https://doi.org/10.17116/terarkh2017897112-117

© И.Г. Рехтина, Л.П. Менделеева, 2017

Современные подходы к лечению больных множественной миеломой с почечной недостаточностью: вопросы и доказательства

И.Г. РЕХТИНА, Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Почечную недостаточность (ПН) выявляют у 20—30% больных в дебюте множественной миеломы (ММ), у 50% пациентов в период прогрессирования. С появлением новых высокоэффективных препаратов существенно расширились возможности лечения больных ММ. К сожалению, пациенты с ПН особенно тяжелой степени не включались в большинство исследований. Имеющиеся данные основаны на результатах лечения небольших групп больных, как правило, без морфологической идентификации нефропатий с различной степенью тяжести ПН, что объясняет существенные различия по частоте почечного ответа. В предлагаемом обзоре проанализированы результаты наиболее значимых исследований, приведены рекомендации по лечению в соответствии с национальными и международными стандартами.

Ключевые слова: множественная миелома, почечная недостаточность.

Current approaches to treating multiple myeloma with renal failure: Questions and proofs

I.G. REKHTINA, L.P. MENDELEEVA

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Renal failure (RF) is detected in 20-30% of patients at the onset of multiple myeloma (MM), in 50% of patients during its progression. The advent of new, highly effective agents has considerably expanded the possibilities of treatment in MM patients. Unfortunately, patients with RF, especially those with severe RF, were not included in the majority of investigations. The available data are based on the results of treatment in small groups of patients generally without the morphological identification of nephropathies, with varying severity of RF, which explains significant differences in renal response rates. This review analyzes the results of the most important studies and gives recommendations for treatment in accordance with national and international standards.

Keywords: multiple myeloma, renal failure.

БСП — бортезомибсодержащие программы
ДЗ-ПН — диализозависимая почечная недостаточность
К-Н — каст-нефропатия
ЛСП — леналидомидсодержащие программамы
ММ — множественная миелома
ПН — почечная недостаточность
РРММ — рефрактерная/рецидивная множественная миелома
СКФ — скорость клубочковой фильтрации

Почечную недостаточность (ПН) выявляют у 20—30% больных в дебюте множественной миеломы (ММ), у 50% пациентов — в период прогрессирования [1—3]. ММ, осложнившаяся ПН, характеризуется высокой ранней летальностью, снижением общей выживаемости. Достижение почечного ответа на противомиеломную терапию сопряжено с улучшением прогноза для больных [4—7].

ПН при ММ может быть обусловлена различными причинами, наиболее частая среди которых воздействие парапротеина. При исследовании биоптатов почек из 190 больных ММ 73% диагностированы ассоциированные с парапротеином поражения. У остальных 27% больных причиной ПН явилась сопутствующая патология [8]. В структуре поражений почек, обусловленных парапротеином, 42—65% составляет каст-нефропатия (К-Н). В 15—28% случаев диагностируют болезнь депозитов легких цепей, в 27% — AL-амилоидоз, в 4% развиваются редкие варианты нефропатий (фибриллярный гломерулонефрит, иммунотактоидная нефропатия, интерстициальная инфильтрация плазматическими клетками). У 15% больных выявляют сочетанное поражение [8, 9]. Морфологический вариант поражения почек — один из определяющих прогностических факторов обратимости ПН в результате противоопухолевой терапии. К-Н вызывает острое повреждение почек, которое в большинстве случаев полностью или частично обратимо при условии своевременно начатой и эффективной химиотерапии. AL-амилоидоз приводит к хронической болезни почек. Вероятность достижения почечного ответа при болезни депозитов легких цепей определяется стадией ПН и существенно ниже, чем при К-Н. Сочетанные поражения почек, как правило, служат причиной необратимого повреждения почек [9, 10]. Помимо морфологического варианта нефропатии имеет значение степень тяжести ПН: чем тяжелее ПН в дебюте ММ, тем реже наблюдают улучшение функции почек [11—13]. Причинами отсутствия почечного ответа при ММ служат сопутствующие заболе-

Сведения об авторах:

Менделеева Лариса Павловна — д.м.н., проф., зам. ген. дир. по научной работе и инновациям, зав. отд. высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов

Контактная информация:

Рехтина Ирина Германовна — д.м.н., в.н.с. научно-клинического отд-ния полиорганной патологии и гемодиализа; 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4; тел.: +7(495)612-4966; e-mail: rekhtina.i@blood.ru

вания почек, исходно необратимые варианты нефропатий, поздно начатое лечение, а также недостаточный ответ на противомиеломную терапию.

