

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-27-34

ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТА μ 1-ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ТАФАЛГИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, О.Л. Тимофеева¹, Ф.М. Аббасбейли¹, В.Е. Груздев¹, А.О. Ахов¹,
А.Г. Жуков¹, Т.Т. Валиев²

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино,
1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Хронический болевой синдром, развивающийся у пациентов с онкологическими заболеваниями, значительно ухудшает качество их жизни, что делает применение эффективной комплексной анальгетической терапии актуальной задачей. В настоящее время с целью обезболивания применяют лекарственные препараты различных фармакологических групп, которые назначают последовательно в зависимости от интенсивности боли согласно визуально-аналоговой шкале. При болевом синдроме умеренной и сильной интенсивности используют опиоидные анальгетики, обладающие побочными эффектами, в ряде случаев ограничивающими их применение. Проведенные исследования показали, что новый высокоспецифичный агонист μ 1-опиоидных рецепторов тафалгин обладает такими свойствами, как высокая биодоступность, быстрая абсорбция и биотрансформация, отсутствие кумуляции, что делает профиль безопасности этого препарата в целом благоприятным. Выраженный анальгетический эффект тафалгина наряду с удобством применения и отсутствием значимых нежелательных явлений позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов с хроническим болевым синдромом.

Ключевые слова: множественная миелома, прогрессирование, хронический болевой синдром, μ 1-опиоидные рецепторы, тафалгин, анальгетический эффект

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Тимофеева О.Л. и др. Применение агониста μ 1-опиоидных рецепторов тафалгина в комплексной терапии хронического болевого синдрома при прогрессировании множественной миеломы. Клиническое наблюдение. MD-Onco 2023;3(2):27–34. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-27-34

USE OF μ 1-OPIOID RECEPTOR AGONIST TAFALGIN IN INTEGRATIVE THERAPY OF CHRONIC PAIN SYNDROME. IN PROGRESSIVE MULTIPLE MYELOMA. CLINICAL OBSERVATION

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeinalova^{1,2}, O.L. Timofeeva¹, F.M. Abbasbeyli¹, V.E. Gruzdev¹, A.O. Akhlov¹, A.G. Zhukov¹,
T.T. Valiev²

¹Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region
143081, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St.,
Moscow 119991, Russia

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Chronic pain syndrome developing in patients with oncological diseases significantly decreases their quality of life which makes effective integrative analgetic therapy a pressing issue. Currently, drugs of various pharmaceutical groups are used for pain management and administered subsequentially in accordance with the pain intensity visual analogue scale. For moderate and severe pain syndrome, opioid analgesics are used which have side effects limiting their use in some cases. Trials showed that new highly specific μ 1-opioid receptor agonist tafalgin is characterized by high bioavailability, fast absorption, biotransformation, absence of accumulation which makes its safety profile favorable. Pronounced analgesic effect of tafalgin, as well as ease of administration and absence of significant adverse events, allow to significantly improve the quality of life of patients with chronic pain syndrome.

Keywords: multiple myeloma, progression, chronic pain syndrome, μ 1-opioid receptor, tafalgin, analgesic effect

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Timofeeva O.L. et al. Use of μ 1-opioid receptor agonist tafalgin in integrative therapy of chronic pain syndrome in progressive multiple myeloma. Clinical observation. MD-Onco 2023;3(2):27–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-27-34

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – опухолевое заболевание, характеризующееся пролиферацией клональных плазматических клеток. Один из симптомов ММ – поражение костей, которое может проявляться литической деструкцией, остеопорозом, патологическими переломами и сопровождаться болевым синдромом различной интенсивности.

С позиции патофизиологии различают ноцицептивную и нейропатическую боль. Ноцицептивная боль возникает при действии раздражителя на периферические болевые рецепторы (ноцицепторы), которые расположены в различных тканях, и регрессирует после прекращения действия повреждающего фактора и применения анальгетических средств. Выделяют соматическую и висцеральную ноцицептивную боль. Соматическая боль носит локальный острый характер; висцеральная – диффузная боль, при которой возникает ощущение давления без четкого указания на локализацию.

Причинами возникновения нейропатической (невропатической) боли могут быть повреждения нервной системы на любом ее уровне – поражение или нарушение функции как периферической, так и центральной нервной системы. Этот вид боли носит хронический характер [1].

