.

**Keywords:** Aspirin, Multiple myeloma, Thromboemboli, Warfarin

\*Corresponding Author:

Address: Ayatollah Khansari Education and Treatment Center, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Email: anoush\_aa@yahoo.com

## مقایسه اثر آسپرین و دوز پایین وارفارین در پیش‌گیری از ترومبوآمبولی در بیماران با ریسک متوسط مبتلا به مولتیپل میلوما، تحت درمان رژیم‌های حاوی تالیدوماید

سید امیر دادخواهی<sup>۱</sup>، علی آرش انوشروانی<sup>۲\*</sup>، رضا آقابزرگی<sup>۲</sup>

۱. دکتر، متخصص داخلی، مرکز آموزشی درمانی آیت الله خوانساری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران  
 ۲. استادیار، فوق تخصص خون و سرطان، مرکز آموزشی درمانی آیت الله خوانساری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: ۹۵/۱۲/۷ تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۲/۱۷

### چکیده

**زمینه و هدف:** رژیم غالب کنونی در درمان مولتیپل میلوما رژیم‌های حاوی تالیدوماید است. تالیدوماید داروی تعدیل‌کننده سیستم ایمنی است که عارضه اصلی آن طبق بررسی‌های متعدد، ترومبوآمبولی بوده است. هدف از مطالعه حاضر، مقایسه اثر آسپرین و دوز پایین وارفارین در پیش‌گیری از ترومبوآمبولی در بیماران با ریسک متوسط مبتلا به مولتیپل میلوما است که تحت درمان رژیم‌های حاوی تالیدوماید هستند.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه کار آزمایشی بالینی دوسوکور، تعداد ۶۶ بیمار مبتلا به مالتیپل میلوما و تحت درمان با رژیم‌های حاوی تالیدوماید با ریسک استاندارد ترومبوآمبولی که در بیمارستان خوانساری بستری بودند، پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی و معیارهای ورود و خروج وارد مطالعه شدند. فراوانی بروز ترومبوآمبولی در این بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت.  
**یافته‌ها:** ۵ بیمار در گروه وارفارین و ۲ بیمار در گروه آسپرین دچار ترومبوآمبولی شدند. تحلیل‌های مجذور کای نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود ندارد ( $p=0/635$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه حاضر نشان داد که هر دو دارو در جلوگیری از بروز ترومبوآمبولی موثر بوده و می‌توانند به عنوان درمان پروفیلاکتیک مورد استفاده قرار گیرند.

**واژگان کلیدی:** آسپرین، مالتیپل میلوما، ترومبوآمبولی، وارفارین

\*نویسنده مسئول: ایران، اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، مرکز آموزشی درمانی آیت الله خوانساری

Email: anoush\_aa@yahoo.com

## مقدمه

مختل کردن INR و حفظ آن بین ۲ و ۳ تجویز می‌شود، اما در مطالعه جاری وارفارین با دوز پایین (۱/۲۵ میلی گرم) تجویز می‌شود که INR را مختل نمی‌کند و ریسک خون‌ریزی کم‌تر است.

نکته مهم دیگر در بررسی اثر وارفارین وجود فاکتورهای مختلف موثر بر میزان مختل شدن INR است. میزان متابولیسم کبدی، رژیم غذایی، داروهای همراه و مهم‌تر از همه نژاد می‌باشد. تاثیر وارفارین در نژادهای مختلف متفاوت می‌باشد. در صورت وجود متغیرهای فوق وارفارین حتی با دوز پایین INR را مختل می‌کند. یکی از نکات مثبت مطالعه موجود بررسی تاثیر وارفارین در نژاد ایرانی می‌باشد که تاکنون انجام نشده است.

این مطالعه با هدف کاهش خطر ترومبوز با اضافه کردن وارفارین با دوز پایین (۱/۲۵ میلی گرم) و مقایسه‌ی آن با اثر آسپرین در بیماران طراحی گردید.

## مواد و روش‌ها

**نوع مطالعه و جامعه مورد آزمون:** این مطالعه یک مطالعه کار آزمایی بالینی است که در آن کلیه بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما تحت درمان با رژیم‌های حاوی تالیدوماید با ریسک استاندارد ترومبوآمبولی که در بیمارستان خوانساری بستری هستند پس از اخذ رضایت نامه کتبی و معیارهای ورود و خروج وارد مطالعه شدند.

**حجم نمونه و روش نمونه گیری:** حداقل نمونه مورد نیاز در هر گروه ۳۳ نفر و در مجموع ۶۶ نفر می‌باشد که با توجه به فرمول مقایسه میانگین در دو گروه محاسبه گردیده است.

