

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «13» октября 2016 года
Протокол №13

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

АМИЛОИДОЗ ПОЧЕК

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	2
Дата разработки/пересмотра протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение	3
Классификация	3
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	5
Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации	9
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	9
Диагностика и лечение на стационарном уровне	10
Медицинская реабилитация	21
Паллиативная помощь	21
Сокращения, используемые в протоколе	21
Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных	22
Указание на отсутствие конфликта интересов	22
Список рецензентов	22
Список использованной литературы	22

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
E85	Амилоидоз	55.23	Закрытая [чрескожная] [пункционная] биопсия почки.
E85.0	Наследственный семейный амилоидоз без нейропатии		
E85.1	Нейропатический наследственный амилоидоз	39.95	Гемодиализ.
E85.2	Наследственный амилоидоз неуточнённый	99.71	Терапевтический плазмоферез
E85.3	Вторичный системный амилоидоз		
E85.4	Ограниченный амилоидоз		
E85.8	Другие формы амилоидоза	99.76	Экстракорпоральная иммуноадсорбция
E85.9	Амилоидоз неуточнённый		

3. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год.

4. Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, гематологи, нефрологи.

5. Категория пациентов: взрослые.

6. Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
Д	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

7. Определение [1-3]: Амилоидоз – группа заболеваний, отличительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида – амилоида.

8. Классификация

Типы амилоида и соответствующие формы амилоидоза [4-5]:

Белок амилоид	Белок-предшественник	Клиническая форма амилоидоза
AA	SAA-белок	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе периодической болезни и синдроме Макла-Уэллса
AL	λ , κ -легкие цепи иммуноглобулинов	Амилоидоз при плазмноклеточных дискразиях – идиопатический, при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрема
ATTR	Транстиретин	Семейные формы полинейропатического, кардиопатического и др. амилоидоза, системный старческий амилоидоз
A β 2M	β 2-	Диализный амилоидоз
AGel	Гелсолин	Финская семейная амилоидная полинейропатия
AApoA I	Аполипопротеин А-I	Амилоидная полинейропатия (III тип, по van Allen, 1956)
AFib	Фибриноген	Амилоидная нефропатия
A β	β -белок	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом, Голландия
APrP Scr	Прионовый белок	Болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
AIAPP	Амилин	Изолированный амилоидоз в островках Лангерганса при сахарном диабете II типа, Инсулиноме
ACal	Прокальцитонин	При медуллярном раке щитовидной железы
ACys	Цистатин С	Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом, Исландия

Клиническая классификация амилоидоза

первичный амилоидоз:

- возникающий без явной причины;
- ассоциированный с множественной миеломой;

вторичный амилоидоз:

- при хронических инфекциях;
- при ревматоидном артрите и других заболеваниях соединительной ткани;

- при онкологических заболеваниях;
- семейный (наследственный) амилоидоз:**
- при периодической болезни;
 - португальский вариант и другие формы семейного амилоидоза;
- старческий амилоидоз**
локальный амилоидоз

наследственный амилоидоз:

нейропатический

- с поражением нижних конечностей: португальский, японский, шведский и другие типы;
- с поражением верхних конечностей: типы Швейцария-Индиана, Германия-Мэриленд;

нефропатический:

- периодическая болезнь;
- лихорадка и боли в животе у шведов и сицилийцев;
- сочетание сыпи, глухоты и поражения почек;
- поражение почек в сочетании с артериальной гипертензией;

кардиомиопатический:

- датский — прогрессирующая сердечная недостаточность;
- мексиканско-американский — синдром слабости синусового узла, остановка предсердий;

смешанный:

- финский — дистрофия роговицы и поражение черепно-мозговых нервов;
- мозговые инсульты.

Клинические стадии амилоидоза почек

Стадия	Клиническое проявление
1	Доклиническая или латентная (бессимптомная) стадия – амилоид присутствует в интермедиарной зоне и по ходу прямых сосудов пирамидок развивается отек и очаги склероза. Стадия длится 3-5 и более лет. В этот период при реактивном амилоидозе преобладают клинические проявления основного заболевания (например, гнойного процесса в легких, туберкулеза, ревматоидного артрита и т. д.).
2	Протеинурическая (альбуминурическая) стадия – амилоид появляется прежде всего в мезангии, в петлях капилляров, в пирамидах и корковом веществе гломерул, в сосудах. Развиваются склероз и атрофия нефронов, гиперемия и лимфостаз. Почки увеличены и плотны, матово-серо-розового цвета. Протеинурия в начале выражена умеренно, может какой-то период быть даже преходящей, уменьшаться и увеличиваться, но затем становится стойкой (стадия перемежающейся протеинурии). Некоторые исследователи выделяют в этой стадии два периода: селективной и неселективной протеинурии. Продолжительность стадии

	от 10 до 13 лет.
3	Нефротическая (отечная, отеочно-гипотоническая) стадия – амилоидно-липоидный нефроз – амилоид во всех отделах нефрона. Имеются склероз и амилоидоз мозгового слоя, но корковый слой без выраженных склеротических изменений. Продолжительность стадии до 6 лет. Как в протеинурической, так и в нефротической стадии почки увеличены, плотные (большая сальная почка). Клинически эта стадия проявляется классическим нефротическим синдромом со всеми его признаками: с развитием массивной протеинурии (с потерей белка с мочой более 3-5 граммов в сутки), гипопроteinемии с гипоальбуминемией, гиперхолестеринемии, липидурии с отеками до степени анасарки. В мочевом осадке находят гиалиновые, а по мере нарастания протеинурии – зернистые цилиндры. Возможны микро-и макрогематурия, лейкоцитурия без признаков пиелонефрита.
4	Уремическая (терминальная, азотемическая) стадия – амилоидная сморщенная почка – уменьшенная в размерах, плотная, с рубцами почка. Хроническая почечная недостаточность мало отличается от таковой при других заболеваниях почек. Считается, что в отличие от гломерулонефрита, при котором наступление ХПН, протекающей с полиурией, может приводить к хотя бы частичному сжоднению отеков, при амилоидозе азотемия развивается на фоне низкого артериального давления и нефротического синдрома.