Болевой синдром, развивающийся у пациентов с ММ, обусловлен, в первую очередь, резорбцией плоских костей и позвонков, возникающей вследствие повышенной пролиферации остеокластов из-за воздействия опухолевых плазматических клеток, и носит ноцицептивный характер.

Еще одной причиной болевого синдрома может являться компрессия спинного мозга и/или его корешков при эпидуральной локализации опухоли или компрессионных переломах тел позвонков (центральная нейропатическая боль). В ряде случаев развивается полинейропатия, обусловленная компрессией нервных стволов в костных каналах, воздействием моноклонального белка (амилоидная невропатия), а также токсическим действием некоторых противоопухолевых лекарственных препаратов (в частности, бортезомиба). Возникает периферическая нейропатическая боль [2–4].

Болевой синдром может быть связан с развитием вирусных инфекций, в частности с реактивацией вируса герпеса человека 3-го типа (*Varicella-zoster virus*),

что в ряде случаев наблюдается у пациентов на разных этапах течения ММ и проявляется как острой болью, так и постгерпетической невралгией [5].

Не менее важными являются ятрогенные боли, в частности связанные с остеонекрозом челюсти и изъязвлениями слизистой оболочки языка, индуцированными введением бисфосфонатов, составляющих неотъемлемую часть лекарственного лечения пациентов с ММ [6].

Многообразие причин возникновения болей у пациентов с ММ, их влияние на качество жизни, повседневную активность, психоэмоциональную и социальную сферы обуславливают необходимость поиска такого алгоритма назначения анальгетических средств, который мог бы обеспечивать полный контроль за болевым синдромом.

В настоящее время с целью обезболивания у онкологических пациентов применяются лекарственные препараты различных фармакологических групп: ненаркотические анальгетики центрального действия (анальгин, парацетамол, ацетилсалициловая кислота), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (индометацин, диклофенак, ибупрофен, ацетилсалициловая кислота, целекоксиб и др.), опиоидные анальгетики (ОА), адъюванты (антиконвульсанты, антидепрессанты, спазмолитики, глюкокортикостероиды). Используют также регионарные методы обезболивания (проводниковые блокады, эпидуральную анестезию и др.).

В соответствии с трехступенчатой «лестницей обезболивания», учитывая интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), анальгетики назначают последовательно – от ненаркотических и НПВС до «слабых» и «сильных» опиоидов (рис. 1) [7].

Исследований, направленных на применение всего спектра анальгетических средств для купирования болевого синдрома у пациентов с ММ, по имеющимся данным литературы, немного. В связи с этим используются подходы, разработанные для больных с онкологическими заболеваниями негемопоэтической природы, с учетом особенностей состояния конкретного пациента, наличия сопутствующей патологии органов и систем. Если ноцицептивную боль можно контролировать применением ОА, НПВС и ненаркотических анальгетиков, то лечение нейропатического болевого синдрома может представлять значительные трудности из-за ограниченного опыта применения у пациентов с ММ [8].

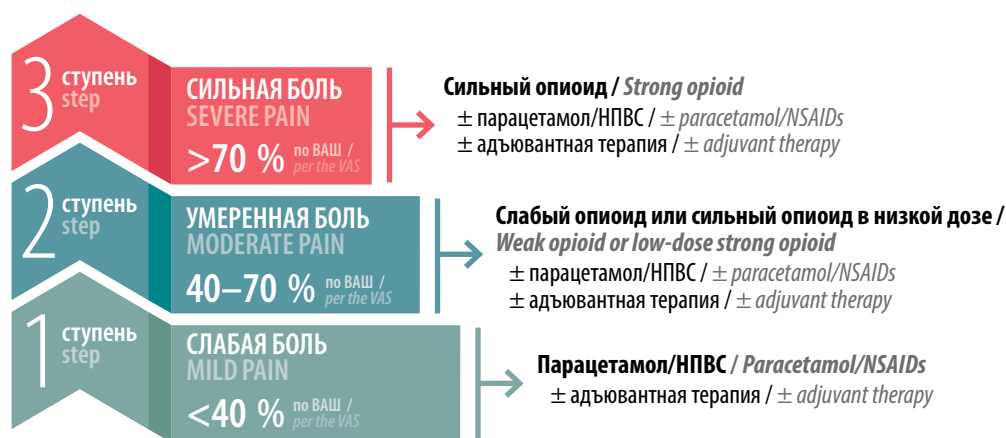


Рис. 1. «Лестница обезболивания» хронической онкологической боли у взрослых, разработанная Всемирной организацией здравоохранения (1986, 1996, 2018), с учетом рекомендаций EAPC (2012) и ESMO (2018) [7]. ВАШ – визуально-аналоговая шкала; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

