

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

Сопроводительная терапия при множественной миеломе: практические рекомендации

Supportive Therapy in Multiple Myeloma: Practical Recommendations

М.В. Соловьев, М.В. Соловьева, Л.П. Менделеева

MV Solovev, MV Soloveva, LP Mendeleeva

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Сопроводительная терапия приобретает все более важную роль в современном алгоритме лечения множественной миеломы (ММ). Внедрение в клиническую практику инновационных препаратов, а также трансплантационных методик существенно улучшило показатели безрецидивной и общей выживаемости. Однако в подавляющем большинстве случаев ММ по-прежнему остается неизлечимой злокачественной плазмноклеточной опухолью. Терапия ММ, проводимая зачастую в непрерывном режиме, характеризуется последовательной сменой таргетных препаратов, интеграцией глюкокортикостероидов и традиционных цитостатических агентов в программное лечение. Все это в совокупности с иммунодефицитом, поражением костных структур и миеломной нефропатией приводит к высокому риску развития нежелательных явлений и кумулятивной токсичности лечения. Вместе с тем поддержание качества жизни — одна из основных целей на всех этапах лечения ММ. Учитывая особенности клинических симптомов, нюансы таргетной терапии и связанные с противоопухолевым воздействием нежелательные явления, актуальной остается дальнейшая разработка алгоритмов сопроводительной терапии ММ. Их основные задачи заключаются в профилактике осложнений лечения, снижении частоты развития нежелательных явлений, уменьшении клинических проявлений побочных эффектов и разработке стратегии лечения кумулятивной токсичности. Знания о сопроводительной терапии в современном алгоритме программного лечения ММ представляют не меньшую ценность, чем информация о противоопухолевых препаратах и их эффективности. В настоящей работе представлены обобщенный собственный опыт и рекомендации, основанные в большинстве своем на результатах клинических исследований или мнениях экспертных организаций. Практические рекомендации по сопроводительной терапии симптоматической ММ предлагаются по следующим направлениям: профилактика скелетных осложнений, тромбозов, инфекций, купирование тошноты и рвоты, вакцинация, премедикация и алгоритм введения моноклональных антител, обезболивание, лечение периферической полинейропатии, коррекция вторичного иммунодефицита, нутритивная поддержка, оценка и методы преодоления утомляемости.

Supportive therapy is becoming increasingly important for the state-of-the-art algorithm of multiple myeloma (MM) treatment. The introduction of innovative drugs and transplantation methods into clinical practice considerably improved the disease-free and overall survival rates. However, in the vast majority of cases, MM still remains an incurable malignant plasma cell tumor. It is often treated on a continuous basis with a succession of targeted drugs and integration of glucocorticosteroids and conventional cytostatic agents into the program therapy. All of these together with immunodeficiency, bone lesions, and myeloma nephropathy lead to a high risk of adverse events and cumulative toxicity of treatment. At the same time, one of the main goals at all MM therapy stages is to maintain quality of life. The characteristics of clinical symptoms, the nuances of targeted therapy and chemotherapy-associated adverse events justify the need for further development of supportive MM therapy algorithms which remain to be a matter of current concern. They should be mainly aimed at preventing the therapy complications, reducing the rate of adverse events and clinical manifestations of side effects as well as developing a treatment strategy for cumulative toxicity. In the state-of-the-art algorithm of program MM treatment, supportive therapy-related knowledge is of no less value than the information on antitumor drugs and their efficacy. This paper reports the personal experience and provides recommendations mostly based on the results of clinical studies or views of expert panels. It also offers practical recommendations for supportive therapy in symptomatic MM which include prevention of skeletal complications, thromboses, and infections, nausea and vomiting management, vaccination, pre-medication and the algorithm of monoclonal antibody administration, analgesia, peripheral polyneuropathy treatment, correction of secondary immunodeficiency, nutritional support, fatigue assessment and countermeasures.

Ключевые слова: множественная миелома, сопроводительная терапия.

Получено: 22 июня 2023 г.

Принято в печать: 8 сентября 2023 г.

Для переписки: Максим Валерьевич Соловьев, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: maxsolovej@mail.ru

Для цитирования: Соловьев М.В., Соловьева М.В., Менделеева Л.П. Сопроводительная терапия при множественной миеломе: практические рекомендации. Клиническая онкогематология. 2023;16(4):426–48.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-426-448

Keywords: multiple myeloma, supportive therapy.

Received: June 22, 2023

Accepted: September 8, 2023

For correspondence: Maksim Valerevich Solovjev, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; e-mail: maxsolovej@mail.ru

For citation: Solovjev MV, Soloveva MV, Mendeleeva LP. Supportive Therapy in Multiple Myeloma: Practical Recommendations. Clinical oncohematology. 2023;16(4):426–48. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-426-448

ПРОФИЛАКТИКА СКЕЛЕТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Поражение костной ткани при впервые диагностированной множественной миеломе (ММ) выявляется в 80–90 % случаев [1, 2]. Эти пациенты подвержены высокому риску скелетных событий, включающих патологические переломы с возможной компрессией спинного мозга, что требует ортопедического и/или хирургического вмешательства. Скелетные осложнения существенно ухудшают прогноз с точки зрения как выживаемости и качества жизни, так и общих затрат на лечение.

Патогенез поражения костной ткани при ММ хорошо изучен. Ключевым звеном, регулирующим гомеостаз костной ткани, является лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG. Рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF-κB (receptor activator of NF-κB, RANK) и его лиганд RANKL — часть суперсемейства фактора некроза опухолей. Связывание RANKL с RANK приводит к активации зрелых остеокластов. Природный антагонист RANKL остеопротегерин (OPG) блокирует взаимодействие RANK и RANKL.

Нарушения в системе RANK/RANKL/OPG приводят к изменению баланса ремоделирования кости, что способствует развитию таких патологических процессов, как разрушение костей (остеодеструктивный процесс) и метастазирование. Повышенная сигнальная активность RANKL была выявлена при ММ, раке молочной железы, простаты, почки и некоторых других солидных опухолях. С целью снизить активность остеокластов и подавить остеолит при ММ используются ингибиторы взаимодействия RANK/RANKL [3, 4].

Учитывая патогенетические особенности ММ, высокую частоту поражения костной ткани в дебюте заболевания, а также тот факт, что абсолютное большинство протоколов противоопухолевого и иммуномодулирующего лечения ММ включает высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС), для профилактики костных осложнений рекомендуется применение препаратов, улучшающих метаболизм костной ткани [5–7].

Для уточнения характера остеодеструктивного процесса рекомендуется проведение лабораторных и инструментальных исследований, при необходимости — консультации специалистов (ортопеда, эндокринолога). Среди лабораторных параметров особое внимание следует уделять исследованию маркеров костного метаболизма. К ним относятся концентрация кальция крови (общий и свободный), паратгормона, 25-(ОН) витамина D, остеокальцина, мочевины, креатинина, активность щелочной фосфатазы, скорость клубочковой фильтрации, содержание электролитов (K, Na). Инструментальные исследования включают рентгенографию/компьютерную томографию/магнитно-резонансную томографию соответствующего отдела костного скелета.

В настоящее время у больных ММ применяется два класса препаратов, улучшающих метаболизм костной ткани: бисфосфонаты и моноклональные антитела (деносумаб) [3, 8, 9].

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты ингибируют костную резорбцию, подавляя активность остеокластов. Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минералу основного аморфного вещества кости гидроксиапатиту, поэтому они могут длительное время сохраняться в зонах активного костеобразования [10, 11]. При гиперкальциемии применение бисфосфонатов приводит к снижению концентрации кальция в сыворотке и уменьшению его выведения почками. Помимо ингибирующего действия на резорбцию костной ткани бисфосфонаты обладают противоопухолевыми свойствами, обеспечивая эффективность при костных метастазах [8, 12]. Бисфосфонаты применяются для купирования болевого синдрома в костях, с целью снижения риска патологических переломов, компрессии спинного мозга, опухолевой гиперкальциемии. Показаниями к назначению бисфосфонатов являются установленный диагноз множественной миеломы, гиперкальциемии.

Режимы применения препаратов для улучшения метаболизма костной ткани приведены в табл. 1. Для поддержания кальциевого гомеостаза во время терапии бисфосфонатами следует принимать препараты кальция и витамина D3 при отсутствии

Таблица 1. Режимы дозирования бисфосфонатов

Препарат	Разовая доза	Частота применения	Способ введения
Золедроновая кислота	4 мг	Ежемесячно	Внутривенно, разведение в 0,9% растворе натрия хлорида, введение в течение 15 мин
Памидроновая кислота	90 мг	Ежемесячно	Внутривенно, разведение в 0,9% растворе натрия хлорида, введение в течение 2–4 ч
Клодроновая кислота	1600 мг	Ежедневно	Прием внутрь утром натощак, запивая стаканом воды

Таблица 2. Коррекция дозы бисфосфонатов с учетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

Препарат	СКФ, мл/мин	Доза
Золедроновая кислота	30–60	100 % (4 мг)
	< 30	Не рекомендовано
Памидроновая кислота	30–60	100 % (90 мг)
	< 30	Не рекомендовано
Клодроновая кислота	50–80	100 % (1600 мг)
	30–50	1200 мг
	10–30	800 мг
	< 10	Не рекомендовано

гиперкальциемии (с осторожностью при почечной недостаточности).

Применение бисфосфонатов при почечной недостаточности

У пациентов с поражением почек требуется коррекция дозы бисфосфонатов с учетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), поскольку и золедроновая кислота, и памидронат могут усугублять острое почечное повреждение, приводить к повышению концентрации креатинина (табл. 2).

Бисфосфонаты следует отменить в случае возникновения почечной токсичности. Бисфосфонаты не следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин), за исключением случаев угрожающей жизни гиперкальциемии.

Во время терапии бисфосфонатами требуется мониторинг показателей мочевины, креатинина, электролитов К, Na, Са (общий и свободный).

Согласно рекомендациям экспертов Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы (IMWG), назначение бисфосфонатов следует рассматривать у всех пациентов с ММ, получающих противоопухолевую терапию. Золедроновая кислота предпочтительнее клодроновой у пациентов с впервые диагностированной ММ из-за ее доказанного потенциального антимиеломного эффекта.

Длительность терапии препаратами, улучшающими метаболизм костной ткани, четко не регламентирована. Ежемесячное введение бисфосфонатов может быть продолжено в течение 2 лет. У пациентов, получающих поддерживающую терапию, без признаков активности миеломы можно уменьшить крат-

ность введения бисфосфонатов до 1 раза в 3 мес. [13]. При длительном применении бисфосфонатов может наблюдаться специфическое осложнение — остеонекроз челюсти, что может ограничивать их продолжительное использование. Согласно рекомендациям экспертов IMWG, после окончания 1-го года терапии бисфосфонатами их использование может быть прекращено при достижении полной ремиссии или очень хорошей частичной ремиссии (охЧР). При достижении менее чем охЧР терапию бисфосфонатами рекомендуется продолжить. По окончании 2 лет введение бисфосфонатов следует продолжать при наличии активной костной болезни и можно прекратить при ее отсутствии. Терапию бисфосфонатами рекомендуется возобновить при развитии рецидива заболевания [14–17].

Моноклональное антитело деносуаб

Деносуаб — человеческое моноклональное антитело к RANKL (IgG2), обладающее высоким сродством и специфичностью, препятствующей активации RANK. Предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует созревание, функционирование и продолжительность существования остеокластов. В результате деносуаб уменьшает костную резорбцию, увеличивает массу и прочность кортикального и губчатого слоев кости [18, 19].

При ММ деносуаб применяется в виде п/к инъекции по 120 мг каждые 4 нед. Для поддержания кальциевого гомеостаза в период назначения деносуаба следует принимать препараты кальция и витамина D3 (при отсутствии гиперкальциемии). Коррекции режима дозирования деносуаба при нарушении функции почек не требуется. Нет необходимости в мониторинге почечной функции во время лечения деносуабом. По эффективности деносуаб не уступает золедроновой кислоте, а подкожная форма введения препарата и отсутствие негативного влияния на функцию почек являются его преимуществом [2, 7, 20–22].

Оптимальная продолжительность назначения деносуаба, возможность снижения частоты введений, отмены препарата до настоящего времени не определены в рамках клинических исследований. Вместе с тем консенсус экспертов IMWG рекомендует рассматривать возможность деинтенсификации, предполагающей увеличение интервалов между введениями деносуаба, перерыв в его использовании или полную отмену только через 24 мес. терапии и в том случае, если у пациента достигнута как минимум охЧР [2].

Временное прекращение введений деносуаба ограничивается лишь отдельными клиническими наблюдениями. Однако результаты исследований по изучению остеопороза показали, что через 6–12 мес. после прекращения введения деносуаба развивается «рикошетный» остеокластогенез с быстрым снижением минеральной плотности костей и повышенным риском переломов позвонков [23, 24]. По этой причине Европейское общество по исследованию кальцинированных тканей (European Calcified Tissue Society, ECTS) рекомендует после отмены деносуаба назначать бисфосфонаты с целью уменьшить эффект

«рикошета» [23]. Эксперты IMWG предполагают, что следует однократно ввести золедроновую кислоту по крайней мере через 6 мес. после последнего введения деносумаба. В качестве альтернативы может рассматриваться введение деносумаба каждые 6 мес. [2].

Индивидуальная оценка факторов риска, включая сопутствующие заболевания, использование ГКС также должны оцениваться при принятии решения об отмене деносумаба.

В соответствии с рекомендациями у больных с вялотекущей ММ, моноклональной гаммапатией неопределенного значения или солитарной плазмочитомой использование деносумаба целесообразно рассматривать только при наличии сопутствующего остеопороза.

Применение препаратов кальция и витамина D рекомендуется всем больным, получающим деносумаб, особенно при почечной недостаточности, после нормализации концентрации кальция в сыворотке в случае гиперкальциемии.

Концентрацию кальция, витамина D, фосфора и магния в сыворотке следует оценивать на регулярной основе.

Состояние полости рта следует оценивать исходно и во время лечения деносумабом. Введение деносумаба необходимо прекратить за 30 дней до инвазивных стоматологических процедур. Использование деносумаба можно возобновить только после полного заживления раны в ротовой полости.

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМой

При ММ риск венозных тромбозов возрастает в 4–10 раз по сравнению с контрольной группой того же возраста и пола, причем наибольший риск наблюдается в течение года после установления диагноза, а также у пациентов, получавших иммуномодулирующие препараты [25, 26].

Популяционное исследование, проведенное в США с участием 4797 больных ММ, выявило высокую частоту развития венозных тромбозов, достигающую 15 %. Кроме того, в исследовании продемонстрирована прогностическая роль тромботических осложнений. Однофакторный анализ позволил определить увеличение риска смерти у больных миеломой при развитии венозных тромбозов в процессе лечения через 2 и 5 лет после постановки диагноза [27]. Таким образом, неоспоримым фактом представляется необходимость профилактики тромботических осложнений у больных ММ в процессе лечения.

Выделяют три основные группы факторов риска развития тромбозов: связанные с пациентом, заболеванием и лечением [28].