## روش کار

ابتدا کلیه بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما تحت درمان با رژیم‌های حاوی تالیدوماید با ریسک استاندارد ترومبوآمبولی

مولتیپل میلوما یک بد خیمی با درگیری پلاسما سل‌ها می‌باشد که بیش‌تر در افراد مسن (دهه‌ی هفتم به بعد) ایجاد می‌شود. شایع‌ترین تظاهر این بیماری درد استخوانی و شکستگی‌های پاتولوژیک و عفونت‌های مکرر به علت ضعف ایمنی می‌باشد. این بیماری سیستم‌های متعدد مانند کلیه (به صورت نارسایی کلیه) را درگیر می‌کند.

ریسک ترومبوز در بیماران مبتلا به بدخیمی از جمله مولتیپل میلوما افزایش یافته است، علاوه بر این که در مولتیپل میلوما اختلال فاکتورهای انعقادی نیز وجود دارد که باز ریسک ترومبوز افزایش می‌یابد.

رژیم غالب کنونی در درمان مولتیپل میلوما رژیم‌های حاوی تالیدوماید است. تالیدوماید داروی تعدیل‌کننده سیستم ایمنی است که عارضه اصلی آن طبق بررسی‌های متعدد ترومبوآمبولی بوده است.

ترومبوز، ایجاد لخته در عروق می‌باشد که انتقال آن به ارگان‌های حیاتی دیگر مانند ریه را آمبولی می‌گویند. با توجه به این که در رژیم‌های حاوی تالیدوماید ریسک ترومبوآمبولی ۲۰ تا ۲۵ درصد افزایش می‌یابد و علت عمده‌ی مرگ و میر در این بیماران حوادث ترومبوآمبولیک است، پیش‌گیری ضروری می‌باشد. در حال حاضر در بیماران مولتیپل میلوما تحت درمان با رژیم تالیدوماید دارای ریسک استاندارد به عنوان پروفیلاکسی ترومبوآمبولی از آسپرین استفاده می‌شود که ریسک ترومبوز در این بیماران نزدیک ۸ درصد می‌باشد.

جهت پیش‌گیری از ایجاد ترومبوز در مطالعات مختلف از آسپرین، وارفارین و هپارین استفاده می‌شود. با توجه به این که آسپرین و وارفارین به صورت خوراکی مصرف می‌شوند نسبت به هپارین تزریقی در بیماران با ریسک متوسط برتری دارند. از طرف دیگر قیمت هپارین با وزن مولکولی پایین (انوکسپارین) به مراتب بالاتر از آسپرین و وارفارین می‌باشد. وارفارین در بیماران با ریسک بالا به قصد

در هر بیماری که DVT با سونوداپلر تایید می‌شود، از مطالعه خارج گردیده و در پایان مطالعه جزو بیماران تحت درمان پروفیلاکسی محسوب می‌گردید که دچار واقعه ترومبوآمبولیک شده‌اند. این بیماران تحت درمان با دوز درمانی وارفارین (با هدف INR بین ۲ تا ۳) یا انوکسپارین (با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) قرار گرفتند.

در صورت وجود شک بالینی به آمبولی ریه، طبق معیارهای ولز بررسی‌های تشخیصی انجام می‌شد. به این صورت که در صورت شک بالینی، دی دایمر چک شده و در صورت مثبت بودن بررسی‌های تشخیصی مانند سی تی آنژیوگرافی ریه و در صورت وجود کنترااندیکاسیون یا در دسترس نبودن، اسکن پرفیوژن ریه یا اکوکاردیوگرافی انجام می‌گردید (طبق الگوریتم تشخیصی در رفرنس هاریسون).

هر بیماری که تشخیص آمبولی ریه برای وی تایید می‌گردید نیز مانند بیماران دچار DVT از مطالعه خارج می‌شد و در پایان مطالعه جزو بیماران تحت درمان پروفیلاکسی محسوب می‌گردید که دچار واقعه ترومبوآمبولیک شده‌اند. این بیماران نیز تحت درمان با دوز درمانی وارفارین (با هدف INR بین ۲ تا ۳) یا انوکسپارین (با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) قرار گرفتند.

در پایان میزان وقوع ترومبوآمبولی در دو گروه مصرف‌کننده آسپرین و وارفارین تعیین شده و با هم مقایسه شده و معنی‌دار بودن اختلاف دو گروه مشخص شد.