С появлением новых высокоэффективных препаратов существенно расширились возможности лечения больных ММ. Но, к сожалению, пациенты с ПН, особенно тяжелой степени, не включались в большинство исследований. Имеющиеся данные основаны на результатах лечения небольших групп больных, как правило, без морфологической идентификации нефропатий, с различной степенью тяжести ПН, что объясняет существенную разницу в частоте почечного ответа. В предлагаемом обзоре проанализированы результаты наиболее важных исследований, приведены рекомендации по лечению в соответствии с национальными и международными стандартами.

Индукционная терапия

Бортезомибсодержащие программы (БСП). В качестве индукционной терапии ММ с ПН в России приняты БСП [2]. Согласно международным рекомендациям (IMWG) по лечению ММ с поражением почек, применение БСП остается основным терапевтическим подходом (рекомендации категории А). Вместе с тем назначение леналидомида признано также эффективным и безопасным, особенно при легкой и умеренной степени ПН. Особо отмечена необходимость коррекции дозы препарата в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Леналидомид может быть также назначен пациентам с тяжелой, в том числе с диализозависимой ПН (ДЗ-ПН), однако необходимо строго контролировать гематологическую токсичность (рекомендации категории В) [3]. В этой связи возникает вопрос: какая терапия предпочтительна в дебюте ММ, протекающей с ПН. Результаты наиболее крупных исследований по оценке эффективности БСП в лечении впервые диагностированной ММ с ПН, приведены в **табл. 1**.

Несмотря на то что бортезомиб применяется в лечении ММ более 10 лет, к настоящему времени выполнено лишь одно проспективное исследование у больных с ПН [14]. Следует отметить очевидные недостатки большинства работ: различные БСП лечения, отсутствие разделения больных по степени тяжести ПН, различные критерии включения пациентов в исследование, малочисленность групп. Все эти факторы затрудняют сопоставление результатов и объясняют существенные колебания частоты почечного ответа. Наиболее крупным следует считать исследование VISTA (111 больных). Однако в него не включались пациенты с уровнем креатинина в сыворотке крови более 2 мг/дл, что относится к критериям CRAB [15]. Частота гематологического ответа 89% по данным C. Scheid и соавт. [17] представляется завышенной, так как при анализе большой популяции (295 больных ММ) частота гематологического ответа при применении БСП не превышала 75% [19].

Выводы: индукционная терапия по трехкомпонентным БСП у больных ММ с ПН позволяет достигнуть гематологического ответа в 65—75% случаев. Почечный ответ достигается у 61—81% пациентов при легкой и умеренной степени ПН, в 38—48% случаев при ДЗ-ПН. Значительные колебания в частоте почечного ответа объясняются различной долей больных с тяжелой ПН, включенных в исследования.

Леналидомидсодержащие программы (ЛСП). Результаты терапии впервые диагностированной ММ с ПН по ЛСП представлены в **табл. 2**.

Опыт применения ЛСП в качестве терапии первой линии у больных ММ с ПН крайне ограничен. В исследовании M. Dimopoulos и соавт. [20] сравнивалась эффективность леналидомида с низкими дозами глюкокортикоидов (Rd, MPR), и БСП (VD, VTD, VCD), содержащих высокие дозы дексаметазона. Таким образом, больные из сравниваемых групп получали различные дозы дексаметазона. Помимо этого пациенты, находившиеся на терапии леналидомидом, были существенно старше (медиана возраста 76 лет), что также могло повлиять на частоту почечного ответа (чаще сопутствующая патология и снижение функции почек с возрастом). Несмотря на несопоставимость групп, не найдено статистически значимых разли-