Fig. 1. Analgesic ladder of chronic cancer pain in adults developed by the World Health Organization (1986, 1996, 2018) in accordance with EAPC (2012) and ESMO (2018) guidelines [7]. VAS – visual-analog scale; NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Препаратами выбора в лечении умеренного и интенсивного болевого синдрома являются ОА, фармакологические эффекты которых обусловлены сложным механизмом взаимодействия с 3 видами опиоидных рецепторов (μ (мю), δ (дельта), κ (каппа)). Известно, что опиоидные рецепторы находятся на периферии, в пресинаптических и постсинаптических участках дорсального рога спинного мозга, а также в стволе головного мозга, таламусе и коре головного мозга. При воздействии ОА на опиоидные рецепторы активируется эндогенная антиноцицептивная система и нарушается межнейронная передача болевых импульсов на разных уровнях центральной нервной системы.

Понимание особенностей фармакодинамики и фармакокинетики ОА, их переносимость и безопасность являются важными аспектами их правильного применения.

Трамадол (трамал), относящийся к группе анальгетиков со смешанным механизмом действия (опиоидным + неопиоидным), оказывает обезболивающий эффект посредством уменьшения нейронального захвата серотонина и норадреналина, вследствие чего наблюдается усиление спинальных тормозных влияний на межнейронную передачу ноцицептивных импульсов. Благодаря слабому аффинитету к опиоидным рецепторам частота развития побочных эффектов у этого анальгетика ниже, чем у других опиоидов, и поэтому он может применяться в тех случаях, когда противопоказан прием НПВС или сильных ОА [9].

Сильные ОА (морфин, фентанил, промедол, оксикодон), активируя μ 1- и μ 2-рецепторы, наряду с купированием интенсивного болевого синдрома могут

вызывать целый ряд нежелательных явлений, таких как лекарственная зависимость, нарушение работы желудочно-кишечного тракта, угнетение дыхательной функции, когнитивные нарушения и др.

Кроме того, при назначении ОА необходимо учитывать их фармакокинетические особенности. В частности, в метаболизме оксикодона и фентанила принимает участие один из ферментов цитохрома P450 – CYP3A4, в связи с чем нельзя полностью исключить их влияние на метаболизм применяемых противоопухолевых лекарственных агентов, которые метаболизируются в печени путем микросомального окисления с участием тех же ферментов цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2D6 и др.). Такое фармакологическое взаимодействие может приводить к повышению биодоступности противоопухолевых препаратов, снижению их эффективности наряду с увеличением токсического влияния [10].

Понимание необходимости разработки нового высокоэффективного и безопасного анальгетического средства, не вызывающего нежелательных явлений, свойственных ОА, привело к появлению препарата для подкожного введения – тафалгина.

Тафалгин (тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид) – высокоспецифичный агонист μ 1-опиоидных рецепторов, который практически не связывается с другими опиоидными рецепторами. В ходе доклинических исследований были показаны высокая биодоступность этого препарата, быстрая абсорбция, биотрансформация, отсутствие кумуляции, что делает профиль безопасности этого препарата в целом благоприятным [11].

Механизм действия тафалгина обусловлен ингибирующим влиянием G-белкового комплекса, обра-

зующегося за счет связывания действующего вещества с $\mu 1$ -рецепторами, на высвобождение клеткой нейротрансмиттеров, вследствие чего снижается проведение болевого сигнала в ноцицепторах. Препарат активирует антиноцицептивную систему, нарушается межнейронная передача болевых импульсов на разных уровнях центральной нервной системы. Воздействуя на высшие отделы головного мозга, тафалгин изменяет интенсивность восприятия боли [12].

Можно предположить, что благодаря своему механизму действия тафалгин будет демонстрировать эффективность в купировании болевого синдрома как ноцицептивного, так и нейропатического характера у пациентов с ММ.

В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 64 лет с хроническим болевым синдромом на фоне прогрессирования ММ. Применение тафалгина в дозе 4 мг 3 раза в сутки подкожно в комбинации с другими средствами способствовало достижению выраженного анальгетического эффекта и полного контроля над болью.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 64 лет, обратилась в Клинический госпиталь «Лапино» в декабре 2022 г. с жалобами на интенсивные боли в пояснично-крестцовой области и нижних конечностях, преимущественно в ночное время, нарушение ночного сна.