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

1) Диагностические критерии

Жалобы:

- слабость, повышенная утомляемость;
- головная боль;
- отеки на ногах, руках и лице;
- повышенное артериальное давление;
- тошнота, диарея (понос);
- боли в области сердца;
- боли в мышцах.

Анамнез:

- потеря веса;
- наличие моноклональной гаммапатии неясного генеза;
- хронические воспалительные (гнойные) заболевания;
- хронические инфекции;
- наследственность.

Физикальное обследование

Общий осмотр:

- периорбитальная пурпура (наблюдается в 15% случаев);
- макроглоссия характерно для первичного амилоидоза (AL);
- одышка при физической нагрузке (наблюдается около 40% больных);
- признак наплечника (околосуставная инфильтрация амилоида приводит к ложной гипертрофии и к увеличению объема мускулатуры плечевого пояса и бедра).

Аускультация:

- возможно наличие нарушения сердечного ритма.

Пальпация:

- отеки нижних конечностей, из-за гипоальбуминемии и нефротического синдрома, а также из-за застоя в большом круге кровообращения вследствие рестриктивной кардиомиопатии (наблюдается в 50% случаев);
- увеличение печени и селезенки;
- парестезии (наблюдается около у 15% больных);
- спастические боли в ЖКТ;
- возможно наличие увеличения подчелюстных слюнных желез.

Лабораторные исследования:

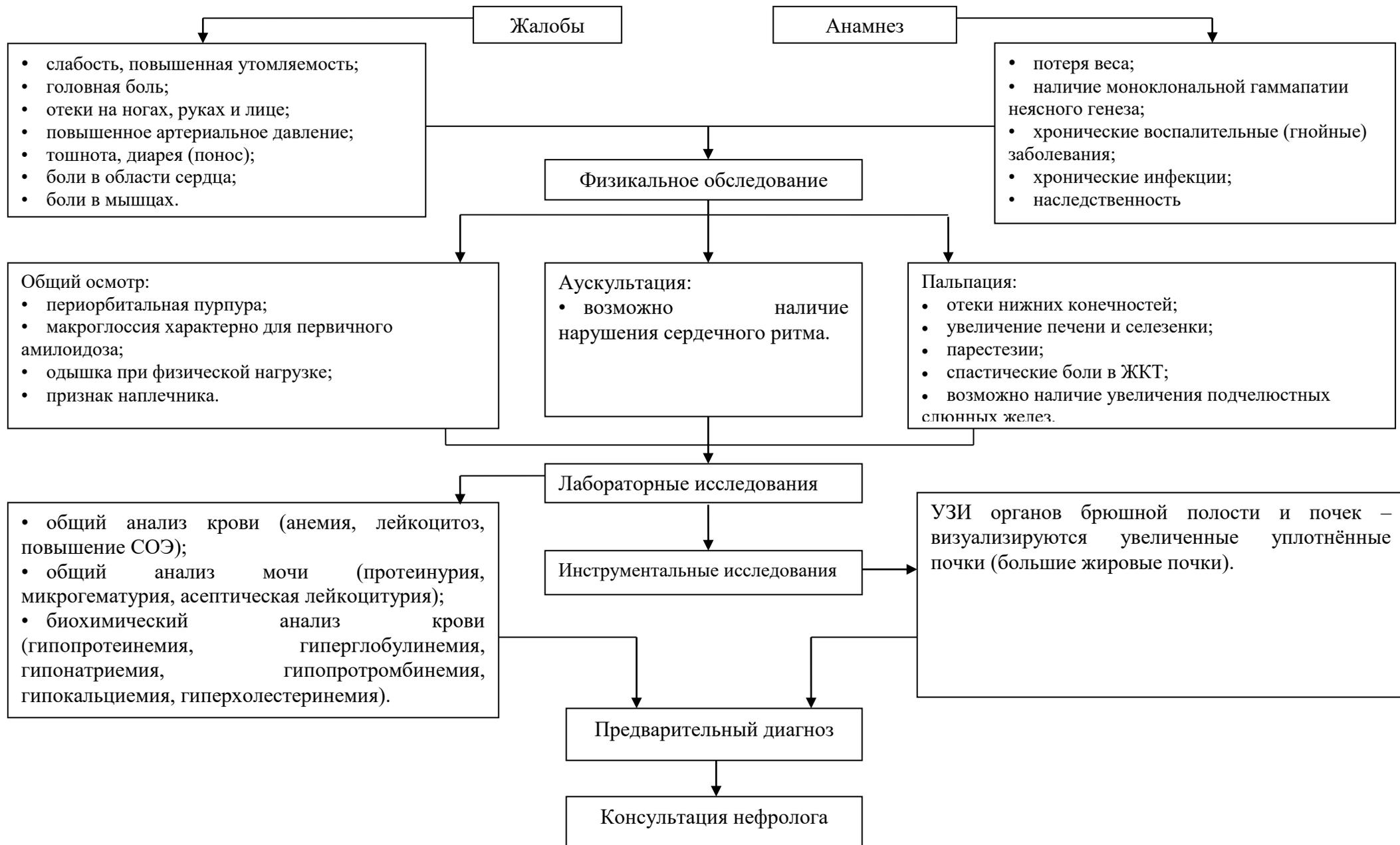
- общий анализ крови – анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ;
- общий анализ мочи – протеинурия, микрогематурия, асептическая лейкоцитурия;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, Na, Ca, холестерин, сахар в сыворотке крови) – гипопроteinемия (за счёт гипоальбуминемии), гиперглобулинемия, гипонатриемия, гипопротромбинемия, гипокальциемия, гиперхолестеринемия.