Таблица 1. **Результаты терапии по БСП впервые диагностированной ММ с ПН**

Исследование	СКФ, мл/мин	Программа терапии	Гематологический ответ, %	Почечный ответ, %
H. Ludwig и соавт. [14] проспективное	СКФ <50 (*n*=50)	PAD	66 (ПР+ОХЧР 62)	62
M. Dimopoulos и соавт. VISTA [15] ретроспективное	50>СКФ>30 (*n*=92)	VMP	67 (ПР 29)	46
	СКФ <30 при креатинине <2 мг/дл (*n*=19)		74 (ПР 37)	37
F. Morabito и соавт. GIMEMA [13] ретроспективное	СКФ <80 (*n*=27)	VD, VCD, VTD, PAD	66,7	61
M. Dimopoulos и соавт. [16] ретроспективное	СКФ <30 (*n*=51)	VD, VCD, VTD, PAD, VMP		65
	СКФ <15 (ГД) (*n*=31)	VCD, VTD, PAD		48
C. Scheid и соавт. [17] HOVON-65/ GMMG-HD4 l ретроспективное	Креатинин >2 мг/дл (*n*=36)	PAD	89 (ПР 36)	81
И.Г. Рехтина и др. [18] ретроспективное	СКФ <15 (ГД) (*n*=26) К-Н	VCD, PAD, VBD	65 (ПР+ОХЧР 58)	38

Примечание. VMP — бортезомиб, мелфалан, преднизолон; VD — бортезомиб, дексаметазон; VCD — бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон; PAD — бортезомиб, адриабластин, дексаметазон; VTD — бортезомиб, талидомид, дексаметазон; VBD — бортезомиб, бендамустин, дексаметазон; ГД — гемодиализ; ПР — полная ремиссия; ОХЧР — очень хорошая частичная ремиссия; *n* — число пациентов — здесь и в табл. 2, 3.

Таблица 2. **Эффективность терапии впервые диагностированной ММ с ПН по ЛСП**

Исследование	СКФ, мл/мин	Программа терапии	Гематологический ответ, %	Почечный ответ, %
H. Ludwig и соавт. [20] проспективное	СКФ<50 (*n*=35)	RD	68,6	45,7
	К-Н			38
	СКФ <15 (ГД) (*n*=13)			
M. Dimopoulos и соавт. [20] ретроспективное	СКФ >30 (*n*=17)	Rd, MPR	82	61
	СКФ <30 (*n*=11)			

Примечание. Rd — леналидомид и дексаметазон (малые дозы); MPR — мелфалан, преднизолон, леналидомид; RD — леналидомид и дексаметазон (высокие дозы).

чий по частоте как гематологического, так и почечного ответа. Медиана времени до достижения гематологического ответа не различалась при терапии с бортезомибом (34 дня) и леналидомидом (38 дней). Однако отмечено, что при применении бортезомиба (или высоких доз дексаметазона? — *прим. автора*) почечный ответ отмечался раньше (через 1,34 мес), чем при использовании леналидомид (6 мес), и был более глубоким. Единственное проспективное исследование, посвященное оценке эффективности леналидомида в лечении миеломной нефропатии, выполнено H. Ludwig и соавт. [21]. В это многоцентровое исследование вошли 35 больных с ПН, развившейся вследствие К-Н. В результате терапии по программе RD у 68,6% пациентов достигнут гематологический ответ, у 45,7% — почечный ответ. Следует отметить, что 15 из 35 больных находились на ГД. Медиана времени до достижения гематологического ответа составила 28 дней, почечного ответа также 28 дней.

Вывод: частота гематологического и почечного ответов сопоставима при БСП и ЛСП. Недостаточно данных, доказывающих преимущества того или иного вида индукционной терапии у больных ММ с ПН.

Корреляция между гематологическим и почечным ответом. По данным некоторых исследователей, частота почечного ответа коррелирует со степенью редукции парапротеина [14, 20]. У больных с тяжелой ПН улучшение функции почек наблюдалось статистически значимо чаще при достижении гематологического ответа [5, 9].

