

Патофизиология и лечение болевого синдрома при множественной миеломе

С.В. Семочкин^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>, semochkin_sv@rsmu.ru

¹ Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Пациенты с множественной миеломой (ММ) нередко страдают от хронической боли разной степени интенсивности, возникающей на всех этапах развития болезни. Наиболее частыми проблемами в дебюте ММ являются скелетные осложнения, связанные с формированием очагов остеолитического поражения. Патологические переломы и компрессия спинного мозга на протяжении первой линии терапии ММ встречаются у 17 и 6% пациентов соответственно. С помощью ПЭТ/КТ и МРТ остеолитические очаги визуализируются более чем у 90% первичных пациентов. Боль в костях объясняется повышением давления в костном мозге, высвобождением опухолевыми плазматическими клетками химических медиаторов и возникновением микротрещин в костях опосредованно к нарушению локального метаболизма. Терапия болевого синдрома, связанного с поражением костей, включает противомиеломную химио- и радиотерапию, остеомодифицирующую терапию бисфосфонатами или деносумабом, вертебропластику и непосредственное фармакологическое подавление боли. Применение для лечения ММ ингибиторов протеасом и моноклональных антител ассоциируется с риском реактивации вируса простого герпеса (HSV) и вируса варицелла-зостер (VZV). Результатом заживления герпетических высыпаний у части больных будет развитие постгерпетической невралгии, проявляющейся мучительной болью на протяжении месяцев или лет. Применение ингибитора протеасом бортезомиба часто ассоциируется с развитием длительно персистирующей периферической нейропатии, часто осложненной болевым синдромом. По своим нейробиологическим и клиническим особенностям боль классифицируют на ноцицептивную, нейропатическую и функциональную. Костная боль носит ноцицептивный характер, а для постгерпетической и индуцированной химиотерапией нейропатии более значим нейропатический компонент. Для ноцицептивной боли средней и тяжелой степени препаратами выбора являются опиоиды, а для нейропатической боли чаще всего применяют адъюванты – противосудорожные средства и антидепрессанты. В представленном обзоре обобщаются сведения по патофизиологии разных вариантов болевого синдрома у пациентов с ММ, а также по современным подходам к профилактике и лечению осложнений. Обсуждаются вопросы фармакологии опиоидных анальгетиков. В завершении обзора представлены данные клинического исследования нового отечественного неопиоидного агониста опиоидных μ 1-рецепторов, рассматриваемого в качестве реальной альтернативы наркотическим анальгетикам.

Ключевые слова: множественная миелома, боль, опиоиды, наркотические анальгетики, постгерпетическая невралгия, бортезомибиндуцированная нейропатия

Для цитирования: Семочкин С.В. Патофизиология и лечение болевого синдрома при множественной миеломе. *Медицинский совет.* 2023;17(11):75–88. <https://doi.org/10.21518/ms2023-238>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Pathophysiology and treatment of pain in multiple myeloma

Sergey V. Semochkin^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>, semochkin_sv@rsmu.ru

¹ Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Most patients with multiple myeloma (MM) suffer from chronic pain of varying degrees of intensity at every stage of the natural disease process. Osteolytic bone lesions are one of the most common complications of MM. The bone disease visualized by PET/CT and MRI affects up to 90% of newly diagnosed MM patients, increasing the risk of the development of skeletal-related events. Pathological fractures and spinal cord compression occur in 17% and 6% of patients, respectively. Bone pain is explained by an increase in pressure in the bone marrow, the release of chemical mediators by myeloma plasma cells, and the occurrence of microcracks in the bones, indirectly to a violation of local metabolism. Management of myeloma bone disease includes anti-myeloma chemotherapy and radiotherapy, antiresorptive therapy with bisphosphonates or denosumab, and direct pharmacological pain correction. Patients with pathological vertebral fractures and without spinal cord compression should be considered for vertebroplasty or kyphoplasty. The use of proteasome inhibitors and monoclonal antibodies for the treatment of MM is associated with a risk of herpes simplex virus (HSV) and varicella-zoster virus (VZV) reactivation. The result of the healing of herpetic eruptions in some

patients will be the development of postherpetic neuralgia, manifested by excruciating pain for months or years. Moreover, the treatment with proteasome inhibitor bortezomib is often associated with the development of long-term persistent peripheral neuropathy, often complicated by pain. According to their neurobiological and clinical features, pain is classified into nociceptive, neuropathic, and functional. Bone pain is nociceptive and for postherpetic and chemotherapy-induced neuropathy, the neuropathic component is more significant. Opioids are the drugs of choice for moderate to severe nociceptive pain, while anticonvulsants and antidepressants are the most commonly used adjuvants for neuropathic pain. This review summarizes information on the pathophysiology of various types of pain syndrome in patients with MM, as well as on modern approaches to the prevention and treatment of complications. The issues of the pharmacology of opioid analgesics are discussed. The review concludes with data from a clinical trial of a new domestic non-opioid μ 1-opioid receptor agonist Tafalgin, considered a real alternative to narcotic analgesics.

Keywords: multiple myeloma, pain, opioids, narcotic analgesics, Tafalgin, postherpetic neuralgia, bortezomib-induced neuropathy

For citation: Semochkin S.V. Pathophysiology and treatment of pain in multiple myeloma. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(11):75–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-238>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – злокачественная гематологическая опухоль, характеризующаяся инфильтрацией костного мозга клональными плазматическими клетками, секрецией моноклонального парапротеина (М-протеин), деструкцией и болями в костях в дебюте заболевания более чем у 70% пациентов [1]. С помощью современных технологий визуализации ПЭТ/КТ и МРТ можно выявить остеолитические очаги более чем у 90% первичных пациентов [2]. По данным эпидемиологических исследований в условиях применения современной терапии 26% пациентов с впервые диагностированной ММ сталкиваются со скелетными осложнениями, включая патологические переломы (17%), компрессию спинного мозга (4%), необходимость проведения лучевой терапии на кости (14%) и ортопедических вмешательств (6%) [3]. Возникновение патологических переломов сопряжено с усилением болевого синдрома, снижением мобильности, тромбозами и ухудшением качества жизни. Еще одной проблемой для пациентов с ММ является высокий риск инфекционных осложнений. Согласно данным шведского популяционного регистра ($n = 9253$; 1988–2004), у пациентов с ММ по сравнению со здоровым контролем в несколько раз выше частота бактериальных (относительный риск = 7,1; 95%-ный доверительный интервал = 6,8–7,4) и вирусных инфекций (10,0; 8,9–11,4), включая инфекцию herpes zoster (14,8; 12,1–18,2) [4]. Реактивация

вируса варицелла-зостер (VZV) наблюдалась у 13% пациентов, получающих бортезомиб без соответствующей профилактики [5]. Применение даратумумаба также сопряжено с риском реактивации VZV (3,86; 0,66–22,5) [6]. Герпетическая и постгерпетическая невралгия являются одной из наиболее распространенных форм хронической локализованной нейропатической боли у пациентов с ММ. Применение бортезомиба, помимо всего прочего, ассоциируется с развитием длительно персистирующей периферической нейропатии, часто с выраженным болевым синдромом [7].

Исходя из сказанного, цель данного литературного обзора заключалась в описании наиболее частых причин болевого синдрома у больных ММ и обсуждении подходов к их профилактике и лечению.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛИ

Боль – неприятное многомерное сенсорное когнитивное и эмоциональное переживание, связанное с повреждением ткани или органа. Боль всегда субъективна, каждый человек испытывает ее по-своему. Ощущение боли может присутствовать не только за счет сохраняющегося повреждения, но и за счет ожидаемых неприятных последствий такового, которые часто пациентом преувеличиваются. По времени боль разделяют на острую и хроническую. По своим нейробиологическим и клиническим особенностям боль классифицируют на ноцицептивную, нейропатическую и функциональную (табл. 1).

- **Таблица 1.** Патофизиологическая характеристика боли
- **Table 1.** Pathophysiological characteristics of pain

Тип боли	Описание
Ноцицептивная	Ноцицепторы представляют собой свободные нервные окончания периферических Аδ- и С-волокон, расположенных в коже, мягких тканях, надкостнице, костях и внутренних органах. Ноцицептивная боль возникает в ответ на интенсивные механические, химические или термические раздражители и переносится от периферии к спинному мозгу. Принято выделять: ● соматическую боль, как правило, острой природы, которую пациент может достаточно точно определить и охарактеризовать; ● висцеральную боль, обычно плохо локализованную и описываемую как ощущение жжения или давления; ● прорывную боль, как инцидентное усиление боли, возникающей спонтанно или после физических движений
Нейропатическая	Нейропатическая боль является следствием первичного поражения или дисфункции периферической нервной системы или структур соматосенсорного анализатора ЦНС. Этот вариант боли чаще всего проявляется в виде аллодинии, гипералгезии, вегетативной дисфункции и утратой отдельных видов чувствительности, например ощущения прикосновения, вибрации или ощущения тепла
Функциональная	Функциональная боль не связана с каким-либо очевидным повреждением тканей или очевидного неврологического дефекта и относится к болевому синдрому, поддерживаемому на уровне ЦНС

Помимо хронической боли, связанной непосредственно с ММ, пациенты могут страдать от острой ятрогенной боли, связанной с инвазивными диагностическими процедурами или малоинвазивными ортопедическими вмешательствами. В процессе лечения боль может быть связана с химиотерапией или ее осложнениями. И наконец, для пациентов на поздних, неизлечимых стадиях ММ хроническая боль может представлять собой один из самых мучительных проявлений болезни, выпавших в конце жизни.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Поражение костей при ММ является результатом дезорганизующего вмешательства опухоли в физиологические процессы ремоделирования кости. Проллиферирующие клональные плазматические клетки взаимодействуют с остеокластами, повышая их активность, и остеобlastами, ингибируя через них процесс репарации. Избыточная деструкция кости с одновременным торможением образования костного матрикса приводит к возникновению литических очагов, боли и риску патологических переломов [8].