Инструментальные исследования:

- УЗИ органов брюшной полости и почек – визуализируются увеличенные уплотнённые почки (большие жировые почки).

2) Диагностический алгоритм:

Схема – 1. Диагностический алгоритм амилоидоза почек.



3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Таблица – 1. Дифференциальная диагностика амилоидоза почек

Состояние	Дифференцируемые признаки / симптомы	Дифференцируемые тесты
Гипертрофическая кардиомиопатия	Клинически трудно отличить ГКМ от амилоидоза сердца.	<ul style="list-style-type: none"> • ЭхоКГ является диагностическим критерием для ГКМ, где выявляется асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки; • используемая для исключения признаков амилоидоза эхо доплерография с напряжением не указывает на типичные рестриктивные изменения наполнения, выявляемые при амилоидозе; • МРТ позволяет различить 2 синдрома
Мембранозная гломерулопатия	Клинически одинаковые проявления у пациентов с нефротическим синдромом.	<ul style="list-style-type: none"> • почечная биопсия не окрашивается Конго красным.
Моноклональная гаммапатия неясного генеза (МГНГ) - ассоциированная нейропатия	У пациентов не бывает значительной степени протеинурии, гепатомегалии или кардиомиопатии.	<ul style="list-style-type: none"> • биопсия икроножного нерва не окрашивается Конго красным.
Множественная миелома	Боль в костях, симптомы анемии и почечной недостаточности.	<ul style="list-style-type: none"> • обычные рентгеновские снимки показывают литические повреждения кости, компрессионные переломы, диффузный остеопороз; • низкий Hb; • почечная недостаточность.
Нефротический синдром	Суточная протеинурия более 3,5 г/сут, отеки, гипоальбуминемия, дислипидемия	<ul style="list-style-type: none"> • смотрите КП «Нефротический синдром»

4) Тактика лечения: при подозрении диагноза амилоидоз почек, пациента необходимо направить на консультацию нефролога для дальнейшего лечения на стационарном уровне.

Немедикаментозное лечение: нет.

Медикаментозное лечение: нет.

Другие виды лечения: нет.

Показания для консультации специалистов:

- консультация нефролога – для постановки диагноза;
- консультация профильных специалистов при наличии сопутствующей патологии.

5) Профилактические мероприятия:

Первичная профилактика

- первичный амилоидоз почек – профилактических мероприятий нет;
- развитие вторичного амилоидоза из хронического воспалительного состояния непосредственно связано с неконтролируемым воспалением и синтезом сывороточного амилоидного белка печенью. Лечение основного состояния с подавлением воспаления снижает последующий риск вторичного амилоидоза;
- у больных с известными моноклональными гаммапатиями неясного генеза существует риск развития амилоидоза, и рекомендуется мониторинг пациентов для предупреждения развития протеинурии, невропатии, гепатомегалии, или сердечной недостаточности [47].

Вторичная профилактика

Рекомендуется регулярное клиническое обследование пациентов с множественной миеломой и моноклональной гаммапатией. А также рекомендуется ежегодное повторное тестирование электрофореза белков сыворотки.

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

1) Показания для плановой госпитализации:

- верификация диагноза амилоидоз почек;
- наличие нефротического синдрома.

2) Показания для экстренной госпитализации:

- анасарка (диффузная отечность мягких тканей с преимущественной локализацией в нижней половине туловища);
- олигоанурия (резкое уменьшение количества мочи, выделяемой почками).

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:

1) Диагностические мероприятия:

- оценка состояния с физикальным обследованием (измерение АД, ЧСС, аускультация).

2) **Медикаментозное лечение:** при наличии сопутствующей патологии, смотрите клинический протокол по соответствующим нозологиям.

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

1) **Диагностические критерии на стационарном уровне:**

Жалобы и анамнез: смотрите пункт 9 подпункт 1.

Физикальное обследование: смотрите пункт 9 подпункт 1.

Лабораторные исследования:

Диагностический тест	Результат
Сывороточная иммунофиксация Тест положительный у 60% больных амилоидозом с иммуноглобулином легкой цепи (AL) (6).	Наличие моноклонального белка
Иммунофиксация мочи Тест положительный у 80% больных с AL амилоидозом (6). Обнаружение белка легкой цепи в моче предполагает наличие множественной миеломы и амилоидоза.	Наличие моноклонального белка
Исследование иммуноглобулинов свободной легкой цепи в сыворотке Этот относительно новый тест с очень высокой чувствительностью (> 95%) для диагностики AL амилоидоза (10). Имеющийся в продаже антисыворотки к иммуноглобулину легких цепей, AA, и транстиретина, как правило, используются, но возможно, не имеют достаточной специфичности и чувствительности. Во многих случаях, масс - спектроскопия и иммуно-электронная микроскопия необходимы для определения базового типа амилоида.	Ненормальное соотношение каппа лямбда
Биопсия костного мозга Биопсия костного мозга проводится у всех пациентов с подозрением на амилоидоз легкой цепи и является отличным источником ткани для диагностики любого пациента с подозрением на амилоидоз.	Наличие клоновых клеток плазмы

Инструментальные исследования:

- УЗИ органов брюшной полости и почек – визуализируются увеличенные уплотнённые почки (большие жировые почки).

2) **Диагностический алгоритм:**

Схема – 2. Диагностический алгоритм амилоидоза почек.