Из анамнеза известно, что впервые болевой синдром в области спины стал беспокоить пациентку в 2019 г. При обследовании диагностированы множественные очаги литической деструкции в костях, патологический перелом 5-го поясничного позвонка (L_5) с внекостным компонентом. При иммунохимическом исследовании в сыворотке крови обнаружена секреция патологического иммуноглобулина А (pIgA) λ -типа в количестве 37 г/л. Пациентке были выполнены стер-

нальная пункция и трепанобиопсия из подвздошной кости. В миелограмме выявлено 60 % плазматических клеток, которые при последующем иммунофенотипировании оказались aberrантны по экспрессии CD45, CD19 и CD56. При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга (рис. 2) обнаружен диффузный пролиферат из округлых плазмоцитоидных клеток со слабо или умеренно полиморфными ядрами, умеренно развитой цитоплазмой и наличием четко очерченных нуклеол. Выявлены немногочисленные митозы. При последующем иммуногистохимическом исследовании (рис. 3) отмечены положительные реакции с плазмочелочными маркерами CD138 и MUM1, очаговая коэкспрессия CD79a и отрицательная реакция с PAX5. В опухолевых клетках выявлена рестрикция λ -цепи иммуноглобулинов.

На основании результатов проведенного комплексного обследования был установлен диагноз: ММ с секрецией pIgA λ -типа, с распространенным остеодеструктивным процессом, патологическим переломом L_5 -позвонка с внекостным компонентом, IIIA стадия по Durie–Salmon.

Больной выполнена вертебропластика L_5 -позвонка с последующим началом противоопухолевой лекарственной терапии ингибитором протеасомы бортезомибом в комбинации с циклофосфамидом и дексаметазоном (режим CyBorD). В связи с недостаточным противоопухолевым эффектом после 4 циклов по данной программе и развитием токсической полинейропатии III степени проведена смена лекарственного режима на Rd (леналидомид, дексаметазон). В январе 2021 г. больная стала предъявлять жалобы на ухудшение зрения и появление опухолевых образований в мягких тканях волосистой части головы и височных областей. На основании результатов проведенного гистологического исследования биоптата одного из этих образований, с учетом данных инструмен-

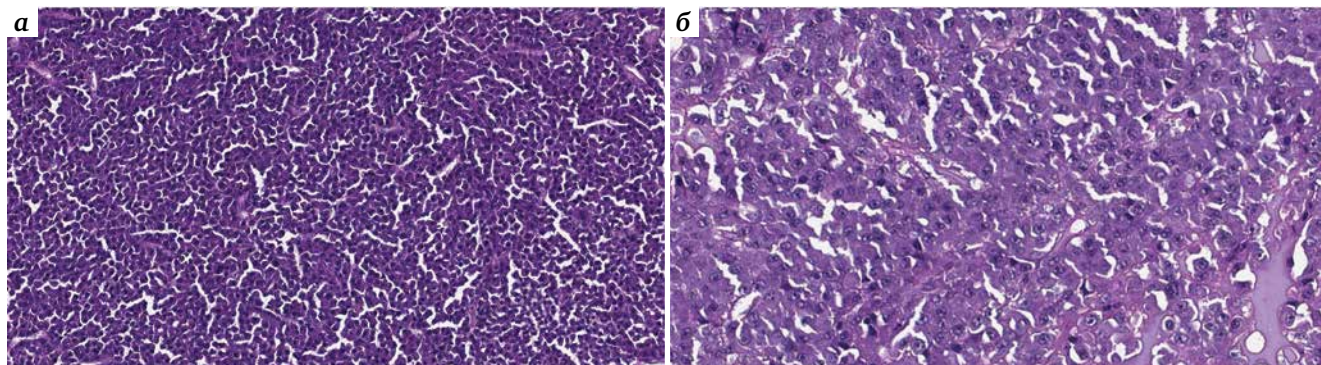


Рис. 2. Гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином): а – опухоль из округлых клеток, формирующих расслаивающиеся рыхлые комплексы ($\times 200$); б – клетки плазмоцитоидного вида с широкой цитоплазмой и ядрами с хорошо различимыми нуклеолами ($\times 400$)

