**29.04.20 Амилоидоз почек. Лечение амилоидоза почек.**

Лечение амилоидоза зависит от его типа.

**Лечение первичного амилоидоза (AL)**

Целью лечения AL является подавление клона плазматических клеток, ответственного за синтез легких цепей иммуноглобулина. Прерывание отложения легких цепей позволяет организму растворять и устранять амилоидное накопление. Это предотвращает дальнейшее осаждение амилоида, которое приводит к прогрессирующей органной недостаточности.

Все пациенты с амилоидозом, подтвержденным биопсией, у которых развился висцеральный синдром (вовлечены сердце, печень, почки, нервы, легкие или кишечник), являются кандидатами на проведение терапии с трансплантацией стволовых клеток или химиотерапии. Это необходимо проводить в специализированном центре по лечению амилоидоза.

**Трансплантация стволовых клеток (SCT) при AL**

Пациенты, которые считаются кандидатами на SCT, обычно

* В возрасте <70 лет
* Имеют минимальную сердечную недостаточность (класс по NYHA <III) и сохраненную фракцию выброса
* Имеют креатинин плазмы ≤177 мкмоль/л (≤2 мг/дл) и
* Поражено <3 органов.

Миелоаблятивная химиотерапия с использованием мелфалана с восстановлением стволовых клеток предназначена для пациентов с низким риском осложнений, связанных с лечением. Приблизительно 20% пациентов пригодны для лечения. Однако преимущества трансплантации для амилоидоза не были полностью доказаны.

SCT — это однократная терапия. Смертность от лечения, связанная с SCT, составляет 2%. Риски включают внезапную сердечную смерть, кровотечение из желудочно-кишечного тракта и почечную недостаточность.

Рандомизированное исследование индукционной терапии с помощью бортезомиба и дексаметазона, за которым следовала SCT против изолированной SCT, выявили более высокие показатели гематологических ответов, более высокие уровни ответа и превосходную выживаемость в течение 24 месяцев.

Химиотерапия пост-SCT с мелфаланом и дексаметазоном или циклофосфамидом, дексаметазоном и талидомидом (CDT) нужна отдельным пациентам для достижения полного ответа у тех, у кого нет нормализации уровня легких цепей иммуноглобулина.

Для пациентов, которые не могут достичь гематологического ответа, исследуемые методы лечения включают использование мелфалана и дексаметазона после SCT или бортезомиба в сочетании с дексаметазоном или бортезомиба в качестве монотерапии.

**Химиотерапия AL**

Пациентов, которые не подходят как кандидаты на SCT, следует рассматривать как кандидатов для химиотерапии.

Комбинации химиотерапии включают мелфалан и дексаметазон, или CDT. Анализ легких цепей иммуноглобулина используется для оценки реакции на лечение и определения продолжительности терапии (обычно от 6 до 12 месяцев).

1. Пациенты с недавно установленным диагнозом

* Мелфалан и дексаметазон для пациентов, не являющихся кандидатами на SCT, эффективны в лечении долгосрочных ремиссий AL и рассматриваются как терапия первой линии.
* Комбинированная терапия CDT дает гематологический ответ 74% (21% полный, 53% частичный).
* Сообщалось также, что сочетание леналидомида с дексаметазоном является эффективным при лечении AL.
* Дексаметазон как единственный агент можно рассматривать для пациентов, считающихся слишком слабыми для исследуемой терапии, которая включает мелфалан, но показатели ответа у них ниже.
* Комбинация мелфалана, дексаметазона и леналидомида показала, что общая выживаемость в течение двух лет составила 80,8%, а выживаемость без событий составляет 53,8%. Полный гематологический ответ был достигнут у 42% пациентов, получавших дозу 15 мг леналидомида в сутки в сочетании.
* Бортезомиб обладает высокой активностью при амилоидозе с частотой от 54% до 71%, с очень быстрым средним временем ответа.

2. Отсутствие ответа

* Если есть неполный ответ на первый курс химиотерапии, возможно рассмотрение терапии бортезомибом или зачисление в клиническое испытание.
* Если предыдущее лечение с бортезомибом не удавалось, можно рассмотреть применение леналидомида и дексаметазона.

3. Рецидив

* Повторите курсы мелфалана и дексаметазона, CDT, леналидомида с дексаметазоном или бортезомиба с дексаметазоном.