Ранний гематологический ответ. Важным фактором, влияющим на почечный ответ при тяжелой ПН, является скорость редукции количества моноклональных легких цепей. Достижение частичной ремиссии (или редукция количества легких цепей на 90%) в течение первого курса терапии позволяет увеличить частоту почечного ответа до 75—83%. При более медленном снижении концентрации легких цепей в сыворотке крови улучшение функции почек наблюдалось статистически значимо реже (в 59% случаев) [16, 21]. Именно с целью быстрой элиминации легких цепей при ДЗ-ПН стали применять экстракорпоральные методы: плазмаферез, высокопроницаемые фильтры для проведения ГД [21—23]. На целесообразность применения высокопроницаемых фильтров (в комбинации с противомиеломной терапией) указано в национальных и международных рекомендациях. При этом отмечено, что метод показан лишь для лечения острого повреждения почек вследствие К-Н (рекомендации категории В) [2, 3]. В отдельных случаях (при доказанной острой ПН) возможно применение плазмафереза (рекомендации категории С). Не отрицая эффективности механических способов удаления свободных легких цепей сыворотки, следует учесть кратковременность их эффекта и быстрое возвращение к исходному уровню при недостаточной эффективности химиотерапии. Поэтому идеальным подходом к лечению больных ММ с тяжелой ПН следует признать именно химиотерапевтическое воздействие, позволяющее достигнуть быстрого гематологического ответа (в течение первого курса). Следует отметить, что трехкомпонентные БСП VCD/PAD позволяют получить гематологический ответ после первого курса лишь у 30% больных, после второго — у 47% [18]. В связи с этим вряд ли можно признать эту терапию оптимальной для больных ММ с тяжелой ПН.

Согласно Российским национальным рекомендациям больным с ДЗ-ПН без частичной ремиссии после 2 курсов терапии по БСП показан переход на вторую линию. При легкой и умеренной степени ПН допускается проведение 2—4 курсов, после чего в отсутствие гематологического ответа и сохраняющейся ПН также рекомендован переход на вторую линию терапии [2]. Международные эксперты рекомендуют получить гематологический ответ после 2 курсов химиотерапии [24].

Комбинация каких препаратов позволит увеличить частоту гематологического ответа в течение первых двух курсов? Можно ли повысить частоту почечного ответа при ДЗ-ПН? Существуют ли морфологические предикторы необратимости ПН при К-Н? Пока ответов на эти вопросы нет.

Выводы: у больных с тяжелой ПН рекомендовано раннее достижение гематологического ответа — в течение первого курса терапии. Необходима разработка новых терапевтических подходов для этой группы пациентов.

Лечение рефрактерной/рецидивирующей ММ (РРММ) с ПН

Общие подходы к терапии. При выборе тактики лечения больных РРММ учитывают длительность первой ремиссии, предшествующую терапию, возраст пациента, агрессивность рецидива [25]. Тем не менее возникает ряд вопросов, связанных именно с ПН.

1. ПН развилась в рецидиве ММ впервые. В этой ситуации требуется незамедлительное начало терапии (ингибиторами протеосом или иммуномодуляторами) с высокими дозами дексаметазона (не менее 320 мг на курс).

2. ПН существовала до прогрессии/рецидива ММ. Возникает вопрос, когда следует начинать противорецидивную терапию. Следует ли начинать терапию немедленно или наблюдать пациента до прогрессирования ПН или появления других симптомов болезни? В случае выжидательной тактики необходим частый мониторинг функции почек. Возможно, что безопаснее сразу начинать терапию,

Таблица 3. **Эффективность ЛСП в лечении РРММ с ПН**

Исследование	СКФ, мл/мин	Программа терапии	Гематологический ответ, %	Почечный ответ, %	Продолжительность жизни без прогрессирования, мес
U. Klein [32] проспективное	СКФ <50 (*n*=33)	RD	49	27	
D. Zhou и соавт. [33] проспективное	СКФ <60 (*n*=54)	RD	42		6,9
	СКФ <30 (*n*=14)				4,8
M. Dimopoulos и соавт. [30] MM009/MM010 ретроспективное	60>СКФ>30 (*n*=80)	RD	56	70	11,1
	СКФ<30 (*n*=14)		50	86	7,8
C. João и соавт. [34] ретроспективное	СКФ<30 (*n*=10)	RD	56	9	20,5
	СКФ <15 (ГД) (*n*=13)				

не дожидаясь клинического рецидива. В этих случаях возможна менее интенсивная терапия с применением малых доз дексаметазона (например, 40 мг/нед). В настоящее время доказательств преимущества той или иной тактики нет.