Процесс физиологического ремоделирования кости зависит от сбалансированной работы трех типов клеток (osteoklastов, osteoblastов и osteocytes) [9]:

- Остеокласты – гигантские многоядерные клетки (макрофаги кости), которые удаляют костную ткань посредством разрушения коллагена и лизиса минеральной составляющей. Остеокласты дифференцируются из гемопоэтической стволовой клетки.

- Остеобlastы – костеобразующие клетки, отвечающие за синтез межклеточного вещества (коллаген, остеокаль-

цин) и минерализацию. Остеобlastы являются производными мезенхимальной стволовой клетки.

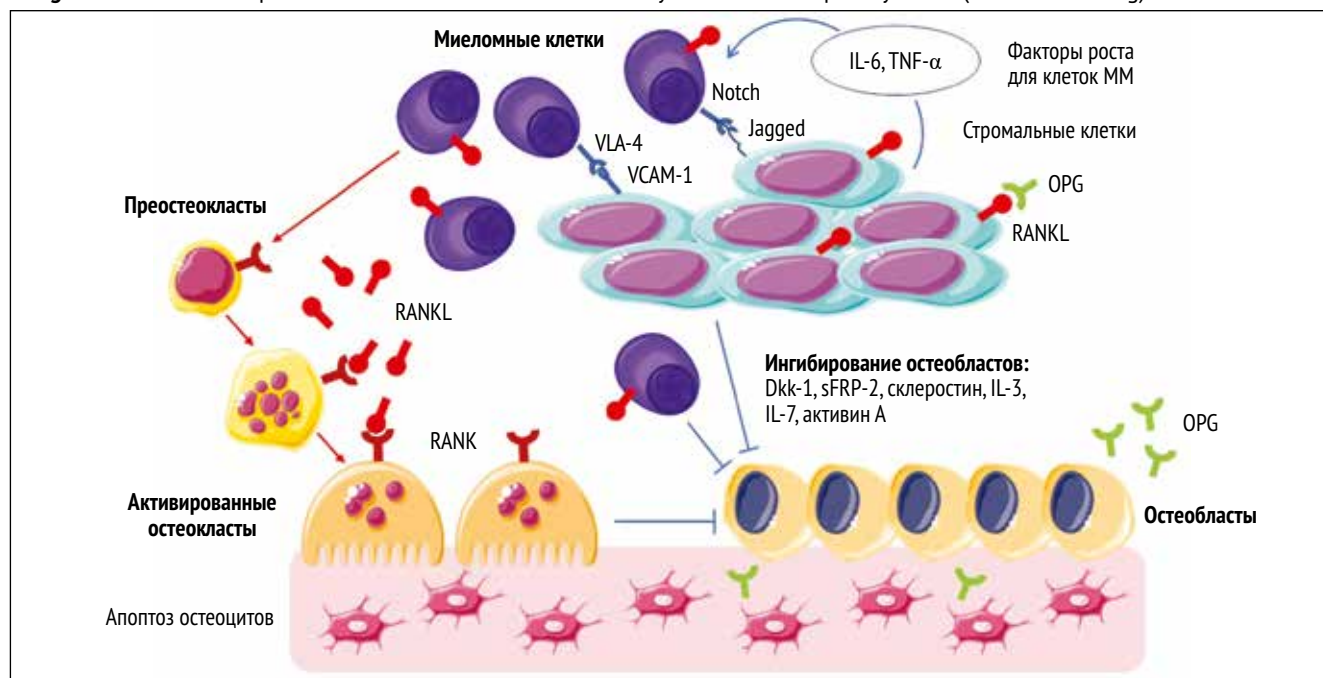
- Остеоциты выполняют функцию регулирующих клеток, отвечающих за активность остеокластов и остеобlastов посредством продукции важных для ремоделирования кости цитокинов (Dkk1, RANKL, склеростин, остеопротегерин и др.). Остеоциты представляют собой конечную стадию дифференцировки остеобlastов.

Резорбция кости контролируется с помощью системы, состоящей из конкурирующих между собой лиганда рецептора активации NF- κ B (RANKL) и белка остеопротегерина (OPG). Сам по себе RANK (receptor activator of the nuclear factor- κ B) представляет собой трансмембранный рецептор, относящийся к суперсемейству фактора некроза опухоли (TNF). Экспрессия RANK является характерным маркером преosteoklastов и остеокластов. Активации системы RANKL/RANK стимулирует дифференцировку преosteoklastов в остеокласты и активирует остеокласты. OPG также относится к белкам TNF и, наоборот, ингибирует активность остеокластов, инактивируя циркулирующий RANKL [10, 11].

В условиях инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками ситуация меняется за счет поляризации функционального состояния нескольких сигнальных путей. Клетки ММ и стромального микроокружения секретируют RANKL с целью активации остеокластогенеза и высвобождения пространства, необходимого для роста опухоли (рис. 1). Кроме того, клетки ММ продуцируют воспалительный белок макрофагов 1-альфа (MIP1 α), который повышает активность RANKL и, таким образом, еще сильнее стимулирует остеокласты на резорбцию кости. MIP1 α также способен потенцировать действие IL-6, который продуцирует остеокласты. В свою очередь,

● **Рисунок 1.** Схематическое изображение процесса образования остеолитических очагов при множественной миеломе (рисунок автора)

● **Figure 1.** Schematic representation of the formation of osteolytic foci in multiple myeloma (author's drawing)



IL-6 рассматривается в качестве ключевого фактора роста и ингибитора апоптоза миеломных клеток [12]. Помимо этого, клетки ММ способны секретировать белки Dickkopf 1 (Dkk1) и sFRP2, представляющие собой ингибиторы сигнального пути Wnt [13]. Все эти события в комплексе приводят к снижению плотности костей, инфильтрированным клетками ММ. В модельных экспериментах на мышах было показано, что активация сигнального пути Wnt приводит к уменьшению очагов остеолитических изменений. Моноклональные антитела, направленные против Dkk1, уменьшали опухолевую нагрузку и увеличивали плотность кости [14, 15]. В биоптатах, полученных из очагов остеолитических изменений у пациентов с ММ и метастатическими солидными опухолями, была обнаружена гиперэкспрессия Dkk1. Степень экспрессии этого белка коррелировала со снижением концентрации OPG, активацией остеокластов и степенью остеодеструкции [16].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КОСТНОЙ БОЛИ

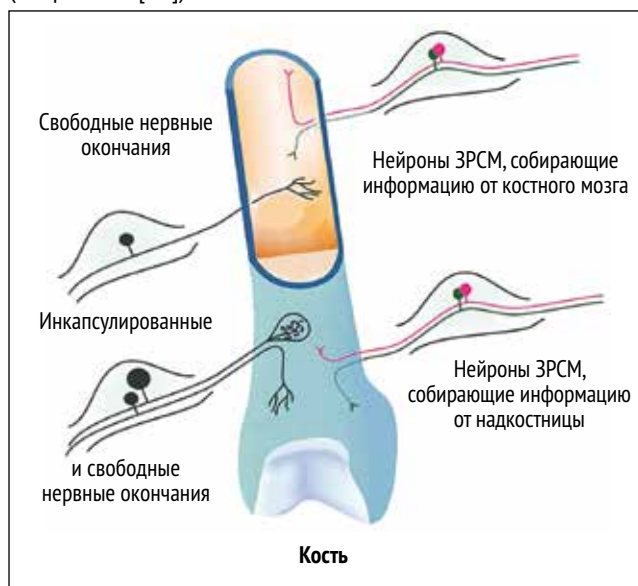
Боль в костях значительно ухудшает качество жизни пациентов с ММ и снижает функциональные возможности, необходимые для повседневной активности. Оссалгический синдром при ММ объясняется (1) повышением давления в костном мозге, (2) высвобождением опухолевыми клетками химических медиаторов и (3) возникновением микротрещин в костях, вызванных нарушением локального метаболизма. Если какой-либо из этих путей активируется, пациент будет ощущать боль. В костной ткани описано два типа сенсорных нервных волокон (рис. 2). Это тонкие волокна типа А-дельта с миелиновой оболочкой, характеризующиеся большой скоростью проведения сигнала, и медленные безмиелиновые волокна типа С с высоким порогом активации [17, 18].

Афферентные нейроны задних рогов спинного мозга (ЗРСМ), иннервирующие костный мозг и надкостницу, в основном представляют собой миелинизированные и немиелинизированные нейроны малого диаметра со свободными нервными окончаниями. Надкостницу иннервируют более крупные нейроны с инкапсулированными окончаниями.

Надкостница чувствительна к механической деформации, а костный мозг реагирует на повышение внутрикостного давления и изменение pH. Кости представляют собой глубокие структуры, для которых нет необходимости воспринимать, например, тактильные ощущения подобно коже. По сути, сенсорные волокна кости являются молчаливыми ноцицепторами, которые активируются только в случае травмы или другого повреждения [19]. Стимуляция периферических сенсорных нейронов опосредует передачу болевого сигнала в ганглии задних корешков спинного мозга, а затем в таламус и соматосенсорные отделы коры головного мозга. С другой стороны, нисходящая тормозная система оказывает модулирующее воздействие на афферентные пути как на уровне головного, так и спинного мозга, в известной степени ослабляя чрезмерное восприятие боли. По всей видимости, центральный компонент восприятия костной боли намного более

● **Рисунок 2.** Морфология сенсорных нейронов, иннервирующих кость (адапт. из [10])

● **Figure 2.** Morphology of sensory neurons innervating bone (adapt. from [10])



значим, чем боль, связанная с поражением кожи или мягких тканей. Приведенные соображения подчеркивают важную роль в лечении хронического болевого синдрома у больных ММ анальгетиков центрального действия, габапентиноидов и антидепрессантов.