معیارهای ورود به مطالعه: بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما، کاندید درمان با تالیدوماید، رضایت مبنی بر ورود به مطالعه

**معیارهای خروج به مطالعه:** انصراف بیمار، حساسیت به داروهای مورد مطالعه، داشتن بیش از دو عامل خطر ترومبوآمبولی

**روش تجزیه و تحلیل داده‌ها:** پس از تکمیل پرسش‌نامه‌ها توسط کارشناس، پرسش‌نامه‌ها کد بندی و در

که در بیمارستان خوانساری بستری بودند به صورت تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شده و یک گروه تحت درمان با آسپرین با دوز ۸۰ میلی‌گرم و گروه دیگر تحت درمان با وارفارین با دوز ۱/۲۵ میلی‌گرم (۴-۶) قرار گرفتند. این ۲ گروه به مدت ۶ ماه پیگیری شده و از نظر وقوع ترومبوآمبولی طبق پروتکل‌های موجود بررسی شدند. در نهایت میزان وقوع ترومبوآمبولی در دو گروه مقایسه شدند.

همسان‌سازی دو گروه از نظر سن و جنس و ریسک فاکتورها انجام گرفت و کور سازی مطالعه نیز در حد امکان بین بیماران و محقق و آزمایشگاه اعمال گردید.

ریسک استاندارد شامل بیمارانی بود که یک یا کمتر ریسک فاکتور ترومبوآمبولی را داشته باشند که شامل: (۱)  $BMI > 30$  (۲) دیابت (۳) بیماری مزمن کلیه (۴) سابقه ی ترومبوآمبولی (۵) بی حرکتی (۶) عفونت حاد (۷) بیماری قلبی (۸) مصرف اریتروپوئیتین (۹) ترومبوفیلی ارثی (۱۰) کاتتر ورید مرکزی یا پیس میکر بود.

بیماران با ریسک استاندارد وارد مطالعه شده و بیماران با ریسک بالا به علت لزوم درمان با دوز درمانی وارفارین (با هدف INR 2 تا ۳) یا انوکسپارین (با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم دو بار در روز) از مطالعه خارج شدند.

ترومبوآمبولی یا به صورت ترومبوز وریدی اندام تحتانی (DVT) یا آمبولی ریه (PTE) تحت بررسی قرار گرفت.

ابتدا بیماران قبل از شروع درمان تحت معاینات دقیق قرار گرفته و اختلاف سایز دو اندام مشخص می‌گردید و در صورت شک بالینی، دی دایمر چک شده و در صورت مثبت بودن، سونوداپلر اندام مشکوک انجام می‌شد که برای تشخیص DVT تشخیصی می‌باشد. بیماران در طول دوره ۶ ماهه درمان هر یک ماه یک بار تحت معاینات دوره‌ای قرار گرفته و در صورت شک بالینی، دی دایمر چک شده و در صورت مثبت بودن سونوداپلر اندام انجام می‌گردید.

با توجه به افزایش ریسک ترومبوز در بیماران با ریسک بالا (بیمارانی که دو ریسک فاکتور یا بیشتر از ریسک فاکتورهای ذکر شده را داشته باشند) که بایستی تحت درمان با دوز درمانی وارفارین (با هدف INR 2 تا ۳) و یا انوکسپارین قرار گیرند این بیماران از مطالعه خارج شده‌اند.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۶۶ بیمار مبتلا به مالتیپل میلوما مورد ارزیابی قرار گرفتند. در گروه آسپرین ۲۱ مرد (۶۳/۶ درصد) و ۱۲ زن (۳۶/۴ درصد) و در گروه وارفارین ۱۷ مرد (۵۱/۵ درصد) و ۱۶ زن (۴۸/۵ درصد) وجود داشتند. آنالیز مجذور کای نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین جنسیت دو گروه وجود ندارد ( $p=0/728$ ) (نمودار ۱).

نرم افزار آماری spss.16 وارد و آمار توصیفی شامل شاخص‌های مرکزی (میانگین، میانه و...) و پراکندگی (انحراف معیار، دامنه و...) و جداول و نمودارها ترسیم گردید. در آمار تحلیلی از آزمونهای ANOVA و ارتباط بین متغیرهای کیفی از آزمون کای-دو استفاده شد. مقدار خطای نوع اول ۵ درصد در نظر گرفته شد.