Fig. 2. Histological examination (staining with hematoxylin and eosin): а – tumor consisting of rounded cells forming separating loose complexes ($\times 200$); б – cell of plasmacytoid type with wide cytoplasm and visible nucleoli ($\times 400$)

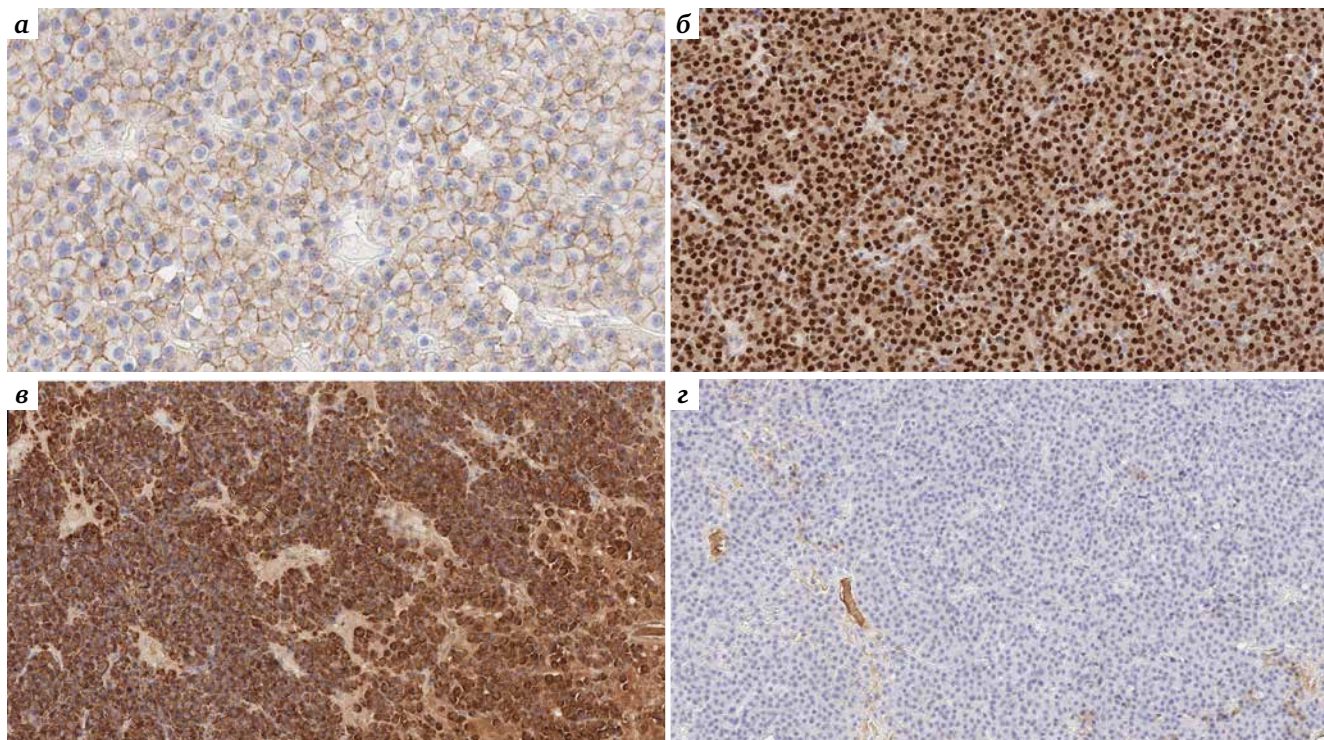


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование: а – бледное мембранное окрашивание CD138 ($\times 400$); б – выраженная диффузная ядерная экспрессия MUM1 ($\times 200$); в – рестрикция λ -цепи иммуноглобулинов ($\times 200$); з – отсутствие экспрессии κ -цепи иммуноглобулинов ($\times 200$)

Fig. 3. Immunohistochemical examination: а – pale membrane CD138 staining ($\times 400$); б – pronounced diffuse nuclear MUM1 expression ($\times 200$); в – restriction of immunoglobulin lambda chain ($\times 200$); з – absence of immunoglobulin kappa chain expression ($\times 200$)

тальных методов обследования диагностировано прогрессирование ММ, в связи с чем в дальнейшем пациентка сначала получала терапию в режиме DaraRd (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон), а затем по программе EloPotD (элотузумаб, помалидомид, дексаметазон).