3. Прогрессирование ММ у больных, находящихся на гемодиализе. В связи с невозможностью достижения почечного ответа на терапию (как и невозможность дальнейшего ухудшения функции почек), а также плохим общесоматическим статусом пациентов противорецидивное лечение должно проводиться в соответствии с рекомендациями для ослабленных больных.

Повторение БСП в рецидиве ММ с ПН («повторное лечение»). Согласно международным рекомендациям возобновление терапии по предыдущей программе целесообразно в случае, если длительность периода до прогрессирования составила не менее 9 мес [25]. Частота общего гематологического ответа при повторной терапии бортезомибом составляет около 40%, медиана времени до прогрессирования — 6,5—8,4 мес [26, 27]. Данные о частоте почечного ответа при повторном применении БСП отсутствуют, потому что в исследования по эффективности бортезомиба при РРММ с ПН не включались пациенты, у которых бортезомиб применялся ранее [28, 29].

ЛСП в лечении РРММ с ПН. В крупном многоцентровом исследовании ММ-009/010 доказано преимущество назначения леналидомида в первом рецидиве ММ. Число полных и очень хороших гематологических ответов, а также медиана общей выживаемости были выше при применении леналидомида в первом рецидиве по сравнению с его назначением на более поздних этапах [30]. В связи с этим в согласительном документе экспертов рекомендовано назначение леналидомида именно при развитии первого рецидива ММ [31]. Доказано, что эффективность препарата не зависит от наличия и степени ПН. Однако обязательна коррекция дозы в соответствии со СКФ [30]. Эффективность ЛСП при лечении РРММ с ПН представлена в **табл. 3**. Согласно приведенным данным частота гематологического ответа на применение леналидомида существенно выше, чем при повторной терапии по БСП («повторное лечение»).

Частоту почечного ответа оценить трудно ввиду слишком большой ее вариабельности (от 9 до 86%), что зависит от доли больных с тяжелой, особенно с ДЗ-ПН.

Вывод: в терапии рецидива ММ с ПН следует отдать предпочтение ЛСП ввиду явного преимущества по частоте гематологического ответа по сравнению с повторением БСП («повторное лечение»).

Возможно, что у пациентов с тяжелой ПН, сформировавшейся впервые в период рецидива, целесообразна комбинация иммуномодулирующих препаратов с ингибиторами протеосом. Однако нет исследований, подтверждающих правильность подобного подхода.

Заключение

В настоящее время отсутствуют проспективные многоцентровые исследования, выполненные на большой популяции больных ММ с ПН. Существующие рекомендации в основном основаны на опыте отдельных исследователей. Наибольшую проблему представляют пациенты с тяжелой ПН (СКФ <30 мл/мин), так как именно у больных этой категории реже отмечается улучшение функции почек, выше ранняя летальность, короче общая выживаемость. Именно эта группа больных нуждается в разработке новых подходов к терапии, направленных на быстрое достижение максимального гематологического ответа, что возможно, позволит улучшить функцию почек у большинства пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Покровская О.С., Грибанова Е.О., Накастоев И.М.. Гемджян Э.Г., Володичева Е.М., Анчукова Л.В.. Фролова М.В., Меньшакова С.Н.. Осюнихина С.М., Машнина Н.Н., Войцеховский В.В., Филатова Е.А., Беляева С.С., Борисенкова Е.А., Верхогляд И.С., Мостовая В.З., Воронова Е.В., Лапин В.А., Гвоздарева А.С., Гриценко Т.А., Давыдова Ж.А., Калиновская Е.Ю., Цинченко Я.Д., Кириллова Е.Г., Капланов К.Д., Капорская Т.С., Киселева М.Я., Константинова Т.С., Ксензова Т.И., Шакиров И.И., Мартынова Е.В., Михалев М.А., Патраковва Е.В.,