### ابزار جمع آوری اطلاعات و مشخصات آن‌ها:

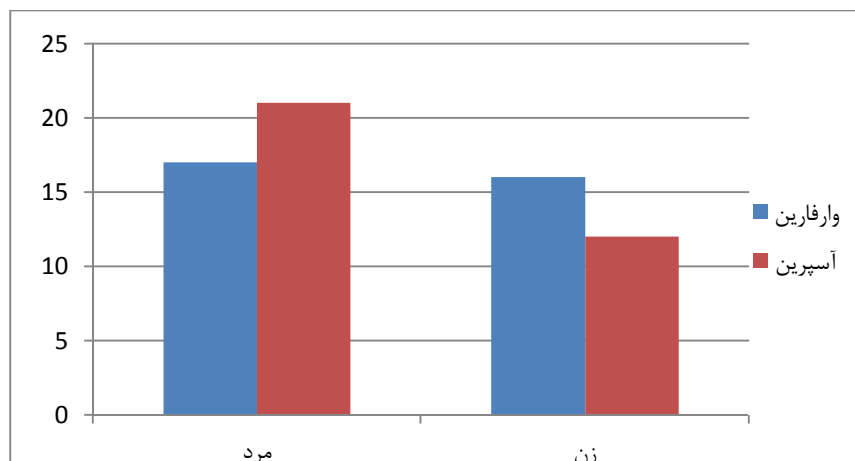
پرسش‌نامه اطلاعات دموگرافیک و تخصصی که توسط رزیدنت تکمیل گردید.

### خطاهای تصادفی و سیستماتیک و روش حل آن‌ها:

شامل خطای بریکسون، خطای داوطلب، خطای پیگیری بودند. جهت رفع خطاها از مطالعه سه سوکور استفاده و سعی شد گروه‌ها را از نظر متغیر مخدوش کننده همسان گردد.

### ملاحظات اخلاقی:

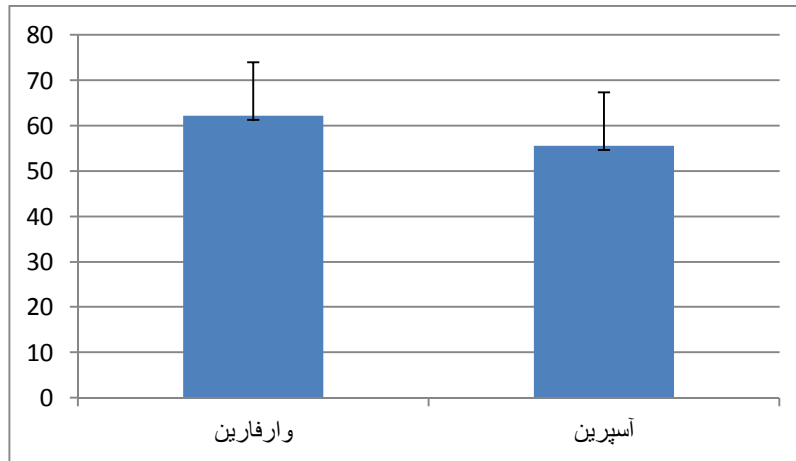
نمودار ۱. تفکیک جنسیتی دو گروه



طرفه داده‌ها نشان داد که اختلاف سنی دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار نیست ( $p=0/129$ ) (نمودار ۲).

میانگین سنی بیماران در گروه آسپرین برابر  $55/6 \pm 11/7$  سال و در گروه وارفارین برابر  $62/3 \pm 11/7$  سال بود. آنالیز یک

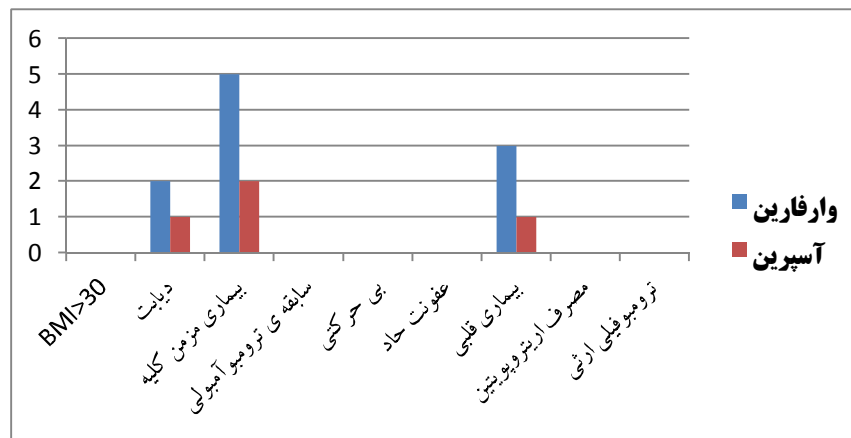
نمودار ۲. میانگین سنی دو گروه



بودند ( $p=0.600$ ) (۵). بیمار (۱۵/۱ درصد) در گروه وارفارین و دو بیمار (۶/۱ درصد) در گروه آسپرین مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی بودند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $p=0/259$ ). سه بیمار (۹/۱ درصد) در گروه وارفارین و یک بیمار (۳ درصد) در گروه آسپرین بیماری قلبی داشتند. آنالیز مجذور کای نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود ندارد ( $p=0/506$ ) (نمودار ۳).