Факторы, связанные с пациентом, включают пожилой возраст, индивидуальный и семейный анамнез венозной тромбоэмболии, ожирение, гиподинамию, наличие центрального венозного катетера, острую инфекцию, сопутствующие заболевания, расу (европеоидность является фактором риска), недавнее хирургическое вмешательство и продолжающуюся

гормональную терапию. К факторам, связанным с заболеванием, относятся активная ММ, признаки гипервязкости, патологический перелом костей таза, бедренной кости или позвоночника, требующие иммобилизации и/или хирургического вмешательства. Факторы, связанные с лечением, включают иммуномодулирующие препараты, особенно в сочетании с дексаметазоном в высоких дозах, комбинированную химиотерапию или воздействие стимулирующих эритропоэтин препаратов [29].

Международные экспертные организации рекомендуют проводить оценку риска тромботических осложнений у больных ММ и назначать профилактическую терапию с учетом индивидуальных прогностических критериев. Разработано несколько интегральных моделей по оценке риска развития венозных тромбозов у больных ММ, среди которых выделяют модели IMWG, IMPEDE и SAVED [30–32].

Модифицированная шкала оценки риска и профилактики тромботических осложнений больных ММ, основанная на рекомендациях IMWG, представлена в табл. 3 [33].

Представленные в табл. 3 модели оценки рисков рекомендуются для использования в клинических проспективных исследованиях. В то же время консенсус экспертов не определил в качестве рекомендации одну конкретную модель для использования в рутинной клинической практике. Следует обратить внимание на тот факт, что применение модели оценки риска ВТЭО должно быть последовательным и однородным в одном центре для всех пациентов с ММ.

Вместе с тем Национальная всеобщая онкологическая сеть США (NCCN) при оценке риска тромботических осложнений рекомендует опираться на модели IMPEDE (табл. 4) и SAVED (табл. 5) при подборе профилактической терапии ВТЭО.

Профилактика венозных тромбозов аспирином в дозе 81–325 мг 1 раз в сутки показана пациентам с не более 3 баллов по шкале IMPEDE или менее 2 баллов по шкале SAVED. Пациентам с оценкой по шкале IMPEDE ≥ 4 баллов или SAVED ≥ 2 баллов рекомендуется эноксапарин (40 мг/сут п/к) или варфарин (целевое международное нормализованное отношение [МНО] 2,0–3,0). Могут также использоваться фондапаринукс (2,5 мг/сут п/к) или прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), такие как ривароксабан в дозе 10 мг/сут внутрь или аписабан в дозе 2,5 мг внутрь 2 раза в сутки [35]. Менее распространенный и менее изученный выбор низкомолекулярного гепарина (НМГ) включает далтепарин в дозе 5000 ЕД в сутки п/к [36].

В свою очередь, консенсус экспертов Европейской группы по изучению ММ отмечает, что пациентам при назначении терапии, включающей иммуномодулирующие средства, рекомендуется применение препаратов, снижающих риск венозных тромбозов. Больным без факторов риска или с наличием только одного фактора рекомендован прием аспирина в дозе 100 мг/сут при отсутствии противопоказаний. В противном случае следует использовать НМГ или варфарин. Применение НМГ должно продолжаться не менее 4 мес., после чего пациенты могут быть переведены на профилактический прием аспирина [37].

Таблица 3. Факторы риска ВТЭО и режимы их профилактики у больных ММ, согласно рекомендациям IMWG

Факторы риска	Режимы профилактики ВТЭО
Индивидуальные <ul style="list-style-type: none"> Ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) ВТЭО в анамнезе Центральный венозный катетер или кардиостимулятор Сопутствующие заболевания (ИБС, ХПН, СД, острая инфекция, иммобилизация) Хирургическое вмешательство (любая анестезия, травма) Применение эритропоэтина Тромбофилия 	0–1 индивидуальный или связанный с заболеванием фактор риска: рекомендуется прием аспирина в дозе 81–325 мг внутрь ежедневно > 1 индивидуального или связанного с заболеванием фактора риска: рекомендуется один из следующих режимов профилактики ВТЭО: <ul style="list-style-type: none"> эноксапарин 40 мг п/к в сутки (или эквивалентная доза других НМГ) варфарин (целевые значения МНО 2,0–3,0) ПОАК (апиксабан 2,5 мг внутрь 2 раза в сутки или ривароксабан 10 мг/сут внутрь)
Связанные с заболеванием <ul style="list-style-type: none"> Диагноз ММ и лечение с использованием иммуномодулирующих препаратов 	
Связанные с терапией <ul style="list-style-type: none"> Применение иммуномодулирующих препаратов в сочетании с: <ul style="list-style-type: none"> дексаметазоном в высоких дозах (≥ 480 мг/мес.) доксорубицином карфиломомом Многокомпонентная терапия 	Рекомендуется один из следующих режимов профилактики ВТЭО: <ul style="list-style-type: none"> эноксапарин 40 мг п/к в сутки (или эквивалентная доза других НМГ) варфарин (целевые значения МНО 2,0–3,0) ПОАК (апиксабан 2,5 мг внутрь 2 раза в сутки или ривароксабан 10 мг/сут внутрь)

IMWG — Международная рабочая группа по изучению ММ; ВТЭО — венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; ММ — множественная миелома; МНО — международное нормализованное отношение; НМГ — низкомолекулярный гепарин; ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты; СД — сахарный диабет; ХПН — хроническая почечная недостаточность.

Таблица 4. Шкала оценки риска тромботических осложнений IMPEDE у больных ММ [34]

Фактор	Акроним	Баллы
Иммуномодулирующий препарат (Immunomodulatory Drug)	I	+4
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ² (Body Mass Index ≥ 25 kg/m ²)	M	+1
Перелом костей таза, бедра или бедренной кости (Pelvic, Hip or Femur Fracture)	P	+4
Применение препаратов, стимулирующих эритропоэз (Erythropoiesis-Stimulating Agent)	E	+1
Доксорубицин (Doxorubicin)	D	+3
Дексаметазон, высокие дозы		+4
Дексаметазон, низкие дозы		+2
Этническая принадлежность/раса = азиат/житель островов Тихого океана (Ethnicity/Race = Asian/Pacific Islander)	E	-3
Анамнез ВТЭО (History of Venous Thromboembolism before MM)	V	+5
Туннельный катетер/центральный венозный катетер (Tunneled Line/Central Venous Catheter)	T	+2
Существующая тромбопрофилактика: лечебная доза НМГ или варфарин (Existing Thromboprophylaxis: Therapeutic LMWH or Warfarin)	E	-4
Существующая тромбопрофилактика: профилактическая доза НМГ или аспирин (Existing Thromboprophylaxis: Prophylactic LMWH or Aspirin)		-3

ВТЭО — венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения; ММ — множественная миелома; НМГ — низкомолекулярный гепарин.

Исследования в реальной клинической практике демонстрируют объективные трудности соблюдения рекомендованных режимов тромбопрофилактики у больных ММ. Они связаны с необходимостью постоянного контроля МНО при приеме варфарина, использованием инъекционной формы НМГ, высокой стоимостью лечения и низкой приверженностью к терапии

Таблица 5. Шкала оценки риска тромботических осложнений SAVED у больных ММ [31]

Фактор	Акроним	Баллы
Операция (в течение 90 дней) (Surgery (within 90 days))	S	+2
Азиатская раса (Asian race)	A	-3
Анамнез ВТЭО (VTE history)	V	+3
Возраст ≥ 80 лет (Eighty (age ≥ 80 y))	E	+1
Доза дексаметазона (Dexamethasone dose):	D	
• стандартная (120–160 мг)		+1
• высокая (> 160 мг)		+2

ВТЭО — венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения; ММ — множественная миелома.

[38–41]. В этой связи все большую ценность приобретают клинические исследования, направленные на изучение роли ПОАК у больных ММ. Результаты одного из таких исследований были опубликованы в 2022 г. [42]. Авторы оценивали частоту венозных тромбозов у 305 больных с впервые диагностированной ММ, получавших индукционную терапию по схемам KRД и RVD. В качестве профилактики венозных тромбозов применялся аспирин или ривароксабан. Частота развития венозных тромбозов составила 16,1 % при использовании схемы KRД и профилактике аспирином vs 4,8 % в группе RVD + аспирин. Частота венозных тромбозов в группе KRД + ривароксабан также была 4,8 % [42]. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что профилактическое использование ривароксабана снижает риск развития тромботических осложнений без увеличения частоты кровотечений.

Помимо индивидуального риска ВТЭО перед началом противоопухолевой терапии рекомендуется также оценивать риск кровотечений. У пациента должен быть собран анамнез, следует оценить протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время, количество тромбоцитов и концентрацию фибриногена. Нет оснований рекомендо-

вать рутинное лабораторное тестирование на наследственную тромбофилию. Однако при наличии семейного анамнеза венозной тромбоэмболии, т. е. при наличии одного родственника первой степени родства моложе 50 лет с одним эпизодом венозной тромбоэмболии, следует провести генетическое исследование для исключения наследственной тромбофилии, оценить концентрацию антитромбина, протеина С, протеина S, определить мутации в генах, кодирующих фактор V и протромбин G20210A [29].

Абсолютными противопоказаниями к тромбопрофилактике являются глубокая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$, активное кровотечение, врожденные нарушения свертываемости крови (гемофилия, болезнь фон Виллебранда, выраженный дефицит факторов свертывания крови) и приобретенная коагулопатия, которая не поддается коррекции (например, тяжелые заболевания печени). Умеренная тромбоцитопения, кровотечения в анамнезе и приобретенная коагулопатия с возможностью коррекции служат относительными противопоказаниями к тромбопрофилактике. При выборе способа профилактики тромбозов следует учитывать приверженность пациентов к терапии и их предпочтения. Больные должны быть адекватно информированы о риске тромбообразования.

При почечной недостаточности наиболее оптимальную профилактику тромбозов следует подбирать в зависимости от степени нарушения функции почек. Для пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин предпочтительным профилактическим средством является НМГ с соответствующей коррекцией дозы.

Во время антитромботической профилактики следует контролировать количество тромбоцитов. Тромбопрофилактику целесообразно прекратить при уменьшении количества тромбоцитов до $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ и менее. Снижение дозы препарата следует рассмотреть при уменьшении количества тромбоцитов до $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$. Тромбопрофилактика в полных дозах может быть возобновлена, когда число тромбоцитов превышает $50 \times 10^9/\text{л}$.

Первичную тромбопрофилактику следует прекратить в случае клинически значимого или массивного кровотечения.

Больные ММ с предшествующим длительным анамнезом сопутствующих заболеваний (таких, как ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбофилия и др.), получающие на постоянной основе антитромботическую терапию, в период проведения программного противоопухолевого лечения продолжают прием назначенных ранее средств профилактики тромбозов в том же режиме.

Продолжительность антитромботической профилактики должна определяться на основании оценки сохранения/прекращения действия факторов риска развития тромбоза. К таким факторам в первую очередь относятся статус основного заболевания, противоопухолевая лекарственная и лучевая терапия, ограничение подвижности пациента, наличие воспаления инфекционного или неинфекционного

генеза, дыхательной или сердечной недостаточности. В случае неполного устранения провоцирующих тромбоз факторов и сохранения высокого риска развития ВТЭО необходимо продолжение антитромботической профилактики. На начальной стадии антитромботической профилактики у пациентов с 0–1 фактором риска ВТЭО может применяться ацетилсалициловая кислота. У больных с 2 факторами риска и более препаратами выбора являются НМГ или ПОАК. Убедительных преимуществ тех или иных НМГ или ПОАК нет [43, 44].

Пациентам с рецидивами ММ рекомендуется проводить тромбопрофилактику во время противоопухолевого лечения по тем же алгоритмам, как и при впервые выявленной миеломе. Пациентам, получающим поддерживающую терапию леналидомидом, рекомендуется профилактический прием аспирина в дозе 100 мг/сут [29].

У всех больных ММ, которые отнесены в группу высокого риска развития тромботических осложнений, целесообразно использовать и другие профилактические мероприятия. К ним относятся:

- обеспечение максимально возможной активности мышц нижних конечностей пациентов, находящихся на длительном постельном режиме;
- местные процедуры, увеличивающие объемный поток крови через глубокие вены нижних конечностей;
- массаж, активные и пассивные нагрузки на верхние и нижние конечности, улучшающие циркуляцию крови; механические способы профилактики (компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневматическая компрессия);
- чрезвычайно важно применение механических способов профилактики при наличии противопоказаний к использованию антикоагулянтов;
- у больных с крайне высоким риском ВТЭО медикаментозная и механическая профилактика тромбозов должны сочетаться.

Ниже приводятся режимы введения и дозы основных препаратов, используемых для профилактики развития ВТЭО.

В случае применения нефракционированного гепарина (НФГ) предпочтительно постоянное в/в введение с помощью инфузomата. Доза гепарина подбирается с учетом показателя активированного частичного тромбопластинового времени, которое должно составлять 1,5–2 нормы. Начальная доза гепарина составляет 1000 МЕ/ч. Если количество тромбоцитов в крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$, дозу НФГ снижают вдвое; если менее $50 \times 10^9/\text{л}$, НФГ отменяют. При назначении гепарина обязателен контроль количества тромбоцитов в крови каждые 2–3 дня. В случае развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа любые формы гепарина отменяются, не допускается промывка гепарином катетеров. При этом с антикоагулянтной целью применяют фондапаринукс или ПОАК (ривароксабан, аписабан).

Альтернативой НФГ является НМГ для п/к введения. Доза подбирается из расчета 100 анти-Ха МЕ на

Таблица 6. Режим дозирования НМГ с целью профилактики тромботических осложнений

Препарат	Доза
Дальтепарин натрия	5000 МЕ п/к 1 раз в сутки
Эноксапарин натрия	0,4 мл п/к 1 раз в сутки
Надропарин кальция	0,3 мл п/к 1 раз в сутки
Фондапаринукс натрия	2,5 мг п/к 1 раз в сутки

1 кг массы тела. Препарат НМГ вводится п/к 1–2 раза в сутки. Профилактические режимы введения НМГ представлены в табл. 6.

Для контроля используется анти-Ха-активность, максимальный пик которой должен составлять 0,3–1,0 МЕ/мл через 3–4 ч после введения НМГ, а именно:

- при профилактической дозе НМГ — 0,3–0,4 МЕ/мл плазмы;
- при лечебной дозе НМГ и введении 2 раза в сутки — 0,5–1,0 МЕ/мл плазмы;
- при лечебной дозе НМГ и введении 1 раз в сутки — 1,0–2,0 МЕ/мл плазмы.

При длительной терапии НМГ рекомендуется мониторинг анти-Ха-активности и коррекция дозы НМГ (при необходимости) 1 раз в месяц.

ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Биологические характеристики опухолевого клона плазматических клеток обуславливают развитие не только специфических для ММ клинических симптомов, но и опосредованных эффектов, в частности высокую частоту инфекционных осложнений. Результаты популяционного исследования, фокусирующегося на анализе частоты развития вирусных и бактериальных эпизодов у 5326 пациентов с моноклональной гаммапатией неопределенного значения (МГНЗ) из Швеции, продемонстрировали статистически значимое увеличение риска инфекций при наличии моноклонального белка в сыворотке и/или моче [45]. Риск инфекционных осложнений повышался в 2 раза при МГНЗ по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту и полу, при 5- и 10-летнем наблюдении. В частности, пациенты с МГНЗ имели повышенный риск ($p < 0,05$) бактериальных (пневмония, остеомиелит, септицемия, пиелонефрит, флегмона, эндокардит и менингит) и вирусных инфекций (грипп, опоясывающий лишай) [45].