Попова Н.Б., Поспелова Т.И., Рачкова Н.Н., Савинова М.Т., Самойлова О.С., Морозов Д.Н., Алексеева А.Н., Сычева Т.М., Тарасенкова Е.В., Савченко В.Г. Эпидемиология множественной миеломы в России (результаты многоцентрового межрегионального исследования). *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(1,прил.1):28.

2. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С., Рехтина И.Г., Дарская Е.И., Гальцева И.В., Капланов К.Д., Моторин Д.В., Самойлова О.С., Семочкин С.В., Скворцова Н.В., Соловьев М.В., Урнова Е.С., Савченко В.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология.* 2016; 61 (1,прил.2):2-24. https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-1
3. Dimopoulos M, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, Goldschmidt H, Joshua D, Orlowski R, Powles R, Vesole D, Garderet L, Einsele H, Palumbo A, Cavo M, Richardson P, Moreau P, San Miguel J, Rajkumar S, Durie B, Terpos E. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol*. 2016;34:1544-1557. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.0044
4. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol.* 2000; 65(3):175-181.
5. Ludwig H, Rauch E, Kuehr T, Adam Z, Weissmann A, Kasparu H, Autzinger E, Heintel D, Greil R, Poenisch W, Muldur E, Zojer N. Lenalidomide and dexamethasone for acute light chain-induced renal failure: a phase II study. *Haematologica*. 2014;100:385-391. https://doi.org/10.3324/haematol.2014.115204
6. Uttervall K, Duru A, Lund J, Liwing J, Gahrton G, Holmberg E, Aschan J, Alici E, Nahi H. The use of novel drugs can effectively improve response, delay relapse and enhance overall survival in multiple myeloma patients with renal impairment. *PLoS ONE*. 2014;9:e101819. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101819
7 Gonsalves W, Leung N, Rajkumar S, Dispenzieri A, Lacy M, Hayman S, Buadi F, Dingli D, Kapoor P, Go R, Lin Y, Russell S, Lust J, Zeldenrust S, Kyle R, Gertz M, Kumar S. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2015;5:e296. https://doi.org/10.1038/bcj.2015.20
8. Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD, Gertz MA, Lacy M, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Kyle RA, Leung N. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis*. 2012; 59(6):786-794. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.12.028
9. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Бирюкова Л.С. Диализзависимая почечная недостаточность у больных множественной миеломой: факторы обратимости. *Терапевтический архив*. 2015; 7:72-76.
10. Hutchison C, Heyne N, Airia P, Schindler R, Zickler D, Cook M, Cockwell P, Grima D. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3823-3828. https://doi.org/10.1093/ndt/gfr773
11. Ecotière L, Thierry A, Debiais-Delpech C, Chevret S, Javaugue V, Desport E, Belmouaz S, Quellard N, Kaaki S, Goujon J, Fermand J, Touchard G, Bridoux F. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;31:64-72. https://doi.org/10.1093/ndt/gfw056
12. Roussou M, Kastritis E, Migkou M, Psimenou E, Grapsa I, Matsouka C, Barmparousi D, Terpos E, Dimopoulos M. Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymph*. 2008;49:890-895. https://doi.org/10.1080/10428190801930506