ریسک فاکتورهای ترومبوآمبولی نیز در بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت. هیچ کدام از بیماران دو گروه شاخص توده بدنی بالاتر از ۳۰، سابقه ترومبوآمبولی، بی‌حرکتی، عفونت حاد، مصرف اریتروپوئیتین و ترومبوفیلی ارثی نداشتند و بنابراین اختلافی بین دو گروه از نظر این عوامل وجود نداشت ( $p=1/000$ ). دو بیمار (۶/۱ درصد) در گروه وارفارین و یک بیمار (۳ درصد) در گروه آسپرین مبتلا به دیابت

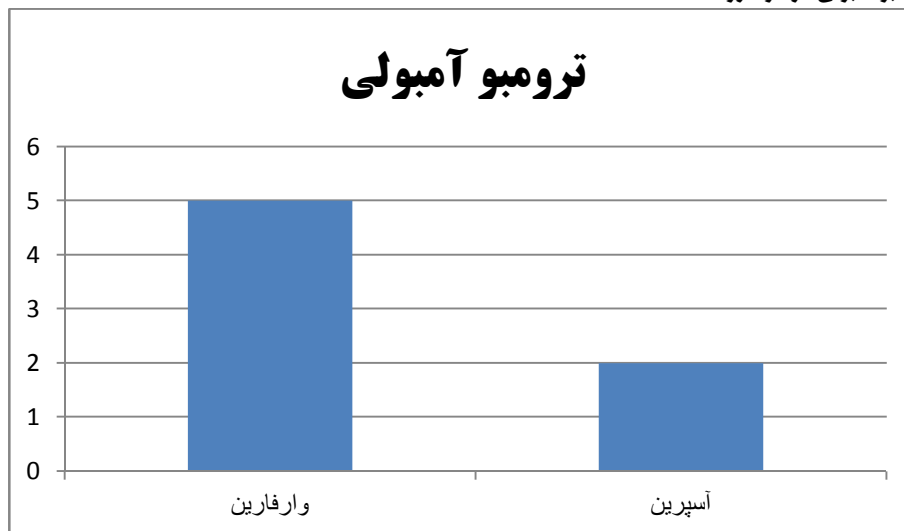
نمودار ۳. فراوانی عوامل خطر ترومبوآمبولی



آسپرین دچار ترومبوآمبولی شدند. آنالیز مجذور کای نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود ندارد ( $p=0/635$ ) (نمودار ۴).

مهم‌ترین و آخرین فاکتوری که در بیماران این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت میزان بروز ترومبوآمبولی بود. بر این اساس ۵ بیمار در گروه وارفارین و ۲ بیمار در گروه

نمودار ۴. فراوانی ترومبوآمبولی در دو گروه



جدول ۱. توزیع فراوانی توام گروه درمانی و جنسیت بر حسب تعداد و درصد

جنسیت		
زن	مرد	
۱۲ (%۳۶/۴)	۲۱ (%۶۳/۶)	آسپرین
۱۷ (%۵۱/۵)	۱۶ (%۴۸/۵)	وارفارین
۰/۷۲۸		P

جدول ۲. توزیع فراوانی توام گروه درمانی و ترومبوآمبولی بر حسب تعداد و درصد

بدون ترومبوآمبولی	با ترومبوآمبولی	
۳۱ (%۹۴)	۲ (%۶)	آسپرین
۳۰ (%۸۴/۹)	۵ (%۱۵/۱)	وارفارین
۰/۶۳۵		p

جدول ۳. توزیع فراوانی توام گروه درمانی و نتایج ترومبوآمبولی بر حسب تعداد و درصد

جنسیت	آسپرین		وارفارین	
	بدون ترومبوآمبولی	با ترومبوآمبولی	بدون ترومبوآمبولی	با ترومبوآمبولی
مرد	۱۹(۶۱/۳)	۲(۱۰۰)	۱۱(۳۹/۳)	۵(۱۰۰)
زن	۱۲(۳۸/۷)	۰(۰)	۱۷(۶۰/۷)	۰(۰)

## بحث

می‌شوند(۴). نتایج این مطالعه همسو با نتایج این مطالعه می‌باشد.