При постановке диагноза ММ риск развития бактериальных инфекций повышался в 7 раз, вирусных — в 10 раз по сравнению с контрольной группой. Об этом свидетельствуют результаты популяционного исследования, включающего данные 9253 больных ММ, диагноз которым был поставлен в 1988–2004 гг., а наблюдение продолжалось до 2007 г. [46]. При этом через год наблюдения инфекционные осложнения оказались основной причиной смерти: каждый пятый летальный исход ежегодно был связан с инфекцией [46].

Появление инновационных препаратов в последние десятилетия существенно улучшило

результаты лечения больных ММ. Однако инфекции по-прежнему остаются серьезной проблемой, осложняющей программное лечение больных ММ, снижающей качество их жизни и ее продолжительность.

Частота и спектр инфекционных осложнений у больных ММ, получавших ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы и моноклональные антитела, изучались в многоцентровом ретроспективном исследовании австралийской группой авторов [47]. В анализ включены данные о 148 больных ММ, получавших лечение в 2013–2018 гг. Антибактериальная профилактика в исследовательских центрах рутинно не назначалась. Пациенты с целью профилактики вирусной инфекции принимали валацикловир на фоне терапии ингибиторами протеасом. Триметоприм-сульфаметоксазол применялся для профилактики пневмоцистной пневмонии в случае назначения ГКС в дозе, превышающей 16–20 мг преднизолона (или эквивалент) в сутки. За время наблюдения исследователи зафиксировали 345 инфекционных эпизодов. Почти 60 % (204/345) инфекционных осложнений зарегистрированы в течение первых 12 мес. после начала противоопухолевой терапии. Среднее время от начала терапии ММ до первого эпизода инфекции составило 3 мес. Наиболее частыми очагами инфекции были верхние дыхательные пути (56,8 %), желудочно-кишечный тракт (11 %), кожа и мягкие ткани (8,4 %). Спектр возбудителей инфекций был представлен бактериями в 13 % случаев, вирусами — в 14,5 %, грибами — в 1,5 %.

Инфекции развивались на фоне нейтропении только у 3,5 % больных ММ. Гипогаммаглобулинемия констатирована у 34,5 % (119/345) пациентов, из которых 77,3 % (92/119) получали заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином. Инфекционные осложнения служили основной причиной госпитализаций в 41,7 % (144/345) наблюдений. Перевод в отделение интенсивной терапии потребовался в 10,4 % (15/144) всех госпитализаций, связанных с инфекцией. Летальность в течение 30 дней после госпитализации по поводу инфекции составила 5,4 %, из них 3 случая были вызваны *Cryptococcus neoformans*, *Candida krusei* и *Klebsiella pneumoniae* соответственно.

Результаты проведенных исследований наглядно демонстрируют значение инфекционных осложнений в современной программе лечения ММ. Независимо от проводимой противоопухолевой терапии ММ частота развития инфекций остается высокой. Они требуют своевременного лечения и разработки профилактической стратегии, способной обеспечить снижение летальности, связанной с инфекционными осложнениями, и улучшение качества жизни больных ММ.

Профилактика бактериальных осложнений порождает дискуссию, поскольку профилактический прием антибактериальных препаратов приводит к развитию полирезистентности возбудителей. Однако результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Великобритании, подтвердили целесообразность назначения левофлоксацина с профилактической целью у больных ММ, проходящих индукционный этап противоопухолевого лечения [48].

Авторы представили анализ данных 977 больных ММ в возрасте 59–75 лет, рандомизированных в

2012–2016 гг. в две группы профилактической антибактериальной терапии на время индукции ремиссии. Пациенты первой группы получали левофлоксацин 500 мг (две таблетки по 250 мг) внутрь 1 раз в сутки в течение 12 нед., второй — плацебо (две таблетки внутрь 1 раз в сутки в течение 12 нед.) со снижением дозы в соответствии с расчетной СКФ каждые 4 нед. Визиты осуществлялись каждые 4 нед. до 16-й недели и через 1 год, первичной конечной точкой было время до первого эпизода лихорадки или смерти по любой причине в течение первых 12 нед. лечения.

Дизайн исследования включал оценку носительства метициллин-резистентного золотистого стафилококка, *Clostridium difficile* и β -лактамаз расширенного спектра действия. Изучались мазки из носа и образцы кала, собранные в начале исследования, через 4, 8, 12 и 16 нед. Медиана наблюдения составила 12 мес. В группе больных, получавших с целью профилактики левофлоксацин, частота инфекционных эпизодов и/или летальных исходов составила 19 vs 27 % в группе плацебо (отношение рисков 0,66; 95%-й доверительный интервал 0,51–0,86; $p = 0,0018$). Серьезные нежелательные явления в течение 16 нед. после начала противоопухолевого лечения ММ зарегистрированы в 597 случаях. Однако они были сопоставимы: 52 % в группе левофлоксацина vs 48 % в группе плацебо.

Анализ 12-недельной выживаемости продемонстрировал статистически значимое улучшение показателей общей выживаемости (ОВ). В группе больных, получавших с целью профилактики левофлоксацин, ОВ на срок 3 мес. составила 98 vs 95 % в группе плацебо ($p = 0,0081$). При анализе 1-летней ОВ статистически значимых различий не получено: 90 % в группе больных, получавших левофлоксацин, vs 91 % в группе плацебо ($p = 0,94$). Авторы отмечают, что снижение смертности на 3 % через 12 нед. при профилактике левофлоксацином может показаться незначительным, однако это означает 165 предотвращенных летальных исходов в Великобритании в год.

Таким образом, исследователи подтвердили, что добавление приема левофлоксацина с профилактической целью к основному лечению ММ в течение первых 12 нед. значительно уменьшило эпизоды лихорадки и показатель летальности по сравнению с плацебо без увеличения количества инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Эти результаты позволяют предположить, что профилактическое назначение левофлоксацина может использоваться у пациентов с впервые диагностированной ММ, получающих противоопухолевую терапию. Однако рекомендации по профилактике левофлоксацином следует рассматривать в контексте географической резистентности возбудителей к препарату в разных странах. В Великобритании в 2017 г. распространенность устойчивости *Escherichia coli* к фторхинолонам составляла 17,5 %, а в Италии — 47 %. Профилактическая эффективность левофлоксацина, вероятно, будет ниже в странах с высоким уровнем устойчивости к антибиотикам. Следовательно, целесообразно рассмотреть возможность профилактического приема левофлоксацина в этих странах у больных ММ, не кандидатов на трансплантацию аутологичных гемо-

поэтических стволовых клеток (аутоТГСК), и больных со статусом ECOG 2–4 балла [48].

Консенсус экспертов IMWG рекомендует рассмотреть прием левофлоксацина в первые 3 мес. индукционной терапии ММ в дозе 500 мг в сутки для профилактики инфекционных осложнений при высоком и промежуточном риске. Однако подход к назначению препарата должен быть индивидуальным и всесторонне взвешенным, поскольку фторхинолоны иногда вызывают тендинопатию с разрывом сухожилия, особенно ахиллова [49].

Не менее важным осложнением у больных ММ является реактивация герпетической инфекции. Развитие инфекции *Herpes zoster* (опоясывающего лишая) является результатом реактивации латентного вируса ветряной оспы (VZV). Он находится в задних корешках и ганглиях черепных нервов у большинства людей, ранее подвергшихся воздействию VZV в форме ветряной оспы. Опоясывающий герпес проявляется болезненной сыпью, которая может сохраняться до 2–4 нед. До $1/3$ пациентов могут испытывать остаточную постоянную или рецидивирующую боль по ходу нервных окончаний в течение месяцев или лет. В различных клинических исследованиях III фазы изучалась частота опоясывающего герпеса у больных ММ. Результаты показали, что применение бортезомиба сопровождалось увеличением частоты реактивации герпетической инфекции как минимум в 3 раза по сравнению с больными, не получавшими бортезомиб, при отсутствии какой-либо противовирусной профилактики [33, 50].

Использование элутузумаба также сопровождалось увеличением частоты развития опоясывающего герпеса по сравнению с контрольной группой как в исследовании ELOQUENT2 (7 vs 3 %), так и в исследовании ELOQUENT3 (5 vs 2 %) [51, 52].

При интеграции даратумумаба в программное лечение больных ММ отмечалось развитие герпетических осложнений: в монорежиме у 3 % больных, в комбинации — у 3–5 %.

Для снижения частоты развития герпетических осложнений у больных ММ рекомендуется профилактический прием ацикловира или валацикловира. Консенсус экспертов IMWG рекомендует профилактическое назначение противовирусных препаратов. Больным, серопозитивным по вирусам простого или опоясывающего герпеса, назначают ацикловир в дозе 400 или 800 мг внутрь 2 раза в сутки при вирусе простого герпеса и 800 мг внутрь 2 раза в сутки при вирусе опоясывающего герпеса или валацикловира 500 мг внутрь 2 раза в сутки [49]. Прием препаратов рекомендуется проводить на фоне программного противоопухолевого лечения ММ и завершить как минимум через 2 мес. после его окончания.

Подходы к противогрибковой профилактике также определены консенсусом экспертов IMWG, согласно которому следует рассмотреть:

- возможность применения флуконазола или микафунгина при продолжительной нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов ≤ 100 /мкл в течение ≥ 7 дней) и тяжелом мукозите;

- вопрос о профилактике вориконазолом или позаконазолом у больных с абсолютным числом нейтрофилов ≤ 100 /мкл в течение > 7 дней;
- возможность профилактики пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, триметопримом-сульфаметоксазолом или альтернативными препаратами по клиническим показаниям у больных с рецидивами и рефрактерной ММ или при приеме дексаметазона в высоких дозах (≥ 40 мг/сут в течение 4 дней в неделю). Альтернативные препараты включают аэрозольный пентамидин 300 мг 1 раз в месяц, дапсон 50 мг 2 раза в сутки [49].

Вакцинопрофилактика у больных ММ

Отдельного внимания заслуживает вакцинопрофилактика в качестве метода, снижающего частоту развития инфекций. Несмотря на ограниченность клинических данных, отражающих эффективность такого подхода у больных ММ, экспертные группы сходятся в едином мнении о целесообразности применения вакцин для профилактики инфекций у пациентов с плазмноклеточными неоплазиями, опираясь на безопасность и экономичность метода [30, 33, 49, 53].

Определен перечень наиболее значимых инфекций, сформулированы рекомендации по проведению вакцинации. Сформирован перечень ключевых параметров, которые необходимо учитывать при вакцинации больных ММ. Он включает в себя следующие положения:

- гуморальный ответ на иммунизацию у больных ММ ниже, чем в популяции [54];
- способность развивать иммунный ответ зависит от степени иммуносупрессии, активности болезни, статуса ремиссии, времени вакцинации;
- эксперты IMWG рекомендуют иммунизировать больных ММ только инактивированными вакцинами;
- проводимая противоопухолевая терапия значительно ухудшает иммунный ответ на вакцинацию у больных ММ;
- эффективность вакцинопрофилактики возрастает при вакцинации на ранних стадиях заболевания (МГНЗ, тлеющая ММ), до начала противоопухолевого лечения или при достижении ответа;
- леналидомид в качестве монотерапии улучшает ответ на вакцинацию при условии, что он не применяется одновременно с дексаметазоном;
- после аутоТГСК у больных ММ снижается иммунитет к патогенам, против которых они были вакцинированы ранее; целесообразно рассмотреть возможность ревакцинации через 6–24 мес. после аутоТГСК.

Больным ММ рекомендуется сезонная вакцинация против гриппа. При этом, учитывая результаты исследований, подтвердивших улучшение иммунного ответа после введения двух доз вакцины против гриппа с интервалом в 30 дней, IMWG рекомендует введение двух доз инактивированной 4-валентной противо-

гриппозной вакцины всем больным ММ вместо стандартной вакцины независимо от возраста. Первая доза вакцины вводится как можно раньше после получения информации о сезонных эпидемиологических данных, ревакцинация высокой дозой должна быть проведена через 1 мес. У пациентов с тяжелыми побочными эффектами после применения инактивированных вакцин против гриппа следует рассмотреть введение двух доз рекомбинантной вакцины.

Всем пациентам рекомендована вакцинация против штаммов *Streptococcus pneumoniae* по крайней мере однократно, если они не были вакцинированы ранее, с последующей ревакцинацией каждые 5 лет.

Рекомендации Всемирной организации здравоохранения, Европейской группы по изучению ММ, NCCN, Российской рабочей группы включают в себя вакцинацию против коронавирусной инфекции SARS-CoV2 [55, 56].

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМой МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ

Моноклональные антитела — класс препаратов, которые обладают высокой селективностью в отношении мишеней на поверхности опухолевых клеток, являющихся, как правило, одним из ключевых компонентов патологического процесса. Антитела могут точно связываться с антигеном благодаря специальным антигенсвязывающим участкам, имеющим к нему высокое сродство.

В последнее десятилетие методы таргетного воздействия на опухолевые клетки при злокачественных новообразованиях системы крови показали свою высокую эффективность и были включены в многочисленные национальные рекомендации по лечению как рецидивов, так и в первой линии терапии [57].

Учитывая, что моноклональные антитела представлены белковой молекулой, способной вызывать нежелательные реакции, главным образом инфузионные, разработан алгоритм, позволяющий предотвратить побочные явления, связанные с введением лечебных моноклональных антител.

В действующий алгоритм противоопухолевого лечения ММ входят моноклональные анти-CD38-антитела (даратумумаб, изатуксимаб) и анти-SLAMF7 (элотузумаб).

К наиболее частым побочным эффектам даратумумаба, изатуксимаба и элотузумаба относятся инфузионные реакции, цитопении, инфекционные осложнения (*Herpes zoster*). Для предупреждения развития инфузионных реакций непосредственно перед введением моноклональных антител рекомендуется проведение премедикации [58, 59].

В данном разделе представлен алгоритм действий медицинского персонала при использовании моноклональных антител у больных ММ.

Элотузумаб

Элотузумаб — человеческое иммуностимулирующее моноклональное IgG1-антитело, которое

специфически связывается с белком SLAMF7 (представителем семейства сигнальных молекул активации лимфоцитов). SLAMF7 в большом количестве экспрессируется на миеломных клетках, а также на естественных киллерах и некоторых других иммунных клетках.

В клиническом исследовании с участием больных ММ инфузионные реакции отмечались примерно у 10 % пациентов, прошедших премедикацию и получавших терапию элутузумабом в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном ($n = 318$) [60]. Частота инфузионных реакций составила 50 % у пациентов, которым не проводилась премедикация. В ходе исследования сообщалось о развитии инфузионных реакций III степени (1 %) и ниже. К наиболее часто отмечаемым симптомам инфузионных реакций относились жар, озноб, гипертензия. У 5 % пациентов потребовалось прерывание введения элутузумаба в среднем на 25-й минуте ввиду инфузионной реакции. Из-за развития инфузионных реакций лечение прекратил 1 % пациентов. В 70 % (23/33) случаев развитие инфузионных осложнений отмечалось во время первой инфузии элутузумаба [61, 62].