ПОВЫШЕНИЕ ВНУТРИКОСТНОГО ДАВЛЕНИЯ

Одним из предполагаемых путей возникновения боли является инфильтрация костного мозга клетками ММ, вызывающая повышенное внутрикостное давление за счет увеличения клеточной массы. Данный эффект условно доказан лишь в модельных экспериментах на животных. Например, в одном из исследований введение под давлением 0,9%-ного раствора NaCl в бедренную кость грызунам приводило к возбуждению большеберцового нерва [18].

ПОСЛЕДСТВИЯ ПОВЫШЕНИЯ АКТИВНОСТИ ОСТЕОКЛАСТОВ

Остеокласты – крупные многоядерные клетки, являющиеся производными гемопоэтической стволовой клетки. Функционально остеокласты относятся к тканевым макрофагам. Остеокласты накапливаются в локусах резорбции костной ткани. Поверхность остеокластов, обращенная к области резорбции, образует гофрированную каемку, отвечающую за секрецию гидролитических ферментов. В процессе разрушения кости остеокласты с помощью АТФазы вакуолярного типа ($\alpha 3V$ -ATPase) катализируют перекачивание через плазматические мембраны большого количества протонов [17]. Высвобождение протонов приводит к смещению pH межклеточной среды в кислую сторону, приводя к активации pH-чувствительных ноцицепторов. Установлено,

что рецепторы TRPV1 активируется при снижении pH менее 6,0 [19]. В то же время в процессе физиологического ремоделирования костной ткани активации pH-зависимых нейронов не происходит, в связи с чем существует предположение, что порог активации в кости, инфильтрированной клональными плазматическими клетками, существенно снижен. Состояние рецепторов TRPV1 модулируется паратиреоидным гормон-родственным белком (PTHrP), который, действуя на ганглии задних корешков спинного мозга, может вызывать состояние аллодинии – появление боли или дискомфорта вследствие воздействия раздражителей, которые обычно их не вызывают.

РОЛЬ ГИПОКСИИ

Пролиферация долгоживущих клеток ММ в условиях ограниченного пространства костномозговых ниш сопровождается ухудшением оксигенации и опосредует переключение опухоли на выработку энергии посредством анаэробного гликолиза. Процесс сопровождается накоплением в межклеточной среде ионов водорода, что способствует дальнейшему снижению pH в костном мозге. Кроме того, в условиях гипоксии происходит увеличение экспрессии фактора, индуцированного гипоксией 1-альфа (HIF1α), который, в свою очередь, индуцирует транскрипцию более 60 генов, включая *VEGF* и *EPO*, участвующих в биологических процессах ангиогенеза и эритропоэза. Таким образом, HIF1α повышает выживаемость опухолевых клеток. Кроме того, HIF1α необходим для активации остеокластов и резорбции кости [20]. Формирование данной патологической замкнутой системы способствует последовательному снижению pH среды и активации болевых рецепторов TRPV1, как обсуждалось выше [11].

ЛЕЧЕНИЕ ОССАЛГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Терапия болевого синдрома, связанного с поражением костей при ММ, включает в себя:

- основную противомиеломную терапию;
- остеомодифицирующую терапию (бисфосфонаты и деносумаб), направленную на ингибирование остеокластов и подавление секреции провоспалительных цитокинов;
- локальную радиотерапию с целью редукции опухолевой массы и опосредованного уменьшения компрессии сенсорных рецепторов;
- ортопедические интервенции, включая вертебро- и кифопластику;
- непосредственное фармакологическое подавление боли.

Согласно обновленным рекомендациям по профилактике костных осложнений у пациентов с ММ (IMWG, 2021), назначение остеомодифицирующей терапии показано всем пациентам как с впервые диагностированной, так и рецидивирующей/рефрактерной ММ, начинающим системную противоопухолевую терапию [21]. Наилучшим выбором является назначение золедроновой кислоты

или деносумаба, а памидронат остается опцией резерва при отсутствии двух первых препаратов.

Бисфосфонаты – это модифицированные производные эндогенного пироглутамата, вызывающие функциональную перегрузку ферментной системы остеокластов. Результатом этого процесса становится ингибирование резорбции кости, опосредованное прямой индукцией апоптоза остеокластов. Золедроновая кислота и памидронат относятся к классу азотсодержащих бисфосфонатов. Главной молекулярной мишенью азотсодержащих бисфосфонатов в остеокласте является фермент фанезилпироглутаматсинтетаза. Безазотистые бисфосфонаты, такие как клодронат, не показали при ММ должной активности. В рандомизированном исследовании 3-й фазы MRC Myeloma IX золедроновая кислота показала преимущество в снижении риска скелетных осложнений по сравнению с клодронатом как у пациентов с исходным наличием остеолитических очагов (34% против 43%; $p = 0,0038$), так и без таковых (9% против 17%; $p = 0,0068$) [22]. Ограничением этого исследования было то, что в качестве метода визуализации использовалась скелетная рентгенография, которая, как известно, пропускает более 30% литических очагов, которые можно увидеть с помощью ПЭТ/КТ, МРТ или низкодозовой КТ [2]. Тем не менее золедроновая кислота является единственным препаратом остеомодифицирующей терапии, рекомендуемым к назначению пациентам с ММ без поражения скелета [21].

Золедроновую кислоту пациентам с нормальной функцией почек вводят в дозе 4 мг с помощью внутривенной инфузии в течение не менее 15 мин 1 раз в 3–4 нед. Препарат является нефротоксичным, и у отдельных пациентов был описан острый канальцевый некроз [23]. Пациентам с расчетным клиренсом креатинина < 60 мл/мин дозу золедроновой кислоты редуцируют, а в случае снижения до < 30 мл/мин не используют вовсе.

Максимальная доза памидроната составляет 90 мг. Длительность инфузии должна быть не менее 2 ч. Этот препарат тоже нефротоксичен и может вызвать поражение клубочков [23]. У пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин памидоновую кислоту не назначают вовсе или увеличивают длительность внутривенной инфузии до 4–6 ч. Дозу памидроната снижают в соответствии с тяжестью гипокальциемии. Интересно, что в одном из рандомизированных исследований доза памидроната 30 мг и 90 мг не показала различий по эффективности [24]. Пациентам, получающим бисфосфонаты, дополнительно следует назначать внутрь кальций в дозе 500 мг и витамин D в дозе 400 МЕ в сутки. Риск остеонекроза челюстей при использовании бисфосфонатов составляет около 4–5% и, наряду с нефротоксичностью, является основной проблемой данного класса препаратов.

Остеомодифицирующую терапию, как правило, проводят в течение 2 лет [25]. Если пациент на противомиеломной терапии достигает очень хорошей частичной ремиссии или более глубокого ответа и получает золедроновую кислоту не менее 12 мес., препарат можно отменить или перейти на режим введения 1 раз в 3 мес.

Существуют клинические работы, в которых способ введения золедроновой кислоты 1 раз в 3 мес. не показал различий в частоте возникновения скелетных осложнений по сравнению с ежемесячным введением, но позволил снизить риск остеонекроза челюсти [26].

Обладают ли бисфосфонаты непосредственным анальгетическим эффектом у пациентов с ММ, неизвестно. В британском исследовании Myeloma IX сообщалось о снижении боли и улучшении качества жизни при одновременном применении бисфосфонатов (клодронат или золедроновая кислота) и химиотерапии, однако уточнить роль отдельных препаратов при таком дизайне исследования невозможно [27].

Деносумаб – полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), направленное против RANKL. Блокирование взаимодействия RANKL и RANK приводит к ингибированию остеокластов и подавлению костной резорбции. В двойном слепом рандомизированном исследовании 3-й фазы была подтверждена сходная эффективность деносумаба и золедроновой кислоты у пациентов с впервые диагностированной ММ по частоте (44 и 45%) и времени до наступления первого скелетного осложнения (ОР 0,98; 95% ДИ 0,85–1,14) [28]. Выживаемость без прогрессирования оказалась лучше в группе деносумаба (медиана 46,1 против 35,4 мес.; ОР 0,82; $p = 0,036$), а общая выживаемость и побочные эффекты были схожими. Деносумаб вводят подкожно в дозе 120 мг 1 раз в 4 нед. Поскольку деносумаб является моноклональным антителом, не существует проблем при его применении у пациентов с тяжелым нарушением функции почек [29].

Лучевая терапия обладает мощным анальгетическим эффектом при костных болях у большинства больных с ММ [30]. Уменьшение болей в костях и снижение потребности в анальгетиках у половины больных наступает в первые две недели. Полученный эффект, как правило, стойкий. В одном из ретроспективных исследований по применению дистанционной лучевой терапии у пациентов с ММ, осложненной компрессией спинного мозга, ответ и анальгетический эффект были получены в 97% случаев. Через 3 года наблюдения локальный контроль сохранялся у 82% больных [31]. Большинство лучевых специалистов придерживается мнения, что для достижения анальгетического эффекта достаточно подвести одну фракцию с разовой очаговой дозой 8 Гр. Еще в одном рандомизированном исследовании ($n = 101$), проведенном в Германии, было выполнено сравнение дозы 8 Гр однократно и 30 Гр за 10 фракций [32]. Полный анальгетический эффект был получен у 69% и частичный – у 31% пациентов без каких-либо различий между группами. Для лучшего контроля боли с началом радиотерапии назначают дексаметазон в дозе 8 мг внутрь в течение 5 дней [33]. Паллиативная лучевая терапия применима к небольшим полям облучения, не вовлекающим большие объемы костного мозга.