13. Morabito F, Gentile M, Ciolli S, Petrucci M, Galimberti S, Mele G, Casulli A, Mannina D, Piro E, Pinotti G, Palmieri S, Catalano L, Callea V, Offidani M, Musto P, Bringhen S, Baldini L, Tosi P, Di Raimondo F, Boccadoro M, Palumbo A, Cavo M. Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma patients with renal impairment: a retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA. *European J Haematol*. 2010;84:223-228. https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2009.01385
14. Ludwig H, Adam Z, Hajek R, Greil R, Tothova E, Keil F, Autzinger E, Thaler J, Gisslinger H, Lang A, Egyed M, Womastek I, Zojer N. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2010;28:4635-4641. https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1238
15. Dimopoulos M, Richardson P, Schlag R, Khuageva N, Shpilberg O, Kastritis E, Kropff M, Petrucci M, Delforge M, Alexeeva J, Schots R, Masszi T, Mateos M, Deraedt W, Liu K, Cakana A, van de Velde H, San Miguel J. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) Is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA Study. *J Clin Oncol.* 2009;27:6086-6093. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.2232
16. Dimopoulos M, Roussou M, Gavriatopoulou M, Psimenou E, Eleutherakis-Papaiakovou E, Migkou M, Matsouka C, Mparmparousi D, Gika D, Kafantari E, Ziogas D, Fotiou D, Panagiotidis I, Terpos E, Kastritis E. Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis. *Am J Hematol*. 2016;91:499-502. https://doi.org/10.1002/ajh.24335
17. Scheid C, Sonneveld P, Schmidt-Wolf I, van der Holt B, Jarari L, Bertsch U, Salwender H, Zweegman S, Blau I, Vellenga E, Weisel K, Pfreundschuh M, Jie K, Neben K, van de Velde H, Duehrsen U, Schaafsma M, Lindemann W, Kersten M, Peter N, Hanel M, Croockewit S, Martin H, Wittebol S, Bos G, van Marwijk-Kooy M, Wijermans P, Goldschmidt H, Lokhorst H. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica*. 2013;99:148-154. https://doi.org/10.3324/haematol.2013.087585
18. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Варламова Е.Ю., Бирюкова Л.С. Сравнение эффективности бортезомибсодержащих программ в достижении раннего гематологического и почечного ответа у больных миеломной нефропатией с диализзависимой почечной недостаточностью. *Гематология и трансфузиология*. 2015;60(4):4-7.
19. Cohen Y, Joffe E, Benyamini N, Dimopoulos M, Terpos E, Trestman S, Held-Kuznetsov V, Avivi I, Kastritis E. Primary failure of bortezomib in newly diagnosed multiple myeloma — understanding the magnitude, predictors, and significance. *Leuk Lymph*. 2016;57:1382-1388. https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1121258
20. Dimopoulos M, Roussou M, Gkotzamanidou M, Nikitas N, Psimenou E, Mparmparoussi D, Matsouka C, Spyropoulou-Vlachou M, Terpos E, Kastritis E. The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. *Leuk*. 2012;27:423-429. https://doi.org/10.1038/leu.2012.182
21. Ludwig H, Kasparu H, Müldür E, Zojer N. Lenalidomide and dexamethasone for acute light chain-induced renal failure: a phase II study. *Haematologica*. 2015;100(3):385-391. https://doi.org/10.3324/haematol.2014.115204
22. Leung N, Gertz M, Zeldenrust S, Rajkumar S, Dispenzieri A, Fervenza F, Kumar S, Lacy M, Lust J, Greipp P, Witzig T, Hayman S,