Способ применения и дозы элутузумаба

В комбинации с леналидомидом и дексаметазоном рекомендуемая доза элутузумаба составляет 10 мг/кг в виде в/в инфузии в 1, 8, 15 и 22-й дни в течение первых двух 28-дневных циклов и в 1-й и 15-й дни каждые 2 нед. в последующих циклах. Скорость введения препарата увеличивается постепенно от 0,5 до 5 мл/мин. При скорости введения 5 мл/мин продолжительность инфузии составляет менее 1 ч.

Перед каждой инфузией элутузумаба предусмотрена премедикация в обязательном порядке. Она проводится за 45–90 мин до инфузии элутузумаба и предполагает введение 8 мг дексаметазона в/в и одного блокатора H1-гистаминовых рецепторов (дифенгидрамин 25–50 мг внутрь или в/в либо аналогичный препарат) и блокатора H2-гистаминовых рецепторов (ранитидин 50 мг в/в или 150 мг внутрь либо аналогичный препарат), а также парацетамол в дозе 650–1000 мг внутрь или в/в.

В комбинации с помалидомидом и дексаметазоном элутузумаб применяется в первые 2 цикла в дозе 10 мг/кг в/в 1 раз в сутки в 1, 8, 15 и 22-й дни, начиная с 3-го цикла и далее — в дозе 20 мг/кг 1 раз в сутки в 1-й день [63].

Даратумумаб

Даратумумаб представляет собой человеческий иммуноглобулин (IgG1), моноклональное антитело, которое связывается с антигеном CD38, экспрессируемым на поверхности миеломных клеток. Действие даратумумаба на опухоль реализуется через несколько CD38-опосредованных иммунных механизмов (таких, как комплементзависимая цитотоксичность, антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность и антителозависимый фагоцитоз), апоптоз и модуляцию ферментативной активности CD38 [64, 65].

Даратумумаб может вызывать серьезные инфузионные реакции, включая анафилактические. В ходе клинических исследований сообщалось о развитии

инфузионных реакций примерно у половины пациентов, которым вводился даратумумаб [66, 67]. В большинстве случаев инфузионные реакции развивались при первой инфузии и были I или II степени. У 4 % пациентов инфузионные реакции наблюдались в ходе более одной инфузии. Отмечались также серьезные нежелательные реакции, включая бронхоспазм, гипоксию, одышку, гипертензию, отек гортани и легких. Клинические проявления могут быть представлены респираторными симптомами, например заложенностью носа, кашлем, першением в горле, а также ознобом, рвотой и тошнотой. Менее частые симптомы включали свистящее дыхание, аллергический ринит, повышение температуры тела, дискомфорт в грудной клетке, кожный зуд и артериальную гипотензию [68].

Для снижения риска инфузионных реакций при введении даратумумаба следует назначать премедикацию с использованием антигистаминных, жаропонижающих лекарственных средств и ГКС. При развитии инфузионных реакций любой степени тяжести введение даратумумаба необходимо приостановить и купировать симптомы осложнения. В случае развития инфузионных реакций I, II или III степени следует снизить скорость введения даратумумаба при возобновлении инфузии. При развитии анафилактической реакции или угрожающей жизни инфузионной реакции IV степени необходимо отменить введение даратумумаба и оказать адекватную экстренную помощь [69].

Для снижения риска развития отсроченных инфузионных реакций следует назначать ГКС для приема внутрь всем пациентам, получающим даратумумаб. Кроме того, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в анамнезе для терапии легочных осложнений в случае их развития следует решить вопрос о применении дополнительных препаратов после инфузии даратумумаба (например, ингаляционных ГКС, короткодействующих и продолжительных бронходилататоров) [69].

Известно, что CD38 экспрессируется на эритроцитах. При связывании даратумумаба с CD38 в непрямой реакции Кумбса при подготовке к переливанию крови наблюдают панагглютинацию или CD38-позитивную агглютинацию. Даратумумаб не влияет на определение антигенов в реакциях прямой агглютинации, в которых применяют реактивы с полными (IgM) антителами (систем ABO, Резус, Келл, MNS, Кидд). Методов устранения влияния даратумумаба на результаты серологических тестов несколько: нейтрализация анти-CD38-антител в плазме или сыворотке больного антиидиотипическими антителами к даратумумабу, денатурация CD38 эритроцитов сульфоредацентами (дитиотреитол). Другие стратегии заключаются в расширенном фенотипировании, определении антигенов эритроцитов с использованием моно- или поликлональных антител до введения даратумумаба. Генотипирование предполагает типирование генов эритроцитарных антигенов (предпочтительно, если фенотипирование невозможно) [70–72].

Способ применения и дозы даратумумаба

Даратумумаб вводится в дозе 16 мг/кг в/в в виде пролонгированной инфузии. В монорежиме препарат

вводится в 1, 8, 15 и 22-й дни 28-дневного цикла в первые 2 курса, затем — в 1-й и 15-й дни 28-дневного цикла с 3-го по 6-й курс. С 7-го курса даратумумаб вводится в 1-й день 28-дневного цикла до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Схема стандартной премедикации включает в себя введение за 1 ч ± 15 мин до инфузии следующих препаратов: метилпреднизолон 100 мг (или эквивалент) в/в перед первой и второй инфузиями и 60 мг перед последующими, парацетамол 650–1000 мг, дифенгидрамин 25–50 мг (или эквивалентный антигистаминный препарат).

При возникновении инфузионных реакций (таких, как заложенность носа, кашель, аллергический ринит, озноб, першение в горле, одышка, тошнота, любой степени тяжести) следует немедленно прекратить введение даратумумаба и купировать возникшие симптомы путем введения ГКС, подачи увлажненного кислорода, ингаляции бронходилататоров, инъекции антигистаминных препаратов.

Изатуксимаб

Изатуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело класса IgG1к, которое связывается с антигеном CD38, экспрессируемым на поверхности миеломных клеток [73]. Действие изатуксимаба на опухоль реализуется посредством IgG Fc-зависимых механизмов, включающих комплементзависимую цитотоксичность, антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз [74].

Изатуксимаб может вызывать серьезные инфузионные реакции, включая анафилактические. В исследовании ICARIA-MM (IsaPd vs Pd) инфузионные реакции были зарегистрированы у 38,2 % пациентов, в т. ч. I степени — у 3,9 %, II — у 31,6 %, III — у 1,3 % и IV — у 1,3 %. Большинство инфузионных реакций отмечалось только при 1-м введении изатуксимаба. Однако они повторялись в 2 % случаев во время 2-й инфузии и в 1,3 % — при 4-м введении препарата. Клиническими проявлениями инфузионных реакций были одышка, кашель, озноб и тошнота, а при реакциях III–IV степени отмечались одышка, гипертензия и бронхоспазм [75].

В исследовании IKEMA (IsaKd vs Kd) инфузионные реакции были зарегистрированы у 45,8 % пациентов, в т. ч. I степени — у 13,6 %, II — у 31,6 %, III — у 0,6 %. Симптомы инфузионных реакций включали кашель, одышку, заложенность носа, рвоту и тошноту, а симптомы реакций III степени характеризовались одышкой и гипертензией [76].

Для снижения риска возникновения и степени тяжести инфузионных реакций перед применением изатуксимаба пациентам необходима премедикация парацетамолом, дифенгидрамином или аналогичными препаратами согласно инструкции по применению. При возникновении инфузионных реакций II (умеренной) степени тяжести следует немедленно приостановить инфузию изатуксимаба и провести надлежащую симптоматическую терапию. После улучшения состояния до легкой степени тяжести (\leq I) инфузия изатуксимаба может быть возобновлена со снижением ее скорости в 2 раза от первоначальной, при тщательном

наблюдении за пациентом и симптоматической терапии по показаниям. Если в течение 30 мин после возобновления инфузии изатуксимаба симптомы не повторяются, скорость инфузии может быть увеличена до первоначальной с дальнейшим постепенным увеличением согласно инструкции по применению препарата. Если после остановки инфузии изатуксимаба не удается быстро купировать симптомы или состояние больного не улучшается до I степени и ниже, а также тяжесть симптомов сохраняется либо возрастает, несмотря на проведение соответствующей терапии, или если симптомы жизнеугрожающие, лечение изатуксимабом должно быть окончательно прекращено.

Изатуксимаб может влиять на серологические анализы крови с регистрацией ложноположительного результата в непрямом антиглобулиновом тесте (непрямой пробе Кумбса). У пациентов с положительным непрямым антиглобулиновым тестом переливание крови проводилось без признаков гемолиза. Лечение изатуксимабом не влияло на типирование группы крови по системе AB0/RhD. Во избежание потенциальных проблем с переливанием эритроцитов пациентам необходимо провести анализ крови и скрининг-тесты до первой инфузии изатуксимаба. Фенотипирование должно быть выполнено до начала лечения изатуксимабом. В случае, если терапия изатуксимабом уже проводится, сотрудники отделения переливания крови должны быть проинформированы о влиянии препарата на результаты серологических анализов. Возможное влияние изатуксимаба при проведении теста на совместимость крови можно устранить с помощью эритроцитов, обработанных дитиотреитолом.

Способ применения и дозы изатуксимаба

Изатуксимаб вводится в дозе 10 мг/кг массы тела в виде в/в инфузии. Введение осуществляется в 1, 8, 15 и 22-й дни 28-дневного цикла в 1-м курсе терапии, начиная со 2-го курса — в 1-й и 15-й дни 28-дневного цикла. Лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Схема стандартной премедикации за 15–60 мин до инфузии изатуксимаба включает дексаметазон 20–40 мг внутрь или в/в, парацетамол 650–1000 мг внутрь (или его эквивалент), дифенгидрамин 25–50 мг в/в или внутрь (или его эквивалент).

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТОШНОТЫ И РВОТЫ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Тошнота и рвота могут возникать у больных ММ по многим причинам, часть из которых обусловлена гиперкальциемией, азотемией, токсичностью противоопухолевой терапии, побочными эффектами анальгетиков. Эметогенный синдром не только приводит к ухудшению самочувствия пациента, снижению качества его жизни, но и препятствует приему лекарственных препаратов и пищи. В связи с этим контроль тошноты и рвоты играет важную роль в сопроводительной терапии больных ММ [77–80].

Тошнота и рвота развиваются при возбуждении соответствующих центров в ЦНС несколькими путями:

при воздействии нейротрансмиттеров на рецепторы или при поступлении импульсов от хеморецепторов триггерной зоны. Химическими веществами, вызывающими активацию рвотного центра, являются дофамин, серотонин, гистамин, ацетилхолин и субстанция Р (нейрокинин-1). Противорвотные препараты избирательно блокируют какой-либо из перечисленных нейротрансмиттеров [81, 82].

Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов, применяемых у больных ММ

Эметогенность — риск развития рвоты у больных, получающих противоопухолевые препараты. Выделено 4 градации эметогенного потенциала противоопухолевых препаратов:

- 1) минимальный — развитие рвоты у < 10 % больных;
- 2) низкий — развитие рвоты у 10–30 % больных;
- 3) умеренный — развитие рвоты у 30–90 % больных;
- 4) высокий — развитие рвоты у > 90 % больных.

Рекомендации экспертов по принципам противорвотного (антиэметического) лечения основываются на том, в какую категорию эметогенного потенциала входит тот или иной противоопухолевый препарат. Эметогенный потенциал препаратов для в/в введения определяется, как правило, для режима однодневного введения. Иными словами, оценивается эметогенность разовой дозы. В основу классификации препаратов для приема внутрь положен учет эметогенности полного курса лечения. Эметогенность комбинированного режима противоопухолевой терапии определяется, как правило, препаратом, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатические препараты. Комбинация умеренно эметогенных цитостатиков может повышать эметогенность режима в целом [83, 84].

Для клинического применения рекомендовано пять групп препаратов, обладающих противорвотным свойством:

- 1) антагонисты 5-НТЗ-рецепторов;
- 2) ГКС;
- 3) антагонисты NK1-рецепторов;
- 4) блокаторы рецепторов дофамина;
- 5) нейрорептики.

Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов

К антагонистам 5-НТЗ-рецепторов (НТ — гидрокситриптами́н) относятся ондансетрон, палонсетрон. В основе механизма действия препаратов лежит их способность селективно блокировать серотониновые 5-НТЗ-рецепторы. Тем самым предупреждается возникновение рвотного рефлекса вследствие стимуляции афферентных волокон блуждающего нерва серотонином, выделяющимся из энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки ЖКТ. Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов также угнетают центральные звенья рвотного рефлекса, блокируя 5-НТЗ-рецепторы дна IV желудочка головного мозга. Препараты назначаются за 30–60 мин до введения противоопухолевых средств [80, 85, 86].

Пациентам, получающим антагонисты 5-НТЗ-рецепторов, рекомендуется мониторинг сердечной функции (ЭКГ), концентрации электролитов. Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов могут удлинять интервал QT. В связи с этим у пациентов с синдромом удлинения QT следует избегать применения антагонистов 5-НТЗ-рецепторов. Исключение составляет палонсетрон, который не оказывает влияния на интервал QT.

Палонсетрон — высокоселективный антагонист серотониновых рецепторов, имеющий самый длительный период полувыведения (до 40 ч). Применяется однократно с 1-го дня 1-го цикла при однодневном курсе противоопухолевой терапии и через день — при многодневном.

Добавление дексаметазона к антагонистам 5-НТЗ-рецепторов позволяет не только уменьшить риск острой тошноты и рвоты, но и предотвратить их отсроченное развитие. Кроме того, он обладает самостоятельной противорвотной активностью и может использоваться в монотерапии с целью профилактики острой рвоты после введения низкоэметогенных цитостатических средств. Дексаметазон назначается в дозе 12 мг в/в однократно за 30–60 мин до химиотерапии. В случае высокоэметогенной противоопухолевой терапии в последующие 5 дней после ее окончания дексаметазон назначается в дозе 8 мг внутрь 2 раза в сутки [80, 86, 87]. Если схема противоопухолевой терапии содержит ГКС, дополнительного назначения дексаметазона с противорвотной целью не требуется.

Антагонисты NK1-рецепторов

К антагонистам NK1-рецепторов относят апрепитант и фосапрепитант. Апрепитант — селективный высокоаффинный антагонист NK1-рецепторов центрального механизма действия (за счет связывания с NK1-рецепторами головного мозга). Центральное действие апрепитанта характеризуется большой продолжительностью. Он ингибирует как острую, так и отсроченную фазу рвоты, а также повышает противорвотную активность антагонистов 5-НТЗ-рецепторов (например, ондансетрона) и ГКС (например, дексаметазона). Антагонисты NK1-рецепторов являются умеренными ингибиторами СУРЗА4, что необходимо учитывать при одновременном использовании препаратов, метаболизируемых этой же системой. Апрепитант повышает концентрацию ГКС. В связи с этим в комбинации с апрепитантом доза дексаметазона должна быть снижена приблизительно на 50 %. У пациентов, получающих варфарин, необходимо дополнительно контролировать уровень МНО [87–92]. Антагонисты NK1-рецепторов применяют в комбинации с ГКС и антагонистами 5-НТЗ-рецепторов. Апрепитант принимается за час до введения цитостатических средств, фосапрепитант — за 30 мин в дозах, представленных в табл. 7.