Малоинвазивные хирургические вмешательства, такие как вертебропластика и кифопластика, применяются для купирования болевого синдрома, обусловленного значительной деформацией позвоночника, стабилизации

патологических переломов позвонков и устранения компрессионных осложнений [34]. Технология чрескожной вертебропластики предусматривает введение в тело поврежденного позвонка под КТ-контролем костного цемента (полиметилметакрилата). Кифопластика подразумевает то, что в полость разрушенного позвонка введен специальный ортопедический баллон, исключающий утечку цемента в случае риска разрушения кортикального слоя в момент заполнения. Обе процедуры обеспечивают сходный долгосрочный контроль болевого синдрома, связанного с компрессионными переломами позвонков. Баллонная кифопластика превосходит вертебропластику в плане коррекции кифотической деформации и восстановления высоты позвонка. Лучшие функциональные результаты получаются у пациентов, перенесших малоинвазивные вмешательства в раннем периоде в пределах первых < 6–8 нед., чем в отсроченном [35].

Фармакологический контроль боли имеет решающее значение для поддержания качества жизни пациентов с ММ. Адекватная аналгезия показана всем пациентам, включая ожидающих проведения радиотерапии или хирургического вмешательства. Для купирования хронической боли требуется точная оценка ее локализации, продолжительности, тяжести и переносимости. При выборе метода контроля боли учитывают возраст, особенности восприятия боли пациентов, спектр сопутствующих заболеваний и принимаемых по этому поводу лекарств. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ММ должно быть ограниченным в связи с их потенциальной нефротоксичностью, особенно у пациентов с компрометированной функцией почек. Наиболее безопасным является назначение парацетамола, который хорошо переносится и достаточно эффективен при легкой острой и хронической боли [36]. Максимальная разовая доза парацетамола составляет 1 г, а суточная доза не должна превышать 4 г. При длительном применении препарата следует контролировать состояние функции печени, а также уровень калия и глюкозы крови. При назначении опиоидов следует ориентироваться на препараты для приема внутрь, за исключением случаев, когда пероральный прием невозможен. Для достижения оптимального анальгетического эффекта проводят индивидуальное титрование дозы. Возможно применение опиоидов как короткого, так и длительного действия. Для пациентов, принимающих стабильные дозы опиоидных анальгетиков, удобным будет назначение наркотических анальгетиков для трансдермального введения. Наиболее часто назначаемые опиоидные анальгетики с указанием режимов их применения представлены в *табл. 2*.

ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Применение для лечения ММ ингибиторов протеасом (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб) и всех доступных моноклональных антител (даратумумаб, изатуксимаб и элутузумаб) непреложно ассоциируется с риском реактивации вируса простого герпеса (HSV) и вируса

варицелла-зостер (VZV) [37, 38]. С целью профилактики герпетических инфекций пациентам с ММ в большинстве случаев назначают ацикловир по 400 мг 2 или 4 раза в сутки [39]. В качестве альтернативы может назначаться фамцикловир внутрь в дозе 250 мг 2 раза в день или валацикловир внутрь 250 или 500 мг 2 раза в день. Помимо приведенных выше показаний, профилактика инфекций HSV и VZV требуется в течение 6–12 мес. после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Ветряную оспу и опоясывающий герпес вызывает VZV. При этом ветряная оспа – это острая первичная фаза вирусной инфекции, а опоясывающий герпес – результат реактивации вируса. VZV может сохраняться в ганглиях задних корешков спинного мозга в течение десятилетий после первоначального контакта с вирусом в форме ветряной оспы. Опоясывающий герпес проявляется крайне болезненной, но самостоятельно разрешающейся кожной сыпью. Классическими кожными проявлениями являются болезненные сгруппированные герпетические везикулы, расположенные на эритематозном фоне (рис. 3).

У части больных на протяжении нескольких месяцев и даже многих лет после заживления герпетических высыпаний в пораженном участке кожи может сохраняться локализованная боль различной степени интенсивности, получившая название постгерпетической невралгии. Эта боль может быть острой, преходящей или постоянной, часто изматывающей. Лечение острого опоясывающего герпеса включает противовирусные препараты, такие как ацикловир, фамцикловир и валацикловир, прием которых необходимо начать в пределах первых 48–72 ч после появления боли и кожной сыпи [40]. Лечение постгерпетической боли является крайне сложным и не всегда успешным. Единственным надежным подходом, позволяющим избежать отдаленных проблем, является своевременное начало лечения острого опоясывающего герпеса противовирусными препаратами.

Для лечения уже сформировавшейся постгерпетической невралгии применяют:

- местные анестетики (лидокаин, капсаicin)
- антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин, дулоксетин, венлафаксин)
- противосудорожные препараты (габапентин, прегабалин)
- системные наркотические и ненаркотические анальгетики (например, опиоиды).

Пластырь с 5%-ным лидокаином в ряде ситуаций может быть препаратом выбора терапии постгерпетической невралгии. Возможна как монотерапия, так и применение в комбинации с системным лечением, например с противосудорожными препаратами или антидепрессантами [41]. Капсаicin – селективный агонист ванилоидного рецептора с транзитным рецепторным потенциалом 1-го типа (TRPV1) [42]. Действие капсаицина заключается в активации кожных болевых рецепторов, экспрессирующих TRPV1, что постепенно истощает запасы нейромедиаторов в задействованных нервных окончаниях. Крем необходимо наносить не менее 5 раз

● **Таблица 2.** Опиоидные анальгетики для терапии умеренной и сильной боли

● **Table 2.** Opioid analgesics for the treatment of moderate to severe pain

Препараты	Дозовый режим и особенности применения
Слабые опиоидные анальгетики	
Трамадол	Форма выпуска – капсулы, таблетки, раствор для инъекций, суппозитории. Разовая доза – 50–100 мг, максимальная – 400 мг/сут
Парацетамол плюс трамадол	Таблетки 375 мг/37,5 мг. Максимально до 8 таблеток в сутки
Опиоидные анальгетики с промежуточной активностью	
Бупренорфин (Транстек®)	Трансдермальный пластырь. Подбор дозы через трансдермальную терапевтическую систему с начальной скоростью 35 мкг/ч. Система накладывается на 72 ч
Бупренорфин плюс налоксон (Бупраксон®)	Таблетки сублингвальные 0,22 мг/0,22 мг. Максимально до 8 таблеток в сутки
Сильные опиоидные анальгетики	
Морфин	Таблетки 5 и 10 мг, капли для приема внутрь 20 мг/мл, раствор для приема внутрь 2, 6 и 20 мг/мл, раствор для инъекций 10 мг/мл. Максимальная суточная доза не оговорена
Фентанил	Трансдермальная терапевтическая система (Дюрагезик®) 12,5–100 мкг/ч и раствор для инъекций 50 мг/мл. Максимальная суточная доза не оговорена
Просидол	Таблетки 10 и 20 мг. Максимальная суточная доза 240 мг
Оксикодон плюс налоксон (Таргин®)	Таблетки 5 мг/2,5 мг – 40 мг/20 мг. Максимальная суточная доза 160 мг
Тапентадол	• Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50, 75 и 100 мг. Начальная доза не более 700 мг в сутки, поддерживающая доза – не более 600 мг в сутки. • Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 50 и 100 мг. Общая доза не более 500 мг в сутки

● **Рисунок 3.** Манифестация опоясывающего герпеса на коже волосистой части головы и коже спины (фото из архива к.м.н. Н.В. Булановой)

● **Figure 3.** Manifestation of herpes zoster on the skin of the scalp and back skin (photo from the archive of Cand. Sci. (Med.) N.V. Bulanova)



в день, что сопровождается первоначальным усилением боли, появлением покраснения и жжения за счет высвобождения накопленных нейромедиаторов. Последующее облегчение боли носит временный характер. Применение топических препаратов позволяет избежать системных эффектов, что может быть важным у пациентов с ММ со сниженной функцией почек или метаболическими нарушениями, однако доступные данные ограничены.

Системные препараты, которые могут быть использованы в первой линии терапии постгерпетической боли, представлены в *табл. 3*.

В случае если не достигнуто надлежащего анальгетического эффекта, рассматривают назначение слабых опиоидов, такие как трамадол. Назначение сильных опиоидов ввиду риска формирования физической и психической зависимости.

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

Наиболее часто в клинической практике приходится сталкиваться с периферической нейропатией (ПН), связанной с применением бортезомиба [7]. Роль таких нейротоксичных препаратов, как талидомид, винкристин или цисплатин, в аспекте современной терапии ММ особого значения не имеет. ПН, ассоциированная с применением бортезомиба, носит дистальный характер с постепенным распространением нарушений чувствительности в проксимальном направлении [43]. Вероятность возникновения ПН и ее тяжесть зависят от разовой и кумулятивной дозы бортезомиба, частоты и способа его введения. Плато по частоте данного осложнения наблюдается при достижении кумулятивных доз препарата 30–45 мг/м².

Клинические проявления бортезомиб-индуцированной ПН носят преимущественно сенсорный характер

● **Таблица 3.** Терапевтические опции, одобренные для лечения постгерпетической нейропатии

● **Table 3.** Therapeutic options approved for the treatment of postherpetic neuralgia

Препараты	Дозовый режим и особенности применения
Противосудорожные препараты (габепентиноиды)	
Габапентин	900–3600 мг в сутки за 3 приема с коррекцией дозы при нарушении функции почек
Прегабалин	150–600 мг в сутки за 2–3 приема с учетом состояния функции почек
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (антидепрессанты)	
Дулоксетин	60–120 мг в сутки
Венлафаксин	75–225 мг в сутки за 2 приема
Трициклические антидепрессанты	
Амитриптилин	10–100 мг в сутки с распределением большей дозы на ночные часы
Дезипрамин	150–225 мг в сутки за 3 приема с максимальной дозой 300 мг в день

(боль, парестезии, ощущение жжения и онемение), а моторные нарушения минимальны. Типичны жалобы на болезненное восприятие холода или тепла, снижение кожной чувствительности по типу «чулок и перчаток», нарушения проприоцептивной и тактильной чувствительности. Нижние конечности страдают значительно сильнее, чем верхние. В одном из исследований 60% пациентов, получавших бортезомиб, сообщили об умеренных или сильных болях в ногах и только 20% – в руках [44]. К снижению повседневной активности и слабости в нижних конечностях приводит скорее боль, а не истинно моторные нарушения.