در بررسی ۶۶۷ بیمار مولتیپل میلوما دارای سطح ریسک‌های مختلف(پایین، استاندارد و بالا) در مورد ریسک استاندارد اثر آسپرین و وارفارین با دوز پایین مشابه ارزیابی شده است. در این مطالعه بیماران با میلوم درمان نشده که اندیکاسیون دریافت آنتی کواگولانت نداشته‌اند و تحت درمان رژیم‌های تالیدوماید بوده‌اند به طور رندوم به سه گروه تقسیم شده و به صورت پروفیلاکتیک به آن‌ها آسپرین با دوز ۱۰۰ میلی گرم، وارفارین با دوز ۱/۲۵ میلی گرم و هپارین LMWH با دوز ۴۰ میلی گرم در روز قرار گرفته‌اند(در گروه آسپرین  $p = 0/544$  و در گروه وارفارین  $p = 0/184$ )(۴).

در مطالعه‌ای که Zangari و همکارانش در سال ۲۰۰۴ با عنوان «ترومبوز ورید عمقی در بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما که با تالیدوماید و شیمی درمانی درمان شده‌اند: اثرات درمان ضدانعقاد پروفیلاکتیک و درمانی» به انجام رساندند، ۲۵۶ بیمار که به تازگی تشخیص مالتیپل میلوما برای آن‌ها مطرح شده بود وارد مطالعه شدند. بیماران به دو گروه تقسیم شده و تحت درمان ضد انعقادی با وارفارین (یک میلی گرم در روز) و انوکسپارین(۴۰ میلی گرم زیرجلدی در روز) قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد که فراوانی ترومبوز در بیمارانی که با تالیدوماید و شیمی درمانی درمان شده‌اند، به وسیله انوکسپارین کاهش می‌یابد و اثربخشی این دارو از وارفارین بیش تر است(۵).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ۶ درصد از بیمارانی گروه آسپرین و ۱۵ درصد از بیماران گروه وارفارین دچار عارضه ترومبوآمبولی شدند.

تالیدوماید برای اولین بار در سال ۱۹۵۰ به عنوان یک داروی سداتیو معرفی گردید اما در سال ۱۹۶۱ به دلیل اثبات تراتونژن بودن آن از بازار جمع‌آوری گردید(۹). در طی ۱۵ سال اخیر اثبات شده است که تالیدوماید دارای نقشی قابل توجه در درمان میلوما است و این دارو اکنون به وسیله بسیاری از پزشکان به عنوان جزئی از درمان اولیه این بیماری تجویز می‌گردد. فعالیت این دارو در درمان بسیاری دیگر از بیماری‌های نئوپلاستیک مشخص گردیده است(۱۰). توکسیسیته تالیدوماید گستره‌ای از سدیشن، نوروپاتی، راش و افزایش ریسک ترومبوز ورید عمقی (DVT) را شامل می‌شود. به دلیل فراوانی موارد DVT، بسیاری از محققین استفاده از درمان پروفیلاکتیک ضد انعقاد را توصیه نموده‌اند(۹)، اما هنوز اجماع کلی در مورد نوع رژیم مورد استفاده و دوز آن وجود ندارد.

در مطالعه Palumbo و همکارانش که به مقایسه آسپرین، وارفارین و انوکسپارین در جلوگیری از ترومبوآمبولی در بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما تحت درمان با تالیدوماید پرداختند مشخص گردید که آسپرین و وارفارین در مقایسه با انوکسپارین دارای اثربخشی برابری در کاهش حوادث شدید ترومبوآمبولیک، حوادث قلبی عروقی حاد و مرگ ناگهانی



در بررسی ۱۳۱ بیمار تحت درمان رژیم‌های حاوی تالیدومااید با هر اندیکاسیون بدون تعیین ریسک نتیجه‌گیری شده که اثر وارفارین با دوز پایین معادل وارفارین با دوز درمانی است. در این مطالعه بیماران به صورت رندوم به سه گروه تقسیم شده که یک گروه پروفیلاکسی دریافت نکرده‌اند و گروه دوم وارفارین با دوز ۱/۲۵ میلی‌گرم و گروه سوم وارفارین با دوز درمانی با هدف INR بین ۲ تا ۳ دریافت کردند. وقوع ترومبوآمبولی در گروه اول ۲۳/۵ درصد و در گروه دوم و سوم ۵/۵ درصد بوده است (p=0.011) (۶).

در بررسی ۲۵۶ بیمار مولتیپل میلوما بدون تعیین ریسک اثر وارفارین با دوز پایین کم‌تر از هپارین با وزن کم با دوز پیش‌گیرانه ارزیابی شده است. در این مطالعه بیماران به سه گروه تقسیم شده که گروه اول تحت شیمی درمانی بدون رژیم تالیدومااید و گروه دوم تحت درمان رژیم حاوی تالیدومااید بدون پروفیلاکسی و گروه سوم رژیم تالیدومااید با پروفیلاکسی وارفارین با دوز ۱/۲۵ میلی‌گرم قرار گرفتند. در همین مطالعه ۱۳۰ بیمار به طور رندوم به دو گروه تقسیم شدند که گروه اول تحت درمان رژیم بدون تالیدومااید و گروه دوم تحت درمان رژیم حاوی تالیدومااید با پروفیلاکسی هپارین LMWH قرار گرفته‌اند در نهایت با مقایسه دو گروه دریافت کننده پروفیلاکسی وقوع ترومبوآمبولی در گروه LMWH کم‌تر بوده است (p=0.156) (۷).