При настоящем обращении в Клинический госпиталь «Лапино» в связи с появлением и нарастанием болевого синдрома в пояснично-крестцовой области на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии была выполнена магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника (рис. 4): выявлено объемное образование левой половины костей таза с распространением в полость таза, на большую поясничную мышцу и паравerteбральные мышцы слева, размерами 161 $\times$ 158 мм.

Пациентка консультирована неврологом. Неврологический статус: сознание не нарушено; черепно-мозговая иннервация не изменена; координаторных нарушений не выявлено; объем активных движений в поясничном отделе позвоночника ограничен из-за болезненности; поясничный лордоз уплощен; умеренно выраженный дефанс в поясничной области; болезненность при пальпации паравerteбральных точек поясничных позвонков; при осевой нагрузке на позвоночник

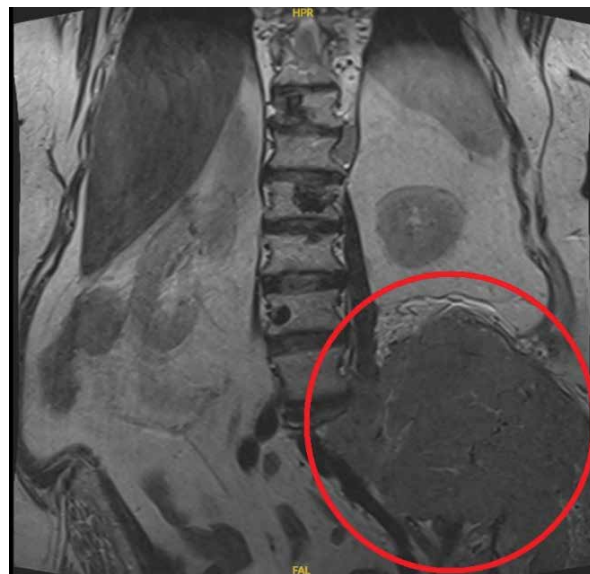


Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма пояснично-крестцового отдела позвоночника (фронтальная плоскость). Отмечено новообразование, исходящее из левой подвздошной кости, компримирующее седалищный нерв

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the lumbosacral spine (frontal projection). A tumor is extending from the left iliac bone compressing the sciatic nerve

отмечается болезненность в поясничном отделе; сухожильные рефлексы с нижних конечностей: коленные – низкие, $S < D$, ахилловы не вызываются; чувствительных расстройств не выявлено; симптом Ласега – положительный слева с угла 30° , справа – отрицательный; патологических рефлексов и менингеальных знаков нет. Установлен диагноз: корешковый синдром L_5-S_1 слева; хронический полифакторный болевой синдром.

Степень интенсивности боли по ВАШ составляла от 70 % в дневные часы (7 баллов) до 80–90 % в ночное время (8 баллов) – умеренный и сильный болевой синдром соответственно.

С целью купирования болевого синдрома был применен ступенчатый подбор анальгетиков. Терапия была начата с использованием следующей комбинации препаратов: НПВС – ингибитор циклооксигиназы 2 (целекоксиб 200 мг 2 раза в сутки внутрь), противоэпилептическое средство (габапентин 300 мг 3 раза в сутки внутрь), антидепрессант (миртазапин 15 мг/сут внутрь на ночь) и агонист μ 1-опиоидных рецепторов (тафалгин 4 мг/сут подкожно).

Пациентка отметила снижение интенсивности болевого синдрома до 1–2 баллов по ВАШ с возобновлением до 7 баллов через сутки от начала лечения. В связи с этим доза тафалгина была увеличена до 4 мг 2 раза в сутки и до 4 мг 3 раза в сутки на 3-й день от начала анальгетической терапии. На фоне проводимого лечения болевой синдром значительно уменьшился (по ВАШ – 1–2 балла), и терапия была продолжена. Эпизодов прорывной боли зафиксировано не было. Больная отмечала удовлетворительную переносимость лечения, отсутствовала значимая гематологическая и негематологическая токсичность. В первые 3 сут терапии развились такие нежелательные явления, как головокружение и тошнота I степени, которые впоследствии были самостоятельно купированы и не явились основанием для коррекции противоболевого лечения.