**Лечение вторичного амилоидоза (АА)**

Лечение обычно предполагает контроль над системным воспалительным процессом. Когда амилоид обусловлен локализованной болезнью Каслмана, резекция опухоли дает эффект.

Доказано, что колхицин является эффективным в снижении частоты и продолжительности обострений заболевания (в том числе боли в брюшной полости, отека суставов, лихорадки) и предотвращает развитие АА у пациентов с семейным анамнезом средиземноморской лихорадки.

**Лечение наследственного амилоидоза (AF)**

Пересадка печени является наиболее признанным методом лечения наследственного транстиретинового (ТТР) амилоидоза. Среди пациентов с TTР-амилоидозом и полинейропатией после пересадки печени наблюдалась длительная регрессия в отложении амилоидов.

Лекарственными средствами, доступными для лечения пациентов с TTР-амилоидозом, являются:

* Патисиран, малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (siRNA), которая ингибирует продуцирование транстиретина (TTР) в печени. Вводится внутривенно в сочетании с кортикостероидами. Во время проведения 18-месячного рандомизированного контролируемого исследования было выявлено, что у пациентов с TTР-амилоидозом и полинейропатией патисиран снижает неврологический дефицит и повышает качество жизни по сравнению с плацебо.
* Инотерсен является лекарственным препаратом на основе антисмыслового олигонуклеотида, который ингибирует продуцирование TTР в печени. Вводят подкожно. Во время проведения 15-месячного рандомизированного контролируемого исследования было выявлено, что у пациентов с TTР-амилоидозом и полинейропатией инотерсен снижает неврологический дефицит и повышает качество жизни по сравнению с плацебо. В случае приема инотерсена может возникать тромбоцитопения тяжелой степени и [гломерулонефрит](https://www.eskulap.top/terapija/glomerulonefrit/%22%20%5Ct%20%22_blank); следовательно, перед началом лечения необходимо измерять количество тромбоцитов и почечную функцию. Поскольку есть сообщения о том, что инотерсен вызывает нарушения работы печени, перед началом лечения необходимо также измерять уровень ферментов печени. Этот препарат противопоказан: пациентам с уровнем тромбоцитов <100×10⁹/л перед началом лечения, пациентам с соотношением белок/креатинин в моче ≥113 мг/ммоль (≥1000 мг/г) или с расчетной скоростью клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м² перед началом лечения, и пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью. Во время лечения и в течение 8-ми недель после прекращения лечения необходимо проводить контроль количества тромбоцитов, функции почек и функциональных проб печени. В США инотерсен доступен только в рамках Программы оценки и снижения риска (REMS) в случае уверенности в преобладании пользы от применения препарата по сравнению с рисками.
* Тафамидис является стабилизатором транстиретина (TTР), который предотвращает неправильное свертывание TTР и снижает интенсивность формирования амилоидов. Во время проведения 18-месячного рандомизированного контролируемого исследования было выявлено, что у пациентов с TTР-амилоидозом и полинейропатией тафамидис замедляет прогрессирование неврологической инвалидности по сравнению с плацебо. Однако данный препарат не уменьшает количество неврологических нарушений или не улучшает качества жизни (первоначальные конечные точки). Обнаружено, что при раннем начале применения тафамидис замедляет прогрессирование неврологической инвалидности сроком до 6 лет у пациентов с TTР-амилоидозом с полинейропатией. В 30-месячном рандомизированном контролируемом исследовании относительно лечения пациентов с TTР-амилоидозом и кардиомиопатией тафамидис показал снижение смертности по всем причинам и уровня госпитализации по причине нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы приблизительно на 30% по сравнению с плацебо. Тафамидис одобрен в Европе для лечения полинейропатии 1-й стадии у взрослых с TTР-амилоидозом
* Дифлунисал является нестероидным противовоспалительным препаратом, который показал эффективность в стабилизации TTР тетрамера и предотвращении формирования амилоидов in vitro. Во время проведения одного рандомизированного контролируемого исследования дифлунисал, применяемый в течение 2-х лет, показал снижение скорости прогрессирования неврологических нарушений и сохранение качества жизни пациентов с TTР-амилоидозом и полинейропатией по сравнению с плацебо. Дифлунисал не одобрен для применения при TTР-амилоидозе, но применяется в этих целях не по утвержденным показаниям.