در بررسی ۳۴۲ بیمار مولتیپل میلوما تحت درمان رژیم لنیدومااید (آنالوگ مشابه تالیدومااید) و دگزامتازون، بیمارانی که اندیکاسیون یا کنترل اندیکاسیون دریافت داروی ضد ترومبوز ندارند به صورت رندوم به ۲ گروه تقسیم شده و یک گروه تحت پروفیلاکسی با آسپرین ۱۰۰ میلی‌گرم و گروه دوم انوکسپارین با دوز ۴۰ میلی‌گرم قرار گرفتند. میزان وقوع ترومبوز در گروه اول ۲/۲۷ درصد و در گروه دوم ۱/۲۰ درصد بود (p=0.452) (۷).

در سال ۲۰۱۳ مطالعه‌ای با عنوان «یک مطالعه گذشته‌نگر ترومبوآمبولی وریدی در ۱۰۳۵ بیمار ژاپنی مبتلا به

مالتیپل میلوما که تحت درمان با تالیدومااید بوده‌اند» توسط Kato و همکارانش انجام شد. در این مطالعه محققین به این جمع‌بندی رسیدند که میزان ترومبوآمبولی وریدی در بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما که با تالیدومااید درمان شده‌اند پایین است. عوامل خطر و اثرات ترومبو پروفیلاکسی با آسپرین یا وارفارین معنی‌دار نبود، هر چند مطالعات کنترل شده بالینی با حجم نمونه بزرگ‌تر برای یک نتیجه‌گیری ارزشمند ضروری است (۸).

در مطالعه حاضر ۱۵ درصد از بیمارانی که وارفارین دریافت کرده بودند دچار ترومبوآمبولی شدند که در واقع حدود دو برابر این عارضه در مطالعه Palumbo می‌باشد (۴). در مطالعات دیگری که بیماران تالیدومااید و وارفارین دریافت کرده بودند نیز میزان این عارضه بین ۱۳-۲۵ درصد تخمین زده شده است (۱۱-۱۳) که همسو با مطالعه ما می‌باشد.

میزان بروز ترومبوآمبولی در حالی هم‌سو با مطالعات دیگر در این زمینه می‌باشد که در آن مطالعات، بیماران با عوامل خطر ترومبوآمبولی از مطالعه حذف می‌شدند. این در حالی است که هیچ کدام از این بیماران از مطالعه فعلی حذف نگردیدند.

نتایج مطالعه Ikhlaque و همکارانش نیز نشان داد که آنتی‌کوآگولاسیون پروفیلاکتیک با وارفارین باعث کاهش خطر ترومبوز در مدت درمان با تالیدومااید در بیماران دچار مالتیپل میلوما شد (۶). وارفارین با دوز کم ممکن است به اندازه دوزهای بالاتر این دارو موثر باشد و ممکن است منجر به عوارض خون‌ریزی دهنده کم‌تری در این بیماران شود.

میزان بروز حوادث ترومبوآمبولیک در بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما که درمان ترومبوپروفیلاکسی دریافت نکرده و تحت درمان با تالیدومااید و دگزامتازون می‌باشند حدود ۱۴-۲۶ درصد است (۱۴، ۱۵). در مطالعه حاضر ۶ درصد از بیمارانی که آسپرین دریافت کرده بودند دچار ترومبوآمبولی شدند. در مطالعه Palumbo نیز دقیقاً ۶ درصد از بیمارانی که آسپرین مصرف می‌کردند دچار این عارضه شدند (۴). در مطالعه Baz

انجام پذیرفته و مقایسه‌ای نیز بین آسپرین، وارفارین و انوکسپارین انجام شود.

### منابع

1. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition: Mcgraw-hill; 2011.
2. Johnson JA, Cavallari LH. Warfarin pharmacogenetics. Trends in cardiovascular medicine. 2015;25(1):33-41. Epub 2014/10/06.
3. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64(3):319-27. Epub 2014/07/19.
4. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(8):986-93. Epub 2011/02/02.
5. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Eddlemon P, Jacobson J, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. British journal of haematology. 2004;126(5):715-21. Epub 2004/08/26.
6. Ikhtlaque N, Seshadri V, Kathula S, Baumann MA. Efficacy of prophylactic warfarin for prevention of thalidomide-related deep venous thrombosis. American journal of hematology. 2006;81(6):420-2. Epub 2006/05/09.
7. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et

میزان بروز ترومبوآمبولی در گروه آسپرین بین ۱۸-۱۱ درصد بود (۱۶).