Пациентка была выписана с рекомендациями продолжить анальгетическую терапию в подобранной индивидуальной комбинации (тафалгин 4 мг 3 раза в сутки подкожно, габапентин 300 мг 3 раза в сутки внутрь, миртазапин 15 мг/сут внутрь на ночь) и выполнить комплексное обследование с целью оценки распространенности основного заболевания, на основании результатов которого будет принято решение о выборе программы дальнейшего противоопухолевого лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хронический болевой синдром, развивающийся у пациентов с онкологическими заболеваниями, значительно ухудшает качество жизни и в ряде случаев требует назначения ОА, обладающих большим числом побочных эффектов, ограничивающих их применение. Вместе с тем использование пероральных лекарственных форм ОА затруднено у пациентов с дис-

фагией, рвотой, а также после оперативного вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта в силу снижения биодоступности. Использование трансдермальных терапевтических систем (например, с фентанилом) ограничено у пациентов с кахексией, при аллергических реакциях или при фебрильной лихорадке (когда может изменяться фармакокинетика препарата).

Данные обстоятельства наряду с более глубоким пониманием структуры опиоидных рецепторов и механизма взаимодействия с ними лекарственных препаратов привели к появлению нового средства из класса анальгетиков – тафалгина.

Клинические исследования I и II фаз показали высокую анальгетическую эффективность и более благоприятный профиль безопасности тафалгина по сравнению с морфином. Наблюдаемые при терапии тафалгином побочные эффекты, такие как астения, сухость во рту, гипестезия, запоры и тошнота, имели легкую степень тяжести. Многократное подкожное введение тафалгина сопровождалось сопоставимой эффективностью с морфином (раствором для инъекций).

Стоит отметить, что в эти исследования были включены пациенты, у которых болевой синдром уже был купирован применением ОА, и дальнейшее подкожное введение тафалгина позволило сохранить адекватный контроль над болью. На фоне терапии тафалгином не было отмечено эпизодов прорывных болей [11].

В другом (открытом сравнительном рандомизированном многоцентровом) исследовании III фазы изучали эффективность и безопасность тафалгина в сравнении с пероральным морфином у 179 пациентов с онкологическими заболеваниями и хроническим болевым синдромом. Установлено, что тафалгин оказывает выраженное анальгетическое действие, сопоставимое с влиянием пероральной лекарственной формы морфина. Частота сохранения ответа на проводимую терапию, а также доля пациентов, которым потребовалось увеличение дозы обезболивающего препарата или отмечался хотя бы один эпизод прорывной боли, в обеих группах больных статистически значимо не различались.

В группе пациентов, которым вводился тафалгин, частота развития нежелательных явлений была меньше по сравнению с больными, получавшими пероральный морфин, – 36,69 и 72,88 % соответственно [13].

Результаты проведенных исследований позволили зарегистрировать препарат, внеся его в группу «прочих анальгетиков и антипиретиков», и разрешить к применению в клинической практике.

Доза препарата подбирается индивидуально. Рекомендуемая начальная разовая доза препарата «Тафалгин» составляет 4 мг/сут подкожно, а рекомендуемый диапазон разовых доз – от 2 до 7 мг. Оптимальным режимом дозирования является введение препарата «Тафалгин» по 4 мг 2–3 раза в сутки подкожно.