Таблица 7. Режим дозирования антагонистов NK1-рецепторов

Препарат	Разовая доза	Способ применения
Апрепитант	125 мг	Внутрь в 1-й день
	80 мг	Внутрь во 2-й и 3-й дни
Фосапрепитант	150 мг	В/в однократно

Таблица 8. Эмезогенный потенциал противоопухолевых препаратов, применяемых для лечения ММ

Уровень эмезогенности	Противоопухолевые препараты для в/в введения	Противоопухолевые препараты для приема внутрь
Высокий (> 90 %)	<ul style="list-style-type: none"> ● Антрациклиновый антибиотик + циклофосфамид ● Кармустин ● Мелфалан ● Циклофосфамид $\geq 1500 \text{ мг/м}^2$ ● Цисплатин 	<ul style="list-style-type: none"> ● Прокарбазин
Умеренный (30–90 %)	<ul style="list-style-type: none"> ● Бендамустин ● Доксорубин ● Карбоплатин ● Циклофосфамид $< 1500 \text{ мг/м}^2$ ● Цитарабин $> 1000 \text{ мг/м}^2$ 	<ul style="list-style-type: none"> ● Циклофосфамид
Низкий (10–30 %)	<ul style="list-style-type: none"> ● Бортезомиб ● Пегилированный липосомальный доксорубин ● Карфилзомиб ● Цитарабин $\leq 1000 \text{ мг/м}^2$ ● Элотузумаб ● Этопозид 	<ul style="list-style-type: none"> ● Иксазомиб ● Леналидомид ● Этопозид
Минимальный (< 10 %)	<ul style="list-style-type: none"> ● Даратумумаб 	<ul style="list-style-type: none"> ● Бусульфан ● Мелфалан ● Помалидомид

Блокаторы рецепторов дофамина

В эту группу входят бензамиды (метоклопрамид, итоприд), фенотиазины (хлорпромазин или аминазин, прометазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), бензодиазепины (диазепам, лоразепам). Препараты обладают седативными и анксиолитическими свойствами [80, 93].

Метоклопрамид, широко использовавшийся ранее в высоких дозах с целью профилактики острой тошноты и рвоты после умеренно- и высокоэмезогенной противоопухолевой терапии, в настоящее время применяется реже, т. к. при сопоставимой эффективности с антагонистами серотониновых рецепторов имеет значительное количество выраженных побочных эффектов. Согласно международным рекомендациям, использование метоклопрамида допускается в стандартных дозах для профилактики острой тошноты и рвоты после низкоэмезогенной химиотерапии, а также отсроченной рвоты в комбинации с дексаметазоном. Режим дозирования — 10 мг в/в или внутрь 1–4 раза в сутки.

Добавление блокаторов рецепторов дофамина в схему противорвотной терапии проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача.

Принципы профилактики и терапии тошноты и рвоты у больных ММ

Эксперты Международной ассоциации по поддерживающему лечению в онкологии (MASCC) разработали принципы противорвотной терапии, согласно которым используются следующие алгоритм и методы профилактики тошноты и рвоты [94]:

- определить эмезогенный потенциал назначенного режима противоопухолевой терапии (табл. 8);
- назначить профилактическую терапию, исходя из эмезогенности режима, начиная с 1-го курса;
- назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии;
- в случае развития тошноты и рвоты внести изменения в профилактическую терапию при последующих циклах;
- критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение 24 ч (период развития острой рвоты) от момента введения противоопухолевых препаратов.

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при предстоящей высокоэмезогенной противоопухолевой терапии должна назначаться до ее начала и продолжаться не менее 2–3 дней после ее окончания. Противорвотные средства назначают во все дни противоопухолевой терапии ежедневно (исключение: палонсетрон — через день) с учетом эмезогенного потенциала цитостатических препаратов, вводимых в тот или иной день. Выбор комбинации противорвотных средств осуществляется с учетом текущего компонента противоопухолевой терапии, обладающего наибольшим эмезогенным потенциалом. К настоящему времени наиболее эффективной антиэмезической комбинацией признается сочетание противорвотных препаратов, включающее антагонист NK1-рецепторов + антагонист 5-HT₃-рецепторов + дексаметазон (не добавляют при наличии дексаметазона в схеме противоопухолевого лечения). Дополнительно по показаниям на усмотрение лечащего врача могут применяться бензодиазепины. Может быть назначен аперитант в дозе 125 мг в 1-й день и 80 мг в последующие дни [94, 95].

При умеренно эмезогенной противоопухолевой терапии в настоящее время наиболее эффективной считается комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонист 5-HT₃-рецепторов и дексаметазон. При некоторых умеренно эмезогенных режимах, включающих карбоплатин, рекомендуется назначение апеританта/фосапеританта в комбинации с антагонистом 5-HT₃-рецепторов и дексаметазоном.

С целью профилактики тошноты и рвоты при противоопухолевой терапии с низкой эмезогенностью следует использовать только один из следующих препаратов: дексаметазон, антагонист 5-HT₃-рецепторов или антагонист рецепторов дофамина (например, метоклопрамид). При минимально эмезогенной противоопухолевой терапии профилактики тошноты и рвоты не требуется.

При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты, несмотря на плановое назначение антиэмезической схемы, необходимо исключить причины, не связанные с непосредственным введением цитостатических препаратов (заболевания ЖКТ, электролитные нарушения, гипергликемию, уремию, органические

нарушения ЦНС, побочное действие опиоидных анальгетиков, психофизиологические причины). В случае их исключения следует перевести пациента на схему профилактики с низкоэметогенного потенциала на умеренно эметогенный, а с умеренно эметогенного на высокоэметогенный. При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне стандартных антиэметических схем, не предполагающих использование апрепитанта или фосапрепитанта, необходимо при последующих курсах включать в противорвотный режим апрепитант или фосапрепитант.

Неконтролируемая или рефрактерная рвота может развиваться у пациентов с так называемым сверхбыстрым метаболическим фенотипом, заключающимся в ускоренном метаболизме антагонистов 5-НТЗ-рецепторов в печени. В такой ситуации целесообразна смена 5-НТЗ-блокатора на другой противорвотный препарат данного класса. Кроме того, следует соблюдать ряд общих принципов профилактики и лечения тошноты и рвоты:

- назначать противорвотные препараты строго по часам, а не при появлении тошноты или рвоты;
- оценивать предпочтительный путь введения препаратов (парентерально, внутрь, в ректальных суппозиториях);
- обеспечивать адекватную гидратацию и коррекцию электролитов;
- добавлять при диспепсии ингибиторы протонной помпы.

При условно-рефлекторной тошноте и рвоте важное значение имеет их оптимальная профилактика в каждом цикле противоопухолевой терапии. Кроме того, с учетом психогенного механизма применяют бензодиазепины (например, лоразепам по 0,5–2 мг на ночь накануне и утром перед началом противоопухолевого лечения) и нефармакологические методы (психотерапию, гипноз).

Больные могут испытывать психологический стресс в связи с диагнозом ММ, необходимостью проведения курсов противоопухолевой терапии, выполнением аутоТГСК. Стрессовое состояние в ряде случаев выражается в повышении кислотности желудочного сока, развитии пептических язв, клинически проявляющихся симптомами тошноты и рвоты. С целью профилактики развития подобных осложнений рекомендуется прием ингибиторов протонной помпы [80].

Кроме того, следует учитывать, что в большинстве протоколов противоопухолевого лечения ММ включены ГКС в высоких дозах. Язва желудка или двенадцатиперстной кишки является одним из серьезных побочных эффектов терапии ГКС. Механизм ulcerогенного действия ГКС заключается в повышении секреции соляной кислоты в желудке, изменении качественного состава слизи, торможении регенерации поверхностного эпителия. При сочетании применении ГКС с нестероидными противовоспалительными средствами и антикоагулянтами риск развития язв возрастает. В связи с ulcerогенностью ГКС необходимо проводить антисекреторную терапию с целью профилактики развития язв [96, 97].

С антисекреторной целью для профилактики тошноты и рвоты, язвенной болезни желудка и две-

Таблица 9. Режим дозирования ИПП с целью профилактики язвенной болезни ЖКТ

Препарат	Разовая доза	Способ применения
Омепразол	20 мг	Внутрь 1 раз в сутки
	40 мг	В/в 1 раз в сутки
Лансопразол	30 мг	Внутрь 1 раз в сутки
Пантопразол	40 мг	Внутрь 1 раз в сутки

надцатиперстной кишки применяются ингибиторы протонной помпы [80, 98]. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — антисекреторные лекарственные препараты, блокирующие Н+/К+-АТФазу обкладочных (париетальных) клеток слизистой оболочки желудка и уменьшающие секрецию соляной кислоты.

При активации ИПП образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков Н+/К+-АТФазы, блокируя действие протонной помпы настолько, что она необратимо исключается из процесса секреции соляной кислоты. Влияние ИПП на конечную стадию процесса образования соляной кислоты в желудке является дозозависимым. Это обеспечивает высокоэффективное ингибирование базальной и стимулированной секреции соляной кислоты независимо от фактора, его вызывающего. В группу препаратов ИПП входят омепразол, лансопразол, пантопразол и др. Они применяются во время проведения курсов противоопухолевой терапии, включающей системные ГКС, в указанных в табл. 9 дозах [99, 100].

Время суток и прием пищи не влияют на активность ИПП. При невозможности приема внутрь ИПП вводятся внутривенно [97].

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМой

Частота симптомов периферической полинейропатии в дебюте ММ составляет 7–28 %. В большинстве случаев проявления полинейропатии носят симметричный характер. Патогенез полинейропатии у больных ММ многогранен и может быть связан с компрессией спинного мозга в результате роста внутри- и/или внекостной плазмоцитомы, развитием остеодеструктивного синдрома с переломом костной ткани и компрессией нервных окончаний, непосредственным влиянием секретируемого плазматическими клетками парапротеина. В ряде случаев периферическая полинейропатия бывает проявлением сопутствующего заболевания, в т. ч. сахарного диабета, дефицита витамина В₁₂, алкоголизма, хронического воспаления, демиелинизирующих заболеваний и др. [101].

В процессе лечения ММ периферическая полинейропатия развивается еще у 30 % больных. Наиболее часто это осложнение связано с применением бортезомиба. Бортезомиб преимущественно воздействует на мелкие миелинизированные и немиелинизированные нервные волокна, вызывая гиперестезию, ощущение жжения и онемение, нейропатическую боль и изменение температурной чувствительности в конечностях, которые носят преимущественно сенсорный характер, моторные нарушения минимальны. Представленные

Таблица 10. Рекомендации по коррекции дозы бортезомиба при развитии нейропатической боли и/или периферической сенсорной либо моторной нейропатии

Симптомы нейропатии	Модификация дозы и режима
I степень (парестезии, слабость и/или снижение рефлексов без боли или потери функции)	Снижение дозы бортезомиба на 1 уровень (1,3→1,0→0,7 мг/м ²) или у больных, получающих бортезомиб 2 раза в неделю, изменение режима на введение препарата 1 раз в неделю в той же дозе. У больных с исходной нейропатией назначение бортезомиба в дозе 1,3 мг/м ² 1 раз в неделю
I степень с болью или II степень без боли, но с ограничением жизненной активности	У больных, получающих бортезомиб 2 раза в неделю, снижение его дозы на 1 уровень или изменение режима на введение препарата 1 раз в неделю в той же дозе. У больных, получающих бортезомиб 1 раз в неделю, снижение дозы на 1 уровень или временное прекращение введения препарата; после снижения токсичности (≤ I степени) возобновление лечения бортезомибом 1 раз в неделю в дозе, сниженной на 1 уровень
II степень с болью	Прекращение лечения бортезомибом
III степень с нарушением функции и жизненной активности	
IV степень: сенсорная нейропатия с потерей трудоспособности или моторная нейропатия, опасная для жизни либо приводящая к параличу	

нарушения затрагивают значительно чаще ноги, чем руки. Переход на п/к введение препарата и 1 раз в неделю значительно снизило частоту и тяжесть периферической полинейропатии III степени или выше. Однако эпизоды развития тяжелой полинейропатии, индуцированной кумулятивной токсичностью бортезомиба, продолжают регистрироваться [102].

Осведомленность пациентов и регулярный скрининг проявлений периферической полинейропатии имеют решающее значение в предотвращении тяжелых симптомов. Умеренные симптомы гораздо легче купируются с высокой вероятностью полного восстановления функций после прекращения введения бортезомиба или снижения его дозы.

При развитии симптомов нейротоксичности рекомендуется изменение дозы бортезомиба (табл. 10). Однако следует учитывать доступность современных противоопухолевых препаратов, профиль нежелательных явлений которых не связан с высоким риском усугубления симптомов нейротоксичности. К ним относятся ингибиторы протеасом 2-го поколения, иммуномодулирующие агенты, моноклональные антитела. Следовательно, при констатации периферической полинейропатии I степени с болью или II степени на фоне терапии бортезомибом целесообразно заменить его на перечисленные выше противоопухолевые препараты или их комбинации.

Следует отметить, что периферическая полинейропатия в большинстве случаев (70 %) является

обратимой, вместе с тем симптомы регрессируют длительно, в течение 2–3 мес., и могут сохраняться более 2 лет. В 30 % случаев симптомы нейропатии остаются необратимыми и эффективность различных лекарственных средств крайне низкая [103].

Наиболее распространенными препаратами, используемыми для симптоматического лечения полинейропатии у больных ММ в клинической практике, являются габапентин или прегабалин. Вместе с тем рандомизированные контролируемые исследования, в которых проводилась оценка эффективности этих препаратов при симптоматической нейропатии, вызванной противоопухолевой терапией, не только при ММ, не продемонстрировали их пользы в улучшении среднесуточных показателей боли по сравнению с плацебо.

Начинать лечение габапентином или прегабалином следует с низкой дозы во избежание сонливости либо головокружения, с постепенным повышением дозы до максимально допустимой [104].

Еще одним вариантом терапии являются антидепрессанты, такие как дулоксетин, amitриптилин и др. [105].

При отсутствии эффекта следует рассмотреть возможность назначения опиоидных анальгетиков [104]. Местные анальгетики, такие как крем с капсаицином, ментолом и смягчающими средствами, а также пластырь с лидокаином, могут облегчить симптомы периферической полинейропатии. В дополнение к фармакологическим подходам обсуждаются и другие немедикаментозные возможности: электростимуляция и иглоукалывание [106].

КОРРЕКЦИЯ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Развитие вторичного иммунодефицита у больных ММ связано с несколькими факторами. Это и непосредственное угнетение синтеза нормальных иммуноглобулинов за счет пролиферации опухолевых плазматических клеток, и влияние препаратов, применяемых для лечения миеломы. По данным различных исследований, гипогаммаглобулинемия отмечалась у 50–90 % больных ММ [107].