Russell S, Kyle R, Winters J. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Intern*. 2008;73:1282-1288. https://doi.org/10.1038/ki.2008.108

23. Hutchison C, Bradwell A, Cook M, Basnayake K, Basu S, Harding S, Hattersley J, Evans N, Chappel M, Sampson P, Foggensteiner L, Adu D, Cockwell P. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Society Nephrol.* 2009;4:745-754. https://doi.org/10.2215/CJN.04590908
24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN GuidelinesTM) Multiple Myeloma Version 3.2016 http://www.NCCN.org
25. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, Voorhees P, Leleu X, Johnsen H, Streetly M, Jurczyszyn A, Ludwig H, Mellqvist U, Chng W, Pilarski L, Einsele H, Hou J, Turesson I, Zamagni E, Chim C, Mazumder A, Westin J, Lu J, Reiman T, Kristinsson S, Joshua D, Roussel M, O'Gorman P, Terpos E, McCarthy P, Dimopoulos M, Moreau P, Orlowski R, Miguel J, Anderson K, Palumbo A, Kumar S, Rajkumar V, Durie B, Richardson P. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2015;30:1005-1017. https://doi.org/10.1038/leu.2015.356
26. Petrucci M, Giraldo P, Corradini P, Teixeira A, Dimopoulos M, Blau I, Drach J, Angermund R, Allietta N, Broer E, Mitchell V, Bladé J. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013;160:649-659. https://doi.org/10.1111/bjh.12198
27. Knopf K, Duh M, Lafeuille M, Gravel J, Lefebvre P, Niculescu L, Ba-Mancini A, Ma E, Shi H, Comenzo R. Meta-Analysis of the efficacy and safety of bortezomib re-treatment in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma and Leuk*. 2014;14:380-388. https://doi.org/10.1016/j.clml.2014.03.005
28. San-Miguel J, Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, Harousseau J, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Neuwirth R, Boral A, Esseltine D, Anderson K. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia*. 2008;22:842-849. https://doi.org/10.1038/sj.leu.2405087
29. Bladé J, Sonneveld P, San Miguel JF, Sutherland HJ, Hajek R, Nagler A, Spencer A, Robak T, Cibeira MT, Zhuang SH, Harousseau JL, Orlowski RZ; Pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: Efficacy and safety in patients with renal function impairment. DOXIL-MMY-3001 Study Investigators. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008.8(6):352-355. https://doi.org/10.3816/CLM.2008.n.051
30. Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, Goldschmidt H, Zonder JA, de Castro CM, Masliak Z, Reece D, Olesnyckyj M, Yu Z, Weber DM.The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer*. 2010;116(16):3807-3814. https://doi.org/10.1002/cncr.25139
31. Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M, Beksaç M, Davies FE, Delforge M, Einsele H, Hajek R, Harousseau JL, da Costa FL, Ludwig H, Mellqvist UH, Morgan GJ, San-Miguel JF, Zweegman S, Sonneveld P;Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia*. 2011;25:749-760. https://doi.org/10.1038/leu.2011.3
32. Klein U, Neben K, Hielscher T, Heiss C, Ho AD, Goldschmidt H. Lenalidomide in combination with dexamethasone: effective regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma complicated by renal impairment. *Ann Hematol*. 2011; 90(4):429-439. https://doi.org/10.1007/s00277-010-1080-4
33. Zhou DB, Yu L, Du X, Jin J, Cai Z, Chen F, Ke X, Li X, Wu D, Meng F, Ai H, Zhang J, DeMarco D, Chen N, Mei J, Wang J, Hou J.Lenalidomide plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed or refractory multiple myeloma and renal impairment. *Int J Hematol*. 2015;101(6):569-577. https://doi.org/10.1007/s12185-015-1771-7
34. João C, Freitas J, Gomes F, Geraldes C, Coelho I, Neves M, Lúcio P, Esteves S, Esteves GVLenalidomide is effective and safe for the treatment of patients with relapsed multiple myeloma and very severe renal impairment. *Ann Hematol*. 2016;95(6):931-936. https://doi.org/10.1007/s00277-016-2662-6

Поступила 14.09.16

Приложение

Уровни доказательности и категории рекомендаций [3]

Уровень	Вид доказательств
Ia	Доказательства на основе метаанализа нескольких рандомизированных, контролируемых исследований с хорошим дизайном.
Ib	Доказательство на основе одного рандомизированного контролируемого исследования
IIa	Доказательство на основе одного нерандомизированного исследования с хорошим дизайном, включая II фазу испытаний
IIb	Доказательства на основе других исследований с хорошим дизайном, квазиэкспериментальных (в том числе исследований без планируемого вмешательства, включая наблюдательные исследования)
III	Доказательства на основе как неэкспериментальных описательных исследований с хорошим дизайном, так и нерандомизированных, контролируемых исследований отдельных групп, или рандомизированных контролируемых исследований или исследований II фазы, опубликованных только в виде абстракта
IV	Доклад экспертной комиссии или мнение и/или клинический опыт уважаемых авторов
Категории	
A	Доказательство уровня 1a или 1b
B	Доказательство уровня IIa, IIb, III
C	Доказательство уровня IV