В представленном нами наблюдении тафалгин применялся для купирования хронического болевого синдрома в комбинации с другими средствами (НПВС, адъюванты) согласно принципу ступенчатого обезболивания у пациентки с прогрессированием ММ, а не использовался для поддержания уже достигнутого обезболивающего эффекта. Доза тафалгина 4 мг 3 раза в сутки подкожно способствовала достижению выраженной анальгезии и дальнейшему полному контролю над болью. Развития прорывных болей зафиксировано не было. Отмечена хорошая переносимость лечения и отсутствие значимых нежелательных явлений, что полностью согласуется с результатами проведенных ранее исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженный анальгетический эффект тафалгина в купировании хронического болевого синдрома у пациентов с онкологическими заболеваниями наряду с благоприятным профилем токсичности может способствовать улучшению качества жизни больных на всех этапах противоопухолевой терапии. Быстрота достижения и пролонгированный терапевтический эффект, а также низкий риск лекарственного взаимодействия могут способствовать изучению данного препарата в терапии прорывной боли. Необходимы дальнейшие исследования для оценки клинической эффективности и безопасности применения тафалгина у пациентов с ММ и другими гемобластомами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Данилов А.А. Нейропатическая боль. Клиническая геронтология 2007;2:27–36.
Danilov A.A. Neuropathic pain. Klinicheskaya gerontologiya = Clinical gerontology 2007;2:27–36. (In Russ.).
2. Стам А.П., Григорьева В.Н. Клинические особенности болевого синдрома у пациентов с множественной миеломой. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(10):11–5.
DOI: 10.17116/jnevro201611610111-15
Stamo A.P., Grigoryeva V.N. Clinical characteristics of pain syndrome in patients with multiple myeloma. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2016;116(10):11–15. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201611610111-15
3. Vital A. Paraproteinemic neuropathies. Brain Pathol 2001;11(4):399–407.
DOI: 10.1111/j.1750-3639.2001.tb00407.x
4. Sobol U., Stiff P. Neurologic aspects of plasma cell disorders. Handb Clin Neurol 2014;120:1083–99. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00073-5
5. Niscola P., Perrotti A.P., del Poeta G. et al. Case reports: zoster pain in haematological malignancies: effective pain relief with oxycodone in patients unresponsive to other analgesic measures. Herpes 2007;14(2):45–7.
6. Boonyapakorn T., Schirmer I., Reichart P.A. et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. Oral Oncol 2008;44(9):857–69. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2007.11.012
7. Когония Л.М., Новиков Г.А., Орлова Р.В. и др. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO 2022;12(3s2):182–202.
DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-182-202
Kogonia L.M., Novikov G.A., Orlova R.V. et al. Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in adult cancer patients. Zlo-kachestvenniye opukholi. Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors. Practical recommendations of RUSSCO 2022;12(3s2): 182–202. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-182-202
8. Niscola P., Scaramucci L., Romani C. et al. Pain management in multiple myeloma. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10(3):415–25.
DOI: 10.1586/era.10.5
9. Grond S., Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet 2004;43(13):879–923.
DOI: 10.2165/00003088-200443130-00004
10. Coluzzi F., Rolke R., Mercadante S. Pain management in patients with multiple myeloma: an update. Cancers (Basel) 2019;11(12):2037.
DOI: 10.3390/cancers11122037
11. Косоруков В.С., Абузарова Г.Р., Захарочкина Е.Р. и др. Тафалгин – отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):89–107.
DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107
Kosorukov V.S., Abuzarova G.R., Zakharochkina E.R. et al. Tafalgin is a Russian innovative tetrapeptide pharmaceutical for subcutaneous injection: review of the results of phase I and II clinical trials. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(2):89–107. (In Russ.). DOI: 10.1765/222-1468-2022-12-2-89-107
12. Абузарова Г.Р., Сарманаева Р.Р., Алексеева Г.С., Бражникова Ю.В. Клинический случай применения нового селективного $\mu 1$ -опиоидного анальгетика Тафалгин при лечении хронической боли онкологического генеза. Современная онкология 2022;24(3):313–8.
DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201913
Abuzarova G.R., Sarmanayeva R.R., Alekseeva G.S., Brazhnicova Y.V. A clinical case of the use of a new selective $\mu 1$ -opioid analgesic Tafalgin in the treatment of chronic cancer pain. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2022;24(3):313–8. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201913
13. Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзелева О.Ю. и др. 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.
DOI: 10.17116/onkolog20221105138
Abuzarova G.R., Kosorukov V.S., Gamzeleva O.Yu. et al. The efficacy and safety of Tafalgin in patients with cancer pain. Results of an open-label comparative multicenter randomized clinical trial. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology 2022;11(5):38–48. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20221105138

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;

О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли, А.О. Ахов: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение за пациенткой;

В.Е. Груздев: выполнение диагностических процедур, экспертная оценка данных, назначение терапии и наблюдение за пациенткой;

А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование;

Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование.

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, data analysis and interpretation, analysis of publications on the topic of the article, article writing;

P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing of the article, scientific consulting;

O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli, A.O. Akhov: performing diagnostic procedures, analyzing the data obtained, observing the patient;

V.E. Gruzdev: performing diagnostic procedures, expert evaluation of data, prescribing therapy and patient observation;

A.G. Zhukov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting;

T.T. Valiev: analysis of publications on the topic of the article, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

В.Е. Груздев / V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>

А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 03.04.2023. **Принята к публикации:** 19.04.2023.

Article submitted: 03.04.2023. **Accepted for publication:** 19.04.2023.