По данным исследования APEx (фаза III) по монотерапии внутривенным бортезомибом у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ, частота всех случаев ПН составила 37%, тяжелых от ≥ 3 степени и выше – 9%. Дозу бортезомиба пришлось снизить в 12% случаев, а в 5% препарат отменили [45]. Изменение в свое время способа введения бортезомиба с внутривенного на подкожный позволило в исследовании MMY-3021 (фаза III) снизить частоту ПН в 1,4 раза для всех степеней тяжести и в 2,3 раза для случаев 3–4-й степени [46]. В более поздних работах, например в исследовании ENDEAVOR, частота ПН у пациентов, получавших бортезомиб в форме подкожных инфекций, составила 26,5% (все степени) и 5,3% (3–4-я степень тяжести) [47].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ, СВЯЗАННОЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ БОРТЕЗОМИБА

Несмотря на то что нейроны представляют собой покоящиеся клетки, находящиеся вне цикла деления, они, как и опухолевые клетки, страдают от ингибирования протеасом в результате своей высокой метаболической активности. Под влиянием бортезомиба в ганглиях задних корешков и задних рогах спинного мозга происходит полимеризация тубулина и снижается аксональный транспорт [48]. В аксонах падает концентрация NAD⁺, что в конечном счете приводит к дегенеративным изменениям. Нарушение функциональной активности митохондрий приводит к накоплению реактивных форм кислорода, снижению порога реагирования сенсорных рецепторов TRPA1 и развитию парестезий. В задних рогах спинного мозга бортезомиб нарушает регуляцию метаболизма сфинголипидов, приводя к активации астроцитов, нейровоспалению и нарушению гомеостаза глутамата. Наиболее пострадавшими клетками при лечении бортезомибом являются тела и аксоны нейронов ганглиев задних корешков спинного мозга.

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ БОРТЕЗОМИБОМ

Для купирования клинических проявлений медикаментозной нейропатии чаще всего назначают витамины группы В, антиоксиданты, такие как витамин Е, α-липоевая кислота и глутатион. Использование аскорбиновой

кислоты снижает противоопухолевую активность бортезомиба. Также не рекомендуется назначение пиридоксина (витамина B6) пациентам с сочетанием миеломной нефропатии и белкового дефицита, обусловленного протеинурией, из-за опасности усиления проявлений нейропатии. С целью облегчения нейропатической боли чаще всего применяют противосудорожные средства (прегабалин, габапентин, карбамазепин и др.) и трициклические антидепрессанты (амитриптилин) в дозах, аналогичных таковым при постгерпетической невралгии (табл. 3) [49]. В качестве наружного средства для уменьшения боли часто используется комбинация лидокаина и прилокаина, промышленно выпускаемая в виде различных кремов, и меновазин – спиртовой раствор, содержащий ментол, новокаин и анестезин.

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ В ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

В случае умеренной и сильной боли, связанной с ММ, назначение опиоидов является наиболее часто используемой стратегией [50]. Адекватный контроль боли ассоциируется с удовлетворенностью пациента проводимым лечением, лучшей комплаентностью, нормализацией качества жизни и уменьшением потребности в госпитализациях. Однако следует признать, что целесообразность применения опиоидов не имеет абсолютной доказательной базы. В ряде рандомизированных исследований у пациентов с онкологическими заболеваниями было показано, что длительное использование опиоидов обеспечивает лишь ограниченное облегчение боли со слабым влиянием на функциональную активность и сопряжено с риском излишней токсичности [51]. Помимо хорошо известных нежелательных явлений, связанных с применением опиоидов, нельзя не упомянуть риск ухудшения исходной хронической боли, нарушение сна, вялость и снижение либидо [52]. Формирование физической и психологической зависимости в результате применения опиоидов, риск передозировки и смертельного исхода являются не менее важной проблемой [53].

Опиоидные анальгетики действуют в основном на ЦНС, взаимодействуя с опиоидными μ -рецепторами и изменяя работу ионных каналов. Препараты данной группы тормозят передачу болевого импульса к ядрам таламуса, гипоталамуса, миндалевидному комплексу, подавляя вегетативную и эмоциональную реакцию на боль, и в несколько меньшей степени влияют на нейроны задних рогов спинного мозга, повышая порог болевой чувствительности [54]. Присутствие μ -рецепторов в мышечно-кишечном и подслизистом слоях стенки желудочно-кишечного тракта объясняет природу такого нежелательного явления, как опиоидиндуцированная дисфункция кишечника, проявляющаяся запорами, вздутием живота и рефлюксом содержимого желудка [55]. В части случаев проблемы с кишечником становятся препятствием к продолжению терапии наркотическими анальгетиками. Частично эта ситуация решается

назначением антагониста опиоидных рецепторов налоксона, оказывающего местное угнетающее действие таргетно на опиоидные μ -рецепторы желудочно-кишечного тракта. Комбинация налоксона с опиодом оксикодоном дает хороший анальгетический эффект без влияния на кишечник [56]. Другими антагонистами μ -рецепторов являются метилналтрексон, налоксегол и налметидин, однако ни один из них не зарегистрирован в России.

Кроме того, опиоиды могут негативно влиять на плотность костной ткани посредством прямого воздействия на остеобласты или опосредованного эффекта через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что применительно к пациентам с ММ представляется важным [57]. Проблема, более всего актуальная для мужчин, принимающих суточные дозы опиоидов > 100 мг, эквивалента морфину для приема внутрь.

Несмотря на то что в настоящее время опиоиды остаются наиболее сильными анальгетическими препаратами, ввиду рисков развития побочных эффектов их применение требует осторожного подхода. Предполагается, что препараты с меньшей тропностью к опиоидным μ -рецепторам («атипичные опиоиды») могут существенно снизить риск таргетных нежелательных явлений [58].

ОПИОИДЫ И РИСК ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ

В серии лабораторных и клинических исследований достаточно убедительно показана взаимосвязь между применением опиоидов и прогрессией различных опухолей. В экспериментальной модели рака молочной железы у мышей в процессе применения опиоидов был обнаружен целый ряд неблагоприятных событий, включая стимуляцию опухолевого ангиогенеза, повышенное высвобождение стимулирующих опухоль цитокинов и ограниченную выживаемость животных [59]. Экспрессия опиоидных μ -рецепторов была выявлена на клеточных линиях рака поджелудочной железы мыши и человека, а также в образцах опухоли, резецированных в процессе хирургического лечения больных [60]. Стимуляция морфином *in vitro* вызывала дозозависимое усиление пролиферации опухолевых клеток и формирование резистентности к химиопрепаратам, используемым для лечения рака поджелудочной железы. Подобных исследований, доказывающих стимулирующий эффект агонистов опиоидных рецепторов в отношении отдельных злокачественных опухолей у животных и клеточных линий, достаточно много.

Клинические данные, посвященные этому вопросу, интерпретировать намного сложнее, поскольку сильная хроническая боль, по поводу которой, собственно, и назначают опиоиды, сама по себе может являться неблагоприятной прогностической характеристикой опухоли. Так, в одном ретроспективном исследовании было показано, что периоперационное применение фентанила связано со снижением общей выживаемости (ОВ) и увеличением частоты рецидивов у пациентов с 1-й стадией немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), не влияя на результаты при распространенном опухолевом процессе [61]. В другом ретроспективном исследовании

было показано, что применение фентанила и морфина для анальгезии после радикального хирургического лечения рака молочной железы сопровождалось увеличением частоты рецидивов и метастазирования [62]. Кроме того, использование опиоидов может влиять на активность цитостатиков. В частности, морфин в низких дозах опосредует химиорезистентность карциномы носоглотки у мышей за счет ингибирования цисплатининдуцированного апоптоза и подавления неоангиогенеза [63]. Вместе с тем следует признать, что клинических данных для вынесения однозначных суждений недостаточно, и применение опиоидов у онкологических больных для контроля выраженного болевого синдрома остается очень важной опцией, однако разработка альтернативных обезболивающих средств, не несущих риска прогрессии опухоли, является приоритетной задачей [64].

ВОПРОСЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ПОЛУЧИВШИХ АУТОЛОГИЧНУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ГЕМОПЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК

Проведение высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является ведущей опцией лечения пациентов с впервые диагностированной ММ, проведение которой, однако, сопряжено с целым спектром инфекционных, кардиологических и неврологических осложнений [65]. По объединенным данным нескольких трансплантационных центров в США ($n = 174$, 2012–2019 гг.), более 80% больных ММ вынуждены принимать опиоиды на всех этапах своего лечения [66]. В когорте из 142 пациентов, получавших опиоиды во время госпитализации для проведения ауто-ТГСК, 105 (60,3%) пациентов продолжили их принимать после выписки из стационара и 72 (41,4%) – получали длительно, не менее 6 мес. после выполнения трансплантации. Причинами назначения опиоидов после выписки из стационара были мышечно-скелетные (45,8%), генерализованные (19,3%), нейропатические (15,8%) и головные боли (7,2%), а также остаточные сенсорные нарушения после мукозитов (14,5%). Тридцать (36,6%) пациентов, ранее не получавших опиоиды, стали принимать их после ауто-ТГСК, в т. ч. 13 (15,9%) – не менее 6 мес.