Заместительное введение иммуноглобулина (внутривенное, внутримышечное или подкожное) рассматривается в качестве меры, позволяющей скорректировать вторичный иммунодефицит. Однако рутинное применение иммуноглобулинов у больных ММ не рекомендуется [108]. Консенсус экспертов IMWG отмечает, что в настоящее время нет достоверных исследований, подтвердивших эффективность профилактического введения иммуноглобулинов у больных ММ [49]. Напротив, результаты нескольких исследований, в которых изучалась эффективность профилактического в/в введения иммуноглобулина у больных ММ после аутоТГСК, не продемонстрировали снижения частоты возникновения вирусных и бактериальных инфекций.

Вместе с тем эксперты IMWG и NCCN рекомендуют проводить заместительное введение иммуноглобулинов больным ММ при снижении концентрации

IgG < 400 мг/дл в сыворотке и наличии тяжелых и рецидивирующих инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями (или другими патогенами, обоснованно считающимися связанными с гипогаммаглобулинемией), несмотря на соответствующую антимикробную профилактику и иммунизацию [36, 49].

Оптимальная схема дозирования внутривенного иммуноглобулина окончательно не определена. В идеале целевой режим дозирования должен обеспечить отсутствие инфекции. Одной из рекомендаций может рассматриваться введение внутривенного иммуноглобулина в начальной дозе 400 мг/кг каждые 4 нед. Однако у каждого пациента следует определять концентрацию IgG и корректировать дозы для достижения индивидуальных целей [109].

При планировании в/в введения иммуноглобулина важно оценить иммунный статус пациента и анамнез инфекций (особенно рецидивирующих), а также провести лабораторные исследования иммунных параметров. Инфузия обычно хорошо переносится, и большинство реакций зависит от скорости введения иммуноглобулина. Однако не исключаются и тяжелые осложнения, в т. ч. острая почечная недостаточность и, редко, острые сердечно-сосудистые события (например, инфаркт миокарда, инсульт или венозная тромбоэмболия). Для снижения риска развития и тяжести инфузионных реакций целесообразно использовать стандартную премедикацию и гидратацию при повышенной вязкости крови, наличии факторов риска почечных осложнений.

Рекомендуется начинать в/в введение иммуноглобулина медленно, со скоростью 0,01 мл/кг/мин и постепенно увеличивать ее с учетом переносимости до максимальной — 0,08 мл/кг/мин. Подкожная форма сопоставима с внутривенной, и следует использовать аналогичные дозы независимо от пути введения [49].

ОБЕЗБОЛИВАНИЕ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Адекватный контроль боли имеет определяющее значение в сохранении качества жизни больных ММ. Лечение боли требует адекватной оценки процесса: локализация боли, ее начало и продолжительность, тяжесть и качество.

Для коррекции болевого синдрома наибольшее распространение получили нестероидные противовоспалительные средства. Однако они не рекомендуются больным ММ из-за потенциальной нефротоксичности, особенно при миеломной нефропатии. Основным средством лечения сильной боли служат опиоиды. В качестве приоритетной следует рассматривать форму препаратов для приема внутрь, за исключением случаев, когда это невозможно. Рекомендуется индивидуальное титрование дозы для достижения адекватного обезболивания без развития побочных эффектов. Во время титрования можно использовать опиоиды как короткого действия, так и продолжительного [110].

У больных ММ почечная функция может быть ограничивающим фактором при назначении некоторых опиоидов, таких как кодеин и морфин, которые

могут накапливаться при умеренной и тяжелой почечной недостаточности, с развитием токсических побочных эффектов. Фентанил может применяться при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин [110, 111].

Отдельную проблему представляет терапия прорывной боли. Под ней подразумевается временное усиление боли до интенсивности выше умеренной, возникающее на фоне стабильной фоновой боли, которая может контролироваться с помощью опиоидов в стабильных дозах, принимаемых круглосуточно. В коррекции прорывной боли рассматривается несколько возможных подходов, один из которых — это смена опиоидов, которая может обеспечить расширение терапевтического окна.

НУТРИТИВНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Недоедание и потеря мышечной массы — частая проблема у больных, получающих противоопухолевую терапию. Однако следует помнить, что клинический результат противоопухолевого воздействия зависит не только от эффективности и переносимости схемы лечения, но и от других факторов, среди которых адекватное потребление пищи, ежедневная физическая активность, отсутствие катаболических метаболических нарушений.

По данным Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN), 46–88 % больных онкологического профиля в процессе противоопухолевого лечения требуется дополнительная нутритивная поддержка [112, 113].

У больных ММ выделяют специфические факторы, оказывающие влияние на поступление питательных веществ в организм. Среди них следует отметить гиподинамию как следствие переломов, остеопороза, болевого синдрома в костях скелета, пожилой возраст, высокодозную химиотерапию, аутоТГСК, длительный период гранулоцитопении, частые инфекционные осложнения, продолжительный период пребывания в стационаре. Эти причины приводят к снижению поступления питательных веществ в организм и, как следствие, к развитию общей слабости, снижению физической активности, значимому уменьшению массы тела, ухудшению качества жизни пациента.

Для снижения последствий, связанных с недостаточным поступлением питательных веществ в организм у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, следует регулярно проводить скрининг риска недоедания или его наличия. У всех больных энергетические потребности должны быть удовлетворены путем поэтапного назначения нутритивных компонентов вплоть до парентерального питания. Восполнение дефицита питательных веществ всегда должно сопровождаться посильными физическими упражнениями.

Недостаточным следует считать питание, при котором пациент не может сам обеспечить поступление более 60 % своих энергетических потребностей в течение 1–2 нед. [113–115]. Для первичного скрининга можно использовать следующие разработанные шкалы: NRS-2002, ИНР (индекс нарушения питания по

G.P. Vuzby), балльную шкалу А.Б.В.Г. (ESMO, 2008), ИМТ (индекс массы тела) по Кетле и др. [112, 113, 115, 116].

Скрининг недостаточности питания должен проводиться на протяжении всего периода противоопухолевого лечения ММ. Для диагностики степени недостаточности питания предложено много критериев, основными из которых являются ИМТ < 20 кг/м², темп потери массы тела, гипопроотеинемия ниже 60 г/л или гипоальбуминемия ниже 30 г/л, невозможность адекватного энтерального питания, побочные проявления высокодозной химиотерапии в виде тошноты, рвоты, потери аппетита, дисфагии, мукозитов различной степени тяжести, нарушения вкуса и обоняния, некротическая энтеропатия средней и тяжелой степени.

Своевременное выявление пациентов из группы нутритивного риска позволяет защитить их от прогрессирующей потери массы тела и развития рефрактерной кахексии.

Для коррекции риска недоедания либо при его наличии применяется нутритивная поддержка, под которой подразумевают способ обеспечения полноценного питания больных с использованием специальных средств, максимально сбалансированных в количественном и качественном соотношении. Нутритивная поддержка необходима не только для поддержания метаболических резервов организма, но и для повышения его устойчивости к проводимой противоопухолевой терапии [114, 115].

К задачам нутритивной поддержки относятся поддержание оптимальной массы тела, предотвращение или коррекция дефицита макро- и микронутриентов, повышение переносимости высокодозной химиотерапии, снижение выраженности побочных эффектов противоопухолевой терапии и улучшение качества жизни [113, 115].

Выделяют три вида нутритивной поддержки [113–115]:

- 1) дополнение к пероральному питанию (сипинг) — прием внутрь лечебного (специализированного) питания небольшими порциями;
- 2) энтеральное питание — через назогастральный/назоинтестинальный зонд или через стому (чрескожную, эндоскопическую, лапароскопическую, лапаротомную);
- 3) парентеральное питание.

Энтеральное питание, в т. ч. сипинг, является предпочтительным способом нутритивной поддержки за счет его физиологичности, способности активировать функцию кишечника, уменьшать гиперметаболический ответ на повреждение, снижать транслокацию бактерий и токсинов из кишечника. Энтеральное питание может проводиться при сохранении хотя бы частичной функции ЖКТ. Отсутствие прослушиваемой перистальтики не считается противопоказанием для энтерального питания.

Классификация смесей для энтерального питания [115]:

- полимерные — состоят из неизмененных белков, жиров и углеводов;
- олигомерные (полуэлементные) — состоят из расщепленных белков и простых углеводов, содержат масла среднецепочечных триглицеридов;

- смеси для определенных состояний, изготовленные с учетом потребностей конкретного пациента, страдающего тем или иным заболеванием (сахарный диабет, заболевания почек, печени, легких).

В тех случаях, когда проведение энтерального питания невозможно или неэффективно, необходимо назначать парентеральное питание [117]. Потребление белка должно быть не менее 1 г/кг/сут, однако при наличии возможности нужно стремиться к уровню 1,5 г/кг/сут.

У больных с сопутствующей хронической почечной недостаточностью белковое обеспечение не должно превышать 1–1,2 г/кг/сут. Энергетическое обеспечение пациента с онкологическим заболеванием следует поддерживать на уровне 25–30 ккал/кг/сут [113, 115].

Показанием к парентеральному питанию служит невозможность адекватного энтерального питания более 3 дней [113].

Разработаны следующие системы для парентерального питания [114, 115]:

- модульная — предполагает использование флаконов с аминокислотами, глюкозой, жировыми эмульсиями; главным недостатком данного метода является различная скорость введения;
- «все в одном» — предполагает использование двух- и трехкомпонентных контейнеров с подобранным необходимым количеством и метаболически сбалансированным соотношением аминокислот, глюкозы, липидов и электролитов.

Энтеральное и парентеральное питание может назначаться пациентам одновременно при недостаточной эффективности одного из этих методов, не позволяющей обеспечить более 60 % от потребности в энергии [112, 115].

У пациентов, получающих нутритивную поддержку, рекомендуется проводить мониторинг ее эффективности, включающий оценку общего белка и альбумина в сыворотке, концентрации гемоглобина 1 раз в 5–7 дней, оценку массы тела (ИМТ) 1 раз в 7–10 дней. Частота исследования данных показателей может изменяться в зависимости от конкретной клинической ситуации.

ЗАПОР И ДИАРЕЯ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Запоры часто регистрируются у больных ММ как следствие гиперкальциемии или проявление побочных эффектов лекарственных препаратов (опиоидов, антихолинергических средств, антагонистов 5-НТЗ-рецепторов и др.).

При развитии запора целесообразно оценить проводимую противоопухолевую и сопроводительную терапию, свести к минимуму прием препаратов, которые могут вызывать или усугублять запор. Для профилактики запоров можно рассмотреть прием лактулозы [80].

У пациентов, получающих противоопухолевое лечение, возможна диарея. Следует помнить, что бортезомиб, леналидомид, иксазомиб могут вызы-

вать диарею. Это может потребовать изменение дозы препаратов или их отмену при тяжелой, изнуряющей или ухудшающей качество жизни диарее. Лечение диареи должно быть направлено на устранение первопричины. Однако целесообразно рассматривать применение и симптоматических препаратов, снижающих моторику кишечника, таких как лоперамид и антихолинергические средства.

МУКОЗИТ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Орофарингеальный мукозит — нередкое осложнение, развивающееся у больных ММ, получающих противоопухолевое лечение. Наиболее часто наблюдается в период нейтропении после высокодозной химиотерапии с последующей аутоТГСК и может привести к полной неспособности принимать пищу или жидкость из-за боли и изъязвлений слизистой оболочки ротовой полости и пищевода.

Потенциальное лечение мукозита легкой степени включает слабое обезболивающее средство для полоскания рта. Не следует использовать для полоскания рта хлоргексидин. При мукозите I–II степени можно применять обезболивающие препараты для приема внутрь, такие как опиоидные анальгетики. При тяжелой степени мукозита могут потребоваться другие формы введения опиоидных анальгетиков (инъекционные или трансдермальные) [80].

УСТАЛОСТЬ И УТОМЛЯЕМОСТЬ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Утомляемость — распространенное осложнение, регистрируемое у больных ММ, связано как непосредственно с наличием злокачественного новообразования, так и с проводимой противоопухолевой терапией, включающей инновационные препараты, цитостатические агенты, ГКС, лучевое воздействие [118].

Эксперты отмечают, что утомляемость у больных со злокачественными новообразованиями недооценивается. Осведомленность о причинах развития усталости и утомляемости, а также возможных вариантах их скрининга и коррекции остается низкой. Вместе с тем в международной профессиональной среде для определения утомляемости у онкологических больных введен специальный термин «усталость, связанная с раком» (cancer-related fatigue) [119–121].

Конкретные патофизиологические механизмы, лежащие в основе усталости, связанной с раком, неизвестны. Среди возможных факторов рассматриваются нарушения регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, влияние провоспалительных цитокинов, десинхронизация циркадных ритмов, атрофия скелетных мышц, генетическая дисрегуляция и др. [118, 122–124].

Опросы пациентов показали, что усталость, связанная с раком, является более серьезной, изнурительной, чем «обычная», вызванная недосыпанием или перенапряжением, и не купируется адекватным

сном или отдыхом. Исследования подтвердили, что интенсивность и продолжительность усталости, испытываемой больными со злокачественными новообразованиями, значительно выше, чем у здоровых людей, и связаны с ухудшением качества жизни. Безусловно, усталость, связанная с раком, включает в себя множественные проявления: физические, умственные и эмоциональные ограничения, общую слабость, снижение концентрации и внимания, снижение мотивации и интереса к обычным занятиям, эмоциональную лабильность. Несмотря на то что усталость, связанная с раком, имеет некоторые общие характеристики с депрессией, пациенты испытывают ее как отдельный и ведущий симптом, который ухудшает не только настроение, но и функциональную активность [120, 125, 126].

Для оценки усталости, связанной с раком, разработано несколько шкал, которые варьируют от оценки тяжести утомления по 1 пункту до многомерных параметров, позволяющих определять различные компоненты, в т. ч. тяжесть и продолжительность, умственную, физическую и эмоциональную усталость [127]. Однако наиболее простым и воспроизводимым в рутинной практике подходом является самооценка больным степени усталости по шкале от 0 до 10 баллов, где легкая усталость устанавливается при 1–2 баллах, умеренная — при 4–6, сильная — при 7–10 [118].

По данным метаанализа, включавшего информацию о распространенности клинических симптомов у более 3000 больных ММ, утомляемость относилась к наиболее частым проявлениям заболевания и регистрировалась в 98 % случаев наряду со снижением физической активности (99 %) и болевым синдромом (73 %) [128].

Информация о проспективных исследованиях, концентрирующихся на изучении утомляемости у больных ММ, ограничивается единичными сообщениями. Результаты одного из таких наблюдений, отражающего данные о 16 больных ММ, подтвердили высокую частоту развития кумулятивной усталости, достигающей 55 % к 4 мес. противоопухолевой терапии [129]. Усталость, связанную с ММ, оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы. Исследователи выявили статистически значимые различия показателей ОВ и ВВП с учетом оценки усталости. 2-летняя ОВ больных с симптомами утомляемости составила 20 vs 100 % в группе больных без таковой ($p = 0,007$). Медиана ВВП у пациентов с признаками усталости составила 5,6 мес. и не была достигнута в случае ее отсутствия ($p = 0,05$) [129].