3) Перечень основных диагностических мероприятий:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, Na, Ca, холестерин, сахар в сыворотке крови);
- сывороточная иммунофиксация;
- иммунофиксация мочи;
- исследование иммуноглобулинов свободной легкой цепи в сыворотке;
- биопсия костного мозга.
- УЗИ органов брюшной полости и почек.

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

Лабораторные исследования:

Диагностический тест	Результат
Биопсия тканей: Для диагностики амилоидоза необходимо, что бы отложения в тканях в биопсийном материале положительно окрашивались по Конго красному (11). Можно увидеть ярко-зеленое двулучепреломление при окрашивании материала Конго красным в поляризованном свете. Биопсийный материал может быть получен из слизистой губ, кожи, десен, подкожной жировой клетчатки, костного мозга, нервов, прямой кишки, почек, печени или сердца. Отложения всегда располагаются внеклеточно и являются аморфными.	положительное - зеленое двулучепреломление при окрашивании Конго красным
Иммуногистологические исследования амилоидных	антисыворотка к

<p>отложений: Они позволяют распознавать различные формы системного амилоидоза.</p>	<p>иммуноглобулину легкой цепи, АА и транстиретину</p>
<p>Масс – спектроскопия: Обеспечивает анализ состава амилоидного белка. В настоящее время является золотым стандартом для диагностики типа амилоидоза.</p>	<p>подтверждает тип белка</p>
<p>Иммуно-электронная микроскопия: Все формы амилоида под электронным микроскопом волокнистые, жесткие и неветвящиеся.</p>	<p>амилоиды имеют фибриллярный вид и являются жесткими и неветвящимися.</p>
<p>Генетическое тестирование: Для исключения наследственного амилоидоза при сомнительных результатах исследования на обнаружение белка моноклональных иммуноглобулинов/свободной легкой цепи амилоида, проведение генетического тестирования обязательно. Гены могут быть исследованы путем прямого секвенирования, и включают в себя следующие гены: TTR, фибриноген, аполипопротеин А1, лизоцим, MEFV (средиземноморская лихорадка) и рецептор 1 фактора некроза опухоли (TNFR1 или TNFRSF1A). MEFV и TNFRSF1A являются наследственными синдромами периодической лихорадки (то есть, потенциальные причины АА амилоидоза), и не являются наследственными амилоидозами сами по себе.</p>	<p>положительный</p>
<p>Сцинтиграфическое сканирование сывороточного амилоида Р (SAP): В последние годы в клинической практике начали применять метод сцинтиграфии с меченым йодом сывороточным Р-компонентом (SAP) для оценки распределения амилоида в организме.</p>	<p>поглощение на участках отложения амилоида</p>
<p>Общий анализ крови: Анемия наблюдается в основном у пациентов с почечной недостаточностью или при кровотечениях из ЖКТ. Тромбоцитемия связана с вовлечением в процесс печени и при гиперспленизме.</p>	<p>как правило, нормальное</p>
<p>Биохимический анализ крови (печеночные и почечные пробы, показатели метаболического статуса): Амилоидоз печени характеризуется повышением уровня щелочной фосфатазы. У большинства пациентов на ранней стадии амилоидоза почек сохранен клиренс креатинина, но могут наблюдаться значительные степени гипоальбуминемии из-за потери белка с мочой (нефротический синдром).</p>	<p>Низкий уровень альбумина; повышение щелочной фосфатазы</p>

<p>Суточная протеинурия (сбор мочи за 24 часа): Экскреция альбумина > 1 г/сутки у больных с амилоидозом указывает на поражение почек (амилоидоз почек). При уровне протеинурии > 3 г / сутки развивается нефротический синдром.</p>	<p>повышенный белок в моче</p>
<p>Уровень сывороточного тропонина: Чувствительный тест для определения повреждения миокарда. Пациенты с выявляемым уровнем тропонина имеют худший прогноз, чем те, у кого он отсутствует (12).</p>	<p>повышенный</p>
<p>В-тип натрийуретического пептида: Чувствительное диагностическое исследование на наличие растяжения миокарда и ХСН. Было показано, что имеет важное прогностическое значение в установлении амилоидоза сердца (13). При уровне В-типа натрийуретического пептида > 300 нг / л (> 300 пг / мл) предполагается вовлечение миокарда амилоидом (10). Пациенты с <170 нг / л (<170 пг / мл) имеют значительно более длительную выживаемость, чем пациенты с > 170 нг / л (> 170 пг / мл).</p>	<p>повышенный</p>
<p>бета-2-микроглобулины: Является предиктором выживаемости у больных с амилоидозом. При уровне бета-2-микроглобулина > 2,7 мг / л прогноз неблагоприятный (14).</p>	<p>повышенный</p>

Инструментальные исследования:

<p>ЭКГ: Должна быть выполнена всем пациентам в рамках оценки вовлечения в процесс сердца.</p>	<p>нарушение проводимости сердца</p>
<p>Эхокардиограмма (ЭхоКГ): Клинические признаки сердечной недостаточности у пациентов с амилоидозом сердца наблюдается от 22% до 34% (7). ЭхоКГ обнаруживает высокую частоту отложения амилоида у больных с минимальными симптомами (около 50% случаев AL имеется вовлечение сердца). В последней стадии отмечается снижение фракции выброса.</p>	<p>диастолическая дисфункция, утолщение межжелудочковой перегородки, снижение фракции выброса</p>
<p>Эхо-доплерография с напряжением: Показатель степени амилоидной инфильтрации в миокарде.</p>	<p>Уменьшение продольного сокращения и растяжение миокарда; ограничение</p>