در یک مطالعه متاآنالیز که اخیراً انجام شده است، زمانی که از تالیدوماید به عنوان درمان نگهدارنده پس از پیوند اتولوگ استفاده شده است، بروز حوادث ترومبوآمبولیک بین ۴-۶ درصد بوده است و این خطر در بیمارانی که تالیدوماید دریافت کرده بودند ۱/۹۵ برابر بیشتر از بیمارانی بود که تالیدوماید دریافت نکرده بودند (۱۷). استفاده از آسپرین برای مدت زمانی بیشتر ممکن است موجب کاهش خطر ترومبوآمبولی شود.

در مطالعه Larocca و همکارانش نیز نتایج مبین این موضوع بود که آسپرین در بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما که تحت درمان با لنالیدوماید بوده اند و ریسک ترومبوآمبولی کمی هم داشته‌اند، دارویی مفید و ارزان قیمت برای جایگزینی انوکسپارین می‌باشد (۷).

### نتیجه‌گیری

جلوگیری از عوارض ترومبوآمبولیک نقشی اساسی در درمان بیماران مبتلا به سرطان دارد زیرا بروز ترومبوآمبولی ممکن است موجب قطع شیمی درمانی، افزایش مخارج درمان و نیاز به درمان ضد انعقاد با ریسک عوارض بیش‌تر خواهد شد. تاکنون تنها مطالعاتی که در این زمینه انجام گرفته‌اند بر روی آسپرین، وارفارین و انوکسپارین انجام شده‌اند (۱۱، ۱۲، ۱۴، ۱۶ و ۱۸). هر سه رژیم دارویی در مطالعات گذشته به صورت یکسانی در کاهش ریسک ترومبوآمبولی عمل نموده‌اند. نتایج مطالعه حاضر نیز نشان داد که هر دو دارو در جلوگیری از بروز ترومبوآمبولی موثر بوده و می‌توانند به عنوان درمان پروفیلاکتیک مورد استفاده قرار بگیرند. با توجه به عدم وجود اختلاف معنی‌دار بین آسپرین و وارفارین، و با توجه به عوارض و قیمت پایین آسپرین میتوان از این دارو به عنوان جایگزینی برای وارفارین استفاده نمود. محققین این مطالعه توصیه می‌کنند که در آینده مطالعاتی با حجم نمونه بیش‌تر

- al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119(4):933-9; quiz 1093. Epub 2011/08/13.
- 8.Kato A, Takano H, Ichikawa A, Koshino M, Igarashi A, Hattori K, et al. A retrospective cohort study of venous thromboembolism(VTE) in 1035 Japanese myeloma patients treated with thalidomide; lower incidence without statistically significant association between specific risk factors and development of VTE and effects of thromboprophylaxis with aspirin and warfarin. *Thrombosis research*. 2013;131(2):140-4. Epub 2012/12/13.
- 9.Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Weber D. Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(23):4444-54. Epub 2003/12/04.
- 10.Kumar S, Witzig TE, Rajkumar SV. Thalidomid: current role in the treatment of non-plasma cell malignancies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(12):2477-88. Epub 2004/06/16.
- 11.Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2005;106(1):35-9. Epub 2005/03/12.
- 12.Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(1):16-9. Epub 2002/12/31.
- 13.Miller KC, Padmanabhan S, Dimicelli L, Depaolo D, Landrigan B, Yu J, et al. Prospective evaluation of low-dose warfarin for prevention of thalidomide associated venous thromboembolism. *Leukemia & lymphoma*. 2006;47(11):2339-43. Epub 2006/11/17.
- 14.Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008;22(2):414-23. Epub 2007/12/21.
- 15.Cavo M, Zamagni E, Cellini C, Tosi P, Cangini D, Cini M, et al. Deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood*. 2002;100(6):2272-3. Epub 2002/09/17.
- 16.Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, Srkalovic G, McGowan B, Yiannaki E, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2005;80(12):1568-74. Epub 2005/12/14.
- 17.Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, Walker IR, Herst JA, Meyer RM, et al. A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. *Cancer treatment reviews*. 2008;34(5):442-52. Epub 2008/04/03.
- 18.Ludwig H, Hajek R, Tothova E, Drach J, Adam Z, Labar B, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009;113(15):3435-42. Epub 2008/10/29.