Представленные данные ярко демонстрируют необходимость углубленного изучения как причин развития усталости у больных ММ, так и возможные варианты коррекции выявленных нарушений.

Для скрининга усталости и утомляемости у больных со злокачественными новообразованиями экспертные организации рекомендуют использовать следующие шкалы и опросники: шкалу усталости Ротена (Rhoten Fatigue Scale), визуальную аналоговую шкалу, контрольный список усталости Ротена (Rhoten Fatigue Checklist) и сокращенную версию профиля состояний настроения (Profile of Mood State, POMS) [130].

Эксперты NCCN рекомендуют в повседневной практике применять и другие опросники, позволяющие проводить скрининг и оценку усталости, связанной с раком [126].

Универсального подхода, позволяющего купировать усталость, связанную с раком, до настоящего времени не существует. На первом этапе следует оценить причины развития усталости посредством лабораторной оценки функции щитовидной железы (тиреотропного гормона, трийодтиронина), дефицита витаминов, железа, снижения концентрации гемоглобина. Затем необходимо рассмотреть другие возможные причины усталости, наличие сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистых, обструктивного апноэ во сне и т. д.), тревоги и депрессии.

Тем не менее показано, что выполнение ряда рекомендаций снижает проявления усталости у больных, поэтому они могут быть предложены в рутинной практике. Больным рекомендуется аэробная активность средней интенсивности и продолжительностью не менее 150 мин в неделю. Безусловно, следует оценивать физические возможности пациента и рекомендовать постепенное, медленное увеличение интенсивности и продолжительности нагрузок от минимально возможных до целевых.

Физические упражнения следует использовать с осторожностью у больных ММ при наличии риска перелома или падения, тромбоцитопении и анемии, лихорадки и инфекции, сопутствующих заболеваний, препятствующих физической активности.

Программа упражнений должна быть индивидуализированной с учетом возраста, пола и уровня физической подготовки пациента. Могут рекомендоваться варианты физической активности, которые улучшают сердечно-сосудистую выносливость (например, ходьба, плавание), или иные виды активности, не влекущие за собой высокий риск травм, особенно у больных с распространенным остеодеструктивным синдромом и сопутствующим остеопорозом.

Для преодоления усталости применяются и другие методы: медицинский массаж, йога, иглокальвание, светотерапия, медитация, психосоциальная терапия. Однако исследования, посвященные изучению этих методов терапии усталости у больных ММ, крайне немногочисленные [126].

Следует рекомендовать пациентам соблюдать гигиену сна: отход ко сну примерно в одно и то же время, поддержание регулярного времени подъема каждый день; вставание с постели через 20 мин, если пациент не может заснуть, как при первом отходе ко сну, так и при пробуждении ночью; рационально избегать продолжительного или позднего дневного сна и ограничивать общее время пребывания в постели. Целесообразно отказаться от кофеина после полудня и создать условия, способствующие засыпанию (например, темнота, тишина, комфорт микросреды).

Ряд лекарственных препаратов, применяемых для лечения ММ, обладает седативным эффектом. В частности, леналидомид вызывает сонливость, поэтому корректировка времени приема его перед сном, а не утром может обеспечить постепенное улучшение состояния пациента и снижение дневной сонливости.

Следует также обсудить с пациентом возможность консультации психотерапевта с оценкой необходимости назначения психостимулирующих средств и/или антидепрессантов [118].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы противоопухолевое лечение ММ существенно изменилось. Поэтапное внедрение в клиническую практику лекарственных препаратов, оказывающих избирательное действие на опухолевые плазматические клетки, отразилось на улучшении показателей эффективности лечения. У большей части больных с впервые диагностированной ММ удается достичь глубокого противоопухолевого ответа, характеризующегося увеличением продолжительности ремиссии. Протоколы лечения второй и последующих линий, в свою очередь, обеспечивают высокий уровень общего ответа у значительной части пациентов, что существенно увеличивает продолжительность жизни больных.

Вместе с тем на современном этапе терапия ММ не ограничивается применением лишь протоколов противоопухолевого лечения, а, напротив, рассматривается с точки зрения мультидисциплинарной и всеобъемлющей терапевтической стратегии.

Несомненно, такой подход заключается прежде всего в оценке агрессивности ММ, формировании программы индукции ремиссии, определении возможностей противорецидивного лечения, но этим не ограничивается. Оценка качества жизни пациентов, приверженность к терапии, сопутствующие заболевания наряду с осложнениями противоопухолевого лечения также являются важными составляющими при разработке стратегии лечения ММ в целом. В этой связи знания о сопроводительном лечении и способах профилактики специфических осложнений противоопухолевой терапии ММ имеют чрезвычайно важное значение.

В настоящей работе освещены практические рекомендации по широкому спектру вариантов сопроводительного лечения ММ. Представлены алгоритмы действий по разным медицинским направлениям, соблюдение которых позволит уменьшить частоту развития и степень тяжести нежелательных явлений, улучшить переносимость противоопухолевой терапии и качество жизни пациентов с ММ. Обобщен международный опыт сопроводительной терапии, основанный на принципах доказательной медицины, с освещением подходов к профилактике и своевременной коррекции наиболее частых осложнений противоопухолевого лечения ММ.

Вместе с тем в настоящей работе не представлены сведения по сопроводительному лечению на этапе высокодозной химиотерапии мелфаланом с последующей аутоТГСК. Учитывая специфику аутоТГСК, спектр возможных осложнений, обширный перечень профилактических и лечебных мероприятий, мы сочли необходимым представить сопроводительное лечение на этом, высокотехнологичном этапе в следующей серии наших практических рекомендаций.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Костина И.Э., Гитис М.К., Менделеева Л.П. и др. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике и мониторинге поражения костей при множественной миеломе с использованием низкодозового и стандартного протоколов сканирования. *Гематология и трансфузиология*. 2018;63(2):113–23. doi: 10.25837/HAT.2018.13..2..002.
- [Kostina IE, Gitis MK, Mendeleeva LP, et al. Computed tomography in the diagnosis and monitoring of bone lesions in multiple myeloma using low-dose and standard scanning protocols. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2018;63(2):113–23. doi: 10.25837/HAT.2018.13..2..002. (In Russ)]
2. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, 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. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30559-3.
3. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, 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):370–81. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30072-X.
4. Burkiewicz JS, Scarpace SL, Bruce SP. Denosumab in Osteoporosis and Oncology New Drug Developments. *Ann Pharmacother*. 2009;43(9):1445–55. doi: 10.1345/aph.1M102.
5. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Mayo Clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(8):1047–53. doi: 10.4065/81.8.1047.
6. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: Recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol*. 2009;20(8):1303–17. doi: 10.1093/annonc/mdn796.
7. Anderson K, Ismaila N, Flynn PJ, et al. Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):812–8. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6402.
8. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, et al. International myeloma working group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2347–57. doi: 10.1200/JCO.2012.47.7901.
9. Бессмельцев С.С. Лечение костной болезни при множественной миеломе. *Вестник гематологии*. 2016;12(1):4–22. [Bessmeltsev SS. The treatment of bone disease in multiple myeloma. *Vestnik gematologii*. 2016;12(1):4–22. (In Russ)]
10. Crockett JC, Mellis DJ, Scott DI, Helfrich MH. New knowledge on critical osteoclast formation and activation pathways from study of rare genetic diseases of osteoclasts: Focus on the RANK/RANKL axis. *Osteoporos Int*. 2011;22(1):1–20. doi: 10.1007/s00198-010-1272-8.
11. Mikami S, Oya M, Mizuno R, et al. Invasion and metastasis of renal cell carcinoma. *Med Mol Morphol*. 2014;47(2):63–7. doi: 10.1007/s00795-013-0064-6.
12. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: The Medical Research Council Myeloma IX Trial. *Blood*. 2012;119(23):5374–83. doi: 10.1182/blood-2011-11-392522.
13. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of Pamidronate in Reducing Skeletal Events in Patients with Advanced Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 1996;334(8):488–93. doi: 10.1056/nejm199602223340802.
14. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC My-

eloma IX): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9757):1989–99. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62051-X.

15. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: A randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003;98(8):1735–44. doi: 10.1002/cncr.11701.

16. Anastasilakis AD, Toulis KA, Polyzos SA, Terpos E. RANKL inhibition for the management of patients with benign metabolic bone disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(8):1085–102. doi: 10.1517/13543780903048929.

17. Santini D, Perrone G, Roato I, et al. Expression pattern of receptor activator of NFκB (RANK) in a series of primary solid tumors and related bone metastases. *J Cell Physiol*. 2011;226(3):780–4. doi: 10.1002/jcp.22402.

18. Casimiro S, Mohammad KS, Pires R, et al. RANKL/RANK/MMP-1 Molecular Triad Contributes to the Metastatic Phenotype of Breast and Prostate Cancer Cells In Vitro. *PLoS One*. 2013;8(5):e63153. doi: 10.1371/journal.pone.0063153.

19. Delmas PD. Clinical Potential of RANKL Inhibition for the Management of Postmenopausal Osteoporosis and Other Metabolic Bone Diseases. *J Clin Densitom*. 2008;11(2):325–38. doi: 10.1016/j.jocd.2008.02.002.

20. Sattler AM, Schoppet M, Schaefer JR, Hofbauer LC. Novel Aspects on RANK Ligand and Osteoprotegerin in Osteoporosis and Vascular Disease. *Calcif Tissue Int*. 2004;74(1):103–6. doi: 10.1007/s00223-003-0011-y.

21. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*. 2008;473(2):139–46. doi: 10.1016/j.abb.2008.03.018.

22. Timotheadou E, Kalogeras KT, Koliou GA, et al. Evaluation of the Prognostic Value of RANK, OPG, and RANKL mRNA Expression in Early Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline-Based Adjuvant Chemotherapy. *Transl Oncol*. 2017;10(4):589–98. doi: 10.1016/j.tranon.2017.05.006.

23. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017;105:11–7. doi: 10.1016/J.BONE.2017.08.003.

24. Popp AW, Varathan N, Buffat H, et al. Bone Mineral Density Changes After 1 Year of Denosumab Discontinuation in Postmenopausal Women with Long-Term Denosumab Treatment for Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2018;103(1):50–4. doi: 10.1007/S00223-018-0394-4.

25. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Bjorkholm M, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2010;115(24):4991–8. doi: 10.1182/BLOOD-2009-11-252072.

26. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712–23. doi: 10.1182/blood-2013-04-460121.

27. Schoen MW, Luo S, Gage B, et al. Association of venous thromboembolism with increased mortality in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):8051. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_SUPPL.8051.

28. Huang H, Li H, Li D. Effect of serum monoclonal protein concentration on haemostasis in patients with multiple myeloma. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(5):556–9. doi: 10.1097/MBC.0000000000000296.

29. De Stefano V, Larocca A, Carpenedo M, et al. Thrombosis in multiple myeloma: risk stratification, antithrombotic prophylaxis, and management of acute events. A consensus-based position paper from an ad hoc expert panel. *Haematologica*. 2022;107(11):2536. doi: 10.3324/HAEMATOL.2022.280893.

30. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008;22(2):414–23. doi: 10.1038/sj.leu.2405062.

31. Li A, Wu Q, Luo S, et al. Derivation and Validation of a Risk Assessment Model for Immunomodulatory Drug-Associated Thrombosis Among Patients With Multiple Myeloma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(7):840–7. doi: 10.6004/JNCCN.2018.7273.

32. Covut F, Ahmed R, Chawla S, et al. Validation of the IMPEDE VTE score for prediction of venous thromboembolism in multiple myeloma: a retrospective cohort study. *Br J Haematol*. 2021;193(6):1213–9. doi: 10.1111/bjh.17505.

33. Miceli TS, Gonsalves WI, Buadi FK. Supportive Care in Multiple Myeloma: Current Practices and Advances. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;29:100476. doi: 10.1016/J.CTARC.2021.100476.

34. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, et al. Predicting Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma: Development and Validation of the IMPEDE VTE Score. *Am J Hematol*. 2019;94(11):1176. doi: 10.1002/AJH.25603.

35. Piedra K, Peterson T, Tan C, et al. Comparison of Venous Thromboembolism Incidence in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Receiving Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone (RVD) or Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone (KRd) with Aspirin or Rivaroxaban Thromboprophylaxis HHS Public Access. *Br J Haematol*. 2022;196(1):105–9. doi: 10.1111/bjh.17772.

36. Callander NS, Baljevic M, Adekola K, et al. NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(1):8–19. doi: 10.6004/JNCCN.2022.0002.

37. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015;100(10):1254–66. doi: 10.3324/haematol.2014.117176.

38. Leclerc V, Karlin L, Herledan C, et al. Thromboembolic events and thromboprophylaxis associated with immunomodulators in multiple myeloma patients:

a real-life study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022;148(3):975–84. doi: 10.1007/s00432-021-03693-5.

39. Anderson SM, Beck B, Sterud S, et al. Evaluating the use of appropriate anticoagulation with lenalidomide and pomalidomide in patients with multiple myeloma. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(4):806–12. doi: 10.1177/1078155218758500.

40. Takaishi K, Tsukamoto S, Ohwada C, et al. Low incidence of thromboembolism in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory drugs; a retrospective single-institution analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(1):141–8. doi: 10.1007/S11239-019-01809-W.

41. Dede RJ, Pruemer JM. Comparing venous thromboembolism prophylactic strategies for ambulatory multiple myeloma patients on immunomodulatory drug therapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2015;22(2):248–55. doi: 10.1177/1078155215569555.

42. Piedra K, Peterson T, Tan C, et al. Comparison of Venous Thromboembolism Incidence in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Receiving Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone (RVD) or Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone (KRD) with Aspirin or Rivaroxaban Thromboprophylaxis. *Br J Haematol*. 2022;196(1):105. doi: 10.1111/BJH.17772.

43. Mizrahi T, Leclerc J-M, David M, et al. ABO Group as a Thrombotic Risk Factor in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(5):e328–e332. doi: 10.1097/MPH.0000000000000333.

44. Merlen C, Bonnefoy A, Wagner E, et al. L-Asparaginase lowers plasma antithrombin and mannan-binding-lectin levels: Impact on thrombotic and infectious events in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(8):1381–7. doi: 10.1002/pbc.25515.

45. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: a population-based study. *Haematologica*. 2012;97(6):854–8. doi: 10.3324/HAEMATOL.2011.054015.

46. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(1):107–13. doi: 10.3324/HAEMATOL.2014.107714.

47. Lim C, Sinha P, Harrison SJ, et al. Epidemiology and Risks of Infections in Patients With Multiple Myeloma Managed With New Generation Therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(7):444–450.e3. doi: 10.1016/J.CLML.2021.02.002.

48. Drayson MT, Bowcock S, Planché T, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1760. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30506-6.

49. Raju NS, Anaissie E, Kumar SK, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol*. 2022;9(2):e143–e161. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00283-0.

50. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: Updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2259–66. doi: 10.1200/JCO.2009.26.0638.

51. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer*. 2018;124(20):4032–43. doi: 10.1002/cncr.31680.

52. Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2018;379(19):1811–22. doi: 10.1056/NEJMoa1805762.