<p>Обладает высокой чувствительностью при обнаружении аномалий, когда нет артериальной гипертензии или клапанной болезни сердца. Растяжение миокарда определяется, как процентное изменение длины волокна миокарда на единицу длины, а скорость зависит от длительности растяжения (15-16).</p>	<p>наполнения желудочков камер</p>
<p>МРТ сердца: Магнитно - резонансная релаксометрия улучшает надежность диагностики МРТ и помогает отличить сердечный амилоидоз от гипертрофической кардиомиопатии.</p>	<p>значительно повышенные времена релаксации T1 и T2 по сравнению с возрастной контрольной группой</p>

5) Тактика лечения:

Лечение амилоидоза заключается в снижении образования патологического белка и защита органов от его воздействия. При АА-амилоидозе применяются противовоспалительные мероприятия с использованием хирургических методов. При вторичном амилоидозе проводится лечение основного заболевания. При AL амилоидозе проводится подавление клона плазматических клеток, синтезирующий иммуноглобулин легкой цепи. Остановка отложения иммуноглобулинов легкой цепи позволяет организму растворить и вывести излишек амилоида, что предотвращает дальнейшее отложение амилоида. Пациентам с амилоидозом, у которых проводилась биопсия, имеющие висцеральный синдром (то есть, амилоид в сердце, печени, почках, нервах, легком, или кишечнике) рекомендуется трансплантация стволовых клеток/химиотерапии, которое выполняется в специализированном центре для лечения амилоидоза.

Немедикаментозное лечение:

- режим III: постельный при тяжелом состоянии пациента и наличии осложнений, дозированная физическая активность, здоровый образ жизни, отказ от курения и от приема алкоголя;
- Диета: №7. Сбалансированная, адекватное введение белка (1,5-2г/кг), калораж по возрасту, при наличии отеков и АГ – ограничение употребления натрия хлорид (поваренной соли) < 1-2г/сут;
- мониторинг уровня протеинурии по тест-полоскам 1 раз в 1-2 недели, регулярное измерение АД.
- при нарастании протеинурии (рецидиве) определение протеин/креатининового коэффициента (для расчета суточной протеинурии) и коррекция патогенетической терапии;
- при резистентности к проводимой иммуносупрессивной терапии коррекция терапии в условиях стационара.

Медикаментозное лечение: медикаментозное лечение амилоидоза почек заключается в применении химиотерапии совместно с трансплантацией стволовых клеток.

AL тип амилоидоза.

Впервые диагностированный AL амилоидоз [17]:

- Миелоаблативная химиотерапия с использованием высоких доз мелфалана* и ТСК;
- Миелоаблативная химиотерапия с высокими дозами мелфалана* (после регистрации в РК) и ТСК с использованием индукционной терапии бортезомиба с дексаметазоном;

Показания для ТСК:

- возраст <70 лет;
- минимальные признаки сердечной недостаточности (NYHA<III) и с сохранением фракции выброса;
- уровень креатинина в сыворотке ≤ 177 мкмоль / л (≤ 2 мг/дл);
- вовлечение амилоидом менее 3-х органов.

Противопоказания для ТСК:

- выраженная сердечная недостаточность;
- общий билирубин > 51 мкмоль / л (> 3 мг/дл);
- эхо фракция выброса $< 45\%$;
- сывороточный тропонин $> 0,1$ мкг/л ($> 0,1$ нг/мл).

NB! Стандартным условием для трансплантации является однократное введение мелфалана*. Это, как правило, дается с учетом риска в дозах от 140 мг/м^2 для пациентов промежуточного риска, до 200 мг/м^2 для пациентов с низким уровнем риска. Сбор стволовых клеток предполагает использование только факторов роста. Минимальный сбор стволовых клеток должно быть 3×10^6 CD34 клеток на кг веса пациента.

NB! Пациенты могут также получить индукционную терапию бортезомибом плюс дексаметазона перед ТСК [18].

При неполном ответе на ТСК

Химиотерапия после ТСК

Пациентам, которые не достигают нормализацию уровней свободной легкой цепи иммуноглобулина, рекомендуется сочетание мелфалана* и дексаметазона/циклофосамида, дексаметазона и талидомида*. Циклы повторяются ежемесячно на срок до 1 года.

Показания для корректирования доза режима ЦДТ:

- возраст > 70 лет;
- сердечная недостаточность выше, чем NYHA II;
- со значительной перегрузкой жидкостью организма.

NB! Пациенты после ТСК с частичной чувствительностью начинают полностью отвечать в следствие адьювантной терапии талидомидом* и дексаметазоном [19]. талидомид* довольно токсичен для чувствительных пациентов, и толерантность не образуется у пациентов на предложенную дозу 200 мг/сут, которая обычно используется у пациентов с множественной миеломой. Больные с амилоидозом обычно не переносят дозы талидомида* >50 мг/сут. Талидомид* вызывает значительные неврологические симптомы, запор, кожная сыпь, и сонливость. Терапия обычно не превышает одного года.

Основным комбинациями лекарственным препаратом являются мелфалан* с дексаметазоном/циклофосфамид + дексаметазон + талидомид*.

При неэффективности ТСК, дополнительно рекомендуется проведение химиотерапии:

- мелфалан* и дексаметазон назначается от 6 до 12 месяцев/бортезомиб и дексаметазон назначается с чередованием в одну неделю бортезомиб, а в следующую неделю дексаметазон, в течение до 45 недель/монотерапия бортезомибом.

- при неэффективности предыдущего лечения бортезомибом, можно рассматривать терапию леналидомида с дексаметазоном [20].

Основным комбинациями лекарственных препаратом являются мелфалан* с Дексаметазоном/Бортезомиб с Дексаметазоном/монотерапия с Бортезомибом
Альтернативным комбинациям лекарственных препаратов являются Леналидомид с Дексаметазоном.

AL амилоидоз не подлежащие ТСК.

Впервые диагностированные.