Примечательно, что при проведении многофакторного анализа факт хронического приема опиоидов на протяжении 6 и более месяцев оказался строгим негативным предиктором ОВ (отношение рисков 6,71, 95%-ный доверительный интервал 1,73–26,09; $p = 0,006$). Медиана ОВ у пациентов, применявших опиоиды ≥ 6 мес., составила 48 мес. и не была достигнута ($p = 0,004$) у остальных пациентов (рис. 4). Различий по выживаемости без прогрессирования не было.

Средние дозы постоянно принимаемых опиоидов в этом исследовании на момент ауто-ТГСК составили 65,3 ($\pm 70,0$) в пересчете на морфинный эквивалент (МЕ) и 47,5 ($\pm 75,9$) МЕ в сутки через 6 мес. после трансплантации [66]. Дозы опиоидов выше 20 МЕ в день коррелировали с риском передозировки препаратов данного класса. В другом

похожем исследовании средняя доза опиоидов на момент ауто-ТГСК составила 79,4 МЕ, через 100 дней после трансплантации – 79,9 МЕ и через 1 год – 88,7 МЕ в сутки [67].

ОСОБЕННОСТИ АНАЛЬГЕЗИИ В СЛУЧАЕ МИЕЛОМНОЙ НЕФРОПАТИИ

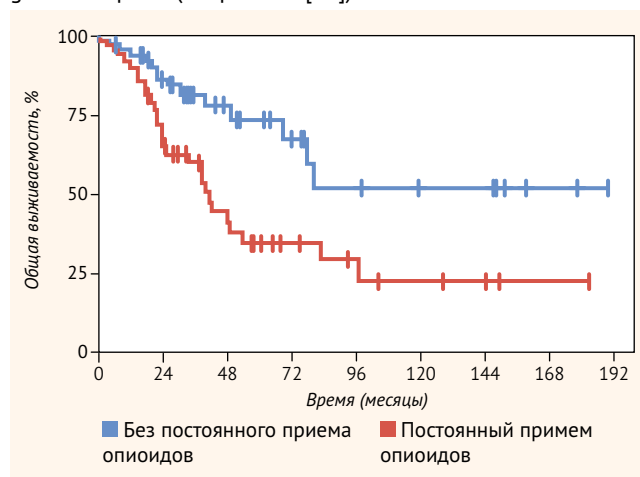
У больных ММ снижение функции почек может быть ограничивающим фактором в применении некоторых опиоидов, таких как кодеин и морфин, способных накапливаться в организме больных со среднетяжелой до тяжелой почечной недостаточностью, вызывая токсические эффекты. Применение оксикодона и гидроморфона у данного контингента больных требует адаптации дозы, в отличие от бупренорфина и фентанила, не требующих коррекции.

В реальной практике миеломная нефропатия диагностируется, как правило, на поздних стадиях хронической болезни почек (ХБП) IV (СКФ 15–29 мл/мин) – 26% и V степени (СКФ < 15 мл/мин) – 74% [68]. Миеломная нефропатия является очевидным препятствием для назначения некоторых препаратов из группы наркотических анальгетиков, таких как кодеин и морфин [69]. Вследствие нарушения их экскреции побочные эффекты могут быть весьма значимыми. Для оксикодона требуется коррекция дозы. Плазменная концентрация оксикодона и налоксона у пациентов с почечной недостаточностью повышается, причем этот эффект выражен в большей степени у налоксона. Тапентадол исследовался у пациентов с умеренной, но не изучен при тяжелой почечной недостаточности [70]. Препаратами выбора у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин могут быть бупренорфин и фентанил (табл. 4).

В качестве одной из возможных опций для купирования выраженного болевого синдрома у пациентов с миеломной нефропатией следует рассматривать назначение анальгетиков с внепочечным метаболизмом, например Тафалгина.

● **Рисунок 4.** Длительное применение опиоидов (≥ 6 мес.) ассоциируется с худшей выживаемостью у пациентов с множественной миеломой в стадии ремиссии после аутологичной трансплантации (адапт. из [66])

● **Figure 4.** Chronic opioid use (≥ 6 mon.) associated with inferior survival in myeloma patients in remission after autologous transplant (adapt. from [66])



● **Таблица 4.** Рекомендуемые наркотические препараты для лечения тяжелой хронической боли у пациентов с конечными стадиями поражения почек (адапт. из [69])

● **Table 4.** Recommended drugs for treatment of severe chronic pain in patients with end-stage kidney disease (adapt. from [69])

Опиоид	Способ введения	Стартовая доза	Особенности
Бупренорфин	Трансдермальный пластырь	35 мкг/ч	Безопасен, не требует коррекции дозы
Фентанил	Трансдермальный пластырь	12,5 мкг/ч	Безопасен, не требует коррекции дозы
Оксикодон/налоксон	Внутрь	5 мг/2,5 мг 2 раза в день	Требуется коррекция дозы
Трамадол	Внутрь	50 мг 2 раза в день	Требуется коррекция дозы
Тапентадол	Внутрь	25 мг 2 раза в день	Не требуется коррекции дозы при клиренсе креатинина ≥ 30 мл/мл

ЦИТОХРОМ P450 И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При подборе анальгетика следует учитывать фармакокинетические свойства опиоидов и тот набор других препаратов, которые конкретный пациент будет получать. Это правило, естественно, касается и противоопухолевых препаратов, используемых для лечения ММ. В частности, ингибитор протеасом бортезомиб метаболизируется в печени изоферментами CYP3A4 и CYP2C19 [71], иксазомиб – CYP3A4, CYP1A2 и CYP2B6 [72], а иммуномодулятор помалидомид – преимущественно при участии CYP1A2 и CYP3A4 [73]. Со своей стороны, большинство препаратов, используемых для лечения боли, также метаболизируются с помощью цитохрома P450 (табл. 5).

Совместное назначение противоопухолевых препаратов и анальгетиков, метаболизируемых при участии одной и той же ферментной системы, может спровоцировать нежелательные лекарственные взаимодействия. В качестве примера при одновременном назначении бортезомиба и диазепама произойдет повышение концентрации и, соответственно, токсичности последнего за счет влияния на CYP2C19. Фентанил может тормозить

● **Таблица 5.** Препараты для лечения боли, метаболизируемые при участии P450 [74]

● **Table 5.** Common drugs for the pain treatment metabolized by P450 [74]

CYP2D6	CYP2C9	CYP3A4/5	CYP2B6
- Амитриптилин - Кодеин - Дезипрамин - Диазепам - Гидрокодон - Имипрамин - Метадон - Нортриптилин - Оксикодон - Трамадол - Венлафаксин	- Целекоксиб - Флурбипрофен - Ибупрофен - Мелоксикам - Пироксикам	- Кодеин - Диазепам - Фентанил - Гидрокодон - Оксикодон - Метадон	Метадон

активность CYP3A4, таким образом, увеличивая биодоступность и токсичность химиотерапевтических препаратов. От цитохрома P450 не зависит метаболизм морфина, гидроморфона, оксиморфона и тапентадола.

ТАФАЛГИН

Тафалгин (тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид) – новый инновационный отечественный пептидный препарат для подкожного введения, представляющий собой высокоспецифичный агонист опиоидных $\mu 1$ -рецепторов. Фармакологическую активность проявляет исходная молекула действующего вещества. После связывания препарата с $\mu 1$ -рецепторами высвобождается G-белковый комплекс, что приводит к уменьшению выброса клеткой нейромедиаторов за счет подавления синтеза цАМФ, закрытия кальциевых каналов и открытия калиевых каналов, что снижает прохождение болевого сигнала. В исследовании 3-й фазы ($n = 179$) было выполнено рандомизированное сравнение анальгетической эффективности Тафалгина и морфина у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом [75]. Для популяции “intent to treat” в группе Тафалгина доля пациентов с удержанием ответа на обезболивающую терапию к 28-му дню составила 84,2%, в группе морфина – 88,1% ($p = 0,48$). Не выявлено случаев неэффективности Тафалгина. На «отлично» оценили терапию Тафалгином 70,1% больных, морфином – 50%. Самыми частыми нежелательными явлениями, которые наблюдались более чем у 5% пациентов, получавших Тафалгин, были тошнота (6,7%), гипертермия (6,7%), астения, запоры, сомнолентность и сухость во рту (по 5,7%). Исследование подтвердило гипотезу о тождественной эффективности Тафалгина и морфина для приема внутрь.

Тафалгин поставляется в виде раствора для подкожного введения и может применяться у пациентов с нарушениями глотания. Метаболизм Тафалгина, в отличие от опиоидных анальгетиков, не зависит от цитохрома P450 и обеспечивает отсутствие его накопления при многократных введениях. Данные по применению Тафалгина у пациентов с тяжелым нарушением функции почек отсутствуют. Препарат представляется реальной альтернативой наркотическим анальгетикам, соответствуя им по эффективности, но не вызывает эйфории, физической и психологической зависимости, характерной для опиоидов. Поскольку Тафалгин селективно взаимодействует только с $\mu 1$ - и не реагирует с $\mu 2$ - и другими опиоидными рецепторами, ответственными за развитие большинства побочных эффектов опиоидов, применение этого анальгетика выглядит оправданным для купирования боли при ММ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ММ часто страдают от хронической боли разной степени тяжести на всех этапах болезни. Интенсивность боли – это только одна из характеристик болевого синдрома, влияющая на выбор метода

анальгезии. Правильное обезболивание требует понимания патофизиологических механизмов, лежащих в основе хронической боли. Боль носит полиэтиологический характер и может отличаться по своей природе у пациентов с впервые диагностированной и рецидивирующей/рефрактерной ММ. Лечение ноцицептивной и нейропатической боли требует разных подходов. Во время прогрессирования ММ чаще всего наблюдается прогрессирующее нарастание нейропатического компонента боли. Если при ноцицептивной боли средней и тяжелой

степени опиоиды по-прежнему являются краеугольным камнем терапии, то при нейропатических болевых синдромах препаратами первой линии будут антидепрессанты и противосудорожные средства. Нейропатическая боль часто возникает у пациентов с ММ как результат токсичности химиотерапевтических препаратов и инфекционных осложнений.