53. George LL, Malik MN, Miller EJ, et al. Special Considerations for Supportive Care and Management of Complications in Elderly Patients With Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(12):812–22. doi: 10.1016/J.CLML.2021.07.013.

54. Karlsson J, Andreasson B, Kondori N, et al. Comparative study of immune status to infectious agents in elderly patients with multiple myeloma, Waldenström's macroglobulinemia, and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(6):969–77. doi: 10.1128/001400211.

55. Ludwig H, Kumar S. Prevention of infections including vaccination strategies in multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2023;98(S2):S46–S62. doi: 10.1002/AJH.26766.

56. Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19. Под ред. И.В. Поддубной. М.: Экон-Информ, 2022. 140 с.

[Poddubnaya IV, ed. Vedenie patsientov onkogematologicheskogo profilya v period pandemii COVID-19. (The management of oncohematological patients during COVID-19 pandemics.) Moscow: Ekon-Inform Publ.; 2022. 140 p. (In Russ)]

57. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):309–22. doi: 10.1016/J.ANNONC.2020.11.014.

58. Hua Q, Zhu Y, Liu H. Severe and fatal adverse events risk associated with rituximab addition to B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) chemotherapy: A meta-analysis. *J Chemother*. 2015;27(6):365–70. doi: 10.1179/1973947815Y.0000000025.

59. Ren YR, Jin YD, Zhang ZH, et al. Rituximab treatment strategy for patients with diffuse large B-cell lymphoma after first-line therapy: A systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(3):378–83. doi: 10.4103/0366-6999.150111.

60. Taniwaki M, Yoshida M, Matsumoto Y, et al. Elotuzumab for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma, with special reference to its modes of action and SLAMF7 signaling. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018;10(1):2018014. doi: 10.4084/mjhid.2018.014.

61. Lonial S, Vij R, Housseau JL, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1953–9. doi: 10.1200/JCO.2011.37.2649.

62. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1207–19. doi: 10.1056/NEJMoa1506348.

63. Dimopoulos MA, Dytfield D, Grosicki S, et al. Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Overall Survival Analysis From the Randomized Phase II ELOQUENT-3 Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):568. doi: 10.1200/JCO.21.02815.

64. Sanchez L, Wang Y, Siegel DS, Wang ML. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2016;9(1):51. doi: 10.1186/S13045-016-0283-0.

65. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319–31. doi: 10.1056/nejmoa1607751.

66. Boyle EM, Leleu X, Petillon MO, et al. Daratumumab and dexamethasone is safe and effective for triple refractory myeloma patients: final results of the IFM 2014-04 (Etoile du Nord) trial. *Br J Haematol*. 2019;187(3):319–27. doi: 10.1111/bjh.16059.

67. Baldo BA. Monoclonal Antibodies Approved for Cancer Therapy. In: Safety of Biologics Therapy. Springer International Publishing; 2016:57–140. doi: 10.1007/978-3-319-30472-4_3.

68. Van De Donk NWCJ, Moreau P, Plesner T, et al. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood*. 2016;127(6):681–95. doi: 10.1182/blood-2015-10-646810.

69. Nooka AK, Gleason C, Sargeant MO, et al. Managing infusion reactions to new monoclonal antibodies in multiple myeloma: Daratumumab and elotuzumab. *J Oncol Pract*. 2018;14(7):414–22. doi: 10.1200/JOP.18.00143.

70. Головкина Л.Н., Минеева Н.В., Менделеева Л.П. и др. Модификация преаналитического этапа непрямого Кумбса у больных множественной миеломой при лечении даратумумабом. Гематология и трансфузиология. 2018;63(1):44–54. doi: 10.25837/HAT.2018.45.1.004.

[Golovkina LL, Mineeva NV, Mendeleeva LP, et al. A modification of the pre-analytical phase of the indirect coombs test for multiple myeloma patients treated with daratumumab. Russian journal of hematology and transfusiology. 2018;63(1):44–54. doi: 10.25837/HAT.2018.45.1.004.]

71. De Vooght KMK, Oostendorp M, Van Solinge WW. New mAb therapies in multiple myeloma: interference with blood transfusion compatibility testing. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(6):557–62. doi: 10.1097/MOH.0000000000000276.

72. Li Y, Li C, Zhang L, et al. Long-term storage protocol of reagent red blood cells treated with 0.01M dithiothreitol (DTT) for pre-transfusion testing of patients receiving anti-CD38 therapy, daratumumab. *Hematology*. 2023;28(1):2186037. doi: 10.1080/16078454.2023.2186037.

73. Van De Donk NWCJ, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood*. 2018;131(1):13–29. doi: 10.1182/blood-2017-06-740944.

74. Zhu C, Song Z, Wang A, et al. Isatuximab Acts Through Fc-Dependent, Independent, and Direct Pathways to Kill Multiple Myeloma Cells. *Front Immunol*. 2020;11:1771. doi: 10.3389/fimmu.2020.01771.

75. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10214):2096–107. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5.

76. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2361–71. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00592-4.

77. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2482–94. doi: 10.1056/NEJMra0706547.

78. DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 2008;68(21):8643–53. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611.

79. Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1356–67. doi: 10.1056/NEJMra1515442.

80. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*. 2011;154(1):76–103. doi: 10.1111/J.1365-2141.2011.08574.X.

81. Bountra C, Gale JD, Gardner CJ, et al. Towards understanding the aetiology and pathophysiology of the emetic reflex: novel approaches to antiemetic drugs. *Oncology*. 1996;53(Suppl 1):102–9. doi: 10.1159/000227649.

82. Mitchelson F. Pharmacological agents affecting emesis. A review (Part I). *Drugs*. 1992;43(3):295–315. doi: 10.2165/00003495-199243030-00002.

83. Berger MJ, Ettinger DS, Aston J, et al. Antiemesis, version 2.2017 featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2017;15(7):883–93. doi: 10.6004/jnccn.2017.0117.

84. Leslie RA. Neuroactive substances in the dorsal vagal complex of the medulla oblongata: nucleus of the tractus solitarius, area postrema, and dorsal

motor nucleus of the vagus. *Neurochem Int.* 1985;7(2):191–211. doi: 10.1016/0197-0186(85)90106-8.

85. Снеговой А.В., Абрамов М.Е., Бяхов М.Ю. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2016;4(2):378–89. doi: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-378-389.

[Snegovoi AV, Abramov ME, Byakhov MYu, et al. Practical recommendations for nausea and vomiting prevention and treatment in oncological patients. *Malignant tumors.* 2016;4(2):378–89. doi: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-378-389. (In Russ)]

86. Einhorn LH, Rapoport B, Navari RM, et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following multiple-day chemotherapy, high-dose chemotherapy, and breakthrough nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 2017;25(1):303–8. doi: 10.1007/S00520-016-3449-y.

87. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2017;35(28):3240–61. doi: 10.1200/JCO.2017.74.4789.

88. Loteta B, Paviglianiti A, Naso V, et al. Netupitant/palonosetron without dexamethasone for preventing nausea and vomiting in patients with multiple myeloma receiving high-dose melphalan for autologous stem cell transplantation: a single-center experience. *Support Care Cancer.* 2022;30(1):585. doi: 10.1007/S00520-021-06472-7.

89. Tendas A, Marchesi F, Mengarelli A, et al. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan and stem cell transplantation: review of the evidence and suggestions. *Support Care Cancer.* 2019;27(3):793–803. doi: 10.1007/S00520-018-4594-2.

90. Ye P, Pei R, Wang T, et al. Multiple-day administration of fosaprepitant combined with tropisetron and olanzapine improves the prevention of nausea and vomiting in patients receiving chemotherapy prior to autologous hematopoietic stem cell transplant: a retrospective study. *Ann Hematol.* 2022;101(8):1835–41. doi: 10.1007/S00277-022-04877-w.

91. Patel P, Leeder JS, Piquette-Miller M, Dupuis LL. Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(10):2148–62. doi: 10.1111/bcp.13322.

92. Roila F, Aapro M, Ballatori E, et al. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol.* 2006;17(1):20–8. doi: 10.1093/annonc/mdj078.

93. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4189–98. doi: 10.1200/JCO.2010.34.4614.

94. Razvi Y, Chan S, McFarlane T, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer.* 2019;27(1):87–95. doi: 10.1007/s00520-018-4464-y.

95. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2017;35(28):3240–61. doi: 10.1200/JCO.2017.74.4789.

96. Burget DW, Chiverton SG, Hunt RH. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers?. A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology.* 1990;99(2):345–51. doi: 10.1016/0016-5085(90)91015-X.

97. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(1):49–70.

[Ivashkin VT, Maev IV, Tsarkov PV, et al. Diagnosis and treatment of peptic ulcer in adults (clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons, and the Russian Endoscopic Society). *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2020;30(1):49–70. (In Russ)]

98. Hu Z-H, Shi A-M, Hu D-M, Bao J-J. Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol.* 2017;23(1):11–9. doi: 10.4103/1319-3767.199117.

99. Poynard T, Lemmaire M, Agostini H. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole raitidine or famotidine in the treatment of acute duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7(7):661–5.

100. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2017;390(10094):613–24. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7.

101. Семочкин С.В., Соловьев М.В., Менделеева Л.П. Профилактика и лечение бортезомиб-индуцированной нейропатии у пациентов с множественной миеломой. *Онкогематология.* 2022;17(2):141–50. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150.

[Semochkin SV, Solov'yev MV, Mendeleeva LP. Prevention and management of bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Oncohematology.* 2022;17(2):141–50. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150. (In Russ)]

102. Miceli TS, Gonsalves WL, Buadi FK. Supportive Care in Multiple Myeloma: Current Practices and Advances. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;29:100476. doi: 10.1016/J.CTARC.2021.100476.

103. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко М.: Практика, 2018. 1008 с.

[Savchenko VG, ed. *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolovaniy sistemy krovi.* (Diagnostic algorithms and treatment protocols in hematological diseases.) Moscow: Praktika Publ.; 2018. 1008 p. (In Russ)]

104. Morawska M, Grzasko N, Kostyra M, et al. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Hematol Oncol.* 2015;33(4):113–9. doi: 10.1002/HON.2149.

105. Guzzdar A, Costello C. Supportive Care in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2020;15(2):56–61. doi: 10.1007/S11899-020-00570-9.

106. Zhi WJ, Ingram E, Li SQ, et al. Acupuncture for Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy: Not Just for Pain. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(4):1079. doi: 10.1177/1534735418788667.

107. Shah N, Mustafa SS, Vinh DC. Management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies in the era of modern oncology. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023;181:103896. doi: 10.1016/J.CRITREVO.2022.103896.

108. Girmenia C, Cavo M, Offidani M, et al. Management of infectious complications in multiple myeloma patients: Expert panel consensus-based recommendations. *Blood Rev.* 2019;34:84–94. doi: 10.1016/J.BLRE.2019.01.001.

109. Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Front Immunol.* 2014;5:626. doi: 10.3389/fimmu.2014.00626.

110. Coluzzi F, Rolke R, Mercadante S. Pain Management in Patients with Multiple Myeloma: An Update. *Cancers.* 2019;11(12):2037. doi: 10.3390/CAN11122037.

111. Davies MP, Fingas S, Chantray A. Mechanisms and treatment of bone pain in multiple myeloma. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2019;13(4):408–16. doi: 10.1097/SPC.0000000000000467.

112. Бесова Н.С., Борисова Т.Н., Ларионова В.Б. и др. Клинические рекомендации по нутритивной поддержке при химиотерапии и/или лучевой терапии (электронный документ). М., 2014. Доступно по: <https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/29.pdf?ysclid=lfjtfelrc4177015966>. Ссылка активна на 28.06.2023.

[Besova NS, Borisova TN, Larionova VB, et al. Clinical guidelines for nutritional support on chemo- and/or radiotherapy. (Internet) Moscow; 2014. Available from: <https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/29.pdf?ysclid=lfjtfelrc4177015966>. Accessed 28.06.2023. (In Russ)]

113. Virizuela JA, Cambor-Alvarez M, Luengo-Perez LM, et al. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: an expert consensus report. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(5):619–29. doi: 10.1007/s12094-017-1757-4.

114. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36(1):11–48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.

115. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В. и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2017;7(352):524–32. doi: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-524-532.

[Sytov AV, Leiderman IN, Lomidze SV, et al. Practical recommendations on nutritive support for cancer patients. *Malignant tumors.* 2017;7(352):524–32. doi: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-524-532. (In Russ)]

116. Isenring E, Elia M. Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk for malnutrition? *Nutrition.* 2015;31(4):594–7. doi: 10.1016/J.NUT.2014.10.027.

117. Cambor-Alvarez M, Ocon-Breton MJ, Luengo-Perez LM, et al. Soporte nutricional y nutricion parenteral en el paciente oncologico: informe de consenso de un grupo de expertos. *Nutr Hosp.* 2018;35(1):224–33. doi: 10.20960/nh.1361.

118. Bower JE. Cancer-related fatigue: Mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(10):597. doi: 10.1038/NRCLINONC.2014.127.

119. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet.* 2003;362(9384):640–50. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14186-4.

120. Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, et al. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):971–82. doi: 10.1200/JCO.2007.10.7805.

121. Tariman JD, Dhorajiwala S. Genomic Variants Associated With Cancer-Related Fatigue: A Systematic Review. *Clin J Oncol Nurs.* 2016;20(5):537–46. doi: 10.1188/16.CJON.537-546.

122. Bower JE. The role of neuro-immune interactions in cancer-related fatigue: Biobehavioral risk factors and mechanisms. *Cancer.* 2019;125(3):353–64. doi: 10.1002/CNCR.31790.

123. Berger AM, Wielgus K, Hertzog M, et al. Patterns of circadian activity rhythms and their relationships with fatigue and anxiety/depression in women treated with breast cancer adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2010;18(1):105–14. doi: 10.1007/S00520-009-0636-0.

124. Al-Majid S, McCarthy DO. Cancer-induced fatigue and skeletal muscle wasting: the role of exercise. *Biol Res Nurs.* 2001;2(3):186–97. doi: 10.1177/109980040100200304.

125. O'Higgins CM, Brady B, O'Connor B, et al. The pathophysiology of cancer-related fatigue: current controversies. *Support Care Cancer.* 2018;26(10):3353–64. doi: 10.1007/S00520-018-4318-7.

126. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). *Cancer-Related Fatigue*; 2023. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf. (accessed 07.07.2023).

127. Minton O, Stone P. A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2009;20(1):17–25. doi: 10.1093/annonc/mdn537.

128. Ramsenthaler C, Kane P, Gao W, et al. Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol.* 2016;97(5):416–29. doi: 10.1111/EJH.12790.

129. Suzuki K, Kobayashi N, Ogasawara Y, et al. Clinical significance of cancer-related fatigue in multiple myeloma patients. *Int J Hematol.* 2018;108(6):580–7. doi: 10.1007/S12185-018-2516-1.

130. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, et al. The Rapid Assessment of Fatigue Severity in Cancer Patients Use of the Brief Fatigue Inventory. 1999;85(5):1186–96. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990301)85:5<1186::aid-cnrcr24>3.0.co;2-n.