Химиотерапия:

- сочетание мелфалана* с дексаметазоном является основным вариантом для терапии (УД-В) [33].;
- к дополнительным препаратам относятся циклофосфамид, дексаметазон и талидомид* (УД-С) /леналидомид с дексаметазоном (УД-В) [34];
- монотерапию дексаметазоном можно назначать пациентам, которые чувствительны к терапии мелфаланом* [21] (УД-В).

Показания для ТСК:

- возраст <70 лет;
- минимальные признаки сердечной недостаточности (NYHA<III) и с сохранением фракции выброса;
- уровень креатинина в сыворотке ≤ 177 мкмоль / л (≤ 2 мг/дл);
- вовлечение амилоидом менее 3-х органов.

NB! На данном этапе рекомендуется определение свободной легкой цепи иммуноглобулина для оценки эффективности лечения и определения продолжительности терапии (от 6 до 12 месяцев).

NB! Основным комбинациями лекарственных препаратов являются мелфалан* с Дексаметазоном.

Альтернативным комбинациям лекарственных препаратов являются циклофосфамид + дексаметазон + талидомид*/леналидомид + дексаметазон/монотерапия с дексаметазоном.

NB! При частичной неэффективности первого курса химиотерапии рекомендуется лечение Бортезомибом.

При возникновении рецидива после основного лечения:

Повторные курсы химиотерапии

рекомендуются месячные курсы мелфалана* и дексаметазона, циклофосфамида в течение от 6 до 12 месяцев, дексаметазона и талидомида* (ЦДТ), леналидомида с дексаметазоном ежемесячно на неопределенный срок/следует учитывать курсы с бортезомибом и дексаметазоном.

Основными комбинациями лекарственных препаратов являются мелфалан* с дексаметазоном/циклофосфамид + дексаметазоном + талидомид*/леналидомид с Дексаметазоном/Дексаметазон с Бортезомибом.

Лечение AA типа амилоидоза.

Лечение основного заболевания:

- лечение включает в себя полный контроль основного системного воспалительного процесса;
- при воспалительных артропатиях используются инфликсимаб и этанерцепт со средней продолжительностью лечения 20 месяцев [22]. Блокада интерлейкина-1 возможна при неэффективности/отказа пациента от инфликсимаба или этанерцепта [22];
- основные лекарственные препараты инфликсимаб/этанерцепт. Дополнительно могут использоваться анакинра*, цанакинумаб или рилонацепт*.

NB! Если амилоидоз обусловлен локализованной формой болезни Кастельмана, эффективным методом является резекция опухоли.

Семейный вторичный амилоидоз

Семейная средиземноморская лихорадка рекомендуется применение колхицина* от 0,5 до 0,6 мг 2 раза в день.

Транстиретиновая форма амилоидоза:

Дифлунизал* замедляет прогрессирование нейропатии при множественной мутантной форме транстиретинового амилоидоза [24]. Тафамидис задерживает прогрессирование нейропатии при наследственном Val30Met транстиретиновом амилоидозе [25]. Основные лекарственные препараты дифлунизал* или тафамидис*.

Химиотерапевтические лекарственные средства

Моноклональные антитела

- введение антител под названием 11-1f4 индуцирует облегченный клеточно-опосредованный воспалительный ответ, что приводит к быстрому снижению амилоидом [43-44]. Этанерцепт рекомендуется для лечения пациентов с поздними стадиями AL (УД-С) [45];

- эпродисат* снижает риск диализ-зависимой почечной недостаточности у пациентов с АА амилоидозом путем дестабилизации каркаса гликозаминогликана амилоидных фибрилл [40].

Лечение AL типа амилоидоза

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Мелфалан*	140-200мг/м ²	Однократно
Бортезомид	1.3 мг/м ²	2 раза в неделю по схеме
Дексаметазон	40 мг/сут	1 раз в день внутрь или в/в по схеме
Циклофосфамид	10 мг/кг	1 день в/в
Талидомид*	200 мг/сут	1 раз в день желательно перед сном и не менее 1 часа после еды
Леналидомид	25 мг/сут	1 раз в день по схеме

Лечение AA типа амилоидоза

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Инфликсимаб	3-10 мг/сут	1 раз в сутки в/в по схеме
Этанерцепт	50 мг	1 раз в неделю п/к
Анакинра*	100 мг	1 раз в день п/к
Цанакинумаб	150-300 мг	1 раз в 4 недели п/к по схеме
Рилонацепт*	320 мг/сут	По 160 мг п/к на разные участки

Семейный вторичный амилоидоз

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Колхицин*	0,5- 0,6 мг	2 раза в сутки
Дифлунизал*	250-500 мг	Внутрь 2 раза в день

Перечень основных и дополнительных лекарственных средств:

Перечень основных лекарственных средств:

- анакинра*;
- бортезомид;
- дексаметазон;
- дифлунизал*;
- инфликсимаб;
- колхицин*;
- леналидомид;
- мелфалан*;
- рилонацепт*;
- талидомид*;
- цанакинумаб;
- циклофосфамид;

- этанерцепт.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Нефропротективная терапия – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента		
Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Лизиноприл	5 – 10 мг	1- 2 раза
Рамиприл	5 – 10 мг	1- 2 раза
Фозиноприл	5 – 10 мг	1- 2 раза
Периндоприл	2,5 – 5 мг	1- 2 раза
Нефропротективная терапия – блокаторы ренин-ангиотензина II		
Лозартан	50-100 мг	1-2 раза
Валсартан	80-160 мг	1-2 раза
Кандесартан	8 – 16 мг	1-2 раза
Диуретики		
Петлевые: фуросемид	1-3мг/кг/сут	1 раз
торасемид	5-10 мг	1 раз
Тиазидоподобные: гипотиазид	25-100 мг	1 раз
индапамид	1,25-5 мг	1 раз
Антагонисты альдостерона спиронолактон	12,5-25мг/сут	1 раз
Антикоагулянты		
Гепарин натрия	2500-5000 МЕ	1-2 раза в день
Надропарин кальция	1000-5000 МЕ	1-2 раза в день
Эноксапарин натрия	1000-5000 МЕ	1-2 раза в день
Статины		
Розувастатин	10-20 мг	1 раз в день
Симвастатин	10-20 мг	1 раз в день
Аторвастатин	10-20 мг	1 раз в день
Заменители плазмы и других компонентов крови		
Альбумин	10 % 200 мл, 20% 100 мл	по потребности

NB! *применение препарата после регистрации в РК

Хирургическое вмешательство:

Трансплантация донорской почки.