Поступила / Received 18.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2023

Принята в печать / Accepted 14.06.2023

Список литературы / References

1. Diaz-delCastillo M., Andrews R.E., Mandal A., Andersen T.L., Chantry A.D., Heegaard A.M. Bone Pain in Multiple Myeloma (BPMM)-A Protocol for a Prospective, Longitudinal, Observational Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1596. <https://doi.org/10.3390/cancers13071596>.
2. Moreau P., Attal M., Caillot D., Macro M., Karlin L., Garderet L. et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [¹⁸F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2911–2918. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.2975>.
3. Mateos M.V., Fink L., Koneswaran N., Intorcchia M., Giannopoulou C., Niepel D., Cavo M. Bone complications in patients with multiple myeloma in five European countries: a retrospective patient chart review. *BMC Cancer*. 2020;20(1):170. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6596-y>.
4. Nahi H., Chrobok M., Gran C., Lund J., Gruber A., Gahrton G. et al. Infectious complications and NK cell depletion following daratumumab treatment of Multiple Myeloma. *PLoS ONE*. 2019;14(2):e0211927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211927>.
5. Chanan-Khan A., Sonneveld P., Schuster M.W., Stadtmauer E.A., Facon T., Harousseau J.L. et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4784–4790. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9641>.
6. Vassilopoulos S., Vassilopoulos A., Kalligeros M., Shehadeh F., Mylonakis E. Cumulative Incidence and Relative Risk of Infection in Patients With Multiple Myeloma Treated With Anti-CD38 Monoclonal Antibody-Based Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(11):ofac574. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac574>.
7. Семочкин С.В., Соловьев М.В., Менделеева Л.П. Профилактика и лечение бортезомиб-индуцированной нейропатии у пациентов с множественной миеломой. *Онкогематология*. 2022;17(2):141–150. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150>.
8. Semochkin S.V., Solov'yev M.V., Mendeleva L.P. Prevention and management of bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Oncohematology*. 2022;17(2):141–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150>.
9. Panaroni C., Yee A.J., Raje N.S. Myeloma and Bone Disease. *Curr Osteoporosis Rep*. 2017;15(5):483–498. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0397-5>.
10. Kim J.M., Lin C., Stavre Z., Greenblatt M.B., Shim J.H. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells*. 2020;9(9):2073. <https://doi.org/10.3390/cells9092073>.
11. Nencini S., Ivanusic J.J. The Physiology of Bone Pain. How Much Do We Really Know? *Front Physiol*. 2016;7:157. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00157>.
12. Yoneda T., Hiasa M., Okui T. Crosstalk Between Sensory Nerves and Cancer in Bone. *Curr Osteoporosis Rep*. 2018;16(6):648–656. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0489-x>.
13. Choi S.J., Oba Y., Gazitt Y., Alsina M., Cruz J., Anderson J., Roodman G.D. Antisense inhibition of macrophage inflammatory protein 1-α blocks bone destruction in a model of myeloma bone disease. *J Clin Invest*. 2001;108(12):1833–1841. <https://doi.org/10.1172/JCI13116>.
14. Oshima T., Abe M., Asano J., Hara T., Kitazoe K., Sekimoto E. et al. Myeloma cells suppress bone formation by secreting a soluble Wnt inhibitor, sFRP-2. *Blood*. 2005;106(9):3160–3165. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-12-4940>.
15. Edwards C.M., Edwards J.R., Lwin S.T., Esparza J., Oyajobi B.O., McCluskey B. et al. Increasing Wnt signaling in the bone marrow microenvironment inhibits the development of myeloma bone disease and reduces tumor burden in bone in vivo. *Blood*. 2008;111(5):2833–2842. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-077685>.
16. Yaccoby S., Ling W., Zhan F., Walker R., Barlogie B., Shaughnessy J.D.Jr. Antibody-based inhibition of DKK1 suppresses tumor-induced bone resorption and multiple myeloma growth in vivo. *Blood*. 2007;109(5):2106–2111. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-09-047712>.
17. Wang J.H., Zhang Y., Li H.Y., Liu Y.Y., Sun T. Dickkopf-1 negatively regulates the expression of osteoprotegerin, a key osteoclastogenesis inhibitor, by sequestering Lrp6 in primary and metastatic lytic bone lesions. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(24):e3767. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003767>.
18. Hiasa M., Okui T., Allette Y.M., Ripsch M.S., Sun-Wada G.H., Wakabayashi H. et al. Bone Pain Induced by Multiple Myeloma Is Reduced by Targeting V-ATPase and ASIC3. *Cancer Res*. 2017;77(6):1283–1295. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3545>.
19. Nencini S., Ivanusic J. Mechanically sensitive Aδ nociceptors that innervate bone marrow respond to changes in intra-osseous pressure. *J Physiol*. 2017;595(13):4399–4415. <https://doi.org/10.1113/jp273877>.
20. Castañeda-Corral G., Jimenez-Andrade J.M., Bloom A.P., Taylor R.N., Mantyh W.G., Kaczmarek M.J. et al. The majority of myelinated and unmyelinated sensory nerve fibers that innervate bone express the tropomyosin receptor kinase A. *Neuroscience*. 2011;178:196–207. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.01.039>.
21. Tando T., Sato Y., Miyamoto K., Morita M., Kobayashi T., Funayama A. et al. Hif1α is required for osteoclast activation and bone loss in male osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;470(2):391–396. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.01.033>.
22. Terpos E., Zamagni E., Lentzsch S., Drake M.T., García-Sanz R., Abildgaard N. et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2021;22(3):e119–e130. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30559-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30559-3).
23. Morgan G.J., Child J.A., Gregory W.M., Szubert A.J., Cocks K., Bell S.E. et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):743–752. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70157-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70157-7).
24. Perazella M.A., Markowitz G.S. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int*. 2008;74(11):1385–1393. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.356>.
25. Gimsing P., Carlson K., Turesson I., Fayers P., Waage A., Vangsted A. et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):973–982. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70198-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70198-4).
26. Coleman R., Hadji P., Body J.J., Santini D., Chow E., Terpos E. et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1650–1663. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.019>.
27. Raje N., Vescio R., Montgomery C.W., Badros A., Munshi N., Orlowski R. et al. Bone Marker-Directed Dosing of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients with Multiple Myeloma: Results of the Z-MARK Study. *Clin Cancer Res*. 2016;22(6):1378–1384. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1864>.
28. Royle K.L., Gregory W.M., Cairns D.A., Bell S.E., Cook G., Owen R.G. et al. Quality of life during and following sequential treatment of previously untreated patients with multiple myeloma: findings of the Medical Research Council Myeloma IX randomised study. *Br J Haematol*. 2018;182(6):816–829. <https://doi.org/10.1111/bjh.15459>.
29. Raje N., Terpos E., Willenbacher W., Shimizu K., García-Sanz R., Durie B. et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):370–381. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30072-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30072-X).
30. Kunizawa K., Hiramatsu R., Hoshino J., Mizuno H., Ozawa Y., Sekine A. et al. Denosumab for dialysis patients with osteoporosis: A cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):2496. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59143-8>.