Показания:

- развитие ХПН;
- ХГН.

Секвестрэктомия

показания:

- остеомиелит,
Удаление доли лёгкого

показания:

- бронхоэктатический болезнь.

Трансплантация стволовых клеток

Показания для ТСК[17]:

- младше 70 лет;
- с минимальной сердечной недостаточностью (класс <III по NYHA) и сохранившейся фракцией выброса;
- креатинин в сыворотке крови ≤ 177 мкмоль / л (≤ 2 мг/дл);
- вовлечение в процесс менее 3-х органов.

NB! Миелоаблативная химиотерапия с использованием мелфалана* с последующей трансплантацией стволовых клеток для восстановления показано для пациентов, с низким риском осложнений, связанных с лечением [27] (УД-А). Преимущества трансплантации для амилоидоза не были достоверно доказаны [28-29] (УД-В). ТСК является единственной терапией, проводимой в данном случае.

Осложнения ТСК:

- внезапная сердечная смерть;
- кровотечение из желудочно - кишечного тракта;
- почечная недостаточность.

Другие виды лечения:

- заместительная почечная терапия (гемодиализ, гемодиализация, перитонеальный диализ).

6) Показания для консультации специалистов: консультация профильных специалистов при наличии сопутствующей патологии.

7) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- неконтролируемое осложнение нефротического синдрома и ОПП;
- внепочечные проявления амилоидоза, требующие госпитализации в отделение интенсивной терапии.

8) Индикаторы эффективности лечения

- стабилизация/восстановление функции жизненно важных органов;
- предотвращение функциональных нарушений, с увеличением продолжительности жизни больных;
- регресс нефротического синдрома;
- уменьшение протеинурии;
- уменьшение отложений амилоида в тканях.

9) Дальнейшее ведение:

- амбулаторное наблюдение специалиста по месту жительства;

- УЗИ почек 1 раз в 3 месяца;
- анализы крови, мочи 1 раз 3 месяца.

13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ: нет.

14. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ: нет.

15. Сокращения, используемые в протоколе:

АВФ	–	артериовенозная фистула
АГ	–	артериальная гипертензия
АД	–	артериальное давление
БКК	–	блокаторы кальциевых каналов
БРА	–	блокаторы рецепторов ангиотензина
БРВ	–	безрецидивную выживаемость
В/в	–	внутривенное введение
ГКМ	–	Гипертрофическая кардиомиопатия
ДБП	–	диабетическая болезнь почек
ДН	–	диабетическая нефропатия
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ЗПТ	–	заместительная почечная терапия
иАПФ	–	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
КП	–	клинический протокол
МГНГ	–	Моноклональная гаммапатия неясного генеза
МЕ	–	международная единица
МКБ	–	Международная классификация болезней
мРНК	–	матричная рибонуклеиновая кислота
МРТ	–	– магнитно-резонансная томография
НС	–	нефротический синдром
ОВ	–	общую выживаемость
ОПП	–	острое почечное повреждение
п/к	–	подкожно
СКФ	–	скорость клубочковой фильтрации
ТСК	–	трансплантации стволовых клеток
УД	–	уровень достоверности
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ХБП	–	хроническая болезнь почек
ХПН	–	хроническая почечная недостаточность
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	–	частота сердечной недостаточности
ЦДТ	–	циклофосфамид, дексаметазон, талидомид
ЭхоКГ	–	эхокардиограмма
НЬ	–	гемоглобин
НУНА	–	New York Heart Association MEFV – Mediterranean fever

		(средиземноморская лихорадка)
SAP	–	serum amyloid P component (P компонент сывороточного амилоида)
TTR	–	transteritin (транстеритин)
TNFR1	–	tumor necrosis factor receptor 1
TNFRSF1A	–	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Туганбекова Салтанат Кенесовна – доктор медицинских наук, профессор АО «Национальный научный медицинский центр», главный терапевт, главный внештатный нефролог МЗСР РК.
- 2) Гайпов Абдужапар Эркинович – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, руководитель отдела экстракорпоральной гемокоррекции АО ННМЦ, врач нефролог первой категории, генеральный секретарь РОО «Общество нефрологов, врачей диализа и трансплантологов».
- 3) Туребеков Думан Кажыбаевич – доктор медицинских наук, доцент, главный нефролог управления здравоохранения г. Астана, врач нефролог первой категории заведующий отделением нефрологии и терапии городской больницы №1 г. Астана.
- 4) Худайбергенова Махира Сейдуалиевна – главный эксперт по клинической фармакологии АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии».

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Список рецензентов: Айнабекова Баян Алкеновна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней по интернатуре и резидентуре, АО «Медицинский университет Астана».

19. Список использованной литературы:

- 1) Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol.* 2005;79(4):319-28.
- 2) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121(5):749-57.
- 3) BMJ Best Practice: Amyloidosis: BMJ Publishing Group; 2016 [updated Apr 22, 2016; cited 2016 October 6]. Available from: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/444.html>.
- 4) Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S, et al. Amyloid: toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid.* 2005;12(1):1-4.

- 5) Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению АА-и АL-амилоидоза [Internet]. Научное общество нефрологов России. 2016 [cited 6 октября 2016]. Available from: http://nonr.ru/?page_id=3178.
- 6) Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. 1995;32(1):45-59.
- 7) Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR. Amyloidosis. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4):709-27.
- 8) Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR. Amyloidosis: diagnosis and management. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2005;6(3):208-19.
- 9) Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;346(8):564-9.
- 10) Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G, Lavatelli F, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem*. 2009;55(3):499-504.
- 11) Gertz MA. The classification and typing of amyloid deposits. *Am J Clin Pathol*. 2004;121(6):787-9.
- 12) Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, Therneau TM, Miller WL, Chandrasekaran K, et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet*. 2003;361(9371):1787-9.
- 13) Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vadacca G, Perfetti V, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation*. 2003;107(19):2440-5.
- 14) Zerbini CA, Anderson JJ, Kane KA, Ju ST, Campistol JM, Simms RW, et al. Beta 2 microglobulin serum levels and prediction of survival in AL amyloidosis. *Amyloid*. 2002;9(4):242-6.
- 15) Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2003;107(19):2446-52.
- 16) Weidemann F, Strotmann JM. Use of tissue Doppler imaging to identify and manage systemic diseases. *Clin Res Cardiol*. 2008;97(2):65-73.
- 17) Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2002;99(12):4276-82.
- 18) Huang X, Wang Q, Chen W, Zeng C, Chen Z, Gong D, et al. Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2014;12:2.
- 19) Cohen AD, Zhou P, Chou J, Teruya-Feldstein J, Reich L, Hassoun H, et al. Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone +/- thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial. *Br J Haematol*. 2007;139(2):224-33.
- 20) Mahmood S, Venner CP, Sachchithanatham S, Lane T, Rannigan L, Foard D, et al. Lenalidomide and dexamethasone for systemic AL amyloidosis following prior treatment with thalidomide or bortezomib regimens. *Br J Haematol*. 2014;166(6):842-8.

- 21) Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA, Greipp PR, Witzig TE, Kyle RA. Phase II trial of high-dose dexamethasone for untreated patients with primary systemic amyloidosis. *Med Oncol.* 1999;16(2):104-9.
- 22) ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, Anton J, Barron KS, Brogan PA, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1636-44.
- 23) Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med.* 2007;65(9):318-24.
- 24) Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(24):2658-67.
- 25) Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Plante-Bordeneuve V, Suhr OB, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol.* 2013;260(11):2802-14.
- 26) Zhang KY, Tung BY, Kowdley KV. Liver transplantation for metabolic liver diseases. *Clin Liver Dis.* 2007;11(2):265-81.
- 27) Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Kumar S. Transplantation for amyloidosis. *Curr Opin Oncol.* 2007;19(2):136-41.
- 28) Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboubker L, Hermine O, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;357(11):1083-93.
- 29) Mhaskar R, Kumar A, Behera M, Kharfan-Dabaja MA, Djulbegovic B. Role of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation in primary systemic amyloidosis: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(8):893-902.
- 30) Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2014;89(12):1132-40.
- 31) Sitia R, Palladini G, Merlini G. Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis: targeted therapy? *Haematologica.* 2007;92(10):1302-7.
- 32) Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, Toumanidis S, Pamboukas C, Migkou M, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica.* 2007;92(10):1351-8.
- 33) Palladini G, Russo P, Nuvolone M, Lavatelli F, Perfetti V, Obici L, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood.* 2007;110(2):787-8.
- 34) Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2007;109(2):457-64.
- 35) Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Hayman SR, Kumar SK, Geyer SM, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood.* 2007;109(2):465-70.
- 36) Moreau P, Jaccard A, Benboubker L, Royer B, Leleu X, Bridoux F, et al. Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase 1/2 dose-escalation study. *Blood.* 2010;116(23):4777-82.

- 37) Reece DE, Sanchorawala V, Hegenbart U, Merlini G, Palladini G, Fermand JP, et al. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study. *Blood*. 2009;114(8):1489-97.
- 38) Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, Merlini G, Hawkins PN, Perfetti V, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1031-7.
- 39) Lamm W, Willenbacher W, Lang A, Zojer N, Muldur E, Ludwig H, et al. Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Ann Hematol*. 2011;90(2):201-6.
- 40) Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, Gorevic PD, Merlini G, Butrimiene I, et al. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2349-60.
- 41) Bodin K, Ellmerich S, Kahan MC, Tennent GA, Loesch A, Gilbertson JA, et al. Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. *Nature*. 2010;468(7320):93-7.
- 42) Pharmaceuticals M. Study of dexamethasone plus IXAZOMIB (MLN9708) or physicians choice of treatment in relapsed or refractory systemic light chain (AL) amyloidosis (NCT01659658) February 2016 [cited 2016 September]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01659658>.
- 43) Solomon A, Weiss DT, Wall JS. Therapeutic potential of chimeric amyloid-reactive monoclonal antibody 11-1F4. *Clin Cancer Res*. 2003;9(10 Pt 2):3831S-8S.
- 44) Solomon A, Weiss DT, Wall JS. Immunotherapy in systemic primary (AL) amyloidosis using amyloid-reactive monoclonal antibodies. *Cancer Biother Radiopharm*. 2003;18(6):853-60.
- 45) Hussein MA, Juturi JV, Rybicki L, Lutton S, Murphy BR, Karam MA. Etanercept therapy in patients with advanced primary amyloidosis. *Med Oncol*. 2003;20(3):283-90.
- 46) Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2013;369(9):819-29.
- 47) Rajkumar SV, Lacy MQ, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Blood Rev*. 2007;21(5):255-65.