30. Meredith R.F., Bassler J.R., McDonald A.M., Stahl J.M., Redden D.T., Bonner J.A. Biological Effective Radiation Dose for Multiple Myeloma Palliation. *Adv Radiat Oncol.* 2023;8(4):101214. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2023.101214>.
31. Rades D., Conde-Moreno A.J., Cacicedo J., Segedin B., Rudat V., Schild S.E. Excellent outcomes after radiotherapy alone for malignant spinal cord compression from myeloma. *Radiol Oncol.* 2016;50(3):337–340. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27679551>.
32. Rudzianskiene M., Inciura A., Gerbutavicius R., Rudzianskas V., Macas A., Simoliuniene R. et al. Single vs. multiple fraction regimens for palliative radiotherapy treatment of multiple myeloma: A prospective randomised study. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(9):742–749. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1154-5>.
33. Fabregat C., Almendros S., Navarro-Martin A., Gonzalez J. Pain Flare-Effect Prophylaxis With Corticosteroids on Bone Radiotherapy Treatment: A Systematic Review. *Pain Pract.* 2020;20(1):101–109. <https://doi.org/10.1111/papr.12823>.
34. Валиев А.К., Соколовский А.В., Неред А.С., Мусаев Э.Р. Малоинвазивные хирургические технологии при поражениях позвоночника в онкогематологии. *Клиническая онкогематология.* 2013;(2):177–194. Режим доступа: https://bloodjournal.ru/wp-content/uploads/2015/11/6-Stranitsy-iz-Onco_2_2013_-6.pdf
35. Valiyev A.K., Sokolovskiy A.V., Nered A.S., Musayev E.R. Minimally invasive surgical techniques in hematological malignancies with spinal involvement. *Clinical Oncohematology.* 2013;(2):177–194. (In Russ.) Available at: https://bloodjournal.ru/wp-content/uploads/2015/11/6-Stranitsy-iz-Onco_2_2013_-6.pdf
36. Esono K.C., Panchmatia J.R., Streetly M.J., Grauer J.N., Fakouri B. The role of Vertebral Augmentation Procedures in the management of vertebral compression fractures secondary to multiple myeloma. *Hematol Oncol.* 2022;10.1002/hon.3102. <https://doi.org/10.1002/hon.3102>.
37. Fallon M., Giusti R., Aielli F., Hoskin P., Rolke R., Sharma M., Ripamonti C.I. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 4):iv166–iv191. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy152>.
38. Семочкин С.В. Новые ингибиторы протеасомы в терапии множественной миеломы. *Онкогематология.* 2019;14(2):29–40. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40>.
39. Semochkin S.V. New proteasome inhibitors in the management of multiple myeloma. *Oncohematology.* 2019;14(2):29–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40>.
40. Ohashi Y., Yatabe M., Nijima D., Imamura A., Nagayama Y., Otsuka K. et al. Importance of Compliance With Guidelines for the Prevention of Varicella-Zoster Virus Reactivation in Multiple Myeloma. *In Vivo.* 2021;35(6):3289–3296. <https://doi.org/10.21873/invivo.12624>.
41. Henze L., Buhl C., Sandherr M., Cornely O.A., Heinz W.J., Khodamoradi Y. et al. Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella zoster virus. *Ann Hematol.* 2022;101(3):491–511. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04746-y>.
42. Strassfeld L., Chou S. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinical implications. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(3):809–833. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.07.001>.
43. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R.H. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1473-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1473-4422(14)70251-0).
44. Derry S., Rice A.S., Cole P., Tan T., Moore R.A. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD007393. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007393.pub4>.
45. Stubblefield M.D., Burstein H.J., Burton A.W., Custodio C.M., Deng G.E., Ho M. et al. NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7(5):1–26. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2009.0078>.
46. Selvy M., Kerckhove N., Pereira B., Barreau F., Nguyen D., Busserolles J. et al. Prevalence of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Multiple Myeloma Patients and its Impact on Quality of Life: A Single Center Cross-Sectional Study. *Front Pharmacol.* 2021;12:637593. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.637593>.
47. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W., Stadtmauer E.A., Facon T., Harousseau J.L. et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *Br J Haematol.* 2009;144(6):895–903. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07573.x>.
48. Arnulf B., Pylypenko H., Grosicki S., Karamanesh I., Leleu X., van de Velde H. et al. Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica.* 2012;97(12):1925–1928. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.067793>.
49. Dimopoulos M.A., Moreau P., Palumbo A., Joshua D., Pour L., Hájek R. et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):27–38. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00464-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00464-7).
50. Yan W., Wu Z., Zhang Y., Hong D., Dong X., Liu L. et al. The molecular and cellular insight into the toxicology of bortezomib-induced peripheral neuropathy. *Biomed Pharmacother.* 2021;142:112068. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112068>.
51. Li Y., Lustberg M.B., Hu S. Emerging Pharmacological and Non-Pharmacological Therapeutics for Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Cancers (Basel).* 2021;13(4):766. <https://doi.org/10.3390/cancers13040766>.
52. Geyer H.L., Gazelka H., Mesa R. How I treat pain in hematologic malignancies safely with opioid therapy. *Blood.* 2020;135(26):2354–2364. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003116>.
53. Chou R., Turner J.A., Devine E.B., Hansen R.N., Sullivan S.D., Blazina I. et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med.* 2015;162(4):276–286. <https://doi.org/10.7326/m14-2559>.
54. Lee M., Silverman S.M., Hansen H., Patel V.B., Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician.* 2011;14(2):145–161. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21412369>.
55. Klimas J., Gorfinkel L., Fairbairn N., Amato L., Ahamad K., Nolan S. et al. Strategies to Identify Patient Risks of Prescription Opioid Addiction When Initiating Opioids for Pain: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2019;2(5):e193365. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.3365>.
56. Corder G., Castro D.C., Bruchas M.R., Scherrer G. Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. *Annu Rev Neurosci.* 2018;41:453–473. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080317-061522>.
57. Schol J., Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J. et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(3):287–306. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12060>.
58. Meissner W., Leyendecker P., Mueller-Lissner S., Nadstawek J., Hopp M., Ruckes C. et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain.* 2009;13(1):56–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.06.012>.
59. Coluzzi F., Scerpa M.S., Centanni M. The Effect of Opiates on Bone Formation and Bone Healing. *Curr Osteoporos Rep.* 2020;18(3):325–335. <https://doi.org/10.1007/s11914-020-00585-4>.
60. Coluzzi F., Rolke R., Mercadante S. Pain Management in Patients with Multiple Myeloma: An Update. *Cancers (Basel).* 2019;11(12):2037. <https://doi.org/10.3390/cancers11122037>.
61. Nguyen J., Luk K., Vang D., Soto W., Vincent L., Robiner S. et al. Morphine stimulates cancer progression and mast cell activation and impairs survival in transgenic mice with breast cancer. *Br J Anaesth.* 2014;113(Suppl. 1):i4–i13. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu090>.
62. Haque M.R., Barlass U., Armstrong A., Shaikh M., Bishehsari F. Novel role of the Mu-opioid receptor in pancreatic cancer: potential link between opioid use and cancer progression. *Mol Cell Biochem.* 2022;477(5):1339–1345. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04377-5>.
63. Cata J.P., Keerty V., Keerty D., Feng L., Norman P.H., Gottumukkala V. et al. A retrospective analysis of the effect of intraoperative opioid dose on cancer recurrence after non-small cell lung cancer resection. *Cancer Med.* 2014;3(4):900–908. <https://doi.org/10.1002/cam4.236>.
64. Exadaktylos A.K., Buggy D.J., Moriarty D.C., Mascha E., Sessler D.I. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology.* 2006;105(4):660–604. <https://doi.org/10.1097/0000542-200610000-00008>.
65. Cao L.H., Li H.T., Lin W.Q., Tan H.Y., Xie L., Zhong Z.J., Zhou J.H. Morphine, a potential antagonist of cisplatin cytotoxicity, inhibits cisplatin-induced apoptosis and suppression of tumor growth in nasopharyngeal carcinoma xenografts. *Sci Rep.* 2016;6:18706. <https://doi.org/10.1038/srep18706>.
66. Bhoir S., Uhelski M., Guerra-Londono J.J., Cata J.P. The Role of Opioid Receptors in Cancer. *Adv Biol (Weinh).* 2023;e2300102. <https://doi.org/10.1002/abdi.202300102>.
67. Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Соловьев М.В., Рехтина И.Г., Покровская О.С., Урнова Е.С. и др. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови больным множественной миеломой, осложненной диализ-зависимой почечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2020;92(7):70–76. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.07.000777>.
68. Firsova M.V., Mendeleeva L.P., Solovov M.V., Rekhtina I.G., Pokrovskaya O.S., Urnova E.S. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma complicated by dialysis-dependent renal failure. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2020;92(7):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.07.000777>.

66. Sweiss K., Hofmeister C.C., Quigley J.G., Sweis J.G., Kurzweil K., Sborov D.W. et al. Chronic Opioid Use Is Highly Prevalent and Associated with Inferior Survival in Myeloma Patients in Remission after Autologous Transplant. *Blood*. 2022;140(Suppl. 1):5252–5253. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-171045>.
67. Danish M.L., Shah M.R., Lin Y., Ho J.K., Copeland T.M., Cooper D.L. Persistent opioid use in patients with multiple myeloma post-ASCT. *Eur J Haematol*. 2022;108(6):503–509. <https://doi.org/10.1111/ejh.13759>.
68. Семочкин С.В., Желнова Е.И., Мисюрин Е.Н., Марьин Д.С., Ушакова А.И., Каримова Е.А. и др. Клиническое значение восстановления функции почек у больных с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной тяжелой и диализ-зависимой почечной недостаточностью. *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(3):283–296. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-3-283-296>. Semochkin S.V., Zhelnova E.I., Misyurina E.N., Maryin D.S., Ushakova A.I., Karimova E.A. et al. Clinical importance of renal recover on outcomes of newly diagnosed multiple myeloma patients with severe and dialysis-dependent kidney failure. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2019;64(3):283–296. (In Russ.) <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-3-283-296>.
69. Coluzzi F. Assessing and Treating Chronic Pain in Patients with End-Stage Renal Disease. *Drugs*. 2018;78(14):1459–1479. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0980-9>.
70. Coluzzi F., Raffa R.B., Pergolizzi J., Rocco A., Locarini P., Cenfra N. et al. Tapentadol prolonged release for patients with multiple myeloma suffering from moderate-to-severe cancer pain due to bone disease. *J Pain Res*. 2015;8:229–238. <https://doi.org/10.2147/JPR.S83490>.
71. Moreau P., Karamanesh I.I., Domnikova N., Kyselyova M.Y., Vilchevska K.V., Doronin V.A. et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and covariate analysis of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(12):823–829. <https://doi.org/10.1007/s40262-012-0010-0>.
72. Gupta N., Hanley M.J., Xia C., Labotka R., Harvey R.D., Venkatakrishnan K. Clinical Pharmacology of Ixazomib: The First Oral Proteasome Inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(4):431–449. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0702-1>.
73. Kasserra C., Assaf M., Hoffmann M., Li Y., Liu L., Wang X. et al. Pomalidomide: evaluation of cytochrome P450 and transporter-mediated drug-drug interaction potential in vitro and in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(2):168–178. <https://doi.org/10.1002/jcph.384>.
74. Tennant F. Opioid regimens in patients with chronic pain with multiple cytochrome P450 defects. *J Opioid Manag*. 2015;11(3):237–242. <https://doi.org/10.5055/jom.2015.0272>.
75. Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзелева О.Ю., Сарманаева Р.Р., Бражникова Ю.В. Эффективность и безопасность препарата Тафалгин у пациентов с онкологической болью. Результаты открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(5):38–48. <https://doi.org/10.17116/onkolog20221105138>. Abuzarova G.R., Kosorukov V.S., Gamzeleva O.Yu., Sarmanaeva R.R., Brazhnicova Yu.V. The efficacy and safety of Tafalgin in patients with cancer pain. Results of an open-label comparative multicenter randomized clinical trial. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(5):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20221105138>.

Информация об авторе:

Семочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., руководитель группы высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; semochkin_sv@rsmu.ru

Information about the author:

Sergey V. Semochkin, Dr. Sci. (Med.), Head of High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation Group, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; semochkin_sv@rsmu.ru